

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Verlauf der intraokularen Entzündung in Augen mit einem
Aderhautmelanom innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung
mittels Protonen und Ruthenium-106-Applikator**

—
Flaremeterwert als neuer Prognosemarker?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Meißner

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen	VI
Abstract	VIII
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Aderhautmelanom - Ursachen und Folgen der begleitenden intraokularen Entzündung	2
1.2 Ausführlichere Informationen zur Behandlung des Aderhautmelanoms.....	7
1.2.1 Enukleation.....	7
1.2.2 Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator	7
1.2.2.1 <i>Physikalische Grundlagen zur Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator.....</i>	<i>7</i>
1.2.2.2 <i>Welche Tumore können mittels Ruthenium-106-Applikator bestrahlt werden?.....</i>	<i>8</i>
1.2.2.3 <i>Ablauf der Bestrahlung mit einem Ruthenium-106-Applikator.....</i>	<i>8</i>
1.2.3 Protonenbestrahlung	10
1.2.3.1 <i>Physikalische Grundlagen zur Protonenbestrahlung.....</i>	<i>10</i>
1.2.3.2 <i>Welche Aderhautmelanome können mittels Protonenbestrahlung behandelt werden?.....</i>	<i>10</i>
1.2.3.3 <i>Ablauf der Bestrahlung mittels Protonen</i>	<i>11</i>
1.2.4 Supportive Behandlungen nach der Bestrahlung	15
1.2.4.1 <i>Endodrainage.....</i>	<i>15</i>
1.2.4.2 <i>Endoresektion.....</i>	<i>16</i>
1.2.4.3 <i>Katarakt-Operation</i>	<i>18</i>
1.2.4.4 <i>Transpupillare Thermotherapie.....</i>	<i>18</i>
1.2.5 Strahlenretinopathie und Strahlenmakulopathie	18
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Promotionsarbeit.....	22

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK	25
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	26
2.2 Material und verwendete diagnostische Verfahren	27
2.2.1 Patientenbefunde.....	27
2.2.2 Laser Flare-Cell Meter.....	29
2.2.2.1 Technische Grundlagen zur Messung.....	29
2.2.2.2 Was misst das Laser Flare-Cell Meter?.....	29
2.2.2.3 Standardisierung der Messung und mögliche Fehlerquellen.....	30
2.2.3 Optische Kohärenztomographie und Infrarotaufnahme	30
2.2.4 Fundusautofluoreszenz	32
2.2.5 Fundusfotografie.....	32
2.2.6 Fluoreszenzangiographie	33
2.2.7 Ultraschalldiagnostik	34
2.2.8 Diaphanoskopie	35
2.2.9 Bulbus-Achsenlängen-Messung	36
2.3 Verwendete Methoden zur Auswertung.....	36
2.3.1 Gruppierungsarten von Tumorcharakteristika	36
2.3.1.1 Tumorvolumen	36
2.3.1.2 Tumorprominenz	37
2.3.1.3 Tumorbasis.....	37
2.3.1.4 Tumorage	38
2.3.1.5 Internationale Klassifikation von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen ..	38
2.3.1.6 Ziliarkörperbeteiligung.....	39
2.3.2 Statistische Methoden	39
2.3.2.1 Verwendete statistische Tests.....	39
2.3.2.2 Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten	41
2.3.2.3 Umgang mit Visusangaben.....	47

3. ERGEBNISSE	49
3.1 Zentrale Ergebnisse im Überblick	50
3.2 Vergleich der Bestrahlungsarten: Protonen und Ruthenium-106.....	55
3.3 Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung.....	62
3.4 Einfluss einer Operation auf den Flaremeterwert	75
3.5 Makulaödem und Flaremeterwert.....	86
3.6 Flaremeterwert als Indikator für eine Strahlenretinopathie?	92
3.7 Kurze Zusammenfassung des Ergebnisteils.....	99
4. WISSENSCHAFTLICHE DISKUSSION	101
4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Wissenschaft	102
4.1.1 Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und (veränderten) Tumorcharakteristika	102
4.1.2 Vergleich der Bestrahlungsarten	109
4.1.3 Postoperative Flaremeterwerte	111
4.1.4 Ursachenanalyse für das Auftreten eines Makulaödems	112
4.1.5 Strahlenretinopathie und Flaremeterwert.....	115
4.2 Anwendungsmöglichkeiten im klinischen Alltag	117
4.3 Kritische Reflexion der Arbeit.....	119
4.4 Künftige Untersuchungen bezüglich des Flaremeterwertes in Augen mit einem Aderhautmelanom	122
5. Abbildungsverzeichnis.....	125
6. Tabellenverzeichnis	129
7. Literaturverzeichnis	131
8. Eidesstattliche Versicherung	139
9. Lebenslauf	141
10. Publikationsliste.....	143
11. Danksagung.....	145

Verwendete Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance)
AUC	Fläche unter der Kurve bei ROC-Kurve (Englisch: area under curve)
bFGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor
CCR7	Chemokin Rezeptortyp 7
CD68+	Cluster of Differentiation (CD), Gruppe 68+
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume entspricht dem Zielvolumen für die Bestrahlung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
EGF	epidermal growth factor
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluoreszenzangiographie
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GG	Greenhouse-Geisser
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
Gy	Cobalt-Gray-Äquivalent
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN- γ	Interferon-gamma
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL-1 β	Interleukin 1-beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IOL	intraokular Linse
IP-10	Interferon-gamma induziertes Protein, 10 Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LFCM	Laser Flare-Cell Meter
logReg	binär logistische Regression
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
MeV	Megaelektronenvolt

MHz	Megahertz
MIF	Makrophagen-Migrationsinhibitionsfaktor
MIP-1 α	Macrophage inflammatory protein 1 α
mlogReg	multiple binär logistische Regression
μm	Mikrometer
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
mW	Milliwatt
MWUT	Mann-Whitney-U-Test
NGF- β	Nervenwachstumsfaktor- β
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomografie
OCTOPUS	Ocular Tumour Planning Utilities
PD-1	programmiertes Zelltod-Protein
ph/ms	Photon Anzahl pro Millisekunde
PBT	Protonenbestrahlung (proton beam therapy)
PlGF1	placental growth factor-1
PLGF	platelet-derived growth factor
ppV	pars-plana-Vitrektomie
rmANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung (rm = repeated measures)
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RPE	retinales Pigmentepithel
SRK <i>oder</i> ρ	Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient
sVEGFR-1	Rezeptor für vascular endothelial growth factor
TGF- β	Transforming growth factor β
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TTT	Transpupillare Thermotherapie
utT	ungepaarter t-Test
VCAM-1	vaskuläres Adhäsionsmolekül-1
VEGF	vascular endothelial growth factor
verb-tT	t-Test für verbundene Stichprobe
vWT	verbundener Wilcoxon-Test
vs.	versus
$\chi^2\text{T}$	Chi-Quadrat-Test

Verlauf der intraokularen Entzündung in Augen mit einem Aderhautmelanom innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung mittels Protonen und Ruthenium-106-Applikator – Flaremeterwert als neuer Prognosemarker?

Friederike Meißner

Abstract

Hintergrund

Intraokulare Entzündungen führen zu einer Schädigung der Blut-Kammerwasser-Schranke. Dadurch gelangen Zytokine, Proteine und Entzündungszellen in das Kammerwasser und führen zu einer Eintrübung. Mittels Laser Flare-Cell Meter kann der Proteingehalt in der Vorderkammer nicht-invasiv objektiv gemessen werden. Dies ermöglicht Rückschlüsse auf die Schwere der intraokularen Entzündung. Ziel dieser Arbeit ist es, ein objektiveres Verständnis für den erhöhten intraokularen Reizzustand in Augen mit einem Aderhautmelanom zu erhalten und Risikofaktoren für die Entwicklung von Komplikationen zu erkennen.

Methode

Der intraokulare Reiz wurde bei 71 Aderhautmelanom-Patienten mit dem Laser Flare-Cell Meter (KOWA FM-7000) vor sowie mehrmals innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung bestimmt. Bei 60 Patienten mit Protonenbestrahlung erfolgten $4,6 \pm 1,0$ und bei 11 Patienten nach Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator erfolgten $3,1 \pm 0,8$ Messungen. Neben Informationen zur Bestrahlungsplanung flossen Untersuchungsbefunde vor und im Verlauf nach der Bestrahlung in die Auswertung ein.

Ergebnisse

Patienten beider Bestrahlungsarten unterschieden sich bei einer Tumorprominenz $< 6,0$ mm nicht hinsichtlich der Höhe des initialen Flaremeterwertes ($p=0,470$; Mann-Whitney-U-Test). Im Verlauf kam es nach einer Brachytherapie tendenziell zu einem Rückgang der Flaremeterwerte während diese nach Protonenbestrahlung anstiegen ($p=0,179$; rmANOVA).

Nach Protonenbestrahlung: Der Ausgangs-Flaremeterwert korrelierte mit dem Tumolvolumen ($\rho=0,488$; $p<0,001$) und der Tumorprominenz ($\rho=0,530$; $p<0,001$). Zur Jahreskontrolle zeigten Augen mit starker Verringerung der Tumorprominenz hohe Flaremeterwerte ($\rho=0,521$; $p=0,003$).

Eine Klassifikation in T3/T4 ging im Verlauf mit steigenden Flaremeterwerten einher ($p=0,018$; rmANOVA) und erforderte häufig eine pars-plana-Vitrektomie (ppV) (Odds Ratio: 100,0; $p<0,001$; multivariate logistische Regression).

Eine ppV verursachte unabhängig vom Tumolvolumen langfristig erhöhte Flaremeterwerte ($p=0,065$; rmANOVA) und führte bei 30,6 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten zu einem Makulaödem.

Zum Zeitpunkt eines neuen Makulaödems oder einer Strahlenretinopathie waren die Flaremeterwerte um $41,4\pm 50,6$ ph/ms bzw. $38,5\pm 46,9$ ph/ms gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ($p = 0,020$ und $p = 0,003$; Wilcoxon-Test). Eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie führte unabhängig der Tumorgröße zu steigenden Flaremeterwerten ($p=0,512$; rmANOVA).

Als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie zeigte sich ab der 6-Monatskontrolle ein gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 10 ph/ms angestiegener Flaremeterwert (Odds Ratio: 32,258; $p=0,002$; multivariate logistische Regression).

Schlussfolgerung

Die Höhe und der Verlauf der Flaremeterwerte wird durch diverse Tumorcharakteristika, die Bestrahlungsart sowie auftretende Ereignisse (Tumorabbau, ppV, Makulaödem, Strahlenretinopathie) bedingt. Im Verlauf hohe oder ansteigende Flaremeterwerte sollten immer zu einer detaillierten Untersuchung ggf. mit Fluoreszenz-Angiographie führen.

Course of the intraocular inflammation in eyes with a choroidal melanoma (CM) within one year after irradiation treatment with proton beam therapy (PBT) or ruthenium plaque (Ru) – aqueous flare as a new prognostic marker?

Friederike Meißner

Abstract

Background

Intraocular inflammation causes a disruption of the blood-aqueous-barrier. Subsequently, cytokines, proteins and inflammatory cells obscure the aqueous humor. Using Laser-Flare-Cell-Meter (LFCM) the protein concentration in the anterior chamber can be measured non-invasively and objectively allowing conclusions regarding the gravity of the inflammation. The purpose of this study is to gain an objective understanding of the increased inflammation in eyes with a CM and to detect risk factors for the development of complications.

Methods

The intraocular inflammation was measured in 71 CM-patients (60 PBT: $4,6 \pm 1,0$ and 11 Ru: $3,1 \pm 0,8$ measurements) with LFCM (KOWA FM-7000) before and repeatedly within the first year after irradiation treatment. Besides information from the irradiation protocol, findings from before and after irradiation were used in the analysis.

Results

The initial flare value (FV) of patients with a CM of $<6.0\text{mm}$ was similar between the two groups of irradiation treatment ($p=0.470$; Mann-Whitney-U-Test). Over time there was a small decrease after Ru while rising inflammation after PBT ($p=0.179$; rmANOVA).

After PBT: The initial FV correlated with tumor volume ($\rho=0.488$; $p<0.001$) and height ($\rho=0.530$; $p<0.001$). At 1-year-check-up eyes with a strong reduction in tumor height showed high FV ($\rho=0.521$; $p=0.003$).

A classification into T3/T4 led to increasing FV over time ($p=0.018$; rmANOVA) and required more frequently a pars-plana-Vitrektomie (Odds Ratio: 100,0; $p<0.001$; multivariate logistic regression (mlogReg)). This surgery caused long-lasting elevated FV independent of tumor volume ($p=0,065$; rmANOVA) and provoked in 30.6% a macular edema within 3 months.

On occurrence of a macula edema or a treatment needing radiation retinopathy the FV were 41.4 ± 50.6 ph/ms and 38.5 ± 46.9 ph/ms respectively above the initial FV ($p=0.020$ and $p=0.003$;

Wilcoxon-Test). A radiation retinopathy led to increasing FV independent of tumor size ($p=0.512$; rmANOVA).

An important risk factor for the development of a radiation retinopathy was a FV that was increased by ≥ 10 ph/ms starting at the 6-months-check-up in comparison to the initial FV (Odds Ratio: 10.989; $p=0.034$; mlogReg).

Conclusion

The height and the course of the FV is determined by multiple tumor characteristics, the type of irradiation treatment and occurring events (tumor atrophy, ppV, macular edema, radiation retinopathy). High FV or a considerable rise should prompt a detailed examination if applicable with a fluorescence angiography.

1. EINLEITUNG

1.1 Aderhautmelanom - Ursachen und Folgen der begleitenden intraokularen Entzündung	2
1.2 Ausführlichere Informationen zur Behandlung des Aderhautmelanoms.....	7
1.2.1 Enukektion.....	7
1.2.2 Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator.....	7
1.2.2.1 <i>Physikalische Grundlagen zur Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator.....</i>	7
1.2.2.2 <i>Welche Tumore können mittels Ruthenium-106-Applikator bestrahlt werden?.....</i>	8
1.2.2.3 <i>Ablauf der Bestrahlung mit einem Ruthenium-106-Applikator.....</i>	8
1.2.3 Protonenbestrahlung.....	10
1.2.3.1 <i>Physikalische Grundlagen zur Protonenbestrahlung.....</i>	10
1.2.3.2 <i>Welche Aderhautmelanome können mittels Protonenbestrahlung behandelt werden?.....</i>	10
1.2.3.3 <i>Ablauf der Bestrahlung mittels Protonen</i>	11
1.2.4 Supportive Behandlungen nach der Bestrahlung	15
1.2.4.1 <i>Endodrainage.....</i>	15
1.2.4.2 <i>Endoresektion.....</i>	16
1.2.4.3 <i>Katarakt-Operation.....</i>	18
1.2.4.4 <i>Transpupillare Thermotherapie.....</i>	18
1.2.5 Strahlenretinopathie und Strahlenmakulopathie	18
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Promotionsarbeit.....	22

1. Einleitung

1.1 Aderhautmelanom - Ursachen und Folgen der begleitenden intraokularen Entzündung

Aderhautmelanome sind mit einer Inzidenz von 6-7 Fällen pro 1.000.000 Einwohner und Jahr die häufigsten primär malignen intraokularen Tumore (1). Sie gehen von den Melanozyten aus (2), sind funduskopisch meist als bräunliche, scharf begrenzte Läsionen mit Orange Pigment erkennbar, stellen sich im Ultraschall oft pilzförmig mit einem niedrigreflektiven Binnenecho dar und zeigen in der optischen Kohärenztomographie (OCT) meist subretinale Flüssigkeit über dem Tumorbukel (3).

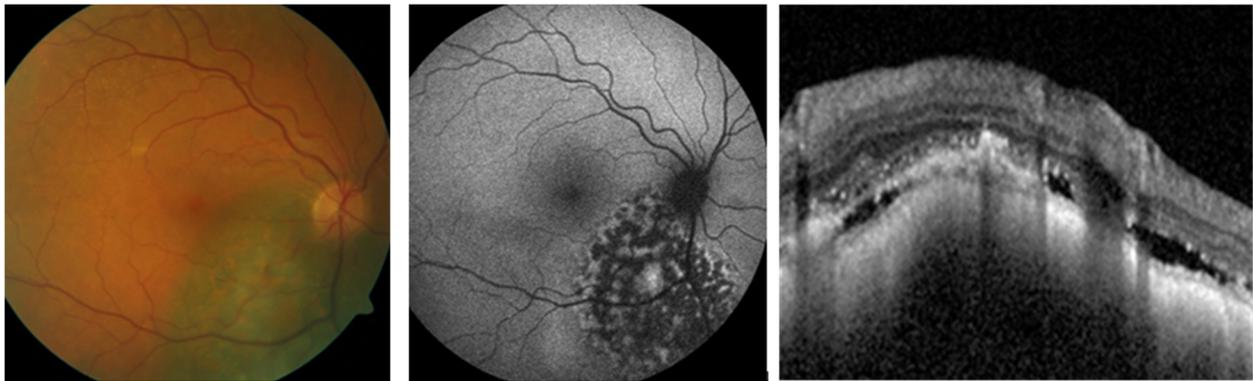


Abbildung 1: Fundusfoto, Fundusautofluoreszenz-Aufnahme und OCT-Schnitt eines Patienten mit einem parapapillären Aderhautmelanom

Aderhautmelanome wachsen symptomlos und sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist bereits recht groß (Prominenz: 5,5 mm, Basis-Durchmesser: 11,3 mm (4)). Trotz Behandlung treten im Verlauf von 10 Jahren in 25–34 % der Fälle hämatogen bedingte Fernmetastasen auf (4, 5), welche vorrangig primär in der Leber vorkommen und die Überlebensprognose im Median auf unter 6 Monate reduzieren (5). Das Metastasierungsrisiko ist abhängig von der genetischen Veränderung der Tumorzellen. Insbesondere steigt bei Verlust des 3. Chromosoms (Monosomie 3) das Metastasierungsrisiko an in Abhängigkeit des prozentual betroffenen Anteils der Tumorzellen (6, 7). Aber auch weitere genetische Risikofaktoren wie beispielsweise Gewinn von Chromosom 6p, Chromosom 8q oder Verlust von Chromosom 6q sind bekannt, haben jedoch einen etwas geringeren Effekt (6). Die primäre Therapie mit Enukleation versus Bestrahlung mittels Protonen oder Brachytherapie beeinflusst die Metastasierungsrate nicht (8, 9). Aufgrund der Seltenheit von Aderhautmelanomen werden diese in Tumorzentren behandelt. Postoperativ

und auch zwischenzeitlich ist der niedergelassene Augenarzt herausgefordert den Befund zu kontrollieren. Aderhautmelanome reagieren jedoch auf eine Bestrahlung mit einem Anstieg der intraokularen Entzündung (10-12), wodurch normale Standardbehandlungs- und Kontroll-schemata nach Operationen unzureichend sind. Als Folge der Inflammation können Verklebungen der Iris mit der Linse, sogenannte hintere Synechien (13), die Beurteilung der Netzhaut und des Tumors erschweren oder sogar zu einem schmerzhaften Sekundärglaukom bei Iris bombata führen. Schlimmstenfalls können ausgeprägte Neovaskularisationen der Iris, des Kammerwinkels und der Netzhaut bei nicht behandelter retinaler Ischämie eine Entfernung des Augapfels notwendig machen (14, 15). Die Behebung dieser doch vermeidbaren Komplikationen ist aufwendig und teilweise nicht zufriedenstellend möglich, sodass die Lebensqualität der Patienten darunter leidet. Außerdem führt die inadäquate Behandlung des Entzündungsreizes langfristig betrachtet zu mehr beruflichen Krankheitsausfällen, da ein Aderhautmelanom im Durchschnitt mit 58 Jahren (Altersspanne 5–99 Jahre) auftritt (4). Zudem ist bei einer einseitigen, nicht medikamentös behandelbaren, chronischen Uveitis an ein Maskerade-Syndrom bei peripher gelegnem Aderhautziliarkörpermelanom zu denken (16, 17).

Im Gegensatz zu Tumorgesunden Augen sind in Aderhautmelanom-Augen viele proinflammatorische und angiogenetische Zytokine erhöht (18-20). Zwischen den nachstehend aufgelisteten Zytokinen konnte sogar ein Zusammenhang mit der Tumorprominenz nachgewiesen werden: IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , GCSF, IFN- γ , TNF- α , RANTES und VEGF (21) sowie mit PLGF (22). Jehs et al. (23) untersuchten die Genexpression durch aktivierte T-Zellen in Aderhautmelanomzellen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass aktivierte T-Zellen durch ihre Zytokine über eine Änderung von Gen-Transkription wahrscheinlich aktiv die Inflammation im und um den Tumor bewirken. Die Expression des Chemokin Rezeptors CCR7 und das Vorkommen vieler Tumor-assoziiertes Makrophagen (CD68+) wurde sogar mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang gebracht (24, 25).

Außerdem konnte in einem Uveitis-Maus-Modell die Auswirkung von Melanin an der Erhöhung einer Entzündung nachgewiesen werden (26). Eine andere Forschergruppe berichtete, dass ein retinales Pigmentepithel-Proteinfragment als Autoantigen an der Entstehung einer autoimmunen Uveitis anterior in Ratten mitwirkt (27).

Tumorgefäße und auch andere retinale Gefäße sind bzw. können durch die Aderhautmelanom bedingte Ausschüttung von Zytokinen verändert werden (28, 29). Insbesondere der vascular endothelial growth factor (VEGF), wessen Konzentration sogar mit der Tumorprominenz assoziiert ist (21, 22), verändert das pro- und antiangiogenetische Gleichgewicht (30, 31). Klinisch

führen die Zytokine zu einer erhöhten Permeabilität mit Austritt von Flüssigkeit und darin enthaltenen Proteinen aus den Tumorzellen und Gefäßen in das umliegende Gewebe.

Viele Augenärzte wissen durch die Behandlung von Uveitis-Patienten um den Zusammenhang zwischen Entzündung und zusammengebrochener Blut-Retina- bzw. Blut-Kammerwasser-Schranke und berücksichtigen dies bei der Planung, Durchführung und Nachbetreuung von Operationen. In Uveitis-Zentren wird zur Therapieüberwachung selbst von erfahrenen Spezialisten das Laser Flare-Cell Meter zur genaueren Beurteilung des Vorderkammerreizes zu Hilfe gezogen (32), da interindividuell die Eingruppierung des Reizzustandes variiert (33).

Sawa et al. (34) entwickelten 1988 das Laser Flare-Cell Meter zur objektiven in-vivo Quantifizierung des Proteingehalts in der Vorderkammer. Multiple Studien haben die Validität und Reproduzierbarkeit dieses Messverfahrens bestätigt (35-37) und teilweise die Übereinstimmung mit laborchemischen Befunden aus Vorderkammerpunktionen direkt nachgewiesen (36-39). Ein Anstieg des Flaremeterwertes um 5–7 ph/ms wird klinisch als signifikant eingeordnet (35, 38). Bei Uveitis-Patienten ist ein Flaremeterwert von ≥ 20 pu/ms vor Behandlungsbeginn laut Holland (40) stark mit einer Visus-bedrohenden Komplikation oder der Ausbildung von hinteren Synechien assoziiert.

Augen mit einem Aderhautmelanom haben bei Diagnosestellung im Durchschnitt einen Flaremeterwert von 17,1–20,9 ph/ms (41-43), wogegen gesunde Augen Werte um 3,99–7,45 ph/ms aufweisen (34, 41-44). Die Höhe des Flaremeterwertes korreliert mit der Tumorprominenz (41, 43, 45) und dem Tumolvolumen (43, 45). Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen Flaremeterwert, Tumorprominenz und Nekroseanteil im Tumorgewebe sowie zwischen Flaremeterwert und Lymphozyten im Tumor, welche anhand enukleierter Augen nachgewiesen wurden (41). Der intraokulare Reiz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird klinisch oft unterschätzt (46). Ob bereits der Flaremeterwert vor einer Bestrahlung ähnlich den Uveitis-Ergebnissen eine wichtige prognostische Wirkung hat, ist noch unklar.

Zum Verlauf der intraokularen Entzündung nach einer Bestrahlung gibt es nur wenige Daten. Klinischen Charakteristika zufolge zeigten nach einer Protonenbestrahlung 13 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren zeitweise im Aderhautmelanom-Auge einen Vorderkammerreiz und innerhalb von 5 Jahren 28 % der Patienten, wobei dieser bereits vereinzelt kurz vor Ende des ersten Jahres auftrat (13). Diese Auswertung erfolgte jedoch retrospektiv nach Aktenlage. Als Ursache wurde ein Zusammenhang mit der erhöhten Entzündungsreaktion während des Abbaus

von nekrotischen Tumorzellen (11) und der klinisch meist erst zwölf Monate nach Bestrahlung erkennbaren Abnahme der Tumorgöße diskutiert (47). Allerdings zeigten Gragoudas et al. (12), dass histopathologisch mit zunehmend größerem Abstand zur Bestrahlung (Zeitraum: 1 Monat bis 8 Jahre) die Inflammation in Aderhautmelanom-Augen rückläufig ist, wohingegen eine Nekrose der Tumorzellen und Gefäßveränderungen frühzeitig auftreten und konstant vorhanden sind. Dagegen existiert eine ältere Fallserie von Seddon et al. (10), in der in drei innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung enukleierten Aderhautmelanom-Augen eine zunehmende Entzündungsreaktion und Nekroserate beschrieben wird. Es stellt sich daher die Frage, ob genauere Messungen des Vorderkammerreizes mittels Laser Flare-Cell Meter die histologischen Befunde untermauern können.

In der Arbeit von Hager et al. (43) wurde bei 26 Patienten mit einem Aderhautmelanom einmalig in einem Zeitraum von 7 bis 420 Tage nach einer Protonenbestrahlung der Vorderkammerreiz mittels Laser Flare-Cell Meter gemessen. Dabei wurde jedoch nicht auf eine Veränderung der Tumorprominenz eingegangen, sodass keine Rückschlüsse auf Assoziationen mit histologischen Befunden möglich sind. In einem Fallbericht von Nguyen et al. (48) wurde mehrmals der Flaremeterwert im Verlauf von 2 bzw. 2,5 Jahre nach einer Bestrahlung mit einem Jod-125-Applikator in zwei Aderhautmelanom-Patienten gemessen. Innerhalb eines Jahres nahm die Tumorprominenz in beiden Patienten ab, die Flaremeterwerte waren in einem Patienten weiter angestiegen und im anderen Patienten abgefallen (48), sodass weiterhin der Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und Flaremeterwert unklar ist.

Mit Ruthenium-106 können aufgrund der physikalischen Gegebenheiten nur kleine und mittelgroße Aderhautmelanome (maximale Prominenz ≤ 6 mm, maximale Tumorbasis ≤ 15 mm) (49, 50) bestrahlt werden. Über den anschließenden Verlauf der intraokularen Inflammation gibt es nur eine Arbeit von Lee et al. (51). Knapp 5 Tage (117 ± 38 Stunden) nach einer Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikator und kombinierter transpupillärer Thermotherapie war die Konzentration der Zytokine IL-6, IL-8 und IL-1 β im Kammerwasser deutlich angestiegen (51). Dies untermauert die histologischen Befunde von Seddon et al. (10).

Supportive Folgeeingriffe werden in der Literatur seltener nach einer Brachytherapie als nach einer Protonenbestrahlung erwähnt. Ob dies durch einen geringeren Entzündungsreiz aufgrund der anderen Bestrahlungsart oder alleine durch die durchschnittlich kleinere Tumorgöße bedingt ist, wurde noch nicht analysiert. Unklar ist auch, ob beispielsweise eine pars-plana-Vitrektomie mit Endodrainage oder Tumorendoresektion (Einzelheiten dazu im Abschnitt 1.2.4) den Flaremeterwert langfristig gesehen verändern.

Die Brachytherapie von Aderhautmelanomen wird in Deutschland an 14 Kliniken durchgeführt (Berlin, Dessau, Dresden, Erlangen, Essen, Freiburg, Göttingen, Hamburg, Köln, Leipzig, München, Rostock, Tübingen, Würzburg). Die Protonenbestrahlung ist deutlich kostenintensiver und einzig in Berlin bzw. in ganz Europa nur an 6 Standorten möglich (Berlin/Deutschland, Nice/Frankreich, Orsay/Frankreich, Krakau/Polen, Villingen/Schweiz, Liverpool/Großbritannien). Vor diesem Hintergrund sehen Augenärzte an der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin viele relativ große Aderhautmelanome oder zentral, parapapillär gelegene Aderhautmelanome, welche einer Brachytherapie nicht zugänglich sind.

Nach einer Bestrahlung im Kopf oder Augenbereich (detaillierte Erklärung der Bestrahlungsarten siehe Abschnitt 1.2.2 und 1.2.3) kann sich aufgrund einer radiogenen Mikroangiopathie eine Strahlenretinopathie (52, 53) mit zusammengebrochener Blut-Retina-Schranke ausbilden. Durch die so entstandene erhöhte Permeabilität dringen Flüssigkeit und darin gelöste Proteine aus den retinalen Gefäßen in die umliegende Netzhaut ein. Es kommt zu Fleckblutungen und über die Zeit treten sichtbare, gelbliche Lipidablagerungen auf (52, 53). Zusätzlich können durch Gefäßokklusion sogenannte „ghost vessels“ entstehen und im Versorgungsgebiet zu einer Netzhautischämie führen (52, 53). Pathophysiologisch führt die Hypoxie in den Aderhautmelanomzellen zu einer Hochregulation von mehreren proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise VEGF, PLGF, TGF- β und ICAM1 (54). Diese sowie der erhöhte Abbau von nekrotischen Tumorzellen nach einer Bestrahlung (11) fördern die Entzündungsreaktion weiter.

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich ebenfalls um eine Mikroangiopathie mit geschädigter Blut-Retina-Schranke (55). Der Schweregrad der diabetischen Retinopathie konnte in mehreren Studien mit der Höhe des Flaremeterwertes assoziiert werden (56-58). Der in Aderhautmelanom-Augen wichtige proangiogenetische Faktor VEGF ist bei Diabetikern mit dem diabetischen Makulaödem verbunden (59). Auch zwischen retinalem Venenast- bzw. Zentralvenenverschluss und Flaremeterwert ist ein signifikanter Zusammenhang bekannt (60). Trotz ähnlichen zugrunde liegenden Pathomechanismen existieren für die Strahlenretinopathie und Strahlenmakulopathie keine diesbezüglichen Untersuchungen. Vorteilhaft wäre es, wenn künftig die Höhe des Flaremeterwertes bereits erkennen lässt, welche Patienten eine genauere Diagnostik mittels Fluoreszenzangiographie benötigen. Dadurch ließe sich einerseits eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie vor dem Auftreten von Komplikationen detektieren und andererseits kann der Zeit- und Personalaufwand für Fluoreszenzangiographien zu festen Kontrollzeitpunkten verringert werden.

Insgesamt betrachtet ist der Verlauf der intraokularen Entzündung in bestrahlten Aderhautmelanom-Augen zu wenig standardisiert untersucht und der Flaremeterwert bisher nicht als potentieller Prognose- oder Risikomarker analysiert worden.

1.2 Ausführlichere Informationen zur Behandlung des Aderhautmelanoms

1.2.1 Enukleation

Die Prognose für Patienten mit einem Aderhautmelanom ist gleich, egal ob das betroffene Auge primär enukleiert oder bestrahlt wird (8, 9). Allerdings ist ein Augenerhalt bei sehr großen Tumoren auch trotz einer Bestrahlung oft nicht möglich, da in diesen Fällen das Risiko und die Folgen möglicher Sekundärkomplikationen nicht beherrschbar sind oder aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten nicht behandelt werden können (61).

Die Enukleation wird standardmäßig stationär in Vollnarkose durchgeführt. Während der Operation wird die Konjunktiva und die Tenon am Limbus vom Bulbus entfernt, die extraokularen Muskeln am Ansatz abgetrennt und der Nervus opticus möglichst weit proximal durchtrennt, um insbesondere bei Papillen nahen Tumoren eine eventuelle Optikusinfiltration mit zu entfernen. Nach Einsetzen eines Hydroxylapatit-Implantats geeigneter Größe werden die geraden Augenmuskeln kreuzartig davor miteinander vernäht, um das Implantat an seiner Position zu halten. Anschließend werden die Tenon und darauffolgend die Konjunktiva mittels Naht verschlossen und eine Illigschale als vorübergehender Platzhalter eingesetzt. Diese kann nach Abheilung und Rückgang der Schwellung gegen eine Augenprothese ausgetauscht werden, sodass ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis erzeugt werden kann.

1.2.2 Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator

1.2.2.1 Physikalische Grundlagen zur Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator

Ruthenium ist ein seltenes hartes Edelmetall mit weiß-silbriger Färbung. Bei der Kernspaltung entsteht neben anderen Isotopen viel Ruthenium-106, welches beim Zerfall radioaktive β -Strahlen aussendet. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit von 330 Tagen, sowie der β -Zerfallsenergie von 3,54 MeV kann Ruthenium-106 für 1-2 Jahre zur Bestrahlung von Tumoren

verwendet werden (49). In der Augenheilkunde werden Ruthenium-106-Applikatoren verschiedener Größen und Formen genutzt, um möglichst viele Aderhautmelanome bestrahlen zu können. Dabei wird ein Sicherheitsabstand von einem Millimeter angestrebt, wobei gesundes Gewebe möglichst ausgespart werden sollte. Die leicht konkave Form der Strahlenträger ermöglicht ein dichtes Aufliegen auf den Bulbus, weshalb man auch von einer Brachytherapie spricht. Nur auf der Innenseite des Applikators befindet sich das niederenergetisch strahlende Ruthenium-106. In bestrahlten Zellen kommt es durch Bildung freier Radikale zu Veränderungen der DNA mit Strangbrüchen. Versagen die Reparaturmechanismen, ist die Zelle teilungsunfähig und ein weiteres Tumorwachstum unmöglich (62).

Neben der Wahl der richtigen Applikatorgröße und -form spielt das Alter des Strahlenträgers und damit seine Emissionsenergie eine Rolle für die Berechnung der Liegedauer des Applikators. Wird eine Skleradosis von 1.000 Gy überschritten, kann die Sklera im Verlauf einschmelzen (49). Gleichzeitig muss jedoch an der Tumorspitze eine Dosis von 80-100 Gy erreicht werden. Die Kalkulationen für Aderhautmelanom-Patienten der Augenklinik der Charité erfolgen durch die Strahlenphysiker von BerlinProtonen am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie der Charité.

1.2.2.2 Welche Tumore können mittels Ruthenium-106-Applikator bestrahlt werden?

Aufgrund der möglichen Eindringtiefe der Strahlung und der erhältlichen Größen der Applikatoren können nur Patienten, deren Aderhautmelanom eine Prominenz von 6,0 mm und eine Tumorbasis von 15,0 mm nicht überschreitet, mit einem Ruthenium-106-Applikator behandelt werden (49, 50). Allerdings wird auch bei Applikatoren mit einer Aussparung für den Nervus opticus dieser durch Streustrahlen geschädigt und es kommt im Verlauf zu einer dauerhaften Visusminderung. Ebenfalls kann die Sehschärfe nach einer Brachytherapie eines parazentral gelegenen Aderhautmelanoms abfallen aufgrund der entstehenden Strahlennarbe, welche möglicherweise in die Makula reicht. Beides führt zu einem unzufriedenstellenden Ergebnis für den Patienten.

1.2.2.3 Ablauf der Bestrahlung mit einem Ruthenium-106-Applikator

Nach vorheriger Auswahl und Berechnung von Applikatorgröße und Liegedauer wird in Vollnarkose unter stationären Bedingungen der Applikator auf die Sklera aufgenäht. Mitunter müssen dabei auch extraokulare Muskeln abgetrennt werden. Funduskopisch oder mittels

Diaphanoskopie wird die korrekte Lage kontrolliert. Eine nicht exakte Lage des Applikators erhöht das Risiko von Randrezidiven. Die Bindehaut wird am Ende der Operation vorübergehend zugenäht. Ist die Bestrahlungsdauer beendet, wird der Applikator in Lokal- oder Vollnarkose entfernt, eventuell abgetrennte Muskeln wieder an ihren Ansätzen am Bulbus fixiert und die Bindehaut zugenäht. Selten persistieren noch Wochen nach vorübergehender Muskelabtrennung Doppelbilder. Diese können mittels einer Schiel-Operation behoben werden. Im Laufe von Monaten nimmt die Tumorgroße allmählich ab und im ehemaligen Bestrahlungsareal entsteht eine helle, chorioretinale Strahlennarbe (siehe Abbildung 2).

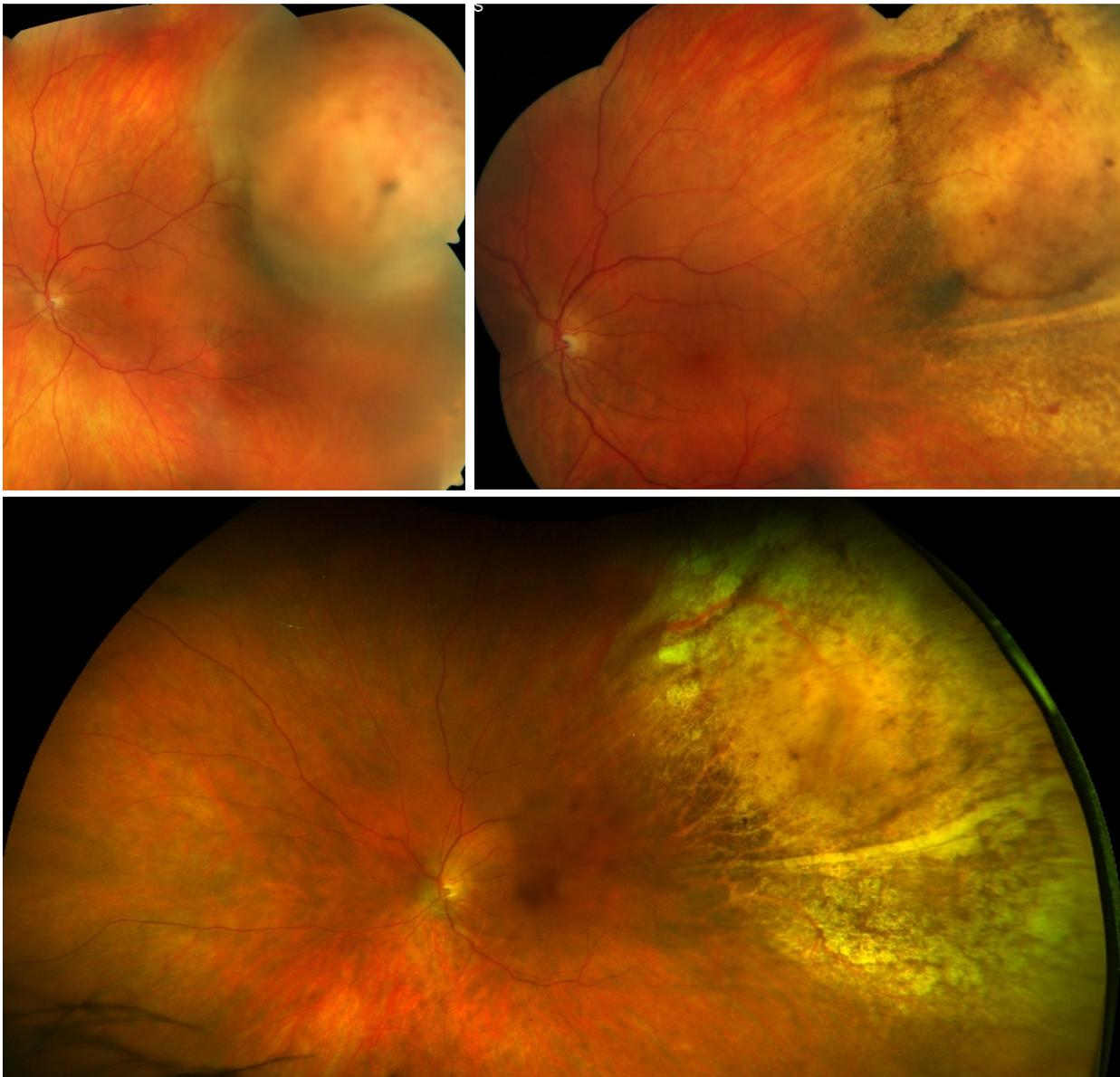


Abbildung 2: links oben: Aderhautmelanom vor Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator;
rechts oben: gleiches Auge 9 Monate nach der Bestrahlung mit beginnender Strahlennarbe;
unten: gleiches Auge 1,5 Jahre nach der Bestrahlung mit deutlicher Strahlennarbe und Rückgang der Tumorprominenz

1.2.3 Protonenbestrahlung

1.2.3.1 *Physikalische Grundlagen zur Protonenbestrahlung*

Der komplette Ablauf der Protonenbestrahlung erfolgt ähnlich wie Schlienger et al. dies 1996 beschrieb (63). Ein Atom besteht aus Protonen im Kern und Elektronen in den Schalen. Für die Protonenbestrahlung werden geladene Protonen des Wasserstoffatoms verwendet und in einem Zyklotron beschleunigt. In einem Strahlrohr gelangt der Protonenstrahl zum Patienten und dringt von außen in das Auge und damit den Tumor ein. Möglicherweise im Strahlengang befindliche Lider werden aus dem Strahlengang herausgehalten und intraokulare Strukturen durch eine entsprechende Positionierung des Bulbus geschützt. Der besondere Vorteil der Protonenbestrahlung gegenüber einer Brachytherapie ist, dass eine viel präzisere Bestrahlung des Zielvolumens möglich ist. Die Eindringtiefe der Protonen ist begrenzt und hängt von ihrer kinetischen Energie ab. Der Übergang von maximaler Dosisdeposition zu keiner Dosisdeposition (0 Gy) liegt im Bereich von einem Millimeter. Darüber hinaus liegt ein steiler lateraler Dosisabfall vor. Diese Kombination ist insbesondere bei zentral und parapapillär gelegenen Aderhautmelanomen von großer Wichtigkeit, da bei einer Brachytherapie mit z. B. Ruthenium-106 ein Dosisabfall über mehrere Millimeter besteht. Durch Variation der Teilchengeschwindigkeit können daher mit Protonen neben anterior und posterior gelegenen Tumoren auch Melanome unterschiedlicher Größe behandelt werden.

1.2.3.2 *Welche Aderhautmelanome können mittels Protonenbestrahlung behandelt werden?*

Theoretisch können alle Aderhautmelanome mit Protonen bestrahlt werden. Die anschließend eintretende Nekrose der Tumorzellen benötigt einen Abbau dieser Zellen. Vermittelt durch diverse Mediatoren entsteht im Auge ein erhöhter Entzündungsreiz (siehe Abschnitt 1.1), welcher bei zu großer Tumormasse für das Auge nicht tragbar ist und klinisch zum 'Toxic Tumour Syndrom' führt (64). Dies kann wiederum zur Ausbildung eines rubeotischen Sekundärglaukoms führen, welches auch nach Bestrahlung einer großen Netzhautfläche mit späterer retinaler Ischämie entstehen kann. Ist eine adäquate Behandlung der teilweise auch schmerzhaften Komplikationen nicht möglich, endet der Verlauf in einem phthitischen, funktionslosen Auge.

An dem Augentumorzentrum der Charité Augenklinik am Campus Benjamin Franklin in Zusammenarbeit mit der hausinternen Strahlentherapie und BerlinProtonen am Helmholtz-

Zentrum Berlin für Materialien und Energie werden Aderhautmelanome meist bis zu einer maximalen Prominenz von ca. 12 mm und einer Ziliarkörperbeteiligung unter vier Uhrzeiten bestrahlt. Allerdings ist immer eine Einzelfallentscheidung notwendig, da neben den Tumorcharakteristika (Prominenz, Lage, Ziliarkörperbeteiligung) die Gesamtsituation des Patienten (Alter, Allgemeinzustand, Narkosefähigkeit, Entfernung vom Wohnort zum Tumorzentrum, Möglichkeit von Nachbehandlungen/Folgeoperationen) in die Beurteilung mit einfließt.

1.2.3.3 Ablauf der Bestrahlung mittels Protonen

Zur Vorbereitung auf eine Protonenbestrahlung werden die Tumorgrenzen durch vier kleine Tantalum-Plättchen (mit einem Durchmesser von 2,5 mm) markiert. Diese werden während eines stationären Aufenthaltes in einer sogenannten „Clip-Operation“ in Allgemeinanästhesie unter Konjunktiva und Tenon direkt auf die Sklera aufgenäht und verbleiben dort dauerhaft. Intraoperativ wird die Lage der Markierungsplättchen funduskopisch kontrolliert und deren Lokalisation auf einem aus mehreren einzelnen Fundusfotos zusammengesetztem Foto (= Composit, siehe Abbildung 3) aufgezeichnet. Zusätzlich wird der jeweilige Abstand zum Limbus und die entsprechende Lage als Uhrzeitangabe sowie der Hornhautdurchmesser des Patienten notiert.

Am Folgetag wird mittels Ultraschall („Clip-Echo“) die aktuelle Größe des Tumors (maximale Prominenz, Tumorbasis) und dessen Abstand zur Papille ausgemessen. Zusätzlich wird dabei die Entfernung jedes Tantalum-Markierungsplättchens (= „Clip“) zur Papille sowie 3-4 Abstände der Plättchen zueinander bestimmt (siehe Abbildung 4 und 5).

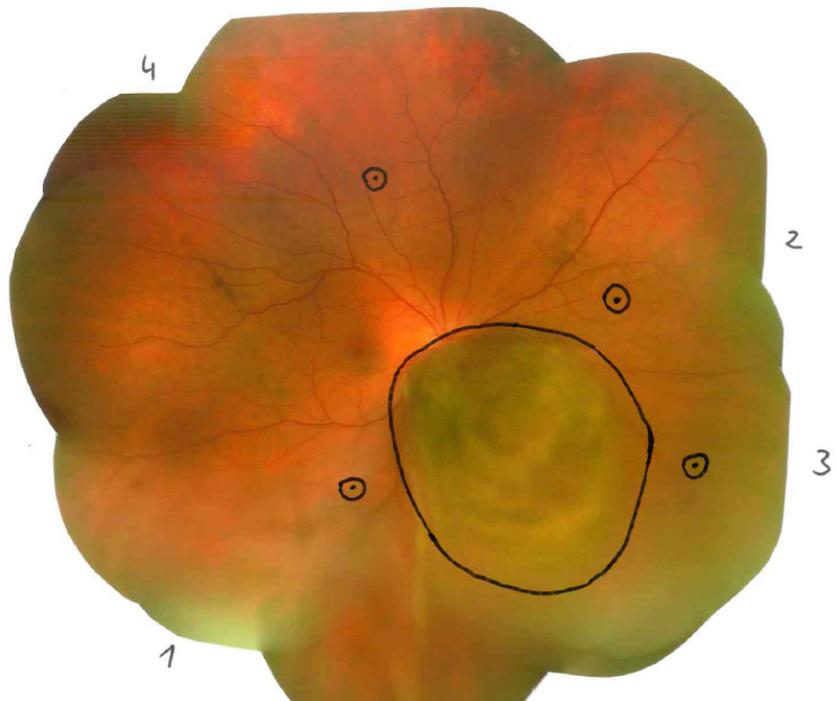


Abbildung 3: Composit

1.2 Ausführlichere Informationen zur Behandlung des Aderhautmelanoms

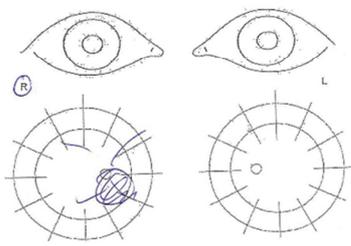
CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Campus Benjamin Franklin
Augenklinik und Poliklinik

Echographie

Diagnose: PCA; AMM

Datum: 07.09.2017

Untersucher:



Prominenz

m. Sklera \varnothing 9,2
 \pm 9,2

o. Sklera \varnothing 8,1
 \pm 8,1

Basis \varnothing 11,6 \times \pm 9,0 mm

Bemerkungen:

Pap - Tim 0
 Clip 1 - Pap 11,0
 Clip 2 - Pap 12,0
 Clip 3 - Pap 17,9
 Clip 4 - Pap 12,5
 Clip 1 - Clip 4 19,8
 Clip 4 - Clip 2 19,1
 Clip 1 - Clip 2 8,9

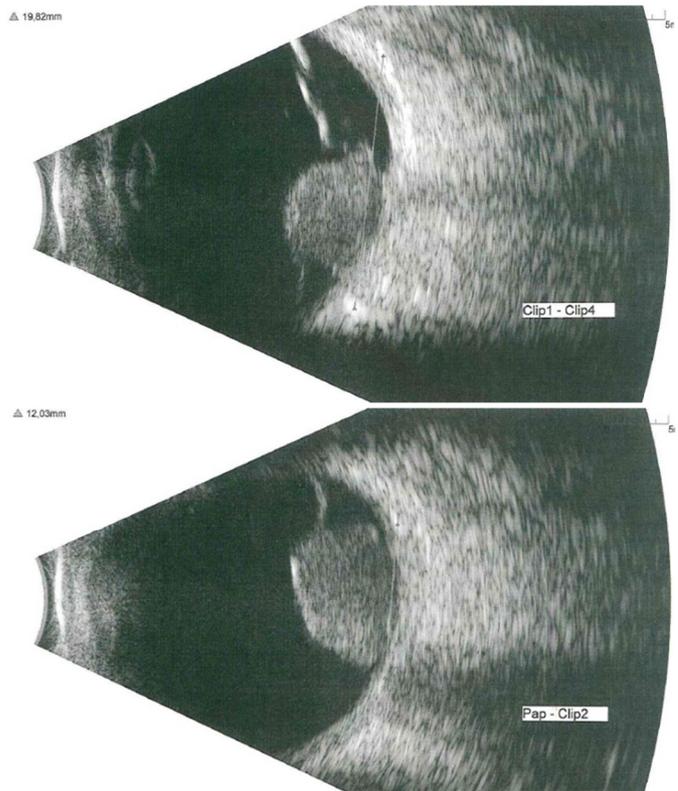


Abbildung 5: Clip-Echo mit aktueller Tumorgöße und Abständen der Markierungsplättchen

Abbildung 4: Ultraschallbilder mit auf der Sklera fixierten Markierungsplättchen (Clips) und gemessenen Abständen von Clip-Clip und Clip-Papille

Des Weiteren erfolgt ein CT der Orbita und bei Patienten mit Papillen nahem Aderhautmelanom oder einer Tumorprominenz von $\geq 6,0$ mm ergänzend noch ein 3-Tesla MRT mit Orbitaspule (siehe Abbildung 6 und 7). Aus den gewonnenen Daten und das im Composit eingezeichnete Bestrahlungsareal wird mit Hilfe des Planungsprogramms OCTOPUS (65, 66) ein 3-D-Modell des Tumors entwickelt und daraus das klinische Zielvolumen (CTV) für die Bestrahlung berechnet (siehe Abbildungen 8 bis 10).

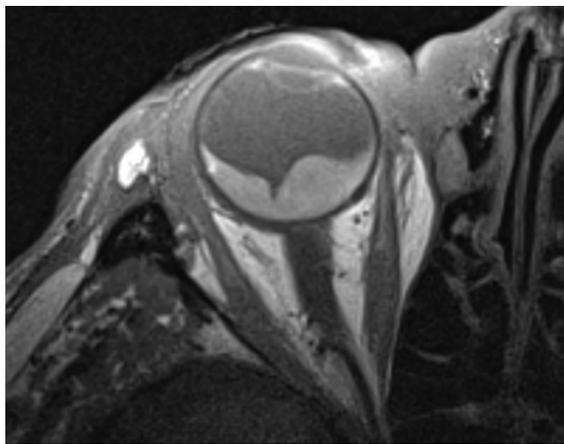


Abbildung 6: Orbita-MRT, T1 gewichtet

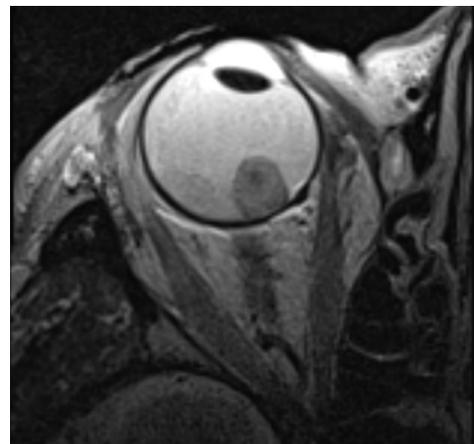


Abbildung 7: Orbita-MRT, T2 gewichtet

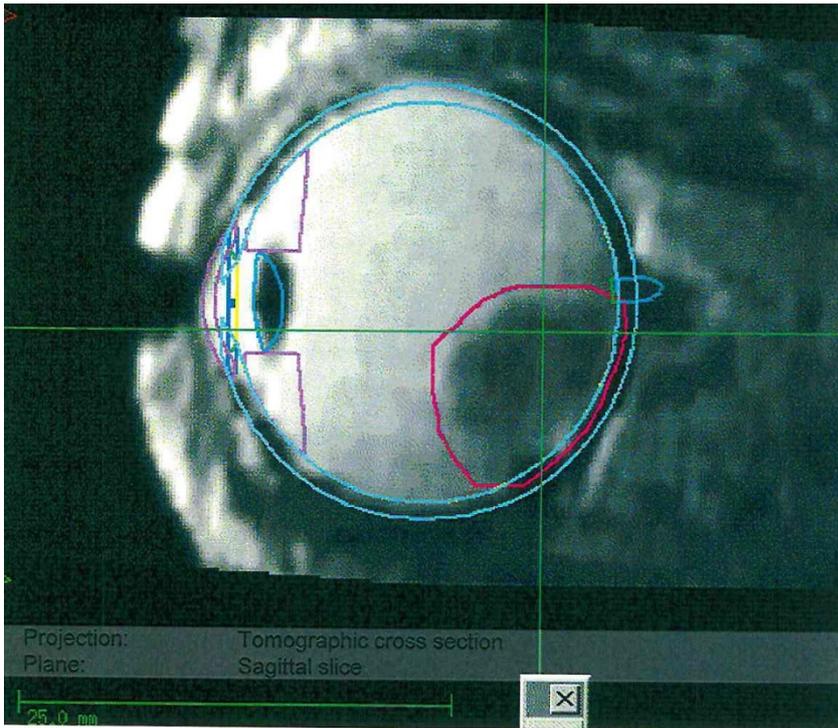
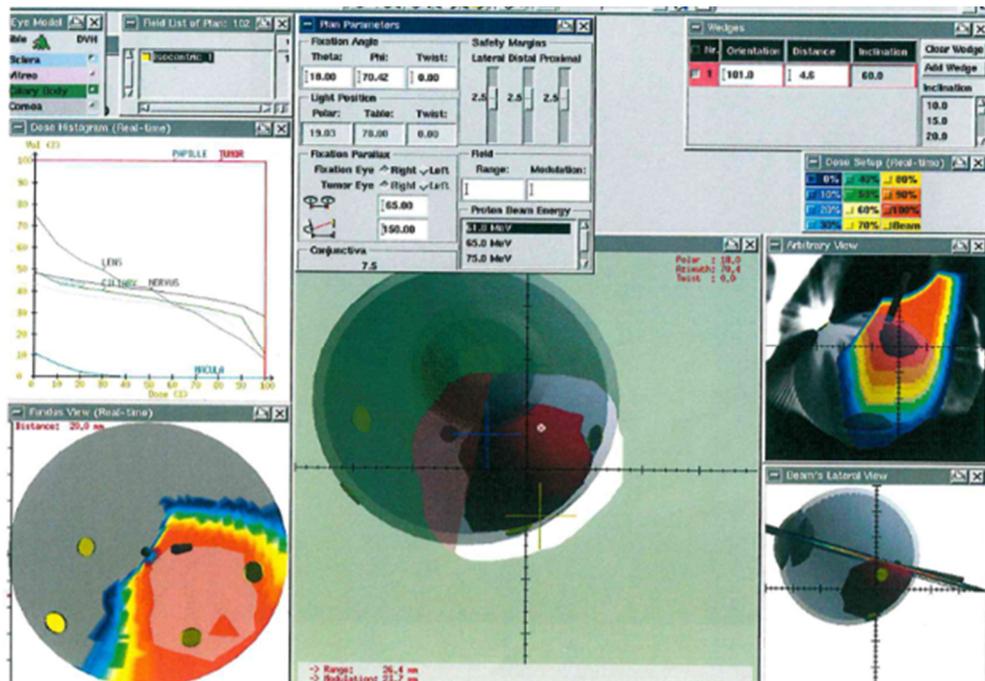


Abbildung 8 (links): Im CT eingezeichnetes Zielvolumen für die Protonenbestrahlung

Target definition: MRI-based delineation
 Image file: 17163Ostrev_CTregMRT2tra.ctx.gz
 Basis input (1 out of 1): Surface profile: --
 Apex input: 9.5mm including 60% of Sclera depth
 CTV total: Apex height: Max. 8.9mm from inner Sclera
 Basis diameter: Max. 14.7mm
 Extension: 1.5mm posterior to Equator
 Distance: Basis-to-Disc -0.4mm, Basis-to-Fovea 2.1mm

Abbildung 9: Bestrahlungsplan mit erkennbarer Aussparung des Nervus opticus



Plan Report
 Plan file: 17163_17163_Plan102.pln
 Patient number: 17163
 Patient name: [REDACTED]
 Patient date of birth: [REDACTED]
 Date: 16/Sep/2017

Plan Report Date: 18/Sep/2017
 Plan file: 17163 [REDACTED]_PLAN102.pln
 Patient number: 17163
 Patient name: [REDACTED]
 Patient date of birth: [REDACTED]

Plan Report

Eye Model Side: Right
 Length: 25.8 + 1.0mm
 Diameter: Horizontal 26.6mm, Vertical 26.6mm

Tumor CTV Model Site: Peripapillary
 Volume: 723mm³
 Included: Optic Disc, Optic Nerve, Sclera

Plan Parameters Planned Fixation: Polar 18.0°, Azimuthal 70.4°, Twist 0.0°
 Skin plane: 7.5mm posterior to Cornea
 Safety margin: Distal 2.5mm, Proximal 2.5mm, Lateral 2.5mm
 Wedge: 60°
 Collimator: 244.4mm²

Beam Parameters Treatment Facility: HMI Berlin (ATT)
 Beam type: Protons 61.8MeV
 Penetration: Range 26.4mm, Modulation 23.7mm

Comment

Augenmodell an CT angepasst, Landmarken aus CT. Abstand Fovea-Papille auf 4,2mm gesetzt. MRTs in T1- und T2-Gewichtung mit CT-Modell / CT überlagert.
 CTV wurde auf Basis der MRTs schichtweise von der Strahlentherapie unter Berücksichtigung der US und des Funduskomposits konturiert.
 Plan: Blickwinkel nach oben leicht nasal so gewählt, dass die Dosis am Sehnerven über den Winkel minimiert wird, der Ziliarkörper moderat belastet und die Fovea mit einem 60°-Keil bis auf einen kleinen Rest dosisfrei bleibt.
 Plankontrolle: Plan unverändert mit geringer Blendendrehung eingestellt.
 Therapieplan: Keil Foveakeil noch ohne Unterschneidung des 1,0mm Sicherheitsaums gesetzt. Bindehaut gemessen nasal 8mm, unten "7-8mm", Modulationspunkt springt bei 7-8mm dorthin, daher auf 7,5mm gesetzt (Modulation durch Bht. um 1,5mm zusätzlich verkürzt).

Diagnosis: AHMM
Dose Prescription: 60.00 CGE in 4 Fractions á 15.00 CGE

Planner: HEU

Physician: Dr. Besserer / Dr. Böhmer / Dr. Gollrad / Dr. Winkelmann

Signature: [REDACTED]

Abbildung 10 (links):
 Planungsbericht für die
 Protonenbestrahlung des
 Patienten mit dem obigen
 Composit, Ultraschallbefunden,
 MRT-Bildern und CT-Bild
 (siehe Abbildungen 3-9)

Bei der Berechnung des klinischen Zielvolumens wird ein Sicherheitsabstand von 2,5 mm um das zu bestrahlende Areal einkalkuliert. Vor der eigentlichen Bestrahlung bekommt jeder Patient seine eigene Gesichtsmaske angepasst. Zudem findet ein Probesitzen statt, bei dem für jeden Patienten die für die Bestrahlung notwendige Stuhl-, Kopf- und Blickposition herausgefunden wird. Die Protonenbestrahlung erfolgt mit einer Gesamtdosis von 60 Cobalt-Gray Äquivalent fraktioniert auf vier aufeinander folgende Tage. Während der Bestrahlung wird die korrekte Augenposition ständig durch die im Röntgenbild sichtbaren Tantalum-Markierungsplättchen überwacht. Bei Positionsänderung wird die Bestrahlung sofort unterbrochen und erst nach Repositionierung des Patienten fortgeführt. Auf diese Weise wird eine maximale Sicherheit für eine erfolgreiche Tumorbstrahlung erlangt. Die Bestrahlung selbst ist für den Patienten schmerzfrei und dauert jeweils ungefähr eine Minute.

1.2.4 Supportive Behandlungen nach der Bestrahlung

1.2.4.1 Endodrainage

Nach einer Bestrahlung sind oft Folgebehandlungen erforderlich um einen Augenerhalt langfristig zu ermöglichen. Beispielsweise haben viele Aderhautmelanome eine exsudative Begleitamotio (11). Ist die Netzhaut für eine längere Zeit abgelöste, führt die retinale Ischämie zur Ausschüttung von verschiedenen Botenstoffen, unter anderem VEGF (54). Dadurch wird die Angiogenese angeregt und Neovaskularisation im gesamten Bereich des Auges entstehen. Als Folge können weitere Komplikationen wie Glaskörperblutungen und ein rubeotisches Sekundärglaukom auftreten (13, 67). Unbehandelt kommt es zur Amaurose und zur Phthisis bulbi. Eine Studie mit 2499 Patienten nach Protonenbestrahlung zeigte, dass die operative Netzhautanlage durch eine pars-plana-Vitrektomie mit Endodrainage oder kombiniert mit einer Tumorendoresektion das Risiko für eine sekundäre Eukleation senkt (68).

Als Endodrainage wird eine pars-plana-Vitrektomie bezeichnet, in dessen Rahmen über ein Drainageforamen subretinale Flüssigkeit abgesaugt wird, die Netzhaut sektoriell um das Aderhautmelanom gelasert und der Glaskörperraum mit 5000-er Silikonöl oder Densironöl aufgefüllt wird. Postoperativ werden für jeweils ca. 1-2 Wochen Prednisolon und Gentamicin als Kombinationspräparat 5x täglich ins Auge getropft und zur Nacht als Augensalbe angewandt. Des Weiteren werden alleinige Prednisolon Augentropfen 5x täglich für 2–3 Wochen appliziert und anschließend wöchentlich um einen Tropfen pro Tag reduziert. Die postoperativ 2x tägliche Pupillenweitstellung mit Phenylephrin-Tropicamid Augentropfen über 2-3 Wochen soll die Ausbildung von hinteren Synechien verhindern. Je nach klinischem Befund ist mitunter eine Abweichung vom Therapieschema indiziert.



Abbildung 11: Aderhautmelanom eines linken Auges mit deutlicher Begleitamotio (siehe Pfeile)

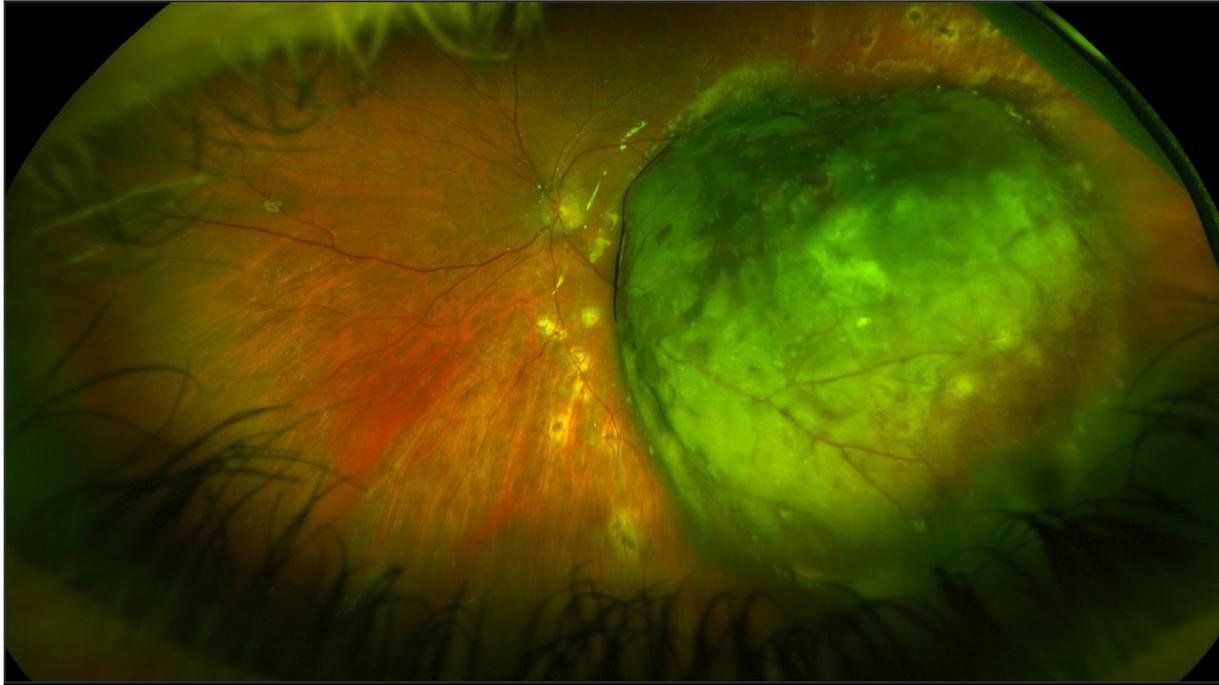


Abbildung 12: Gleiches Auge wie in Abbildung 11; 4 ½ Monate nach erfolgter Endodrainage mit nun anliegender Netzhaut

1.2.4.2 Endoresektion

Bei großen Aderhautmelanomen ist meist nach einer Bestrahlung eine alleinige Anlage der Netzhaut mittels Endodrainage nicht ausreichend, da die Masse an nekrotischen Tumorzellen für die Makrophagen zu groß ist. Die Tumorexudation bleibt bestehen und damit einhergehend kann es zu einer erneuten Begleitamotio kommen. Um das Auge in seiner Selbstheilung zu unterstützen, muss die Tumormasse mittels Endoresektion reduziert werden (siehe Abbildung 13 und 14) (68). Hierbei wird während einer pars-plana-Vitrektomie die Tumormasse mit Hilfe eines Cutters bis auf die Sklera abgetragen und der Glaskörperraum anschließend mit 5000-er Silikonöl oder Densironöl gefüllt. Um Blutungen zu vermeiden, wird intraoperativ der arterielle Mitteldruck auf 65 mmHg abgesenkt und auch postoperativ ist eine optimale Blutdruckeinstellung essentiell für den Operationserfolg. Eine 24-stündige Blutdruckmessung mit ggf. Anpassung der antihypertensiven Therapie ist daher eine zwingend erforderliche Vorbereitung für eine Endoresektion. Aderhautmelanome mit juxtapapillärer Lage oder Ziliarkörperbeteiligung haben aufgrund der anatomischen Strukturen das höchste Blutungsrisiko, sodass nicht immer eine Endoresektion möglich ist. Eine nicht pausierbare Antikoagulation ist eine Kontraindikation (68).

Die postoperative Therapie nach einer Endoresektion entspricht der Therapie nach einer pars-plana-Vitrektomie mit Endodrainage. Aufgrund der Schwere des Eingriffs besteht auch post-

operativ ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Engmaschige Befundkontrollen mit ggf. Therapieanpassung oder Durchführung von Folgeeingriffen, beispielsweise bei Tensiodekompensation durch einen Öl-Prolaps in die Vorderkammer oder bei nicht spontan resorbierbarer Nachblutung, sind erforderlich.



Abbildung 13: Rechtes Auge mit großem Aderhautmelanom und geringer Exsudation auf der Tumoroberfläche



Abbildung 14: Gleiches Auge wie in Abbildung 13 mit erkennbarem Resektionsbett 6 ½ Monate nach pars-plana-Vitrektomie mit Endoresektion

1.2.4.3 Katarakt-Operation

Eine Pseudophakie erleichtert die Operationsbedingungen für eine pars-plana-Vitrektomie (ppV) mit Endodrainage oder Endoresektion. Patienten mit einem Aderhautmelanom und eigener Linse bekommen daher wenige Wochen vor einer erforderlichen ppV eine Katarakt-Operation. Die Phakoemulsifikation mit HKL-Implantation wird an der Augenklinik der Charité dabei stets in Kombination mit einer intravitrealen Injektion von Triamcinolon durchgeführt. Das Cortison wirkt dem postoperativ erhöhten Entzündungsreiz entgegen und eine Lokalthherapie mit 5x täglicher Applikation eines Kombinationspräparates aus Prednisolon und Gentamicin sowie als Augensalbe zur Nacht ist ausreichend. Zumeist kann die Tropfhäufigkeit wöchentlich um einen Tropfen pro Tag reduziert werden.

1.2.4.4 Transpupillare Thermotherapie

Auch bei kleineren oder zentral gelegenen Aderhautmelanomen persistiert mitunter nach einer Bestrahlung eine Exsudation oder kann diese erstmalig auftreten. Tumore bis zu einer maximalen Prominenz von 4 mm können supportiv mit einer transpupillaren Thermotherapie behandelt werden (69). Dabei erwärmt ein infraroter Lichtstrahl (Wellenlänge 810 nm) eines Dioden-Lasers das Tumorgewebe auf 45–60 °C (69). Typischerweise wird eine Laser-Spotgröße von 1–3 mm und eine Applikationsdauer von 6–9 Sekunden pro Herd gewählt. Die erforderliche Energie liegt zwischen 1400–2000 mW und wird nach funduskopischem Befund titriert, bis eine leichte Weißfärbung der Tumoroberfläche sichtbar ist. Die erzeugte Hyperthermie führt zu einer Koagulation von intrazellulären Proteinen, woraufhin die Sekretion von Flüssigkeiten aus den Tumorzellen abnimmt.

1.2.5 Strahlenretinopathie und Strahlenmakulopathie

Die Strahlenretinopathie ist eine wichtige und häufige Komplikation nach Bestrahlungen im Kopfbereich, insbesondere nach Bestrahlungen der Augen (siehe Abschnitt 1.1). Aufgrund der radiogenen Endothelschädigung vermindert sich die Zahl der Endothelzellen, die Basalmembran verdickt und Mikrogliazellen, sowie Makrophagen werden aktiviert und infiltrieren das betroffene Netzhautareal (10). Es entsteht eine okklusive Mikroangiopathie, bedingt durch eine aktivierte intravasale Gerinnung. Die Blut-Retina-Schranke bricht zusammen. Die dadurch erhöhte Gefäßpermeabilität führt zu einer Exsudation von Flüssigkeit und darin gelösten

Substanzen (52, 53). In den umliegenden Netzhautschichten kommt es zu einer Ödembildung (z.B. Makulaödem siehe Abbildung 15), Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit oder Ablagerung von Exsudaten. Funduskopisch zeigen sich im Verlauf im früheren Bestrahlungsareal oder peripher davon Punkt- und Fleckblutungen, Teleangiectasien, Mikroaneurysmata und ghost vessels (siehe Abbildung 16 und 18) (52, 53). In der Fluoreszenzangiographie (siehe Abbildung 17 und 19) besteht ein Bild ähnlich einer diabetischen Retinopathie oder nach einem venösen retinalen Gefäßverschluss.

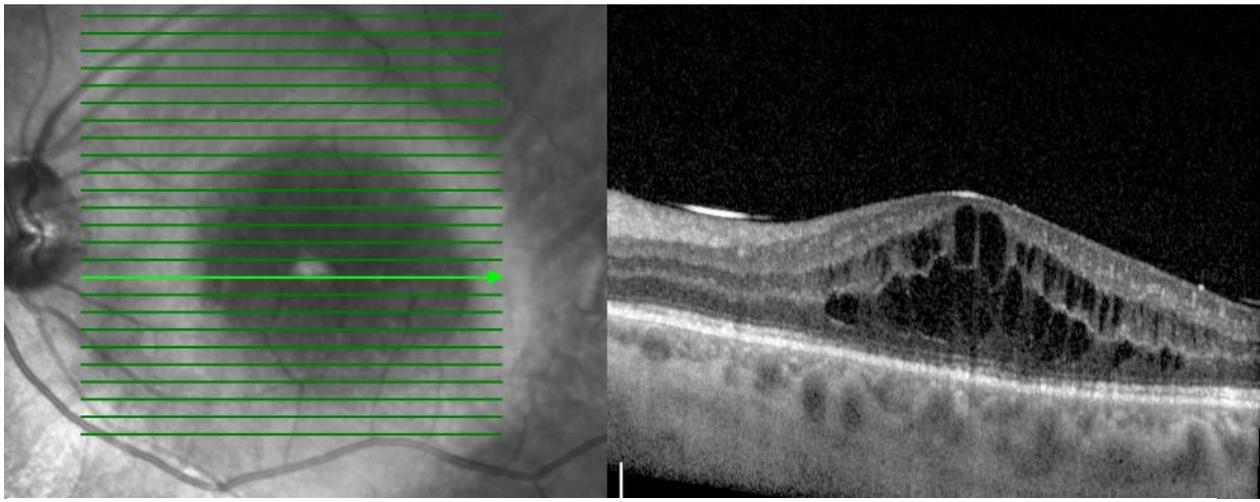


Abbildung 15: Makula-OCT eines linken Auges mit einem Makulaödem bei Strahlenretinopathie

Die bestehende Netzhautischämie muss mittels Laserkoagulation behandelt werden, um die Ausbildung einer durch VEGF induzierten proliferativen Strahlenretinopathie und deren Komplikationen zu vermeiden. Mitunter sind unterstützende intravitreale Injektionen mit anti-VEGF oder Triamcinolon indiziert. Besteht die Indikation zur Endodrainage oder Endoresektion, wird intraoperativ oft prophylaktisch eine lockere, disseminierte Laserkoagulation um den Tumor durchgeführt.

Zusätzlich zur vaskulären Komponente existiert meist eine Schädigung der neuronalen Netzhaut, insbesondere der inneren Netzhautschichten. Histologisch ist eine Neurodegeneration erkennbar (53). In deren Folge kann es zu einem reduzierten axoplasmatischen Transport kommen, wodurch funduskopisch mitunter Cotton-Wool-Herde erkennbar sind.

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Strahlenretinopathie weist eine hohe Variabilität auf und kann sich auch noch viele Jahre nach einer Bestrahlung entwickeln (70). Dies erschwert die Planung von Verlaufskontrollen deutlich. Die frühzeitige Diagnosestellung einer Strahlenretino-

pathie ist jedoch essentiell um eine sekundäre E nukleation zu vermeiden. Aufgrund des zugrundeliegenden Pathomechanismus haben insbesondere Augen mit einem parapapillären Aderhautmelanom ein erhöhtes Risiko für eine schwere Strahlenretinopathie, da die großen retinalen Gefäße im Bestrahlungsfeld liegen (70).

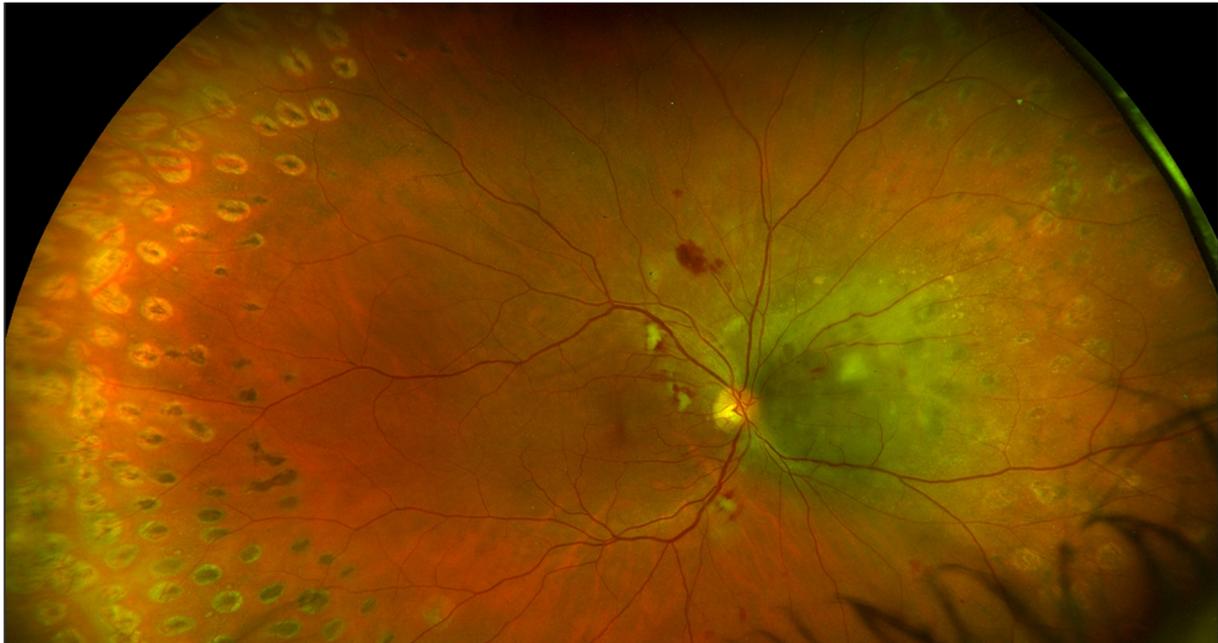


Abbildung 16: Behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie mit Cotton-Wool-Herden und Fleckblutungen bei unzureichender peripherer Laserkoagulation

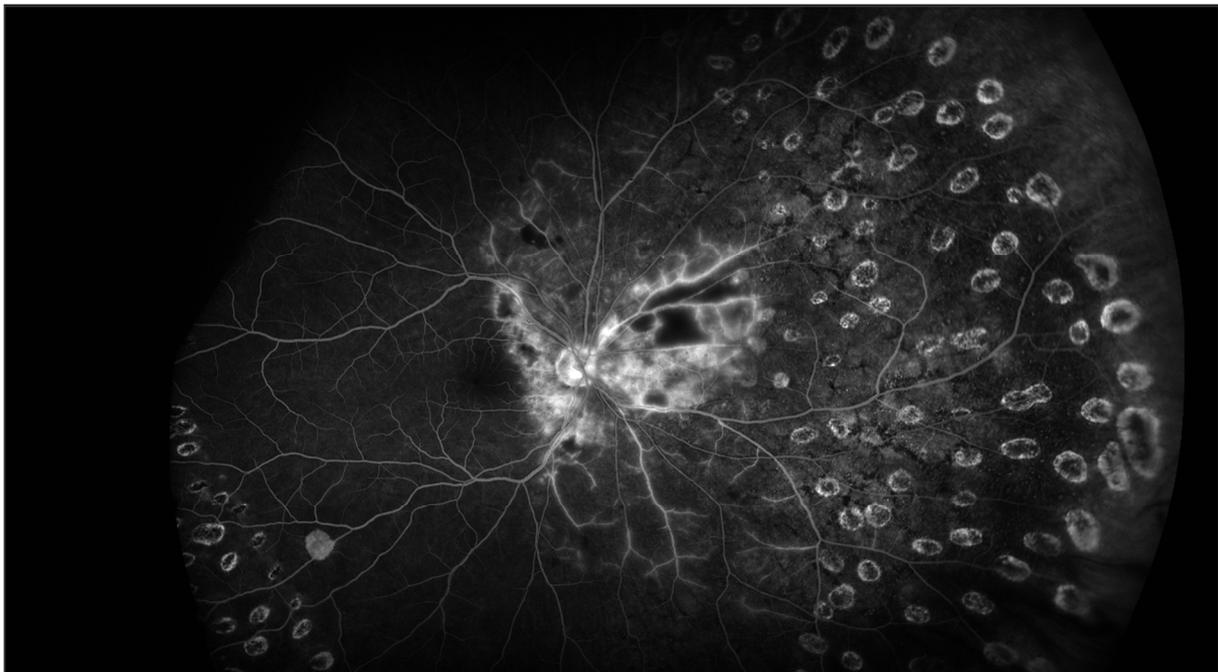


Abbildung 17: Die zu Abbildung 16 gehörige Fluoreszenzangiographie-Aufnahme, 2 Minuten und 3 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein, zeigt eine fokale retinale Ischämie (tief- schwarzes Areal) sowie eine deutliche Leckage aus den umliegenden parapapillären retinale



Abbildung 18: Das große Optosfoto zeigt eine Strahlenretinopathie mit okkludierten weißen Gefäßen an der Papille (ghost vessels). Im Makulabereich liegen Lipidexsudate in einer Circinata-Formation vor und peripher bestehen Fleckblutungen. Das kleinere Foto ist vom gleichen Patienten und wurde 4 Monate vorher aufgenommen.

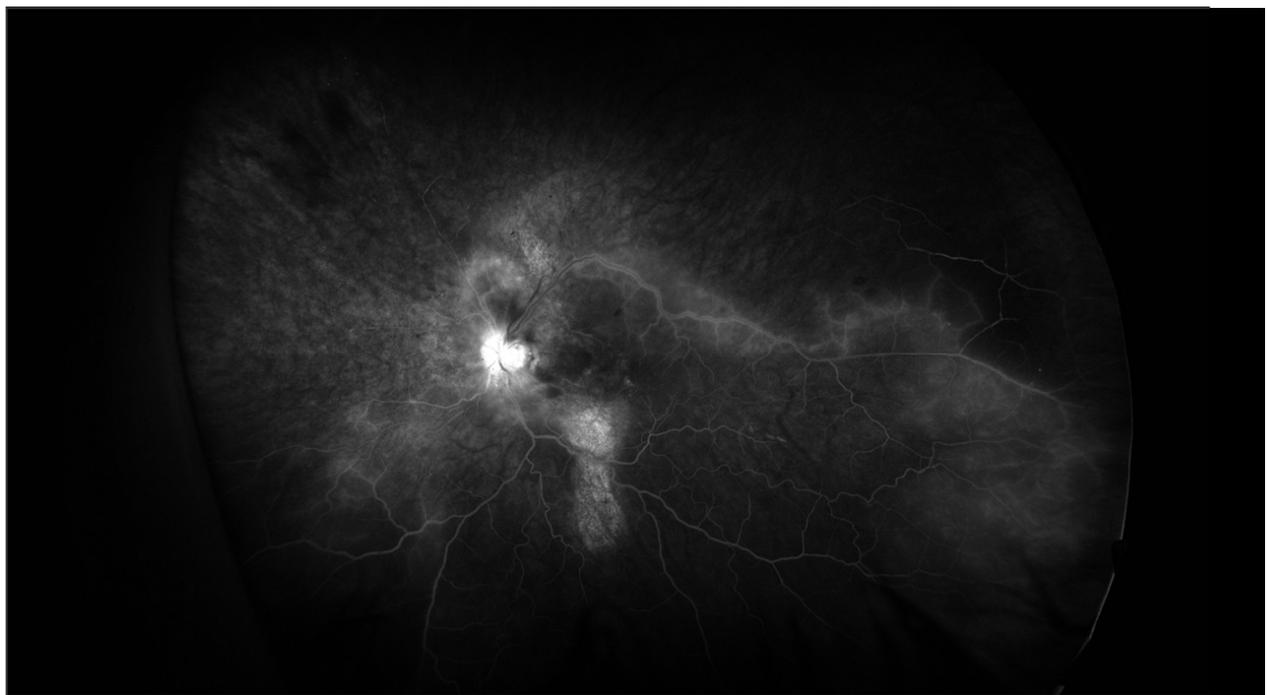


Abbildung 19: Zum Optosfoto der Abbildung 18 gehörige Fluoreszenzangiographie-Aufnahme, 6 Minuten und 11 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein. Nasal und superior ist die Netzhaut ischämisch. Besonders am temporal oberen Gefäßbogen ist eine deutliche Leckage als Zeichen der zusammengebrochenen Blut-Retina-Schranke erkennbar.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Promotionsarbeit

Augen mit einem Aderhautmelanom haben einen erhöhten intraokularen Reiz, welcher bei der Behandlung nach Operationen unbedingt beachtet werden muss. Andernfalls können Komplikationen, wie beispielsweise die Ausbildung zirkulärer hinterer Synechien mit Entwicklung einer Iris bombata bis zum sekundären Winkelblock mit schmerzhafter Tensioentgleisung eintreten.

Nach einer Bestrahlung kann oft eine Zunahme der exsudativen Begleitamoie beobachtet werden. Dies ist ebenfalls ein Ausdruck der erhöhten intraokularen Inflammation und kann durch Stoffwechselforgänge zur Beseitigung nekrotischer Tumorzellen oder durch die radiogene Gefäßschädigung mit folglich erhöhter Permeabilität bedingt sein.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Nutzen des Laser Flare-Cell Meters bei Patienten mit einem Aderhautmelanom aufzuzeigen, um es als einen festen Bestandteil in der Tumorkontrolle zu etablieren.

Vorherige Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und Tumorumen (43, 45) sowie maximaler Tumorprominenz vor einer Bestrahlung (41, 43, 45). Für eine Ziliarkörperbeteiligung bestehe keine statistische Signifikanz in Bezug auf die intraokulare Entzündung (45). Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Eingruppierung des Aderhautmelanoms entsprechend der internationalen Tumorklassifikation für uveale Melanome und dem Flaremeterwert wurde noch nicht untersucht. Zu Veränderungen des Flaremeterwertes im Verlauf nach einer Bestrahlung gibt es aktuell nur einen Fallbericht (48) über zwei Patienten, welche mit einem Iod-125-Applikator bestrahlt wurden, sowie eine Arbeit (43), die sich auf einen Flaremeterwert von 26 Patienten im Zeitraum von 7 bis 420 Tage nach einer Protonenbestrahlung stützt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde innerhalb eines Jahres nach Ruthenium- bzw. Protonenbestrahlung während der normalen Tumorverlaufskontrollen der intraokulare Reiz mittels Laser Flare-Cell Meter wiederholt gemessen um genauere Aussagen zum Anstieg und Abfall des intraokularen Reizes treffen zu können. Somit ist außerdem erstmalig ein objektiver Vergleich des Vorderkammerreizes zwischen Ruthenium- und Protonenbestrahlung möglich.

Flaremetermessungen an nicht Tumoraugen zeigten, dass ein höheres Patientenalter (44), Pathologien wie eine diabetische Retinopathie (56-58) und Pseudoexfoliationssyndrom oder Pseudoexfoliationsglaukom (71) ebenfalls zu höheren Flaremeterwerten führen. Um intraindividuelle Unterschiede zu eliminieren, wird neben dem Flaremeterwert des Tumorauges auch der Differenzwert zum Tumorgesunden Partnerauge für die Auswertung verwendet.

Außerdem ist zu prüfen, ob ähnlich der Uveitis-Patienten (40) für Patienten mit einem Aderhautmelanom bereits aufgrund der Höhe des Flaremeterwertes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prognostische Aussagen zur Visusentwicklung, erforderlicher Operationen, Ausbildung eines Makulaödems oder einer therapiebedürftigen Strahlenretinopathie getroffen werden können. Hiermit kann künftig auch die Erwartungshaltung von Patienten besser gelenkt werden.

Anhand der Forschungsergebnisse zum Verlauf der Flaremeterwerte nach einer Bestrahlung könnte die supportive Behandlung optimiert werden, indem ein erhöhter Flaremeterwert möglicherweise die Indikation zur Durchführung einer frühzeitigen Fluoreszenzangiographie liefert. Folglich werden die behandelnden Ärzte bereits vor dem Eintreten funduskopischer Veränderung auf eine eventuelle Strahlenretinopathie aufmerksam gemacht und eine zeitige Behandlung ist nach angiographischer Diagnosebestätigung möglich. Ebenfalls könnte der Flaremeterwert bei der Entscheidung für eine Endodrainage oder Endoresektion helfen, da eine Subgruppen-Analyse zum Entzündungsreiz vor und nach der jeweiligen Operation im Rahmen dieser Promotionsarbeit geplant ist.

Diese Forschung stützt sich auf vorhandene Daten von Patienten, die in der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin und am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Oktober 2016 bis August 2018 behandelt wurden.

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	26
2.2	Material und verwendete diagnostische Verfahren	27
2.2.1	Patientenbefunde.....	27
2.2.2	Laser Flare-Cell Meter.....	29
2.2.2.1	<i>Technische Grundlagen zur Messung</i>	29
2.2.2.2	<i>Was misst das Laser Flare-Cell Meter?</i>	29
2.2.2.3	<i>Standardisierung der Messung und mögliche Fehlerquellen</i>	30
2.2.3	Optische Kohärenztomographie und Infrarotaufnahme	30
2.2.4	Fundusautofluoreszenz	32
2.2.5	Fundusfotografie.....	32
2.2.6	Fluoreszenzangiographie.....	33
2.2.7	Ultraschalldiagnostik.....	34
2.2.8	Diaphanoskopie	35
2.2.9	Bulbus-Achsenlängen-Messung.....	36
2.3	Verwendete Methoden zur Auswertung.....	36
2.3.1	Gruppierungsarten von Tumorcharakteristika	36
2.3.1.1	<i>Tumorvolumen</i>	36
2.3.1.2	<i>Tumorprominenz</i>	37
2.3.1.3	<i>Tumorbasis</i>	37
2.3.1.4	<i>Tumorlage</i>	38
2.3.1.5	<i>Internationale Klassifikation von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen</i> ...	38
2.3.1.6	<i>Ziliarkörperbeteiligung</i>	39
2.3.2	Statistische Methoden	39
2.3.2.1	<i>Verwendete statistische Tests</i>	39
2.3.2.2	<i>Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten</i>	41
2.3.2.3	<i>Umgang mit Visusangaben</i>	47

2. Patienten, Material und Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Zwischen Oktober 2016 und September 2017 wurden 219 Patienten mit Aderhautmelanom an der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin in Kooperation mit BerlinProtonen am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Lise-Meitner-Campus primär mittels Protonenbestrahlung behandelt. Weitere 40 Aderhautmelanom-Patienten bekamen eine Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator und bei 15 Patienten war ein Augenerhalt nicht möglich, sodass eine primäre Enukleation erfolgte. Bei 129 zufällig ausgewählten Patienten wurde vor der Bestrahlung an beiden Augen der Vorderkammerreiz durch den Laser Flare-Cell Meter (LFCM, KOWA FM-700) bestimmt. Die Flaremetermessungen erfolgten durch eine Optometristin oder die Promovierende. Aufgrund der organisatorischen Abläufe, Rotationen und Dienste war mitunter eine Ausmessung des Vorderkammerreizes bei den Verlaufskontrollen oder stationären Aufnahmen nicht möglich.

In diese Arbeit wurden retrospektiv nach Protonenbestrahlung alle Patienten eingeschlossen, bei denen der Vorderkammerreiz vor der Bestrahlung sowie mindestens zweimal innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung gemessen worden war. Diese Bedingung erfüllten 60 Patienten. Durchschnittlich lagen $4,6 \pm 1,0$ (Spanne: 3–7) Flaremetermessungen vor.

Patienten, welche eine Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikator erhielten, hatten kleinere und peripher gelegene Aderhautmelanome, sodass weniger Verlaufskontrollen in unserem Tumorzentrum erforderlich waren. Folglich bestanden weniger Möglichkeiten für die Ausmessung des Vorderkammerreizes. Es konnten 11 Patienten mit durchschnittlich $3,1 \pm 0,8$ (Spanne: 2–4) Flaremetermessungen eingeschlossen werden.

Der letzte Flaremeterwert war im Mittel $368,8 \pm 67,1$ Tage (Spanne: 272–546 Tage) nach Protonenbestrahlung bzw. $324 \pm 111,5$ Tage (Spanne: 182–524) nach Ruthenium-Bestrahlung gemessen worden.

Patienten mit einem Aderhautmelanom, welche in der Augenklinik der Charité behandelt werden, stammen aus ganz Deutschland und teilweise sogar aus anderen europäischen Ländern. Die Messungen der Flaremeterwerte erfolgten daher im Rahmen der notwendigen Tumorkontrollen oder bei stationären Aufnahmen, beispielsweise zu geplanten Operationen. Eine

separate Einbestellung zu festen Messzeitpunkten war aus diesem Grund nicht möglich. Die Bestrahlung der zuletzt eingeschlossenen Patienten erfolgte im September 2017 und die letzten Flaremeterwerte wurden im August 2018 erhoben.

Ausgeschlossen wurde ein Patient, der den Dateneinschluss ablehnte. Zwei weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da sie innerhalb des Untersuchungszeitraums von Oktober 2016 bis August 2018 ein Rezidiv bekamen und mittels erneuter Bestrahlung durch einen Ruthenium-Applikator und einer Enukleation behandelt wurden. Bei letzterem Patienten wurde vor der Enukleation erneut der Vorderkammerreiz gemessen. Es zeigte sich einen Anstieg von initial 7,0 ph/ms auf 254,4 ph/ms.

Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da das Partnerauge aufgrund eines früheren Traumas in der Kindheit enukleiert war und Vergleichswerte des Partnerauges somit nicht erhoben werden konnten.

Für die Promotionsarbeit lag ein bewilligtes Ethikvotum (EA4/095/15) der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin vor.

2.2 Material und verwendete diagnostische Verfahren

2.2.1 Patientenbefunde

Für diese Arbeit wurde der intraokulare Entzündungsreiz bei Patienten mit einem Aderhautmelanom vor und im Laufe eines Jahres nach Protonen- oder Ruthenium-106-Bestrahlung wiederholt mittels Laser Flare-Cell Meter (LFCM, KOWA FM-700) gemessen. Retrospektiv konnten 71 Patienten eingeschlossen werden. Der verwendete Begriff Patient/Patienten bezieht sich dabei sowohl auf männliche Patienten als auch auf weibliche Patientinnen.

Die erhobenen Flaremeterwerte wurden für die statistische Auswertung direkt und gruppiert verwendet. Für die Gruppierung wurden frühere Erkenntnisse berücksichtigt, wonach der Flaremeterwert eines gesunden Auges bei 3,99–7,45 ph/ms liegt (34, 41-44) und eine Veränderung des Flaremeterwertes um 5–7 ph/ms als signifikant einzuordnen ist (35, 38). Außerdem wurde mittels ROC-Kurve Schwellenwerte für künftige Risiko- und Prognosebeurteilungen bestimmt.

Zusätzlich floss der Differenzwert zwischen dem Flaremeterwert des Tumorauges und des Tumorgesunden Partnerauges in die Analyse ein.

Neben dem Flaremeterwert und dem jeweiligen Messzeitpunkt wurden für die Analyse zusätzlich Befunde verwendet, welche vor der Bestrahlung und im Verlauf während der Tumorkontrolluntersuchungen erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um:

- allgemeine Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, betroffenes Auge
- Visus
- Tumorcharakteristika: maximale sonographische Prominenz (initial und im Verlauf), sonographische Tumorbasis, Tumolvolumen, Tumorage, Ziliarkörperbeteiligung
- Zeitpunkt des ersten Bestrahlungstages sowie bei Protonenbestrahlung: durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Papille, des Ziliarkörpers und der Makula sowie bestrahltes Ziliarkörpervolumen
- durchgeführte Augenoperationen: Zeitpunkt und Art der Operation
- Makula-OCT-Befund: trocken, subretinale Flüssigkeit oder Makulaödem (inklusive Zeitpunkt, wann ein Makulaödem neu aufgetreten war) sowie zentrale Netzhautdicke
- Diagnose und Zeitpunkt einer Strahlenretinopathie. Hierfür wurden retrospektiv die im Kliniksystem gespeicherten Fundusfotos und Fluoreszenzangiographie-Aufnahmen erneut befundet.
- Diagnose und Zeitpunkt eines 'Toxic Tumour Syndrom'

Im Rahmen der Tumorkontrolluntersuchungen erfolgten neben Visus- und Tensiobestimmung, jeweils eine Spaltlampenuntersuchung mit Funduskopie, OCT, Fotodokumentation und falls möglich eine Ultraschalluntersuchung sowie teilweise auch Weitwinkel-Fluoreszenzangiographien. Diese Befunde konnten den Patientenakten bzw. der klinischen Dokumentationssoftware SAP entnommen werden. Das klinische Zielvolumen (CTV) für eine Bestrahlung mittels Protonen sowie die Bestrahlungsdosis einzelner okulärer Strukturen, die Entfernungen des Tumors zur Makula, Papille und dem Äquator entstammen den Planungsprotokollen „Plan Reports“. Aufnahmen von Patienten wurden nur nach schriftlicher Zustimmung zur Illustration diverser Befunde verwendet.

2.2.2 Laser Flare-Cell Meter

2.2.2.1 Technische Grundlagen zur Messung

Mit dem Laser Flare-Cell Meter (LFCM, KOWA FM-700) wurde der intraokulare Reizzustand quantitativ bestimmt. Das Gerät sendet nicht invasiv und ohne Hornhautkontakt einen unschädlichen Helium-Neon-Laserstrahl in das Auge. In einem Messfenster (0,3 mm Breite x 0,5 mm Höhe) wird das gestreute Licht über einen Photo-Elektronenvervielfacher (Photomultiplier) detektiert, woraus sich die Einheit ph/ms (Photon pro Millisekunde) ergibt. Um den eigentlichen Flaremeterwert zu erhalten, wird anschließend das Hintergrundrauschen anderer intraokularer Strukturen subtrahiert. Das Rauschen wird bestimmt, wenn der Laserstrahl während der Messung kurzzeitig oberhalb und unterhalb des Messfensters lokalisiert ist (34).



Abbildung 20:
Laser Flare-Cell Meter

2.2.2.2 Was misst das Laser Flare-Cell Meter?

Das Laser Flare-Cell Meter misst einen klinischen und subklinischen Vorderkammerreiz und ermöglicht Rückschlüsse zur Integrität der Blut-Kammerwasser-Schranke. Anhand der Streuung von Licht detektiert das Laser Flare-Cell Meter in zwei nacheinander folgenden Messprogrammen Proteine und Zellen in der Vorderkammer. Dies basiert auf dem Rayleigh-Gesetz, wobei der Flaremeterwert neben der Proteinkonzentration vom Molekulargewicht der Proteine abhängt (36). Bei zusammengebrochener Blut-Kammerwasser-Schranke gelangen neben Albumin, welches bei intakter Blut-Kammerwasser-Schranke das Hauptprotein im Kammerwasser ist, auch Proteine mit größerem Molekulargewicht in die Vorderkammer. Dadurch überschätzt der Flaremeterwert bei starkem Vorderkammerreiz den tatsächlichen Vorderkammerreiz (37). An Zellen detektiert das Laser Flare-Cell-Meter hauptsächlich Entzündungszellen, da es auf eine Partikelgröße von 9–12 μm eingestellt ist (34).

Bei gesunden Patienten bilden das Endothel der Irisgefäße, die innere Endothelwand des Schlemm-Kanals und die nicht-pigmentierten Epithelzellen des Ziliarkörpers mithilfe ihrer jeweiligen Zonula occludens die natürliche Barriere, damit ein optisch klares Kammerwasser besteht. Erkrankungen, ein Trauma oder bestimmte Medikamente können die Funktion der Blut-

Kammerwasser-Schranke einschränken, sodass mittel- und hochmolekulare Substanzen wie Plasmaproteine, von denen Albumin den höchsten Anteil ausmacht, in das Kammerwasser der Vorderkammer gelangen. Mit dem gemessenen Flaremeterwert lässt sich daher der Schweregrad des Zusammenbruchs der Blut-Kammerwasser-Schranke objektivieren. Als klinisch signifikant bezeichnet man eine Änderung des Flaremeterwertes um mindestens 5-7 ph/ms (35, 38).

2.2.2.3 Standardisierung der Messung und mögliche Fehlerquellen

Die Messungen der Flaremeterwerte erfolgten standardisiert durch eine Optometristin oder durch die Promovierende, wobei meist vor der Messung die Untersucherin nicht wusste, welches das erkrankte Auge ist. Nur in Ausnahmefällen wurde die Messung in Miosis durchgeführt, da der Patient aufgrund des Organbefundes keine medikamentöse Mydriasis bekommen durfte, um beispielsweise einen Ölprolaps in die Vorderkammer zu vermeiden. Bevor die eigentliche Messung vorgenommen wird, muss das Messfenster in der mittleren Vorderkammer positioniert werden und ggf. das Oberlid angehoben werden, damit keine Wimpern den Laserstrahl stören. Der Vorderkammerreiz wurde an jedem Auge mindestens drei Mal hintereinander bestimmt, wobei stark abweichende Werte (siehe mit Sternchen gekennzeichnete Wert in der Abbildung 21) vor der Mittelwertbestimmung ausgeschlossen wurden. Trotz aller Bemühungen konnte bei wenigen Patienten im Verlauf zeitweise kein Flaremeterwert bestimmt werden, da sich beispielsweise Öl oder Blut in der Vorderkammer befand.

N	BG (%)	FLARE	WARN	EYE
1	33.6	3	S	R
2	34.4	2	S	RR
* 3	42.4	0	S	RR
4	36.6	5	S	RR
5	30.6	5	S	R
AVG.:		3.3		
S.D.:		0.4		

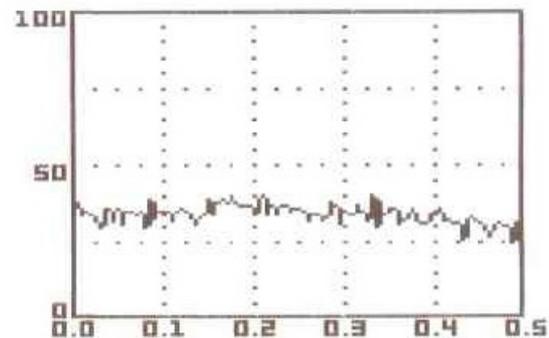


Abbildung 21: Flaremeter Messergebnisse

2.2.3 Optische Kohärenztomographie und Infrarotaufnahme

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein berührungsloses, schmerzloses und ungefährliches Verfahren zur Darstellung von Schnittaufnahmen durch die Netzhaut, die Papille oder den

vorderen Augenabschnitt. Die eingeschlossenen Patienten wurden alle am Spectralis HRT + OCT der Firma Heidelberg Engineering untersucht.

Ein unschädlicher Breitband-Laser der Laserklasse 1 tastet mittels niedrig kohärenten Interferenzmessverfahren beispielsweise die Netzhaut ab und dringt dabei je nach Gewebeart bis in die darunterliegende Choroidea ein. Der Laserstrahl wird auf seinem Weg in die Tiefe an auftreffenden Strukturen unterschiedlich stark zum OCT-Gerät zurück reflektiert. Die Höhe der Reflektion hängt von der jeweiligen Struktur ab. Trübungen der optischen Medien, zum Beispiel eine ausgeprägte Hornhautnarbe, dichte Katarakt oder Glaskörperblutung können die Bildqualität stark reduzieren oder eine OCT-Aufnahme verhindern. Neben pathologischen intraretinalen Veränderungen wie Exsudate und subretinal gelegenen Drusen können auch retinale Gefäße zu einer Abschattung und damit einhergehend, zu einer reduzierten Darstellung tiefer liegender Strukturen führen. Die Tiefeninformationen des Spektrometers mit Abtastwert und Zeit werden durch einen Computer in Schnittbilder umgerechnet. Hierzu wird das Signalverarbeitungsverfahren der schnellen Fouriertransformation (Fast Fourier Transformation = FFT) verwendet.

Dank der hohen Geschwindigkeit des Verfahrens können innerhalb weniger Sekunden beispielsweise 25 Scans (Schnittbilder) im Bereich der Makula erfolgen. Durch exakte Lagebestimmung der einzelnen OCT-Schnitte sind auch Verlaufsuntersuchung an denselben Stellen möglich. Die gewonnenen OCT-Bilder sind sehr detailliert und ermöglichen fast eine histologische Darstellung in-vivo (siehe Abbildung 22, linkes Bild aus Vajzovic et al. (72)).

Zeitgleich erfolgt ohne Blitz eine Infrarotaufnahme der Netzhaut. Das langwellige Licht wird in tieferen Schichten reflektiert und ermöglicht eine Darstellung von intra- und subretinalen Strukturen inkl. des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut. Veränderungen im Melanin sind auf diesen Aufnahmen besonders gut detektierbar.

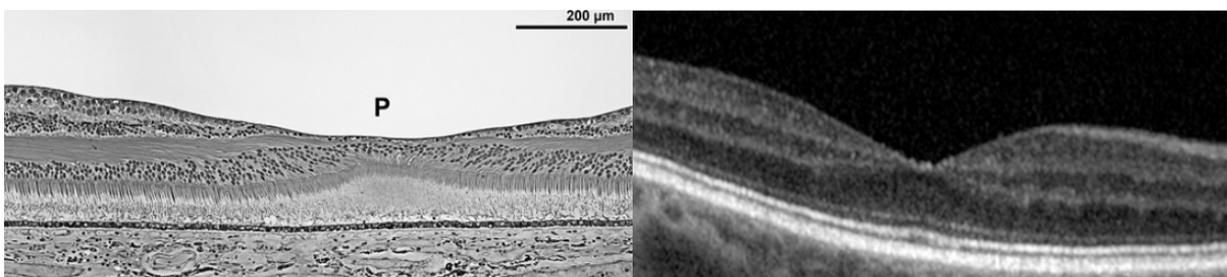


Abbildung 22: links histologischer Schnitt durch die Makula (72) und rechts OCT-Bild

2.2.4 Fundusautofluoreszenz

Am Spectralis HRA + OCT oder am Weitwinkel-Optos California wurden die Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen gemacht. Dies ist ein weiteres nichtinvasives und berührungsfreies bildgebendes Verfahren. Ein konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoskop detektiert Fluorophore in Lipofuszin. Lipofuszin ist ein Endprodukt der Phagozytose von Photorezeptoraußensegmenten und kommt in den Lysosomen der retinalen Pigmentepithelzellen vor. Akkumulationen stellen sich als erhöhte Autofluoreszenz dar. Dies tritt beispielsweise bei degenerativen Veränderungen der funktionellen Einheit aus Photorezeptor und retinalem Pigmentepithel (RPE) auf. Anfangs besteht jedoch zunächst eine reduzierte Fundusautofluoreszenz (FAF) durch die verminderte Bildung von Lipofuszin in untergehenden RPE-Zellen. Eine reduzierte Autofluoreszenz ist im Bereich der Makula physiologisch, da das makuläre Pigment die Reflektivität von Lipofuszin vermindert.

Die FAF-Bilder erlauben folglich Rückschlüsse auf die Integrität des RPEs. Bei Aderhauttumoren helfen sie bei der Unterscheidung zwischen Aderhautnävus und Aderhautmelanom, da letzteres oft Orange Pigment aufweist, welches eine erhöhte FAF besitzt.

2.2.5 Fundusfotografie

Die Fundusfotografie ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Verlaufsbeurteilung von retinalen Pathologien. Die Carl Zeiss FF450 Plus Funduskamera besteht aus einer Art Spaltlampe mit einer angeschlossenen hochauflösenden Digitalkamera. Die Bilder werden anschließend auf einem Computer mit der VISUPAC® Bildbearbeitungssoftware verarbeitet.

Allerdings kann die Netzhaut nur in medikamentöser Mydriasis fotografiert werden. Durch Blickbewegung des Patienten kann der Betrachtungswinkel von 30° auf maximal 60° erhöht werden.



Abbildung 23: Funduskamera

Das Optos California ermöglicht mittels Optomap®-Verfahren Ultra-Weitwinkelaufnahmen auch bei neutraler Pupille. Jedoch entsteht kein klassisches Foto, sondern das Bild besteht aus

Falschfarben (siehe Abbildungen 11–14 auf Seite 15–17), da anstatt einer Digitalkamera ein Scanning-Laser-Ophthalmoskop mit sehr schwachem, unschädlichem Laserstrahl verwendet wird. Innerhalb einer Viertel-Sekunde wird ca. 200° der Netzhaut mit dem Laser abgetastet, das reflektierte Licht in hochsensiblen Photodioden detektiert und durch Computerberechnungen ein Bild erzeugt (73).



Abbildung 24: Optos California

2.2.6 Fluoreszenzangiographie

Angiographie bedeutet die Darstellung von perfundierten Gefäßen und Gefäßveränderungen. Dies kann radiologisch mittels Computer Tomographie unter Verwendung von Kontrastmittel erfolgen. Für die Augenheilkunde sind jedoch detailreichere Aufnahmen wichtig.

Für die Fluoreszenzangiographie (FAG) zur Untersuchung der Netzhautgefäße werden die Pupillen medikamentös erweitert und über einen venösen Zugang in der Hand oder im Arm des Patienten 5 ml Natrium-Fluoreszein als Bolus injiziert. Dies ist eine wasserlösliche, kristalline Substanz, welche sich im Körper zu 70–80 % an Plasma bindet und über die Nieren ausgeschieden wird. Bei reduzierter Nierenfunktion wird die Dosis halbiert. Eine starke Niereneinschränkung ist eine Kontraindikation für eine FAG. Nebenwirkungen der Untersuchung sind eine vorübergehende Gelbfärbung von Haut und Urin, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und ggf. eine allergische Reaktion mit schlimmstenfalls anaphylaktischem Schock, welcher jedoch äußerst selten vorkommt.

Der injizierte Farbstoff gelangt innerhalb von ca. 7–15 Sekunden in die retinalen Gefäße und deren Perfusion kann mittels eines Scanning-Laser-Ophthalmoskops dokumentiert werden. Dieses gibt Licht einer Wellenlänge zwischen 465–490 nm ab, welches durch das Fluoreszein im Blut absorbiert wird. Es kommt zu einer Anregung des Farbstoffs, wodurch Licht in einem Spektrum von 520–530 nm emittiert wird, welches wiederum im Scanning-Laser-Ophthalmoskop detektiert wird. Ein zwischengeschalteter Sperrfilter ermöglicht hierbei die alleinige Messung des Emissionslichtes.

In den gewonnenen schwarz-weiß Aufnahmen können diverse Vaskulopathien (z.B.: Mikroangiopathien, Aneurysmata, Neovaskularisationen, okkludierte Gefäße) diagnostiziert werden. Bei der Auswertung werden die Bilder der einzelnen Angiographiephasen (präarterielle, arterielle, arteriovenöse, venöse und späte venöse Phase) betrachtet. Dadurch können unter anderem Füllungsverzögerung, Leckagen als Farbstoffaustritt aus den Gefäßen in das umliegende

Gewebe bei unterbrochener Blut-Retina-Schranke, Pooling des Farbstoffs im subretinalen Raum sowie Ischämien erkannt werden. Eine Hypofluoreszenz kann durch eine Blockade bei erhöhter Pigmentdichte, durch Ablagerungen von Exsudaten und Blut oder auch bei Verlust von perfundierten Gefäßen auftreten. Abhebungen des retinalen Pigmentepithels, Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, Neovaskularisationen und Ödeme führen hingegen zu einer Hyperfluoreszenz.

Nach einer Bestrahlung kann sich im Verlauf eine Strahlenretinopathie entwickeln. Oft sind anfangs nur kleine vaskuläre Veränderungen in der Netzhautperipherie erkennbar, weshalb an der Augenklinik der Charité bei einem bestrahlten Aderhautmelanom die Fluoreszenzangiographie am Optos California erfolgt. Die Falschfarbendarstellung der Optos Kamera spielt für die FAG keine Rolle. Die Abbildungen 17 und 19 (auf Seite 20 und 21) zeigen Optos-Fluoreszenzangiographie-Bilder.

2.2.7 Ultraschalldiagnostik

Die Ultraschalluntersuchung basiert auf nicht hörbare akustische Schallwellen, welche im Schallkopf durch einen piezoelektrischen Kristall erzeugt werden. Die eingestellte Frequenz und Impulsdauer sowie die Gewebeart bestimmen die maximale Eindringtiefe. Im verwendeten Ultraschallgerät Eye Cubed™ Version 2.5.0.1 der Firma Ellex sind die Schallwellen auf eine Frequenz von 10 MHz für die Untersuchung von Glaskörper, Netzhaut, Sklera und Augenmuskel eingestellt. Es kann außerdem eine Ultraschallbiomikroskopie zur Darstellung von Hornhaut-, Iris-, Kammerwinkel-, Ziliarkörperveränderungen oder zur Beurteilung der IOL-Platzierung erfolgen. Hierfür wird eine Frequenz von 40 MHz verwendet.

Im Organ kommt es zu einer Reflektion der Ultraschallwellen. Diese ist je nach auftreffender Struktur unterschiedlich stark. Die Reflektionsstärke und die Dauer bis zum Auftreffen auf den Schallkopf wird in diesem in den angeordneten Kristallen mithilfe des piezoelektrischen Effekts während der Sendepausen detektiert. Ein einzelner Schallimpuls, der A-Scan, wird auf einem schwarzen Bildschirm als weiße Linie dargestellt (umgekehrte Darstellung im Ausdruck siehe Abbildung 25). Die X-Achse gibt Auskunft über die Eindringtiefe und die y-Achse über die Reflektivität an der jeweiligen Stelle. Die Darstellung erfolgt in Echtzeit.

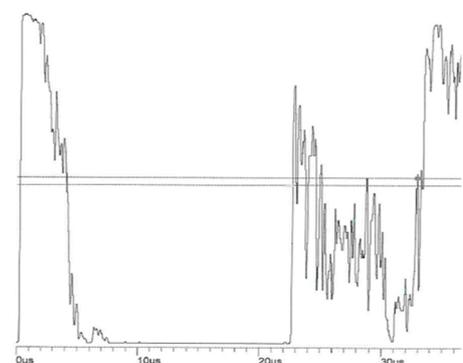


Abbildung 25: Ultraschall A-Scan

Im B-Scan-Modus werden zeitgleich mehrere Schallimpulse in das Gewebe gesendet und die empfangenen Signale als ein Bild mit unterschiedlichen Helligkeiten dargestellt, sodass eine Schnittaufnahme durch ein Organ möglich ist. Aufgrund der Echtzeitübertragung werden Bewegungen im Organ sichtbar. Im B-Scan-Modus entspricht weiß hochreflektiven Strukturen, wie beispielsweise Knochen, schwarz wird z. B. ein freier Glaskörper als Material ohne Reflektivität abgebildet.

Zur exakten Ausmessung von Tumorgößen muss der Tumor in die Mitte des Ultraschallbildes positioniert werden, um Ungenauigkeiten durch Streuungen im Randbereich zu vermeiden. Zeitgleich ist die Reflektivität des Tumors durch den senkrechten Einfall der Schallwellen auf die Tumoroberfläche erkennbar. Die Binnenreflektivität des Tumors wird jedoch immer durch einen separaten A-Scan beurteilt (siehe Abbildung 25 zum zugehörigen B-Scan-Bild in Abbildung 26).

Direkt unter der Oberfläche gelegene Veränderungen können sonographisch nicht erfasst werden. In diesen Fällen funktionierte ein mit Wasser gefüllte Untersuchungshandschuh als Vorlaufstrecke für die Schallwellen.

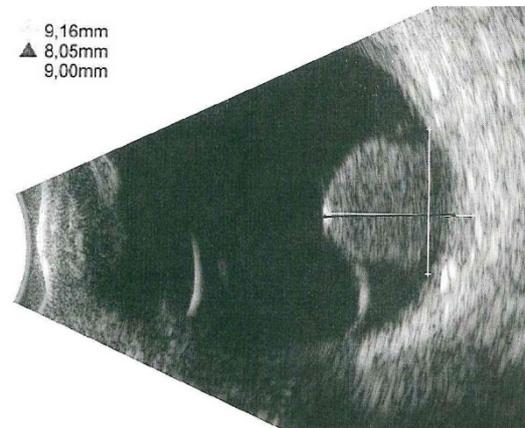


Abbildung 26: Ultraschall B-Scan

2.2.8 Diaphanoskopie

Die Diaphanoskopie dient der Darstellung einer Ziliarkörperbeteiligung und erfolgte mittels Intensiv light Diaphanoskope der Firma ILM electronic GmbH. Vorbereitend wird die Pupille mittels sympathomimetischen und parasympholytischen Augentropfen (z.B. Phenylephrin-Tropicamid Augentropfen) erweitert. Direkt vor der Untersuchung erfolgt eine Oberflächenanästhesie mit z.B. Oxybuprocainhydrochlorid-haltige Augentropfen. Anschließend kann auf die Hornhaut ein spezieller Lichtstab aufgesetzt werden, welcher transpupillar den Bulbus erleuchtet. Von außen können durch die Sklera tumorbedingte Abschattungen prääquatorial und im Bereich des Ziliarkörpers festgestellt werden. Die Durchführung einer Diaphanoskopie erfolgt aufgrund einer möglichen Lichttoxizität stets so zügig wie möglich.

2.2.9 Bulbus-Achsenlängen-Messung

Zur Erstellung eines 3-D-Modells für die genaue Berechnung der erforderlichen Protonenbestrahlungsenergie muss die Achsenlänge des Bulbus bekannt sein. Diese wurde mit dem IOL-Master 500 von Carl Zeiss gemessen. Das Gerät wird standardmäßig vor einer Katarakt-Operation zur Berechnung der erforderlichen intraokularen Linsenstärke verwendet. Eine teilkohärente Interferometrie-Technologie ermöglicht die optische Messung der Bulbuslänge entlang der optischen Achse.

Bei deutlicher Trübung der optischen Achse, beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Hornhautnarbe, einer fortgeschrittenen Katarakt, einer Glaskörperblutungen oder eines in die optische Achse reichenden großen Tumors, kann die Bulbuslänge oft nicht mittels IOL-Master bestimmt werden. In diesen Fällen wurde das Gerät A-Scan PLUS® Accutome® der Firma Keeler verwendet, welches auf das akustische Verfahren der A-Scan-Ultraschallmessung basiert. Die A-Scan Sonde wird dabei nach vorheriger Oberflächenanästhesie mit z.B. Oxybuprocainhydrochlorid-haltigen Augentropfen auf die Hornhaut aufgesetzt. Allerdings kann bereits ein leichter Druck der Messsonde mit minimaler Eindellung der Hornhaut zu einer falsch zu kurz gemessenen Achsenlänge führen.

2.3 Verwendete Methoden zur Auswertung

2.3.1 Gruppierungsarten von Tumorcharakteristika

2.3.1.1 Tumolvolumen

Das Tumolvolumen wurde vor der Protonenbestrahlung im Rahmen der Bestrahlungsplanung durch das OCTOPUS System (Ocular Tumour Planning Utilities) (65, 66) Version 4.4 kalkuliert. Bei Aderhautmelanomen, welche mit Ruthenium-106-Applikator bestrahlt wurden, erfolgte die Berechnung des Tumolvolumens nach der Formel von Richtig et al. (74).

$$\text{Tumolvolumen} = \frac{2\pi}{3} \cdot \left(\frac{D_1+D_2}{4}\right)^2 \cdot H$$

D1 = größter Basisdurchmesser; D2 = Basisdurchmesser senkrecht zu D1; H = Tumorprominenz

Das Tumolvolumen, bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten, war nicht normalverteilt. Es erfolgte eine Aufteilung in zwei gleich große Patientengruppen mit einem Volumen kleiner/ab

500 mm³. Außerdem wurden drei Gruppen gebildet mit einem Tumolvolumen < 300 mm³, einem mittleren Tumolvolumen von 300–900 mm³ und einem großen Tumolvolumina > 900 mm³ in Anlehnung an Castellás Arbeit (45) sowie unter Berücksichtigung von Richtigs Erkenntnissen (74), dass ab einem Tumolvolumen über 368 mm³ die Überlebensprognose sinkt.

2.3.1.2 Tumorprominenz

Im Ultraschall ist nicht immer der Übergang von Netzhaut zu Sklera gut erkennbar. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit der sonographischen Daten wurde daher die Sklera in die Ausmessung der Tumorprominenz eingeschlossen.

Aufgrund der physikalischen Bedingungen mit kurzer Eindringtiefe der β -Strahlung eines Ruthenium-106-Applikators sollten damit nur Aderhautmelanome bis zu einer maximalen Prominenz von 6,0 mm bestrahlt werden (49). Andernfalls muss die maximale Skleradosis überschritten werden, um eine ausreichende Bestrahlungsdosis an der Tumorspitze zu erreichen. Dies kann jedoch zu einer Einschmelzung der Sklera führen (49).

In der Literatur werden verschiedene Eingruppierungen der Aderhautmelanome vorgenommen: Castella et al. (45) gruppierten für ihre Analyse der Flaremeterwerte die Tumorprominenz in < 3 mm, 3–10 mm und > 10 mm. Lumbroso et al. (13) unterschieden den klinischen Entzündungsreiz u. a. nach einer Tumorprominenz unter oder über 5 mm und Riechardt et al. (67) wählten zur Auswertung der Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms nach Protonenbestrahlung eine Gruppierung in \leq 6 mm, 6–9 mm und > 9 mm.

Aufgrund der Eingruppierung der Aderhautmelanome in der Augenklinik der Charité nach einer Prominenz unter 6 mm und ab 6 mm bezüglich einer möglichen Brachytherapie mit Ruthenium-106 oder Protonenbestrahlung, wobei ab einer Tumorprominenz von 6,0 mm ein MRT der Orbita zur optimalen Bestrahlungsplanung erforderlich ist, wurde diese Einteilung für die statistische Auswertung übernommen.

2.3.1.3 Tumorbasis

Lumbroso et al. (13) teilten die Aderhautmelanome nach einer Tumorbasis bis maximal 12,0 mm und über 12,0 mm ein. Aufgrund eines Mittelwerts von 12,3 mm sowie eines Medians von 11,9 mm in der vorliegenden Arbeit wurde Lumbrosos Einteilung übernommen. Außerdem erfolgte eine Einteilung in unter/ab 13,0 mm. Zusätzlich wurden ROC-Kurven der Tumorbasis für analysierte Auswirkungen erstellt.

2.3.1.4 Tumorlage

Im klinischen Alltag spielt neben Tumorprominenz und Tumorbasis die Lage des Aderhautmelanoms eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Bestrahlungsart und beeinflusst überdies mögliche später erforderliche Folgebehandlungen. Zur optimalen Reproduzierbarkeit wurde aus der Bestrahlungsplanung der Tumorabstand zur Fovea, zur Papille und zum Äquator verwendet, um die Tumorlage in Anlehnung an die Arbeit von Seibel et al. (70) in zentral, parapapillär und peripher einzuteilen (siehe Tabelle 1). Mit Ruthenium-106-Applikator wurden nur periphere Aderhautmelanome bestrahlt.

Tabelle 1: Einordnung der Aderhautmelanome mit Protonenbestrahlung in eine zentrale, parapapilläre oder peripher Lage

	zentral	parapapillär	peripher
Abstand zur Fovea	≤ 2,5 mm	größer als Abstand zur Papille	> 2,5 mm
Abstand zur Papille	größer als Abstand zur Fovea	≤ 2,5 mm	> 2,5 mm
Abstand zum Äquator	Tumor, der zentral vom Äquator lag	Tumor, der zentral vom Äquator lag	Jeder Tumor, der peripher vom Äquator lag
Patientenanzahl	13	15	32

2.3.1.5 Internationale Klassifikation von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen

Vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) existieren Staging-Kriterien für Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome. Diese werden auch in der Augenklinik der Charité angewandt, um die Tumore je nach Tumorprominenz, Tumorbasis, Ziliarkörperbeteiligung und Anhalt auf extraokulares Wachstum einzuteilen (siehe Abbildung 27 von Mellen et al. (75)). Alle in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten wiesen kein extraokulares Wachstum auf.

Abbildung 27 von Mellen et al. (75): T-Klassifikation von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen nach AJCC

Thickness (mm)	Largest basal diameter (mm)							
	≤3	3.1-6	6.1-9	9.1-12	12.1-15	15.1-18	>18	
>15	4	4	4	4	4	4	4	
12.1-15	3	3	3	3	3	4	4	
9.1-12	3	3	3	3	3	3	4	
6.1-9	2	2	2	2	3	3	4	
3.1-6	1	1	1	2	2	3	4	
≤3	1	1	1	1	2	2	4	

Tx	Anatomical extent
Ta	<i>Without</i> ciliary body involvement and <i>without</i> extrascleral extension
Tb	<i>With</i> ciliary body involvement but <i>without</i> extrascleral extension
Tc	<i>Without</i> ciliary body involvement but <i>with</i> extrascleral extension less than or equal to 5 mm
Td	<i>With</i> ciliary body involvement and <i>with</i> extrascleral extension less than or equal to 5 mm
T4e	Any size (T) tumor <i>with</i> extrascleral extension greater than 5 mm in diameter

2.3.1.6 Ziliarkörperbeteiligung

Das Laser Flare-Cell Meter misst den Proteingehalt im Kammerwasser, welcher mit dem Entzündungsreiz korreliert (37). Es erscheint naheliegend, dass eine tumorbedingte Ziliarkörperinfiltration beispielsweise die Barriere der Blut-Kammerwasser-Schranke reduziert und dass dies durch eine Bestrahlung weiter verändert wird. Für die Auswertung wurde einerseits die klinische Ziliarkörperbeteiligung dem Befund der Diaphanoskopie und andererseits das prozentual bestrahlte Ziliarkörpervolumen sowie die durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Ziliarkörpers den Bestrahlungsdaten entnommen.

2.3.2 Statistische Methoden

2.3.2.1 Verwendete statistische Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 25. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant eingeordnet. Aufgrund der retrospektiven Arbeit mit explorativem Charakter erfolgte bei multiplen Tests keine globale Adjustierung des Signifikanzniveaus. Bei post-hoc Testung wurde eine lokale Adjustierung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur vorgenommen.

Statistische Assoziationen zwischen unabhängigen kategorialen Werten wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Die Analyse normalverteilter Werte erfolgte mit dem t-Test und nicht-normalverteilter Werte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Bei der Untersuchung von zwei verbundenen Stichproben wurde bei normalverteilten Werten der verbundene t-Test und bei nicht-normalverteilten

Werten der Wilcoxon-Test angewandt. Ob Werte normalverteilt waren, wurde anhand einer graphischen Darstellung inkl. Abbildung der Normalverteilungskurve und nach Berechnung der Schiefe entschieden. Bei normalverteilten Daten lag die Schiefe zwischen -1,0 und +1,0. Zusätzlich wurde der Shapiro-Wilk-Test zur Beurteilung der Normalverteilung hinzugezogen, wobei ein p-Wert über 0,05 unter Berücksichtigung der graphischen Darstellung und der Schiefe für eine Normalverteilung der Werte sprach.

Korrelationen zwischen zwei quantitativen Variablen wurden mit dem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte nach Cohen (95). Schwellenwerte wurden anhand von ROC-Kurven bestimmt.

Der prognostische Effekt eines Parameters auf ein bestimmtes Ereignis wurde mittels univariater binär logistischer Regression ermittelt. Mit der multiplen logistischen Regression wurden gleichzeitig mehrere Parameter bezüglich ihres Effekts auf binäre Endpunkte untersucht.

Die Flaremeterwerte an den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten waren nicht normalverteilt. Für die Untersuchung hinsichtlich Veränderungen im Laufe eines Jahres nach der Bestrahlung erfolgte zunächst eine logarithmische Transformation der Flaremeterwerte. Anschließend wurde der Verlauf mittels allgemein linearen Modells für Messwiederholungen (rmANOVA) analysiert. Wies der Mauchly-Test auf eine Verletzung der Sphärizität hin ($p > 0,005$), wurden zur Bestimmung des p-Wertes im allgemeinen linearen Modell die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Fehlten Flaremeterwerte zu den Kontrollzeitpunkten 3, 6 und 9 Monate nach der Bestrahlung wurde mit ihnen für die Verlaufsanalyse so verfahren, wie es im nachfolgendem Abschnitt 2.3.2.2 *Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten* beschrieben wird. Der Einfluss von Patienten- und Tumorcharakteristika (siehe Tabelle 3 auf Seite 43) auf das Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes zur 3-Monatskontrolle wurde mittels multivariate Varianzanalyse (MANOVA) berechnet. Ein gleiches Vorgehen erfolgte für das Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes zur 6-Monatskontrolle und zur 9-Monatskontrolle.

Bei anderen statistischen Analysen unter Verwendung des Flaremeterwertes erfolgte bei fehlendem Wert ein listenweise Fallausschluss.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch die Doktorandin unter Zuhilfenahme von Beratungsgesprächen im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin.

2.3.2.2 Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten

Um entscheiden zu können, wie mit fehlenden Flaremeterwerten in der vorliegenden Arbeit umzugehen ist, wurden zunächst alle Patienten in Gruppen eingeteilt, entsprechend eines vorhandenen oder fehlenden Flaremeterwertes zum Zeitpunkt 3 Monate, 6 Monate und 9 Monate nach der Bestrahlung. Anschließend wurden die Gruppen bezüglich möglicher Unterschiede in den Patienten- und Tumorcharakteristika untersucht. Alle Analyseergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Vorliegen oder Fehlen von Flaremeterwerten zu den genannten Zeitpunkten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Analyse aller Patienten auf das Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes an einem Verlaufszeitpunkt hinsichtlich möglicher Zusammenhänge mit Patienten- und Tumorcharakteristika

Angabe von p-Werten	Vorhandener oder fehlender Flaremeterwert zum Zeitpunkt			Statistischer Test
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	
	nach Bestrahlung			
Geschlecht (m/w)	0,111	0,188	0,798	χ^2 T
Patientenalter (Jahre) 0,108/0,112 *	0,484	0,191	0,431	utT
Patientenalter gruppiert in unter/ab 60 Jahre	1,000	0,793	0,200	χ^2 T
Tumorausage (rechts/links)	0,024	0,430	0,798	χ^2 T
Maximale Tumorprominenz vor der Bestrahlung 0,492/0,001* <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	0,401	0,167	0,021	MWUT
Tumorprominenz unter/ab 3,0 mm	0,287	1,000	0,527	χ^2 T
Tumorprominenz unter/ab 4,0 mm	0,758	0,410	0,422	χ^2 T
Tumorprominenz unter/ab 6,0 mm	0,527	0,180	0,038	χ^2 T
Maximale Tumorbasis 0,649/0,077*	0,501	0,768	0,177	utT
Maximale Tumorbasis unter/ab 15,0 mm	0,683	0,441	0,033	χ^2 T
Tumolvolumen (mm ³) 1,148/<0,001*	0,667	0,542	0,048	MWUT
Tumolvolumen unter/ab 300 mm ³	1,000	0,787	0,189	χ^2 T
Tumolvolumen unter/ab 500 mm ³	0,527	0,423	0,120	χ^2 T
Tumorage: peripher vs. zentral/parapapillär	0,482	0,347	1,000	χ^2 T
Ziliarkörperbeteiligung	0,382	0,150	0,721	χ^2 T

Legende: * Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test, m/w = männlich/weiblich

χ^2 T = Chi-Quadrat-Test, utTest = ungepaarter T-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test

Die statistische Analyse zeigte zum 3-Monatszeitpunkt einen signifikanten Unterschied (Seite des Tumorauges), zur 6-Monatskontrolle keinen statistisch signifikanten Unterschied und zur 9-Monatskontrolle mehrere Unterschiede (maximale Tumorprominenz, Tumorbasis und Tumolvolumen) zwischen den Patienten mit vorhandenem und fehlendem Flaremeterwert (siehe Tabelle 2). Neun Monate nach der Bestrahlung fehlte häufiger ein Flaremeterwert bei Patienten mit einer Tumorprominenz unter 6,0 mm (81,6 % (31/38) statt 57,6 % (19/33)) oder bei Patienten mit einer maximalen Tumorbasis unter 15,0 mm (75,4 % (46/61) statt 40,0 % (4/10)). Zudem war das Tumolvolumen kleiner bei Patienten, bei denen der Flaremeterwert zur 9-Monatskontrolle fehlte ($459,4 \text{ mm}^3 \pm 408,0$; Spanne: 30–1735 mm^3 statt $694,1 \text{ mm}^3 \pm 498,6$; Spanne: 46–1966 mm^3). Kleinere und peripher gelegene Aderhautmelanome werden vorrangig mit einem Applikator bestrahlt, während Aderhautmelanome mit einer Prominenz über 6,0 mm nur mit Protonen bestrahlt werden können. Diese Tumore weisen neben einer großen Tumorprominenz meist eine große Tumorbasis und ein großes Tumolvolumen auf.

Eine weitere Subgruppenanalyse nur mit Protonen bestrahlter Patienten zeigte 9 Monate nach der Bestrahlung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit vorhandenem oder fehlendem Flaremeterwert bezogen auf die maximale Ausgangstumorprominenz ($p = 0,059$; MWUT), eine Tumorprominenz gruppiert in unter/ab 6,0 mm ($p = 0,084$; χ^2 T), eine maximale Tumorbasis gruppiert in unter/ab 15,0 mm ($p = 0,103$; χ^2 T) oder das Tumolvolumen ($p = 0,143$; MWUT). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde bei der Verlaufsanalyse der 9-Monatszeitpunkt nur bei der alleinigen Analyse nach Protonenbestrahlung mit einbezogen.

Des Weiteren erfolgte eine multivariate Analyse mittels allgemeinen linearen Modells (einfaktorielle MANOVA) für das Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes zu den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate und 9 Monate nach der Bestrahlung für alle 71 Patienten. Als abhängige Variablen wurden Patientengeschlecht, Patientenalter, Tumoraug, Tumorprominenz, Tumorbasis, Tumolvolumen, Tumorage und Ziliarkörperbeteiligung in das Modell eingebunden. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit vorhandenem und fehlendem Flaremeterwert (Ergebnisse siehe Tabelle 3). Zum 9-Monatszeitpunkt zeigte sich auch bei der Analyse nur der Patienten nach Protonenbestrahlung kein signifikanter Unterschied ($p = 0,294$; MANOVA).

Basierend auf diesen Analyseergebnissen und Entscheidung bezüglich des Umgangs mit dem 9-Monatszeitpunkt wurde die MAR-Annahme (Missing At Random) für die fehlenden Flaremeterwerte verworfen, da keine Zugehörigkeit des fehlenden Flaremeterwertes zu der

Höhe eines anderen Parameters gefunden wurde. Folglich konnten die fehlenden Flaremeterwerte nicht mittels „maximum Likelihood Methode“ oder „multiple Imputation“ aufgefüllt werden. Des Weiteren konnte kein Hinweis auf das Fehlen von Flaremeterwerten nach Missing Not At Random (MNAR) eruiert werden. Für die weitere Datenverarbeitung wurde daher die Annahme Missing Completely at Random (MCAR) angenommen.

Tabelle 3: Analyse auf komplexere Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes zum Zeitpunkt 3, 6, 9 Monate nach Protonen- oder Ruthenium-Bestrahlung und Patientencharakteristika / Tumorcharakteristika mittels einfaktorier MANOVA

	vorhandener oder fehlende Flaremeterwert		
	3 Monate nach Bestrahlung	6 Monate nach Bestrahlung	9 Monate nach Bestrahlung
Abhängige Variablen: - Patienten-Geschlecht (m/w) - Patientenalter (Alter) - Tumorauslage (rechts/links) - Tumorprominenz (mm) - Tumorbasis (mm) - Tumolvolumen (mm ³) - Tumoralage (peripher/nicht peripher) - Ziliarkörperbeteiligung	p = 0,164	p = 0,077	p = 0,125

Legende: m/w = männlich/weiblich

Um rudimentäre Aussagen zum Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung treffen zu können, mussten neben dem Ausgangsflaremeterwert und Jahreswert Flaremeterwerte 3 Monate und 6 Monate sowie nach Protonenbestrahlung auch 9 Monate nach der Bestrahlung vorliegen oder imputiert werden können.

Ein fehlender Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle durfte nur durch einen früheren Wert ersetzt werden, wenn dieser nach der Bestrahlung gemessen war. Fehlende Werte zum 6-Monatszeitpunkt oder zum 9-Monatszeitpunkt wurden entsprechend der Methode last observation carried forward, d.h. durch den zuletzt gemessenen Flaremeterwert ergänzt. Hierbei wurde ein Flaremeterwert höchstens einmal auf den nächsten Zeitpunkt übertragen, um größere Verzerrungen bei der Auswertung zu vermeiden.

Patienten nach Protonenbestrahlung hatten neben dem Ausgangs- und Jahresflaremeterwert im Verlauf durchschnittlich $2,6 \pm 1,0$ (Spanne: 1–5) weitere Flaremeterwerte und Patienten nach Rutheniumbestrahlung im Mittel $1,1 \pm 0,8$ (Spanne: 0–2) weitere Flaremeterwerte.

Zur Vermeidung drastischer Mengen von Fallausschlüssen und unter Berücksichtigung der vorherigen Analysen wurde bei der Verlaufsanalyse bei der Gruppierung nach der Bestrahlungsart der 9-Monatszeitpunkt nicht mit einbezogen. Dadurch standen nach der Imputation fehlender Flaremeterwerte entsprechend dem oben genannten Schema die Daten von 62 von 71 Patienten (87,3 %) zur Verlaufsanalyse mittels allgemeinen linearen Modells für Messwiederholungen (rmANOVA) zur Verfügung.

Der Anteil imputierter Flaremeterwerte betrug bei den Patienten nach Protonenbestrahlung 15,1 % (bzw. beim Vergleich der Therapiearten ohne die 9-Monatskontrolle 8,0 %) und nach Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator 16,7 % bezogen auf alle zur Verlaufsbeurteilung verwendete Messzeitpunkte.

In den Tabellen 4 und 5 ist detailliert aufgeführt, wie viele Flaremeterwerte zu welchen Kontrollzeitpunkten fehlten und ersetzt werden konnten.

Tabelle 4: Übersicht zu fehlenden und für die Verlaufsbeurteilung imputierter Flaremeterwerten bei Patienten nach Bestrahlung mit Ruthenium-106-Applikator

Bestrahlung mit <i>Ruthenium-106</i>	3 Monate nach Bestrahlung	6 Monate nach Bestrahlung	9 Monate nach Bestrahlung
Anzahl der Patienten mit fehlendem Flaremeterwert	3/11 (27,3 %)	6/11 (54,6 %)	11/11 (100,0 %)
Anzahl an Patienten, bei denen der fehlende Flaremeterwert ersetzt werden konnte	0	4	5
Anteil imputierter Werte bezogen auf die in die Verlaufsanalyse eingeschlossenen Patienten	0 % (0/6)	66,7 % (4/6)	-----
Zeitpunkt des Flaremeterwertes vor der Imputation* (Tage)	100,1 ± 22,0 (61 - 137)	207,4 ± 24,2 (182 - 238)	-----
Zeitpunkt des Flaremeterwertes nach der Imputation* (Tage)	100,1 ± 22,0 (61 - 137)	157,4 ± 63,5 (61 - 238)	-----

- Anzahl der Patienten, die zur Verlaufsbeurteilung des Flaremeterwertes eingeschlossen wurden bei *Ignorierung des 9-Monatszeitpunktes*: 6 Patienten
- Summe der Messzeitpunkte: 24
(6 Patienten à 4 Messzeitpunkte: 0, 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr nach Bestrahlung)
- Anteil der imputierten Werte an allen Flaremeterwerten bei der Verlaufsbeurteilung: 16,7 %
(zum Zeitpunkt 3 Monate: 0 imputierte Werte, zum Zeitpunkt 6 Monate: 4 imputierte Werte)

Legende: * = Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)

Tabelle 5: Übersicht zu fehlenden und für die Verlaufsbeurteilung imputierter Flaremeterwerten bei Patienten nach Bestrahlung mit Protonen

Bestrahlung mit <i>Protonen</i>	3 Monate nach Bestrahlung	6 Monate nach Bestrahlung	9 Monate nach Bestrahlung
Anzahl der Patienten mit fehlendem Flaremeterwert	9/60 (15,0 %)	13/60 (21,7 %)	40/60 (66,7 %)
Anzahl an Patienten, bei denen der fehlende Flaremeterwert ersetzt werden konnte	5	13	30
Anteil imputierter Werte bezogen auf die in die Verlaufsanalyse eingeschlossenen Patienten (mit bzw. ohne 9-Monatskontrolle)	11,1 % (5/45) bzw. 8,9 % (5/56)	4,4 % (2/45) bzw. 23,2 % (13/56)	60,0 % (27/45)
Zeitpunkt des Flaremeterwertes vor der Imputation* (Tage)	89,2 ± 23,3 (42 - 133)	191,4 ± 34,7 (135 - 266)	273,8 ± 21,0 (231 - 301)
Zeitpunkt des Flaremeterwertes nach der Imputation* (Tage)	84,0 ± 28,1 (13 - 133)	169,7 ± 52,7 (49 - 266)	228,0 ± 48,1 (146 - 301)

- Anzahl der Patienten, die zur Verlaufsbeurteilung des Flaremeterwertes eingeschlossen wurden *unter Berücksichtigung des 9-Monatszeitpunktes*: 45 Patienten
- Summe der Messzeitpunkte: 225 (45 Patienten à 5 Messzeitpunkte)
- Anteil der imputierten Werte an allen Flaremeterwerten bei der Verlaufsbeurteilung: 15,1 % (zum Zeitpunkt 3 Monate: 5 imputierte Werte, zum Zeitpunkt 6 Monate: 2 imputierte Werte, zum Zeitpunkt 9 Monate: 27 imputierte Werte)

- Anzahl der Patienten, die zur Verlaufsbeurteilung des Flaremeterwertes eingeschlossen wurden *bei Ignorierung des 9-Monatszeitpunktes* (Vergleich der Therapiearten): 56 Patienten
- Summe der Messzeitpunkte: 224 (56 Patienten à 4 Messzeitpunkte)
- Anteil der imputierten Werte an allen Flaremeterwerten bei der Verlaufsbeurteilung: 8,0 % (zum Zeitpunkt 3 Monate: 5 imputierte Werte, zum Zeitpunkt 6 Monate: 13 imputierte Werte)

Legende: * = Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)

Alle Patienten nach Protonen- oder Rutheniumbestrahlung, welche Flaremeterwerte zum *Zeitpunkt 0, 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr* nach Bestrahlung hatten, unter Verwendung des oben geschilderten Imputationsverfahrens, zeigten bei univariater Analyse gegenüber den ausgeschlossenen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 6).

Auch in der multivariaten Untersuchung mittels MANOVA für die abhängigen Variablen: Tumolvolumen, maximale Tumorprominenz, maximale Tumorbasis, Tumorage und Ziliar-körperbeteiligung vor Bestrahlung sowie dem Patientenalter und Geschlecht fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,097$; MANOVA) zwischen den ein- und ausgeschlossenen Patienten.

Nach Protonenbestrahlung erfolgte eine Verlaufsbeurteilung mit den Zeitpunkten: *vor der Bestrahlung, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 1 Jahr* nach der Bestrahlung. Zwischen den in die Verlaufsbeurteilung ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten bestand in den univariaten Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6).

Ebenso wenig zeigte sich in der multivariaten Untersuchung mittels MANOVA für die abhängigen Variablen: Tumorzvolumen, Tumorprominenz, maximale Tumorbasis, Tumorage und Ziliarkörperbeteiligung vor Bestrahlung sowie dem Patientenalter und Geschlecht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten ($p = 0,139$; MANOVA).

Tabelle 6: Vergleich zwischen den Patienten, die in die Verlaufsbeurteilung der Flaremeterwerte eingeschlossenen oder ausgeschlossenen wurden

In die Verlaufsbeurteilung der Flaremeterwerte eingeschlossene bzw. ausgeschlossene Patienten			
Angabe von p-Werten	für alle Patienten ohne den 9-Monatzeitpunkt	für Patienten nach Protonenbestrahlung, einschließlich des 9-Monatszeitpunktes	Statistischer Test
Patientenalter (Jahre) <i>0,108/0,112*</i>	0,329	0,403	utT
Patientenalter gruppiert in unter/ab 60 Jahre	1,000	1,000	χ^2 T
Tumorage (rechts/links)	0,307	0,766	χ^2 T
Maximale Tumorprominenz vor der Bestrahlung (mm) <i>0,492/0,001*</i> <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	0,855	0,257	MWUT
Tumorprominenz unter/ab 3,0 mm	0,448	0,719	χ^2 T
Tumorprominenz unter/ab 4,0 mm	1,000	0,120	χ^2 T
Tumorprominenz unter/ab 6,0 mm	0,320	0,235	χ^2 T
Maximale Tumorbasis (mm) <i>0,649/0,200*</i>	0,861	0,810	utT
Maximale Tumorbasis unter/ab 15,0 mm	1,000	0,666	χ^2 T
Tumorzvolumen (mm ³) <i>1,148/0,003*</i>	0,640	0,501	MWUT
Tumorzvolumen unter/ab 300 mm ³	0,304	0,362	χ^2 T
Tumorzvolumen unter/ab 500 mm ³	0,320	0,075	χ^2 T
Tumorage: peripher vs. zentral/parapapillär	0,359	0,371	χ^2 T
Ziliarkörperbeteiligung	0,343	0,208	χ^2 T

Legende: * Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test,

χ^2 T = Chi-Quadrat-Test, utT = ungepaarter T-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test

Der beschriebene Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten zur Verlaufsbeurteilung aufgrund eingangs genannter Vorüberlegungen (MAR, MNAR, MCAR) und das daraufhin angewendete Imputationsverfahren zeigen keinen relevanten Unterschied zwischen den in die Verlaufsbeurteilung ein- und ausgeschlossenen Patienten. Eine Effektverzerrung aufgrund des verwendeten Imputationsverfahrens auf späterer Analyseergebnisse bezüglich des Verlaufs der Flaremeterwerte scheint daher gering.

2.3.2.3 Umgang mit Visusangaben

Für die Berechnung des durchschnittlichen Visus oder von Visusveränderungen wurde der erhobene Dezimal-Visus zunächst in logMAR-Visus umgeschrieben (76) und die Berechnungen durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse zur besseren Verständlichkeit in den in Deutschland üblichen Dezimal-Visus wieder übertragen.

Tabelle 7: Visus-Umrechnung von Dezimal-Visus und logMAR-Visus nach Bach et al. (76)

Dezimal-Visus	logMAR-Visus		Dezimal-Visus	logMAR-Visus
1,0	0,0		0,063 = 1/15 MV	1,2
0,8	0,1		0,05 = 1/20 MV	1,3
0,63	0,2		0,04 = 1/25 MV	1,4
0,5	0,3		0,032 = 1/35 MV	1,5
0,4	0,4		0,025 = 1/40 MV	1,6
0,32	0,5		0,02 = 1/50 MV	1,7
0,25	0,6		0,016	1,8
0,2	0,7		0,0125	1,9
0,16	0,8		0,01 = FZ	2,0
0,125	0,9		0,005 = HBW	2,3
0,1	1,0		0,001 = LP	3,0
0,08	1,1			

Legende: FZ = Fingerzählen, HBW = Handbewegung, LP = Lichtperzeption, MV = Metervisus

3. ERGEBNISSE

3.1	Zentrale Ergebnisse im Überblick	50
3.2	Vergleich der Bestrahlungsarten: Protonen und Ruthenium-106.....	55
3.3	Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung.....	62
3.4	Einfluss einer Operation auf den Flaremeterwert	75
3.5	Makulaödem und Flaremeterwert.....	86
3.6	Flaremeterwert als Indikator für eine Strahlenretinopathie?	92
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	99

3. Ergebnisse

3.1 Zentrale Ergebnisse im Überblick

In diese Arbeit wurden 60 Patienten nach Protonenbestrahlung und 11 Patienten nach einer Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator retrospektiv eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr.

Aufgrund der unterschiedlich häufig indizierten Verlaufskontrollen wurde der Flaremeterwert in der Gruppe mit Protonenbestrahlung im Mittel $4,6 \pm 1,0$ -mal gemessen und bei Patienten, deren Aderhautmelanom mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt worden war, durchschnittlich $3,1 \pm 0,8$ -mal gemessen (siehe Tabelle 11 auf Seite 59). Die Anzahl an vorhandenen Flaremetermessungen war zwischen den Bestrahlungsgruppen statistisch signifikant verschieden ($p < 0,001$; MWUT).

Zur Beurteilung der Flaremeterwerte im Verlauf je nach Bestrahlungsart wurden neben dem Ausgangswert nur drei weitere Messzeitpunkte berücksichtigt, um möglichst wenig Patienten wegen zu vielen fehlenden Daten ausschließen zu müssen und um gleichzeitig eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen. Siehe dazu die Erläuterung im Abschnitt 2.3.2.2 *Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten*.

Der generelle Verlauf der intraokularen Entzündung zeigte steigende Flaremeterwerte nach einer Protonenbestrahlung gegenüber relativ konstanten bis hin zu abnehmenden Werten bei Patienten, die mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt wurden. Der Verlauf wurde in der untersuchten Patientenpopulation (56/6) statistisch als nicht signifikant unterschiedlich angesehen ($p = 0,187$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 28). Die Analyse der Flaremeterwerte an den jeweiligen Kontrollzeitpunkten zwischen den Bestrahlungsgruppen zeigte zur Jahreskontrolle signifikant höhere Flaremeterwerte nach Protonenbestrahlung ($p = 0,010$; MWUT, siehe Tabelle 11 auf Seite 59).

Allerdings wurden mit Protonen auch sehr große Aderhautmelanome bestrahlt, weshalb die maximale Tumorprominenz zwischen den Bestrahlungsgruppen ebenfalls statistisch signifikant verschieden war ($p = 0,041$; MWUT, siehe Tabelle 9 auf Seite 56). Zu berücksichtigen gilt außerdem, dass zwischen Tumorprominenz und Flaremeterwert vor der Bestrahlung eine starke Korrelation (SRK: 0,530; $p < 0,001$) bestand (siehe Abbildung 29). Dies erklärt die höheren Flaremeterwerte bei Patienten mit Protonenbestrahlung.

Vor der Bestrahlung bestand ebenfalls eine Korrelation zwischen Tumolvolumen und Flaremeterwert (SRK: 0,488; $p < 0,001$).

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung, gruppiert nach Bestrahlungsart

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,946$
 Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,187$
 Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

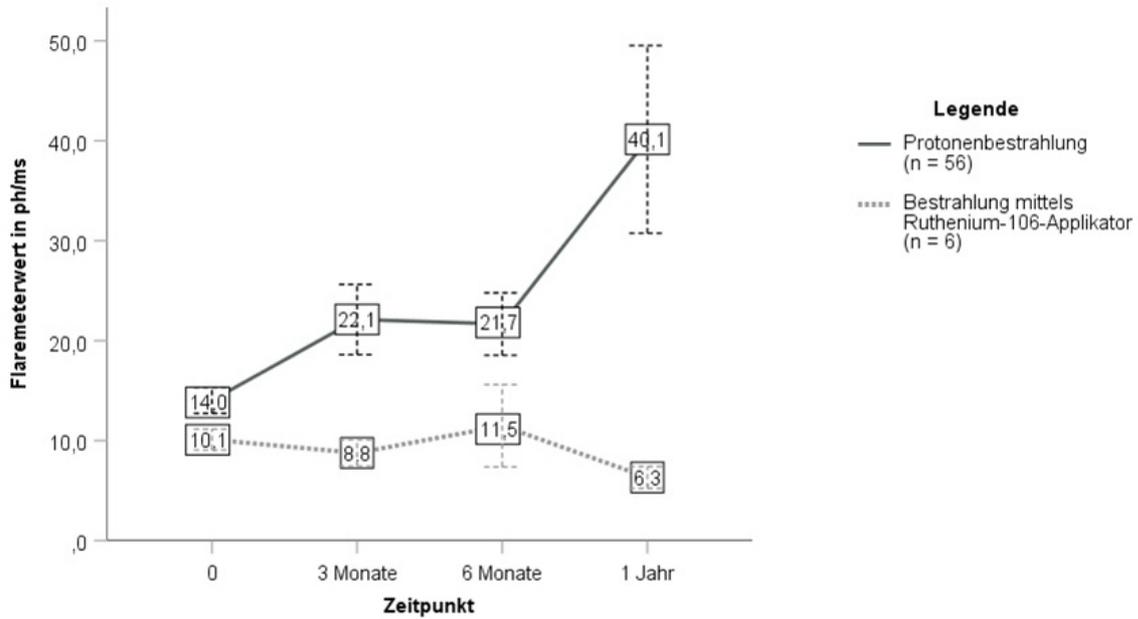


Abbildung 28

maximale Tumorprominenz und Flaremeterwert vor der Bestrahlung

Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,530; $p < 0,001$

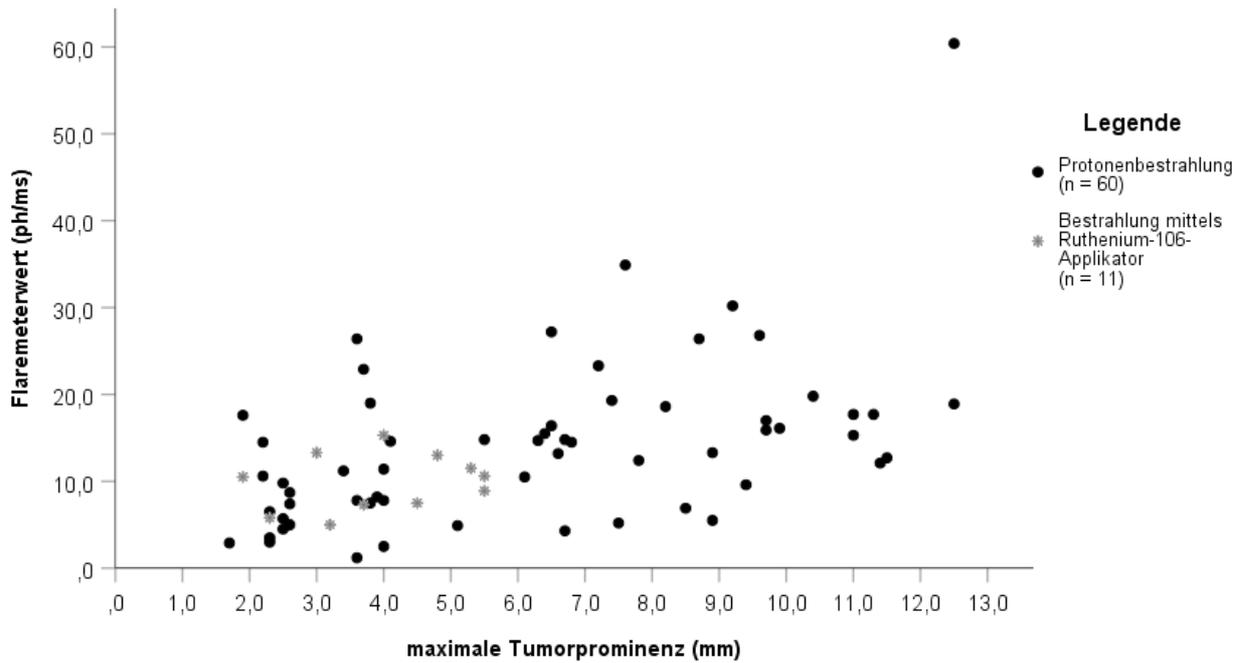


Abbildung 29

Aufgrund physikalischer Gegebenheiten können über 6,0 mm prominente Aderhautmelanome noch mit Protonen bestrahlt werden, wenn eine Brachytherapie nicht mehr möglich ist. Nach Ausschluss dieser Patienten näherten sich die Flaremeterwerte beider Gruppen an (siehe Tabelle 11 auf Seite 59 und Abbildung 31 auf Seite 60).

Vor der Bestrahlung waren die Flaremeterwerte in fast allen (87,3 % = 62/71) Aderhautmelanom-Augen höher als im Tumorgesunden Partnerauge. Der Unterschied zwischen den Flaremeterwerten war statistisch signifikant ($p < 0,001$; vWT). Tabelle 8 zeigt, dass mit zunehmender Tumorgöße (Gruppierung erfolgte wie bei Castella et al. (45)) die Differenz zum Tumorgesunden Partnerauge zunahm.

Tabelle 8: Größe des Aderhautmelanoms und Flaremeterwert vor der Bestrahlung

(Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum - Maximum)	Größe des Aderhautmelanoms		
	Klein Prominenz < 3,0 mm und Basis < 10,0 mm (n = 10)	Mittel entweder Prominenz: 3,0 - 10,0 mm oder Basis: 10,0 - 20,0 mm (n = 55)	Groß Prominenz > 10,0 mm oder Basis > 20,0 mm (n = 6)
Flaremeterwert des Tumorauges (ph/ms)	7,1 ± 3,6 (2,9 - 14,5)	13,3 ± 7,1 (1,2 - 34,9)	25,3 ± 18,4 (12,1 - 60,4)
Flaremeterwert des Partnerauges (ph/ms)	6,7 ± 4,7 (1,6 - 18,6)	6,1 ± 3,7 (1,3 - 18,1)	5,4 ± 2,5 (3,3 - 9,7)
Differenz (ph/ms) (Tumoraug - Partnerauge)	0,4 ± 2,2 (-4,1 - +3,8)	7,2 ± 6,5 (-4,0 - +25,1)	20,0 ± 16,0 (8,3 - 50,7)

Eine Differenz zwischen dem Flaremeterwert des Tumorauges und des Tumorgesunden Partnerauges von mindestens 5,0 ph/ms hatten vor der Bestrahlung 54,9 % (39/71) der Patienten und eine Differenz von 7,0 ph/ms hatten 40,8 % (29/71) der Patienten. Im Verlauf stieg der intraokulare Reiz im Tumoraug oft an, sodass zunehmend häufiger eine Differenz von mindestens 7,0 ph/ms zwischen Tumoraug und Tumorgesunden Partnerauge bestand: zur 3-Monatskontrolle betrug der Anteil 48,3 % (29/60), zur 6-Monatskontrolle 51,9 % (27/52) und zur Jahreskontrolle 55,9 % (38/68).

Operationen wurden im Verlauf häufiger nach einer Protonenbestrahlung durchgeführt. Eine pars-plana-Vitrektomie (ppV) erhielt jeder zweite Patient (34/60) nach Protonenbestrahlung und nur ein Patient (1/11) nach erfolgter Brachytherapie ($p = 0,006$; χ^2 T). Als starker Risikofaktor für eine ppV mit Enddrainage oder Endoresektion zeigte sich vor der Protonenbestrahlung eine

Einteilung des Aderhautmelanoms in T3/T4 entsprechend der internationalen T-Klassifikation mit einer Odds Ratio von 100,0 (95%-KI [11,111 - 1000,0], $p < 0,001$; mlogReg).

In einer Subgruppenanalyse wurde erkennbar, dass eine pars-plana-Vitrektomie unabhängig von der Tumorgöße zu einer langfristigen, über Monate andauernden Erhöhung des intraokularen Reizes führte ($p = 0,065$; rmANOVA, siehe Abbildung 47 auf Seite 80). Der generelle Verlauf der Flaremeterwerte unterschied sich statistisch signifikant zwischen Patienten mit erhaltener ppV und Patienten ohne Vitrektomie ($p = 0,033$ und aufgeschlüsselt nach erfolgter ppV-Art: $p = 0,054$; jeweils rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 41 auf Seite 71).

Unabhängig von einer Endoresektion korrelierte ein Jahr nach Bestrahlung die prozentuale Änderung der Tumorprominenz mit dem veränderten Flaremeterwert (SRK: 0,521; $p = 0,003$).

Ein Makulaödem entwickelte sich im Verlauf etwas häufiger nach einer Protonenbestrahlung (36,7 % (22/60) vs. 18,2 % (2/11) mit $p = 0,312$; χ^2 T) und stand dabei in einem signifikanten Zusammenhang zu einer durchgeführten pars-plana-Vitrektomie ($p < 0,001$; χ^2 T). Postoperativ trat innerhalb von 3 Monaten bei 15 Patienten ein neues Makulaödem auf, bezogen auf 49 durchgeführte pars-plana-Vitrektomien bei 34 der 60 mit Protonen bestrahlten Patienten. Das entspricht einer Rate von 30,6 % bezogen auf alle im Beobachtungszeitraum durchgeführte pars-plana-Vitrektomien. Als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Makulaödems zeigten sich die initiale Tumorprominenz mit einer Odds Ratio von 1,492 (95%-KI [1,176 - 1,891], $p = 0,001$; mlogReg).

Das Auftreten eines Makulaödems ging mit einem Anstieg der Flaremeterwerte um $41,4 \pm 50,6$ ph/ms (Spanne: -7,1 bis +122,5 ph/ms) gegenüber dem Ausgangswert einher ($p = 0,020$; vWT). Der generelle Verlauf der Flaremeterwerte wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst ($p = 0,568$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 42 auf Seite 72).

Eine mögliche Erklärung ist, dass im Verlauf vorrangig Patienten mit einem großen Aderhautmelanom ein neues Makulaödem entwickelten. Beispielsweise stieg mit zunehmender T-Klassifikation der internationalen TNM-Klassifikation für choroidale Melanome das Risiko für ein Makulaödem innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung um den Faktor 4,988 an (95%-KI [1,965 - 12,661], $p = 0,001$; logReg, siehe Abbildung 50 auf Seite 87 und Tabelle 20 auf Seite 88). Patienten mit einem großen Aderhautmelanom hatten jedoch bereits aufgrund der Tumorgöße hohe Flaremeterwerte bzw. stiegen diese im Verlauf zudem weiter an, sodass ein neu aufgetretenes Makulaödem den Verlauf der intraokularen Entzündung nicht wesentlich veränderte.

Eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie zeigte sich ebenfalls etwas häufiger (36,7 % (22/60) vs. 18,2 % (2/11)) nach einer Protonenbestrahlung, als nach einer Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator ($p = 0,312$; χ^2 T). Ein starker Risikofaktor für die Ausbildung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie war ab der 6-Monatskontrolle ein Flaremeterwert, der mindestens 10,0 ph/ms über dem Wert vor der Protonenbestrahlung lag.

Obwohl viele Patienten mit großem Aderhautmelanom nach einer Protonenbestrahlung eine pars-plana-Vitrektomie mit Endodrainage oder Tumorendoresektion erhielten, welche meist eine prophylaktische retinale Laserkoagulation einschloss, trat dennoch eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie früher in Augen mit großem Aderhautmelanom auf (SRK: -0,558; $p = 0,007$; siehe Abschnitt 3.6).

Eine therapiebedürftige Strahlenretinopathie ging mit einem Anstieg der Flaremeterwerte um $30,7 \pm 41,8$ ph/ms (Spanne: -16,9 bis +125,0 ph/ms) gegenüber dem Wert bei der vorherigen Kontrolle einher und zeigte gegenüber dem Ausgangswert einen Anstieg um $38,5 \pm 46,9$ ph/ms (Spanne: -7,8 bis +122,5 ph/ms). Eine adäquate Therapie der Strahlenretinopathie führte meist zu einem leichten Rückgang der intraokularen Entzündung um durchschnittliche $9,5 \pm 23,4$ ph/ms (Spanne: Abnahme um 36,1 ph/ms bis Anstieg um 8,0 ph/ms, siehe Abschnitt 3.6).

Augen, die eine Strahlenretinopathie entwickelten, zeigten im Verlauf relativ unabhängig vom Tumolvolumen ($</\geq 300,0$ mm³) eine ähnlich starke Zunahme der Flaremeterwerte ($p = 0,512$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 55 auf Seite 96). Der Verlauf der Flaremeterwerte war gegenüber Patienten ohne Strahlenretinopathie deutlich verändert ($p = 0,071$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 43 auf Seite 73).

Als ein wichtiger Schwellenwert wurde nach Protonenbestrahlung mit einer Sensitivität von 70,0 % bis 77,8 % und einer Spezifität von 60,6 bis 63,6 % ein Flaremeterwert von 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle entdeckt (siehe Abbildung 30 auf der Folgeseite und Tabelle 12 auf Seite 63).

Überschritt der intraokuläre Reiz diese Schwelle,

- war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf erhöht (Odds Ratio: 6,135 mit 95%-KI [1,639 - 22,727], $p = 0,007$; logReg, siehe auch Tabelle 20 auf Seite 88 im Abschnitt 3.5),
- stieg das Risiko für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie (Odds Ratio: 3,690 mit 95%-KI [1,114 - 12,195], $p = 0,033$; logReg, siehe auch Tabelle 21 auf Seite 93 im Abschnitt 3.6) und

- war die Odds für einen schlechten Dezimalvisus zur Jahreskontrolle von unter 0,1 deutlich erhöht (Odds Ratio: 4,000 mit 95%-Konfidenzintervall [1,151 - 13,889], $p = 0,029$; logReg).

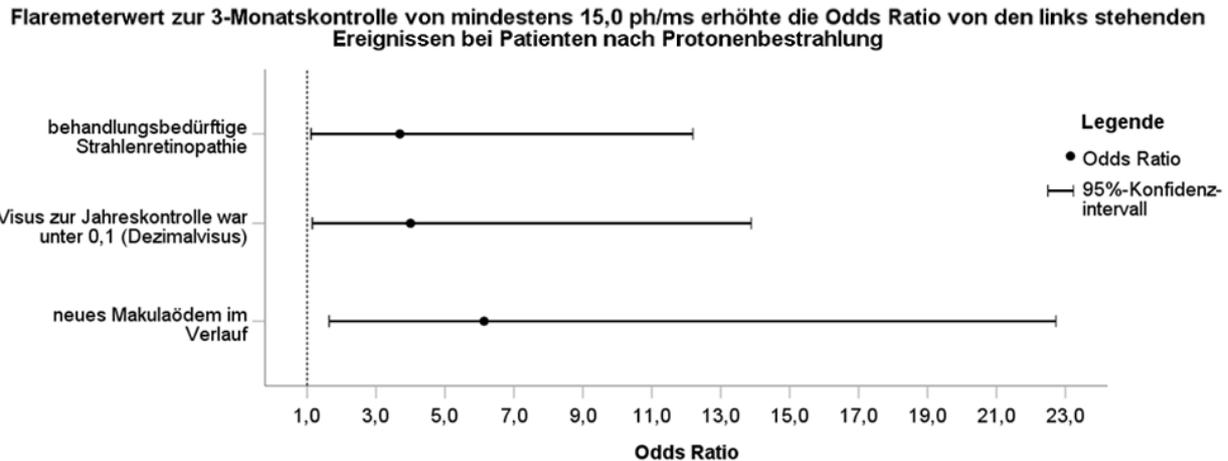


Abbildung 30

Zwischen den Patienten mit Protonenbestrahlung und denen, die mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt wurden, bestanden deutliche Unterschiede hinsichtlich der Tumorcharakteristika und der Flaremeterwerte. Außerdem kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums je nach Bestrahlungsart unterschiedlich oft zu einer Operation, einem Makulaödem oder einer Strahlenretinopathie. Zur Vermeidung von Effektverzerrungen durch die Bestrahlungsart, wurden für detailliertere Analysen nur Patienten nach Protonenbestrahlung berücksichtigt. Diese Ergebnisse werden in den Abschnitten 3.3 bis 3.6 im Detail präsentiert, während im nachfolgenden Abschnitt 3.2 die beiden Bestrahlungsarten ausführlicher gegenübergestellt sind.

3.2 Vergleich der Bestrahlungsarten: Protonen und Ruthenium-106

Die Entscheidung für eine Protonenbestrahlung oder eine Bestrahlung mittels Brachytherapie unter Verwendung eines Ruthenium-106-Applikators wird im klinischen Alltag hauptsächlich anhand der Tumorumlage und Tumorprominenz entschieden. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich dieser Tumorcharakteristika zwischen den Bestrahlungsarten statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,005$; χ^2 T und $p = 0,041$; MWUT) und andere Tumor- und Patientencharakteristika zwischen den Gruppen ähnlich waren (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen den Bestrahlungsarten

Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)	Bestrahlungsart		p-Wert (statistischer Test)
	Protonen (60 Patienten)	Ruthenium-106 (11 Patienten)	
Alter (Jahre) 0,108/0,112*	60,1 ± 14,2 (36 - 90)	62,2 ± 13,4 (48 - 87)	0,656 (utT)
Geschlecht: männlich/weiblich	32/28	4/7	0,343 (x ² T)
rechtes/linkes Auge	32/28	3/8	0,189 (x ² T)
Anzahl an Flaremetermessungen 0,374/<0,001* <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	4,6 ± 1,0 (3 - 7)	3,1 ± 0,8 (2 - 4)	< 0,001 (MWUT)
Tumolvolumen (mm ³) 1,148/<0,001*	561,9 ± 469,5 (30 - 1966)	348,4 ± 226,2 (43 - 732)	0,279 (MWUT)
Maximale Tumorprominenz (mm) 0,492/0,001* <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	6,3 ± 3,2 (1,7 - 12,5)	4,0 ± 1,3 (1,9 - 5,5)	0,041 (MWUT)
Maximale Tumorbasis (mm) 0,649/0,108*	12,3 ± 3,2 (6,4 - 22,7)	12,0 ± 2,9 (6,9 - 16,6)	0,775 (utT)
TNM-Klassifikation: T1/T2 T3/T4	18,3 % / 35,0 % 40,0 % / 6,7 %	27,3 % / 54,5 % 18,2 % / 0 %	0,103 (x ² T)
Tumoralage: zentral und parapapillär peripher	46,7 % (28/60) 53,3 % (32/60)	0 % + 0 % (0/11) 100 % (11/11)	0,005 (x ² T)
Ziliarkörperbeteiligung	15,0 % (9/60)	18,2 % (2/11)	1,000 (x ² T)

Legende: * Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test

utT = ungepaarter t-Test, x²T = Chi-Quadrat-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test

Patienten mit größerem Aderhautmelanom werden mit Protonen bestrahlt und benötigen meist mehr Folgeeingriffe, weshalb diese Patienten häufiger zu Kontrollen und Operationen einbestellt wurden und somit häufiger Flaremetermessungen erfolgten ($p < 0,001$; MWUT).

Das Risiko für größere Operationen, wie eine Katarakt-Operation oder eine pars-plana-Vitrektomie stieg mit zunehmender initialer Tumorprominenz. Dabei betrug die Odds Ratio für eine Katarakt-Operation 2,657 (95%-KI [1,733 - 4,074], $p < 0,001$; logReg) und für eine pars-plana-Vitrektomie 2,107 (95%-KI [1,525 - 2,911], $p < 0,001$; logReg). Kleinere supportive Behandlungen, beispielsweise eine Transpupillare Thermotherapie (TTT) oder eine alleinige Triamcinolon-Injektion wurden ähnlich häufig nach einer Bestrahlung mit Protonen oder einer Bestrahlung mit Ruthenium-106 durchgeführt (jeweils $p = 1,000$; x²T). Die Tumorprominenz hatte dabei keinen Effekt auf das Risiko für eine dieser kleineren Operationen (für TTT: $p = 0,137$ in logReg und für Triamcinolon-Injektion: $p = 0,594$ in logReg).

Ganz anders stellte sich dies in Bezug auf die Ausbildung eines neuen Makulaödems dar. Mit zunehmender Tumorprominenz stieg die Wahrscheinlichkeit dafür um den Faktor 1,454 (95%-KI [1,191 - 1,774], $p < 0,001$; logReg). Obwohl Aderhautmelanome mit einer Prominenz über 6,0 mm mit Protonen bestrahlt wurden, ließ sich anhand der Bestrahlungsart keine prognostische Aussage zur Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf treffen ($p = 0,247$; logReg). In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass nur 55,0 % (33/60) der Patienten, die eine Protonenbestrahlung bekamen, ein Aderhautmelanom mit einer Prominenz von $\geq 6,0$ mm hatten, da die Therapieauswahl neben der Tumorprominenz durch die Tumorage und individuelle Patienten spezifische Gesichtspunkte getroffen wird.

Die initiale Tumorprominenz ermöglichte keine prognostischen Aussagen bezüglich des Risikos für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie ($p = 0,525$; logReg). Auch wurde das Risiko für eine Strahlenretinopathie nicht durch die Bestrahlungsart beeinflusst ($p = 0,247$; logReg). Eine Strahlenretinopathie mit Therapiebedarf zeigten 2 der 11 (18,2 %) Patienten, die mit Ruthenium-106-Applikator bestrahlt worden waren. Dieser Anteil war höher nach Protonenbestrahlung (19/60 Patienten = 31,7 %; $p = 0,488$; χ^2 T).

Insgesamt gesehen ermöglicht die Therapieart nur prognostische Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit von größeren Operationen (Katarakt-Operation, ppV) und lässt keine Aussagen bezüglich einer späteren Entwicklung eines Makulaödems oder einer Strahlenretinopathie zu (siehe Tabelle 10 auf der Folgeseite).

Die Flaremeterwerte waren in der Patientengruppe mit Protonenbestrahlung höher als bei Patienten, die eine Brachytherapie mit Ruthenium-106 erhalten hatten. Dies ist nachvollziehbar, da zwischen Tumorprominenz und Flaremeterwert vor der Bestrahlung eine hohe Korrelation bestand (SRK: 0,530; $p < 0,001$; siehe Abbildung 29 auf Seite 51). Diverse durchschnittliche Flaremeterwerte sowie Differenzwerte in Bezug auf den Ausgangswert können der Tabelle 11 auf Seite 59 entnommen werden.

Auch der generelle Verlauf der Flaremeterwerte war über den Beobachtungszeitraum zwischen den Therapiearten verschieden ($p = 0,187$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 28 auf Seite 51). Nach Protonenbestrahlung kam es im Verlauf zu einem starken Anstieg der Flaremeterwerte. Dieser betrug gegenüber dem Ausgangswert im Mittel maximal $32,8 \pm 67,1$ ph/ms (Spanne: -10,3 bis +376,4 ph/ms) während nach Rutheniumbestrahlung die Flaremeterwerte im Mittel um $0,1 \pm 2,8$ ph/ms abfielen (Spanne: -5,4 ph/ms bis +3,3 ph/ms) ($p = 0,008$; MWUT).

Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit für erforderliche Operationen, das Auftreten eines neuen Makulaödems oder einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie bezogen auf die Therapieart: Protonenbestrahlung gegenüber Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikator

	Häufigkeiten* PBT / Ru	Univariate binär logistische Regression		
		p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Katarakt-Operation	57,6 % / 9,1 % (34/59 vs. 1/11)	0,016	13,600	1,633 - 113,246
pars-plana-Vitrektomie	56,7 % / 9,1 % (34/60 vs. 1/11)	0,017	13,077	1,573 - 108,739
Transpupillare Thermotherapie mit oder ohne Triamcinolon-Injektion	20,0 % / 18,2 % (12/60 vs. 2/11)	0,889	1,125	0,214 - 5,903
alleinige Triamcinolon-Injektion	6,7 % / 9,1 % (4/60 vs. 1/11)	0,774	0,714	0,072 - 7,070
neu aufgetretenes Makulaödem	36,7 % / 18,2 % (22/60 vs. 2/11)	0,247	2,605	0,516 - 13,160
behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie innerhalb eines Jahres	36,7 % / 18,2 % (22/60 vs. 2/11)	0,247	2,605	0,516 - 13,160

Legende: vs. = versus

* Angaben erfolgten nach dem folgenden Schema:

- Prozentuale Häufigkeit je Bestrahlungsart nach Protonenbestrahlung (PBT) / nach Bestrahlung mit Ruthenium-106 (Ru)
- In Klammern gesetzt steht die absolute Häufigkeit je Bestrahlungsart bezogen auf die Gesamtanzahl an Patienten, die diese Bestrahlungsart erhalten hatten

Da jedoch Aderhautmelanome mit einer Tumorprominenz über 6,0 mm nur mit Protonen bestrahlt werden können und das durchschnittliche Tumolvolumen in der Gruppe mit Protonenbestrahlung mit $561,9 \pm 469,5 \text{ mm}^3$ (Spanne: 30–1966 mm^3) statt $348,4 \pm 226,2 \text{ mm}^3$ (Spanne: 43–732 mm^3) höher war ($p = 0,279$; MWUT), sind höhere Flaremeterwerte nach Protonenbestrahlung nicht unbedingt durch die Bestrahlungsart erklärbar.

Um den Effekt der Bestrahlungsart auf den Flaremeterwert genauer untersuchen zu können, wurde eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einer maximalen Tumorprominenz $< 6,0 \text{ mm}$ durchgeführt. Die Flaremeterwerte waren zu den verschiedenen Messzeitpunkten in beiden Therapiegruppen ähnlich (siehe Tabelle 11). Trotz kleinerem Tumolvolumen in der Patientensubgruppe nach Protonenbestrahlung ($180,3 \pm 128,5 \text{ mm}^3$; Spanne: 30–539 mm^3 statt $348,4 \pm 226,2 \text{ mm}^3$; Spanne: 43–732 mm^3 ; $p = 0,023$; MWUT) kam es in diesen Patienten im Verlauf durchschnittlich zu einem stärkeren Anstieg der Flaremeterwerte gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 11: Unterschiede zwischen diversen Flaremeterwerten und den Bestrahlungsarten

(Pat. (Patienten) mit Messwert je nach Therapieart (PBT/Ru) und Spalte)	Alle Patienten		Patienten mit einer Tumorprominenz unter 6,0 mm	
	PBT	Ru	PBT	Ru
Anzahl der Flaremetermessungen (60/11 bzw. 27/11 Pat.)	4,6 ± 1,0 (3 - 7) < 0,001 (MWUT)	3,1 ± 0,8 (2 - 4)	4,3 ± 0,9 (3 - 6) 0,002 (MWUT)	3,1 ± 0,8 (2 - 4)
Ausgangsflaremeterwert (ph/ms) (60/11 bzw. 27/11 Pat.)	14,1 ± 9,7 (1,2 - 60,4) 0,151 (MWUT)	9,9 ± 3,3 (5,0 - 15,3)	9,6 ± 6,4 (1,2 - 26,4) 0,470 (MWUT)	9,9 ± 3,3 (5,0 - 15,3)
Differenz des Flaremeterwertes vor der Bestrahlung vom Tumor- und Partnerauge (60/11 bzw. 27/11 Pat.)	7,9 ± 9,1 (-4,1 - +50,7) 0,275 (MWUT)	4,3 ± 2,6 (-0,4 - +8,4)	2,8 ± 5,1 (-4,1 - +17,4) 0,138 (MWUT)	4,3 ± 2,6 (-0,4 - +8,4)
Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle (ph/ms), (51/8 bzw. 25/8 Pat.)	21,5 ± 26,3 (2,2 - 141,1) 0,171 (MWUT)	8,6 ± 2,8 (5,0 - 14,4)	10,8 ± 9,5 (2,2 - 34,6) 0,643 (MWUT)	8,6 ± 2,8 (5,0 - 14,4)
Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle (Tage), (51/8 bzw. 25/8 Pat.)	89,2 ± 23,2 (42 - 133) 0,286 (MWUT)	100,1 ± 22,0 (61 - 137)	92,2 ± 22,8 (42 - 126) 0,612 (MWUT)	100,1 ± 22,0 (61 - 137)
Flaremeterwert zur 6-Monatskontrolle (ph/ms), (47/5 bzw. 20/5 Pat.)	24,6 ± 26,4 (1,5 - 112,2) 0,071 (MWUT)	8,3 ± 4,1 (3,5 - 16,9)	9,9 ± 6,9 (1,5 - 27,7) 0,717 (MWUT)	8,3 ± 4,1 (3,5 - 16,9)
Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle (Tage), (47/5 bzw. 20/5 Pat.)	191,4 ± 34,7 (135 - 266) 0,256 (MWUT)	207,4 ± 24,2 (182 - 238)	197,5 ± 38,3 (146 - 266) 0,378 (MWUT)	207,4 ± 24,2 (182 - 238)
Flaremeterwert zur Jahreskontrolle (ph/ms); (60/8 bzw. 27/8 Pat.)	39,5 ± 68,2 (0,6 - 381,6) 0,010 (MWUT)	6,9 ± 2,8 (3,1 - 10,8)	12,2 ± 12,7 (2,0 - 61,5) 0,571 (MWUT)	6,9 ± 2,8 (3,1 - 10,8)
Zeitpunkt der Jahreskontrolle (Tage) (60/8 bzw. 27/8 Pat.)	368,8 ± 67,1 (272 - 546) 0,754 (MWUT)	370,0 ± 93,5 (299 - 524)	398,6 ± 68,4 (273 - 546) 0,176 (MWUT)	370,0 ± 93,5 (299 - 524)
Differenz des Flaremeterwertes zur 3-Monatskontrolle zum initialen Wert (ph/ms) (51/8 bzw. 25/8 Pat.)	7,8 ± 26,5 (-51,7 - +122,5) 0,260 (MWUT)	-1,5 ± 3,3 (-5,7 - +2,9)	1,6 ± 7,9 (-9,6 - +23,2) 0,445 (MWUT)	-1,5 ± 3,3 (-5,7 - +2,9)
Differenz des Flaremeterwertes zur 6-Monatskontrolle zum initialen Wert (ph/ms) (47/5 bzw. 20/5 Pat.)	10,9 ± 22,0 (-12,4 - +90,9) 0,089 (MWUT)	-2,3 ± 4,2 (-8,0 - +1,6)	0,9 ± 6,3 (-11,3 - +13,2) 0,414 (MWUT)	-2,3 ± 4,2 (-8,0 - +1,6)
Differenz des Flaremeterwertes zur Jahreskontrolle zum initialen Wert (ph/ms), (60/8 bzw. 27/8 Pat.)	25,3 ± 67,0 (-19,2 - +376,4) 0,037 (MWUT)	-2,3 ± 4,2 (-7,5 - +3,3)	2,6 ± 10,9 (-8,0 - +46,7) 0,152 (MWUT)	-2,3 ± 4,2 (-7,5 - +3,3)
Maximaler Anstieg des Flaremeterwertes gegenüber dem Ausgangswert (ph/ms), (60/11 bzw. 27/11 Pat.)	32,8 ± 67,1 (-10,3 - +376,4) 0,008 (MWUT)	-0,1 ± 2,8 (-5,4 - +3,3)	5,5 ± 11,2 (-7,1 - +46,7) 0,179 (MWUT)	-0,1 ± 2,8 (-5,4 - +3,3)

Legende: PBT = Protonenbestrahlung, Ru = Rutheniumbestrahlung, MWUT = Mann-Whitney-U-Test

($p = 0,179$; MWUT). Und dies, obwohl ähnlich häufig eine pars-plana-Vitrektomie ($p = 1,000$; χ^2 T) erfolgte, ein neues Makulaödem ($p = 0,564$; χ^2 T) oder eine Strahlenretinopathie ($p = 0,690$; χ^2 T) im Beobachtungszeitraum aufgetreten war.

Der generelle Verlauf der Flaremeterwerte war für diese kleine Stichprobe (25 + 6 Patienten) zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,179$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 31). Im Vergleich zum Verlauf der Flaremeterwerte bei allen Patienten (siehe Abbildung 28 auf Seite 51) hatten sich die Kurven der intraokularen Entzündung deutlich angenähert.

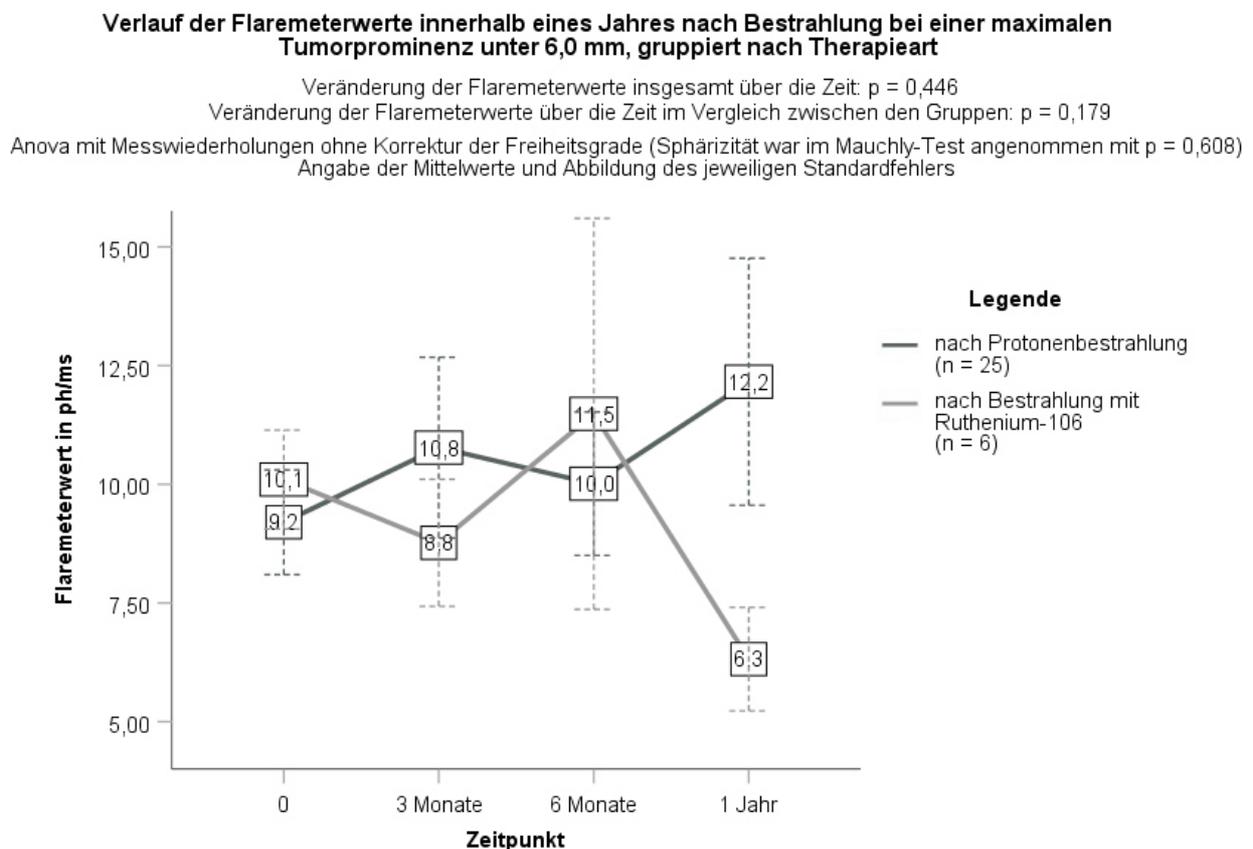


Abbildung 31

Der Visus zur Jahreskontrolle war bezogen auf alle Patienten besser bei Patienten nach einer Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator ($p = 0,005$; MWUT).

Auch beim Vergleich nur der Patienten, welche eine initiale Tumorprominenz unter 6,0 mm hatten, war der Visus zur Jahreskontrolle nach Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator besser als nach Protonenbestrahlung (Dezimalvisus von $0,5 \pm 5$ Zeilen, Spanne: 1/35 Metervisus

bis 1,0 anstatt eines Dezimalvisus von $0,3 \pm 5$ Zeilen, Spanne: Fingerzählen bis 1,0; mit $p = 0,187$; MWUT). Allerdings war bereits der Ausgangsvisus in der Patientengruppe, die eine Brachytherapie erhalten hatte, signifikant besser gewesen ($p = 0,044$; MWUT).

Ein Visusabfall um mindestens drei EDTRS-Zeilen kam nach beiden Bestrahlungsarten bei einer initialen Tumorprominenz von unter 6,0 mm ähnlich häufig vor; nach Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator bei 27,3 % (3/11) der Patienten und nach Protonenbestrahlung bei 22,2 % (6/27) der Patienten ($p = 1,000$; χ^2 T).

Dies scheint etwas verwunderlich, wenn man bedenkt, dass in der Gruppe mit Protonenbestrahlung und einer Ausgangstumorprominenz unter 6,0 mm 37,0 % (10/27) der Patienten ein Aderhautmelanom mit zentraler Lage aufwies. Das bedeutet, die Aderhautmelanome hatten einen Abstand zur Fovea von weniger als 2,5 mm. Die Makula musste bei diesen Patienten folglich mitbestrahlt werden und erhielt eine durchschnittliche Bestrahlungsdosis von $49,1 \pm 20,5$ Gy (Spanne: 8,4–60,0 Gy).

Die Bestrahlung der Makula hatte somit nur einen Teileffekt auf einen Visusabfall innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung, da mit Ruthenium-106-Applikator keine zentralen Aderhautmelanome bestrahlt worden sind und es trotzdem bei einem Teil dieser Patienten zu einer deutlichen Visusminderung gekommen ist. Eine mögliche Ausbildung einer Katarakt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht mituntersucht.

Ein Makulaödem hatten vor der Bestrahlung 14,3 % (8/56) der Patienten mit Protonen und kein Patient (0/11) mit Ruthenium-106 bezogen auf alle 67 von 71 Patienten der vorliegenden Arbeit, bei welchen eine Makula-OCT-Aufnahme vor Therapiestart möglich war. Innerhalb des Beobachtungszeitraums trat ein neues Makulaödem etwas häufiger nach einer Protonenbestrahlung ($22/60 = 36,7$ %) als nach erfolgter Brachytherapie ($2/11 = 18,2$ %) auf ($p = 0,202$; χ^2 T). Ein prognostischer Effekt der Bestrahlungsart bestand nicht ($p = 0,247$; logReg, siehe Tabelle 10 auf Seite 58).

Patienten mit einem Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle (ROC-Kurve mit AUC von 0,749; Sensitivität: 73,7 % und Spezifität: 70,0 %) hatten eine um den Faktor 8,772 (95%-KI [2,398 - 32,258], $p = 0,001$; logReg) erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines neuen Makulaödems im Verlauf bezogen auf alle Patienten unabhängig von der Bestrahlungsart gegenüber Patienten mit niedrigeren Flaremeterwerten zu diesem Zeitpunkt.

Außerdem erhöhte eine Überschreitung dieses Schwellenwertes (ROC-Kurve mit AUC von 0,717 und Sensitivität von 66,7 % sowie Spezifität von 68,4 %) die Odds für eine Strahlenretinopathie um den Faktor 5,405 (95%-KI [1,684 - 17,544], $p = 0,005$; logReg).

Zusammenfassend zeigte sich, dass zwischen den Bestrahlungsarten Protonen und Ruthenium-106 die Tumorage sowie die Tumorprominenz vor Therapiebeginn statistisch signifikant unterschiedlich waren, was sich mit der klinischen Therapieentscheidung deckt. Eine zunehmende Tumorprominenz erhöhte das Risiko für größere Operationen und für die Entwicklung eines neuen Makulaödems. Auf die Ausbildung einer Strahlenretinopathie hatte weder die Tumorprominenz noch die Bestrahlungsart eine signifikante Auswirkung.

Die Flaremeterwerte waren bei Patienten mit Protonenbestrahlung höher als in der Patientengruppe mit Ruthenium-106-Applikator. Außerdem kam es in letzterer Gruppe im Verlauf eher zu einer Abnahme des intraokularen Reizes.

Eine Protonenbestrahlung war außerdem etwas häufiger mit der Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf assoziiert. Dies ist nicht verwunderlich, da Patienten mit Protonenbestrahlung initial eine größere Tumorprominenz sowie höhere Flaremeterwerte hatten und auch im Verlauf generell ein höherer intraokularer Reiz gemessen wurden. Insbesondere ein Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle erhöhte die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines neuen Makulaödems signifikant.

Zur Vermeidung möglicher Verzerrungen durch die Bestrahlungsart wurde in den weiteren Analysen nur Bezug auf Patienten nach Protonenbestrahlung genommen.

3.3 Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung

Generell stiegen die Flaremeterwerte im Laufe eines Jahres nach einer Protonenbestrahlung bei der Mehrheit der Patienten an. Einen Anstieg um mindestens 5,0 ph/ms zeigten zwei Drittel (66,6%) der Patienten und zu einem Anstieg um mindestens 7,0 ph/ms kam es bei 58,3 % (35/60) der Patienten im Beobachtungszeitraum.

Als prognostisch ungünstig stellte sich heraus, wenn der Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle 15,0 ph/ms oder mehr betrug (siehe Tabelle 12). Diese Patienten entwickelten im Verlauf vermehrt ein Makulaödem (53,8 % (14/26) statt 16,0 % (4/25); $p = 0,008$; χ^2 T). Des Weiteren führte eine Überschreitung dieses Schwellenwertes häufiger (53,8 % (14/26) statt 24,0 % (6/25); $p = 0,045$; χ^2 T) zum Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung. Außerdem bewirkte ein Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle von 15,0 ph/ms oder mehr, dass der Visus zur Jahreskontrolle häufiger unter 0,1 Dezimalvisus lag. Der Patientenanteil betrug 50,0 % (13/26) statt 20,0 % (5/25) ($p = 0,040$; χ^2 T). Die entsprechenden Odds Ratios sind in der Tabelle 12 aufgeführt. Für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle

und die genannten Ereignisse (Makulaödem, Strahlenretinopathie, Visus zur Jahreskontrolle) wurde jeweils eine ROC-Kurve erstellt (siehe Abbildung 32–34). Der entsprechende AUC-Wert der ROC-Kurve sowie die Sensitivität und Spezifität für einen Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle für das jeweilige Ereignis sind ebenfalls in Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 12: Auswirkung eines Flaremeterwertes von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle

	Univariate binär logistische Regression			ROC-Kurve mit AUC-Wert für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle (sowie Sensitivität / Spezifität für einen Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms)
	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	
neu aufgetretenes Makulaödem im Verlauf	0,007	6,135	1,639 - 22,727	AUC = 0,721 (77,8 % / 63,6 %)
Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie	0,033	3,690	1,114 - 12,195	AUC = 0,703 (70,0 % / 61,3 %)
Visus zur Jahreskontrolle war unter 0,1 (Dezimalvisus)	0,029	4,000	1,151 - 13,889	AUC = 0,699 (72,2 % / 60,6 %)

ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und das Auftreten eines Makulaödems innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung (AUC = 0,721)

Markierung zeigt die Werte (Sensitivität und 1-Spezifität) für einen Flaremeterwert von 15,0 ph/ms

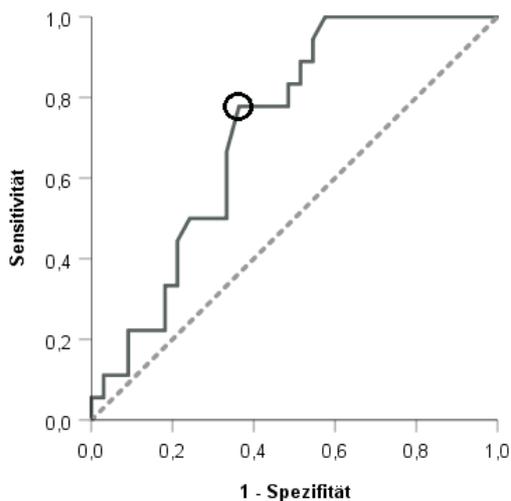


Abbildung 32

ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung (AUC = 0,703)

Markierung zeigt die Werte (Sensitivität und 1-Spezifität) für einen Flaremeterwert von 15,0 ph/ms

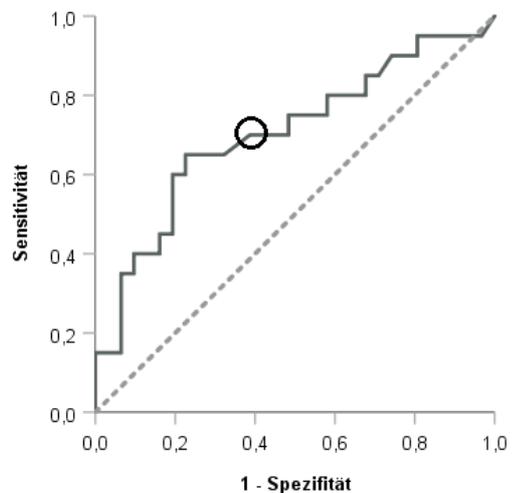


Abbildung 33

ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und einen Dezimalvisus von unter 0,1 zur Jahreskontrolle nach erfolgter Protonenbestrahlung (AUC = 0,699)

Markierung zeigt die Werte (Sensitivität und 1-Spezifität) für einen Flaremeterwert von 15,0 ph/ms

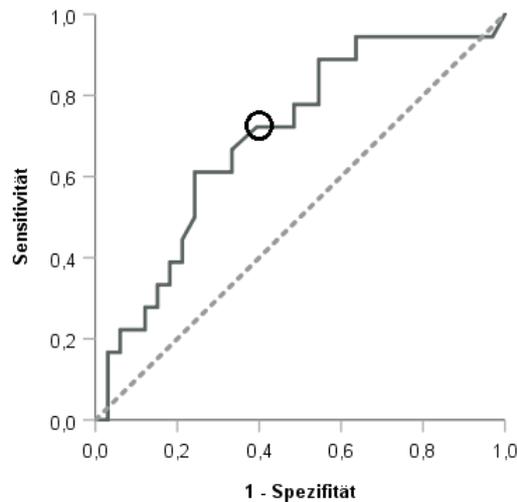


Abbildung 34

Das Risiko für einen Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle stieg in der univariaten binär logistischen Regression mit zunehmender T-Klassifikation, Tumolvolumen, Tumorprominenz und bestrahltem Ziliarkörpervolumen. Die Tumorbasis zeigte hingegen keinen prognostischen Effekt. Die jeweiligen Odds Ratios sind in der Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Der Effekt von Tumorcharakteristika auf das Überschreiten des Flaremeter-Schwellenwertes von 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle

Univariate binär logistische Regression für einen Flaremeterwertes von mindestens 15,0 ph/ms 3 Monate nach Protonenbestrahlung			
	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
T-der TNM-Klassifikation (gruppiert in T1+T2 und T3+T4)	0,001	0,101*	0,026 - 0,385
Tumolvolumen (mm ³)	0,003	1,003	1,001 - 1,005
Maximale Tumorprominenz vor der Bestrahlung (mm)	0,001	1,483	1,175 - 1,872
Maximale Tumorbasis (mm)	0,072	1,203	0,984 - 1,471
Bestrahltes prozentuales Ziliarkörpervolumen	0,044	1,055	1,001 - 1,111

Anmerkung: * Die Odds Ratio bezieht sich auf die zuerst genannte Gruppierung.

In der multiplen binär logistischen Regression zeigte sich nach Einschluss der genannten Tumorcharakteristika (nicht gruppierte T-Klassifikation, Tumolvolumen, Tumorprominenz, bestrahltes Ziliarkörpervolumen) inklusiv der Tumorbasis nach Rückwärtsselektion für die Tumorbasis eine schützende Wirkung (Odds Ratio: 0,644; 95%-KI [0,420 - 0,987], $p = 0,044$; mlogReg) und mit zunehmender T-Klassifikation ein steigendes Risiko (Odds Ratio: 20,069; 95%-KI [3,059 - 131,674], $p = 0,002$; mlogReg) für das Vorliegen eines Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle.

Ab der 6-Monatskontrolle erhöhte ein gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10,0 ph/ms angestiegener Flaremeterwert das Risiko für das Vorliegen oder die zeitnahe Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie (Odds Ratio: 3,788; 95%-KI [1,255 - 11,494], $p = 0,018$; logReg, siehe Tabelle 21 auf Seite 93). Als wichtigster Risikofaktor für das Überschreiten dieses Schwellenwertes zeigte sich in der multiplen binär logistischen Regression nach Einschluss von T-Klassifikation, Tumolvolumen, Tumorprominenz, Tumorbasis und bestrahltem Ziliarkörpervolumen nach Rückwärtsselektion das Tumolvolumen mit einer Odds Ratio von 1,003 (95%- KI [1,001 - 1,004] $p = 0,001$; mlogReg). Tabelle 14 zeigt den jeweiligen Risikoeinfluss der genannten Tumorcharakteristika in der Einzelanalyse.

Tabelle 14: Der Effekt von Tumorcharakteristika auf einen Anstieg des Flaremeterwertes um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert ab der 6-Monatskontrolle

Univariate binär logistische Regression für einen Flaremeterwertes, der ab der 6-Monatskontrolle um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Wert vor der Protonenbestrahlung angestiegen war			
	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
T-der TNM-Klassifikation	0,001	3,952	1,740 - 8,977
Tumolvolumen (mm ³)	0,001	1,003	1,001 - 1,004
Maximale Tumorprominenz vor der Bestrahlung (mm)	0,001	1,437	1,170 - 1,765
Maximale Tumorbasis (mm)	0,007	1,332	1,082 - 1,639
Bestrahltes prozentuales Ziliarkörpervolumen	0,001	1,104	1,040 - 1,172

Bei der Analyse des Verlaufs der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung zeigte sich, dass eine initiale Tumorprominenz $\geq 6,0$ mm zu steigenden Flaremeterwerten führte, während eine geringere Tumorprominenz mit relativ konstanten Flaremeterwerten einher ging ($p = 0,214$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 35).

3.3 Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach initialer maximaler Tumorprominenz

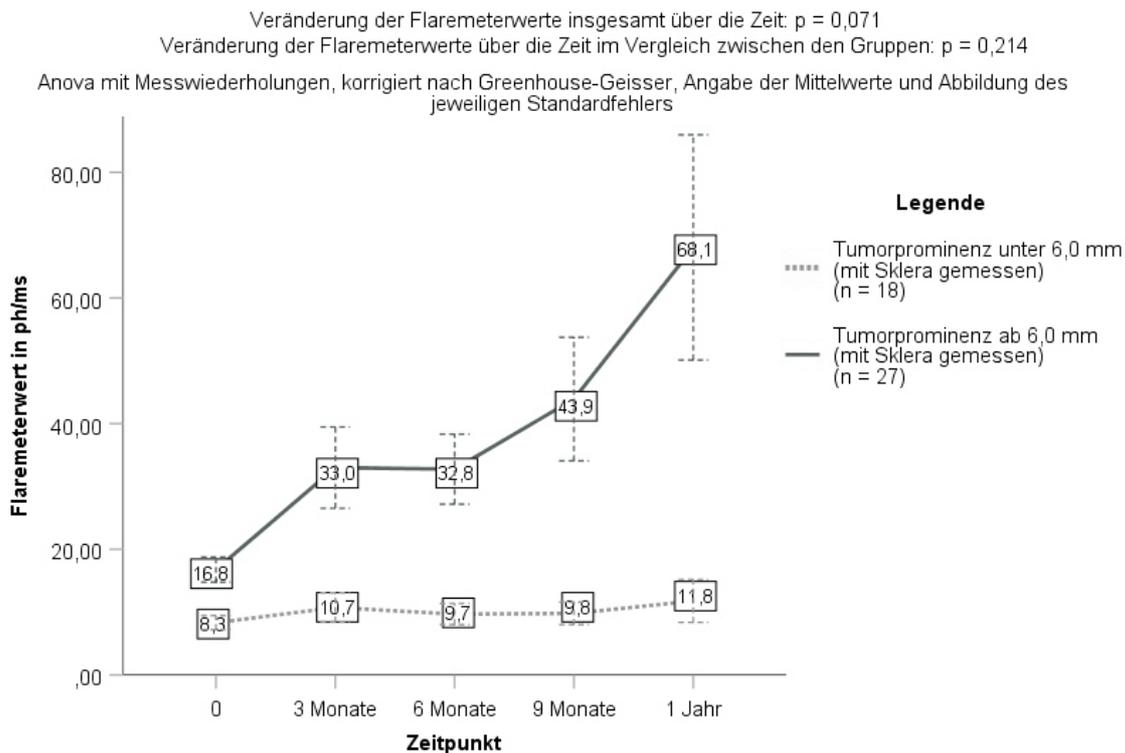


Abbildung 35

Im Gegensatz zur Tumorprominenz fand sich für die maximale Tumorbasis ein Schwellenwert für statistisch signifikant unterschiedliche Verläufe der Flaremeterwerte. Dies traf für eine Tumorbasis unter bzw. ab 13,0 mm zu ($p = 0,025$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 36). Lumbroso et al. (13) teilten die Aderhautmelanome entsprechend einer Tumorbasis unter bzw. ab 12,0 mm ein. Der Verlauf der Flaremeterwerte war auch bei diesem Schwellenwert zwischen den Patientengruppen deutlich unterschiedlich ($p = 0,070$; rmANOVA korrigiert nach GG).

Eine Kombination aus Tumorprominenz und Tumorbasis stellt das T in der internationalen Klassifikation für choroidale Melanome (TNM-Klassifikation) dar. Entsprechend des Verlaufs der intraokularen Entzündung nach gruppierter Tumorprominenz und Tumorbasis stiegen mit zunehmender T-Klassifikation die Flaremeterwerte im Verlauf ebenfalls an. Dies wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv statistisch nicht signifikant ($p = 0,290$; rmANOVA korrigiert nach GG). Dennoch stellte sich eindrucksvoll ein stärkerer Anstieg der Flaremeterwerte insbesondere bei Augen mit einem als T3 und T4 klassifizierten Aderhautmelanom gegenüber kleineren Aderhautmelanomen dar ($p = 0,082$; siehe Abbildung 37).

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach maximaler Tumorbasis

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,002$

Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,025$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

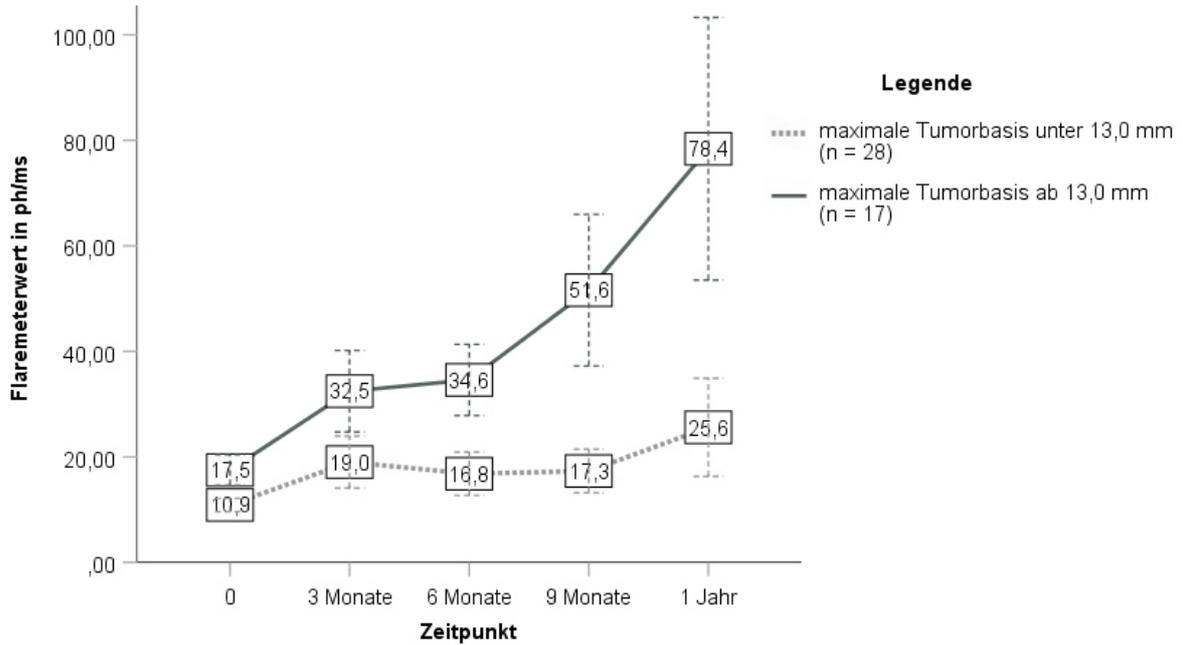


Abbildung 36

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach T der internationalen TNM-Klassifikation für choroidale Melanome

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,018$

Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,082$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

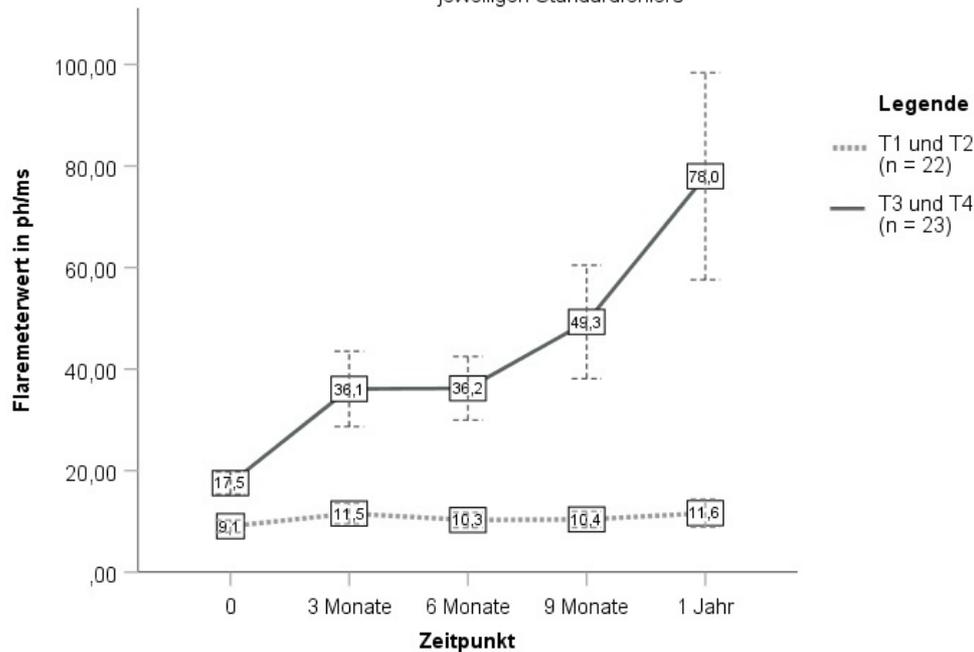


Abbildung 37

Ein Tumorzvolumen gruppiert in kleiner/ab 300,0 mm³ zeigte statistisch gesehen keinen signifikant unterschiedlichen Verlauf der Flaremeterwerte (p = 0,207; rmANOVA korrigiert nach GG), ebenso wenig ein Tumorzvolumen kleiner/ab 500,0 mm³ (p = 0,194; rmANOVA korrigiert nach GG) oder ein Tumorzvolumen kleiner/ab 900,0 mm³ (p = 0,318; rmANOVA korrigiert nach GG).

Allerdings kam es bei Patienten mit einem Tumorzvolumen von über 900 mm³ im Verlauf zu einem sehr starken Anstieg der Flaremeterwerte (siehe Abbildung 38). Dies scheint neben dem sehr großen Tumorzvolumen auch durch einen größeren Anteil an bestrahltem Ziliarkörpervolumen sowie an einer höheren Rate von durchgeführten pars-plana-Vitrektomien (Endodrainage/Endoresektion) zu liegen (siehe Tabelle 15). Andere statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einem Tumorzvolumen kleiner/ab 900,0 mm³ in Bezug auf das Auftreten eines neuen Makulaödems oder einer Strahlenretinopathie, welche jeweils mit erhöhten Flaremeterwerten assoziiert waren (siehe Tabelle 16 auf Seite 72), bestanden nicht (siehe Tabelle 15).

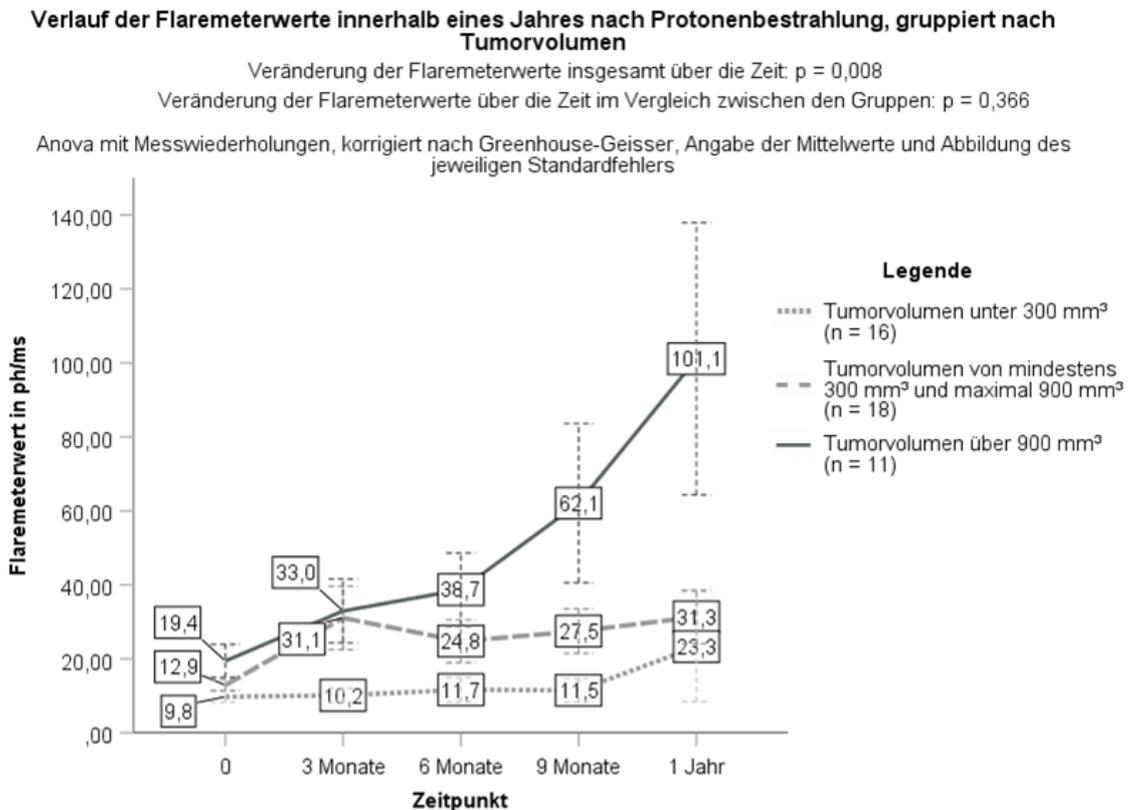


Abbildung 38

Tabelle 15: Mögliche Gründe für deutlich unterschiedlich hohe Flaremeterwerte bei einem Tumorzellen kleiner/ab 900,0 mm

	Tumorzellen kleiner 900,0 mm ³ (n = 46)	Tumorzellen ab 900,0 mm ³ (n = 14)	p-Wert (Statistischer Test)
Prozentualer Anteil des bestrahlten Ziliarkörpervolumens ^a -0,371/0,124 ^b	26,8 ± 10,9 (1,0 - 48,57)	41,1 ± 5,7 (30,0 - 50,0)	< 0,001 (utT)
Erfolgte Endodrainage/Endoresektion	23,9 % / 21,7 % (11/46 und 10/46)	42,9 % / 50,0 % (6/14 und 7/14)	0,006 (x ² T)
Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung	34,8 % (16/46)	42,9 % (6/14)	0,753 (x ² T)
Neu aufgetretenes Makulaödem innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung	30,4 % (14/46)	57,1 % (8/14)	0,112 (x ² T)

Legende: ^a = Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)

^b = Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test

utT = ungepaarter t-Test, x²T = Chi-Quadrat-Test

Eine Ziliarkörperbeteiligung war mit statistisch signifikant höheren Flaremeterwerten vor der Protonenbestrahlung ($24,8 \pm 15,5$ ph/ms, Spanne: 9,6–60,4 ph/ms statt $12,2 \pm 6,9$ ph/ms, Spanne: 1,2–27,2 ph/ms, $p = 0,002$; MWUT) sowie ein Jahr danach ($78,9 \pm 86,4$ ph/ms, Spanne: 0,6–252,9 ph/ms statt $32,5 \pm 63,0$ ph/ms, Spanne: 2,0–381,6 ph/ms, $p = 0,037$; MWUT) assoziiert. Zu beiden Zeitpunkten bestand eine Korrelation zwischen Ziliarkörperbeteiligung und Flaremeterwert (SRK: 0,388 mit $p = 0,002$ und SRK: 0,271 mit $p = 0,036$).

Der durchschnittliche Verlauf der Flaremeterwerte zeigte nach Protonenbestrahlung einen Anstieg, unabhängig ob eine Ziliarkörperbeteiligung vorlag oder nicht vorlag, weshalb der generelle Verlauf statistisch nicht als signifikant unterschiedlich angesehen wurde ($p = 0,707$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 39).

Bei einer kombinierten Untersuchung des Effektes von durchschnittlich bestrahltem Ziliarkörpervolumen und Tumorbasis auf den Verlauf der Flaremeterwerte, zeigte sich zum einen, dass eine große Tumorbasis mit höheren Flaremeterwerten im Verlauf einher geht und zum anderen, führte ein großes bestrahltes Ziliarkörpervolumen zu einer weiteren deutlichen Zunahme der intraokularen Entzündung ($p = 0,196$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 40).

3.3 Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach diaphanoskopischer Ziliarkörperbeteiligung

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,076$
 Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,707$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

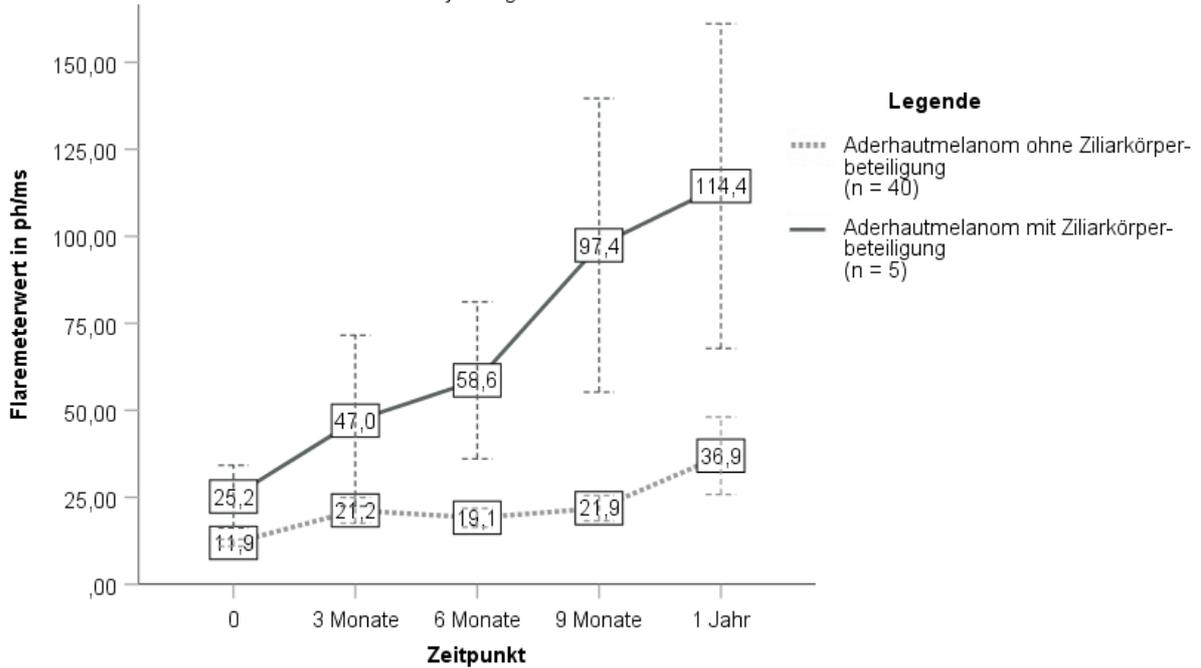


Abbildung 39

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach Tumorbasis und bestrahltem Ziliarkörpervolumen

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,052$
 Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,196$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

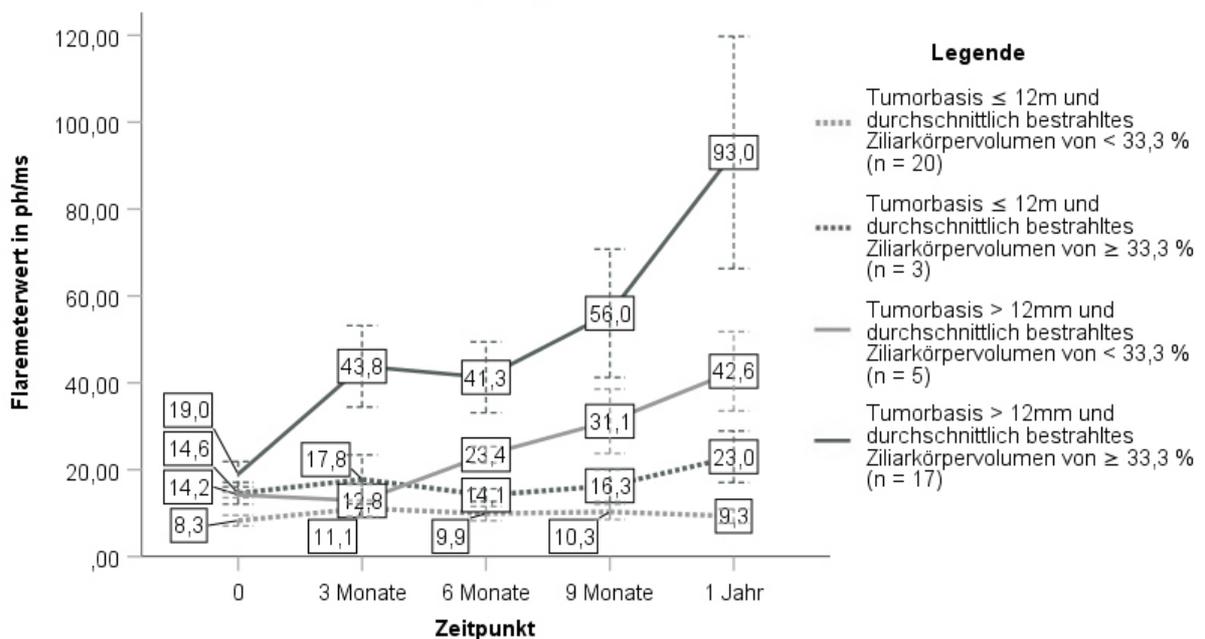


Abbildung 40

Eine erfolgte pars-plana-Vitrektomie (ppV) beeinflusste signifikant den Verlauf der Flaremeterwerte ($p = 0,033$; rmANOVA korrigiert nach GG). Aufgeschlüsselt nach der genaueren Operationsart war weiterhin ein Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ($p = 0,054$; rmANOVA korrigiert nach GG), wobei eine pars-plana-Vitrektomie mit Endoresektion im Verlauf zu einem etwas geringeren Anstieg der Flaremeterwerte führte, als eine pars-plana-Vitrektomie mit Endodrainage (siehe Abbildung 41).

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach pars-plana-Vitrektomie (ppV) und ppV-Art

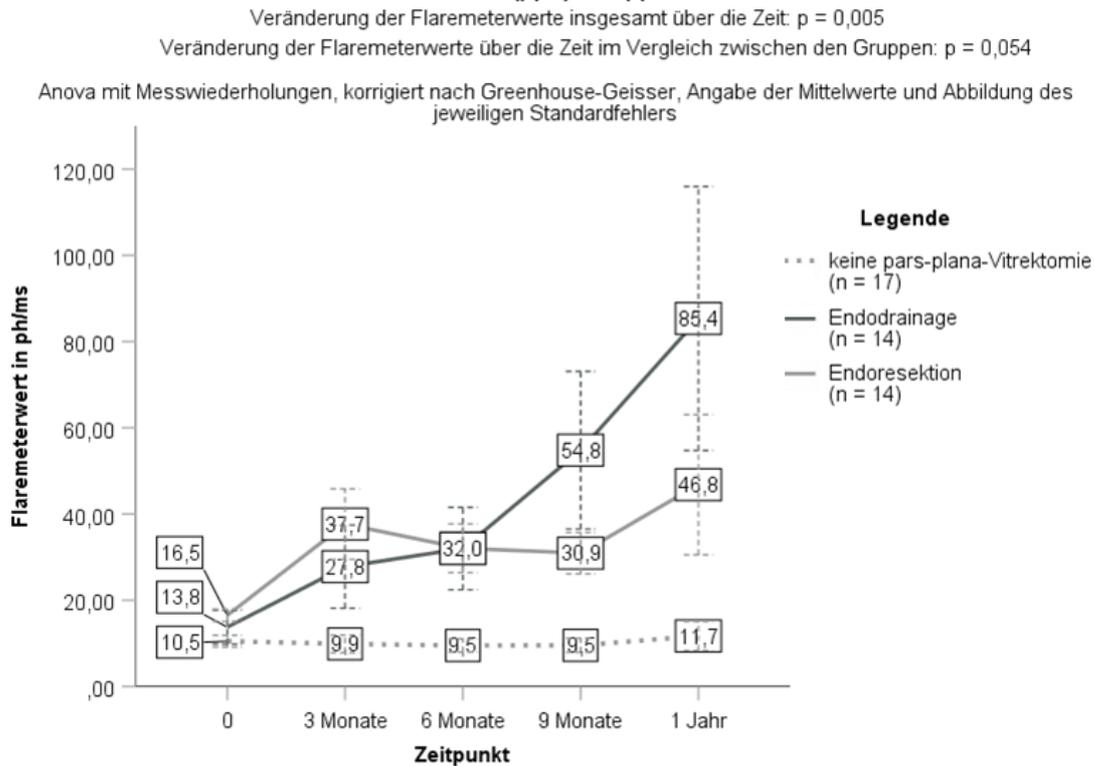


Abbildung 41

Eine ppV erhöhte zudem signifikant das Risiko für ein neues Makulaödem (Odds Ratio: 9,709; 95%-KI [2,439 - 38,462], $p = 0,001$; logReg). Zum Diagnosezeitpunkt eines neuen Makulaödems war der Flaremeterwert um $27,1 \pm 40,0$ ph/ms (Spanne: -9,3 bis +87,1 ph/ms) gegenüber dem zuletzt gemessenen Wert angestiegen ($p = 0,262$; vWT). Der Anstieg des Flaremeterwertes gegenüber dem Wert vor der Bestrahlung war statistisch signifikant ($p = 0,020$; vWT) und betrug im Mittel $41,4 \pm 50,6$ ph/ms (Spanne: Abfall um 7,1 bis Anstieg um 122,5 ph/ms, siehe Tabelle 16). Der generelle Verlauf der Flaremeterwerte wurde jedoch durch das alleinige Auftreten eines neuen Makulaödems statistisch nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,568$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 42).

3.3 Veränderung der Flaremeterwerte im Verlauf nach Protonenbestrahlung

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach dem Auftreten eines neuen Makulaödems innerhalb des Jahres

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,012$

Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,568$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

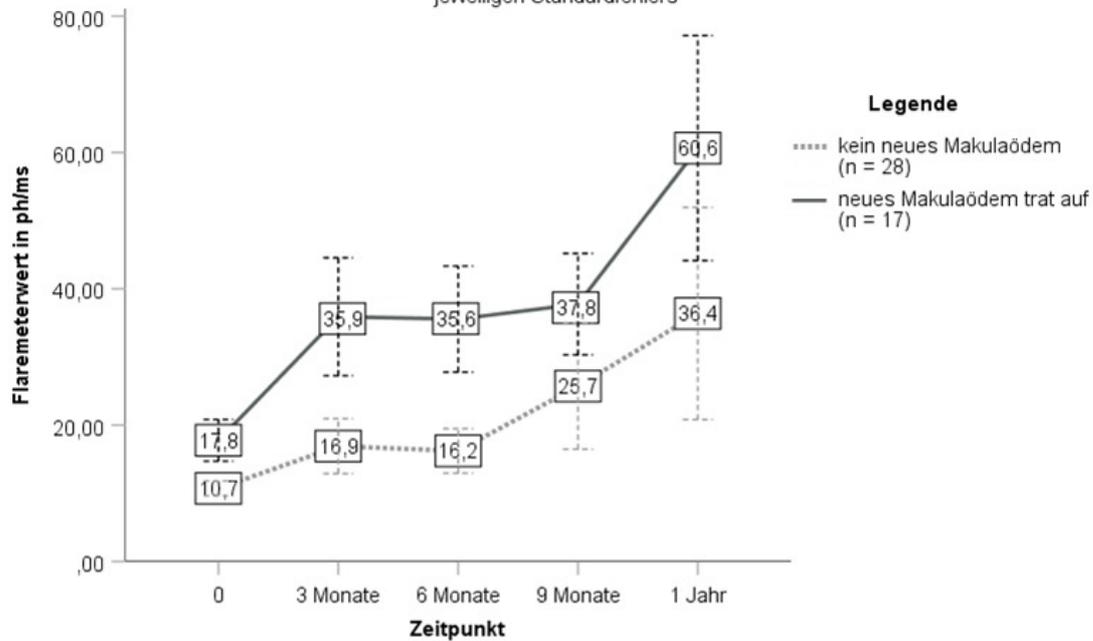


Abbildung 42

Tabelle 16: Auswirkung wichtiger Ereignisse und Befunden auf den Flaremeterwert bei Patienten nach Protonenbestrahlung

Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum)	Patientenanteil	Zeitpunkt nach Protonenbestrahlung	Anstieg des Flaremeterwerte in ph/ms bezogen auf den	
			Wert vor der Bestrahlung	Wert bei der vorherigen Kontrolle
Pars-plana-Vitrektomie egal ob Endodrainage oder Endoresektion	56,7 % (34/60)	8,7 \pm 6,8 Wochen \triangleq 61,0 \pm 47,9 Tage; (21 - 217 Tage) (n = 34)	12,6 \pm 15,0 (-13,2 - +51,5) (n = 22)	
neu entwickeltes Makulaödem	36,7 % (22/60)	6,5 \pm 3,5 Monate \triangleq 199,5 \pm 107,6 Tage; (63 - 385 Tage) (n = 22)	41,4 \pm 50,6 (-7,1 - +122,5) (n = 9)	27,1 \pm 40,0 (-9,3 - +87,1) (n = 9)
behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie	36,7 % (22/60)	7,1 \pm 3,6 Monate \triangleq 215,2 \pm 111,15 Tage; (51 - 427 Tage) (n = 22)	38,5 \pm 46,9 (-7,8 - +122,5) (n = 13)	30,7 \pm 41,8 (-16,9 - +125,2) (n = 13)

Wurde innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung im Rahmen einer Verlaufskontrolle eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie gesehen, bestand zu diesem Zeitpunkt ein deutlicher intraokularer Reiz und die Flaremeterwerte waren gegenüber der vorherigen Kontrolle ($p = 0,006$; vWT) und gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,003$; vWT) signifikant angestiegen. Die Veränderungen der Flaremeterwerte sind in Tabelle 16 aufgelistet (siehe vorherige Seite). Ebenfalls sind in dieser Tabelle die unmittelbaren Auswirkungen einer pars-plana-Vitrektomie und eines neu entwickelten Makulaödems auf den Flaremeterwert aufgeführt. Insgesamt zeigten Patienten mit einer therapiebedürftigen Strahlenretinopathie im generellen Verlauf höhere Flaremeterwerte ($p = 0,071$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 43).

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,002$

Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,071$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

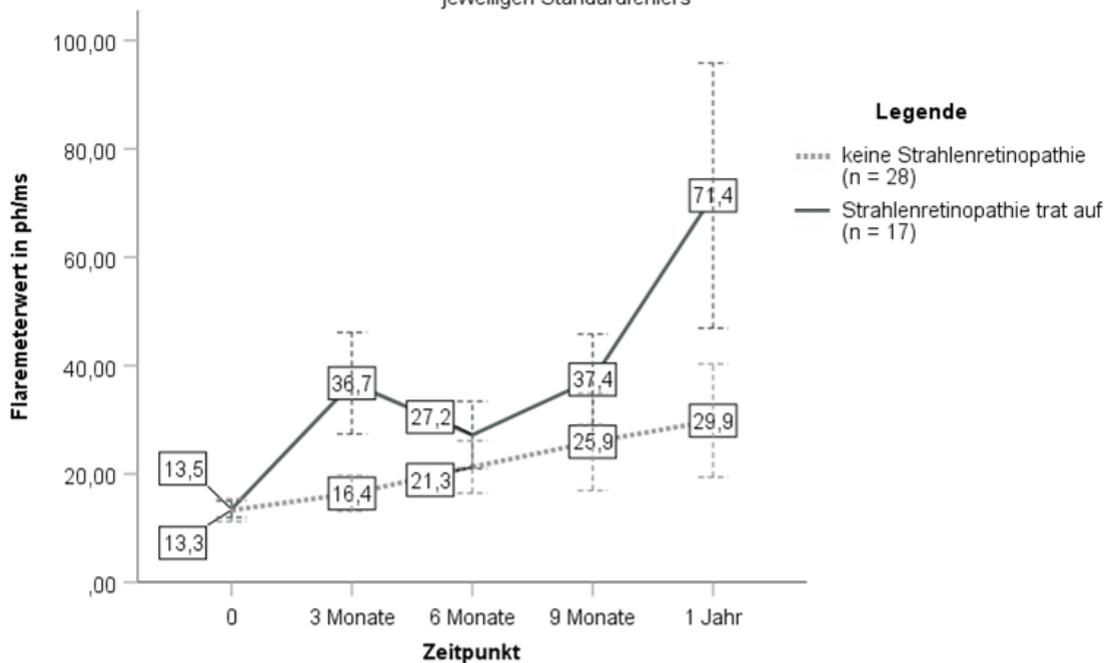


Abbildung 43

Am Ende des Beobachtungszeitraums war der Visus bei 23,3 % (14/60) aller Patienten stabil oder sogar besser im Vergleich zum Visus vor der Protonenbestrahlung. Die Flaremeterwerte dieser Patienten veränderten sich im Laufe des Beobachtungszeitraums nur wenig. Im Mittel erhöhte sich der Flaremeterwert um maximal $4,3 \pm 9,3$ ph/ms (Spanne: -10,3 bis +16,1 ph/ms). Patienten, bei denen der Visus zur Jahreskontrolle gegenüber dem Ausgangsvisus abgefallen war, zeigten

im gleichen Zeitraum einen maximalen Anstieg der Flaremeterwerte um $41,44 \pm 74,46$ ph/ms (Spanne: -10,3 bis +376,4 ph/ms) gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,020$; MWUT). Abbildung 44 zeigt den generellen Verlauf der Flaremeterwerte je nach Visusentwicklung.

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach Jahresvisus im Vergleich zum Ausgangsvisus

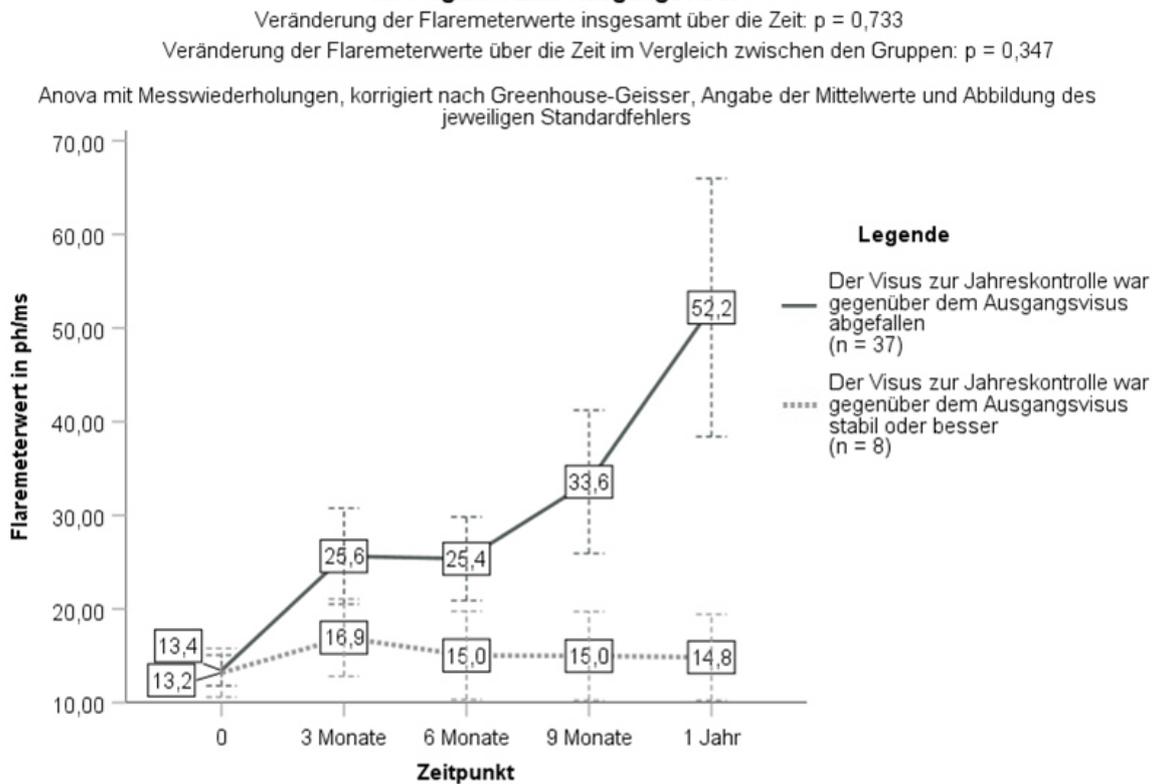


Abbildung 44

Ein protektiv wirkender Schwellenwert gegen einen Visusverlust von drei oder mehr Zeilen zur Jahreskontrolle gegenüber der Sehschärfe vor der Protonenbestrahlung war ein initialer Flaremeterwert von unter 10,0 ph/ms (Odds Ratio: 0,243; 95%-KI [0,079 - 0,744], $p = 0,013$; logReg, ROC-Kurve mit AUC = 0,614 und Sensitivität von 78,1 % und Spezifität von 53,6 %). Nur bei 31,8 % (7/22) der Patienten, die den Schwellenwert eingehalten hatten, kam es zu einem Visusverlust von drei oder mehr Zeilen. Bei überschrittenem Schwellenwert betrug der Anteil mit 65,8 % (25/38) doppelt so viel ($p = 0,016$; χ^2 T).

Bezüglich eines Visus zur Jahreskontrolle von mindestens 0,1 Dezimalvisus war der Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle prognostisch relevant. Dies wurde bereits am Anfang dieses Abschnittes im Zusammenhang mit dem Effekt auf weitere Ereignisse dargestellt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass einige Tumorcharakteristika (Tumolvolumen $< 900 \text{ mm}^3$, Tumorprominenz $< 6,0 \text{ mm}$, Tumorbasis $< 13,0 \text{ mm}$, Klassifikation in T1 und T2, keine Ziliarkörperbeteiligung) sowie das nicht-Eintreffen von bestimmten Ereignissen (pars-plana-Vitrektomie, neues Makulaödem im Verlauf, behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie) im Verlauf mit niedrigeren Flaremeterwerten einhergingen.

Umgekehrt erhöhte ein Flaremeterwerte von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen – sei es ein neu aufgetretenes Makulaödem oder eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie. Außerdem gingen diese hohen Flaremeterwerte mit einem schlechteren Visus am Ende des Beobachtungszeitraums einher.

3.4 Einfluss einer Operation auf den Flaremeterwert

Eine alleinige Bestrahlung eines Aderhautmelanoms reicht meist für einen langfristigen Augenerhalt nicht aus. Insbesondere große Aderhautmelanome haben oft eine ausgeprägte exsudative Begleitamotio und benötigen eine operative Wiederanlage der Netzhaut (Endodrainage) oder auch eine Reduktion der Tumormasse (Endoresektion). Im Verlauf erhielten 56,7 % (34/60) der Patienten mindestens eine pars-plana-Vitrektomie (ppV). Eine Endodrainage (19/60) wurde dabei ähnlich häufig wie eine Tumorendoresektion (17/60) durchgeführt. Allerdings hatten zwei Patienten vor der Endoresektion zunächst eine Endodrainage bekommen, da die präoperative internistische Vorbereitung mit Einstellung der arteriellen Hypertonie nicht ausreichend gut erfolgt war, sodass für eine primäre Tumorendoresektion das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu hoch gewesen wäre.

Patienten mit erfolgter ppV unterschieden sich bezüglich vieler Kriterien von Patienten, welche keine ppV erhalten hatten. Dies ist in Tabelle 17 und Abbildung 45 aufgeführt.

In der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse stieg mit zunehmendem Ausgangsflaremeterwert des Tumorauges das Risiko für eine erforderliche pars-plana-Vitrektomie um den Faktor 1,082 (95%-KI [1,003 - 1,168], $p = 0,041$; logReg). Außerdem erhöhte vor der Bestrahlung eine Differenz des Flaremeterwertes zwischen Tumoraug und Tumorgesundem Partnerauge von mindestens 5,0 ph/ms das Risiko für eine ppV um den Faktor 4,444 (95% -KI [1,484 - 13,333], $p = 0,008$; logReg; ROC-Kurve mit AUC = 0,729, Sensitivität: 73,5 % und Spezifität: 61,5%).

In der multiplen logistischen Regression stellte sich als Risikofaktor für die Notwendigkeit einer ppV unter Einbeziehung von Tumolvolumen, Tumorprominenz, Tumorbasis, gruppierter

Tabelle 17: Gegenüberstellung von Patienten ohne ppV und Patienten mit erfolgter ppV

Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum)	ohne pars-plana- Vitrektomie (n = 26)	mit pars-plana- Vitrektomie (n = 34)	p-Wert (statistischer Test)
Patientenalter (Jahre) 0,050/0,107*	61,4 \pm 15,9 (36 - 90)	59,2 \pm 13,0 (39 - 79)	0,550 (utT)
Tumorvolumen (mm ³) 1,011/<0,001*	219,6 \pm 206,3 (30 - 1006)	823,7 \pm 446,1 (46 - 1966)	< 0,001 MWUT
max. Tumorprominenz (mm) 0,279/0,002*	3,8 \pm 2,1 (1,7 - 11,4)	8,1 \pm 2,6 (2,3 - 12,5)	< 0,001 MWUT
max. Tumorbasis (mm) 0,735/0,077*	10,2 \pm 2,0 (6,4 - 14,0)	13,8 \pm 3,1 (7,6 - 22,7)	< 0,001 utT
T-Klassifikation: T1 + T2 T3 + T4	96,2 % (25/26) 3,8 % (1/26)	20,6 % (7/34) 79,4 % (27/34)	< 0,001 (x ² T)
Tumorklage: peripher versus zentral/parapapillär	23,1 % (6/26) 76,9 % (20/26)	76,5 % (26/34) 23,5 % (8/34)	< 0,001 (x ² T)
Ziliarkörperbeteiligung	0% (0/26)	26,5 % (9/34)	0,007 (x ² T)
Flaremeterwert vor der Protonenbestrahlung (ph/ms) 2,085/<0,001*	11,1 \pm 6,7 (2,5 - 26,4)	16,4 \pm 11,0 (1,2 - 60,4)	0,026 (MWUT)
Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle (ph/ms) 2,891/<0,001*	10,2 \pm 8,5 (2,2 - 33,9)	31,5 \pm 32,3 (2,2 - 141,1)	< 0,001 (MWUT)
Flaremeterwert zur 6-Monatskontrolle (ph/ms) 2,071/<0,001*	9,7 \pm 6,2 (2,6 - 27,7)	34,6 \pm 30,1 (1,5 - 112,2)	< 0,001 (MWUT)
Flaremeterwert zur Jahreskontrolle (ph/ms) 3,375/<0,001*	12,2 \pm 12,1 (2,0 - 61,5)	60,3 \pm 84,7 (0,6 - 381,6)	< 0,001 (MWUT)
neu aufgetretenes Makulaödem	11,5 % (3/26)	55,9 % (19/34)	< 0,001 (x ² T)
Behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie innerhalb 1 Jahres nach Protonenbestrahlung	30,8 % (8/26)	41,2 % (14/34)	0,433 (x ² T)

Legende: ppV = pars-plana-Vitrektomie, * = Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test
utT = ungepaarter t-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test, x²T = Chi-Quadrat-Test

T-Klassifikation (T3/T4 versus T1/T2), initialem Flaremeterwert sowie Differenz des Flaremeterwertes zwischen Tumoraug und Tumorgesundem Partnerauge unter/ab 5,0 ph/ms nach Rückwärtsselektion eine T-Klassifikation in T3/T4 als wichtigster Risikofaktor heraus mit einer Odds Ratio von 100,0 (95%-KI [11,111 - 1000,0], p < 0,001; mlogReg).

Bezogen auf alle Patienten unterschied sich der Verlauf der Flaremeterwerte stark zwischen den Patienten, die eine pars-plana-Vitrektomie bekommen hatten und denen, die keine erhalten hatten (p = 0,033; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 46).

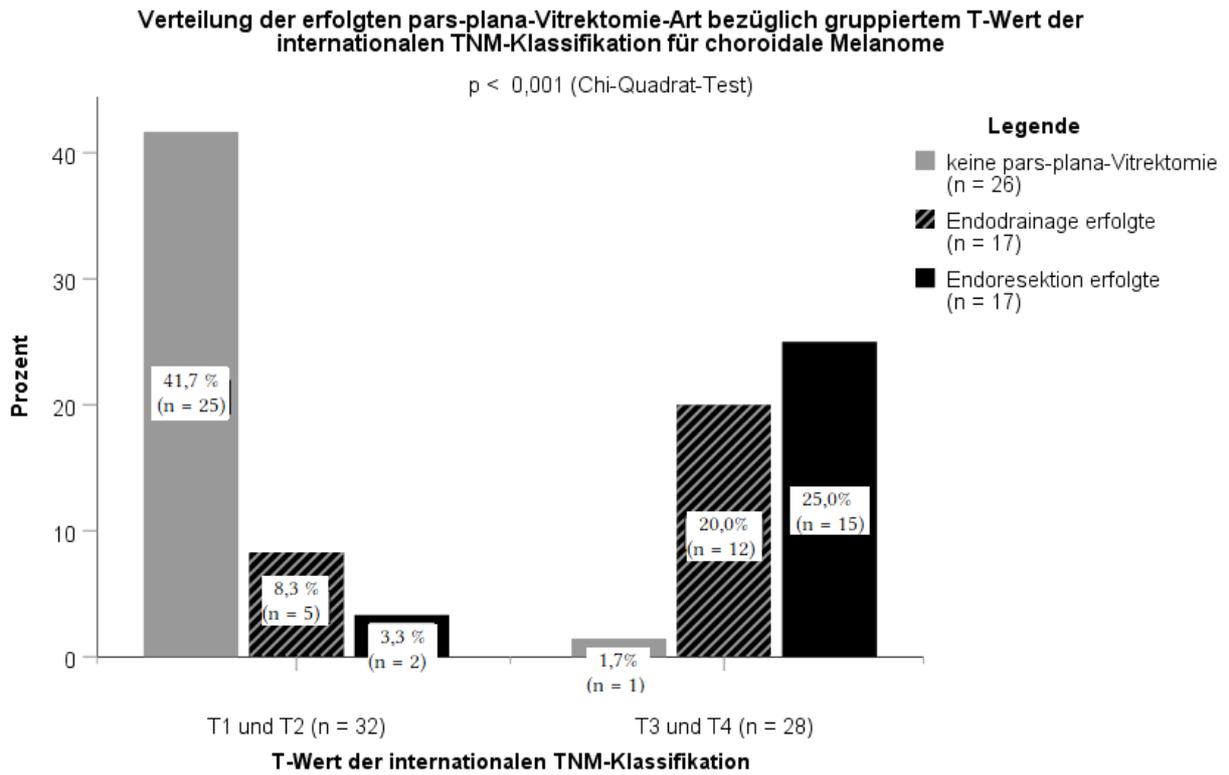


Abbildung 45

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung, gruppiert nach erfolgter pars-plana-Vitrektomie

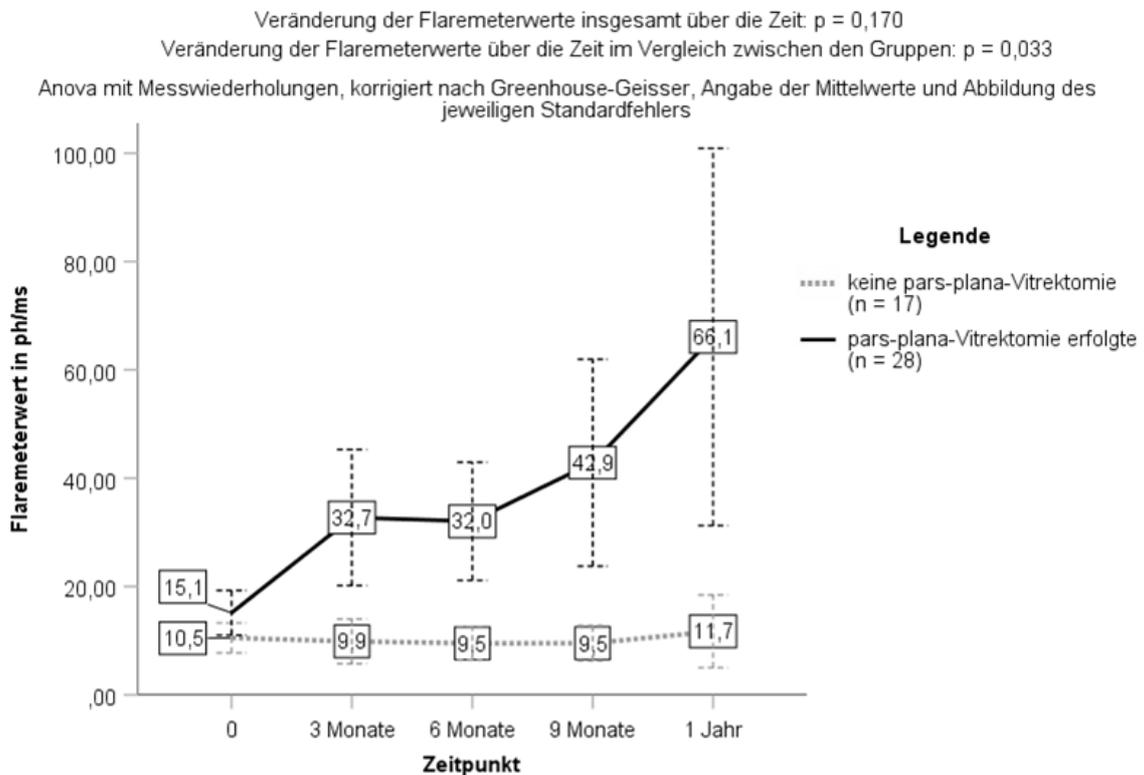


Abbildung 46

Um den Effekt einer pars-plana-Vitrektomie auf den Flaremeterwert weitestgehend unabhängig von Tumorcharakteristika beurteilen zu können, erfolgte eine Subgruppenanalyse. Dazu wurden Patienten ohne und mit pars-plana-Vitrektomie miteinander verglichen, welche ähnliche Tumorcharakteristika zeigten (siehe Tabelle 18).

Zur Bildung dieser Subgruppen wurden schrittweise Patienten mit randständigen Werten entfernt: alle T1 und T4 klassifizierten Aderhautmelanome, Tumore mit einer Prominenz unter 3,5 mm oder über 9,0 mm, Tumore mit einer Tumorbasis unter 10,0 mm oder über 14,0 mm, Melanome mit einem Tumolvolumen unter 250 mm³ oder über 600 mm³.

In der Gruppe mit erfolgter ppV erhielten 4/8 der Patienten eine Enddrainage und 4/8 eine Tumorendoresektion.

Die Flaremeterwerte der Patienten ohne ppV und der Patienten mit ppV waren vor der Protonenbestrahlung ähnlich, stiegen jedoch in der Gruppe mit pars-plana-Vitrektomie ab dem Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle an und waren auch zur Jahreskontrolle im Mittel weiterhin deutlich höher als bei den Patienten ohne erfolgte ppV. Der Unterschied der Flaremeterwerte zu den jeweiligen Kontrollen wurde in dieser kleinen Subgruppe statistisch nicht relevant (siehe Tabelle 18).

Eine pars-plana-Vitrektomie erfolgte in dieser Subgruppenanalyse durchschnittlich am Tag 54,3 ± 27,6 (Spanne: Tag 28–105) und somit 63,0 ± 28,8 Tage (Spanne: 29–105 Tage) vor der 3-Monatskontrolle. Bei einer ppV wird meist am Ende der Operation der Glaskörperraum mit Öl aufgefüllt, welches im Verlauf durch eine weitere ppV entfernt wird. Eine zweite pars-plana-Vitrektomie innerhalb des Beobachtungszeitraums bekamen 3/8 (37,5 %) der Patienten dieser Subgruppenanalyse, durchschnittlich 163,3 ± 84,0 Tage (Spanne: 85–252 Tage) vor der Jahreskontrolle. Trotz dieser großen zeitlichen Abstände zwischen ppV und Messung des Vorderkammerreizes war der intraokulare Reiz in Augen mit erfolgter ppV häufig höher.

Der generelle Verlauf der Flaremeterwerte unterschied sich ebenfalls merklich zwischen den Patienten mit erfolgter pars-plana-Vitrektomie und denen ohne ppV ($p = 0,065$; rmANOVA korrigiert nach GG ohne den 9-Monatskontrolle, da nur 2/16 der Patienten einen tatsächlich gemessenen Wert zu diesem Zeitpunkt hatten, siehe Abbildung 47 auf Seite 80).

Abschließend kann somit die folgende Aussage getroffen werden: Eine pars-plana-Vitrektomie hat die starke Tendenz unabhängig von der Tumorgröße zu langfristig erhöhten Flaremeterwerten zu führen.

Tabelle 18: Ausgewählte Patienten *mit ähnlichen Tumorcharakteristika* für eine Subgruppenanalyse zum Effekt einer pars-plana-Vitrektomie auf den Flaremeterwert

Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)	ohne pars-plana- Vitrektomie (n = 8)	mit pars-plana- Vitrektomie (n = 8)	p-Wert (statistischer Test)
Tumolvolumen (mm ³) <i>0,418/0,197*</i> <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	340,9 ± 107,9 (213 - 539)	418,5 ± 108,3 (284 - 560)	0,130 (MWUT)
max. Tumorprominenz (mm) <i>0,685/0,047*</i>	4,5 ± 1,1 (3,4 - 6,5)	6,4 ± 1,9 (3,6 - 8,9)	0,061 (MWUT)
max. Tumorbasis (mm) <i>0,294/0,085*</i> <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	11,7 ± 1,3 (10,4 - 13,7)	11,7 ± 1,3 (10,1 - 13,5)	0,899 (MWUT)
T-Klassifikation: T2	100,0 % (8/8)	62,5 % (5/8)	0,200
T3	0 % (0/8)	37,5 % (3/8)	(x ² T)
Tumurlage: peripher versus zentral/parapapillär	50,0 % (4/8) 50,0 % (4/8)	50,0 % (4/8) 50,0 % (4/8)	1,000 (x ² T)
Ziliarkörperbeteiligung	0 % (0/8)	0 % (0/8)	---
Flaremeterwert vor der Protonenbestrahlung (ph/ms) <i>0,633/0,443*</i>	12,1 ± 4,9 (4,9 - 19,0)	12,8 ± 9,8 (1,2 - 27,2)	0,871 (utT)
Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle (ph/ms) <i>0,459/0,065*</i> <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	13,7 ± 11,3 (4,8 - 33,9)	20,4 ± 9,7 (5,7 - 34,6)	0,232 (MWUT)
Flaremeterwert zur 6-Monatskontrolle (ph/ms) <i>1,440/0,007*</i>	10,7 ± 5,6 (2,6 - 17,0)	29,0 ± 21,7 (4,8 - 57,0)	0,126 MWUT
Flaremeterwert zur Jahreskontrolle (ph/ms) <i>3,528/< 0,001*</i>	18,5 ± 19,3 (2,0 - 61,5)	47,9 ± 81,0 (2,8 - 245,6)	0,442 MWUT
Katarakt-Operation	25,0 % (2/8)	87,5 % (7/8)	0,041 (x ² T)
neu aufgetretenes Makulaödem	12,5 % (1/8)	62,5 % (5/8)	0,119 (x ² T)
Behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie innerhalb 1 Jahres nach Protonenbestrahlung	37,5 % (3/8)	50,0 % (4/8)	1,000 (x ² T)

Legende: * = Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test

utT = ungepaarter T-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test, x²T = Chi-Quadrat-Test

Bezogen auf alle Patienten war die Anzahl an erfolgten pars-plana-Vitrektomien zwischen den Patienten mit Endodrainage und denen mit Endoresektion im Beobachtungszeitraum gleich groß (im Mittel $1,7 \pm 0,5$ bzw. $1,9 \pm 0,5$; $p = 0,438$; x²T). Die erste pars-plana-Vitrektomie wurde zudem in einem ähnlichen Zeitabstand zur Protonenbestrahlung durchgeführt (Tag $55,7 \pm 28,1$; Spanne: 24–126 bzw. Tag $66,3 \pm 62,3$; Spanne: 21 – 217 mit $p = 0,427$; MWUT).

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung in Patienten mit ähnlichen Tumorcharakteristika, gruppiert nach erfolgter pars-plana-Vitrektomie

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,084$
 Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,065$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

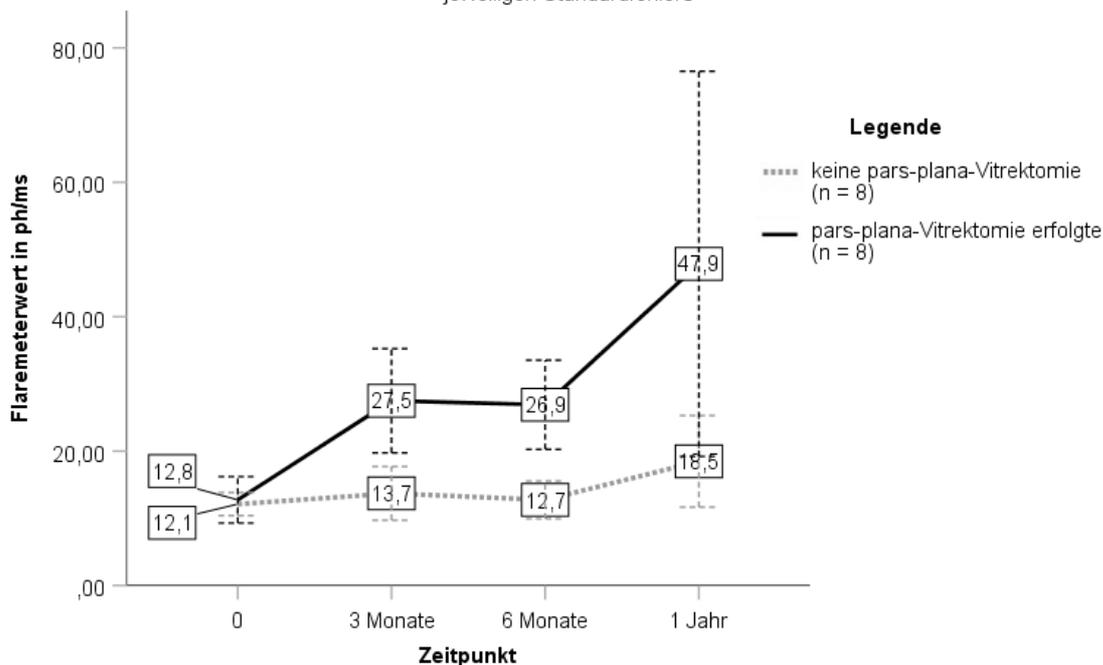


Abbildung 47

Hinsichtlich ihrer Tumorcharakteristika unterschieden sich Patienten mit Endodrainage ebenfalls nicht wesentlich von Patienten mit Endoresektion (siehe Tabelle 19).

Im Verlauf waren die Flaremeterwerte nach einer Endodrainage etwas höher (siehe Abbildung 41 auf Seite 71), obwohl bei diesen Patienten der zeitliche Abstand zwischen zuletzt erfolgter ppV und Jahreskontrolle etwas größer war ($218,5 \pm 120,4$ Tage) als bei den Patienten, die eine Tumorendoresektion erhalten hatten ($139,2 \pm 110,3$ Tage) ($p = 0,101$; MWUT). Der Unterschied der Flaremeterwerte zu den Kontrollzeitpunkten wurde statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 19), ebenso wenig der generelle Verlauf ($p = 0,450$; rmANOVA korrigiert nach GG).

Eine Tumorendoresektion reduziert signifikant die Tumorprominenz. Da zwischen Tumorprominenz und Flaremeterwert eine Korrelation bekannt ist und diese sich auch bei den Patienten dieser Arbeit vor der Bestrahlung bestätigte, erfolgte eine Analyse, ob eine Änderung der Tumorprominenz im Verlauf nach einer Protonenbestrahlung die Höhe des Flaremeterwertes beeinflusste.

Tabelle 19: Wichtige Tumorcharakteristika und Flaremeterwerte bei Patienten mit Endodrainage und Tumorendoresektion

Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum)	Endodrainage (n = 17)	Endoresektion (n = 17)	p-Wert (statistischer Test)
Tumorzvolumen (mm ³) 0,666/0,333*	739,7 \pm 439,3 (46 - 1735)	907,6 \pm 450,0 (284 - 1966)	0,279 (utT)
max. Tumorprominenz (mm) -0,444/0,339*	7,3 \pm 2,9 (2,3 - 12,5)	8,9 \pm 2,0 (6,4 - 12,5)	0,058 (utT)
Flaremeterwert vor der Protonenbestrahlung (ph/ms) 2,065/<0,001*	15,8 \pm 14,7 (1,2 - 60,4)	17,1 \pm 5,6 (5,5 - 27,2)	0,124 (MWUT)
Zeitpunkt der 1. ppV (Tage) 2,191/<0,001*	55,7 \pm 28,1 (24 - 126)	66,3 \pm 62,3 (21 - 217)	0,427 (MWUT)
Flaremeterwert direkt vor der ppV (ph/ms) (15/15) 1,028/0,100*	26,8 \pm 24,5 (2,5 - 83,6)	28,8 \pm 23,3 (5,2 - 100,1)	0,368 (MWUT)
Zeitlicher Abstand zwischen Flaremetermessung nach ppV und kurz vor ppV (Wochen) (15/15) 0,850/0,001*, <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	11,6 \pm 8,82 (4,1 - 31,9)	13,2 \pm 7,2 (3,9 - 24,0)	0,616 (MWUT)
Flaremeterwert (ph/ms) ca. 3 Monate nach der ppV (15/15) 3,004/<0,001*	41,8 \pm 65,6 (1,5 - 244,9)	41,0 \pm 24,2 (15,4 - 91,2)	0,061 (MWUT)
Differenz aus dem Flaremeterwertes (ph/ms) 3 Monate nach der ppV abzüglich des Wertes kurz vor der ppV 2,148/<0,001*	18,8 \pm 68,3 (-74,9 - +194,8)	2,6 \pm 23,9 (-56,9 - +26,3)	1,000 (MWUT)
Flaremeterwert zur 6-Monatskontrolle (ph/ms) 1,474/<0,001*	33,0 \pm 37,4 (1,5 - 112,2)	35,9 \pm 24,4 (4,8 - 89,8)	0,205 (MWUT)
Flaremeterwert zur Jahreskontrolle (ph/ms) 2,474/ <0,001*	73,9 \pm 106,4 (0,6 - 381,6)	46,7 \pm 55,6 (6,2 - 245,6)	0,708 (MWUT)
Zeitlicher Abstand zwischen letzter ppV und Jahreskontrolle (Tage) -0,029/0,020* <i>graphisch keine Normalverteilung</i>	218,5 \pm 120,4 (22 - 364)	139,2 \pm 110,3 (19 - 301)	0,101 (MWUT)
Neu aufgetretenes Makulaödem im Verlauf	52,9 % (9/17)	58,8 % (10/17)	1,000 (x ² T)
Behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie innerhalb 1 Jahres nach Protonenbestrahlung	41,2 % (7/17)	41,2 % (7/17)	1,000 (x ² T)

Legende: * Schiefe/p-Wert im Shapiro-Wilk-Test, ppV = pars-plana-Vitrektomie
utT = ungepaarter t-Test, MWUT = Mann-Whitney-U-Test, x²T = Chi-Quadrat-Test

Zur Jahreskontrolle konnte bei 76,0 % (46/60) der Patienten die maximale Tumorprominenz sonographisch bestimmt werden. Nicht möglich war dies bei Öl-Füllung im Glaskörperaum aufgrund einer vorherigen ppV. Abbildung 48 zeigt die prozentuale Änderung der Tumorprominenz sowie den Differenz-Flaremeterwert, der aus dem Wert zur Jahreskontrolle abzüglich

des Ausgangswertes berechnet wurde. Ein positiver Wert für den geänderten Flaremeterwert bedeutet, dass der Flaremeterwert zur Jahreskontrolle über dem Wert vor der Bestrahlung lag. In die Abbildung/Berechnung wurden nur Patienten eingeschlossen, welche innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung keine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie entwickelt hatten (n = 31). Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen geänderter Tumorprominenz und geändertem Flaremeterwert (SRK: 0,521; p = 0,003).

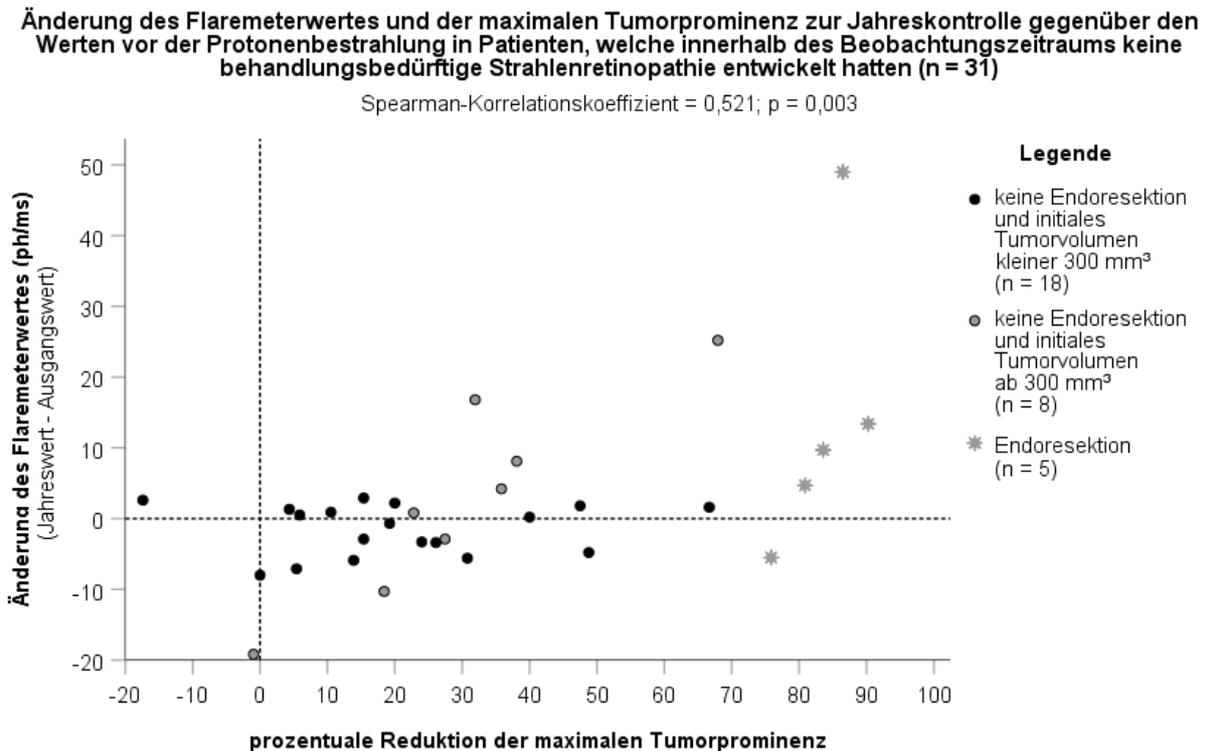


Abbildung 48

Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Strahlenretinopathie entwickelten und eine Endoresektion erhielten, zeigten nach der Bestrahlung zunächst einen Anstieg der Flaremeterwerte. Zwischen der 6-Monatskontrolle und Jahreskontrolle fiel der Flaremeterwert bei 3/9 Patienten um durchschnittlich $37,8 \pm 25,7$ ph/ms (Spanne: 13,0–64,4 ph/ms) ab und bei 6/9 Patienten stieg der Flaremeterwert um $13,2 \pm 12,6$ ph/ms (Spanne: 0,5–29,6 ph/ms) an. Nur bei 5/9 Patienten konnte zur Jahreskontrolle die Tumorprominenz sonographisch gemessen werden. Bei 4/5 Patienten war der Flaremeterwert zur Jahreskontrolle gegenüber dem Wert zur 6-Monatskontrolle und gegenüber dem Wert vor der Bestrahlung angestiegen. Zwischen prozentualer Abnahme der Tumorprominenz und dem gegenüber dem Ausgangswert geändertem Flaremeterwert bestand eine sehr hohe Korrelation (SKR = 0,900; p = 0,037).

Die Abbildung 49 zeigt den Verlauf der Flaremeterwerte von Augen ohne behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie. Die Patienten wurden gruppiert nach erhaltener Endoresektion und ohne Endoresektion, wobei letztere außerdem nach ihrem Tumorzvolumen eingeteilt wurden.

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung in Patienten, die keine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie entwickelten, gruppiert nach erhaltener Endoresektion oder Tumorzvolumen

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,505$
 Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,616$
 Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

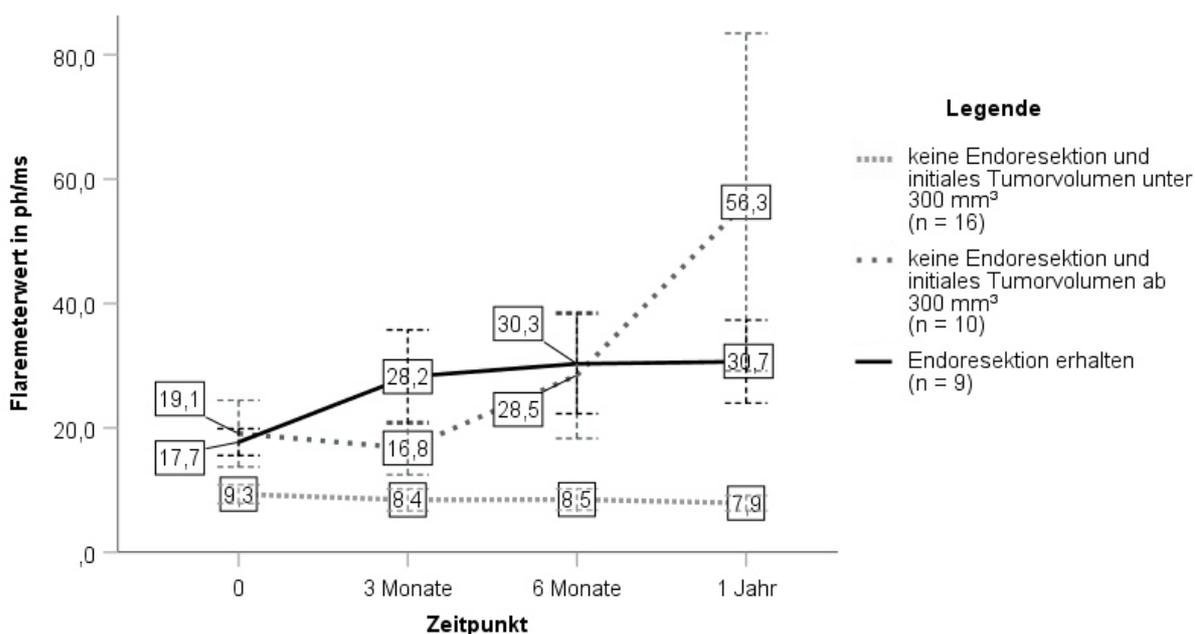


Abbildung 49

Erfolgte keine Tumorendoresektion, verringerte sich dennoch bei 92,1 % (35/38) der Patienten die maximale Tumorprominenz innerhalb des Beobachtungszeitraum.

Im Mittel nahm die maximalen Tumorprominenz um $1,2 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$ ab (Spanne: Reduktion um $-5,3 \text{ mm}$ bis Anstieg um $0,4 \text{ mm}$) oder anders ausgedrückt, reduzierte sich die maximale Tumorprominenz um $23,4 \pm 19,4 \%$ (Spanne: Abnahme um $68,0 \%$ bis Anstieg um $17,4 \%$). Die prozentuale Abnahme war auch ohne Tumorendoresektion stärker bei Aderhautmelanomen, deren initiale Tumorprominenz größer als $6,0 \text{ mm}$ war ($p < 0,001$; verb-tT).

Patienten mit einem initialen Tumorzvolumen von weniger als 300 mm^3 , die keine Endoresektion erhalten hatten und auch keine Strahlenretinopathie im Beobachtungszeitraum zeigten, hatten relativ konstante Flaremeterwerte. Im Mittel kam es während des Beobachtungszeitraums maximal zu einem Anstieg um $0,9 \pm 4,8 \text{ ph/ms}$ (Spanne: Abfall um $7,1 \text{ ph/ms}$ bis Anstieg um

10,4 ph/ms) gegenüber dem Ausgangswert. Die prozentuale Änderung der Tumorprominenz korrelierte nicht mit dem Flaremeterwert bezogen auf dessen Änderung zur Jahreskontrolle im Vergleich zum Ausgangswert (SRK: 0,034; $p = 0,893$).

Ganz anders war der Verlauf der intraokularen Entzündung in Augen, die vor der Protonenbestrahlung ein Tumolvolumen von mindestens 300 mm^3 aufwiesen, keine Endoresektion erhalten hatten und im Beobachtungszeitraum keine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie entwickelten. Nur 2 der 10 Patienten hatten eine ppV mit Endodrainage erhalten (am Tag 28 und am Tag 105). Bei diesen beiden Patienten war der Flaremeterwert zur Jahreskontrolle gegenüber dem Ausgangswert um 10,3 ph/ms und 19,2 ph/ms abgefallen. Nur ein weiterer Patient zeigte ebenfalls einen Rückgang des Flaremeterwertes (Rückgang um 2,9 ph/ms).

Bei den anderen 7/10 Patienten nahm, obwohl keine ppV erfolgt war, der Vorderkammerreiz im Verlauf zu. Zur Jahreskontrolle lag der Flaremeterwert $57,8 \pm 87,6 \text{ ph/ms}$ (Spanne: 0,8 bis $235,2 \text{ ph/ms}$) über dem Wert vor der Protonenbestrahlung. Die Änderung war statistisch signifikant ($p = 0,016$; vWT).

Bei 8/10 Patienten konnte zur Jahreskontrolle die Tumorprominenz sonographisch ausgemessen werden. Zwischen der prozentualen Reduktion der Tumorprominenz und dem zur Jahreskontrolle gegenüber dem Ausgangswert geänderten Flaremeterwert bestand eine sehr hohe Korrelation (SRK: 0,905; $p = 0,002$). Eine große Abnahme der Tumorprominenz von mehr als 30 % ging mit einem Anstieg des intraokularen Reizes einher, während eine geringere Änderung der Tumorprominenz von einem Abfall der Flaremeterwerte begleitet wurde (siehe Abbildung 30).

Bezogen auf alle Patienten nach Protonenbestrahlung, könnten die höheren Flaremeterwerte im Verlauf nach einer Endodrainage gegenüber denen nach einer erfolgten Endoresektion (siehe Abbildung 41 auf Seite 71) durch die vorhandene größere Tumormasse und reaktiv erhöhte körpereigene Tumorabbau-Prozesse verursacht worden sein, da eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie in beiden Therapiegruppen ähnlich oft aufgetreten war (siehe Tabelle 19 auf Seite 81).

Eine Katarakt-Operation bekamen 56,7 % (34/60) der Patienten innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung. Diese wurde im Mittel $28,3 \pm 28,2$ Tage (Spanne: 6–121 Tage) nach der Bestrahlung durchgeführt und erfolgte vorrangig ($30/34 = 88,2 \%$) zur Vorbereitung auf eine anschließende pars-plana-Vitrektomie. Eine bereits bestehende Linsentrübung oder gar eine radiogene Linsentrübung waren daher zweitrangige Gründe. Drei Patienten waren bereits

Pseudophak und ein Patient erhielt eine pars-plana-Vitrektomie in Kombination mit einer Katarakt-Operation.

Bei 16 der 34 Patienten, welche eine Katarakt-Operation erhalten hatten, wurde der Flaremeterwert unmittelbar vor der Operation sowie $26,0 \pm 14,7$ Tage (Spanne: 11–68 Tage) nach der Katarakt-Operation erneut gemessen. Aufgrund langjähriger Erfahrung wird in der Augenklinik der Charité die Katarakt-Operation bei Aderhautmelanom-Augen immer mit einer intravitrealen Injektion von Triamcinolon kombiniert, um der postoperativen Entzündungsreaktion entgegen zu wirken. Bei der Verlaufsmessung ca. einen Monat nach erfolgter Katarakt-Operation zeigte sich ein gemischtes Bild mit teils Rückgang und teils Anstieg des intraokularen Reizes. Ein Rückgang des Flaremeterwertes um $35,6 \pm 58,6$ ph/ms (Spanne: 1,3 bis 153,0 ph/ms) zeigte sich bei 6/16 der Patienten. Bei 3/16 der Patienten war der Flaremeterwert unverändert und bei 7/16 der Patienten war der Flaremeterwert trotz Triamcinolon-Injektion und postoperativer lokaler antiinflammatorischer Therapie um $9,8 \pm 7,4$ ph/ms (Spanne: 2,6 bis 24,8 ph/ms) angestiegen.

Ob eine Katarakt-Operation mit Triamcinolon-Injektion die Flaremeterwerte vor einer ppV signifikant verändert hat, kann anhand der in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht beurteilt werden. Unmittelbar vor einer pars-plana-Vitrektomie wurde bei 18/34 (52,9 %) der Patienten erneut der Flaremeterwert gemessen. Alle diese Patienten hatten eine Katarakt-Operation erhalten, sodass eine Kontrollgruppe fehlt. Allerdings wurde der Zeitpunkt einer pars-plana-Vitrektomie nicht durch eine vorherige Katarakt-Operation verzögert ($p = 0,661$; MWUT).

Eine Transpupillare Thermotherapie (TTT) erhielten 12 der 60 mit Protonen bestrahlten Patienten. Sie erfolgte durchschnittlich $12,5 \pm 5,2$ Wochen (Spanne: 4,9–20,9 Wochen) nach der Protonenbestrahlung. Bei 6 der 12 Patienten waren Flaremeterwerte sowohl unmittelbar vor der TTT sowie $11,1 \pm 7,1$ Wochen (Spanne: 6,1–25,1 Wochen) danach vorhanden. Der Flaremeterwert hatte sich durch die TTT nicht signifikant verändert (Änderung im Mittel: $-1,0 \pm 1,6$ ph/ms; Spanne: -3,0 bis +1,0 ph/ms).

Zusammenfassend konnte aufgezeigt werden, dass eine pars-plana-Vitrektomie vorrangig bei Augen mit einem großen Aderhautmelanom erfolgte und mit statistisch signifikant höheren Flaremeterwerten assoziiert war. Durch eine Subgruppenanalyse wurde erkennbar, dass unabhängig von der Tumorgroße eine ppV zu einem stärkeren intraokularen Reiz führte und dieser über Monate bestehen blieb. Ob eine ppV mit Endodrainage oder eine ppV mit Tumorendoresektion erfolgte, zeigte bezüglich der Flaremeterwerte nur zur Jahreskontrolle einen merklichen Unterschied. Dieser wurde statistisch nicht relevant. Etwas höhere Flaremeterwerte

zeigten zur Jahreskontrolle Patienten, die eine Endodrainage erhalten hatten. Ein Makulaödem oder eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie trat im Verlauf gleich häufig nach einer Endodrainage oder einer Tumorendoresektion auf.

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass eine große Abnahme der Tumorprominenz mit einem starken Entzündungsreiz einherging. Dies betraf sowohl Patienten, die eine Endoresektion erhalten hatten, als auch Patienten, deren initiales Tumolvolumen mehr als 300 mm³ betrug. Zwischen der prozentualen Änderung der maximalen Tumorprominenz und der Änderung der Flaremeterwerte zur Jahreskontrolle gegenüber dem Ausgangswert bestand eine Korrelation.

Eine Katarakt-Operation in Kombination mit einer Triamcinolon-Injektion wurde in fast jedem phaken Auge zur Vorbereitung auf einer pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. Ob diese Operation die Flaremeterwerte beeinflusst, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt werden, da eine Vergleichsgruppe fehlte.

Eine Transpupillare Thermotherapie bewirkte keine nennenswerte Änderung der Flaremeterwerte.

3.5 Makulaödem und Flaremeterwert

Vor der Bestrahlung hatten 14,3 % (8/56) der Patienten ein Makulaödem, bezogen auf alle Patienten bei denen eine Makula-OCT-Aufnahme zu diesem Zeitpunkt möglich war. Im weiteren Verlauf bildete sich das Makulaödem bei 5 dieser 8 Patienten zurück, wobei ein Patient zur Jahreskontrolle erneut ein Ödem aufwies.

Im Verlauf entwickelten 36,7 % (22/60) der Patienten ein Makulaödem. Dies zeigte sich bei 13/22 Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der Bestrahlung im Durchschnitt am Tag 119,0 ± 35,7 (Spanne: 63–176), wobei bereits zur 3-Monatskontrolle 6/13 Patienten das neu entwickelte Makulaödem aufwiesen. Bei 9/22 Patienten trat das Makulaödem frühestens 7,3 Monate nach der Protonenbestrahlung auf, im Mittel am Tag 315,7 ± 52,4 (Spanne: 224–385).

Die Höhe des Flaremeterwertes war vor der Protonenbestrahlung ähnlich zwischen den Patienten mit und denen ohne Makulaödem ($p = 0,471$; MWUT). Allerdings stieg mit zunehmendem initialen Flaremeterwert die Wahrscheinlichkeit für die spätere Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 1,080; 95%-KI [1,006 - 1,160], $p = 0,033$; logReg).

Einige Augen mit einem Aderhautmelanom wiesen statt eines Makulaödems subretinale Flüssigkeit im Makula-OCT auf. Dieser Anteil betrug vor der Bestrahlung 57,1 % (32/56) und bei

zentraler oder parapapillärer Lage des Aderhautmelanoms sogar 77,8 % (21/27) ($p = 0,003$; χ^2 T). Hingegen hatten von einem Makulaödem betroffene Patienten, diese das Ödem vor der Bestrahlung unabhängig von der Tumorumlage ($p = 1,000$; χ^2 T). Zwischen zentraler Netzhautdicke und Höhe des Flaremeterwertes bestand keine Korrelation vor Therapiebeginn (SRK: 0,101; $p = 0,471$). Im Verlauf veränderte sich die zentrale Netzhautdicke sehr unterschiedlich: Es entwickelte sich eine zentrale Atrophie der Netzhautschichten, die subretinale Flüssigkeit wurde während einer ppV mittels Endodrainage bei bestehender Begleitamoio entfernt oder im Verlauf führte eine ppV oder Strahlenretinopathie zur Ausbildung eines Makulaödems. Spätere Werte der zentralen Netzhautdicke wurden aufgrund der aufgeführten Veränderungen keiner weiteren Analyse unterzogen.

Ein Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle (ROC-Kurve siehe Abbildung 32 auf Seite 63 mit AUC von 0,721 und für den genannten Schwellenwert mit einer Sensitivität von 77,8 % und Spezifität: 63,6 %) erhöhte das Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems um den Faktor 6,135 (95%-KI [1,639 - 22,727], $p = 0,007$; logReg). Patienten, die diesen Schwellenwert überschritten hatten, entwickelten zu 53,8 % (14/26) ein Makulaödem, Patienten mit niedrigeren Flaremeterwerten allerdings nur zu 16,0 % (4/25) ($p = 0,008$; χ^2 T). Weitere Risikofaktoren, welche in der univariaten logistischen Regression eine große Odds Ratio zeigten, sind in der Abbildung 50 dargestellt. Einen generellen Überblick über prognostisch relevante Faktoren sowie weitere untersuchte Parameter, hinsichtlich eines möglichen Effekts auf die Ausbildung eines neuen Makulaödems im Verlauf, sind in der Tabelle 20 aufgeführt.

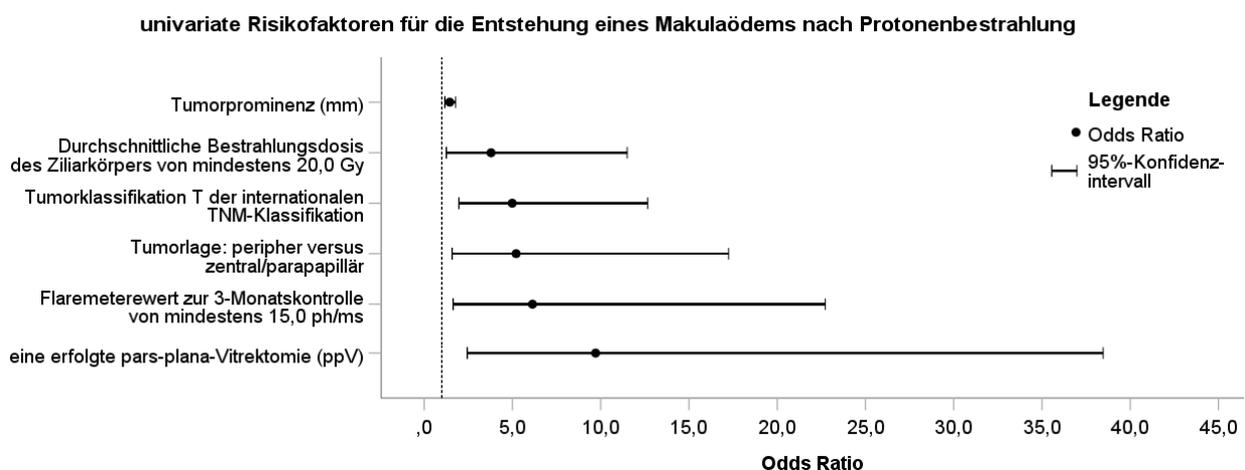


Abbildung 50: Hinweis: Die gestrichelte Referenzlinie bildet eine Odds Ratio von 1,0 ab. In dieser Abbildung wurden prognostisch relevante Parameter, deren Odds Ratio minimal über 1,0 lag, nicht dargestellt. Dies betraf das Tumorumvolumen und den Flaremeterwert vor Bestrahlung.

Tabelle 20: Mögliche univariate Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf

Angabe der absoluten Häufigkeiten	Univariate binär logistische Regression			ROC-Kurve mit AUC-Wert (Sensitivität / Spezifität)
	p-Wert	Odds Ratio*	95%-Konfidenz- intervall	
Patientenalter (Jahre)	0,602	1,010	0,973 - 1,049	
Tumorklassifikation (T von TNM)	0,001	4,988	1,965 - 12,661	
Tumorprominenz (mm)	0,001	1,444	1,169 - 1,783	
Tumorbasis (mm)	0,059	1,189	0,993 - 1,422	
Tumorvolumen (mm ³)	0,005	1,002	1,001 - 1,003	
Tumorlage: peripher versus zentral/parapapillär (32/28)	0,007	5,208	1,585 - 17,241	
Ziliarkörperbeteiligung (ohne: n = 51; mit: n = 9)	0,055	0,229	0,051 - 1,031	
Prozentualer Anteil des bestrahlten Ziliarkörpervolumens	0,003	1,095	1,032 - 1,163	
Durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Ziliarkörpers ab versus unter 20,0 Gy (26/34)	0,018	3,788	1,255 - 11,494	AUC = 0,769 (63,6 % / 71,1 %)
Flaremeterwert (ph/ms) vor der Protonen- bestrahlung (60)	0,033	1,080	1,006 - 1,160	
Flaremeterwert (ph/ms) zur 3-Monats- kontrolle: mindestens 15 ph/ms versus unter 15 ph/ms (26/25)	0,007	6,135	1,639 - 22,727	AUC = 0,721 (77,8 % / 63,6 %)
Änderung des Flaremeterwertes (ph/ms) zur 3-Monatskontrolle gegenüber dem Ausgangswert (51)	0,344	1,011	0,989 - 1,033	
Anstieg des Flaremeterwertes (ph/ms) um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert ab der 3-Monatskontrolle versus niedrigere Werte (30/30)	0,009	4,566	1,451 - 14,493	AUC = 0,725 (7,27 % / 63,2 %)
Pars-plana-Vitrektomie (mit: n = 34; ohne: n = 26)	0,001	9,709	2,439 - 38,462	

Legende: * Die Odds Ratio bezieht sich bei gruppierten Parametern auf den zuerst genannten Wert.

Zur Bestimmung der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf erfolgte eine Berechnung mittels multipler logistischer Regression. Als abhängige Variablen wurden die Parameter eingeschlossen, welche in der univariaten logistischen Regression signifikant waren: T-Klassifikation, Tumorvolumen, Tumorprominenz, Tumorlage

(peripher vs. nicht-peripher), prozentual bestrahltes Ziliarkörpervolumen, durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Ziliarkörpers, initialer Flaremeterwert, Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle unter/ab 15,0 ph/ms, ab der 3-Monatskontrolle: Anstieg des Flaremeterwertes um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber Wert vor der Bestrahlung sowie erhaltene bzw. nicht-erhaltene pars-plana-Vitrektomie. Nach Rückwärtsselektion stellte sich die initiale Tumorprominenz mit einer Odds Ratio von 1,492 (95%-KI [1,176 - 1,891], $p = 0,001$; mlogReg) als wichtigster Risikofaktoren heraus.

Während der generelle Verlauf der Flaremeterwerte ähnlich war zwischen Patienten mit einem neu aufgetretenen Makulaödem und Patienten, die kein Ödem im Verlauf entwickelten ($p = 0,568$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 42 auf Seite 72), ging ein neu aufgetretenes Makulaödem mit einem sehr starken Anstieg der Flaremeterwerte einher ($p = 0,038$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 51). Die konkrete Änderung der Flaremeterwerte zum Diagnosezeitpunkt des Makulaödems ist in Tabelle 16 auf Seite 72 aufgelistet.

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung in Augen mit einem neu entwickelten Makulaödem, bei denen Flaremeterwerten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei der vorherigen Verlaufskontrolle gemessen waren (9 / 22 Patienten)

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,038$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

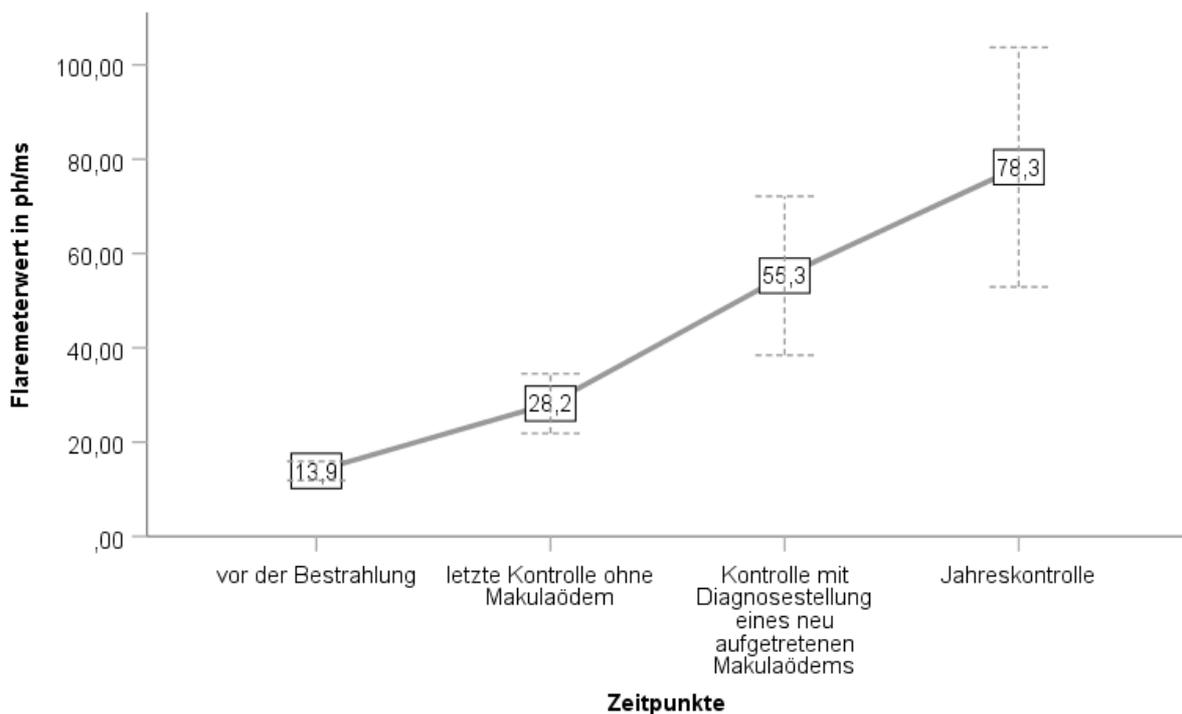


Abbildung 51

Zwischen dem Auftreten eines neuen Makulaödems im Verlauf und einer pars-plana-Vitrektomie (ppV) bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$; χ^2 -Test). Die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 52 dargestellt. Nach einer ppV trat bei 30,6 % der Patienten (= 15 Patienten) innerhalb von 3 Monaten (im Durchschnitt: $7,3 \pm 2,0$ Wochen; Spanne: 3,9–11,9 Wochen) ein Makulaödem auf, bezogen auf alle im Beobachtungszeitraum durchgeführten pars-plana-Vitrektomien (49 ppVs an 34 Patienten).

prozentuale Verteilung eines im Verlauf neu aufgetretenen Makulaödems in Bezug auf eine durchgeführte pars-plana-Vitrektomie (ppV)

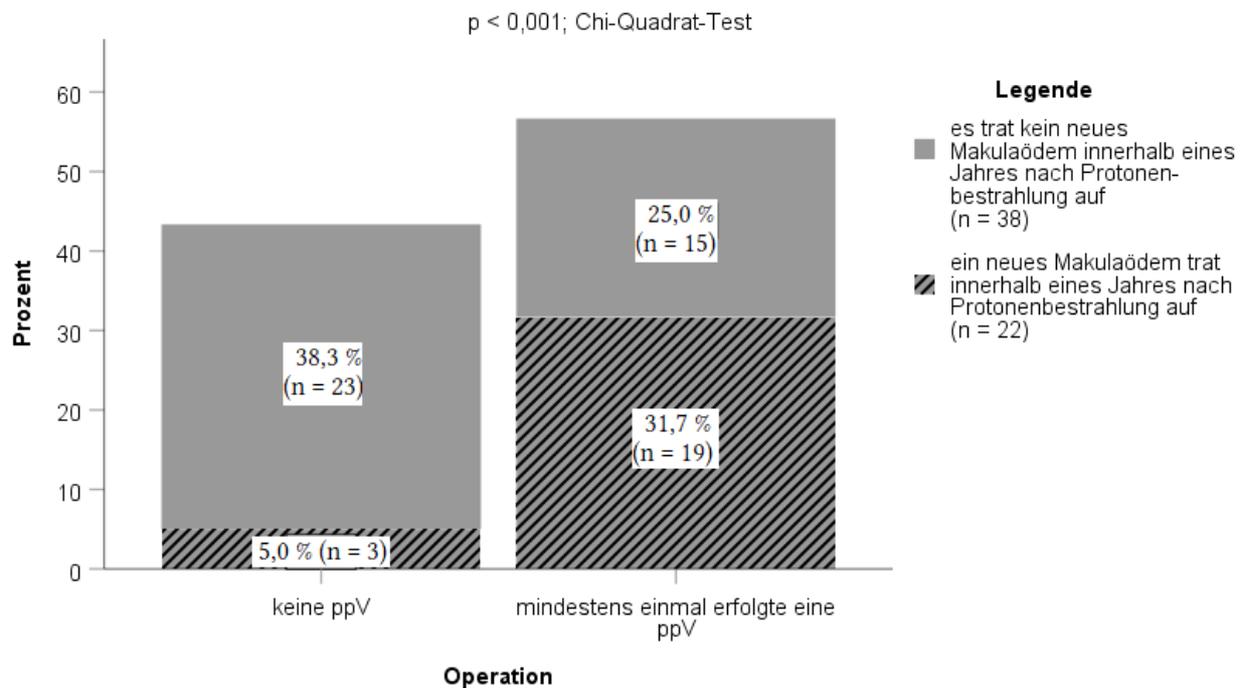


Abbildung 52

Nur vier Patienten, welche eine pars-plana-Vitrektomie erhalten hatten, zeigten ein Makulaödem mit deutlich größerem zeitlichem Abstand zur Operation.

- Bei zwei dieser Patienten lag zum Zeitpunkt des neu aufgetretenen Makulaödems eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie vor und der Abstand zur vorherigen ppV betrug 246 und 336 Tage.
- Beim dritten Patienten bestand neben dem Makulaödem ein 'Toxic Tumour Syndrom' und der Abstand zur vorherigen ppV betrug 140 Tage.
- Beim vierten Patienten trat das Makulaödem 151 Tage nach der ppV auf, ohne dass funduskopisch eine Strahlenretinopathie oder ein 'Toxic Tumour Syndrom' vorlag.

Nur drei weitere Patienten (insgesamt 22/60) entwickelten im Verlauf ein Makulaödem ohne vorherige pars-plana-Vitrektomie. Generell erhöhte eine ppV die Wahrscheinlichkeit für ein Makulaödem um den Faktor 9,709 (95%-KI [2,439 - 38,462], $p = 0,001$; logReg). Die Art der ppV, ob Endodrainage oder Endoresektion, führte dabei zu keinem prognostischen Unterschied ($p = 0,730$; logReg). Trat ein Makulaödem im Verlauf auf ohne, dass der Patient eine ppV erhalten hatte oder eine erfolgte ppV lag schon mehr als drei Monate zurück, bestand im Vergleich zu Patienten ohne entwickeltes Makulaödem dennoch kein statistischer Zusammenhang mit einer Strahlenretinopathie ($p = 0,686$; χ^2 T).

Auch das generelle Auftreten eines neuen Makulaödems stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie zur 6-Monatskontrolle ($p = 0,149$; χ^2 T) oder innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung ($p = 0,782$; χ^2 T). Dies lässt sich damit begründen, dass die Zeitpunkte des jeweiligen Auftretens nicht miteinander korrelierten (SRK: 0,536; $p = 0,137$).

Eine Bestrahlung der Makula schützte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung vor der Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 0,134; 95%-KI [0,040 - 0,438], $p = 0,001$; logReg). Hingegen stieg mit zunehmender Bestrahlungsdosis des Ziliarkörpers (Odds Ratio: 1,162; 95%-KI [1,061 - 1,273], $p = 0,001$; logReg) oder mit zunehmend größerem bestrahlten Ziliarkörpervolumen (Odds Ratio: 1,095; 95%-KI [1,032 - 1,163], $p = 0,003$; logReg) das Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems. Im Abschnitt 3.3 wurde bereits aufgezeigt, dass ein bestrahltes Ziliarkörpervolumen im Verlauf zu einem Anstieg des Vorderkammerreizes führte (siehe Abbildung 39 und 40 auf Seite 70). In der multivariaten logistischen Regression stellten sich jedoch die initiale Tumorprominenz als wichtigster Risikofaktoren für die Entwicklung eines Makulaödems heraus.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich nach einer Protonenbestrahlung ein Makulaödem bevorzugt in Augen entwickelte, die eine pars-plana-Vitrektomie erhalten hatten. Meist trat es postoperativ innerhalb von 3 Monaten auf. In der multivariaten logistischen Regression stellte sich die initiale maximale Tumorprominenz als wichtigster Risikofaktor heraus.

Augen mit neu aufgetretenem Makulaödem zeigten im Verlauf tendenziell höhere Flaremeterwerte. Dies betraf nicht nur die Werte ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Makulaödems, sondern auch die Flaremeterwerte bei der vorausgegangenen Verlaufskontrolle. Eine Assoziation mit einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie wurde statistisch nicht gefunden.

3.6 Flaremeterwert als Indikator für eine Strahlenretinopathie?

Die Bestrahlung führt im Aderhautmelanom zu einer erwünschten Zellschädigung, sodass ein weiteres Wachstum oder Zellteilung nicht mehr möglich ist (11). Allerdings bekommen auch durch den Tumor ziehende oder nah daran angrenzende retinale Gefäße eine Strahlendosis ab, sodass es im Verlauf zu einer Minderperfusion nachfolgender Netzhautareale kommt. Funduskopisch zeigen sich retinale Fleckblutungen, Cotton-Wool-Herde, Exsudate und möglicherweise ghost vessels (52, 53). Letzteres bezeichnet nicht perfundierte, weißlich veränderte retinale Gefäße. Mittels Fluoreszenzangiographie ist das Ausmaß der Netzhautischämie erkennbar.

Innerhalb des untersuchten Beobachtungszeitraums von einem Jahr kam es bei 36,7 % (22/60) der Patienten zu einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie. Diese zeigte sich im Mittel $7,1 \pm 3,6$ Monate (Spanne: 1,7–14,0 Monate) nach der Protonenbestrahlung. Je größer das Volumen des Aderhautmelanoms vor der Protonenbestrahlung war, umso früher trat eine therapiebedürftige Strahlenretinopathie auf (SRK: -0,558; $p = 0,007$). Zudem wurde eine Strahlenretinopathie etwas häufiger in Augen mit einem großen Tumolvolumen bemerkt ($p = 0,327$; MWUT). Der Patientenanteil betrug 44,4 % (16/36) bei einem initialen Aderhautmelanom größer als 300 mm^3 und bei kleineren Aderhautmelanomen nur 25,0 % (6/24) ($p = 0,174$; χ^2 T).

Ein Flaremeterwert von 15,0 ph/ms oder höher zur 3-Monatskontrolle oder ab der 6-Monatskontrolle ein Anstieg des Flaremeterwertes um 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert erhöhten das Risiko für eine Strahlenretinopathie um den Faktor 3,690 bzw. um den Faktor 3,788 (siehe Abbildung 53 und Tabelle 21 inkl. Angabe des ROC-Kurvenbefundes).

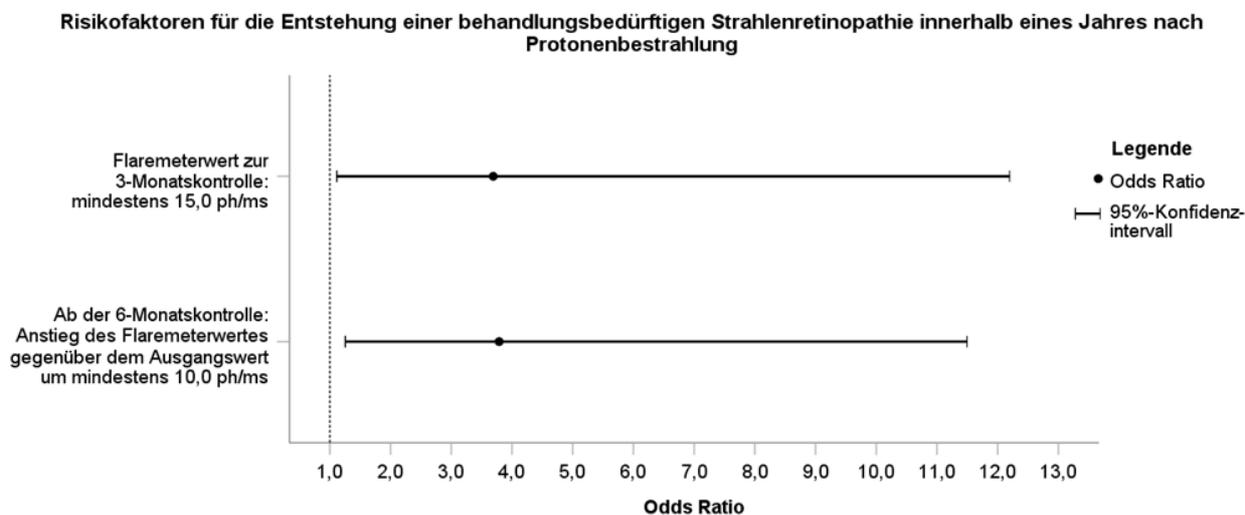


Abbildung 53

Tabelle 21: Mögliche univariate Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie

Angabe der absoluten Häufigkeiten	Univariate binär logistische Regression			ROC-Kurve mit AUC-Wert, (Sensitivität / Spezifität)
	p-Wert	Odds Ratio*	95%-Konfidenzintervall	
Tumorklassifikation (T von TNM)	0,182	1,548	0,814 - 2,942	
Tumorprominenz (mm)	0,832	1,018	0,863 - 1,202	
Tumorbasis (mm)	0,094	1,162	0,975 - 1,384	
Tumorvolumen (mm ³)	0,273	1,001	1,000 - 1,002	
Tumoralage: peripher versus zentral/parapapillär (32/28)	0,886	0,926	0,323 - 2,655	
Lage parapapillär versus zentral/peripher (13/47)	0,088	0,245	0,049 - 1,233	
Ziliarkörperbeteiligung (ohne: n = 51 / mit: n = 9)	0,822	1,187	0,266 - 5,310	
Prozentualer Anteil des bestrahlten Ziliarkörpervolumens	0,234	1,029	0,981 - 1,080	
Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Ziliarkörpers (Gy)	0,426	1,029	0,959 - 1,105	
Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Papille (Gy)	0,044	1,021	1,001 - 1,041	
Flaremeterwert vor der Bestrahlung (ph/ms)	0,741	0,990	0,936 - 1,048	
Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle von mindestens versus unter 15,0 ph/ms (26/25)	0,033	3,690	1,114 - 12,195	AUC = 0,703 (70,0 % / 61,3 %)
Ab der 6-Monatskontrolle: Anstieg des Flaremeterwertes gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10,0 ph/ms (26/34)	0,018	3,788	1,255 - 11,494	AUC = 0,671 (72,7 % / 57,9 %)
Pars-plana-Vitrektomie (keine: n = 26 / erfolgte: n = 34)	0,408	0,635	0,216 - 1,864	

Anmerkung: * Die Interpretation der Odds Ratio bezieht sich stets auf die zuerst genannte Gruppierung.

Der Abstand zwischen der Flaremetermessung zur 3-Monatskontrolle sowie zur 6-Monatskontrolle und einer vorherigen ppV betrug jeweils mindestens einen Monat (Mittelwert: 55,9 ± 21,7 Tage; Spanne: 27–105 Tage sowie Mittelwert: 142,6 ± 46,7 Tage; Spanne: 32–234 Tage).

Von den Patienten, deren Flaremeterwert ab der 6-Monatskontrolle mindestens 10,0 ph/ms über dem initialen Wert lag, entwickelten 53,8 % (14/26) statt 23,5 % (8/34) eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie (p = 0,029; χ^2 T). Die Abbildung 54 veranschaulicht die generelle Verteilung.

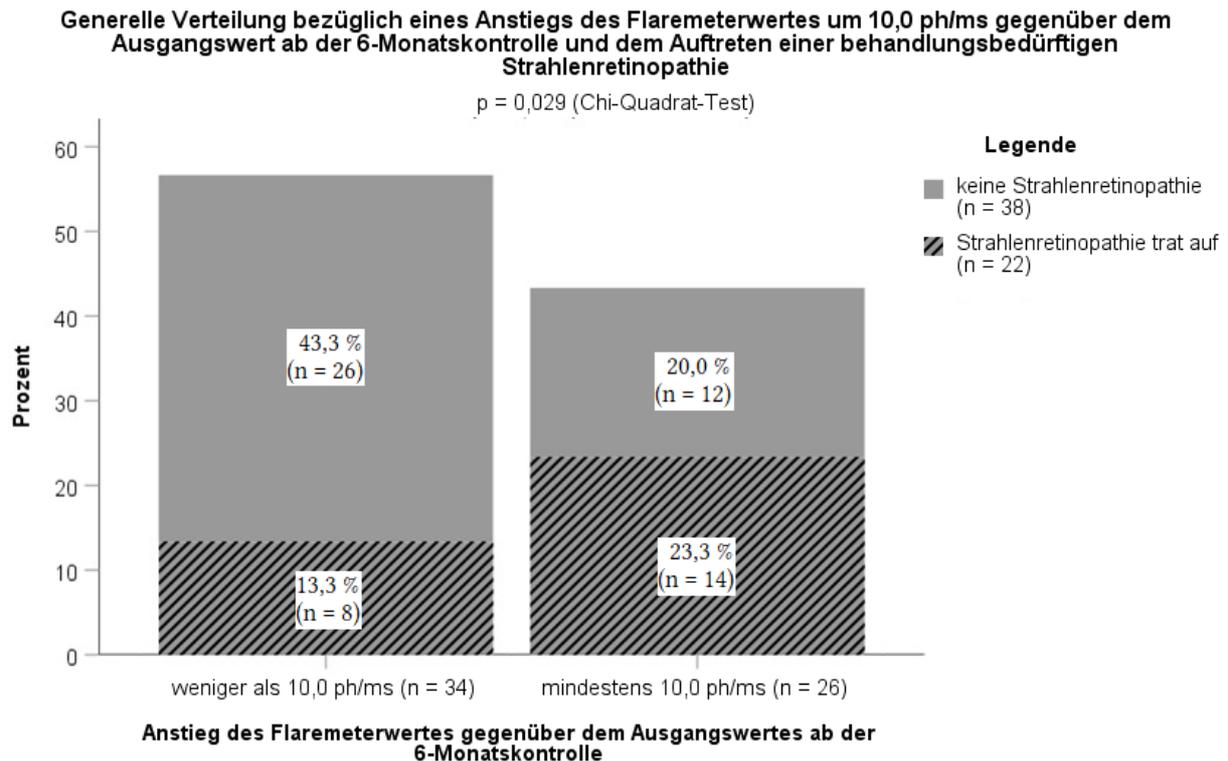


Abbildung 54

Außerdem stieg mit zunehmender Bestrahlungsdosis der Papille das Risiko für eine Strahlenretinopathie (siehe Tabelle 21 auf Seite 93). Ein Schwellenwert konnte bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht gefunden werden, da sich in der ROC-Kurve ein Modell mit geringer Sensitivität und geringer Spezifität zeigte. Für eine durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Papille von weniger oder mehr als 40,0 Gy in Anlehnung an die Arbeiten von Riehardt et al. (67) und Seibel et al. (70) zeigte sich eine starke Tendenz für einen prognostisch relevanten Effekt (Odds Ratio: 2,941; 95%-KI [0,987 - 8,772], $p = 0,053$; logReg für Dosis > 40,0Gy).

In der multiplen logistischen Regression zeigte sich unter Verwendung der drei genannten Risikofaktoren (ein Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle von unter vs. mindestens 15,0 ph/ms + ab der 6-Monatskontrolle ein Flaremeterwertes, der mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert angestiegen war, oder ein niedrigerer Wert + die durchschnittliche Bestrahlungsdosis der Papille) nach Rückwärtsselektion ein ab der 6-Monatskontrolle gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10,0 ph/ms angestiegener Flaremeterwert^a sowie eine zunehmende Bestrahlungsdosis der Papille^b als wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie mit einer Odds Ratio von 32,258^a (95%-KI [3,534 - 333,334], $p = 0,002$; mlogReg) und 1,056^b (95%-KI [1,019 - 1,094], $p = 0,003$; mlogReg).

Eine zusätzliche Einbindung der T-Klassifikation des Aderhautmelanoms, des Tumorumfangs, der Tumorprominenz und eines neu aufgetretenen Makulaödems in das Modell der multiplen logistischen Regression zeigte nach Rückwärtsselektion die oben genannten zwei wichtigen Risikofaktoren. Zusätzlich stellte sich eine zunehmende T-Klassifikation mit einer Odds Ratio von 8,366 (95% KI [1,085 - 64,524], $p = 0,042$; mlogReg) als ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer therapiebedürftigen Strahlenretinopathie heraus.

Die Flaremeterwerte von Patienten, die eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie im Verlauf zeigten, betrugen zur 6-Monatskontrolle $32,4 \pm 28,8$ ph/ms (Spanne: 6,2–109,5 ph/ms) statt $20,1 \pm 24,3$ ph/ms (Spanne: 1,5–112,2 ph/ms) und zur Jahreskontrolle $61,6 \pm 90,65$ ph/ms (Spanne: 2,8–381,6 ph/ms) statt $26,6 \pm 47,9$ ph/ms (Spanne: 0,6–252,9 ph/ms) und waren somit signifikant höher, als von Patienten ohne Strahlenretinopathie ($p = 0,021$; MWUT und $p = 0,010$; MWUT). Allerdings wurde am Anfang dieses Unterkapitels bereits erwähnt, dass eine Strahlenretinopathie häufiger in Augen mit initial großem Aderhautmelanom auftrat. In vorherigen Unterkapiteln wurde aufgeführt, dass Augen mit großen Aderhautmelanomen im generellen Verlauf steigende Flaremeterwerte zeigten (siehe Abbildungen 35 bis 38 auf Seite 66 bis 68) und häufiger eine ppV erhielten (siehe Tabelle 17 auf Seite 76 und Abbildung 45 auf Seite 77), welche außerdem zu einer langfristigen Erhöhung des intraokularen Reizes führte (siehe Abschnitt 3.4).

Um den Einfluss einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie auf den Flaremeterwert genauer eruieren zu können, erfolgte eine separate Betrachtung aller Patienten (17/60), die innerhalb des Beobachtungszeitraums eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie entwickelten und aufgrund ausreichend vieler Flaremeterwerte, entsprechend dem Vorgehen im Abschnitt 2.3.2.2 *Umgang mit fehlenden Flaremeterwerten*, für die Verlaufsbeurteilung zur Verfügung standen. Hierbei zeigten sich steigende Flaremeterwerte, egal ob das initiale Tumorumfang kleiner oder mindestens 300 mm^3 betrug ($p = 0,512$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 55).

Ein Tumorumfang $\geq 300 \text{ mm}^3$ erhöhte signifikant das Risiko für eine ppV (Odds Ratio: 43,478; 95%-KI [9,346 - 200,0], $p < 0,001$; logReg, ROC-Kurve: AUC = 0,911 mit Sensitivität: 91,2 % und Spezifität: 73,1%) sowie das Risiko für das Auftreten eines Makulaödems im Verlauf (Odds Ratio: 7,813; 95%-KI [1,976 - 31,250], $p = 0,003$; logReg, ROC-Kurve: AUC = 0,769 mit Sensitivität: 86,4 % und Spezifität: 50,0 %).

Ein Tumorumfang kleiner oder ab 300 mm^3 beeinflusste statistisch nicht signifikant das Risiko für eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie ($p = 0,130$; logReg).

Aufgrund dieser Subgruppenanalyse ist deutlich erkennbar, dass eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie unabhängig von der Tumorgröße sowie den damit assoziierten und entzündungsfördernden Ereignissen selber zu einem starken Anstieg des intraokularen Reizes führte.

Bezogen auf alle Patienten beeinflusste eine therapiebedürftige Strahlenretinopathie maßgeblich den Verlauf der Flaremeterwerte im Beobachtungszeitraum ($p = 0,071$; rmANOVA korrigiert nach GG, siehe Abbildung 43 auf Seite 73). Wie dargestellt, ist dies zudem relativ unabhängig vom Tumorzvolumen.

Verlauf der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung in Patienten, die eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie im Verlauf aufzeigten, gruppiert nach Tumorzvolumen

Veränderung der Flaremeterwerte insgesamt über die Zeit: $p = 0,103$

Veränderung der Flaremeterwerte über die Zeit im Vergleich zwischen den Gruppen: $p = 0,512$

Anova mit Messwiederholungen, korrigiert nach Greenhouse-Geisser, Angabe der Mittelwerte und Abbildung des jeweiligen Standardfehlers

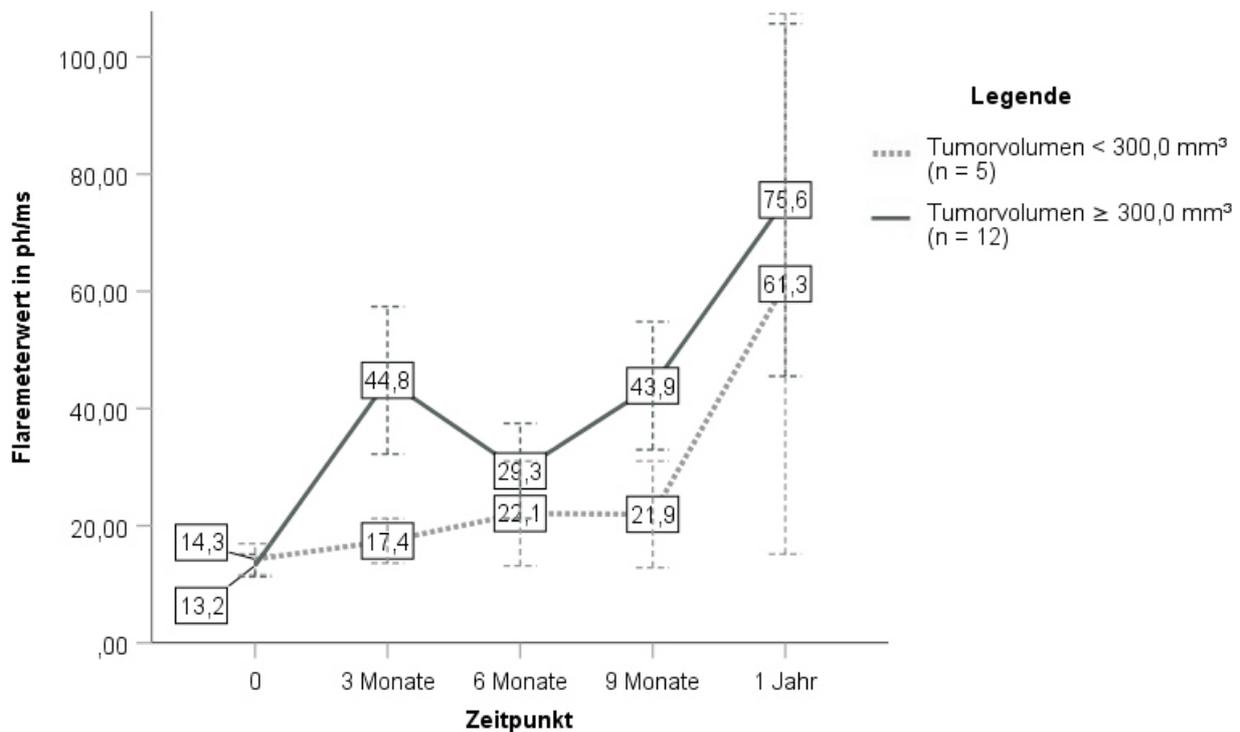


Abbildung 55

Eine therapiebedürftige Strahlenretinopathie entwickelten 22/60 Patienten im Beobachtungszeitraum. Zum Zeitpunkt einer aufgetretenen behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie zeigten sich mit $52,7 \pm 46,4 \text{ ph/ms}$ (Spanne: 11,8–141,1 ph/ms) sehr hohe Flaremeterwerte. Diese waren im Vergleich zu den jeweiligen Werten vor der Protonenbestrahlung signifikant angestiegen ($p = 0,003$; vWT).

Bei 13 Patienten war der Vorderkammerreiz zum Zeitpunkt der aufgetretenen Strahlenretinopathie und ca. 3 Monate vorher ($3,6 \pm 1,8$ Monate, Spanne: 1,1–7,1 Monate) gemessen worden. Die Strahlenretinopathie bewirkte bei 12/13 der Patienten einen unmittelbaren Anstieg des Flaremeterwertes gegenüber dem Wert bei der vorherigen Kontrolle. Die Zunahme des intraokularen Reizes betrug bei diesen zwölf Patienten im Mittel $34,7 \pm 41,0$ ph/ms (Spanne: 2,4 bis 125,2 ph/ms; $p < 0,001$; vWT). Gegenüber dem Wert vor der Bestrahlung betrug der Anstieg bei diesen Patienten sogar $41,6 \pm 47,6$ ph/ms (Spanne: -7,8 bis +122,5 ph/ms; $p = 0,003$; vWT).

Bei einem Patienten (1/13), war der Flaremeterwert zum Zeitpunkt der aufgetretenen therapiebedürftigen Strahlenretinopathie gegenüber dem zuletzt gemessenen Wert um 16,9 ph/ms auf 17,0 ph/ms abgefallen. Der Patient hatte im Beobachtungszeitraum keine ppV erhalten. Eine TTT war einen Tag nach Messung des Flaremeterwertes und 78 Tage vor erneuter Messung des Flaremeterwertes und diagnostizierter behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie erfolgt.

Ob ein Flaremeterwert zum Diagnosezeitpunkt der Strahlenretinopathie angestiegen oder abgefallen war, ließ sich nicht anhand von Tumorcharakteristika (Tumorprominenz mit $p = 0,615$ (MWUT), Tumorbasis mit $p = 0,769$ (MWUT), Tumolvolumen mit $p = 1,000$ (MWUT), Ziliarkörperbeteiligung mit $p = 1,000$; x^2T) oder mithilfe einer erfolgten pars-plana-Vitrektomie ($p = 0,308$; x^2T), eines neu aufgetretenem Makulaödems ($p = 1,000$; x^2T) oder dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Strahlenretinopathie ($p = 0,923$; MWUT) erklären.

Die Tabelle 16 auf Seite 72 zeigt die durchschnittliche Änderung des Flaremeterwertes zum Zeitpunkt einer diagnostizierten behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie in Bezug auf den zuletzt gemessenen Wert und den Ausgangswert für alle 13 Patienten.

Wurde eine Strahlenretinopathie im weiteren Verlauf unzureichend behandelt, kam es zu einer weiteren Zunahme des intraokularen Reizes. Zur 6-Monatskontrolle hatten 18,3 % (11/60) der Patienten eine Strahlenretinopathie. Von diesen 11 Patienten lagen von 9 Patienten Flaremeterwerte zur 6-Monatskontrolle und zur Jahreskontrolle vor. Die Strahlenretinopathie wies bei 6/9 Patienten zur Jahreskontrolle noch einen weiteren Behandlungsbedarf auf und bei 3/9 Patienten war die zwischenzeitliche Therapie zunächst ausreichend gewesen.

Bei den Patienten mit unzureichend therapierter Strahlenretinopathie zeigten 5/6 (83,3 %) einen weiteren Anstieg der Flaremeterwerte um durchschnittlich $39,5 \pm 37,7$ ph/ms (Spanne: 0,9 bis 87,1 ph/ms) zwischen den Kontrollen 6 Monate und 1 Jahr nach Protonenbestrahlung.

Trotz unzureichender Therapie der Strahlenretinopathie fiel bei einem Patienten der Flaremeterwert von der 6-Monatskontrolle zur Jahreskontrolle um 64,4 ph/ms ab. Allerdings hatte dieser Patient ein sehr großes Aderhautmelanom mit einem Tumolvolumen von 1458 mm^3 und einer

Tumorprominenz von 11,0 mm und initial am Tag 21 nur eine pars-plana-Vitrektomie mit Endo-drainage erhalten. Erst nach einer Blutdruckoptimierung war eine pars-plana-Vitrektomie mit Tumorendoresektion am Tag 136 möglich. Der Flaremeterwert zur 6-Monatskontrolle (78,9 ph/ms) wurde am Tag vor der Endoresektion gemessen. Die chirurgische Tumerverkleinerung führte im Verlauf zu einem Rückgang des Vorderkammer-Reizes, sodass die Auswirkung der fortschreitenden und damit noch nicht ausreichend behandelten Strahlenretinopathie zur Jahreskontrolle nicht ins Gewicht fiel.

Patienten, deren Strahlenretinopathie zwischen der 6-Monatskontrolle und Jahreskontrolle ausreichend behandelt worden war (3/3 Patienten), zeigten im Mittel eine Verringerung des Flaremeterwertes um $9,5 \pm 23,4$ ph/ms (Spanne: Abnahme um 36,1 ph/ms bis Anstieg um 8,0 ph/ms).

Ohne den geschilderten Fall, wonach ein Patient erst kurz nach der 6-Monatskontrolle eine ppV mit Tumorendoresektion erhalten hatte, unterschied sich die Änderung der Flaremeterwerte von der 6-Monatskontrolle zur Jahreskontrolle merklich ($p = 0,143$; MWUT), je nachdem ob eine Strahlenretinopathie ausreichend behandelt worden war oder zur Jahreskontrolle immer noch ein Therapiebedarf bestand.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr trat bei zwei Patienten mit peripher gelegenen Aderhautmelanomen ein 'Toxic Tumour Syndrom' auf. Bei beiden Patienten zeigte sich eine deutliche Zunahme der intraokularen Entzündung gegenüber dem Ausgangswert um 34,4 ph/ms bzw. 46,7 ph/ms, sodass Flaremeterwerte von 50,5 ph/ms und 61,5 ph/ms vorlagen.

Zusammenfassend zeigten sich in der multiplen logistischen Regression eine zunehmende T-Klassifikation des Aderhautmelanoms und eine zunehmende Bestrahlungsdosis der Papille als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung. Zudem zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein ab der 6-Monatskontrolle gegenüber dem Ausgangswert um 10,0 ph/ms angestiegener Flaremeterwert als sehr starker Risikofaktor. Der zeitliche Abstand zwischen Messung des Flaremeterwertes und einer vorher erfolgten ppV betrug mindestens einen Monat.

Im Verlauf führte eine Strahlenretinopathie unabhängig vom Tumolvolumen zu einer starken Erhöhung der Flaremeterwerte. Zum Zeitpunkt einer aufgetretenen behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie betrug der Flaremeterwert $52,7 \pm 46,4$ ph/ms. Wurde eine Strahlenretinopathie ausreichend therapiert, kam es zu einem leichten Rückgang des intraokularen Reizes.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Augen mit einem Aderhautmelanom hatten vor der Bestrahlung einen signifikant höheren Entzündungsreiz als das jeweilige Tumorgesunde Partnerauge. Ein Flaremeterwert des Tumorauges unter 10,0 ph/ms vor der Protonenbestrahlung schützte vor einem Visusverlust um drei oder mehr Zeilen zur Jahreskontrolle.

Nach erfolgter Brachytherapie zeigte sich im Verlauf ein leichter Rückgang des intraokularen Reizes wohingegen nach Protonenbestrahlung die Flaremeterwerte im Verlauf anstiegen, insbesondere bei Augen mit großem Aderhautmelanom und Ziliarkörperbeteiligung.

Eine erfolgte pars-plana-Vitrektomie ging unabhängig von der Tumorgöße mit langfristig erhöhten Flaremeterwerten einher, konnte jedoch in Einzelfällen auch einen Rückgang des Reizes bewirken. Bei 30,6 % der Patienten trat innerhalb von 3 Monaten nach einer ppV ein Makulaödem auf.

Zum Zeitpunkt eines aufgetretenen Makulaödems oder einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie war der Flaremeterwert jeweils signifikant gegenüber den Ausgangswert angestiegen. Zwischen Makulaödem und Strahlenretinopathie bestand in der vorliegenden Arbeit kein statistischer Zusammenhang.

Ab der 6-Monatskontrolle erhöhte ein Flaremeterwert, der mindestens 10,0 ph/ms über dem Wert vor der Protonenbestrahlung lag, das Risiko für das Vorliegen bzw. die zeitnahe Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie. Im Verlauf zeigte sich unabhängig vom Tumolvolumen, dass eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie zu einer Zunahme des intraokularen Reizes führte. Erfolgte eine adäquate Therapie, fielen die Flaremeterwerte leicht ab.

Bei fast allen Augen zeigte sich innerhalb des Beobachtungszeitraum eine Abnahme der maximalen Tumorprominenz. Zwischen prozentualer Reduktion der Tumorprominenz und geänderten Flaremeterwert bestand für Patienten, die eine Endoresektion erhalten hatten, sowie für Patienten, deren initiales Tumolvolumen $\geq 300 \text{ mm}^3$ betrug, eine sehr hohe Korrelation.

4. WISSENSCHAFTLICHE DISKUSSION

4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Wissenschaft	102
4.1.1 Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und (veränderten) Tumorcharakteristika	102
4.1.2 Vergleich der Bestrahlungsarten	109
4.1.3 Postoperative Flaremeterwerte	111
4.1.4 Ursachenanalyse für das Auftreten eines Makulaödems	112
4.1.5 Strahlenretinopathie und Flaremeterwert	115
4.2 Anwendungsmöglichkeiten im klinischen Alltag	117
4.3 Kritische Reflexion der Arbeit	119
4.4 Künftige Untersuchungen bezüglich des Flaremeterwertes in Augen mit einem Aderhautmelanom	122

4. Wissenschaftliche Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Wissenschaft

4.1.1 Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und (veränderten) Tumorcharakteristika

Die 71 Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Flaremeterwert von $13,5 \pm 9,1$ ph/ms (Spanne: 1,2–60,4 ph/ms) im Aderhautmelanom-Auge. Deren Tumorgesundes Partnerauge hatte einen signifikant schwächeren intraokularen Reiz von $6,1 \pm 3,7$ ph/ms (Spanne: 1,3–18,6 ph/ms) ($p < 0,001$; vWT). Verglichen mit früheren Berichten, waren damit die gemessenen Flaremeterwerte in den Aderhautmelanom-Augen etwas niedriger (41-43) und die bei den Tumorgesunden Augen gemessenen Werten entsprachen den Flaremeterwerten früherer Berichte (34, 41-44). Der bekannte, signifikante Unterschied zwischen dem Flaremeterwert eines Tumorgesunden Auges und eines Auges mit einem Aderhautmelanom bestätigte sich (41-43, 45).

Mit steigender Tumorprominenz und Basis stiegen die Flaremeterwerte im Tumoraug an und der Unterschied zu den Flaremeterwerten vom Partnerauge vergrößerte sich (siehe Tabelle 8 auf Seite 52). Die Eingruppierung entsprach dabei Castellás (45) Einteilung und bestätigt seine Ergebnisse.

Ebenfalls zeigte sich wie bei Castella et al. (45) vor der Bestrahlung eine mittelstarke bis starke Korrelation zwischen Flaremeterwert und Tumolvolumen sowie zwischen Flaremeterwert und maximaler sonographischer Tumorprominenz, wobei letztere Korrelation bereits im Jahr 1994 durch Kúchle et al. (41) beschrieben worden war.

Entgegen Castellás (45) Ergebnisse fand sich in der vorliegenden Arbeit vor einer Bestrahlung mit Protonen oder Ruthenium-106 außerdem eine signifikante Korrelation zwischen intraokularem Reiz und maximaler Tumorbasis (SRK: 0,361; $p = 0,002$) sowie zwischen Flaremeterwert und Ziliarkörperbeteiligung (SRK: 0,279; $p = 0,018$).

Laut früheren Studien wird eine Änderung des Flaremeterwertes um 5,0–7,0 ph/ms (35, 38) als signifikant eingeordnet. Vor der Bestrahlung betrug die Differenz des Flaremeterwertes vom Tumoraug zum Tumorgesunden Partnerauge bei 54,9 % der Patienten mindestens 5,0 ph/ms und bei 40,8 % der Patienten mindestens 7,0 ph/ms. In Castellás Studie (45) mit 139 Aderhautmelanom-Patienten hatten 50,4 % der Patienten eine Differenz von mindestens 7,0 ph/ms.

Im Laufe eines Jahres nach erfolgter Protonenbestrahlung stieg bei der Mehrheit der Patienten der intraokulare Reiz an, sodass im Beobachtungszeitraum 66,6 % (40/60) der Patienten einen Anstieg des Flaremeterwertes um mindestens 5,0 ph/ms gegenüber dem Wert vor der Bestrahlung zeigten und 58,3 % (35/60) der Patienten einen Anstieg um mindestens 7,0 ph/ms.

Diese Rate an Patienten mit einer signifikanten Erhöhung des intraokularen Reizes ist damit deutlich höher als Lumbroso et al. (13) anhand des klinischen Befundes retrospektiv eruierte. Sie beschrieb, dass innerhalb von zwei Jahren nach Protonenbestrahlung 13,0 % der Patienten zeitweise einen signifikanten Reizzustand in der Vorderkammer aufzeigten und innerhalb von 5 Jahren betrug der Anteil 28,0 %. Seine Studie stützte sich auf die retrospektive Auswertung von angegebenen Entzündungszeichen in klinischen Befunden. Dabei berücksichtigten Lumbroso et al. die folgenden Zeichen: Endothelbeschläge, Vorderkammer-Zellen, Tyndall, hintere Synechien, Glaskörperzellen und/oder Glaskörper-Haze.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen eine Unterschätzung der intraokularen Entzündung in Augen mit einem bestrahlten Aderhautmelanom durch Lumbrosos (13) klinische Auswertung nahe. Allerdings kann ein leichter Reizzustand an der Spaltlampe leicht übersehen werden, wenn nicht explizit danach gesucht wird.

Konstantopoulou et al. (33) analysierten in Uveitis-Augen den klinischen Reizzustand entsprechend der SUN-Klassifikation und verglichen diesen mit gemessenen Flaremeterwerten. Wurde kein Tyndall gesehen, zeigte sich dennoch ein Flaremeterwert bis zu 14,1 ph/ms (im Mittel: 9,9 ph/ms, Spanne: 2,5–14,1 ph/ms). Ein klinischer Tyndall 1+ entsprach einem durchschnittlichen Flaremeterwert von 18,4 ph/ms (Spanne: 1,1–169,9 ph/ms) und ein klinischer Tyndall 2+ entsprach einem Flaremeterwert von 41,4 ph/ms (Spanne: 5,2–899,1 ph/ms).

In der vorliegenden Arbeit wurden Flaremeterwerte von 20,0 ph/ms oder höher (entsprechend einem klinischen Tyndall von 1+) bei 15,0 % (9/60) der Patienten vor der Protonenbestrahlung gemessen, nach 3 Monaten bei 39,2 % (20/51), nach 6 Monaten bei 38,3 % (18/47) und zur Jahreskontrolle bei 46,7 % (18/60) der Patienten. Demnach sind die Angaben von Lumbroso et al. (13) dennoch als zu niedrig einzuschätzen.

Setzt man einen Flaremeterwert von 40 ph/ms als Grenze, was einen klinischen Tyndall 2+ nach Konstantopoulou et al. (33) entspricht, wiesen immer noch deutlich mehr Patienten eine intraokulare Entzündung auf (vor der Bestrahlung: 1,7 % (1/60), nach 3 Monaten: 11,8 % (6/51), nach 6 Monaten: 14,9 % (7/47), nach 1 Jahr: 20,0 % (12/60)) als bei Lumbroso et al. (13). Bei diesem betrug der betroffene Patientenanteil, der zeitweise eine intraokulare Entzündung aufwies, nach 2 Jahren nur 13 %.

Nach Protonenbestrahlung wurden noch höhere Flaremeterwerte von 100 ph/ms zur 3-Monatskontrolle bei 3,9 % (2/51) der Patienten, zur 6-Monatskontrolle bei 4,3 % (2/47) der Patienten und zur Jahreskontrolle bei 10,0 % (6/60) der Patienten festgestellt.

Flaremeterwerte über 200 ph/ms wurden nur zur Jahreskontrolle bei 3/60 Patienten gemessen. Bei zwei Patienten verfälschte wahrscheinlich ein Öl-Prolaps in der Vorderkammer das Ergebnis der Flaremetermessung und jeweils am Folgetag erfolgte eine ppV. Beim dritten Patienten war erst 22 Tage vor der Jahreskontrolle eine ppV durchgeführt worden. Keiner der drei Patienten wies zur Jahreskontrolle eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie oder ein Makulaödem auf.

Zur Interpretation sehr hoher Flaremeterwerte ist anzumerken, dass bei sehr starkem intraokularem Reiz der Flaremeterwert des Laser Flare-Cell Meters den tatsächlichen Kammerwasserproteingehalt überschätzt (37) (siehe auch Abschnitt 2.2.2.2 *Was misst das Laser Flare-Cell Meter* auf Seite 29). Ursächlich sind die vermehrt höher-molekularen Proteine, welche bei stark geschädigter Blut-Kammerwasser-Schranke in das Kammerwasser gelangen. Dies wurde biochemisch nachgewiesen (37). Für die Überschätzung des intraokularen Reizes muss jedoch ein ausgeprägter intraokularer Reiz bestehen, welcher nur bei einem sehr kleinen Patientenanteil auftrat, sodass dies die Gültigkeit der erhaltenen Ergebnisse nicht mindert.

Ein initialer Flaremeterwert von > 10 photon units / Millisekunde (pu/ms) oder > 20 uh/ms wurde von Holland et al. (40) in Uveitis-Augen mit einer höheren Rate an Visus-bedrohenden Komplikationen assoziiert. In der vorliegenden Arbeit erhöhte vor der Bestrahlung ein Flaremeterwert von $> 10,0$ ph/ms das Risiko für eine Visusminderung um drei oder mehr Zeilen zur Jahreskontrolle gegenüber dem Visus vor der Bestrahlung.

Hohe und steigende Flaremeterwerte zeigten sich in der vorliegenden Arbeit nach einer Protonenbestrahlung besonders bei Augen mit großem Aderhautmelanom.

Diese Flaremeterwerte waren sicherlich teilweise durch erfolgte pars-plana-Vitrektomien bedingt. Eine Klassifikation des Aderhautmelanoms in T3/T4 stellte sich in der multiplen logistischen Regression als wichtiger Risikofaktor für eine ppV heraus (Odds Ratio: 100,0; $p < 0,001$, siehe Abschnitt 3.4). Eine pars-plana-Vitrektomie führte außerdem zu langfristig erhöhten Flaremeterwerten in Aderhautmelanom-Augen (siehe Abschnitt 3.4). Nach einer ppV entwickelten 30,6 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten ein Makulaödem.

Wichtigster Risikofaktor für die Ausbildung eines Makulaödems im Verlauf war die initiale Tumorprominenz (Odds Ratio: 1,492; $p = 0,001$; mlogReg) (siehe Abschnitt 3.5). Ein Makulaödem ging mit einem weiteren Anstieg der Flaremeterwerte einher (siehe Abbildung 51 auf Seite 89). Große Aderhautmelanome, besonders mit größerem Tumolvolumen zeigten etwas häufiger innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie ($p = 0,327$; MWUT), welche ebenfalls mit einem Anstieg der Flaremeterwerte einherging (siehe Abbildung 43 auf Seite 73 und Abbildung 55 auf Seite 96).

Einen Zusammenhang zwischen einer Strahlenretinopathie bzw. dem Auftreten einer Rubeosis iridis und einem Anstieg der Flaremeterwerte beschrieb Nguyen et al. (48) bereits 1996 – allerdings anhand einer Fallserie mit nur zwei Patienten.

Küchle et al. (41) hatten 1994 bei 18 enukleierten Augen mit einem Aderhautmelanom einen Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und histologisch erkennbarem Nekroseanteil im Tumorgewebe und lymphozytärer Tumordinfiltration nachgewiesen. Dabei handelte es sich jedoch um nicht bestrahlte Aderhautmelanome.

Saornil et al. (11) verglichen 47 enukleierte Aderhautmelanom-Augen, welche einen Monat bis 5,2 Jahre zuvor mit Protonen bestrahlt worden waren, mit nicht bestrahlten Tumoraugen. Sie entdeckten in bestrahlten Augen vermehrt entzündliche Veränderungen. Außerdem wiesen diese Augen mehr Tumornekrose und Fibrose auf. Eine aktuellere histopathologische Studie an 75 enukleierten Aderhautmelanom-Augen, welche zuvor mit Jod-125-Applikator bestrahlt worden waren, wies in Augen ohne Tumorzidiv ebenfalls eine chronische Inflammation sowie Fibrose im Tumoreal nach (77).

In einer histopathologischen Fallserie mit drei enukleierten Aderhautmelanom-Augen (10) zeigte sich, dass bereits 6,5 Wochen nach einer Protonenbestrahlung eine starke Entzündungsreaktion bestand und diese innerhalb eines Jahres in eine chronische, nicht-granulomatöse Entzündung überging. Die Tumornekrose nahm im Verlauf zu, wobei mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Bestrahlung histologisch häufiger degenerierte Tumorzellen sowie Pigmentbeladene Makrophagen gesehen wurden (10).

Aufgrund des bekannten Zusammenhangs zwischen Tumornekrose, lymphozytärer Tumordinfiltration und Flaremeterwert (41), sind im Verlauf nach einer Bestrahlung somit höhere Flaremeterwerte zu erwarten.

Die vorliegende Arbeit schafft eine Verbindung zwischen histologischen Erkenntnissen und dem gemessenen Entzündungsreiz in Aderhautmelanom-Augen vor und im Laufe eines Jahres nach einer Protonenbestrahlung.

Augen mit einem initialen Tumolvolumen von mehr als 300 mm³ zeigten auch ohne eine erfolgte chirurgische Tumorverkleinerung zur Jahreskontrolle eine größere prozentuale Abnahme der Tumorprominenz, als Augen mit kleinerem Aderhautmelanom. Hatten diese Patienten im Beobachtungszeitraum keine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie entwickelt, war die stärkere Reduktion der Tumorprominenz häufig von Flaremeterwerten begleitet, welche deutlich über den Ausgangswerten lagen. Es bestand eine starke Korrelation zwischen geänderter Tumorprominenz und geändertem Flaremeterwert, in Bezug auf die Jahres- und Ausgangswerte. Bei Augen mit kleinerem Aderhautmelanom schwankte der Flaremeterwert zur Jahreskontrolle um den initialen Wert (siehe Abbildung 48 auf Seite 82).

Durch eine chirurgische Entfernung von bestrahltem und somit inflammatorisch verändertem Tumorgewebe mittels Tumorendoresektion kam es bei manchen Patienten (3/9) bereits innerhalb eines Jahres nach der Bestrahlung zu einer messbaren Abnahme des Flaremeterwertes ($37,8 \pm 25,7$ ph/ms, Spanne: 13,0–64,4 ph/ms). Der Flaremeterwert quantifiziert, wie bereits in mehreren Studien nachgewiesen (32, 34, 36, 37, 44), nicht-invasiv den Vorderkammerreiz. Zwei Drittel der Patienten (6/9) zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraums trotz Tumorendoresektion und ohne aufgetretene behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie zur Jahreskontrolle immer noch gegenüber denen zur 6-Monatskontrolle gemessenen Werten erhöhte Flaremeterwerte ($13,2 \pm 12,6$ ph/ms, Spanne: 0,5–29,6 ph/ms). Eine Erhöhung um mindestens 7,0 ph/ms zeigten jedoch nur 3 dieser 6 Patienten (im Mittel Anstieg um $23,6 \pm 8,1$ ph/ms, Spanne: 14,3–29,6 ph/ms). Bei zwei Patienten bestand zur Jahreskontrolle ein Makulaödem. Möglicherweise ist der Beobachtungszeitraum zu kurz und der durch die Operation induzierte Entzündungsreiz wirkt einem Abfall der Flaremeterwerte durch eine verringerte Tumormasse und somit reduziertem Anteil an Tumornekrose entgegen. Selbst nach einer ppV aufgrund einer Amotio retinae lag sechs Monate nach der Operation der Flaremeterwert noch über dem Ausgangswert (78). Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Auge mit einem viel höherem Ausgangs-Reizzustand postoperativ deutlich mehr Zeit benötigt, bis der Reizzustand zu präoperativen Werten zurückkehrt.

Bei 3/56 Patienten war die sonographisch gemessene Tumorprominenz zur Jahreskontrolle größer als die Prominenz vor der Bestrahlung (Zunahme um $0,2 \pm 0,17$ mm; Spanne: 0,1–0,4 mm). Es bestand jedoch kein Anhalt auf ein Rezidiv. Die Zunahme der Tumorprominenz wurde als Messschwankung oder bestrahlungsbedingte Tumorschwellung eingeordnet. Eine nicht-Rezidiv bedingte Zunahme der maximalen Tumorprominenz kann bis zu 18 Monate nach einer Protonenbestrahlung beobachtet werden (79).

Augen mit einem Aderhautmelanom, dessen initiales Tumolvolumen kleiner als 300 mm^3 war, hatten ohne Tumorendoresektion eine weniger starke prozentuale Abnahme der Tumorprominenz und zeigten relativ stabile Flaremeterwert im Beobachtungszeitraum (siehe Abbildung 49 auf Seite 83). Nachfolgend Überlegungen zur Ursache.

Der Flaremeterwert wird durch Proteine im Kammerwasser beeinflusst (36, 37). Augen mit einem Aderhautmelanom haben im Kammerwasser erhöhte Konzentrationen diverser inflammatorischer Zytokine: IL-6, IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1, MIF, GM-CSF, ICAM-1, VCAM-1, IP-10, NGF- β , EGF, PIGF1, bFGF, VEGF-A (19, 20). Im Glaskörperraum wurden ebenfalls erhöhte Spiegel von IL6, IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1 und TNF- α (21) nachgewiesen.

Zwischen der Konzentration von VEGF-A und PLGF in der Vorderkammer und der Prominenz eines Aderhautmelanoms ist eine signifikante Korrelation bekannt (22). Außerdem korreliert die Tumorprominenz mit der Konzentration von IL-8 (51) bzw. neben VEGF-A mit IL-6, IL-8, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β , G-CSF, IFN- γ , RANTES, TNF- α (21).

Zwischen den folgenden Zytokinen IL-6, IL-8, MCP-1, PIGF, sICAM-1, sVEGFR-1 und dem Flaremeterwert wurde in Augen mit einem retinalen Gefäßverschluss eine signifikante Korrelation nachgewiesen (39).

Chen et al. (22) bemerkten, dass unmittelbar nach der Entfernung eines Jod-125-Applikator (Liegedauer im Durchschnitt 19,1 Tage, Spanne 7 bis 35 Tag) der Spiegel von VEGF-A und PLGF in der Vorderkammer signifikant angestiegen war und andere untersuchte Zytokine (IL-2, IL-8, IL-10, IGF-1, TGF- β 1, IFN- γ , PD-1) keine signifikante Änderung aufwiesen.

Durch die radiogene Schädigung der Tumorzellen kommt es zu einer Änderung des Mikromilieus mit geänderten Konzentrationen von Zytokinen und migrierenden Zellen. Während Makrophagen im Tumorgewebe von Aderhautmelanom-Augen sind, unabhängig davon, ob diese bestrahlt worden waren oder nicht, kommen Lymphozyten vermehrt innerhalb der ersten 24 Monate nach einer Bestrahlung im Tumorgewebe vor (80).

Aufgrund der Korrelation zwischen Tumorprominenz und Zytokinen sowie zwischen Zytokinen und Flaremeterwert ist in Augen mit kleinerem Aderhautmelanom vor einer Bestrahlung die Konzentration diverser Zytokine niedriger als in Augen mit größerem Aderhautmelanom und es besteht ein niedrigerer Flaremeterwerte. Wahrscheinlich werden nach einer Bestrahlung in kleineren Aderhautmelanomen weiterhin verhältnismäßig weniger Zytokine ausgeschüttet, die eine Reduktion der Tumormasse fördern würden, sodass länger eine leichte chronische Inflammation des bestrahlten Tumorgewebes besteht. Histologisch wurde bereits mehrfach eine Entzündungsreaktion in bestrahltem Aderhautmelanom-Gewebe beschrieben (10, 11, 18, 77).

Denkbar wäre daher, dass in Augen mit kleinem initialen Tumorzellen die Zytokin-Ausschüttung nach der Bestrahlung leicht reduziert ist und die Kombination mit einer leichten Inflammation im Tumorgewebe für einen relativ milden Vorderkammerreiz verantwortlich ist.

Die VEGF-A-Konzentration korreliert in Aderhautmelanom-Augen neben der Tumorprominenz (21, 22) mit einer bestehenden Ziliarkörperbeteiligung (30). Ein Zusammenhang zwischen der VEGF-Konzentration und der Höhe des Flaremeterwertes wies Noma et al. (81) in Augen mit einem retinalen Gefäßverschluss nach. Die vorliegende Arbeit konnte zwischen Ziliarkörperbeteiligung eines Aderhautmelanoms und höheren Flaremeterwerten vor sowie ein Jahr nach Protonenbestrahlung einen Zusammenhang sowie eine mittelstarke Korrelation aufzeigen (siehe Abschnitt 3.3).

Castella et al. (45) fand keine Korrelation zwischen Ziliarkörperbeteiligung und Flaremeterwert in nicht-bestrahlten Aderhautmelanom-Augen. Allerdings wird in seiner Arbeit nicht erwähnt, wie viele Patienten ein Aderhautmelanom mit Ziliarkörperbeteiligung aufwiesen und welche zusätzlichen Tumorcharakteristika vorlagen, sodass keine Aussage darüber möglich ist, warum es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen kam.

Eine Ziliarkörperbeteiligung oder eine Bestrahlung von mindestens einem Drittel des Ziliarkörpervolumens führte im Verlauf zu einem deutlichen Anstieg der Flaremeterwerte (siehe Abbildung 39 und Abbildung 40 auf Seite 70). Da der Ziliarkörper an der Integrität der Blut-Kammerwasser-Schranke mitbeteiligt ist, kann von einer zunehmenden Schädigung der Blut-Kammerwasser-Schranke durch eine Bestrahlung des Ziliarkörpers ausgegangen werden.

Außerdem wurden die Differenzwerte aus dem Flaremeterwert des Tumorauges und dem Tumorgesunden Partnerauge analysiert. Grund dafür waren die Erkenntnisse von Shah et al. (44), Kahloun et al. (71) und Nguyen et al. (57).

Shah et al. (44) entdeckten, dass mit zunehmendem Alter der Flaremeterwert ansteigt und daher beispielsweise bei gesunden, unter 30 Jahre alten Probanden der Flaremeterwert bei $3,68 \pm 0,59$ ph/ms lag und bei Probanden über 70 Jahre der Flaremeterwerte $6,52 \pm 1,24$ ph/ms betrug. Kahloun et al. (71) beschrieben, dass bei Vorliegen eines Pseudoexfoliationssyndrom die Flaremeterwerte $17,96 \pm 10,05$ ph/ms betragen und somit deutlich höher als in gesunden Augen waren. Auch eine diabetische Retinopathie führt zu höheren Flaremeterwerten, beispielsweise mit Werten um $18,57 \pm 0,69$ ph/ms im proliferativen Stadium, laut Nguyen et al. (57).

Ein Differenzwert zwischen dem Flaremeterwert des Tumorauges und dem Tumorgesunden Partnerauge von mindestens 5,0 ph/ms vor der Protonbestrahlung erhöhte das Risiko für eine

erforderliche pars-plana-Vitrektomie um den Faktor 4,444 ($p = 0,008$; logReg), wobei mit steigendem Flaremeterwert des Tumorauges ebenfalls das Risiko für eine ppV anstieg (Odds Ratio: 1,082; $p = 0,041$; logReg). In der multiplen logistischen Regression war jedoch keiner dieser Flaremeterwerte der wichtigste Risikofaktor. Einen weiteren Erkenntnisgewinn lieferte der Differenz-Flaremeterwert nicht, sodass der Einfluss der oben genannten interindividuellen Faktoren in Aderhautmelanom-Augen vernachlässigbar ist. Allerdings hatte keiner der eingeschlossenen Patienten eine schwere diabetische Retinopathie oder ein Pseudoexfoliationsglaukom. Andernfalls wäre das Aderhautmelanom vermutlich bereits früher diagnostiziert worden.

4.1.2 Vergleich der Bestrahlungsarten

Lee et al. (51) zeigten 2012, dass in Augen mit einem Aderhautmelanom bereits wenige Tage (117 ± 38 Stunden) nach transskleraler Fixierung eines Ruthenium-106-Applikators sowie adjuvanter transpupillärer Thermotherapie (TTT) der Zytokingehalt von IL-6, IL-8 und IL-1 β in der Vorderkammer signifikant ansteigt. Eine Korrelation von IL-6 und IL-8 mit dem Flaremeterwert ist bekannt (39), sodass von einem Anstieg des Flaremeterwertes unmittelbar nach Beginn einer Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikator und zusätzlicher TTT auszugehen ist.

In einer anderen Arbeit an Aderhautmelanom-Augen zeigte sich, dass nach der Entfernung eines Jod-125-Applikators die Konzentration von IL-8 in der Vorderkammer nicht signifikant verändert war, dafür aber die Spiegel von VEGF-A und PLGF im Vergleich zum Zeitpunkt der Applikator-Aufnahme deutlich angestiegen waren (22). IL-6 und IL-1 β sind in dieser Studie nicht untersucht worden. Zwischen der Konzentration von VEGF und Flaremeterwert ist ein Zusammenhang bekannt (81).

Studien, die Veränderungen von Zytokin-Konzentrationen in der Vorderkammer vor und wenige Tage nach Protonenbestrahlung untersuchten, konnten keine gefunden werden.

Von den 11 Patienten dieser Arbeit, deren Aderhautmelanom mit Ruthenium bestrahlt worden war, erfolgte bei 8 Patienten eine erste Verlaufskontrolle mit Messung des Flaremeterwertes $14,3 \pm 3,1$ Wochen (Spanne: 8,7–19,6 Wochen) nach der Bestrahlung. Der Flaremeterwert war bei 50 % (4/8) der Patienten um $1,4 \pm 1,1$ ph/ms (Spanne: 0,3–2,9 ph/ms) angestiegen und bei der anderen Hälfte um durchschnittlich $4,4 \pm 1,4$ ph/ms (Spanne: 3,1–5,7 ph/ms) abgefallen. Es bestand keine Korrelation zwischen geändertem Flaremeterwert und zeitlichem Abstand zur Bestrahlung (SRK: -0,429; $p = 0,289$). Innerhalb des ersten Jahres nach der Bestrahlung blieb der

Flaremeterwert relativ stabil und schwankte im Mittel $4,0 \pm 2,8$ ph/ms (Spanne: 1,1–8,0 ph/ms) um den Ausgangswert.

Lees (51) Ergebnisse stützen sich auf untersuchte Kammerwasserproben, welche im Zuge der operativen Entfernung des Ruthenium-106-Applikators nach Ende der berechneten Liegedauer entnommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt erfolgten an der Augenklinik der Charité keine Flaremetermessungen, sodass eine möglicherweise kurzzeitige Erhöhung des Flaremeterwertes nicht auszuschließen ist.

Obwohl in den Arbeiten von Lee et al. (51) und Chen et al. (22) die diagnostische Vorderkammerpunktion vor sowie nach Entfernen des Applikators erfolgte, wurden unterschiedliche signifikante Veränderungen der Zytokine in der Vorderkammer beschrieben. Ob dies durch die unterschiedlichen Liegedauer der Applikatoren (im Durchschnitt 4,9 Tage (51) vs. 19,1 Tage (22)) verursacht wird, ist unklar.

Möglicherweise spielt die erfolgte Kombination mit einer transpupillaren Thermotherapie (TTT) bei Lee et al. eine Rolle. Eine TTT ist ähnlich einer retinalen Laserkoagulation. In Augen mit einer proliferativer diabetischer Retinopathie wurde zehn Tage nach einer erfolgten panretinalen Laserkoagulation der Netzhaut eine Erhöhung der Flaremeterwerte nachgewiesen, welche drei Monate nach der Behandlung deutlich regredient war (82).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigte sich nach einer transpupillaren Thermotherapie (TTT) nur eine minimale, nicht signifikante Veränderung des Flaremeterwertes. Allerdings erfolgte die nächste Verlaufskontrolle mit Messung des Flaremeterwertes durchschnittlich 2,6 Monate ($78 \pm 20,5$ Tage, Spanne: 43–176 Tage) nach der TTT. Zu diesem Zeitpunkt war der Flaremeterwert im Mittel um $1,0 \pm 1,6$ ph/ms abgefallen (Spanne: Abfall um 3,0 ph/ms bis Anstieg um 1,0 ph/ms). Ob eine TTT tatsächlich kurzfristig zu einer Erhöhung des Flaremeterwertes führt, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Eine Kombinationsbehandlung wie bei Lee et al. (51) aus Brachytherapie und TTT wird an der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin nicht praktiziert und kann daher nicht bezüglich Veränderungen des Flaremeterwertes analysiert werden.

Nach einer Protonenbestrahlung sind in Augen mit einem Aderhautmelanom klinisch Entzündungszeichen erkennbar. Laut der retrospektiven klinischen Auswertung von Lumbroso et al. (13) hatten innerhalb von zwei Jahren nach einer Protonenbestrahlung 13 % der Patienten einen Reizzustand. Bei den 26 untersuchten Patienten von Hager et al. (43) stiegen die Flaremeterwerte nach einer Protonenbestrahlung im Median um 3,6 ph/ms an. Allerdings erfolgte die Flaremeter-

messung mit einer sehr großen zeitlichen Streuung zur Protonenbestrahlung (7 – 420 Tage). Laut früheren Studien (35, 38) gilt jedoch erst eine Erhöhung des Flaremeterwertes um 5,0 ph/ms oder 7,0 ph/ms als klinisch signifikant. Eine diesbezügliche Analyse war bei Hager et al. (43) nicht erfolgt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung bei zwei Drittel (40/60) aller Tumoraugen eine merkliche intraokulare Entzündung mit einem Anstieg des Flaremeterwertes um mindestens 5,0 ph/ms bestand. Einen Anstieg um mindestens 7,0 ph/ms hatten 58,3 % der Patienten.

Außerdem zeigten sich in der vorliegenden Arbeit innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr größere Schwankungen der Flaremeterwerte gegenüber dem Ausgangswert nach einer Protonenbestrahlung als nach einer Bestrahlung mit Ruthenium-106-Applikator ($p < 0,001$; MWUT). Die Änderung im Verlauf nach einer Protonenbestrahlung entsprach vorrangig einer Zunahme des intraokularen Reizes.

In einer Subgruppenanalyse mit Patienten, deren Aderhautmelanom eine Prominenz unter 6,0 mm hatte, kam es weiterhin in der Patientengruppe nach Protonenbestrahlung trotz geringerem durchschnittlichen Tumolvolumen zu einem etwas größeren Anstieg der Flaremeterwerte ($p = 0,179$; MWUT, siehe Tabelle 11 auf Seite 59). Die in der vorliegenden Arbeit herausgearbeiteten Faktoren, welche mit einem Anstieg der Flaremeterwerte einhergehen (erfolgte pars-plana-Vitrektomie, neu aufgetretenes Makulaödem, behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie) waren in der Subanalyse bei beiden Bestrahlungsgruppen ähnlich häufig aufgetreten (siehe Erläuterungen im Abschnitt 3.2).

Eine Protonenbestrahlung führt somit unabhängig von der Tumorgröße im Verlauf zu einer etwas stärkeren Entzündungsreaktion als eine Brachytherapie mit Ruthenium-106.

Die Ursache dafür ist unklar, zumal die prozentuale Abnahme der Tumorprominenz bei beiden Therapiearten zur Jahreskontrolle ähnlich stark war (für alle Patienten: $p = 0,700$; MWUT und für alle Patienten ohne Endoresektion: $p = 0,612$; MWUT). Ein unterschiedlich starker Abbau von bestrahltem und somit entzündlich, nekrotisch verändertem Tumorgewebe begründet daher ebenso wenig den verschiedenen Verlauf der Flaremeterwerte.

4.1.3 Postoperative Flaremeterwerte

Jeder intraokulare Eingriff führt zu einer passageren Zunahme des Entzündungsreizes. Dies ist besonders deutlich bei Augen mit einem Aderhautmelanom. Aufgrund jahrelanger klinischer Erfahrung wird daher in der Augenklinik der Charité eine Katarakt-Operation an einem

Aderhautmelanom-Auge immer mit einer intravitrealen Kortisoninjektion mit Triamcinolon kombiniert um dem postoperativen intraokularen Reiz entgegen zu wirken. Dennoch lag knapp einen Monat postoperativ der Flaremeterwert bei 7/16 (43,8 %) der Patienten immer noch $9,8 \pm 7,4$ ph/ms über dem präoperativen Wert.

Eine Triamcinolon-Injektion in Augen mit einer aktiven Uveitis führte zu einer Abnahme des Vorderkammerreizes, auch wenn diese Änderung nicht immer signifikant wurde (83). Der intraokulare Reiz in Augen mit einem Aderhautmelanom scheint nach einer Protonenbestrahlung und Katarakt-Operation noch größer als in Augen mit einer aktiven nicht-infektiösen Uveitis zu sein.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zudem, dass eine pars-plana-Vitrektomie unabhängig von der Tumorgöße zu langfristig erhöhten Flaremeterwerten führte (siehe Abbildung 47 auf Seite 80). Auch eine pars-plana-Vitrektomie in Augen mit rhegmatogener Amotio retinae verursacht längerfristig erhöhte Flaremeterwerte, sodass 3-6 Monate nach einer ppV die Flaremeterwerte immer noch über dem präoperativen Wert liegen (78, 84).

Einen Monat nach einer ppV aufgrund einer Amotio retinae betrug der Flaremeterwert im Mittel $18,47 \pm 10,55$ ph/ms statt ursprünglich $12,57 \pm 12,09$ ph/ms (78). In der vorliegenden Arbeit betrug der Flaremeterwert 1,5 Monate ($44,2 \pm 9,0$ Tage, Spanne: 27–55 Tage, n = 17 Patienten) nach der ersten im Beobachtungszeitraum durchgeführten pars-plana-Vitrektomie im Mittel $33,3 \pm 34,9$ ph/ms (Spanne: 2,2–141,1 ph/ms) und zeigte durchschnittlich einen Anstieg um $4,1 \pm 36,4$ ph/ms (Spanne: Abfall um 74,9 ph/ms bis Anstieg um 71,0 ph/ms) gegenüber dem präoperativen Wert.

Somit zeigte sich in den Aderhautmelanom-Patienten dieser Arbeit postoperativ im Mittel eine ähnlich starke Änderung der Flaremeterwerte durch eine ppV wie bei Tetsumoto et al. (78), allerdings auf deutlich höherem Niveau und mit einer deutlich größeren Streuung der Werte.

4.1.4 Ursachenanalyse für das Auftreten eines Makulaödems

Aderhautmelanom-Augen haben vor und nach einer Bestrahlung höhere Flaremeterwerte als gesunde Augen, werden im Verlauf operiert und können aufgrund einer radiogenen Gefäßschädigung retinale Gefäßverschlüsse und eine ischämische Makulopathie entwickeln. Für all diese Faktoren wurde bereits in Tumorgesunden Augen ein Zusammenhang mit der Ausbildung eines Makulaödems beschrieben und signifikante Assoziationen mit dem Flaremeterwert gefunden.

Uveitis-Augen haben beispielsweise einen erhöhten Entzündungsreiz. Işik et al. (85) zeigten, dass der Flaremeterwert bei Vorliegen der rheumatologischen Erkrankung Morbus Behçet ohne Augenbeteiligung niedriger ist als bei zusätzlichem Bestehen einer Augenbeteiligung. Die höchsten Flaremeterwerte fanden sich in Behçet-Uveitis-Augen, welche zusätzlich ein Makulaödem hatten.

Der Entzündungsreiz in Augen mit einem Aderhautmelanom verhält sich ähnlich. Die Flaremeterwerte sind bereits vor einer Bestrahlung höher als in Tumorgesunden Augen. Nach der Bestrahlung waren die Flaremeterwerte im Verlauf noch höher in Augen, welche im Beobachtungszeitraum ein Makulaödem entwickelten (siehe Abbildung 42 auf Seite 72). Zum Zeitpunkt des aufgetretenen Makulaödems war der Flaremeterwert gegenüber dem initialen Wert signifikant angestiegen (siehe Abschnitt 3.5 und Tabelle 16 auf Seite 72).

In der univariaten binär logistischen Regression (siehe Tabelle 20 auf Seite 88) erhöhte zur 3-Monatskontrolle ein Flaremeterwert von mindestens 15,0 ph/ms signifikant das Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 6,135; $p = 0,007$; logReg). Ebenfalls stieg das Risiko für ein Makulaödem, wenn ab der 3-Monatskontrolle der Flaremeterwert mindestens 10,0 ph/ms über dem Ausgangswert lag (Odds Ratio: 4,566; $p = 0,009$; logReg). In der multiplen logistischen Regression zeigte sich die initiale Tumorprominenz als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf (Odds Ratio: 1,492; $p = 0,001$; mlogReg, siehe Abschnitt 3.5).

Allerdings kann sogar nach einer Katarakt-Operation in einem bis auf die Katarakt gesundem Auge ein Makulaödem entstehen und mit höheren Flaremeterwerten einhergehen (86). Ein postoperativ aufgetretenes Makulaödem wird auch als Irvine-Gass Syndrom bezeichnet und kann sich ebenfalls nach einer ppV entwickeln. Hierfür wird in der Literatur eine Rate von 5,5 % angegeben (87). Nach einer ppV in Kombination mit einer Katarakt-Operation geben diverse Arbeiten in Tumorgesunden Augen eine Inzidenz von 3,6 % bis 9,0 % an (88-90).

Von den in dieser Arbeit untersuchten Aderhautmelanom-Patienten entwickelten 30,6 % der Patienten innerhalb von drei Monaten nach einer ppV ein Makulaödem (siehe Abschnitt 3.5), sodass diese Rate in Tumoraugen deutlich höher ist.

Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen retinalem Gefäßverschluss, Makulaödem und erhöhtem intravitrealen Zytokingehalt von VEGF, sICAM-1 und IL-6 sowie erhöhtem Flaremeterwert bekannt (81). In der vorliegenden Arbeit zeigten nur 6/71 (8,5 %) Patienten zeitgleich zu einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie ein Makulaödem. Insgesamt entwickelten 24/71 (33,8 %) Patienten im Beobachtungszeitraum ein neues Makulaödem, sodass innerhalb

eines Jahres nach Bestrahlung andere Faktoren einen größeren Einfluss auf die Entwicklung eines Makulaödems hatten, zumal statistisch kein Zusammenhang zwischen Makulaödem und Strahlenretinopathie gefunden wurde ($p = 0,185$; χ^2 T).

Eine Bestrahlung der Makula schützte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung vor der Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 0,134; $p = 0,001$; logReg, siehe Abschnitt 3.5). Eine mögliche Erklärung für den paradox-wirkenden Befund könnte in der Anatomie der Makula liegen. Foveal besteht eine avaskuläre Zone, sodass in diesem Bereich keine radiogene Gefäßschädigung möglich ist. Allerdings ist durch andere retinale Gefäßerkrankungen bekannt, dass auch eine extrafoveale Gefäßveränderung durch Leckage zu einem Makulaödem führen kann. Es ist denkbar, dass der zu kurze Beobachtungszeitraum zu einem falschen Bild führt.

Horgan et al. (91) beschrieben jedoch ebenfalls, dass die Ausbildung eines Makulaödems nicht mit der Bestrahlungsdosis der Fovea assoziiert ist. Sie analysierten Veränderungen im Makula-OCT in Augen mit einem Aderhautmelanom im Median bis zu zwei Jahre nach einer Brachytherapie mit Jod-125-Applikator und kombinierter transpupillärer Thermotherapie. Ein Makulaödem wurde bei Horgan et al. meist erst ein Jahr nach der Bestrahlung gesehen und war signifikant mit der generellen Bestrahlungsdosis, nicht aber mit der Bestrahlungsdosis der Fovea, assoziiert (91).

Dies ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbar. Mit zunehmendem Tumorumfang und damit folglich zunehmender genereller Bestrahlungsdosis, stieg das Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 1,002; $p = 0,005$; logReg, siehe Tabelle 20 auf Seite 88). Außerdem erhöhte ein zunehmend größerer prozentualer Anteil an bestrahltem Ziliarkörpervolumen das Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems (Odds Ratio: 1,095; $p = 0,003$; logReg, siehe Tabelle 20 auf Seite 88) und führte im Verlauf zu höheren Flaremeterwerten (siehe Abbildung 40 auf Seite 70).

Zusammenfassend bestehen im Verlauf unterschiedliche Parameter, die zu einer Entstehung eines Makulaödems führen können. Als wichtige Risikofaktoren sind hier hohe Flaremeterwerte sowie eine große initiale Tumorprominenz zu nennen. Im ersten halben Jahr nach einer Protonenbestrahlung führt oft eine pars-plana-Vitrektomie zur Entwicklung eines neuen Makulaödems, wohingegen im weiteren Verlauf neben wiederholten Vitrektomien auch eine Strahlenretinopathie oder eine radiogene Schädigung des Ziliarkörpers mit weiterer Verschlechterung der Blut-Kammerwasser-Schranke sowie Zunahme der intraokularen Inflammation als Ursache für ein neu aufgetretenes Makulaödem in Betracht zu ziehen sind.

4.1.5 Strahlenretinopathie und Flaremeterwert

Retinale ischämische Areale bewirken eine Ausschüttung von proinflammatorischen (46) und angiogenetischen Zytokinen (54), beispielsweise von VEGF (29). Missotten et al. (30) wiesen immunhistochemisch in enukleierten Aderhautmelanom-Augen eine signifikant erhöhte VEGF-A-Konzentration in der Vorderkammer nach. Diese war bei erfolgter Bestrahlung oder Transpupillarer Thermotherapie höher als in primär enukleierten Aderhautmelanom-Augen, wobei drei der acht behandelten Augen eine Strahlenretinopathie zum Zeitpunkt der Enukleation aufwiesen. Außerdem hing die VEGF-A-Konzentration neben der Tumorprominenz und der Tumorbasis auch mit einer Ziliarkörperbeteiligung zusammen (30).

Noma et al. (81) zeigten einen Zusammenhang zwischen VEGF-Konzentration im Glaskörperraum und Flaremeterwert in Augen mit einem retinalen Venenastverschluss.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie im Verlauf zu höheren Flaremeterwerten führte (siehe Abbildung 43 auf Seite 73) und das unabhängig vom initialen Tumolvolumen (siehe Abbildung 55 auf Seite 96). Zum Zeitpunkt einer aufgetretenen behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie waren die Flaremeterwerte bei 12/13 Patienten im Vergleich zu den zuletzt gemessenen Werten signifikant angestiegen. Dies untermauert histologische (10, 11) sowie immunhistochemische Befund (30) in bestrahlten Aderhautmelanom-Augen. Der Anstieg der Flaremeterwerte durch eine Strahlenretinopathie war in der vorliegenden Arbeit stärker als von Nguyen 1996 in einem Fallbericht beschrieben (48).

Des Weiteren zeigte eine histologische Studie, dass im Verlauf die radiogene Schädigung der retinalen Gefäße zunimmt (10). Auch dies bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit. Eine unzureichend behandelte Strahlenretinopathie führte von der 6-Monatskontrolle zur Jahreskontrolle zu einem weiteren Anstieg der Flaremeterwerte (siehe Abschnitt 3.6).

Die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie war nicht durch die Höhe des initialen Flaremeterwertes einschätzbar. In der multiplen logistischen Regression zeigte sich, dass eine zunehmende T-Klassifikation des Aderhautmelanoms bereits vor der Bestrahlung das Risiko für eine Strahlenretinopathie erhöhte (Odds Ratio: 8,366; $p = 0,042$; mlogReg). Zusätzlich wurden zwei weitere wichtige Risikofaktoren gefunden: eine zunehmende Bestrahlungsdosis der

Papille (Odds Ratio: 1,059; $p = 0,003$; mlogReg) und ein Flaremeterwert, der ab der 6-Monatskontrolle um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem initialen Wert angestiegen war (Odds Ratio: 32,258; $p = 0,002$; mlogReg, siehe Abschnitt 3.6).

Aufgrund der klinischen Erfahrung erfolgte im Rahmen indizierter pars-plana-Vitrektomien oft eine prophylaktische Laserkoagulation. Dadurch wurde das Verhältnis zwischen Flaremeterwert vor Bestrahlung und dem Auftreten einer therapiebedürftigen Strahlenretinopathie verändert, sodass die im Abschnitt 3.6 angegebenen Risikofaktoren eventuell noch zu ergänzen sind. Allerdings entwickelt sich eine Strahlenretinopathie allmählich (10), sodass eine erfolgte Behandlung oft im weiteren Verlauf ergänzt werden muss. Die identifizierten Risikofaktoren stellen somit mindestens einen Richtwert dar. Im Vergleich zur Arbeit von Seibel et al. (70) konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorlage und Strahlenretinopathie gefunden werden. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit gezielt nur eine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie und nicht das generelle Vorliegen einer Strahlenretinopathie zur Auswertung verwendet, um den Effekt auf den Flaremeterwert besser analysieren zu können. Die Assoziation bezüglich der Bestrahlungsdosis der Papille und einer Strahlenretinopathie bestätigte sich (70).

Ein Zusammenhang zwischen Flaremeterwert und Schwere der Strahlenretinopathie, wie sie für die diabetische Retinopathie existiert (56-58), konnte nicht hergestellt werden, da nicht immer eine Fluoreszenzangiographie (FAG) zur Diagnosesicherung erfolgt war, beispielsweise wenn bereits klinisch das zu lasernde Areal eindeutig erkennbar war. Aufgrund teilweise fehlender FAGs konnte die Größe des ischämischen Netzhautareals nicht objektiv quantitativ beurteilt werden.

Im Gegensatz zum diabetischen Makulaödem (92) oder Makulaödem beim retinalen Gefäßverschluss (93) konnte für ein Makulaödem nach Protonenbestrahlung kein statistischer Zusammenhang mit einer behandlungsbedürftigen Retinopathie, in diesem Fall einer Strahlenretinopathie, hergestellt werden. Ursächlich war wahrscheinlich, die multimodale Genese des Makulaödems im untersuchten Patientenkollektiv im beobachteten Zeitraum (siehe Abschnitt 4.1.4). Von den 22/60 Patienten, die nach Protonenbestrahlung im Verlauf ein Makulaödem entwickelten, war das Makulaödem nur bei sechs Patienten zeitgleich mit einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie aufgetreten.

Eine retinale Ischämie, beispielsweise durch einen ischämischen retinalen Gefäßverschluss, führt zur Ausschüttung von VEGF. In Tumorgesunden Augen mit einem retinalen Gefäßverschluss korreliert die VEGF-Konzentration im Glaskörper und in der Vorderkammer mit der ischämischen Netzhautfläche sowie der Schwere eines Makulaödems (93).

In Aderhautmelanom-Augen wird die Konzentration von VEGF zudem durch weitere Faktoren beeinflusst. Ein Zusammenhang zwischen VEGF-Konzentration im Glaskörperraum bzw. in der Vorderkammer und maximaler Tumorprominenz ist bekannt (21, 22). Außerdem korreliert die VEGF-A-Konzentration in der Vorderkammer mit einer Ziliarkörperbeteiligung eines Aderhautmelanoms (30).

In der vorliegenden Arbeit bestand vor der Bestrahlung mit Protonen oder Ruthenium weder eine Korrelation zwischen Makulaödem und Tumorprominenz (SRK: 0,074; $p = 0,553$) noch eine Korrelation zwischen Makulaödem und einer Ziliarkörperbeteiligung des Aderhautmelanoms (SRK: -0,154; $p = 0,213$), obwohl beide Parameter die VEGF-Konzentration bedingen.

Dies verdeutlicht erneut die komplexe Lage in Augen mit einem Aderhautmelanom.

4.2 Anwendungsmöglichkeiten im klinischen Alltag

Prognostisch günstige und ungünstige Tumorparameter sind beim Aderhautmelanom bekannt. Nun können zusätzlich aufgrund der Höhe des Flaremeterwertes ähnlich wie bei Uveitis-Patienten (40) Aussagen zum weiteren Verlauf getroffen werden.

Vor der Bestrahlung erhöhte eine Differenz des Flaremeterwertes zwischen Tumoraugen und Tumorgesunden Partneraugen von mindestens 5,0 ph/ms das Risiko für eine ppV um den Faktor 4,444 ($p = 0,008$; logReg, siehe Abschnitt 3.4). Ein initialer Flaremeterwert des Tumorauges von $< 10,0$ ph/ms schützte hingegen zur Jahreskontrolle vor einem Visusverlust von drei oder mehr Zeilen gegenüber dem Ausgangsvisus (Odds Ratio: 0,243; $p = 0,013$; logReg, siehe Abschnitt 3.3).

Zur 3-Monatskontrolle stellte sich 15,0 ph/ms als ein wichtiger Schwellenwert heraus. Wurde dieser überschritten, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Makulaödems um den Faktor 6,135 ($p = 0,007$; logReg, siehe Abschnitt 3.5). Außerdem stieg dadurch das Risiko für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie um den Faktor 3,690 ($p = 0,033$; logReg, siehe Abschnitt 3.6).

In der multiplen logistischen Regression zeigte sich jedoch, dass der Flaremeterwert ab der 6-Monatskontrolle noch entscheidender ist. War der Flaremeterwert ab der 6-Monatskontrolle um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem initialen Flaremeterwert angestiegen, erhöhte sich das Risiko für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie um den Faktor 32,258 ($p = 0,002$; mlogReg, siehe Abschnitt 3.6).

Zwischen der Messung des Flaremeterwertes zur 3-Monatskontrolle oder zur 6-Monatskontrolle und einer vorherigen ppV bestand immer ein zeitlicher Mindestabstand von einem Monat.

Die angegebenen Schwellenwerte für das Vorliegen oder zeitnahe Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie (Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle von mindestens 15,0 ph/ms^a + ein ab der 6-Monatskontrolle um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert angestiegener Flaremeterwert^b) hatten eine Sensitivität von 70,0 %^a bzw. 72,7 %^b und eine Spezifität von 61,3 %^a und 57,9 %^b (siehe Tabelle 21 auf Seite 93).

Im klinischen Alltag können diese Flaremeterwerte daher hilfreiche zusätzliche Faktoren bei der Indikationsstellung für die Durchführung einer Weitwinkel-Fluoreszenzangiographie sein. Dadurch könnten ggf. Strahlenretinopathien bereits vor dem Auftreten von funduskopischen Veränderungen diagnostiziert werden und ischämische Netzhautareale deutlich früher mittels Laserkoagulation behandelt werden. Andernfalls werden proangiogenetische Faktoren ausgeschüttet, welche im Verlauf unter anderem zur Ausbildung eines Makulaödems führen können, was wiederum die Visusprognose einschränkt.

Ein Makulaödem im Rahmen einer Strahlenretinopathie wird mittels intravitrealer Injektionen von anti-VEGF oder Cortison behandelt. Jede intraokulare Operation, und dazu zählt auch eine intravitreale Injektion, hat jedoch ein geringes Risiko für eine schwerwiegende Entzündung (Endophthalmitis), an der man ggf. erblinden kann. Es ist daher wünschenswert, frühzeitig die Diagnose einer retinalen Ischämie zu stellen, um mittels Laserkoagulation eine Reduktion bis Normalisierung der ausgeschütteten Zytokine und proangiogenetischen Faktoren zu erzielen, sodass sich ein Makulaödem erst gar nicht ausbilden kann.

Allerdings sind auch bei einer Fluoreszenzangiographie Nebenwirkungen möglich. In seltenen Fällen kann es zu einem Nierenversagen oder anaphylaktischen Schock kommen, sodass Fluoreszenzangiographien nicht grundlos durchgeführt werden sollten. Eine mögliche Hilfe bei der Indikation kann in Zukunft die Höhe des Flaremeterwertes sein. Insbesondere, da die Messung des Flaremeterwertes nicht-invasiv erfolgt und nicht mit irgendwelchen Nebenwirkungen oder potentiellen Schäden am Auge oder Körper des Patienten einhergeht und im Rahmen der

vorliegenden Arbeit als prognostischer Marker für eine Strahlenretinopathie identifiziert werden konnte. Auch kann durch eine Messung des Vorderkammerreizes mittels Laser Flare-Cell Meter die Wirksamkeit einer erfolgten Laserkoagulation oder von anti-VEGF-Injektionen überprüft werden, da Patienten mit ausreichend behandelter Strahlenretinopathie in der vorliegenden Arbeit einen Rückgang der Flaremeterwerte zeigten.

4.3 Kritische Reflexion der Arbeit

Studien mit großer Patientenzahl sind immer aussagekräftiger als kleinere Kohorten-Studien oder gar Fallserien. Es wurde daher angestrebt, möglichst viele Patienten in die vorliegende Arbeit einzuschließen. Dies wurde jedoch erschwert, da ein Aderhautmelanom eine sehr seltene Erkrankung ist und nur wenige Zentren für eine Protonenbestrahlung in Europa existieren. Folglich kommen Patienten nicht nur aus ganz Deutschland, sondern teilweise sogar aus anderen europäischen Ländern für eine Behandlung an die Augenklinik der Charité.

Eine Bestrahlung mit Ruthenium-106-Applikator wird hingegen auch an anderen Kliniken angeboten, sodass weniger Patienten mit kleineren und mittelgroßen peripher gelegenen Aderhautmelanomen an die Augenklinik der Charité kommen. Dadurch ist die in der vorliegenden Arbeit angegebene durchschnittliche Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht repräsentativ. Die Analysen bezüglich des Flaremeterwertes sind davon aber unabhängig.

Aussagen zum Verlauf der intraokularen Entzündung nach einer Bestrahlung können besser getroffen werden, wenn viele Flaremetermessungen erfolgt waren. Aufgrund der weiten Anreisen der Patienten war eine separate Einbestellung für Messungen mit dem Laser Flare-Cell Meter nicht möglich. Am Ende wurde ein Kompromiss zwischen vielen Patienten mit wenigen Flaremeterwerten und wenigen Patienten mit sehr vielen Flaremeterwerten getroffen. Allerdings waren die vielen Messwerte teilweise nur möglich, da die Patienten oft für Operationen oder andere Behandlungen in die Augenklinik der Charité kamen. Um Patienten mit Komplikationen in dieser Arbeit nicht überproportional abzubilden, kleinere peripher gelegene Tumore mit größeren Kontrollintervallen nicht fälschlich auszuschließen, sowie unter Beachtung der nach Protonenbestrahlung und Brachytherapie unterschiedlich indizierten Kontrollen, wurden für die Patienten mit Protonenbestrahlung drei Flaremeterwerte und für die Patienten mit Bestrahlung durch einen Ruthenium-106-Applikator zwei Flaremeterwerte als minimales Einschlusskriterium festgelegt.

Für die Auswertung wurden die Zeitpunkte der Flaremetermessungen in Kontrollzeitpunkte zusammengefasst. Dabei entstanden innerhalb der Gruppen zeitliche Unterschiede. Die Zeitspanne der Messung betrug bei der 3-Monatskontrolle 95 Tage (im Mittel am Tag $91 \pm 23,2$ nach der Bestrahlung; Spanne: 42–137), bei der 6-Monatskontrolle 131 Tagen (im Mittel am Tag $193 \pm 33,9$ nach der Bestrahlung; Spanne: 135–266) und bei der Jahreskontrolle 274 Tage (im Mittel am Tag $368,9 \pm 69,8$ nach der Bestrahlung; Spanne: 272–546).

Außerdem betrug der Abstand zwischen Flaremeterwerten an unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten teilweise statt der vermuteten 3 Monaten weniger als 8 Wochen. Zwischen dem Wert vor der Bestrahlung und der 3-Monatskontrolle betraf dies 11,9 % (7/59) der Patienten (zeitlicher Messabstand: $7,1 \pm 0,7$ Wochen, Spanne: 6–6,6 Wochen), zwischen der 3- und 6-Monatskontrolle 11,9 % (5/42) der Patienten (zeitlicher Messabstand: $6,6 \pm 1,3$ Wochen, Spanne: 4,9–8,0 Wochen), zwischen der 6- und 9-Monatskontrolle 5,9 % (1/17) der Patienten (zeitlicher Messabstand: 7,7 Wochen) und zwischen der 9-Monatskontrolle und Jahreskontrolle 14,3 % (3/21) der Patienten (zeitlicher Messabstand: $5,3 \pm 1,2$ Wochen, Spanne: 4,3–6,7 Wochen).

Der Zeitabstand zwischen der 6-Monatskontrolle und der Jahreskontrolle betrug bei 12,2 % (6/49) der Patienten weniger als 3 Monate (≤ 90 Tage; zeitlicher Messabstand: $10,2 \pm 2,9$ Wochen, Spanne: 5,1–12,9 Wochen).

Insgesamt gesehen, war der Abstand zwischen den Kontrollzeitpunkten nur bei einem geringen Anteil der Patienten deutlich verkürzt. Eine Verzerrung des untersuchten Verlaufs der Flaremeterwerte innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung ist dadurch wenig wahrscheinlich. Allerdings wurden für die Verlaufsanalyse fehlende Flaremeterwerte durch den Wert bei der vorherigen Kontrolluntersuchung aufgefüllt. Ein Wert wurde dabei maximal einmal auf den nächsten Zeitpunkt übertragen und nie wurde dafür der Wert vor der Bestrahlung verwendet. Eine gewisse Verzerrung des Verlaufs der Flaremeterwerte ist somit trotzdem nicht auszuschließen. Eine noch exaktere Auswertung der Verlaufswerte hätte zu einem hohen Ausschluss von Patienten, besonders von Patienten mit kleinem Aderhautmelanom, und zu einem überproportionalen Einschluss von Augen mit hohem Interventionsbedarf geführt.

Neben dem Verlauf wurde in dieser Arbeit oft der direkte Bezug zwischen einem geänderten Befund, sei es eine erfolgte Operation, das Auftreten eines Makulaödems oder einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie, und dem Flaremeterwert zu diesem Zeitpunkt bzw. dessen Änderungen bezogen auf den Ausgangswert oder den Wert bei der vorherigen oder nachfolgenden Kontrolle ausgewertet und dabei auch der jeweilige Abstand zwischen den Messungen berücksichtigt. Die retrospektiv gruppierten Kontrollzeitpunkte bedingen daher nur einen Teil der Auswertung.

Die Diagnose einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie konnte nicht immer anhand von Fluoreszenzangiographie-Aufnahmen getroffen werden. Diese sind verzichtbar, wenn funduskopisch bereits das zu lasernde Netzhautareal gut erkennbar ist. Im Umkehrschluss könnten allerdings frühe Stadien einer Strahlenretinopathie mit noch unauffälligem Netzhautbefund übersehen worden sein, da Fluoreszenzangiographien nicht routinemäßig erfolgten. Ob der intraokulare Entzündungsreiz einen merklich anderen Verlauf hätte, wenn wenige Wochen früher gelasert worden wäre, ist nicht klar zu beantworten.

Allerdings erfolgte eine sektorielle oder panretinale prophylaktische Laserkoagulation bereits während der pars-plana-Vitrektomien, insbesondere im Rahmen einer Endodrainage. Dennoch stieg im Verlauf der Flaremeterwert bei diesen Patienten weiter an und war nicht immer durch einen weiteren Laserbedarf der Netzhaut oder durch das Auftreten eines Makulaödems erklärbar. Allerdings kam es im Verlauf auch zu einem Anstieg der Flaremeterwerte bei Patienten, welche im Beobachtungszeitraum keine behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie zeigten, was wahrscheinlich durch eine Entzündung im bestrahlten Tumorgewebe verursacht wurde.

Dies ist von einem 'Toxic Tumour Syndrom' abzugrenzen. Hierunter versteht man eine persistierende intraokulare Entzündung, welche zu einer exsudativen Amotio retinae führt und mit deutlichen Exsudaten peritumoral einhergeht (64). Ausgelöst wird ein 'Toxic Tumour Syndrom' durch proinflammatorische Zytokine, welche aufgrund des Zerfalls von Tumorzellen im bestrahlten Tumorgewebe ausgeschüttet werden (64).

Von den 72 Patienten der vorliegenden Arbeit entwickelten zwei Patienten im Beobachtungszeitraum ein 'Toxic Tumour Syndrom'. Bei beiden Patienten kam es zu einem deutlichen Anstieg der Flaremeterwerte. Dies bestätigt die klinische Beschreibung von Mashayekhi et al. (94). Aufgrund der Fallbeschreibung mit zwei Patienten in der vorliegenden Arbeit, erfolgten keine gesonderten Analysen.

Nicht ausgewertet wurde der Effekt einer bestehenden Lokalthherapie auf den intraokularen Reiz, sei es die Häufigkeit der Applikation von cortisonhaltigen Augentropfen oder deren Therapiedauer. Aufgrund der sehr standardisierten Therapie wurde darauf verzichtet, zumal die nächste postoperative Tumorverlaufskontrolle durchschnittlich in einem ähnlichen zeitlichen Abstand zur Operation erfolgte.

Der fehlende sichtbare Einfluss einer Transpupillaren Thermotherapie (TTT) auf den Flaremeterwert liegt wahrscheinlich an der niedrigen Patientenzahl. Nur 12 von 60 Patienten hatten eine

TTT erhalten. Der Flaremeterwert war leider nur bei 6 Patienten vor und nach der TTT bestimmt worden. Zudem bestand ein großer zeitlicher Abstand ($11,7 \pm 7,1$ Wochen; Spanne: 6,1–25,1 Wochen) zwischen diesen Flaremetermessungen.

Das Beispiel mit fehlenden Flaremeterwerten vor/nach einer TTT verdeutlicht leider auch, dass bei manchen Patienten im Rahmen einer Kontrolle in der Augenklinik der Charité die Messung des Flaremeterwertes vergessen wurde bzw. nicht erfolgte, da kein Personal vor Ort war. Dies hätte wahrscheinlich verhindert werden können, wenn mehr als zwei Personen (eine Optometristin und die Doktorandin) für die Messungen verantwortlich gewesen wären. Allerdings wäre dann ggf. die Durchführung der Flaremetermessung nicht mehr so standardisiert erfolgt.

4.4 Künftige Untersuchungen bezüglich des Flaremeterwertes in Augen mit einem Aderhautmelanom

Im Rahmen zukünftiger Forschungen zum Flaremeterwert in Augen mit einem Aderhautmelanom könnte vor sowie für die Dauer eines auf der Sklera fixierten Ruthenium-106-Applikators der intraokulare Reiz mittels Laser Flare-Cell Meter täglich bestimmt werden. In Anlehnung an die laborchemischen Ergebnisse von Lee et al. (51) könnte mit dem Laser Flare-Cell Meter möglicherweise bereits wenige Tage nach Bestrahlungsbeginn eine Zunahme des intraokularen Reizes nicht-invasiv gemessen werden.

Bei Lee et al. (51) erhielten die Patienten zusätzlich zur Brachytherapie eine transpupillare Thermotherapie. Weitere separate Untersuchungen hinsichtlich des zeitnahen und langfristigen Effekts einer transpupillaren Thermotherapie auf den Flaremeterwert anhand eines größeren Patientenkollektivs wären daher ebenfalls wünschenswert. Interessant wäre auch ein Vergleich mit Patienten, die eine TTT aufgrund einer anderen retinalen Erkrankung bekommen, beispielsweise wegen eines retinalen Hämangioms. Dadurch wären Vergleiche bezüglich einer durch eine TTT ausgelösten intraokularen Entzündungsreaktion möglich.

Außerdem könnte der Effekt von cortisonhaltigen Augentropfen auf den postoperativen Flaremeterwert in Aderhautmelanom-Augen überprüft werden. Eventuell würde sich zeigen, dass die postoperative antiinflammative Therapie dem Tumolvolumen angepasst werden sollte. Des

Weiteren könnte durch solch eine Analyse das unmittelbar postoperativ bestehende Risiko für die Ausbildung von hinteren Synechien objektiv eingeschätzt werden und anhand kritischer Flaremeterwerte durch eine Therapieänderung künftig reduziert werden.

Überdies wäre eine prospektive Studie bezüglich des Vorliegens einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie und der Höhe des Flaremeterwertes sinnvoll, um dabei die in dieser Arbeit gefundenen Schwellen-Flaremeterwerte zu validieren. Außerdem könnte dann ggf. eine Assoziation zwischen Höhe des Flaremeterwertes und Schwere einer Strahlenretinopathie ähnlich wie bei der diabetischen Retinopathie (56, 58) gefunden werden.

Auch wäre die Entwicklung der Flaremeterwerte über einen noch größeren zeitlichen Verlauf nach einer Bestrahlung interessant. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Assoziation zwischen Tumornekrose und Anstieg des Flaremeterwertes gefunden. Aufgrund der histologischen Erkenntnisse über die zeitlichen Veränderungen innerhalb von acht Jahren nach einer Protonenbestrahlung (12) mit Abnahme der Entzündung sowie Zunahme der Tumornekrose und Gefäßschädigung ist zunächst ein weiterer Anstieg der Flaremeterwerte bei Patienten mit größerem Aderhautmelanom zu erwarten, welche keine operative Tumorverkleinerung (Endoresektion) erhalten hatten. Auch Lumbroso et al. (13) beschrieb in seiner retrospektiven Studie, dass im Verlauf von 5 Jahren nach Protonenbestrahlung der Anteil an Patienten mit einem zeitweise sichtbaren klinischen Vorderkammerreiz anstieg. Seine angegebene Inzidenz nach zwei Jahren war jedoch deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit innerhalb eines Jahres nach Protonenbestrahlung mittels Laser Flare-Cell Meter ermittelt wurde.

Denkbar wäre zudem, dass es im weiteren Verlauf bei Augen mit einem großen Aderhautmelanom irgendwann zu einer Stagnation und einem Abfall der Flaremeterwerte kommen könnte, wie es in der vorliegenden Arbeit vereinzelt nach einer Tumorendoresektion beobachtet werden konnte.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fundusfoto, Fundusautofluoreszenz-Aufnahme und OCT-Schnitt eines Patienten mit einem parapapillären Aderhautmelanom.....	2
Abbildung 2: Aderhautmelanom vor Bestrahlung mittels Ruthenium-106-Applikator.....	9
Abbildung 3: Composit	11
Abbildung 4: Ultraschallbilder mit auf der Sklera fixierten Markierungsplättchen (Clips) und gemessenen Abständen von Clip-Clip und Clip-Papille.....	12
Abbildung 5: Clip-Echo mit aktueller Tumorgöße und Abstände der Markierungsplättchen.....	12
Abbildung 6: Orbita-MRT, T1 gewichtet.....	12
Abbildung 7: Orbita-MRT, T2 gewichtet.....	12
Abbildung 8: Im CT eingezeichnetes Zielvolumen für die Protonenbestrahlung.....	13
Abbildung 9: Bestrahlungsplan mit erkennbarer Aussparung des Nervus opticus.....	13
Abbildung 10: Planungsbericht für die Protonenbestrahlung des Patienten mit dem obigen Composit, Ultraschallbefunden, MRT-Bildern und CT-Bild (siehe Abbildungen 3-9).....	14
Abbildung 11: Aderhautmelanom eines linken Auges mit deutlicher Begleitamotio	15
Abbildung 12: Gleiches Auge wie in Abbildung 11; 4 ½ Monate nach erfolgter Endodrainage mit nun anliegender Netzhaut	16
Abbildung 13: Rechtes Auge mit großem Aderhautmelanom und geringer Exsudation auf der Tumoroberfläche	17
Abbildung 14: Gleiches Auge wie in Abbildung 13 mit erkennbarem Resektionsbett 6 ½ Monate nach pars-plana-Vitrektomie mit Endoresektion.....	17
Abbildung 15: Makula-OCT eines linken Auges mit einem Makulaödem bei Strahlenretinopathie	19
Abbildung 16: Behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie mit Cotton-Wool-Herden und Fleckblutungen bei unzureichender peripherer Laserkoagulation.....	20
Abbildung 17: Die zu Abbildung 16 gehörige Fluoreszenzangiographie-Aufnahme.....	20
Abbildung 18: Optosfoto mit Strahlenretinopathie.	21
Abbildung 19: Zum Optosfoto der Abbildung 18 gehörige Fluoreszenzangiographie-Aufnahme.....	21
Abbildung 20: Laser Flare-Cell Meter	29
Abbildung 21: Flaremeter Messergebnisse	30
Abbildung 22: histologischer Schnitt durch die Makula (72) und OCT-Bild	31
Abbildung 23: Fuduskamera	32

Abbildung 24: Optos California	33
Abbildung 25: Ultraschall A-Scan.....	34
Abbildung 26: Ultraschall B-Scan	35
Abbildung 27: T-Klassifikation von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen nach AJCC	38
Abbildung 28: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach Bestrahlungsart.....	51
Abbildung 29: maximale Tumorprominenz und Flaremeterwert vor der Bestrahlung	51
Abbildung 30: prognostischer Effekt eines Flaremeterwertes von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle.....	55
Abbildung 31: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach Bestrahlungsart bei einer Tumorprominenz unter 6,0 mm.....	60
Abbildung 32: ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und neu aufgetretenes Makulaödem.....	63
Abbildung 33: ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und behandlungsbedürftige Strahlenretinopathie	63
Abbildung 34: ROC-Kurve für den Flaremeterwert zur 3-Monatskontrolle und Visus zur Jahreskontrolle von unter 0,1	64
Abbildung 35: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach maximaler Tumorprominenz.....	66
Abbildung 36: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach maximaler Tumorbasis.....	67
Abbildung 37: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach T der internationalen TNM-Klassifikation für choroidale Melanome	67
Abbildung 38: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach Tumolvolumen	68
Abbildung 39: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach Ziliarkörperbeteiligung.....	70
Abbildung 40: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach Tumorbasis und bestrahltem Ziliarkörpervolumen	70
Abbildung 41: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach pars-plana-Vitrektomie und ppV-Art	71
Abbildung 42: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach neu aufgetretenem Makulaödem.....	72
Abbildung 43: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach aufgetretener behandlungsbedürftiger Strahlenretinopathie	73
Abbildung 44: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach dem Visus zur Jahreskontrolle im Vergleich zum Ausgangsvisus	74
Abbildung 45: Verteilung der erfolgten pars-plana-Vitrektomie-Art bezüglich gruppiertem T-Wert der TNM-Klassifikation.....	77
Abbildung 46: Verlauf der Flaremeterwerte, gruppiert nach erfolgter pars-plana-Vitrektomie.	77

Abbildung 47: Verlauf der Flaremeterwerte in Patienten mit ähnlichen Tumor- charakteristika, gruppiert nach erfolgter pars-plana-Vitrektomie	80
Abbildung 48: Änderung des Flaremeterwertes und der maximalen Tumorprominenz zur Jahreskontrolle gegenüber dem Wert vor der Protonenbestrahlung	82
Abbildung 49: Verlauf der Flaremeterwerte in Patienten ohne Strahlenretinopathie, gruppiert nach erhaltener Endoresektion oder Tumorzvolumen	83
Abbildung 50: Univariate Risikofaktoren für die Entstehung eines Makulaödems nach Protonenbestrahlung	87
Abbildung 51: Verlauf der Flaremeterwerte in Augen mit einem neu entwickelten Makulaödem	89
Abbildung 52: Prozentuale Verteilung eines im Verlauf neu aufgetretenen Makulaödems in Bezug auf eine durchgeführte pars-plana-Vitrektomie	90
Abbildung 53: Risikofaktoren für die Entstehung einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie	92
Abbildung 54: Generelle Verteilung bezüglich eines Anstiegs des Flaremeterwertes um 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert ab der 6-Monatskontrolle und dem Auftreten einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie	94
Abbildung 55: Verlauf der Flaremeterwerte von Patienten, die eine Strahlenretinopathie im Verlauf aufzeigten, gruppiert nach Tumorzvolumen	96

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einordnung der Aderhautmelanome mit Protonenbestrahlung in eine zentrale, parapapilläre oder peripher Lage	38
Tabelle 2: Analyse aller Patienten auf das Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes an einem Verlaufszeitpunkt hinsichtlich möglicher Zusammenhänge mit Patienten- und Tumorcharakteristika.....	41
Tabelle 3: Analyse auf komplexe Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen oder Fehlen eines Flaremeterwertes zum Zeitpunkt 3, 6, 9 Monate nach Protonen- oder Ruthenium-Bestrahlung und Patientencharakteristika / Tumorcharakteristika mittels einfaktorieller MANOVA.....	43
Tabelle 4: Übersicht zu fehlenden und für die Verlaufsbeurteilung imputierter Flaremeterwerten bei Patienten nach Bestrahlung mit Ruthenium-106-Applikator	44
Tabelle 5: Übersicht zu fehlenden und für die Verlaufsbeurteilung imputierter Flaremeterwerten bei Patienten nach Bestrahlung mit Protonen	45
Tabelle 6: Vergleich zwischen den Patienten, die in die Verlaufsbeurteilung der Flaremeterwerte eingeschlossenen oder ausgeschlossenen wurden	46
Tabelle 7: Visus-Umrechnung von Dezimal-Visus und logMAR-Visus nach Bach et al. (76).....	47
Tabelle 8: Größe des Aderhautmelanoms und Flaremeterwert vor der Bestrahlung.....	52
Tabelle 9: Vergleich Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen den Bestrahlungsarten .	56
Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit für erforderliche Operationen, das Auftreten eines neuen Makulaödems oder einer behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathie bezogen auf die Therapieart: Protonenbestrahlung gegenüber Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikator.....	58
Tabelle 11: Unterschiede zwischen diversen Flaremeterwerten und den Bestrahlungsarten	59
Tabelle 12: Auswirkung eines Flaremeterwertes von mindestens 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle	63
Tabelle 13: Der Effekt von Tumorcharakteristika auf das Überschreiten des Flaremeter-Schwellenwertes von 15,0 ph/ms zur 3-Monatskontrolle.....	64
Tabelle 14: Der Effekt von Tumorcharakteristika auf einen Anstieg des Flaremeterwertes um mindestens 10,0 ph/ms gegenüber dem Ausgangswert ab der 6-Monatskontrolle	65
Tabelle 15: Mögliche Gründe für deutlich unterschiedlich hohe Flaremeterwerte bei einem Tumolvolumen kleiner/ab 900,0 mm.....	69
Tabelle 16: Auswirkung wichtiger Ereignisse und Befunden auf den Flaremeterwert bei Patienten nach Protonenbestrahlung.....	72
Tabelle 17: Gegenüberstellung von Patienten ohne ppV und Patienten mit erfolgter ppV	76

Tabelle 18: Ausgewählte Patienten <i>mit ähnlichen Tumorcharakteristika</i> für eine Subgruppenanalyse zum Effekt einer pars-plana-Vitrektomie auf den Flaremeterwert	79
Tabelle 19: Wichtige Tumorcharakteristika und Flaremeterwerte bei Patienten mit Endodrainage und Tumorendoresektion	81
Tabelle 20: Mögliche univariate Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines Makulaödems im Verlauf	88
Tabelle 21: Mögliche univariate Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie.....	93

7. Literaturverzeichnis

1. Wilkes S, Kurland L, Campbell RJ, Robertson DM. Incidence of uveal malignant melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(3 Pt 2):629-30.
2. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(4):502-9.
3. Shah SU, Kaliki S, Shields CL, Ferenczy SR, Harmon SA, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1066-72.
4. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):989-98.
5. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1639-43.
6. van den Bosch T, van Beek JG, Vaarwater J, Verdijk RM, Naus NC, Paridaens D, et al. Higher percentage of FISH-determined monosomy 3 and 8q amplification in uveal melanoma cells relate to poor patient prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2668-74.
7. Chang MY, Rao NP, Burgess BL, Johnson L, McCannel TA. Heterogeneity of monosomy 3 in fine needle aspiration biopsy of choroidal melanoma. *Mol Vis.* 2013;19:1892-900.
8. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1990;97(6):769-77.
9. Guthoff R, Frischmuth J, Jensen OA, Bjerrum K, Prause JU. [Choroid melanoma. A retrospective randomized comparative study of ruthenium irradiation vs enucleation]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1992;200(4):257-61.
10. Seddon JM, Gragoudas ES, Albert DM. Ciliary body and choroidal melanomas treated by proton beam irradiation. Histopathologic study of eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(9):1402-8.
11. Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM, Albert DM. Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(8):1112-8.

12. Gragoudas ES, Egan KM, Saornil MA, Walsh SM, Albert DM, Seddon JM. The time course of irradiation changes in proton beam-treated uveal melanomas. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1555-9; discussion 60.
13. Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'Hermies F, et al. Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1305-8.
14. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1377-82; discussion 82-3.
15. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A, et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(9):748-54.
16. Tsai T, O'Brien JM. Masquerade syndromes: malignancies mimicking inflammation in the eye. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42(1):115-31.
17. Feng L, Zhu J, Gao T, Li B, Yang Y. Uveal melanoma in the peripheral choroid masquerading as chronic uveitis. *Optom Vis Sci*. 2014;91(9):e222-5.
18. Dunavoelgyi R, Funk M, Sacu S, Georgopoulos M, Zlabinger G, Zehetmayer M, et al. Intraocular activation of angiogenic and inflammatory pathways in uveal melanoma. *Retina*. 2012;32(7):1373-84.
19. Ly LV, Bronkhorst IH, van Beelen E, Vrolijk J, Taylor AW, Versluis M, et al. Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5445-51.
20. Cheng Y, Feng J, Zhu X, Liang J. Cytokines concentrations in aqueous humor of eyes with uveal melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(5):e14030.
21. Nagarkatti-Gude N, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Luyten GP, Jager MJ. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6748-55.
22. Chen MX, Liu YM, Li Y, Yang X, Wei WB. Elevated VEGF-A & PLGF concentration in aqueous humor of patients with uveal melanoma following Iodine-125 plaque radiotherapy. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(4):599-605.
23. Jehs T, Faber C, Juel HB, Bronkhorst IH, Jager MJ, Nissen MH. Inflammation-induced chemokine expression in uveal melanoma cell lines stimulates monocyte chemotaxis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5169-75.

24. van den Bosch T, Koopmans AE, Vaarwater J, van den Berg M, de Klein A, Verdijk RM. Chemokine receptor CCR7 expression predicts poor outcome in uveal melanoma and relates to liver metastasis whereas expression of CXCR4 is not of clinical relevance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7354-61.
25. Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1414-21.
26. Kaya M, Edward DP, Tessler H, Hendricks RL. Augmentation of intraocular inflammation by melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(3):522-31.
27. Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ, Van Vugt AH. Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU), a new form of experimental uveitis. I. Induction by a detergent-insoluble, intrinsic protein fraction of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 1991;52(4):465-74.
28. Maloca P, Gyger C, Hasler PW. A pilot study to image the vascular network of small melanocytic choroidal tumors with speckle noise-free 1050-nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal angiography). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(6):1201-10.
29. Hu K, Babapoor-Farrokhran S, Rodrigues M, Deshpande M, Puchner B, Kashiwabuchi F, et al. Hypoxia-inducible factor 1 upregulation of both VEGF and ANGPTL4 is required to promote the angiogenic phenotype in uveal melanoma. *Oncotarget.* 2016;7(7):7816-28.
30. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, et al. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(10):1428-34.
31. Notting IC, Missotten GS, Sijmons B, Boonman ZF, Keunen JE, van der Pluijm G. Angiogenic profile of uveal melanoma. *Curr Eye Res.* 2006;31(9):775-85.
32. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Classification of semi-automated flare readings using the Kowa FM 700 laser cell flare meter in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):e135-41.
33. Konstantopoulou K, Del'Omo R, Morley AM, Karagiannis D, Bunce C, Pavesio C. A comparative study between clinical grading of anterior chamber flare and flare reading using the Kowa laser flare meter. *Int Ophthalmol.* 2015;35(5):629-33.
34. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32(2):132-42.

35. Altamirano D, Mermoud A, Pittet N, van Melle G, Herbort CP. Aqueous humor analysis after Nd:YAG laser capsulotomy with the laser flare-cell meter. *J Cataract Refract Surg.* 1992;18(6):554-8.
36. Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(10):2878-84.
37. Kuchle M, Hannappel E, Nguyen NX, Ho ST, Beck W, Naumann GO. [Correlation between tyndallometry with the "laser flare cell meter" in vivo and biochemical protein determination in human aqueous humor]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1993;202(1):14-8.
38. Herbort CP, Mermoud A, Schnyder C, Pittet N. Anti-inflammatory effect of diclofenac drops after argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(4):481-3.
39. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Functional-morphological parameters, aqueous flare and cytokines in macular oedema with branch retinal vein occlusion after ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(2):180-5.
40. Holland GN. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:344-64.
41. Kuchle M, Nguyen NX, Naumann GO. Quantitative assessment of the blood-aqueous barrier in human eyes with malignant or benign uveal tumors. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(4):521-8.
42. Ballalai H EC, Chojniak MM. Estudo comparativo da flarefotometria em pacientes com melanoma maligno e nevo de coróide. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2002;65(1):31-5.
43. Hager A, Meissner F, Riechardt AI, Bonaventura T, Lowen J, Heufelder J, et al. Breakdown of the blood-eye barrier in choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(10):2323-8.
44. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(6):348-52.
45. Castella AP, Bercher L, Zografos L, Egger E, Herbort CP. Study of the blood-aqueous barrier in choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(4):354-7.
46. Fraser DJ, Jr., Font RL. Ocular inflammation and hemorrhage as initial manifestations of uveal malignant melanoma. Incidence and prognosis. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(7):1311-4.
47. Wilkes SR, Gragoudas ES. Regression patterns of uveal melanomas after proton beam irradiation. *Ophthalmology.* 1982;89(7):840-4.

48. Nguyen NX, Kuchle M, Strunk W. [Tyndallometry for follow-up of iodine-125 brachytherapy of uveal malignant melanomas. Report of 2 patients]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996;209(1):25-30.
49. Guthoff R, von Domarus D, Steinhorst U, Hallermann D. [10 years' experience with ruthenium 106/rhodium 106 treatment of malignant melanoma of the choroid--report on 264 irradiated tumors]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1986;188(6):576-83.
50. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol.* 2004;137(5):893-900.
51. Lee CS, Jun IH, Kim TI, Byeon SH, Koh HJ, Lee SC. Expression of 12 cytokines in aqueous humour of uveal melanoma before and after combined Ruthenium-106 brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e314-20.
52. Hayreh SS. Post-radiation retinopathy. A fluorescence fundus angiographic study. *Br J Ophthalmol.* 1970;54(11):705-14.
53. Macfaul PA, Bedford MA. Ocular complications after therapeutic irradiation. *Br J Ophthalmol.* 1970;54(4):237-47.
54. Bronkhorst IH, Jehs TM, Dijkgraaf EM, Luyten GP, van der Velden PA, van der Burg SH, et al. Effect of hypoxic stress on migration and characteristics of monocytes in uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(5):614-21.
55. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, Sebastiani A, Parmeggiani F. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye (Lond).* 2018;32(7):1157-63.
56. Oshika T, Kato S, Funatsu H. Quantitative assessment of aqueous flare intensity in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227(6):518-20.
57. Nguyen NX, Schonherr U, Kuchle M. Aqueous flare and retinal capillary changes in eyes with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 1995;209(3):145-8.
58. Moriarty AP, Spalton DJ, Moriarty BJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Bulsara M. Studies of the blood-aqueous barrier in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(6):768-71.
59. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112(5):806-16.

60. Nguyen NX, Kuchle M. Aqueous flare and cells in eyes with retinal vein occlusion--correlation with retinal fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(5):280-3.
61. Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control.* 2004;11(5):296-303.
62. Zhao H, Zhuang Y, Li R, Liu Y, Mei Z, He Z, et al. Effects of different doses of X-ray irradiation on cell apoptosis, cell cycle, DNA damage repair and glycolysis in HeLa cells. *Oncol Lett.* 2019;17(1):42-54.
63. Schlienger P, Habrand JL, Schwartz L, Desjardins L, d'Hermies F, Frau E, et al. Initial results with one-year minimum follow-up of the first 146 patients with a uveal melanoma treated with protons at CPO (Orsay). *Bull Cancer Radiother.* 1996;83 Suppl:212s-4s.
64. Damato BE. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:66-80.
65. Pfeiffer K, Bendl R. Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumours. *Phys Med Biol.* 2001;46(3):671-86.
66. Dobler B, Bendl R. Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours. *Phys Med Biol.* 2002;47(4):593-613.
67. Riechardt AI, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Gundlach E, Hager A, et al. Neovascular glaucoma after proton beam therapy of choroidal melanoma: incidence and risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(11):2263-9.
68. Seibel I, Riechardt AI, Heufelder J, Cordini D, Jousen AM. Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation. *Am J Ophthalmol.* 2017;178:94-100.
69. Seregard S, Landau I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(1):19-22.
70. Seibel I, Cordini D, Hager A, Tillner J, Riechardt AI, Heufelder J, et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(9):1787-92.
71. Kahloun R, Attia S, Ksiaa I, Kacem I, Bouanene I, Zaouali S, et al. Anterior chamber aqueous flare, pseudoexfoliation syndrome, and glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2016;36(5):671-4.
72. Vajzovic L, Hendrickson AE, O'Connell RV, Clark LA, Tran-Viet D, Possin D, et al. Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(5):779-89 e2.
73. Kiss S, Berenberg TL. Ultra widefield fundus imaging for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):514.

74. Richtig E, Langmann G, Mullner K, Richtig G, Smolle J. Calculated tumour volume as a prognostic parameter for survival in choroidal melanomas. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):619-23.
75. Mellen PL, Morton SJ, Shields CL. American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(2):116-8.
76. Bach M, Kommerell G. [Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1998;212(4):190-5.
77. Avery RB, Diener-West M, Reynolds SM, Grossniklaus HE, Green WR, Albert DM. Histopathologic characteristics of choroidal melanoma in eyes enucleated after iodine 125 brachytherapy in the collaborative ocular melanoma study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):207-12.
78. Tetsumoto A, Imai H, Otsuka K, Matsumiya W, Miki A, Nakamura M. Clinical factors contributing to postoperative aqueous flare intensity after 27-gauge pars plana vitrectomy for the primary rhegmatogenous retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63(4):317-21.
79. Maschi C, Thariat J, Herault J, Caujolle JP. Tumour Response in Uveal Melanomas Treated with Proton Beam Therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(3):198-203.
80. Vu TH, Bronkhorst IH, Versluis M, Marinkovic M, van Duinen SG, Vrolijk J, et al. Analysis of inflammatory cells in uveal melanoma after prior irradiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):360-9.
81. Noma H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K. Aqueous flare and inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:78.
82. Larsson LI, Nuija E. Increased permeability of the blood-aqueous barrier after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(4):414-6.
83. Roesel M, Gutfleisch M, Heinz C, Heimes B, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. [Effect of intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injection on intraocular inflammation in patients with active non-infectious uveitis]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226(2):110-4.
84. Hoshi S, Okamoto F, Hasegawa Y, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, et al. Time course of changes in aqueous flare intensity after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2012;32(9):1862-7.

85. Isik MU, Yalcindag N. Comparison of Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD OCT) Findings with Laser Flare Photometry (LFP) Measurements in Behcet's Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;1-6.
86. Ersoy L, Caramoy A, Ristau T, Kirchhof B, Fauser S. Aqueous flare is increased in patients with clinically significant cystoid macular oedema after cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(7):862-5.
87. de Nie KF, Crama N, Tilanus MA, Klevering BJ, Boon CJ. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(5):1373-82.
88. Kim KN, Lee HJ, Heo DW, Jo YJ, Kim JY. Combined cataract extraction and vitrectomy for macula-sparing retinal detachment: visual outcomes and complications. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29(3):147-54.
89. Wensheng L, Wu R, Wang X, Xu M, Sun G, Sun C. Clinical complications of combined phacoemulsification and vitrectomy for eyes with coexisting cataract and vitreoretinal diseases. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(1):37-45.
90. Lahey JM, Francis RR, Fong DS, Kearney JJ, Tanaka S. Combining phacoemulsification with vitrectomy for treatment of macular holes. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(8):876-8.
91. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, Shields JA. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina.* 2008;28(2):263-73.
92. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2005;26(3):93-9.
93. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 2008;22(1):42-8.
94. Mashayekhi A, Tuncer S, Shields CL, Shields JA. Tumor-related lipid exudation and associated tumor-related complications after plaque radiotherapy of posterior uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(3):399-409.
95. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates (1988).

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friederike Meißner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Verlauf der intraokularen Inflammation in Augen mit einem Aderhautmelanom innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung mittels Protonen und Ruthenium-106-Applikator – Flaremeterwert als neuer Prognosemarker?** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Hager A., Meissner F, Riechartt AI, Bonaventura T, Lowen J, Heufelder J, Jousen AM. Breakdown of the blood-eye barrier in choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257(10):2323-8.

Zeitz O, Frentzel DP, Rubsam A, Seibel I, Riechartt AI, Brockmann C, Meissner F, Jousen AM. [Pharmacotherapy of Non-neovascular AMD]. Klin Monbl Augenheilkd. 2019 Sep;236(9):1076-1080

11. Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben. Frau Univ.-Prof. Dr. med. A. Jousen danke ich für die Betreuung meiner Arbeit. Ihre kurzen und sehr prägnanten Hinweise sowie ihre stets zügigen Rückmeldungen haben mir sehr geholfen. Außerdem war die statistische Beratung durch Frau Dipl.-Math. A. Stroux vom Institut für Biometrie und Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin für die statistische Auswertung der Forschungsdaten sehr hilfreich. Meiner ehemaligen Oberärztin Frau PD Dr. med A. Hager danke ich für die Themenidee und die Überlassung des Ethikvotums. Des Weiteren bin ich dankbar für die Anmerkungen zu den physikalischen Grundlagen der Bestrahlungsarten durch Herrn Dr. rer. nat. J. Heufelder von BerlinProtonen am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie der Charité – Universitätsmedizin. Eine große Unterstützung war mit außerdem Frau J. Löwen dadurch, dass sie viele der Messungen mit dem Laser Flare-Cell Meter durchgeführt hat. Meiner Schwester A. Kaschub danke ich sehr herzlich für das Korrekturlesen.