

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

DISSERTATION

Langzeitergebnisse von Aderhauthämangiomen  
nach Protonentherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann- Sophie Zeisberg

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. A. Jousen  
                             2. Prof. Dr. med. U. Keilholz  
                             3. Prof. Dr. N. E. Bechrakis

Datum der Promotion: 25.10.2013

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

<b>1. Einleitung</b>	<b>- 7 -</b>
1.1 Aderhauthämangiome, Definition	- 7 -
1.2 Kapilläre retinale Angiome, Definition	- 7 -
1.3 Geschichte der Aderhauthämangiome	- 7 -
1.4 Epidemiologie	- 8 -
1.5 Morphologie	- 8 -
1.5.1 Makroskopie	- 8 -
1.5.2 Mikroskopie	- 9 -
1.6 Symptome und Diagnose	- 9 -
1.6.1 Ophthalmoskopie	- 10 -
1.6.2 Fundusphotographie	- 10 -
1.6.3 Ultraschalldiagnostik	- 10 -
1.6.4 Optische Coherence Tomographie (OCT)	- 11 -
1.6.5 Fluoreszenzangiographie (FAG)	- 11 -
1.6.6 Indocyanine Green Angiography (ICG)	- 12 -
1.6.7 Fundus Autofluoreszenz (AF)	- 12 -
1.6.8 MRT	- 13 -
1.7 Differentialdiagnosen	- 13 -
1.7.1 Aderhautmelanom	- 13 -
1.7.2 Aderhautmetastasen	- 14 -
1.7.3 Intraokuläres Non- Hodgkin- Lymphom (NHL)	- 15 -
1.7.4 Primär intraokuläres Lymphom (PIOL)	- 15 -
1.8 Behandlungsmöglichkeiten	- 15 -
1.8.1 Laserkoagulation	- 16 -
1.8.2 Transpupillare Thermotherapie (TTT)	- 17 -
1.8.3 Brachytherapie	- 17 -
1.8.4 Perkutane Strahlentherapie	- 18 -
1.8.5 Photodynamische Therapie (PDT)	- 18 -
1.8.6 Protonenbestrahlung	- 19 -
1.8.7 Anti- VEGF (Avastin, Lucentis)	- 19 -
1.8.8 Beobachtung	- 20 -
<b>2. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>- 21 -</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>- 22 -</b>
3.1 Design	- 22 -
3.2 Diagnosesicherung	- 22 -
3.2.1 Patientendaten	- 23 -
3.2.2 Indikationen zur Durchführung einer Protonentherapie	- 23 -
3.2.3 Visus	- 24 -

## Inhaltsverzeichnis

---

3.2.4	<i>Tumorgrößeneinteilung</i>	- 25 -
3.2.5	<i>Tumurlage in Bezug zur Fovea</i>	- 25 -
3.2.6	<i>Tumurlage in Bezug zur Papille</i>	- 25 -
3.2.7	<i>Strahlenretinopathie</i>	- 26 -
3.3	<i>Durchführung der Protonentherapie</i>	- 28 -
3.4	<i>Statistische Analyse</i>	- 29 -
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>- 30 -</b>
4.1	<i>Ausgangsdaten</i>	- 30 -
4.1.1	<i>Demographische Daten</i>	- 31 -
4.1.2	<i>Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der primären Therapie</i>	- 31 -
4.1.3	<i>Nachsorge</i>	- 33 -
4.1.4	<i>Ausgangsdaten für das Auge</i>	- 35 -
4.2	<i>Tumorcharakteristika</i>	- 39 -
4.2.1	<i>Tumorprominenz vor Protonenbestrahlung</i>	- 39 -
4.2.2	<i>Tumorbasis</i>	- 40 -
4.2.3	<i>Tumolvolumen</i>	- 40 -
4.2.4	<i>Tumurlage</i>	- 40 -
4.2.5	<i>Tumurlage in Bezug zur Fovea</i>	- 42 -
4.2.6	<i>Tumurlage in Bezug zur Papille</i>	- 43 -
4.2.7	<i>Tumurlage in Bezug zu Fovea und Papille</i>	- 45 -
4.3	<i>Bestrahlungsdaten</i>	- 46 -
4.4	<i>Tumorkontrolle</i>	- 49 -
4.4.1	<i>Tumorprominenzverlauf nach Protonenbestrahlung</i>	- 49 -
4.5	<i>Visusergebnisse</i>	- 51 -
4.5.1	<i>Visus vor Protonenbestrahlung</i>	- 51 -
4.5.2	<i>Visusverlauf nach Protonenbestrahlung</i>	- 51 -
4.5.3	<i>Einfluss verschiedener Parameter auf den Visus</i>	- 55 -
4.6	<i>Tumorregression und Visusverlauf nach erfolgter Protonenbestrahlung</i>	- 57 -
4.7	<i>Untersuchung der umschriebenen und diffusen Hämangiome</i>	- 58 -
4.8	<i>Therapiebezogene Komplikationen</i>	- 60 -
4.8.1	<i>Strahlenretinopathie</i>	- 60 -
4.8.2	<i>Einfluss verschiedener Parameter auf das Entstehen einer Strahlenretinopathie</i>	- 63 -
4.8.3	<i>Weitere therapiebezogene Komplikationen</i>	- 67 -
4.8.4	<i>Sekundäreingriffe nach Protonentherapie</i>	- 69 -
4.9	<i>Fallbeispiele</i>	- 70 -
4.9.1	<i>Falldarstellung eines umschriebenen Aderhauthämangioms</i>	- 70 -
4.9.2	<i>Falldarstellung eines diffusen Aderhauthämangioms</i>	- 72 -
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>- 74 -</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>- 87 -</b>

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>- 90 -</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	<b>- 92 -</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>- 94 -</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>- 99 -</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>- 100 -</b>
<b>12. Erklärung an Eides Statt</b>	<b>- 101 -</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Aderhauthämangiome, Definition

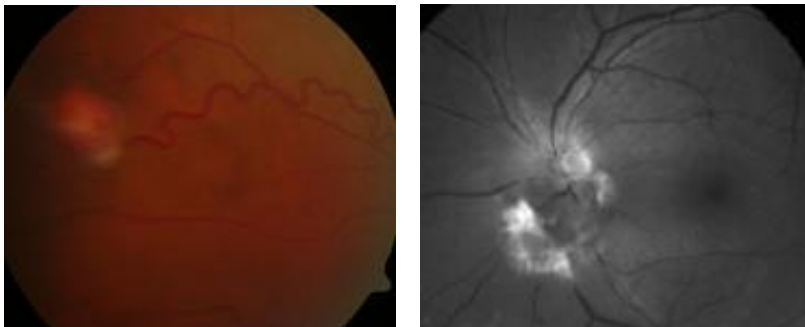
Aderhauthämangiome sind seltene, gutartige, kongenitale Gefäßtumore der Choroidea, welche als vaskuläres Hamartom umschrieben oder diffus auftreten können.

Die umschriebenen Hämangiome treten zumeist einzeln am hinteren Pol auf und sind nahezu immer unilateral. Sie gehen mit keiner systemischen Beteiligung einher.

Die diffusen Hämangiome sind für gewöhnlich größer als die umschriebenen Hämangiome. Sie treten fast immer im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms auf. Typisch ist das Vorhandensein eines ipsilateralen Naevus flammeus. Ungefähr 50% der Patienten mit einem Sturge-Weber-Syndrom weisen ein diffuses Hämangiom auf [1] [2]. Manifest werden diese Tumore meist im mittleren Lebensalter. Sie entarten nie.

### 1.2 Kapilläre retinale Angiome, Definition

Die choroidalen Hämangiome sind von den retinal kapillären Hämangiomen zu unterscheiden. Diese sind langsam wachsende, gutartige Gefäßtumore, welche meist in Kombination mit einem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) auftreten. Sie können in jedem Lebensalter entstehen. In Zusammenhang mit einem VHL-Syndrom werden sie typischerweise um das 20. Lebensjahr herum diagnostiziert (3.-47. Lebensjahr) [3]. Die Prävalenz dieses autosomal dominanten Multitumorsyndroms beträgt etwa 1:39 000 [4]. Die Lokalisation ist überwiegend in der peripheren Netzhaut.



**Abbildung 1: Kapillär, retinale Angiome im Rahmen eines Von-Hippel-Lindau-Syndroms:  
1: Peripher gelegenes, prominentes Hämangiom mit Tortuositas der zuführenden Gefäße;  
2: Epipapilläres Hämangiom (rotfreies Licht)**

### 1.3 Geschichte der Aderhauthämangiome

In der Vergangenheit wurde die Diagnose Hämangiom häufig erst nach einer erfolgten Enukleation bei Verdacht auf einen primären oder sekundären malignen, intraokulären Tumor oder nach Entstehung eines schmerzhaften und therapieresistenten Sekundärglaukoms gestellt [5] [6]. Seit Entwicklung der Routinediagnostik (Ultraschall, Fluoreszenzangiographie) kann die

Diagnose mit großer Gewissheit gestellt werden und eine suffiziente Therapie eingeleitet werden.

### **1.4 Epidemiologie**

Die tatsächliche Inzidenz der choroidalen Hämangiome ist nicht bekannt, da sie zumeist als Zufallsbefund oder bei Auftreten einer Symptomatik diagnostiziert werden. Aderhauthämangiome können lange Zeit asymptomatisch sein. In Routinekontrollen wird ein asymptomatisches Aderhauthämangiom häufig übersehen oder als eine maligne Veränderung (Aderhautmelanom, Aderhautmetastase) fehlinterpretiert [20] [21].

Das umschriebene Aderhauthämangiom ist höchstwahrscheinlich ein angeborener Tumor, der zum Teil symptomatisch werden kann. Bisher ist über die Genese dieser Tumoren wenig bekannt. Es wird angenommen, dass es sich um eine angeborene vaskuläre Fehl- oder Neubildung handelt, systemische Veränderungen treten nicht auf. Die Diagnose wird meist zwischen dem 20. und 50. LJ gestellt, wenn es durch eine vermehrte intra- und subretinale Exsudation zu einem Visusabfall kommt [20] [9].

Das diffuse Aderhauthämangiom tritt meist im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes auf. Durch den die Erkrankung kennzeichnenden Naevus flammeus wird die Diagnose durchschnittlich zwischen dem 5.-7. Lebensjahr gestellt [22]. Symptomatisch werden auch diese Tumore meist im Erwachsenenalter durch eine sich manifestierende subretinale Flüssigkeit. In der Mehrzahl der Fälle ist der Tumor mit episkleralen Gefäßveränderungen und subkonjunktivalen perilimbalen Gefäßproliferationen vergesellschaftet, welche die erhöhte Glaukomrate erklären [23]. Ein angeborenes Glaukom ist bei ca. 70 % der Patienten mit einem Sturge-Weber-Syndrom vorhanden [1]. Die diffusen Hämangiome sind in der Regel sehr ausgedehnt und umfassen mehr als die Hälfte der Aderhaut. Ein Visusabfall resultiert meist aus einem refraktiven Fehler, eines Macular Puckers oder einer exsudativen Netzhautabhebung. Die Patienten entwickeln häufig eine sekundäre Netzhautabhebung, welche spontan oder in Folge einer filtrierenden Glaukom-Operation auftreten kann [24].

### **1.5 Morphologie**

#### **1.5.1 Makroskopie**

Umschriebene choroidale Hämangiome sind meist am hinteren Pol temporal des Nervus opticus lokalisiert und für gewöhnlich nicht dicker als 6 mm. Funduskopisch stellen sie sich als eine umschriebene, orange-rötliche, subretinale Prominenz mit meist glatter Oberfläche dar. Häufig betreffen sie den Sehnerven, die Makula oder beides. Mit der Zeit kann es auf der Tumoroberfläche zu Pigmentverklumpungen kommen sowie zu einer Fibrosierung oder zu einer ossären Metaplasie des über dem Tumor befindlichen retinalen Pigmentepithels. Dies führt zu der typischen rot-orangen Tumorfärbung. Weißliche Areale weisen häufig auf eine fibröse



Metaplasie des retinalen Pigmentepithels hin. Desweiteren kann es zu Ossifikationen kommen, welche klinisch dem „orange pigment“ ähneln. Obwohl diese Tumore sehr gut durchblutet sind, fehlen zumeist dilatierte und geschlängelte „feeder-Gefäße“. Harte Exsudate sind minimal bis fehlend [23] [20].

Diffuse Aderhauthämangiome sind vergleichsweise schwerer zu entdecken und imponieren funduskopisch als eine diffuse, nicht abgrenzbare Aderhautverdickung von himbeerartiger Farbe. Eine exsudative Netzhautabhebung kann die gesamte Netzhaut betreffen. Wenn der Sehnerv durch den Tumor komprimiert wird, können die retinalen Venen gestaut und geschlängelt sein.



**Abbildung 2: Umschriebenes Aderhauthämangiom des linken Auges am temporal oberen Gefäßbogen, das als eine umschriebene, orange-rötliche, subretinale Prominenz imponiert**

### 1.5.2 Mikroskopie

Die histologische Untersuchung zeigt ein von cavernösen Anteilen dominiertes Gefäßnetz. Das Aderhauthämangiom besteht aus Gefäßen, die mit Endothel ausgekleidet sind. Der Tumor umschließt die gesamte Aderhaut und zeigt sekundäre Veränderungen des darüber liegenden retinalen Pigmentepithels und der Netzhaut [20].

### 1.6 Symptome und Diagnose

Symptomatisch wird der Tumor meist durch eine direkte Makulabeteiligung oder durch eine begleitende subretinale Flüssigkeit.

Als Symptome finden sich v.a.:

- Visusminderung
- Metamorphopsien
- Photopsien
- Entwicklung eines absoluten oder relativen Skotoms
- Hyperopisierung
- Schmerzen infolge der Entwicklung eines Sekundärglaukoms

Der Visusabfall kann durch eine exsudative Netzhautablösung verursacht werden, vor allem, wenn die Makula mitbetroffen ist. Sekundär kann es zu fibrotischen Metaplasien oder einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels und zu einem zystoiden Makulaödem kommen.

Umso länger die Exsudation besteht, desto mehr zeigen sich sekundäre Veränderungen wie subretinale Fibrosierungen, ein zystoides Makulaödem und schisisartige Netzhautveränderungen [20].

Führt man die symptomatisch gewordenen Hämangiome keiner Therapie zu, so ist die Visusprognose aufgrund eintretender Umbauprozesse wie Fibrose, RPE-Veränderungen, Photorezeptordegeneration und Zystenbildung schlecht. Im Endstadium kann es zu einem schmerzhaften, therapieresistenten Sekundärglaukom kommen, welches eine Enukleation erforderlich machen kann.

### **1.6.1 Ophthalmoskopie**

Das solitäre Aderhauthämangiom stellt sich als ein unilateraler, orange-rötlicher Tumor der Aderhaut dar, wobei die Färbung den gesunden Aderhautanteilen ähnelt. Die Tumorränder sind nicht so scharf begrenzt, wie man es z.B. beim Aderhautmelanom findet. Es ist immer zentral des Äquators lokalisiert, vornehmlich am hinteren Pol. Häufig findet sich eine begleitende exsudative Netzhautablösung. Nicht selten zeigen sich begleitende sekundäre Veränderungen wie Hyperpigmentierungen und Hyperplasien des retinalen Pigmentepithels (RPE) - sowohl direkt auf dem Tumor als auch an dessen Rand.

Die diffusen Aderhauthämangiome zeigen einen stark rötlichen Fundus, weshalb sie auch als „Tomatenketchup-Fundus“ bezeichnet werden.

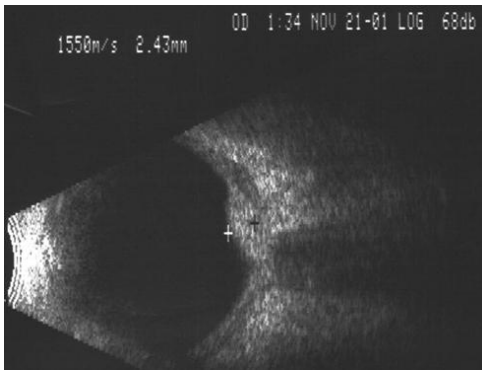
### **1.6.2 Fundusphotographie**

Es werden normalerweise 30°- und 60°-Fotos angefertigt, welche im Rahmen eines Compositbildes einen ausreichenden Überblick sowohl über den Tumor als auch über den angrenzenden Fundus bieten.

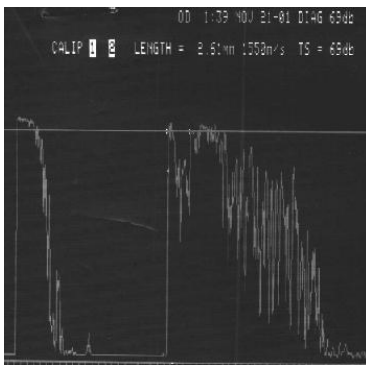
### **1.6.3 Ultraschalldiagnostik**

Nach der Ophthalmoskopie und der Fluoreszenzangiographie ist die Ultraschalluntersuchung als eine wichtige Untersuchungsmethode anzusehen, denn hier zeigt sich im A-Bild typischerweise ein hochreflektives Binnenecho und im B-Bild eine solide Läsion mit weichen Konturen, häufig als „dome-shaped“ Läsion bezeichnet.

Im B-Scan können sowohl die Tumorage, die Tumorprominenz als auch die Tumorbasis vermessen werden. Die Tumorbasis beträgt durchschnittlich 4-9 mm, die Tumorprominenz 2-6 mm [25].



**Abbildung 3: B-Scan eines umschriebenen Aderhauthämangioms, welches sich als eine solide, gut abgrenzbare Prominenz oberhalb der Papille darstellt**



**Abbildung 4: A- Scan eines umschriebenen Aderhauthämangioms mit einem typischerweise hochreflektiven Binnenecho**

#### **1.6.4 Optische Coherence Tomographie (OCT)**

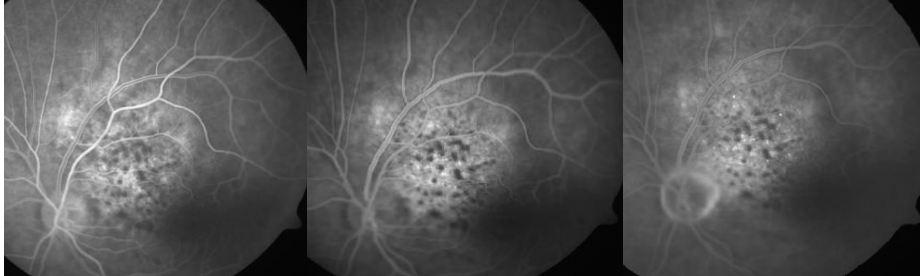
Die optische Coherence Tomographie (OCT) ist hilfreich, sekundäre Veränderungen wie subretinale Flüssigkeit oder ein zystoides Makulaödem zu evaluieren.

#### **1.6.5 Fluoreszenzangiographie (FAG)**

Die Fluoreszenzangiographie (FAG) zeigt einen charakteristischen Befund. Es gibt keine wesentlichen Unterschiede zwischen umschriebenen und diffusen Hämangiomen. In der präarteriellen bzw. sehr frühen arteriellen Phase zeigen sich typischerweise die aus der Aderhaut gefüllten konvolutartigen Gefäße mit einer irregulären Hyperfluoreszenz im Tumorbereich, z. T. punktförmig oder besenreiserartig. Diese Hyperfluoreszenz ist Ausdruck für die sich füllenden Gefäßräume innerhalb des Tumors. Dies unterscheidet das Aderhauthämangiom von anderen soliden, gefäßarmen Tumoren. Im Verlauf kommt es zu einer weiteren Anfärbung der Gefäßstrukturen, woraus eine Hyperfluoreszenzzunahme resultiert. Die Hyperfluoreszenz nimmt kontinuierlich zu und es kommt variabel zu einer Leckage in der Spätphase. Eine diffuse Leckage in die zystisch veränderte Netzhaut auf der Oberfläche des Hämangioms führt zur Ausbildung fleckartiger oder punktförmiger „Pinpoint- Läsionen“. In der Spätphase zeigt sich eine Abnahme der Hyperfluoreszenz. Persistiert die Hyperfluoreszenz in der Spätphase, so kann dies

Ausdruck einer Fluoreszeinakkumulation im Gefäßnetz des Hämangioms oder durch ein Pooling der begleitenden subretinalen Flüssigkeit verursacht sein. Eine separate, neoplastische Gefäßversorgung ist nicht vorhanden [26] [27].

Man findet in der Fluoreszenzangiographie der diffusen Hämangiome seltener eine Leckage in der Spätphase [28].



**Abbildung 5: Fluoreszenzangiographie eines umschriebenen Aderhaut-Hämangioms vor Protonentherapie**

**1: Nach 25 Sekunden zeigen die aus der Aderhaut gefüllten, konvolutartigen Gefäße mit einer irregulären Hyperfluoreszenz im Tumorbereich- z. T. punktförmig**

**2: Nach 41 Sekunden kommt es zu einer weiteren Anfärbung der Gefäßstrukturen, woraus eine Hyperfluoreszenzzunahme resultiert**

**3: Die Hyperfluoreszenz nimmt kontinuierlich zu und es kommt zu einer Leckage in der Spätphase. Nach 5 Minuten stellt sich eine Abnahme der Hyperfluoreszenz dar.**

### **1.6.6 Indocyanine Green Angiography (ICG)**

Die Indocyanine Green Angiography (ICG) erlaubt eine bessere Darstellung der Tumolvaskularisation, da sie die Gefäßräume innerhalb des Hämangioms darstellt. Innerhalb von 30 Sekunden nach Injektion des ICG-Farbstoffes kommt das Tumorgefäßnetz zum Vorschein. In der Frühphase kommt es zu einer Hyperfluoreszenz - korrespondierend mit der zunehmenden Akkumulation von ICG-Molekülen innerhalb der Tumorgefäßabschnitte (Spitze zwischen 3-4 Minuten). Es folgt eine Hypofluoreszenz, die in der Spätphase von einem ringförmigen staining umgeben wird. Im Verlauf geht zunächst die ICG Fluoreszenz in der umgebenden gesunden Aderhaut zurück, so dass sich dann die persistierende ICG Fluoreszenz im Angiombereich gut darstellen lässt. In der Spätphase kommt es zum sogenannten „washout“- Phänomen mit Reduktion der initialen Hyperfluoreszenz. Aufgrund seiner Bindung an Plasmaproteine tritt das ICG für gewöhnlich nicht in den Extravasalraum über. Positiv ist, dass die Lichtabsorption und die Emission des ICGs weniger als bei anderen Methoden durch Blut und Pigment gehemmt werden [29] [30]. Die diffusen Hämangiome zeigen nur selten ein „washout“ Phänomen [28].

### **1.6.7 Fundus Autofluoreszenz (AF)**

Die Fundus Autofluoreszenz (AF) wird benutzt, um den Zustand des über dem Aderhauthämangiom liegenden retinalen Pigmentepithels darzustellen und subretinale Flüssigkeit im umschriebenen Hämangiom darzustellen. In einer Fallserie mit 27 umschriebenen Aderhauthämangiomen zeigte sich der Tumor vorwiegend iso- bis hypoautofluoreszent im Vergleich zum

umgebenden Gewebe. Die Autofluoreszenz des umgebenden Gewebes repräsentierte insbesondere den Zustand des darüber befindlichen retinalen Pigmentepithels. Orange pigment erschien hyper-autofluoreszent, metaplastische RPE Fibrosierung und RPE Atrophie hypo-autofluoreszent. Eine frische Tumorexudation zeigte sich hyper-autofluoreszent [31].

### **1.6.8 MRT**

Die Kernspintomografie ist beim Aderhauthämangiom unspezifisch und wird bei der Routineuntersuchung nicht angewandt. Das MRT kann hilfreich sein, wenn das Auge eingeblutet ist. Mit verschiedenen Regimen und Kontrastmittel kann man den Tumor erkennen und seine Lage und sein Volumen bestimmen. Bei der MRT-Untersuchung ist das Aderhauthämangiom im T1-Regime hyperintens im Vergleich zum Glaskörper und isointens dem Glaskörper im T2-Regime. Aderhautmelanome und Aderhautmetastasen erscheinen hypointens im Vergleich zum Glaskörper bei T2-Regime [32] [33].

## **1.7 Differentialdiagnosen**

Intraokulare Tumore:

- amelanotisches Aderhautmelanom
- amelanotischer Aderhautnaevus
- Aderhautmelanom
- Metastasen
- Lymphom

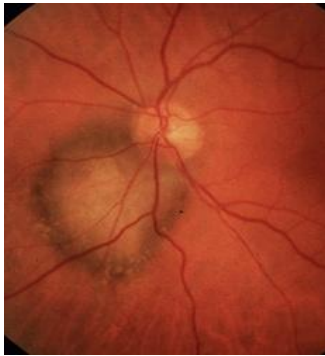
### **1.7.1 Aderhautmelanom**

Häufig wird das solitäre Hämangiom mit einem Melanom der Aderhaut verwechselt.

Das Aderhautmelanom ist mit einer Inzidenz von 0,8 pro 100 000 Einwohnern in Europa der häufigste primäre, intraokulare, maligne Tumor des Erwachsenen, welcher aus neuroektodermalen Melanozyten der Aderhaut entsteht [34].

Es kann aus bestehenden Aderhautnaevi oder de novo entstehen. Das Wachstum ist diffus und/oder nodular. Die meisten Tumore erscheinen ophthalmoskopisch als rundlich geformte, prominente und zum Teil pigmentierte Vorwölbungen mit einer unregelmäßigen Oberfläche. Die charakteristische, pilzförmige Konfiguration entsteht bei Penetration durch die Bruchsche Membran in ca. 20% der Fälle. Auf der Tumoroberfläche finden sich Ablagerungen von orange-farbenem Pigment (Lipofuszin). Typisch ist eine tumorferne, seröse Netzhautablösung ohne Netzhautloch. Bei zunehmendem Wachstum des Tumors steigt die Tendenz zu einer spontanen Tumornekrose. Desweiteren kann sich der Tumor nach extraokular ausbreiten. Der Melaningehalt variiert von einer Tumorregion zur anderen. Die Hälfte der Tumore hat einen sehr geringen Pigmentgehalt. Die Fluoreszenzangiographie und die ICG-Angiographie sind bei der

Diagnosesicherung hilfreich. Bei der Ultraschalluntersuchung zeigt sich ein niedrigreflektives Binnenecho.



**Abbildung 6: Peripapilläres, melanotisches Aderhautmelanom: subretinale Prominenz mit pigmentierten und unpigmentierten Anteilen sowie dem typischen orange pigment**

### 1.7.2 Aderhautmetastasen

Aderhautmetastasen sind die häufigste maligne Tumormanifestation des Auges. Als Primärtumor handelt es sich in 70-85% um Lungen- oder Mammakarzinome [35] [36] [37] [38].

In 83% ist eine Tumorerkrankung bekannt. Bei 25-30% der Patienten handelt es sich um einen bilateralen Befund, häufig finden sich mehrere Aderhautmetastasen (35%). Ophthalmoskopisch zeigt sich eine pigmentierte oder amelanotische, flache, unscharf begrenzte, plateauförmige oder halbkugelförmige Morphologie. Eine intraokulare Metastasierung findet sich überwiegend in der posterioren Uvea [37]. In 91% besteht bei Aderhautmetastasen eine Begleitablatio, andere Assoziationen sind eine anteriore und posteriore Uveitis und eine konjunktivale Hyperämie. Bei Verdacht auf Aderhautmetastasen sollte mittels einer Staginguntersuchung nach dem Primärtumor gefahndet werden. Fluoreszenzangiographisch weisen Aderhautmetastasen keine großen Gefäße auf. In der Ultraschalluntersuchung zeigt sich meist ein hochreflektives Binnenecho. Aderhautmetastasen sind einer konventionellen, perkutanen Strahlentherapie mittels Photonen-Teletherapie gut zugänglich [39] [36] [40].



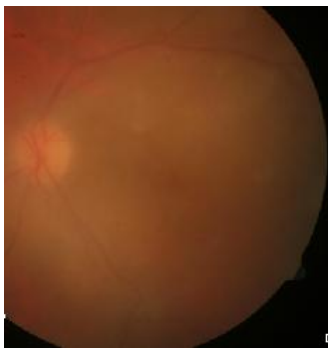
**Abbildung 7: Amelanotische, subretinale Aderhautmetastase am temporal oberen Gefäßbogen**

### 1.7.3 Intraokuläres Non- Hodgkin- Lymphom (NHL)

Es finden sich zwei Formen des NHL: Das uveale NHL, welches sich als Folge eines systemischen NHL in der Aderhaut manifestiert sowie das okulozerebrale NHL, welches ca. 2/3 aller intraokulären Lymphome ausmacht. In 80% der Fälle handelt es sich um ein bilaterales Auftreten. Funduskopisch finden sich weißlich-gelbliche, flächige, retinale Infiltrate von variabler Größe. Diese liegen vor allem am hinteren Pol und sind häufig begleitet von entzündlichen Veränderungen der retinalen Gefäße, im Spätstadium treten gelegentlich retinale Blutungen und eine exsudative Netzhautablösung auf [41].

### 1.7.4 Primär intraokuläres Lymphom (PIOL)

Das primäre intraokuläre Lymphom (PIOL) ist ein seltenes, extranodales Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell Typ, das die Netzhaut, den Subretinalraum, den Glaskörper und/oder den Nervus opticus befallen kann. Die Erkrankung kann auf die okulären Strukturen beschränkt sein oder in Verbindung mit einem primären Lymphom des Zentralnervensystems auftreten [42] [43]. Häufig beginnt das Krankheitsbild mit einer steroidresistenten, chronischen Uveits, typischerweise bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Es findet sich ophthalmoskopisch eine zellige Glaskörperinfiltration mit flachen, gelborangen, überwiegend subretinal gelegenen Infiltraten unterschiedlicher Größe. Diese können solitär oder multipel auftreten. Die zytologische Untersuchung von Glaskörperproben oder chorioretinaler Biopsien stellt derzeit den Maßstab zum Ausschluss eines PIOLs dar.



**Abbildung 8: Intraokuläres Lymphom. Es zeigen sich sowohl eine zellige Glaskörperinfiltration als auch multiple, unscharf begrenzte, gelborange, subretinale Infiltrate**

## 1.8 Behandlungsmöglichkeiten

In der Vergangenheit gab es die verschiedensten Behandlungstechniken zur Therapie symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome. Die Therapieoptionen sind jedoch sowohl bei den umschriebenen als auch bei den diffusen Hämangiomen eingeschränkt, da es sich in der Mehrzahl der Fälle um subfoveale und juxtapapilläre Tumore handelt. Bis heute gibt es keinen therapeutischen Standard zur Behandlung symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome. Für viele Jahre war die Laserkoagulation die Therapie der Wahl - in erster Linie zur Wiederanlage der exsudativen Netzhautablösung. Jedoch war es durch sie nicht möglich, den Tumor

vollständig zu zerstören, so dass es häufig zu einem fortschreitenden Visusverlust kam [7] [8, 9] [10] [11].

Die Radiotherapie von Aderhauthämangiomen weist ein breites Spektrum auf: die linsenschonende, perkutane Bestrahlung [12], die stereotaktische Bestrahlung [13], die Applikator-Brachytherapie ( Ruthenium 106, Cobalt-60, Jod-125) [14] [15] [16] und die Protonenbestrahlung [17] [18] [19].

Die Radiotherapie führt sowohl zu einer Tumorregression als auch zu einer Resorption der subretinalen Flüssigkeit und in der Mehrzahl der Fälle zu einem Visusanstieg.

Geeignet ist eine Bestrahlung v.a. bei Anwesenheit einer ausgeprägten, exsudativen Ablatio sowie bei subfovealen, umschriebenen Tumoren, die keiner Lasertherapie zugeführt werden können. Nebenwirkungen der Strahlentherapie bestehen in der Entwicklung einer strahlenbedingten Linsentrübung, einer Strahlenretino- und Optikopathie- vor allem bei subfoveal und juxtapapillär gelegenen Tumoren.

Ziel der Behandlung symptomatischer Aderhauthämangiome ist es, unter minimaler Zerstörung der neurosensorischen Netzhaut die Tumorexsudation zu unterbinden und eine Tumoratrophie zu induzieren. Zu den aktuell gängigsten Behandlungsmöglichkeiten zählen:

- Laserkoagulation
- transpupillare Thermotherapie (TTT)
- Brachytherapie
- perkutane Bestrahlung
- Photodynamische Therapie (PDT)
- Protonenbestrahlung
- Gamma Knife
- Anti- VEGF
- Kryotherapie [44]
- Beobachtung

### **1.8.1 Laserkoagulation**

Die Photokoagulation wurde 1952 von Meyer-Schwickerath entwickelt und stellt eine Therapieoption für kleinere Tumore dar [45].

Für viele Jahre war sie die einzige Therapieform des Aderhauthämangioms [21], wurde aber größtenteils durch die PDT ersetzt. Mittels Xenon- oder Argon-Grün-Laser (488 nm) mit einer spot-Größe von 200-500µm wird der Tumor zunächst zirkulär konfluierend umstellt, um die Gefäßversorgung zu unterbinden. Danach wird der Tumor mit Expositionszeiten von 1-1,5 s koaguliert, so dass sich nach der Therapie eine pigmentierte Narbe entwickeln kann [8]. Diese Therapieform führt nicht zu einer signifikanten Tumorregression, es kommt vielmehr zu einem Ab-



bau der subretinalen Flüssigkeit [46]. Bei ca. 40% der Patienten kommt es zu einer erneuten Tumorexudation, so dass eine erneute Behandlung erforderlich wird [9]. Als Kontraindikationen gelten sowohl Tumore mit einer Tumorböhe über 3 mm als auch eine exsudative Ablatio über dem Tumor.

### **1.8.2 Transpupillare Thermotherapie (TTT)**

Bei dieser Technik wird mittels eines Diodenlasers im Infrarotbereich (810 nm) mit Temperaturen zwischen 45° und 60°C eine Hyperthermie des Tumorgewebes erreicht [47].

Es werden sowohl Xenon- als auch Argon- Laser verwendet. Diese Behandlung kann im Abstand von einigen Wochen mehrfach wiederholt werden. Das Ziel ist die allmähliche Tumorzerstörung. Während einer Sitzung wird der Tumor mit konfluierenden Expositionsherden mit einem Durchmesser zwischen 1,2 mm und 3 mm und einer Expositionszeit von ca. 1 Minute erhitzt. Am Ende jeder Laserung soll es zu einer leichten Abblassung des Tumors kommen. Innerhalb einiger Tage wird durch den Hyperthermieeffekt in einer Tiefe von bis zu 3,9 mm eine Tumornekrose hervorgerufen. Nach wenigen Monaten kommt es zu einer signifikanten Tumorschrumpfung. Der Diodenlaser hat im Vergleich zum Argonlaser den Vorteil, dass er durch seine längere Wellenlänge tiefer in das Gewebe eindringen kann und weniger Schaden in den inneren Netzhautschichten, v.a. in der Nervenfaserschicht, verursacht [48]. Die TTT eignet sich für umschriebene Tumore mit einer Tumorprominenz < 4mm. Eine ausgeprägte subretinale Exudation beeinträchtigt die Fokussierung und das optimale Fokussieren des Laserstrahls [47]. Der Tumor sollte einen Abstand von mehr als 1,5 mm zur Fovea haben, um die Sehschärfe möglichst wenig zu beeinträchtigen. Laut Shields et al sollte der Tumor > 3mm von der Foveola entfernt sein, da durch eine TTT die gesunde Retina und das retinale Pigmentepithel mit geschädigt werden können [21]. Subfoveale und juxtapapilläre Tumore sind daher nicht für eine TTT geeignet [47].

Als Nebenwirkungen wurden beobachtet:

- Arterien- und Venenastverschlüsse in 12-23% der Fälle
- Retinale Traktionen in 20%
- Glaskörperblutungen
- Makulaödem

### **1.8.3 Brachytherapie**

Bei der Brachytherapie wird in einem operativen Eingriff ein radioaktiver Strahlenträger (Applikator) direkt über dem Tumor auf die Sklera aufgenäht und bestrahlt dort möglichst selektiv den Tumor mit einer starken Dosis und einer kurzen Distanz. Die Strahlung wird dabei nur in Richtung des Tumors abgegeben, wodurch eine hohe Strahlendosis direkt am Tumor erzielt werden kann, während das benachbarte Gewebe weitestgehend geschont wird. Ein zweiter operativer

Eingriff ist zur Entfernung des Applikators erforderlich. Heutzutage werden Strahlenträger wie Iod<sup>125</sup> (überwiegend in den USA) und Ruthenium<sup>106</sup> (in Europa) mit einer niedrigeren Energie verwendet. Der Betastrahler Ruthenium<sup>106</sup> ist dabei durch einen steilen Dosisabfall charakterisiert, wodurch eine potentielle Schonung tumorferner, okulärer Strukturen möglich ist.

Indikationen zur Ruthenium<sup>106</sup>-Brachytherapie sind eine Tumorprominenz  $\leq 7$  mm und eine Tumormasse mehr als 2,5 mm von der Papille oder Fovea entfernt [14].

Die Gesamtdosis beträgt bei diesem Verfahren 40-60 Gy [14] [15]. Die Brachytherapie eignet sich nicht für die Behandlung diffuser Aderhauthämangiome, da der Applikator meist nicht den ganzen Tumor umfassen kann.

### **1.8.4 Perkutane Strahlentherapie**

Hierbei handelt es sich um eine Teletherapie, bei der die Bestrahlung von außen durch die Haut erfolgt. Durch elektrischen Strom wird hochenergetische ionisierende Strahlung erzeugt. Während der Behandlung wird das Auge mittels einer Vakuumkontaktlinse in der gewünschten Position gehalten. Die Bestrahlung erfolgt in mehreren Sitzungen. Bei der linsenschonenden Strahlentherapie beträgt die Gesamtstrahlendosis 20- 24 Gy [49] [50].

### **1.8.5 Photodynamische Therapie (PDT)**

Die PDT wurde ursprünglich zur Tumorthherapie entwickelt und ist seit 2000 mit Verteporfin in Europa zugelassen. Die PDT ist minimal invasiv, hat insgesamt ein geringes Nebenwirkungsspektrum und ist bei subfovealen Läsionen gut geeignet. Ziel dieser Therapieform ist es, durch einen selektiven Gefäßverschluss eine Gewebsthrombose in vasoproliferativen und neovaskulären Geweben zu erreichen und somit die Extravasation von Flüssigkeit und Blutbestandteilen in die Netzhaut zu verhindern [51]. In der Augenheilkunde wird der Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne, Novartis Ophthalmics, Schweiz), ein Benzoporphyrinderivat in Form eines lyophilisierten Moleküls, verwendet. Dieser lichtaktivierbare Farbstoff wird intravenös verabreicht und reichert sich in den pathologischen Aderhautgefäßen an. Durch die Bestrahlung mittels eines Lasers einer spezifischen Wellenlänge von 689 nm kommt es zu einer phototoxischen Reaktion. Diese bedingt eine Entzündungsreaktion mit Endothelzellschwellung, Thrombosierung und Okklusion der choroidalen Neovaskularisationen und führt somit zu einer Hemmung der pathologischen Gefäßleckage. Die darüberliegenden Aderhaut- und Netzhautgefäße werden hierbei im Gegensatz zur thermischen Lasertherapie oder TTT geschont [51]. Bei dieser Therapieform besteht eine relative Selektivität innerhalb der pathologischen Choroideaanteile.

### **1.8.6 Protonenbestrahlung**

Die Protonenbestrahlung ist nur in einzelnen Zentren der Welt möglich. Für eine klinische Anwendbarkeit in der Medizin wird ein Zyklotron (Kreisbeschleuniger) mit sehr hoher Energie benötigt, weshalb diese Therapieform meist nur in Zusammenarbeit mit einem Kernforschungszentrum möglich ist.

Protonen sind schwere, geladene Teilchen, die man in elektromagnetischen Feldern beschleunigen kann, und die bei Durchlauf durch Materie abgebremst und am Ende komplett angehalten werden können. Die Energie der Protonen baut sich aufgrund der zunehmenden Absorption allmählich im Gewebe auf und fällt nach einem Maximum („Bragg-peak“) abrupt ab. Es wird also im Tumorgewebe eine Strahlendosis appliziert, die erst am Ende des Laufweges maximal ist. Dadurch besteht die Möglichkeit auch sehr kleine Zielvolumina exakt zu bestrahlen. Durch einen in den Strahlengang eingeführten Reichweitenmodulator können mehrere „Bragg-peaks“ erreicht werden, wodurch eine gleichmäßige Bestrahlung des Zielvolumens sichergestellt wird. Da die Protonenbahn bis zu ihrem Ende fast geradlinig verläuft, ist die Streustrahlung sehr gering, so dass auch sehr zentrale Tumore, unter Schonung des umliegenden, strahlenempfindlichen Gewebes wie Makula oder Papille effektiv behandelt werden können.

Vor der Protonenbestrahlung muss zunächst das spätere Bestrahlungsfeld markiert werden.

Hierfür werden die Tumorränder operativ mittels röntgendichter Tantalumclips markiert, welche episkleral aufgenäht werden.

Häufige Nebenwirkungen sind Komplikationen der vorderen Augenabschnitte wie Sicca-Symptomatik, radiogene Katarakt, Sekundärglaukom und Optikusneuropathie.

### **1.8.7 Anti- VEGF (Avastin, Lucentis)**

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA) ist ein künstlich hergestellter, monoklonaler Antikörper, der den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) hemmt. VEGF ist ein wichtiger Botenstoff, der den komplexen Signalweg der Angiogenese einleitet und eine starke Zunahme der Gefäßpermeabilität bedingt. Er spielt bei der Regulation sowohl der physiologischen als auch der pathophysiologischen Angiogenese eine große Rolle.

Anti-VEGF als selektiver Antikörper hemmt die Bildung von krankhaften Blutgefäßen und verringert die Gefäßpermeabilität, somit greift er direkt in die pathophysiologische Kaskade der Hämangiome ein. Dieses Verfahren stellt daher eine mögliche, therapeutische Alternative zu den gewebs-destruierenden Verfahren dar.

Anti-VEGF-Präparate können einerseits antiangiogenetisch wirken, auf der anderen Seite haben sie aber auch stark permeabilitätssenkende Eigenschaften. Beide Effekte sind in der Behandlung der exsudativen Aderhauthämangiome erwünscht [52].

### **1.8.8 Beobachtung**

Asymptomatische und außerhalb der Makula gelegene Aderhauthämangiome, die keine subretinale Flüssigkeit aufweisen und den Visus nicht gefährden, können zunächst beobachtet werden [20]. Aufgrund der sehr geringen Visusprognose können subfoveale Hämangiome mit einem seit langem bestehenden, chronischen, zystoiden Makulaödem ebenfalls kontrolliert werden. Eine Behandlung ist nicht angezeigt, wenn sie keine Visusverbesserung erzielt und wenn nicht die Gefahr eines sekundären Neovaskularisationsglaukoms besteht [21].

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Langzeit-Behandlungsergebnissen von Aderhauthämangiomen nach Protonenbestrahlung. Ziel dieser Arbeit ist es, die Effizienz und Wirksamkeit der Protonentherapie von gutartigen Aderhauthämangiomen in Hinblick auf die Visusentwicklung, die Tumorregression sowie strahlenbedingte Komplikationen, insbesondere die Strahlenretinopathie, zu untersuchen.

Da es sich um einen gutartigen Tumor handelt, herrscht generell der Konsens, dass lediglich symptomatische Aderhauthämangiome behandelt werden sollten. Das vorrangige Ziel sollte hierbei die Stabilisierung und falls möglich die Wiederherstellung der ursprünglichen Sehschärfe sein. Desweiteren sollten die Symptome für den Patienten bestmöglich minimiert werden. Unbehandelte, „aktive“ Hämangiome können im Endstadium zum Verlust des Auges führen. Es gilt also, die Exsudation zu unterbinden.

Bei der Protonentherapie handelt es im Vergleich zu den bisherigen Therapieverfahren um eine deutlich zeit- und kostenaufwändigere Behandlung. Dieser Aufwand muss sich durch gute funktionelle und therapeutische Resultate bezahlt machen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Design**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Eingeschlossen wurden 55 konsekutive Patienten mit einem Aderhauthämangiom (50 umschriebene Hämangiome und 5 diffuse Hämangiome bei Sturge-Weber-Syndrom), die im Zeitraum von September 1998 bis September 2010 in Zusammenarbeit der Augenklinik der Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF) mit der Berlin Augentumorthherapie der Charité, dem Helmholtz- Zentrum Berlin, eine Protonentherapie erhielten. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Auswertungen der Patientenakten der Augenklinik, Operationsberichten, Arztbriefen und den Bestrahlungsplänen.

#### **3.2 Diagnosesicherung**

Vor der Bestrahlung wurden bei den Patienten zur Sicherung der Diagnose und der Therapieindikation folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus beider Augen anhand einer dezimalen Skala (5 Meter Projektion; 1 Meter Tafelvisus der Firma Okulus bei deutlich reduziertem Visus)
- Prüfung des afferenten Pupillendefektes
- Spaltlampenmikroskopie
- Augeninnendruckmessung mittels Goldmann- Applanationstonometrie
- Indirekte Ophthalmoskopie mit Skizzieren des Befundes
- Fotodokumentation des Fundus mittels Funduskamera (Zeiss) und Erstellen einer Composit-Fundusphotographie
- Ultraschallbiomikroskopie mittels A- Scan
- Echographie mittels B- Scan zur Messung der Tumorphöhe sowie der maximalen und minimalen Tumorausdehnung
- Fluoreszenzangiographie
- OCT
- Selten Indozyanidgrünangiographie
- Selten Autofluoreszenz
- Selten MRT

### **3.2.1 Patientendaten**

Es erfolgte die Erfassung der Daten der Allgemeinuntersuchung sowie die für die Bestrahlungsplanung und Prognose wesentlichen Befunde.

Präoperativ waren dafür folgende Angaben wichtig:

- Tumorprominenz in mm
- Maximaler Tumordurchmesser in mm
- Abstand des Tumorrandes von der Papille in mm
- Abstand des Tumorrandes von der Makula in mm
- Lage des Tumors in den einzelnen Quadranten
- Begleitende Netzhautablösung

### **3.2.2 Indikationen zur Durchführung einer Protonentherapie**

- Tumorlage am hinteren Pol
- Zunahme der Exsudation
- Beginn/Zunahme eines nachweisbaren Visusabfalls
- Exsudative Ablatio

### 3.2.3 Visus

Der Visus wird im Folgenden in DIN angegeben, nachdem er zuvor in logMAR errechnet wurde.

**Tabelle 1: Tabelle: Umrechnung der Snellen Visusäquivalente in logMAR und DIN**

(Quelle: Dissertation Natascha Stupp, 2006: „Endotamponade mit schwerem Silikon (Oxane® HD) bei komplizierten Netzhautablösungen: Klinischer Verlauf und histologischer Befund exzidierter Rezidivmembranen“)

<b>logMAR</b>	<b>Visus (10.Wurzel aus 10- Stufen)</b>	<b>Visus (DIN bzw. EN ISO)</b>	<b>MARAN (adjusted meter vision)</b>
2,1	0,008		Lichtschein
2	0,01		Handbewegungen
1,9	0,013		Fingerzählen
1,8	0,016		
1,7	0,02	<b>1/50</b>	
1,6	0,025	<b>1/35</b>	
1,5	0,032	<b>1/30</b>	
1,4	0,04	<b>1/25</b>	
1,3	0,05	<b>0,05</b>	
1,2	0,063	<b>0,063</b>	
1,1	0,08	<b>0,08</b>	
1,0	0,1	<b>0,1</b>	
0,9	0,125	<b>0,125</b>	
0,8	0,16	<b>0,16</b>	
0,7	0,2	<b>0,2</b>	
0,6	0,25	<b>0,25</b>	
0,5	0,32	<b>0,32</b>	
0,4	0,4	<b>0,4</b>	
0,3	0,5	<b>0,5</b>	
0,2	0,63	<b>0,63</b>	
0,1	0,8	<b>0,8</b>	
0	1,0	<b>1,0</b>	



### 3.2.4 Tumorgrößeneinteilung

Die Tumore wurden anhand ihrer Prominenz in zwei Gruppen eingeteilt. Als kleine Tumore definierten wir Tumore mit einer Tumorprominenz  $\leq 3,5$  mm. Unter großen Tumoren verstanden wir Tumore mit einer Prominenz  $>3,5$  mm und  $\leq 7,0$  mm.

Es wurden nicht die Kriterien der „Collaborative Ocular Melanoma Study“ (COMS- Study, 1986-1998) verwendet. Bei dieser Arbeit wurden maligne Aderhautmelanome vor einer Jod<sup>125</sup>-Applikator- Bestrahlung in 3 Gruppen eingeteilt, wobei die maximale Tumorprominenz weit über der der gutartigen Hämangiome liegt. Unter großen Tumoren versteht man in der COMS Studie Tumore mit einer max. Prominenz  $> 8$ mm.

**Tabelle 2: Tumorgrößeneinteilung**

Tumorgröße	Prominenz
Klein	$\leq 3,5$ mm
Groß	$>3,5$ mm und $\leq 7,0$ mm

### 3.2.5 Tumorlage in Bezug zur Fovea

Es erfolgte eine genauere Einteilung der Tumorlage im Bereich der Fovea. Dabei unterschieden wir:

- Subfoveal: die Foveola ist betroffen
- Juxtafoveal: die Foveola ist nicht betroffen,  
der Tumor betrifft die Fovea oder grenzt an die Fovea
- Parafoveal : die Fovea ist nicht betroffen

Die sub- und juxtafovealen Tumore haben wir als foveanahe Tumore zusammengefasst. Die parafovealen Tumore entsprechen den foveafernen Tumoren.

### 3.2.6 Tumorlage in Bezug zur Papille

Es erfolgte eine genauere Einteilung der Tumorlage im Bereich der Papille. Dabei unterschieden wir:

- Circumpapillär: der Tumor umfasst die Papille  $>200^\circ$
- Juxtapapillär: der Tumor grenzt an die Papille
- Parapapillär: der Tumor hat keinen Kontakt mit der Papille

Die circumpapillären und juxtapapillären Tumore haben wir als papillennahe Tumore zusammengefasst. Die parapapillären Tumore entsprechen den papillenfernen Tumoren.

### **3.2.7 Strahlenretinopathie**

Nach erfolgter Bestrahlung des Auges können typische Spätfolgen auftreten, die als Strahlenretinopathie bezeichnet werden.

Als Strahlenretinopathie definierten wir das Neuauftreten von:

- Cotton- Wool- Herden
- retinalen Blutungen
- Exsudaten
- Netzhautischämien

Netzhautischämien wurden durch eine Fluoreszeinangiographie diagnostiziert. In seltenen Fällen erfolgte eine zusätzliche ICG- Angiographie.

2004 wurde durch Finger et al eine Klassifikation erstellt, die Finger Classification, welche eine allgemeingültige Definition und Einteilung der Strahlenretinopathie sowie eine Prognose der Visusentwicklung erlaubt.

In unseren Auswertungen richteten wir uns im Wesentlichen nach der Finger Classification von 2004.

**Tabelle 3: „The Finger classification of radiation retinopathie“ (2004)**

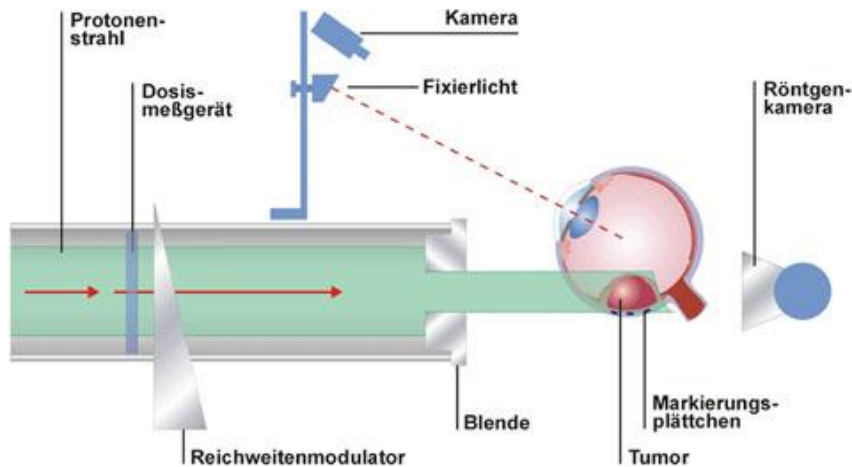
Stadium	Merkmal	Symptome	Lokalisation	Diagnosestellung	Risiko einer Visusverschlechterung
1	Cotton Wool Herde (CWH)	Keine	Extramakulär	Ophthalmoskopie	Mild
	NH-Blutungen	Keine	Extramakulär	Ophthalmoskopie	Mild
	Exsudate	Keine	Extramakulär	Ophthalmoskopie	Mild
	NH-Ischämie (< 5 PD)	Keine	Extramakulär	Fluoreszenzangiographie	Mild
	Retinale Mikroaneurysmen	Keine	Extramakulär	Ophthalmoskopie	Mild
2	Siehe oben	Keine	Makulär	Beides	Moderat
3	Jegliche Kombination siehe oben plus Retinale Neovaskularisation Makulaödem-neu aufgetreten	Visusabfall	Extramakulär Makulär	Fluoreszenzangiographie	Hoch
4	Jegliche Kombination siehe oben plus GK-Blutung Netzhautischämie (> 5PD)	Visusabfall	Glaskörper Extramakulär und Makulär	Ophthalmoskopie Fluoreszenzangiographie	Hoch

### 3.3 Durchführung der Protonentherapie

Für die Behandlung eines Aderhauthämangioms müssen zunächst die Tumorränder operativ mittels röntgendichter Tantalumclips markiert werden. Hierzu wird der Tumor in Vollnarkose durch indirekte Ophthalmoskopie dargestellt und die Tantalumclips, meist 4 Stück, episkleral aufgenäht. So wird das spätere Behandlungsfeld markiert. Intraoperativ werden die Abstände zwischen den einzelnen Clips sowie die Abstände der Tantalum Clips zum Limbus bestimmt und postoperativ mittels Sonographie und Computertomographie kontrolliert. Anhand dieser Vorbereitungen kann ein dreidimensionales Modell des Auges mit exakter Tumorage angefertigt werden. Für gewöhnlich verbleiben die Tantalumclips in ihrer Lage und verursachen in der Regel keine Beschwerden. Die Bestrahlungsplanung erfolgt durchschnittlich 1 bis 2 Wochen nach Aufnähen der Tantalumclips. Hierfür wird zunächst eine individuelle Gesichtsmaske mit Beißblock angefertigt, welche eine genaue Positionierung des Patienten auf dem Behandlungsstuhl ermöglicht und eine weitestgehende Immobilisation des Patienten während der Bestrahlung gewährleistet. Im Anschluss erfolgen Röntgenaufnahmen des Tumorauges, auf welchen die röntgendichten Tantalumclips gut sichtbar sind. Diese sind für die spätere Bestrahlung wichtig, um die mit Hilfe des Eyeplan- Programmes errechnete Sollposition des Augapfels jederzeit mit der tatsächlichen Blickrichtung vergleichen zu können. Anhand aller bisher gewonnenen Daten wird im Anschluss in Zusammenarbeit der Medizinphysiker, der Radioonkologen und der behandelnden Augenärzte mit Hilfe des Eyeplan-Programmes ein Computerprogramm des Tumorauges erstellt, welches die Grundlage für die optimale Tumorbestrahlung darstellt. Hierbei sind die Festlegung der Bestrahlungsposition des Patienten, die Reichweite und die Bestrahlungsrichtung des Protonenstrahles essentiell, um eine gleichmäßige Bestrahlung des Tumors mit größtmöglicher Schonung aller strahlensensibler Strukturen des Auges, wie Linse, Makula und Sehnerv zu gewährleisten. Ein weiterer Vorbereitungstag ist notwendig, um die berechnete, theoretische Bestrahlungsposition auf ihre Durchführbarkeit hin zu überprüfen. Es erfolgt eine „Generalprobe“, welche noch notwendige Korrekturen am Bestrahlungsplan zulässt. Stimmen alle Daten und Einstellungen für eine optimale Bestrahlung überein, so werden diese Daten gespeichert, wie zum Beispiel die Position des Behandlungsstuhls und die Patientenlagerung, und im Anschluss die Messingblende angefertigt.

Der Vorbereitungsphase folgt ca. 1 Woche später die eigentliche Protonenbestrahlung, welche an 4 aufeinanderfolgenden Tagen stattfindet. Pro Tag erhält der Patient eine fraktionierte Dosis von 5 Gy, so dass nach 4 Tagen das Zielvolumen von 20 Gy erreicht ist. Der Patient wird mit Hilfe der gespeicherten Einstellwerte auf dem Behandlungsstuhl positioniert. Mittels der errechneten Sollposition wird kontrolliert, ob sich der Patient im optimalen Strahlenfeld befindet. Eingesetzte Lidhalter verhindern die Bestrahlung der Lider sowie ein Blinzeln. Während der Bestrahlung muss der Patient ununterbrochen ein Fixierlicht betrachten. Während der gesamten Bestrahlung, welche ca. 30 Sekunden dauert, wird die tatsächliche Position des zu bestrahlen-

den Auges in Bezug zum Protonenstrahl kontrolliert, so dass bei Lageveränderung z.B. durch einen Blickwechsel die Bestrahlung sofort unterbrochen werden kann.



**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Protonenbestrahlung (Quelle: Internetseite des Helmholtz- Zentrums, [www.hzb.de](http://www.hzb.de))**

### 3.4 Statistische Analyse

Ausgewertet wurden die Tumorage, die Tumorregression, der Visusverlauf sowie postoperative Komplikationen, insbesondere das Auftreten einer Strahlenretinopathie.

Die Untersuchungsergebnisse wurden in ein standardisiertes Computerprogramm eingegeben. Die erhobenen Daten wurden im „Microsoft® Office Excel Programm“ numerisch kodiert eingegeben und anschließend mithilfe des SPSS (Statistical Package for Social Sciences)-Auswertungsprogramms Version 20.0 für Windows statistisch ausgewertet.

Es erfolgte die Erstellung von Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier und Visuskorrelationen nach Pearson.

Für die Erstellung von Kaplan Meier Analysen wurde auf den Log-Rang-Test (engl. Log- rank) zurückgegriffen, welcher sich wiederum des Mantel-Cox- Verfahrens bedient.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ausgangsdaten

Es wurde die Protonenbestrahlung von Aderhauthämangiomen im Zeitraum von 09/1998 bis 09/2010 retrospektiv untersucht. Der Stichtag für das Untersuchungsende der Nachbeobachtungen war der 31.12.2010.

In den Jahren 2006 und 2007 fand keine Protonenbestrahlung von Aderhauthämangiomen statt. Aufgrund dessen ergaben sich zwei Bestrahlungsperioden: eingeteilt in Periode 1 vor 2006 und Periode 2 nach 2007. Periode 1 beinhaltete 60% des Gesamtkollektives (n=33), Periode 2 beinhaltete 40% (n= 22). Im Wesentlichen unterschieden sich beide Gruppen in der Nachbeobachtungszeit. Diese betrug in Periode 1 im Mittel 118,9 Monate und in Periode 2 durchschnittlich 16,4 Monate. Aufgrund der Übereinstimmung der Grunddaten (Alter, Tumorumfang, Tumorprominenz, Tumorbasis, Abstand zu Papille und Fovea) wurde im Folgenden auf die Unterscheidung beider Kollektive verzichtet, Periode 1 und Periode 2 wurden als ein Kollektiv angesehen und ausgewertet.

**Tabelle 4: Periode 1 (1998- 2005) und Periode 2 (2008- 2010) im Vergleich**

1. Periode 1998- 2005			Zeit	Alter	Tumorumf.	Prom.	Tumorbasis	Abstand	Abstand
			seit PT (Mon.)	(Jahre)	(mm <sup>3</sup> )	(mm)	(mm)	Papille (mm)	Fovea (mm)
Anzahl (n)	Gültig		33	33	33	33	33	33	33
	Fehlend		0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert			118,9	49,0	133,3	3,6	9,3	1,5	1,1
Minimum			68,9	20,4	17,0	1,8	3,5	0,0	0,0
Maximum			147,8	70,6	508,0	6,3	15,0	6,9	4,6
Standardabw.			±22,1	±11,6	±110,7	±1,1	±2,4	±2,2	±1,5
2. Periode 2008- 2010			Zeit	Alter	Tumorumf.	Prom.	Tumorbasis	Abstand	Abstand
			seit PT (Mon.)	(Jahre)	(mm <sup>3</sup> )	(mm)	(mm)	Papille (mm)	Fovea (mm)
Anzahl (n)	Gültig		22	22	22	22	22	22	22
	Fehlend		0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert			16,4	48,8	181,3	3,4	11,0	2,1	1,0
Minimum			3,3	21,8	33,0	1,9	7,3	0,0	0,0
Maximum			33,7	80,2	781,0	6,7	19,6	8,9	4,8
Standardabw.			±8,6	±17,4	±181,3	±1,2	±3,3	±2,3	±1,5

#### 4.1.1 Demographische Daten

Von den 55 an der Studie teilnehmenden Patienten waren 21 Frauen und 34 Männer.

**Tabelle 5: Patientenkollektiv**

	Patientenzahl	Prozent %
Männer	34	61,82
Frauen	21	38,18
Gesamt	55	100

Zu Beginn der Behandlung betrug das Patientenalter im Mittel 48,9 Jahre. Der jüngste Patient war 20,4, der älteste 80,2 Jahre alt.

**Tabelle 6: Patientenalter zum Zeitpunkt der Clip- OP**

Patientenalter	Jahre
Median	49,4
Mittelwert	48,9
Minimum	20,4
Maximum	80,2
Standardabweichung	±14,0

#### 4.1.2 Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der primären Therapie

Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose Aderhauthämangiom und dem Beginn der primären Therapie (Protonenbestrahlung **oder** eine andere Vortherapie) lag im Median bei 1,5 Monaten. Dies beinhaltet das Gesamtkollektiv aller 55 Patienten.

Bei Patienten, die als primäre Therapie eine Protonenbestrahlung erhielten, zählt das Datum der Clip-Operation als Zeitpunkt der Erstbehandlung und nicht der Beginn der Protonenbestrahlung.

**Tabelle 7: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und primärer Therapie (n=55)**

	Monate
Median	1,5
Mittelwert	7,4
Minimum	0,2
Maximum	92,5
Standardabweichung	±16,7

Im Median betrug der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Protonentherapie 1,6 Monate. Hierzu zählen nicht die Patienten, die vor der Protonentherapie bereits eine andere Vortherapie erhielten. In diese Gruppe wurde auch der Patient eingeschlossen, der im Rahmen der Clip-Operation eine intravitreale Avastininjektion erhielt.

**Tabelle 8: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Protonentherapie (n= 47)**

	Monate
Median	1,6
Mittelwert	8,3
Minimum	0,2
Maximum	92,5
Standardabweichung	±18,2

Die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und der primären Therapie, die vor der Protonentherapie durchgeführt wurde betrug im Median 2,5 Monate.

In diese Rechnung haben wir nicht die Patientin mit einbezogen, die bei V.a. eine Chorioretinitis eine intravitreale Triamcinoloninjektion erhielt, da die Diagnosestellung erst nach dieser Therapie erfolgte und sich somit ein negativer Wert für den Zeitraum ergeben würde. Dies hätte zu einer Verzerrung der Werte geführt.

**Tabelle 9: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Vortherapie (n=7)**

	Monate
Median	2,5
Mittelwert	2,2
Minimum	0,3
Maximum	3,3
Standardabweichung	±1,2

Von den insgesamt 8 Patienten, die eine Vortherapie erhielten, lag der Zeitraum zwischen der primären Therapie und der Protonenbestrahlung im Median bei 24,1 Monaten. Der Patient, der im Rahmen der Clip-Operation eine intravitreale Avastingabe erhielt, wurde an dieser Stelle nicht einbezogen.

**Tabelle 10: Zeitraum zwischen Vortherapie und Protonenbestrahlung (n=8)**

	Monate
Median	24,1
Mittelwert	38,5
Minimum	2,4
Maximum	100
Standardabweichung	±36,9



### 4.1.3 Nachsorge

Die geplanten Folgeuntersuchungen nach erfolgter Protonenbestrahlung fanden in den ersten 2 Jahren durchschnittlich alle 4,9 bis 9,1 Monate statt, später in größeren Abständen etwa alle 11,3 bis 16,5 Monate. Regelmäßige Untersuchungsabstände konnten nicht eingehalten werden, da die Patienten aus ganz Deutschland anreisen mussten.

**Tabelle 11: geplante durchschnittliche Intervalle zur Nachsorge**

	Nach Protonen	Im 1. Jahr	Im 2. Jahr	Im 3. Jahr	Im 5. Jahr	Im 6. Jahr	Im 7. Jahr	Im 8. Jahr	Im 9. Jahr
<b>Monate</b>	<b>4,9</b>	<b>6,3</b>	<b>9,1</b>	<b>11,3</b>	<b>13,2</b>	<b>18,2</b>	<b>10,6</b>	<b>16,5</b>	<b>10,9</b>

Bis zum Ende unserer Datenerfassung am 31.12.2010 befanden sich 28 Patienten (50,9%) in unserer Nachsorge, 13 Patienten (23,6%) wurden bis zu diesem Zeitpunkt aus unserer Nachsorge entlassen und befinden sich in externen Nachsorgen. Bei 14 Patienten (25,5%) kam es zu einem Nachsorgeabbruch ohne Mitteilung.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 49,2 Monate, die kürzeste Nachbeobachtungszeit lag bei 3 Monaten, da die letzte Protonenbestrahlung im September 2011 durchgeführt wurde und somit 3 Monate vor Abschluss unserer Daten am 31.12.2010 stattfand. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 131,8 Monate.

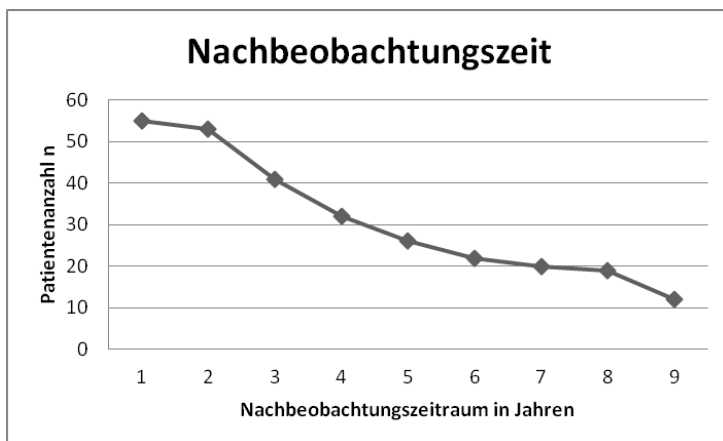
**Tabelle 12: Nachbeobachtungszeit seit erfolgter Protonenbestrahlung**

Nachbeobachtungszeit	Monate
Median	33,4
Mittelwert	49,2
Minimum	3,0
Maximum	131,8
Standardabweichung	± 40,4

Ein Jahr nach Protonentherapie befanden sich 96,4% (n=53) der bestrahlten Patienten in unserer Nachsorge. Im zweiten Jahr waren es 74,5% (n=41), im dritten 58,2% (n=32) und im vierten Jahr 47,2% (n= 26). Im fünften Jahr nach erfolgter Behandlung wurden noch 40,9% (n=22) der Patienten bei uns nachbeobachtet. Im sechsten Jahr 36,3% (n=20) und im siebten Jahr 34,5% (n=19). Vom achten bis zum zehnten Jahr befanden sich 21,8 % (n=12) der Patienten in unserer Nachbeobachtung.

**Tabelle 13: Patienten in Therapie/ Nachsorge**

Pat. in Therapie/ Nachsorge	Vor Protonen	0 bis <1 J.	1 bis <2 J.	2 bis <3 J.	3 bis <4 J.	4 bis <5 J.	5 bis <6 J.	6 bis <7 J.	8 bis 10 J.
<b>Gesamt</b>	<b>55</b>	<b>53</b> <b>(96,4%)</b>	<b>41</b> <b>(74,5%)</b>	<b>32</b> <b>(58,2%)</b>	<b>26</b> <b>(47,2%)</b>	<b>22</b> <b>(40,9%)</b>	<b>20</b> <b>(36,3%)</b>	<b>19</b> <b>(34,5%)</b>	<b>12</b> <b>(21,8%)</b>
1.Periode (1998-2005)	33	33 (100%)	33 (100%)	29 (87,9%)	26 (78,9%)	22 (66,7%)	20 (60,6%)	19 (57,6%)	12 (36,4%)
2.Periode (2008-2010)	22	20 (90,9%)	8 (36,4%)	3 (9,1%)	0	0	0	0	0
Foveanah	31	30 (96,8%)	22 (71,0%)	17 (54,8%)	16 (51,6%)	14 (45,2%)	13 (41,9%)	13 (41,9%)	11 (35,5%)
Foveafem	24	23 (95,8%)	19 (79,2%)	15 (62,5%)	10 (41,7%)	8 (33,3%)	7 (29,2%)	6 (25,0%)	1 (4,2%)
Papillennah	26	26 (100%)	21 (80,8%)	17 (65,4%)	14 (53,8%)	10 (38,5%)	10 (38,5%)	9 (34,6%)	6 (23,1%)
Papillenfem	29	27 (93,1%)	20 (69,0%)	15 (51,7%)	12 (41,4%)	12 (41,4%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)	6 (20,7%)



**Abbildung 10: Nachbeobachtungszeitraum nach Protonentherapie**

#### 4.1.4 Ausgangsdaten für das Auge

Es wurden 24 rechte Augen (43,6%) und 31 linke Augen (56,4%) untersucht.

87,3 % der Patienten (n= 48) gaben bei Erstvorstellung Symptome an. Zu diesen zählen ein Visusabfall, Metamorphopsien, Lichtblitze, Flimmern, Skotome oder eine Hyperopisierung.

**Tabelle 14: Symptome bei Erstdiagnose**

	Anzahl n	Prozent %
Symptome	48	87,3
Keine Symptome	7	12,7
Gesamt	55	100

Bei Erstvorstellung erhielten alle Patienten (n=55) sowohl eine Ophthalmoskopie als auch eine Sonographie. Bei 90,9% der Patienten (n=50) wurde eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Bei 18 Patienten (32,7%) wurde zusätzlich eine OCT Untersuchung veranlasst. Eine ICG-Angiographie wurde bei 11 Patienten (20%) und eine Autofluoreszenz bei 4 Patienten (7,3%) durchgeführt.

Bei Erstvorstellung wiesen vor Protonentherapie 85,5% (n= 47) der Patienten eine Tumorexudation auf. Bei 21,8% (n=12) betraf diese die Makula.

38,2 % der Augen (n=21) hatten eine exsudative Begleitablatio, welche bei 12,7% (n=7) die Makula betraf. Periphere Ödeme zeigten sich bei 67,3% (n=37), ein Makulaödem bei 56,4% (n=31).

16 Patienten wiesen eine Cataract vor Protonenbestrahlung auf, bei 5 Patienten war eine IOL vorhanden.

Vor Protonenbehandlung zeigte kein Patient eine retinale Ischämie, eine Rubeosis oder Cotton wool Herde.

Tabelle 15: Ausgangsdaten für das Auge vor Clip OP.

Ausgangsdaten	Anzahl n	Prozent %
<i>Tumorexsudation</i>		
Peripher	47	85,5
Makulär	12	21,8
<i>Ödeme</i>		
Peripher	37	67,3
Makulär	31	56,4
<i>Ablatio</i>		
Peripher	21	38,2
Makulär	7	12,7
<i>Blutungen</i>		
Peripher	6	10,9
Makulär	0	0
Ischämie	0	0
Cotton Wool Herde	0	0
Rubeosis	0	0
Cataract	16	29,1 9,1
Pseudophakie	5	

Bei 83,7% der Patienten (n=46) handelte es sich bei der Protonentherapie um eine Primärtherapie, 14,5 % (n=8) hatten zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine andere Therapie erhalten und bei 1,8% (n=1) wurde die Protonentherapie als eine Kombinationstherapie durchgeführt. Hier wurde am betroffenen Auge einen Tag nach der Clip Operation Avastin intravitreal gespritzt (1,25 mg). Es handelte sich um ein parafoveales, parapapilläres Aderhauthämangiom mit einer exsudativen Begleitablatio und einem Makulaödem. Bei einem Visus von 0,4 bestand seit 2 Wochen eine Sehverschlechterung mit Hyperopisierung.

**Tabelle 16: Primärtherapie, Rezidivbehandlung und Kombinationstherapie**

	Patientenanzahl n	Prozent %
Primärtherapie	46	83,7
Rezidivbehandlung	8	14,5
Kombinationstherapie	1	1,8

Im Folgenden werden in Kürze die vor der Protonentherapie extern oder in unserer Klinik bereits durchgeführten Therapien erläutert.

Bei einer Patientin war 10 Monate vor Protonenbestrahlung eine linsenschonende, perkutane Bestrahlung mit insgesamt 20 Gy (5x2 Gray pro Woche) durchgeführt worden. Der Tumor des linken Auges lag am temporal oberen Gefäßbogen, umgeben von einer exsudativen Begleitablatio. Symptome im Sinne von Metamorphopsien und einem Visusabfall auf 0,5 bestanden seit ca. 4 Monaten. 9 Monate nach der primären Bestrahlung kam es bei fehlender Regression zu einem Visusabfall auf 0,06, so dass die Indikation für eine Protonentherapie gestellt wurde.

Bei einer Patientin bestand extern zunächst der Verdacht auf eine Chorioretinitis mit umschriebener Begleitablatio am besseren Auge (anderes Auge: Schielamblyopie, Visus 0,05). Da sich der Befund unter systemischer Cortisongabe besserte, erhielt die Patientin 6 Monate nach Auftreten der Symptome extern eine intravitreale Triamcinolongabe. Der Visus hielt sich für ca. 8 Wochen stabil, bis es zu einem erneuten Visusabfall kam. Daraufhin zeigte ein extern durchgeführtes MRT eine Raumforderung des betroffenen Auges, so dass uns die Patientin zur Mitbeurteilung vorgestellt wurde. Wir diagnostizierten ein oberhalb der Papille gelegenes Aderhauthämangiom. Der Visus betrug 1/35, es bestand ein Makulaödem sowie eine exsudative Begleitablatio. Wir stellten die Indikation für eine Protonentherapie.

6 Patienten erhielten zuvor eine Therapie mittels PDT, ein Patient wurde zuvor einmal mit einer PDT behandelt, 2 Patienten zweimal und ein Patient dreimal. Durchschnittlich betrug der Zeitpunkt zwischen der Erstdiagnose Aderhauthämangiom und der ersten PDT bei diesen 6 Patienten 2 Monate (Minimum: 0,3 Monate; Maximum: 3,3 Monate).

Bei einem Patienten mit einem Aderhauthämangiom am nasal oberen Gefäßbogen des linken Auges bestanden seit 3 Monaten Gesichtsfeldeinschränkungen, der Visus betrug am betroffenen Auge 0,8 (RA: 1,0) und es bestand eine exsudative Begleitablatio unten. Es erfolgte die 1.PDT. 4 Monate später war der Visus bei rückläufiger Tumorexsudation auf 20/20 angestiegen. 32 Monate nach der 1.PDT kam es zu einem Visusabfall auf 0,4 mit einer Hyperopisierung. Es zeigte sich eine ausgeprägte Leckage mit exsudativer Abhebung der Makula, woraufhin wir eine Protonentherapie durchführten.

Im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes war bei einem Patienten seit 2000 ein Aderhauthämangiom bekannt. In den Jahren 2000 und 2001 war extern eine PDT durchgeführt worden. 2008 wurde uns der Patient erstmals mit v.a. eine Tumorgrößenzunahme vorgestellt. Es zeigte sich am linken Auge ein die Makula erfassendes Aderhauthämangiom im Bereich des unteren Gefäßbogens mit einer serösen Netzhautabhebung über dem Tumor. Desweiteren fanden sich eine sekundäre Makulopathie und ein pigmentierter Macular Puckers auf der Netzhautoberfläche. Der Visus betrug 1/25. Es erfolgte eine Protonenbestrahlung.

Bei einem Patienten bestand aufgrund eines Aderhauthämangioms seit ca. 6 Monaten eine Visusminderung (Visus. RA: 1,0; LA: 0,6). Der Tumor lag temporal der Makula mit einer Ausdehnung bis zur Fovea sowie einer exsudativen Begleitablatio unten. Darüber hinaus fanden sich Pigmentepithel Veränderungen im temporalen Tumoranteil sowie eine epiretinalen Gliose mit Traktion (max.Tumorprominenz: 4,2 mm). Der Patient erhielt bei uns primär eine PDT (5,25 ml Verteporfin; 600ml/h. 125s, 698nm Diodenlaser, 75J/cm<sup>2</sup>, Spotgröße 520µm). In den ersten Monaten kam es zu einem Visusanstieg auf 20/20, nach 18 Monaten folgte eine erneute Zunahme der Exsudation mit Metamorphopsien, so dass eine erneute PDT durchgeführt wurde (Paintbrushtechnik: 5,25 ml Verteporfin; 600ml/h, Lichtexposition 125 s mit dem 698nm Diodenlaser, 75J/ cm<sup>2</sup>, Spotgröße 4200µm). Nach 3 Jahren und 3 Monaten kam es zu einer erneuten Zunahme der Exsudation mit einem Visusabfall auf 0,16, so dass wir die Indikation zur Protonentherapie stellten.

Im Juli 2009 wurde uns erstmalig ein Patient mit einer Sehverschlechterung bei bekanntem Aderhauthämangiom der rechten Auges am temporal oberen Gefäßbogens vorgestellt (Visus 1/35). Extern war im November 2008 sowie im Januar und April 2009 eine PDT durchgeführt worden. Bei noch deutlicher Tumorexsudation mit subretinaler Flüssigkeit und einer unveränderten Tumorprominenz wurde eine Protonentherapie durchgeführt.

**Tabelle 17: Vortherapie**

	Anzahl n	Prozent %	Abstand Vorbehandlung zu Protonentherapie
Gesamtes Patientenkollektiv	55	100	
Vorbehandlung:			
Teletherapie (20 Gray)	1	1,82	10 Monate
Triamcinolon intravitreal	1	1,82	2 Monate
PDT	6	10,91	49,2 Monate
Avastin intravitreal	1	1,82	Im Rahmen der Clip OP
Gesamt	9	16,36	

## 4.2 Tumorcharakteristika

Bei den insgesamt 55 Hämangiomen handelte es sich im Einzelnen um:

- 50 umschriebene Hämangiome
- 5 diffuse Hämangiome bei einem Sturge-Weber-Syndrom

### 4.2.1 Tumorprominenz vor Protonenbestrahlung

Die durchschnittliche Tumorprominenz lag bei 3,5 mm. Die minimale Prominenz betrug 1,8 mm, die maximale 6,7 mm. Bei 30 Patienten (54,5%) handelte es sich nach unserer Definition um einen kleinen Tumor ( $\leq 3,5$  mm) und bei 25 Patienten (45,5%) um einen großen Tumor ( $>3,5$  mm und  $\leq 7,0$  mm).

**Tabelle 18: Tumorprominenz vor Clip- OP**

Tumorprominenz	mm
Median	3,3
Mittelwert	3,5
Minimum	1,8
Maximum	6,7
Standardabweichung	$\pm 1,1$

#### 4.2.2 Tumorbasis

Die Tumorbasis betrug im Mittel 9,9 mm. Die minimale Tumorbasis betrug 3,5 mm, die maximale 19,6 mm.

**Tabelle 19: Tumorbasis vor Clip- OP**

Tumorbasis	mm
Median	9,5
Mittelwert	9,9
Minimum	3,5
Maximum	19,6
Standardabweichung	±2,9

#### 4.2.3 Tumolvolumen

Das Tumolvolumen betrug im Mittel 152,5 mm<sup>3</sup>. Das minimale Tumolvolumen betrug 17,0 mm<sup>3</sup>, das maximale 781,0 mm<sup>3</sup>.

**Tabelle 20: Tumolvolumen vor Clip- OP**

Tumolvolumen	mm <sup>3</sup>
Median	102,0
Mittelwert	152,5
Minimum	17,0
Maximum	781,0
Standardabweichung	±143,6

#### 4.2.4 Tumurlage

Die Tumore verteilen sich im Augenhintergrund gleichmäßig am hinteren Pol. Zur weiteren Einteilung wurde die Häufigkeit der Tumore in den einzelnen Quadranten (temporal oben, temporal unten, nasal oben, nasal unten) untersucht. Hierbei erfolgte die Zuordnung in einen Quadranten, wenn sich in diesem mehr als 50% der Tumorbasis befanden. Sowohl am rechten als auch am linken Auge lagen über die Hälfte der Tumore im temporalen Bereich des hinteren Pols, also makulanah. Insgesamt befanden sich 30,9% (n= 17) temporal oben, 43,6% (n=24) temporal unten, 9,1% (n=5) nasal oben und 16,4% (n=9) nasal unten.

**Tabelle 21: Tumorfrequenz in den einzelnen Quadranten (rechte Augen, n= 24)**

Quadrant	Anzahl n	Prozent %
Temporal oben	5	20,8
Temporal unten	15	62,5
Nasal oben	4	16,7
Nasal unten	0	0
Gesamt	24	100,0



**Tabelle 22: Tumorfrequenz in den einzelnen Quadranten (linke Augen, n= 31)**

Quadrant	Anzahl n	Prozent %
Temporal oben	12	38,7
Temporal unten	9	29
Nasal oben	1	3,2
Nasal unten	9	29
Gesamt	31	100,0

### **Tumorage in Bezug zu Makula und Papille**

Auffällig ist die clusterartige Anhäufung der Aderhauthämangiome im Bereich der Makula und der Papille. Aus diesem Grund wurde hauptsächlich die Tumorage in Bezug zu den strahlenempfindlichen Strukturen Makula und Papille untersucht.

### **Tumorabstand zur Makula**

Der Abstand des Tumorrandes bis zur Makula betrug im Mittel 1,04 mm, der maximale Wert lag bei 5 mm.

**Tabelle 23: Abstand zentraler Tumorrand zur Makula**

Abstand	mm
Median	0,0
Mittelwert	1,04
Minimum	0,0
Maximum	5,0
Standardabweichung	±1,5

### **Tumorabstand zur Papille**

Im Mittel betrug der Abstand des zentralen Tumorrandes zur Papille 1,74 mm, der kürzeste Abstand betrug 0 mm, der größte 8,9 mm.

**Tabelle 24: Abstand zentraler Tumorrand zur Papille**

Abstand	mm
Median	0,5
Mittelwert	1,74
Minimum	0,0
Maximum	8,9
Standardabweichung	±2,2

#### 4.2.5 Tumorlage in Bezug zur Fovea

Die sub- und juxtafovealen Tumore haben wir als foveanahe Tumore zusammengefasst. Diese fanden sich bei 31 Patienten (56,4%), Die parafovealen Tumore entsprechen den foveafernen Tumoren und waren bei 24 Patienten (43,6%) zu finden.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem foveanahen Tumor betrug 47 Jahre, der jüngste Patient war 21,8 Jahre alt, der älteste 79,1. Die Tumorprominenz der foveanahen Tumore lag durchschnittlich bei 3,7 mm, die kleinste Tumorprominenz lag bei 1,9 mm, die größte Tumorprominenz bei 6,7 mm Die Tumorbasis der foveanahen Aderhauthämangiome betrug im Mittel 10,3 mm, minimal 3,5 mm und maximal 19,6 mm. Das Tumolvolumen lag im Mittel bei 175,6 mm<sup>3</sup>, das kleinste Volumen lag bei 17,0 mm<sup>3</sup>, das größte bei 781,0 mm<sup>3</sup>. Im Mittel lagen die foveanahen Tumore 1,5 mm von der Papille entfernt. Der minimale Abstand zur Papille maß 0 mm, der maximale 4,3 mm.

Das Durchschnittsalter bei den foveafernen Tumoren lag bei 51,4 Jahren, der jüngste Patient war 20,4 Jahre alt, der älteste 80,2. Die mittlere Tumorprominenz in dieser Gruppe betrug 3,3 mm, die kleinste Prominenz betrug 1,8 mm, die größte 6,3 mm. Als durchschnittliche Tumorbasis wurde ein Wert von 9,5 mm ermittelt. Als kleinste Tumorbasis fand sich ein Wert von 6,0 mm, als größte ein Wert von 13,9 mm. Im Durchschnitt betrug das Tumolvolumen 122,6 mm<sup>3</sup>, mit einem Minimum von 28,0 mm<sup>3</sup> und einem Maximum von 508,0 mm<sup>3</sup>. Bei den foveafernen Tumoren betrug der mittlere Abstand zur Papille 2,1 mm, der kleinste Abstand lag bei 0 mm, der größte bei 8,9 mm. Der durchschnittliche Abstand zur Fovea lag bei den foveafernen Tumoren bei 2,4 mm, der minimale Abstand lag bei 0,5 mm, der maximale bei 4,8 mm.

**Tabelle 25: Fovanahe (subfoveal und juxtafoveal) und foveaferne (parafoveal) Lage**

Foveanah			Zeit seit PT (Mon.)	Alter (Jahre)	Tumorvol. (mm <sup>3</sup> )	Prom. (mm)	Tumorbasis (mm)	Abstand Papille (mm)	Abstand Fovea (mm)
Anzahl n	Gültig		31	31	31	31	31	31	31
	Fehlend		0	0	0	0	0	0	0
Median			110,7	47,0	113,0	3,6	9,6	1,5	0,0
Mittelwert			80,1	47,0	175,6	3,7	10,3	1,5	
Minimum			3,3	21,8	17,0	1,9	3,5	0,0	
Maximum			147,8	79,1	781,0	6,7	19,6	4,3	
Standardabw.			±57,0	±13,7	±168,3	±1,1	±3,5	±1,5	

Foveafern			Zeit seit PT (Mon.)	Alter (Jahre)	Tumorvol. (mm <sup>3</sup> )	Prom. (mm)	Tumorbasis (mm)	Abstand Papille (mm)	Abstand Fovea (mm)
Anzahl n	Gültig		24	24	24	24	24	24	24
	Fehlend		0	0	0	0	0	0	0
Median			76,0	50,8	97,5	3,3	9,4	0,0	2,1
Mittelwert			74,9	51,4	122,6	3,3	9,5	2,1	2,4
Minimum			8,6	20,4	28,0	1,8	6,0	0,0	0,5
Maximum			145,7	80,2	508,0	6,3	13,9	8,9	4,8
Standardabw.			±50,3	±14,3	±98,9	±1,1	±2,0	±2,9	±1,3

#### 4.2.6 Tumurlage in Bezug zur Papille

Es fanden sich 8 circumpapilläre (14,5%), 18 juxtapapilläre (32,7%) und 29 parapapilläre (52,7%) Aderhauthämangiome. Die Bestrahlungsdosis ist bei den circumpapillären- und juxtapapillären Tumoren im Wesentlichen gleich, so dass wir diese beiden Gruppen für die weiteren Auswertungen als papillennahe Tumore zusammengefasst haben.

Patienten mit einem papillennahen Tumor (47,2%; n= 26) waren durchschnittlich 49,5 Jahre alt, der jüngste Patient war 26,8, der älteste 74,1 Jahre alt. Durchschnittlich betrug das Tumorumfugen hier

114,1 mm<sup>3</sup>, im Minimum 17,0 mm<sup>3</sup> und maximal 386,0 mm<sup>3</sup>. Die Tumorprominenz lag im Mittel bei 3,3 mm, das Minimum betrug 1,8mm, das Maximum der Prominenz 4,9 mm. Die papillennahen Tumore wiesen eine mittlere Tumorbasis von 9 mm auf, minimal betrug sie 3,5 mm und maximal 15 mm. Der durchschnittliche Abstand zur Fovea lag bei 1,5 mm, der kleinste Abstand lag bei 0 mm, der größte bei 4,6 mm.

Bei den papillenfernen Tumoren lag das Durchschnittsalter bei 48,4 Jahren, der jüngste Patient war 20,4 Jahre alt, der älteste 80,2 Jahre alt. Das Tumorumfugen betrug in dieser Gruppe 186,9 mm<sup>3</sup>, das Minimum betrug 42,0 mm<sup>3</sup>, das Maximum 781,0 mm<sup>3</sup>. Die mittlere Tumorprominenz lag in dieser Gruppe bei 3,7 mm, die kleinste Prominenz maß 1,9 mm, die größte 6,7 mm.

Durchschnittlich betrug die Tumorbasis 10,8 mm, das Minimum lag hier bei 6,5 mm, das Maximum bei 19,6 mm. Der Abstand zur Papille betrug bei den papillenfernen Tumoren 3,3 mm, der

## Ergebnisse

kleinste Abstand betrug 0 mm, der größte 8,9 mm. Zur Fovea lag der durchschnittliche Abstand bei 0,6 mm, minimal bei 0 mm und maximal bei 4,8 mm.

Tabelle 26: Papillennahe (circum- und juxtapapilläre )und papillenferne (parapapilläre) Lage

Papillennah			Zeit seit PT (Mon.)	Alter (Jahre)	Tumorvol. (mm <sup>3</sup> )	Prom. (mm)	Tumorbasis (mm)	Abstand Papille (mm)	Abstand Fovea (mm)
	Anzahl n	Gültig	26	26	26	26	26	26	26
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	Median		110,4	49,7	97,5	3,2	9,3	0	1,4
	Mittelwert		89,1	49,5	114,1	3,3	9,0	0,0	1,5
	Minimum		9,5	26,8	17,0	1,8	3,5	0,0	0,0
	Maximum		143,4	74,1	386,0	4,9	15,0	0,0	4,6
	Standardabw.		±49,4	±11,8	±82,7	±0,9	±2,3	±0,0	±1,6

Papillenfern			Zeit seit PT (Mon.)	Alter (Jahre)	Tumorvol. (mm <sup>3</sup> )	Prom. (mm)	Tumorbasis (mm)	Abstand Papille (mm)	Abstand Fovea (mm)
	Anzahl n	Gültig	29	29	29	29	29	29	29
		Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	Median		33,7	47,5	137,0	3,6	10,3	3,1	0,0
	Mittelwert		67,8	48,4	186,9	3,7	10,8	3,3	0,6
	Minimum		3,3	20,4	42,0	1,9	6,5	0,0	0,0
	Maximum		147,8	80,2	781,0	6,7	19,6	8,9	4,8
	Standardabw.		±56,3	±15,9	±176,2	±1,3	±3,2	±2,1	±1,2

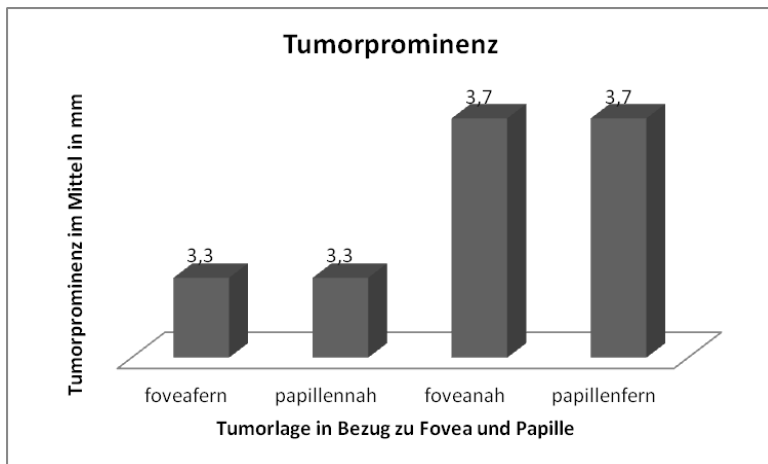


Abbildung 11: Tumorprominenz im Mittel in Abhängigkeit von der Lage

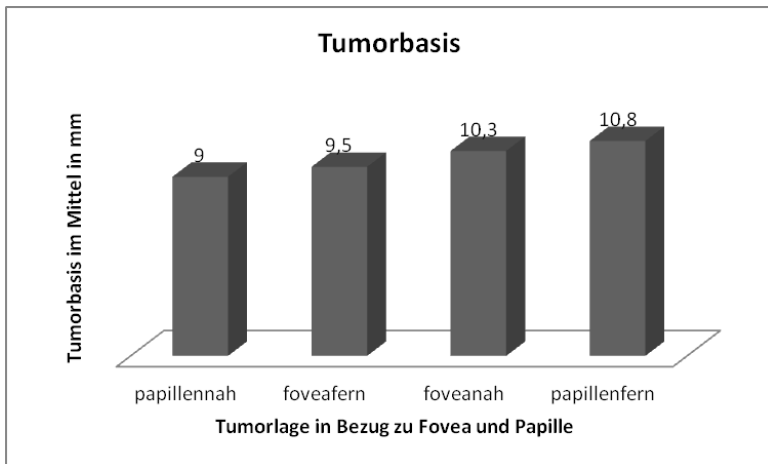


Abbildung 12: Tumorbasis in Abhängigkeit von der Lage

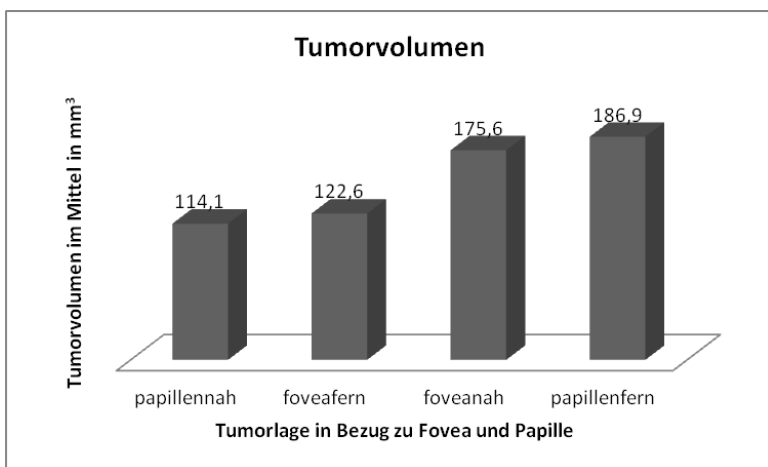


Abbildung 13: Tumorvolumen in Abhängigkeit von der Lage

#### 4.2.7 Tumorlage in Bezug zu Fovea und Papille

In Bezug zu ihrer Lage zu Papille und Fovea finden sich am häufigsten die subfoveal-parapapillären und parafoveal- juxtapapillären Tumore mit einem Anteil von jeweils 21,82 % (n=12). An zweiter Stelle folgen die parafoveal- parapapillären Aderhauthämangiome mit 16,36 % (n=9). Die dritte Stelle nehmen mit 14,55% (n=8) die juxtafoveal- parapapillären Tumore ein.

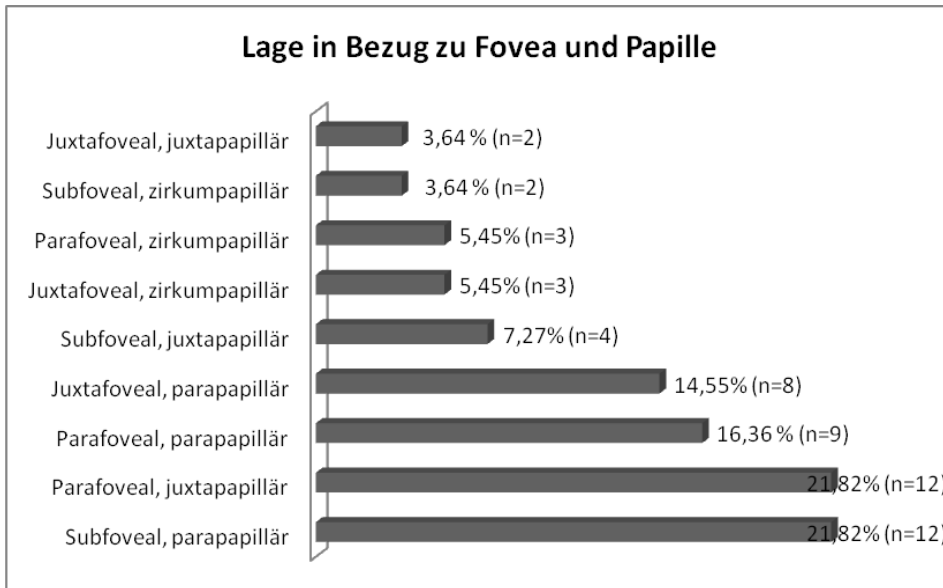


Abbildung 14: Tumorage in Bezug zu Fovea und Papille

#### 4.3 Bestrahlungsdaten

Die Protonenbestrahlung erfolgte ohne Ausnahme an 4 aufeinanderfolgenden Tagen im Helmholtz- Zentrum Berlin. Die maximale Gesamtdosis auf die Tumoroberfläche betrug dabei bei allen Patienten einheitlich 20 Gy.

Bei einer fovea- und papillenfernen Tumorage betrug die mittlere Foveadosis im Median 0 CGE (min.: 0, max.: 9 CGE), die bestrahlte Foveafläche lag im Median bei 7 % (Min.: 0%, Max.: 62%). Sowohl die Papille als auch der Sehnervenverlauf wurde in dieser Gruppe vollständig aus dem Bestrahlungsfeld herausgehalten, so dass die Dosis hier einheitlich 0 CGE betrug.

Tabelle 27: Bestrahlungsdaten, Zielvolumen: fovea- und papillenfern, gesamt: 9 Patienten

	Fovea		Papille		Sehnerv	
	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Lg. (in mm)	Mittl. Dosis (in CGE)
Min.	0	0	0	0	0,0	0
<b>Med.</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0</b>
Max.	62	9	0	0	0,0	0

## Ergebnisse

Lag der Tumor foveanah, so betrug die mittlere Foveadosis im Median 20CGE (min.:3 CGE), die bestrahlte Foveafläche lag im Median bei 98% (Min.:23%, Max.:100%). Sowohl die Papille als auch der Sehnerv wurden im Median aus dem Bestrahlungsfeld herausgehalten, so dass die Gesamtdosis in diesen Strukturen im Median bei 0CGE lag. Maximal wurde die Papille auf einer Fläche von 73% mit maximal 14 CGE bestrahlt, der Sehnerv wurde max. auf einer Länge von 2,5 mm mit einer maximalen Gesamtdosis von 2 CGE bestrahlt.

**Tabelle 28: Bestrahlungsdaten. Zielvolumen: foveanah, gesamt: 20 Patienten**

	Fovea		Papille		Sehnerv	
	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Lg. (in mm)	Mittl. Dosis (in CGE)
Min.	23	3	0	0	0,0	0
<b>Med.</b>	<b>98</b>	<b>20</b>	0	0	<b>0,0</b>	0
Max.	100	20	73	14	2,5	2

Bei einer papillennahen Tumurlage lag die mittlere Foveadosis im Median bei 0 CGE (Min.: 0 CGE, Max.: 8CGE). Die bestrahlte Foveafläche betrug im Median 0% (Min.: 0%, Max.: 60%). Die mittlere Papillendosis betrug im Median 19 CGE (Min. 5 CGE, Max.: 20 CGE). Im Median wurden 97% der Papillenfläche bestrahlt (Min.: 35%, Max.: 100%). Im Median wurde eine Länge von 2,2 mm des Sehnerven bestrahlt (Min.: 0,3 mm, Max.: 2,4 mm).

**Tabelle 29: Zielvolumen: papillennah, gesamt: 15 Patienten**

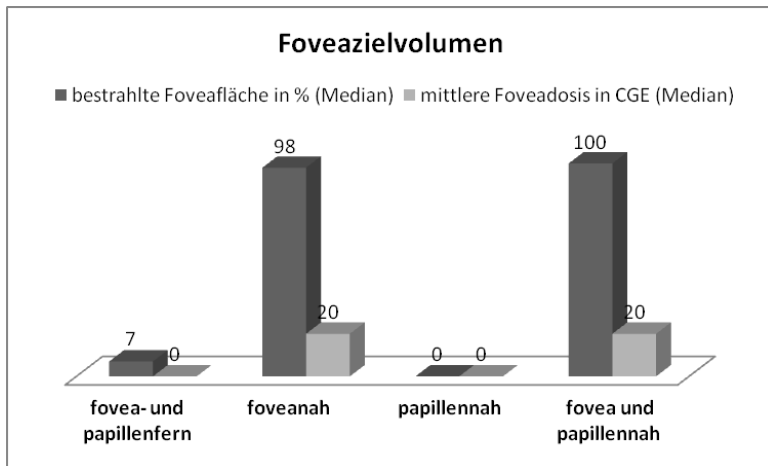
	Fovea		Papille		Sehnerv	
	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Lg. (in mm)	Mittl. Dosis (in CGE)
Min.	0	0	35	5	0,3	0
<b>Med.</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>97</b>	<b>19</b>	<b>2,2</b>	<b>4</b>
Max.	60	8	100	20	3,0	6

## Ergebnisse

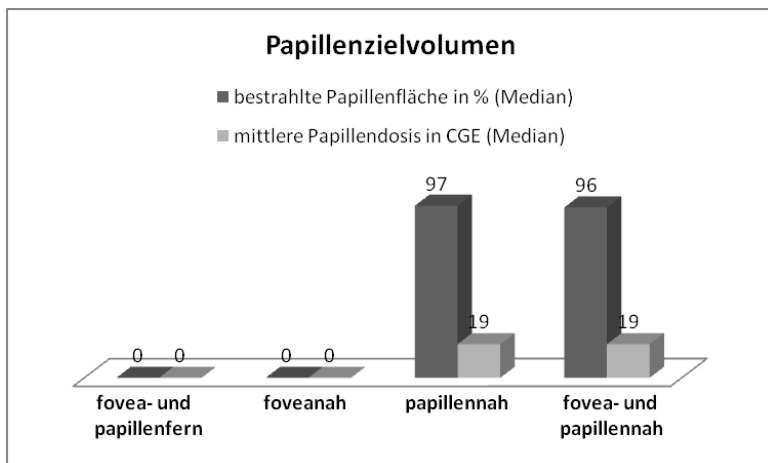
Bei einem sowohl fovea- als auch papillennahen Tumor betrug die Foveadosis im Median 20CGE (Min.:14 CGE, Max.: 20 CGE). Die Fovea wurde im Median zu 100% in ihrer Gesamtfläche bestrahlt (Min.: 77%, Max.:100%). Die mittlere Gesamtdosis der Papille betrug im Median 19 CGE (Min.: 16 CGE, Max.: 20 CGE). Es wurden im Median 96% der Papillenfläche bestrahlt (Min.: 78%, Max.: 100%). Die im Median bestrahlte Länge des Sehnerven lag bei 2,1 mm (Min.: 0,6 mm, Max.: 4,6 mm).

**Tabelle 30: Zielvolumen: foveanah und papillennah, gesamt: 11 Patienten**

	Fovea		Papille		Sehnerv	
	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Fl. (in %)	Mittl. Dosis (in CGE)	Bestr. Lg. (in mm)	Mittl. Dosis (in CGE)
Min.	77	14	78	16	0,6	1
Med.	100	20	96	19	2,1	4
Max.	100	20	100	20	4,6	10



**Abbildung 15: Foveazielvolumen**



**Abbildung 16: Papillenzielvolumen**



#### **4.4 Tumorkontrolle**

Bei allen 55 Patienten kam es zu keinem Rezidiv. Als Rezidiv definierten wir bei einem gutartigen Aderhauthämangiom das Auftreten einer erneuten Tumoraktivität mit einer erneuten Tumorexudation oder das Auftreten eines neuen und bisher nicht bekannten Aderhauthämangioms im bestrahlten Areal.

Bei einer Patientin zeigte sich seit der Erstvorstellung eine am gleichen Auge wie das aktive Aderhauthämangiom gelegene Aderhautverdickung, bei der der Verdacht auf ein weiteres nicht aktives Aderhauthämangiom bestand. Dieses wurde bei fehlender Aktivität nicht bestrahlt. Bis zum Abschluss der Datenerhebungen wurde dieser Befund über 10 Jahre lang kontrolliert und zeigte einen stabilen Befund ohne Symptomatik und Exsudation.

##### **4.4.1 Tumorprominenzverlauf nach Protonenbestrahlung**

Im Mittel betrug die Prominenz bei Erstvorstellung 3,5 mm, die größte Prominenz lag bei 6,7 mm, die kleinste bei 1,8 mm. Nach Bestrahlung zeigte sich die Tumorprominenz kontinuierlich rückläufig und hatte sich im 4. Jahr auf 1,7 mm halbiert. Nach 8-10 Jahren war die Tumorprominenz auf nahezu ein Drittel des Ausgangswertes zurückgegangen und betrug durchschnittlich 1,3 mm.

## Ergebnisse

**Tabelle 31: Prominenzverlauf nach Protonentherapie**

Prominenz (mm)		Vor Protonenth.	0 bis <1 J.	1 bis <2 J.	2 bis <3 J.	3 bis <4 J.	4 bis <5 J.	5 bis <6 J.	6 bis <7 J.	8 bis 10 J.
<b>Gesamt</b>	Mit Wert	55	52	38	26	17	15	9	11	10
	Ohne Wert	0	1	3	6	9	7	11	8	2
	Median	3,3	2,86	2,16	1,91	1,75	1,73	1,65	1,36	1,21
	Mittelwert	3,5	2,8	2,3	1,9	1,7	1,7	1,7	1,5	1,3
	Minimum	1,8	1,0	0,8	1,0	1,1	0,9	0,9	0,8	0,8
	Maximum	6,7	5,9	4,3	2,9	2,6	3,0	2,5	2,6	2,2
	Standardabw.	±1,1	±1,0	±0,7	±0,5	±0,4	±0,7	±0,5	±0,5	±0,4

<b>Foveannah</b>	Mit Wert	31	30	21	15	13	9	8	6	9
	Ohne Wert	0	0	1	2	3	5	5	7	2
	Median	3,6	2,93	2,42	1,94	1,9	1,28	1,6	1,46	1,26
	Mittelwert	3,7	2,8	2,4	2,0	1,8	1,5	1,7	1,4	1,3
	Minimum	1,9	1,0	1,7	1,0	1,1	0,9	0,9	1,0	0,8
	Maximum	6,7	4,8	3,5	2,8	2,6	2,1	2,5	1,9	2,2
	Standardabw.	±1,1	±0,9	±0,5	±0,5	±0,4	±0,5	±0,5	±0,3	±0,4

<b>Foveafern</b>	Mit Wert	24	22	17	11	4	6	1	5	1
	Ohne Wert	0	1	2	4	6	2	6	1	0
	Median	3,25	2,55	2,02	1,77	1,39	2,29	1,74	1,26	1,07
	Mittelwert	3,3	2,7	2,1	1,8	1,5	2,1	1,7	1,6	1,1
	Minimum	1,8	1,0	0,8	1,1	1,4	0,9	1,7	0,8	1,1
	Maximum	6,3	5,9	4,3	2,9	1,7	3,0	1,7	2,6	1,1
	Standardabw.	±1,1	±1,0	±0,8	±0,5	±0,2	±0,8	--	±0,8	--

<b>Papillennah</b>	Mit Wert	26	25	20	14	11	8	3	6	5
	Ohne Wert	0	1	1	3	3	2	7	3	1
	Median	3,2	2,91	2,06	1,8	1,71	1,47	1,55	1,17	1,16
	Mittelwert	3,3	2,7	2,1	1,8	1,6	1,6	1,3	1,1	1,1
	Minimum	1,8	1,0	1,5	1,0	1,1	0,9	0,9	0,8	0,9
	Maximum	4,9	4,4	3,3	2,3	2,3	2,6	1,6	1,6	1,3
	Standardabw.	±0,9	±0,8	±0,5	±0,4	±0,4	±0,6	±0,4	±0,3	±0,2

<b>Papillenfern</b>	Mit Wert	29	27	18	12	6	7	6	5	5
	Ohne Wert	0	0	2	3	6	5	4	5	1
	Median	3,6	2,65	2,57	2,05	1,92	1,94	1,76	1,93	1,43
	Mittelwert	3,7	2,8	2,5	2,1	2,0	2,0	1,9	1,9	1,5
	Minimum	1,9	1,0	0,8	1,4	1,6	1,1	1,5	1,4	0,8
	Maximum	6,7	5,9	4,3	2,9	2,6	3,0	2,5	2,6	2,2
	Standardabw.	±1,3	±1,1	±0,8	±0,5	±0,3	±0,7	±0,4	±0,5	±0,6

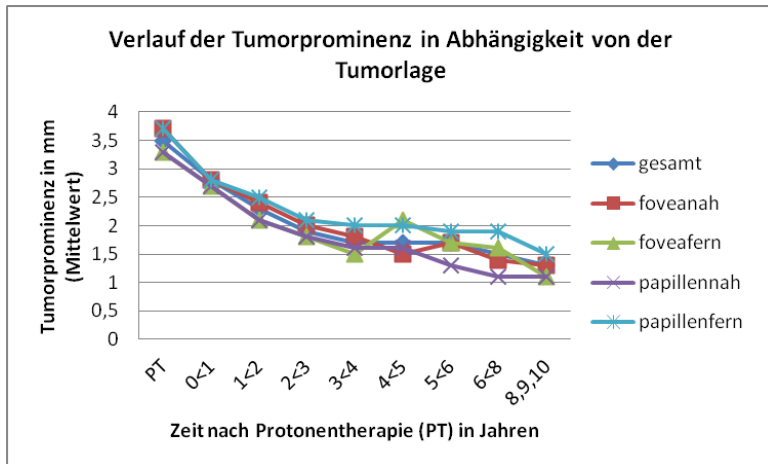


Abbildung 17: Verlauf der Tumorprominenz in Abhängigkeit von der Tumorlage

#### 4.5 Visusergebnisse

##### 4.5.1 Visus vor Protonenbestrahlung

Vor Protonenbestrahlung betrug der Visus im Mittel 0,4 DIN, der beste Visus fand sich bei 1,0 DIN, der schlechteste Visus betrug 0,008 DIN, dies entspricht einem Visus von Lichtschein.

Tabelle 32: Visus vor Clip OP

Visus	DIN
Median	0,4
Mittelwert	0,4
Minimum	0,008
Maximum	1,0
Standardabweichung	±5,9 Z.

##### 4.5.2 Visusverlauf nach Protonenbestrahlung

Im ersten Jahr nach Bestrahlung verbesserte sich die Sehleistung im Mittel auf 0,5 DIN. In diesem Zeitraum war der schlechteste Visus 0, was einem Visus von nulla lux entspricht, der beste Visus lag bei 1,2 DIN.

Der schlechteste Visus lag bei einer Patientin vor, bei der im Rahmen eines gesicherten Sturge-Weber Syndroms seit Geburt ein bekanntes Aderhauthämangiom vorlag, der Visus war hier schon immer stark reduziert. Die Patientin zeigte bei Erstvorstellung in unserem Haus ein zentral gelegenes Aderhauthämangiom mit einer ausgeprägten, exsudativen Begleitablato, der Visus betrug Lichtschein. In der ersten Kontrolle 6 Monate nach der Bestrahlung bestand der Verdacht auf einen kompletten, retinalen Gefäßverschluss, Lichtschein wurde nicht mehr wahrgenommen. Die Ablatio war im Bereich des Hämangioms noch dezent vorhanden, die Tumorprominenz deutlich rückläufig.

Im zweiten Jahr nach Bestrahlung zeigte sich der Visus mit durchschnittlich 0,4 DIN auf einem stabilen Niveau im Vergleich zum initialen Visus vor Bestrahlung. Lediglich im dritten Jahr fiel der Visus geringfügig auf durchschnittlich 0,35 DIN ab und stieg im 4. Jahr wieder auf 0,5 DIN an. Danach hielt er sich mit 0,4 DIN im Vergleich zum initialen Visus konstant stabil und stieg im Langzeitverlauf im 10. Jahr auf 0,6 DIN an. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nur noch um den Langzeitverlauf von 2 Patienten handelte. Nach mehr als 10 Jahren befanden sich noch 2 Patienten in unserer Kontrolle, der Visus lag hier im Mittel bei 0,45 DIN und somit über dem initialen Visus von 0,4 DIN.

Der Visus der foveanahen Tumore lag aufgrund der anatomischen Lage mit initial durchschnittlich 0,3 DIN sowohl unter dem der foveafernen mit 0,5 DIN als auch unter dem der papillennahen mit 0,3 DIN und dem der papillenfernen mit 0,4 DIN. Der leichte Visusabfall im 3. Jahr war nur bei den foveafernen Tumoren zu beobachten (von 0,5 auf 0,4 DIN). Die foveanahen, papillenfernen und papillennahen Tumore zeigten nach Bestrahlung einen dauerhaft stabilen bis tendentiell besseren Visus.

## Ergebnisse

**Tabelle 33: Visusverlauf nach Protonentherapie**

Visus (DIN/EN)*		Vor Protonenth.	0 bis <1 J.	1 bis <2 J.	2 bis <3 J.	3 bis <4 J.	4 bis <5 J.	5 bis <6 J.	6 bis <8 J.	8 bis 10 J.	
<b>Gesamt</b>	Mit Wert	55	53	38	27	17	15	10	16	12	
	Ohne Wert	0	0	3	5	9	7	10	3	0	
	Median	0,4	0,5	0,4	0,3	0,4	0,4	0,32	0,3	0,4	
	Mittelwerte	0,4	0,5	0,4	0,35	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	
	Minimum	0,008	0,0	0,0	0,025	0,03	0,03	0,05	0,02	0,008	
	Maximum	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8
	Standardabw.	±5,9 Z.	±6,1Z.	±5,9Z.	±5,3Z.	±5,1Z.	±5,2Z.	±4,1Z.	±4,8Z.	±6,6Z.	

<b>Foveanah</b>	Mit Wert	31	30	21	15	13	9	8	10	11
	Ohne Wert	0	0	1	2	3	5	5	3	0
	Median	0,2	0,32	0,2	0,2	0,32	0,2	0,32	0,5	0,32
	Mittelwert	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,5	0,36
	Minimum	0,008	0,0	0,0	0,03	0,03	0,05	0,05	0,63	0,08
	Maximum	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	1,0	0,8
	Standardabw.	±6,2 Z.	±6,6Z.	±6,2Z.	±5,4Z.	±5,2Z.	±4,8Z.	±4,3Z.	±4,1Z.	±6,7Z.

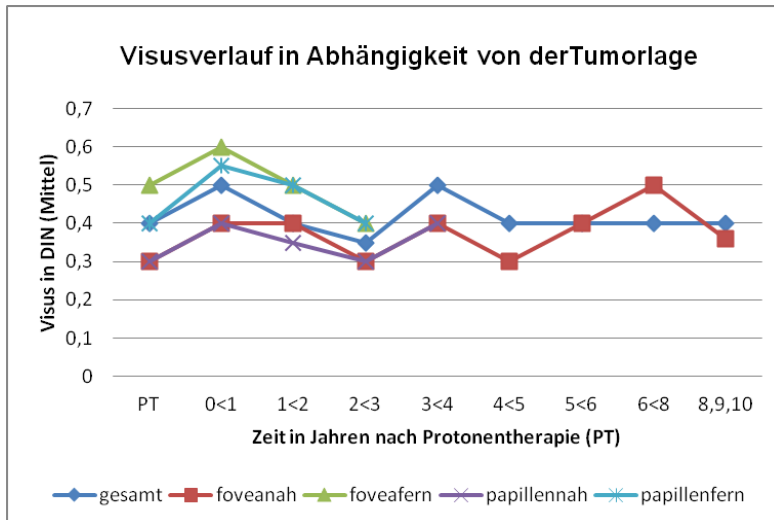
<b>Foveafern</b>	Mit Wert	24	23	17	12	< 10: nicht signifikant				
	Ohne Wert	0	0	2	3					
	Median	0,45	0,63	0,63	0,36					
	Mittelwert	0,5	0,6	0,5	0,4					
	Minimum	0,02	0,03	0,032	0,025					
	Maximum	1,0	1,2	1,0	1,0					
	Standardabw.	±5,1 Z.	±4,8Z.	±5,1Z.	±5,5Z.					

<b>Papillennah</b>	Mit Wert	26	26	20	15	11	< 10: nicht signifikant				
	Ohne Wert	0									
	Median	0,36	0,4	0,28	0,1	0,4					
	Mittelwert	0,3	0,4	0,35	0,3	0,4					
	Minimum	0,02	0,03	0,03	0,025	0,03					
	Maximum	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0					
	Standardabw.	±5,6 Z.	±5,7Z.	±5,6Z.	±5,8Z.	±5,5Z.					

<b>Papillenfern</b>	Mit Wert	29	27	18	12	< 10: nicht signifikant				
	Ohne Wert	0								
	Median	0,4	0,63	0,5	0,32					
	Mittelwert	0,4	0,55	0,5	0,4					
	Minimum	0,008	0,0	0,0	0,03					
	Maximum	1,0	1,2	1,0	1,0					
	Standardabw.	±6,3 Z.	±6,5Z.	±6,1Z.	±4,6Z.					

\* Mittelwertberechnung aus LogMAR-Werten, Anzeige der Ergebnisse in DIN/EN- Skala

## Ergebnisse



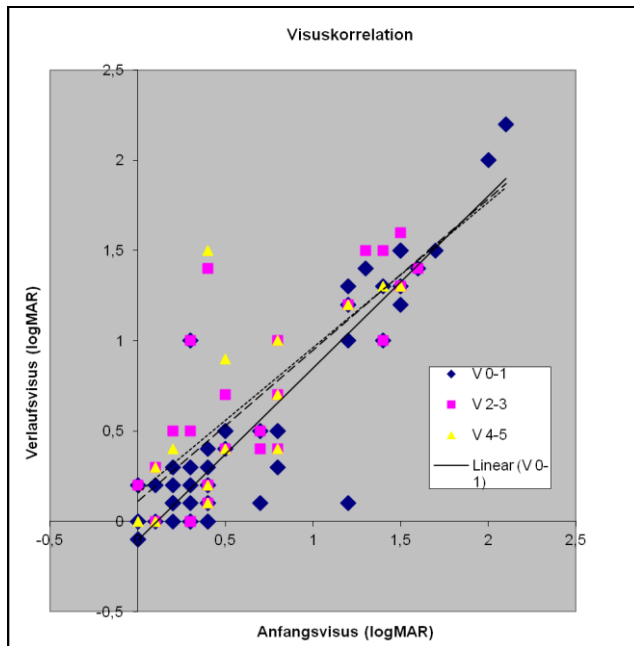
**Abbildung 18: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Tumorage**

Eine Verbesserung des Visus um > 2 Zeilen fand im 1. Jahr nach Bestrahlung bei 43,4% der Patienten statt (n=23), im 2. Jahr betrug der Anteil 34,1% (n=14). Im 4. Jahr nach Bestrahlung lag bei 38,5% (n=10) eine Visusverbesserung um mehr als 2 Zeilen vor.

**Tabelle 34: Visusverbesserung > 2 Zeilen**

	Im 1. Jahr	Im 2. Jahr	Im 3. Jahr	Im 4. Jahr	Im 5. Jahr
Anzahl n der Patienten in Nachkontrolle gesamt	53	41	32	26	22
Anzahl n der Patienten mit Visusverbesserung > 2 Zeilen	23	14	12	10	4
Prozent %	43,4	34,1	37,5	38,5	18,2

Vergleicht man den Ausgangsvisus mit dem Visus im 1., 2. und 4. Jahr nach Protonenbestrahlung, so sieht man, dass ein vor Bestrahlung guter Visus auch nach Bestrahlung auf einem hohen Niveau bleibt (Abbildung 19).



**Abbildung 19: Korrelation des Anfangsvisus mit dem Verlaufsvisus im 1., 2. und 4. Jahr nach Bestrahlung**

#### 4.5.3 Einfluss verschiedener Parameter auf den Visus

Im Folgenden soll untersucht werden, welche Faktoren sich signifikant auf die Entwicklung des Visusverlaufes nach erfolgter Protonenbestrahlung auswirken. Hierbei wurden sowohl das Alter, der initiale Visus, die wichtigsten Tumorparameter wie Tumorphöhe, Tumorbasis und der Tumorabstand zu den strahlensensiblen und visusrelevanten Strukturen Makula und Papille sowie die hier applizierte Bestrahlungsdosis untersucht.

Es wurde der Einfluss des Alters auf den Verlauf des Visus im 1. Jahr nach Bestrahlung sowie im 2.-3. Jahr und 4.-5. Jahr untersucht. Zu keinem Zeitpunkt konnte eine signifikante Korrelation des Alters mit dem Visus festgestellt werden (Pearson Korrelation).

**Tabelle 35: Korrelationen des Alters mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		Alter	V 0-1	V 2-3	V 4-5
Alter	Pearson Korrelation	1	-0,111	-0,084	0,261
	Signifikanz		0,430	0,678	0,348
	Anzahl n	55	53	27	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Es zeigte sich eine hohe signifikante Korrelation zwischen dem initialen Visus vor Protonenbestrahlung und dem Visus im 1. Jahr, im 2.-3. Jahr sowie im Langzeitverlauf nach 4 Jahren (im 4.-5. Jahr:  $p=0,002$ , Pearsons Korrelationskoeffizient  $r: +0,7$ ).

Dies bedeutet, dass sich ein guter Visus vor Bestrahlung auch nach der Bestrahlung auf einem guten Niveau bewegt.

## Ergebnisse

**Tabelle 36: Korrelationen des initialen Visus mit dem Verlaufsvisus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		Visus initial	V 0-1	V 2-3	V 4-5
Visus	Pearson Korrelation	1	0,918**	0,806**	0,733**
	Signifikanz		0,000	0,000	0,002
	Anzahl n	55	53	27	15

Nach erfolgter Protonenbestrahlung bestand zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen der initialen Tumorbasis und dem Visus im 1., 2. und 4. Jahr.

**Tabelle 37: Korrelationen der initialen Tumorbasis mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		TU-Höhe	V 0-1	V 2-3	V 4-5
TU-Höhe	Pearson Korrelation	1	0,266	-0,185	-0,122
	Signifikanz		0,054	0,357	0,664
	Anzahl n	55	53	27	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Im 1. Jahr nach Bestrahlung findet sich eine signifikante Korrelation zwischen der initialen Tumorbasis und dem Visus ( $p= 0,021$ ; Pearsons Korrelationskoeffizient  $r: + 0,3$ ). Im 2. und im 4. Jahr nach Bestrahlung ist diese Korrelation nicht mehr nachweisbar.

**Tabelle 38: Korrelationen der initialen Tumorbasis mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		TU-Basis	V 0-1	V 2-3	V 4-5
TU-Basis	Pearson Korrelation	1	0,317*	0,133	0,126
	Signifikanz		0,021	0,510	0,656
	Anzahl n	55	53	27	15

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Der Tumorabstand zur Fovea korreliert im ersten Jahr nach Bestrahlung signifikant mit dem Visus ( $p= 0,042$ ; Pearsons Korrelationskoeffizient  $r: -0,28$ ), im 2. und 4. Jahr ist diese Korrelation nicht mehr nachweisbar. Somit führt ein größerer Tumorabstand zur Fovea direkt nach der Bestrahlung zu einem besseren Visusergebnis.

Der Tumorabstand zur Papille korreliert zu keinem Zeitpunkt signifikant mit dem Visusverlauf.

**Tabelle 39: Korrelationen des Tumorabstandes zu Fovea und Papille in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5 nach Bestrahlung**

		Fov-Abstand	Pap-Abstand	V 0-1	V 2-3	V 4-5
Fovea-Abstand	Pearson Korrelation	1	0,084	-0,280*	-0,164	-0,301
	Signifikanz			0,042	0,413	0,276
	Anzahl n	55	55	53	27	15
Papillen-Abstand	Pearson Korrelation	0,084	1	-0,173	-0,286	-0,243
	Signifikanz	0,543		0,217	0,148	0,383
	Anzahl n	55	55	53	27	15

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Die Foveadosis korreliert im 1. Jahr signifikant mit dem Visus ( $p= 0,001$ ; Pearsons Korrelationskoeffizient  $r: 0,44$ ). Dieser Effekt ist im weiteren Verlauf nicht mehr zu beobachten.

**Tabelle 40: Korrelationen der Foveadosis mit dem Visus nach Bestrahlung in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		Fov-Dosis	V 0-1	V 2-3	V 4-5
Fovea-Dosis	Pearson Korrelation	1	0,443**	0,331	0,408
	Signifikanz		0,001	,091	,131
	Anzahl n	55	53	27	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Die bei der Protonenbestrahlung applizierte Dosis auf die Papille zeigte zu keinem Zeitpunkt nach Bestrahlung eine signifikante Korrelation mit dem Visusergebnis.

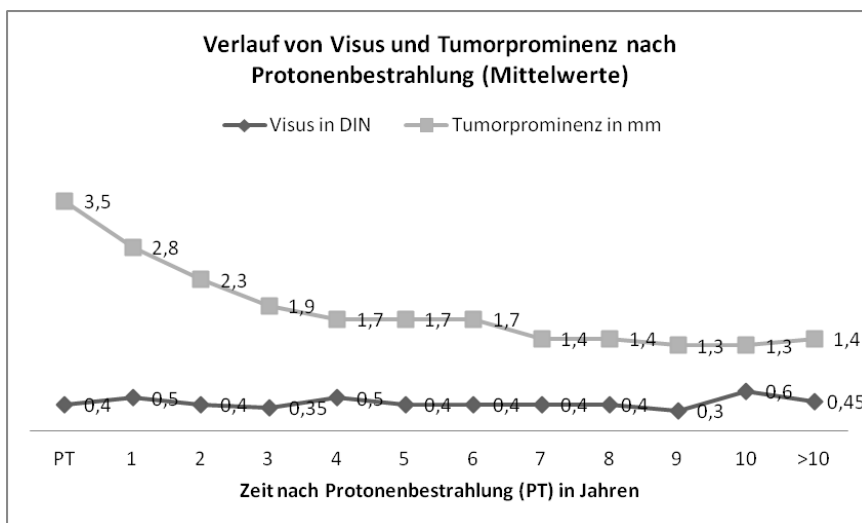
**Tabelle 41: Korrelationen der Papillendosis mit dem Visus nach Bestrahlung in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5**

		Papillendosis	V 0-1	V 2-3	V 4-5
Papillendosis	Pearson Korrelation	1	0,079	0,325	0,214
	Signifikanz		0,574	0,098	0,443
	Anzahl n	55	53	27	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

#### 4.6 Tumorregression und Visusverlauf nach erfolgter Protonenbestrahlung

Nach erfolgter Protonenbestrahlung zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang der Tumorprominenz. Hinsichtlich des Visus konnte man nach Protonenbestrahlung im ersten Jahr sowie im 4. Jahr einen Visusanstieg auf im Mittel 0,5 DIN beobachten. Lediglich im 3. Jahr gab es einen geringen Abfall auf 0,35 DIN. Im Langzeitverlauf zeigte sich bis zum 8. Jahr nach Bestrahlung insgesamt eine Visusstabilität, die dem Ausgangsvisus entsprach.



**Abbildung 20: Verlauf von Tumorprominenz und Visus nach Protonenbestrahlung**

#### 4.7 Untersuchung der umschriebenen und diffusen Hämangiome

Im Mittel waren die Patienten mit einem umschriebenen Hämangiom 49,6 Jahre alt, das Minimum lag bei 21,8 Jahren und das Maximum bei 80,2 Jahren.

Bei den umschriebenen Hämangiomen lag die Tumorprominenz im Mittel bei 3,5 mm, das Minimum betrug 1,8 mm, das Maximum 6,7 mm. Im Langzeitverlauf kam es 4 Jahre nach Protonenbestrahlung zu einer Halbierung der Tumorprominenz auf durchschnittlich 1,7 mm. Die mittlere Tumorbasis betrug initial 9,7 mm (minimal 3,5 mm, maximal 19,6 mm). Der Abstand zur Papille lag durchschnittlich bei 1,7 mm, der größte Abstand betrug 8,9 mm. Zur Fovea betrug der Abstand im Mittel 1,1 mm, maximal 4,8 mm.

Im Mittel betrug der Visus 0,4 DIN, der schlechteste Visus lag bei 0,008 DIN (Lichtschein), der beste bei 1,0 DIN. Hier fand sich ein wesentlicher Unterschied gegenüber den diffusen Hämangiomen, bei denen der Visus im Mittel 0,14 DIN und der beste Visus 0,4 DIN betrug. Bei den umschriebenen Hämangiomen zeigte sich im Langzeitverlauf im 4. Jahr nach Bestrahlung ein Visusanstieg von 0,4 auf 0,5 DIN. Bei den diffusen Hämangiomen waren weder der Visus noch die Tumorprominenz im Langzeitverlauf nach 4 Jahren auswertbar, da hier nur die Daten einer Patientin vorlagen.

**Tabelle 42: 50 umschriebene Hämangiome**

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Tumorprominenz in mm	3,3	3,5	1,8	6,7	1,1
Tumorbasis in mm	9,5	9,7	3,5	19,6	2,7
Abstand zur Papille in mm	0,3	1,7	0,0	8,9	2,2
Abstand zur Fovea in mm	0	1,1	0,0	4,8	1,5
Initialer Visus in DIN	0,4	0,4	0,008	1,0	6,0
Alter in Jahren	49,7	49,6	21,8	80,2	12,6

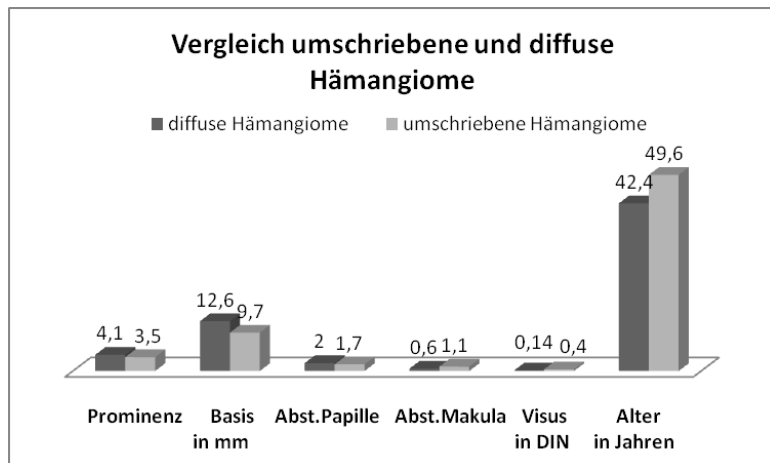
Im Mittel waren die Patienten mit einem diffusen Hämangiom 42,4 Jahre alt. Der jüngste Patient war 20,4 Jahre alt, der älteste 79,1 Jahre.

Die Tumorprominenz der 5 diffusen Hämangiome betrug durchschnittlich 4,1 mm, die minimale Prominenz lag bei 2,1 mm, die maximale bei 6,3 mm. Die Tumorbasis maß im Mittel 12,6 mm (minimal 7,6 mm, maximal 17,0 mm). Der Abstand des Tumors zur Papille lag durchschnittlich bei 2,0 mm. Beim kleinsten Abstand grenzte der Tumor direkt an die Papille, der größte Abstand betrug 6,9 mm. Durchschnittlich lag der Tumor 0,6 mm von der Makula entfernt, der größte Abstand zur Makula betrug 3,1 mm.

Der initiale Visus lag im Mittel bei 0,14 DIN, der schlechteste Visus bei 0,04 DIN (entspricht 1/25), der beste bei 0,4 DIN.

**Tabelle 43: 5 diffuse Hämangiome bei Sturge-Weber Syndrom**

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- Abweichung
Tumorprominenz in mm	4,5	4,1	2,1	6,3	1,6
Tumorbasis in mm	13,9	12,6	7,6	17,0	3,9
Abstand zur Papille in mm	1,6	2,0	0	6,9	2,8
Abstand zur Makula in mm	0	0,6	0	3,1	1,4
Initialer Visus in DIN	0,063	0,14	0,04	0,4	4,3
Alter in Jahren	27,2	42,4	20,4	79,1	25,3



**Abbildung 21: Vergleich diffuse und umschrieben Hämangiome (Mittelwerte)**

## 4.8 Therapiebezogene Komplikationen

### 4.8.1 Strahlenretinopathie

Insgesamt kam es bei 28 Patienten (50,9%) zu einer Strahlenretinopathie nach erfolgter Protonenbestrahlung. Das Patientenkollektiv bestand aus 19 Männern und 9 Frauen.

**Tabelle 44: Gesamtanzahl der Strahlenretinopathie**

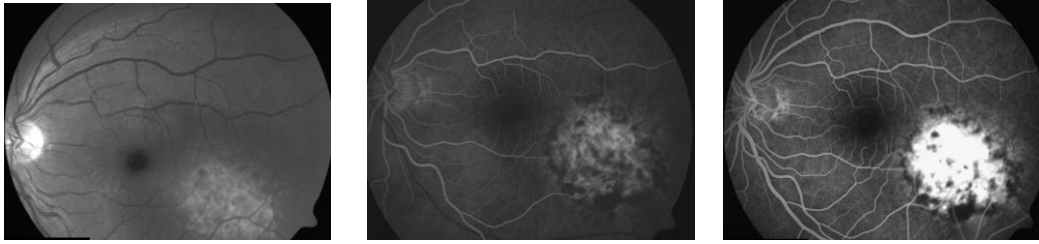
	Anzahl n	Prozent %
Patientenzahl gesamt	55	100
Strahlenretinopathie	28	50,9

Angelehnt an die Finger- Classification fand sich bei 34% der Patienten (n=19) ein Ausprägungsgrad Stadium 1. 10,9% (n=6) der Patienten wiesen einen Grad 2 auf, 1,8% (n=1) einen Grad 3 und 3,6% (n=2) einen Grad 4.

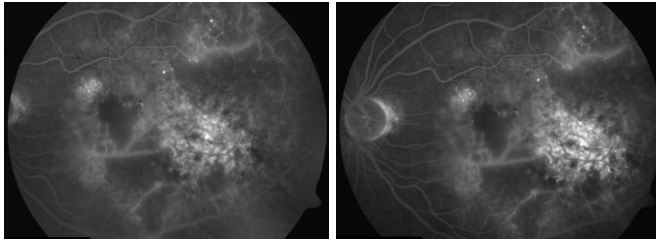
**Tabelle 45: Stadien der Strahlenretinopathie**

Stadium der Strahlenretinopathie	Patientenanzahl n	Prozent %
Grad 1	19	34
Grad 2	6	10,9
Grad 3	1	1,8
Grad 4	2	3,6

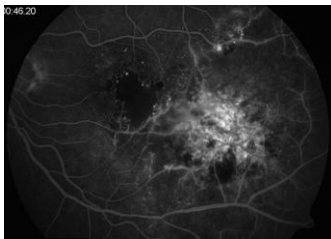
Bei einem Patienten, der nach erfolgter Protonenbestrahlung eine Strahlenretinopathie Stadium 4 entwickelte, betrug der initiale Visus 0,5. 8 Monate nach Bestrahlung entwickelte er eine Strahlenretinopathie mit Cotton wool Herden und Blutungen. 14 Monate nach Bestrahlung zeigten sich deutliche Mikroangiopathien, Kapillarausfälle, Punktblutungen und harte Exsudate. 23 Monate nach Bestrahlung stellte sich das Zentrum avaskulär dar. 4 Jahre nach Bestrahlung bestand eine proliferative Retinopathie mit Exsudaten und Mikroaneurysmen im ehemaligen Bestrahlungsfeld. Bei einer konsekutiven Glaskörperblutung wurde eine Vitrektomie mit einer grid- Laserkoagulation durchgeführt. 9 Jahre und 11 Monate nach der Protonenbestrahlung zeigten sich bei einem Visus von 0,5 eine chorioretinale Atrophie und einzelne Teleangiektasien, eine Tumorprominenz war ultrasonographisch nicht mehr messbar.



**Abbildung 22: Fluoreszenzangiographie vor Protonenbestrahlung: juxtafoveales Aderhauthämangiom mit typischer Hyperfluoreszenz im Bereich des Tumors in der Frühphase und Zunahme der Hyperfluoreszenz im zeitlichen Verlauf**



**Abbildung 23: Strahlenretinopathie Grad 4: 14 Monate nach Protonenbestrahlung zeigen sich deutliche Mikroangiopathien, Kapillarausfälle, Punktblutungen und harte Exsudate**



**Abbildung 24: Strahlenretinopathie Grad 4: 23 Monate nach Bestrahlung stellen sich zusätzlich avaskuläre zentrale Anteile dar**



**Abbildung 25: Langzeitverlauf nach Strahlenretinopathie: 9 Jahre und 11 Monate nach der Protonenbestrahlung zeigen sich chorioretinale Atrophien und einzelne Teleangiectasien. Eine Tumorprominenz war ultrasonographisch nicht mehr messbar, der Visus betrug 0,5 DIN.**

Erstmalig trat die Strahlenretinopathie im Median nach 10,3 Monaten auf und hielt 14,5 Monate an. Frühestens kam es nach 1,2 Monaten zu einer Strahlenretinopathie, spätestens nach 106,5 Monaten.

**Tabelle 46: Erstmanifestation der Strahlenretinopathie**

	Monate
Median	10,3
Mittelwert	21,7
Minimum	1,2
Maximum	106,5
Standardabweichung	±27,2

Die Dauer der Strahlenretinopathie betrug im Median 14,5 Monate. Die kürzeste Dauer lag bei 5,5 Monaten. Am längsten hielt die Strahlenretinopathie 71,1 Monate an.

**Tabelle 47: Dauer der Erstmanifestation der Strahlenretinopathie**

	Monate
Median	14,5
Mittelwert	20,8
Minimum	5,5
Maximum	71,1
Standardabweichung	±17,4

Insgesamt kam es bei 6 Patienten im Median nach 44,4 Monaten zum Auftreten einer erneuten Strahlenretinopathie. Im Minimum trat eine erneute Strahlenretinopathie nach 34,3 Monaten auf und maximal nach 72,9 Monaten.

**Tabelle 48: erneutes Auftreten einer Strahlenretinopathie (n=6 Patienten)**

	Monate
Median	44,4
Mittelwert	47,6
Minimum	34,3
Maximum	72,9
Standardabweichung	±14,2

Kam es zu einer erneuten Strahlenretinopathie, so hielt diese im Median 15 Monate an. Die kürzeste Dauer einer erneuten Strahlenretinopathie betrug 11,9 Monate, am längsten lag sie bei 26,5 Monaten.

**Tabelle 49: Dauer einer erneuten Strahlenretinopathie (n=4 Patienten)**

	Monate
Median	15,0
Mittelwert	17,1
Minimum	11,9
Maximum	26,5
Standardabweichung	±6,8

Die maximale Ausprägung der Strahlenretinopathie kam im Median nach 19,8 Monaten zum Vorschein. Der kürzeste Abstand lag bei 3,7 Monaten. Der längste Abstand zwischen Protonenbestrahlung und maximaler Ausprägung der Strahlenretinopathie lag bei 106,5 Monaten.

**Tabelle 50: maximale Ausprägung der Strahlenretinopathie (n=28 Patienten)**

	Monate
Median	19,8
Mittelwert	27,0
Minimum	3,7
Maximum	106,5
Standardabweichung	±28,8

**Tabelle 51: Dauer der maximalen Ausprägung der Strahlenretinopathie (n=16 Patienten)**

	Monate
Median	13,9
Mittelwert	14,7
Minimum	1,9
Maximum	26,5
Standardabweichung	±7,4

#### **4.8.2 Einfluss verschiedener Parameter auf das Entstehen einer Strahlenretinopathie**

Als Teletherapie kann die Protonenbestrahlung zu typischen, strahlenbedingten Nebenwirkungen führen, welche sich wiederum auf den Behandlungserfolg auswirken können. Im Folgenden wird die Auswirkung verschiedener Parameter auf die Entstehung einer Strahlenretinopathie untersucht. Hierbei wurden insbesondere das Patientenalter, die Tumorprominenz, der Tumorabstand zu Fovea und Papille sowie das Vorliegen einer Hypertonie untersucht.

### Patientenalter

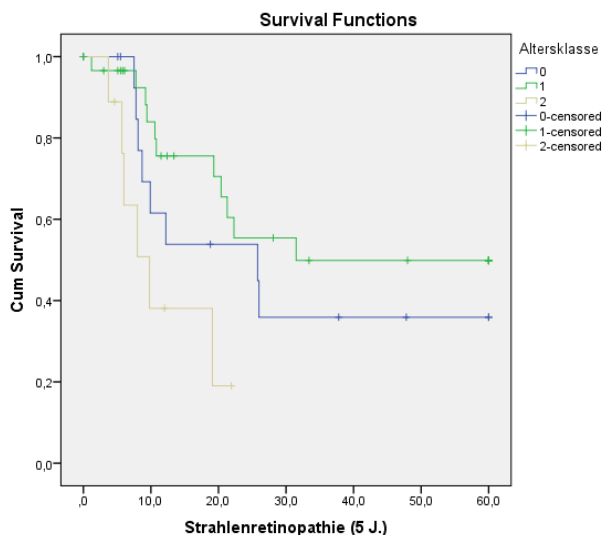
Es wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse der Einfluss des Alters in Bezug auf das Auftreten einer Strahlenretinopathie untersucht. Die Altersklasse 0 beinhaltet alle Patienten von 20-40 Jahren (n=16), die Altersklasse 1 umfasste alle Patienten von 40-60 Jahren (n=30) und die Klasse 2 alle Patienten von 60-80 Jahren (n=9). Es zeigte sich, dass das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie hat ( $p=0,024$ ). Bei den Patienten zwischen 60-80 Jahren kam es am schnellsten zum Auftreten einer Strahlenretinopathie, es folgten die Patienten zwischen 20-40 Jahren. Am langsamsten entwickelten Patienten zwischen dem 40.-60. Lebensjahr eine Strahlenretinopathie.

10-12 Monate nach der Protonenbestrahlung fiel das Risiko eine Strahlenretinopathie zu entwickeln deutlich ab.

Bei den Patienten der Altersklasse 1 fiel die Wahrscheinlichkeit eine Strahlenretinopathie zu entwickeln nach 26 Monaten auf 35,9% und blieb dann stabil. Bei der Altersklasse 2 fiel die Wahrscheinlichkeit nach 31,5 Monaten auf 49,9% und blieb stabil. In der Altersklasse 3 fiel nach 19,1 Monaten die Wahrscheinlichkeit auf 19%.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie für Patienten zwischen 20-40 Jahren betrug nach 1 Jahr 53,8%, nach 3 und 5 Jahren jeweils 35,9%.

Für Patienten zwischen 40-60 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie nach 1 Jahr bei 75,6%, nach 3 Jahren und nach 5 Jahren bei 49,9%. In der Altersklasse 3 lag die Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr bei 38,1% und nach 3 Jahren bei 19%.



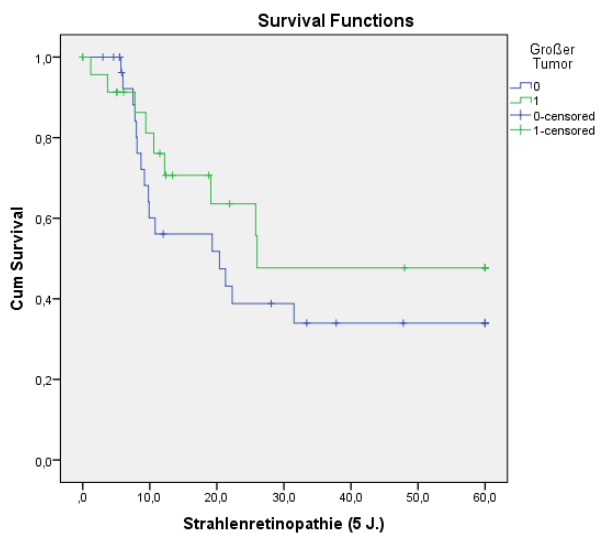
**Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss des Alters ( $p=0,024$ , Log Rank)**



## Tumorhöhe

Die Größe des Tumors war nicht signifikant für das Auftreten einer Strahlenretinopathie.

Ein großer Tumor hatte eine maximale Höhe > 3,5 mm (n=25), die Wahrscheinlichkeit, bei einem großen Tumor nach einem Jahr eine Strahlenretinopathie zu entwickeln, betrug 76,1%, nach 3 und nach 5 Jahren je 47,7%. Nach 26 Monaten fiel die Wahrscheinlichkeit auf 47,7% ab und blieb stabil. Die Höhe eines kleinen Tumors betrug < 3,5mm (n= 30). Die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenretinopathie lag hier nach einem Jahr bei 56,1% und nach 3 bzw.5 Jahren bei 34%. Bereits nach 31,5 Monaten wurde eine Wahrscheinlichkeit von 34% erreicht.

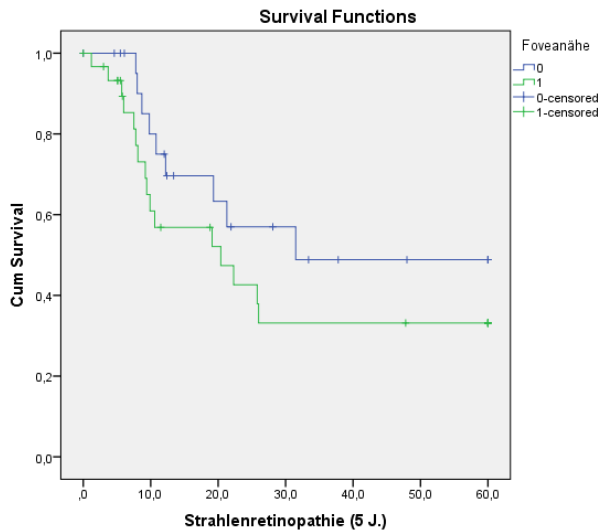


**Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Berücksichtigung der Tumorhöhe (p= 0,323, Log Rank)**

## Tumorabstand zur Fovea

Die Lage des Tumors in Bezug zur Fovea zeigte keine Signifikanz bezüglich des Auftretens einer Strahlenretinopathie. Es wurden dabei die foveanahen (sub- und juxtafovealen) Tumore (n= 24) sowie die foveafernen (parafovealen) Tumore (n= 31) untersucht.

Die foveanahen Tumore entwickelten mit einer 75%igen Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr eine Strahlenretinopathie, nach 3 und 5 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit bei 48,8%. Diese Wahrscheinlichkeit trat erstmalig nach 31,5 Monaten auf und blieb dann konstant. Die foveafernen Tumore hatten nach 1 Jahr ein 56,8% iges Risiko, nach 3 und 5 Jahren ein 33,2 %iges Risiko. Nach 26,0 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit bereits bei 33,2%.

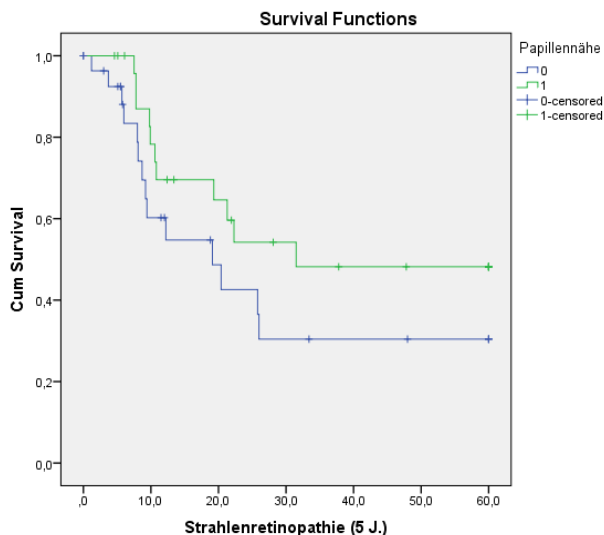


**Abbildung 28: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss der Lage zur Fovea (p=0,192, Log Rank)**

### Tumorabstand zur Papille

Die Lage in Bezug zur Papille zeigte keine Signifikanz bezüglich des Auftretens einer Strahlenretinopathie. Es wurden dabei die papillennahen (circumpapilläre- und juxtapapilläre) Tumore (n= 29) sowie die papillenfernen (parapapilläre) Tumore (n= 26) untersucht.

Bei den papillennahen Tumoren lag die Wahrscheinlichkeit eine Strahlenretinopathie zu entwickeln nach 1 Jahr bei 60,2% und nach 3 und 5 Jahren bei 30,4 %. Nach 26 Monaten wurde diese Wahrscheinlichkeit erstmalig erreicht. Bei den papillenfernen Tumoren lag die Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr bei 69,6% und nach 3 und 5 Jahren bei 48,2%, welche erstmalig nach 31,5 Monaten eintrat.



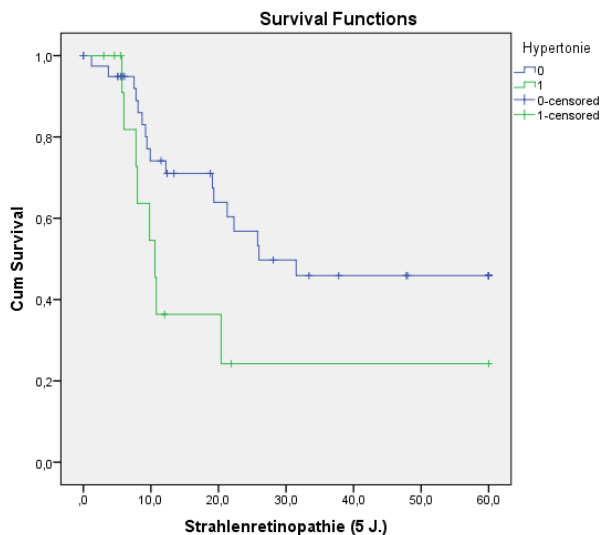
**Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss des Abstandes zur Papille (p=0,16, Log Rank)**

## Hypertonie

Desweiteren wurde das Vorliegen einer Hypertonie, welche eine potentielle Gefäßveränderung darstellt und sich somit auf das Entstehen einer Strahlenretinopathie auswirken kann, untersucht.

Es zeigte sich, dass eine bestehende Hypertonie eine signifikante Einflussgröße für das Auftreten einer Strahlenretinopathie ist ( $p=0,046$ ).

Bei 41 Patienten war keine Hypertonie bekannt, bei 14 Patienten lag diese nach Aktenlage vor. Nach einem Jahr lag die Wahrscheinlichkeit eine Strahlenretinopathie zu entwickeln bei Patienten mit einer bekannten Hypertonie bei 71%, nach 31,5 Monaten lag diese konstant bei 45,9%. Patienten ohne eine Hypertonie hatten nach einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 36,4%, nach 20,4 Monaten lag diese stabil bei 24,2%.



**Abbildung 30: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie bei Vorliegen eines Hypertonus ( $p=0,046$ , Log Rank)**

### 4.8.3 Weitere therapiebezogene Komplikationen

Weitere Komplikationen, die aufgrund der geringen Fallzahlen im Sinne einer Kaplan-Meier-Analyse nicht sinnvoll verwertbar waren:

Bei einer Patientin bestand in der 1. Kontrolle 6 Monate nach erfolgter Protonenbestrahlung der Verdacht auf einen vollständigen retinalen Gefäßverschluss. Bei dieser Patientin bestand im Rahmen eines diffusen Aderhauthämangiomes bei Sturge-Weber-Syndrom initial bei einer ausgeprägten exsudativen Begleitablatio ein Visus von Lichtschein, in der ersten Kontrolle 6 Monate nach Bestrahlung wurde kein Lichtschein mehr wahrgenommen.

Ein Patient mit einem parafoveal juxtapapillären Aderhauthämangiom zeigte 19 Monate nach Bestrahlung einen peripheren Gefäßverschluss mit einem zystoiden Makulaödem.

Insgesamt 6 Patienten (10,9%) zeigten im Mittel nach 35,6 Monaten eine Optikusneuropathie (Min.: 5 Monate; Max.: 105,6 Monate). Bei 3 Patienten (5,5%) kam es durchschnittlich nach 45

## Ergebnisse

Monaten zu einer Glaskörperblutung (Min.: 11,1 Monate; Max.: 78,9 Monate). 11 Patienten (20%) wiesen nach Protonenstrahlung eine neu aufgetretene Cataract auf, welche im Mittel nach 46,6 Monaten auftrat (Min.: 3,5 Monate; Max.: 124,0 Monate). Bei 3 Patienten (5,5%) wurde nach durchschnittlich 65,3 Monaten das Auftreten eines Glaukomes beschrieben (Min.: 37 Monate; Max.: 80,0 Monate).

Bei keinem der bestrahlten Patienten kam es zu einer neu aufgetretenen Netzhautablösung oder einer Rubeosis iridis.

**Tabelle 52: therapiebezogene Komplikationen nach Protonenbestrahlung**

Therapiebezogene Komplikationen	Anzahl n (Prozent%)	Monate im Mittel (Min.-Max.)
Retinaler Gefäßverschluss (komplett)	1 (1,8%)	6
Peripherer Venenverschluss	1 (1,8%)	19
Otitikusneuropathie	6 (10,9%)	35,6 (5,0- 105,6)
Glaskörperblutung	3 (5,5%)	45,0 (11,1- 78,9)
Cataract	11 (neu) (20%)	46,6 (3,5- 124,0)
Glaukom	3 (5,5%)	65,3 (37,0- 80,0)
Ablatio	Keine	-
Rubeosis	Keine	-

Nach der Protonenbestrahlung berichteten 21,8% der Patienten (n=12) über subjektive Beschwerden im Rahmen einer strahlenbedingten Sicca Symptomatik. So gaben 4 Patienten ein Trockenheitsgefühl der Augen an. 2 Patienten berichteten über ein Fremdkörpergefühl, 1 Patient über ein stark tränendes Auge und 2 Patienten gaben nicht weiter definierte Augenschmerzen an. Bei 3 Patienten lag ein Druckgefühl am bestrahlten Auge vor.

**Tabelle 53: subjektive Beschwerden nach Protonenbestrahlung**

Subj. Beschwerden	Monate
Trockenheit/ Brennen	4
Fremdkörpergefühl	2
Starkes Augentränen	1
Augenschmerzen	2
Druckgefühl	3

#### 4.8.4 Sekundäreingriffe nach Protonentherapie

Die folgende Übersicht zeigt die Anzahl der notwendigen Sekundäreingriffe .

2 Patienten erhielten jeweils nach 22,0 und 81,5 Monaten eine Cataract Operation. Bei 2 Patienten wurde eine Laserkoagulation der Netzhaut (LAKO) durchgeführt. Diese erfolgte bei einem Patienten 12,8 Monate nach Bestrahlung, der andere Patienten erhielt bei einer Strahlenretinopathie und einem Zustand nach Venenastverschluss bei in Resorption befindlicher Glaskörperblutung 2 Mal eine panretinale LAKO (nach 80,8 und 82,8 Monaten).

Bei einer Patientin bestand schon vor der Protonentherapie ein Sekundärglaukom, welches medikamentös nicht einstellbar war, so dass 2 Monate nach erfolgter Protonenbestrahlung eine Trabekulektomie (TE) durchgeführt wurde. Es handelte sich hierbei um die Patientin, die zunächst bei Verdacht auf eine Chorioretinitis extern mit systemischer Cortisongabe und intravitrealer Triamcinolongabe behandelt worden war. Bei Aufnahme zur vorbereitenden Clip Operation bestand am betroffenen Auge bereits ein Druck von 42 mmHg, welcher sich zunächst unter lokaler Drucksenkung einstellen ließ. 3 Jahre nach der durchgeführten TE lag der intraokuläre Druck (IOD) unter lokaler Drucksenkung (1x Azopt AT) bei 10 mmHg. Dieselbe Patientin erhielt 5 Monate nach Protonenbestrahlung bei einem bereits vor der Protonenbehandlung bestehenden, chronischen, zystoiden Makulaödem eine intravitreale Avastingabe. Es zeigte sich auch 3 Jahre nach Avastingabe keine wesentliche Veränderung in Bezug auf das zystoide Makulaödem.

**Tabelle 54: Sekundäreingriffe nach Protonenbestrahlung**

Therapie	Anzahl	Abstand zur Protonentherapie im Mittel	Abstand zur Protonentherapie im Minimum	Abstand zur Protonentherapie im Maximum
Avastin	1	5 Monate	-	-
IOL (Intraokular Linse)	2	-	22,0	81,5
Netzhaut- LAKO (Laserkoagulation)	3		12,8	80,8 und 82,8
Vitrektomie, Netzhautkryo und LAKO	1	49,5	-	-
Trabekulektomie	1	2		

## 4.9 Fallbeispiele

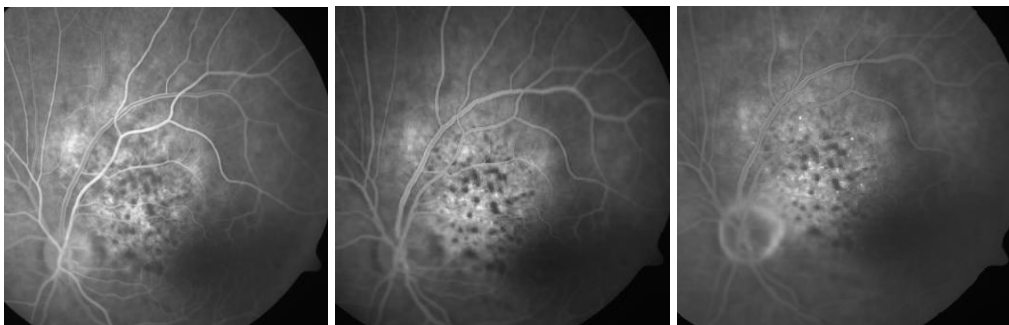
Stellvertretend wurden im Folgenden 2 Patienten im Verlauf herausgegriffen.

### 4.9.1 Falldarstellung eines umschriebenen Aderhauthämangioms

Die Erstvorstellung in der Augenklinik der Charité-CBF erfolgte im November 2001 zur Mitbeurteilung eines seit April 2001 bekannten Aderhauttumors. Die 60 jährige Patientin berichtete über eine seit Anfang des Monats bestehende Sehverschlechterung mit Metamorphopsien. Allgemein waren ein Hypertonus sowie Herzrhythmusstörungen bekannt. Der Visus betrug am rechten Auge 1,0, am linken Auge 0,4p. Der Augeninnendruck lag beidseits im Normbereich (RA: 16 mmHg; LA: 13mmHg). Die vorderen Augenabschnitte waren beidseits reizfrei und regelrecht, es zeigten sich multiple Irisnaevi. Funduskopisch zeigte sich am rechten Auge ein unauffälliger Fundusbefund, am linken Auge eine vitale, randscharfe Papille und unmittelbar oberhalb der Papille im Bereich des temporal oberen Gefäßbogens ein prominenter, nicht pigmentierter Tumor mit einem Durchmesser von ca. 3 PD (Papillendurchmesser) und Lipofuscinablagerungen auf der Oberfläche. Er reichte bis an die Makula heran, die Gefäße und die Peripherie stellten sich regelrecht dar.

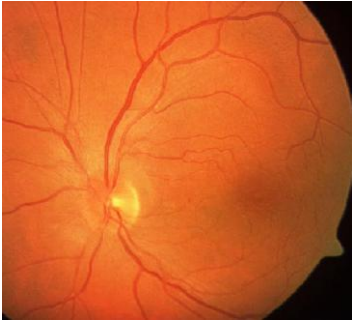


**Abbildung 31: Fundusfotographie des oben beschriebenen Kasus eines umschriebenen Aderhauthämangioms am temporal oberen Gefäßbogen bei Erstvorstellung**

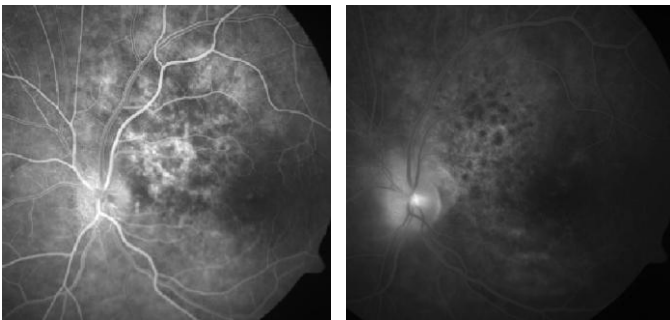


**Abbildung 32: Fluoreszenzangiographie bei Erstvorstellung mit progredienter Hyperfluoreszenz im Tumorbereich**

3 Jahre nach erfolgter Protonenbestrahlung zeigte sich am behandelten linken Auge ein Visus von 0,8.



**Abbildung 33: Fundusfoto 3 Jahre nach Protonenbestrahlung mit gut erkennbarer Tumorregression**



**Abbildung 34: Fluoreszenzangiographie 3 Jahre nach Protonenbestrahlung mit typischen Hyper- und Hypofluoreszenzen im bestrahlten Tumorareal**

9 Jahre nach Protonenbestrahlung betrug der Visus des bestrahlten linken Auges weiterhin 0,8.



**Abbildung 35: Fundusfoto 9 Jahre nach Protonenbestrahlung mit flachen subretinalen Alterationen**

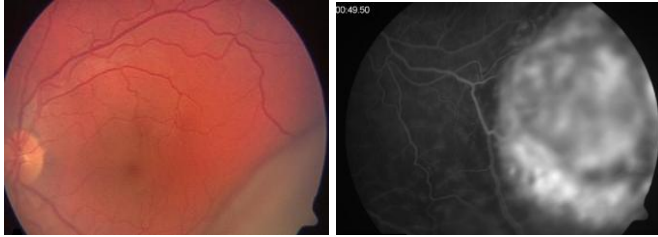


**Abbildung 36: OCT 9 Jahre nach Protonenbestrahlung mit deutlichen retinalen Strukturveränderungen**

#### **4.9.2 Falldarstellung eines diffusen Aderhauthämangioms**

Die Erstvorstellung der 20jährigen Patientin erfolgte im Juli 2004. Die Patientin berichtete über eine seit 3 Monaten bestehende Sehverschlechterung des linken Auges. Ipsilateral wurde extern mehrfach ein bestehender Naevus flammeus mittels Laser behandelt. Wir diagnostizierten ein Aderhauthämangiom im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes. Es zeigte sich am linken Auge ein paravofeales, parapapilläres Aderhauthämangiom mit einer exsudativen Begleitablato und einer maximalen sonographischen Prominenz von 6,3 mm. Der Befund des rechten Auges war bei vollem Visus unauffällig. Am linken Auge betrug der Visus 0,1. Im August 2004 erfolgte die Protonenbestrahlung. 7 Monate nach der Bestrahlung zeigte sich ein Visusanstieg auf 0,5, eine Tumorregression auf 5,3 mm, die exsudative Netzhautablösung war vollständig rückläufig. 13 Monate nach Bestrahlung betrug der Visus 0,4, die Prominenz war weiterhin rückläufig (4,3 mm), es zeigte sich jedoch eine milde Strahlenretiopathie mit Cotton wool Herden, welche zunächst weiter beobachtet wurde. 4 Jahre nach Bestrahlung zeigte sich erstmalig ein zystoides Makulaödem, der Visus lag stabil bei 0,4, die Tumorprominenz war mit 2,2 mm weiterhin rückläufig. Zur Therapie des Makulaödems wurde zunächst eine Therapie mit Trusopt Augentropfen und oraler Diamoxgabe versucht, welche die Patientin nicht vertrug. Der Befund zeigte sich hierunter unverändert. 6 Jahre und 3 Monate nach erfolgter Bestrahlung führten wir bei einem zystoiden Makulaödem ohne ischämische Areale in der Fluoreszenzangiographie eine intravitreale Triamcinoloninjektion durch (4 mg). In der bisher letzten Kontrolle 4 Wochen nach der Triamcinoloninjektion zeigte sich ein Rückgang des Makulaödems mit einem Visusanstieg von 0,1 auf 0,5.





**Abbildung 37: Diffuses Aderhämangiom mit einer exsudativen Begleitablato im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes vor Protonenbestrahlung**



**Abbildung 38: Diffuses Aderhämangiom 6 Jahre und 5 Monate nach Protonenbestrahlung und Z.n. einmaliger intravitrealer Triamcinoloninjektion 4 Wochen zuvor bei zystoidem Makulaödem; Visus 0,5**

## 5. Diskussion

Anhand unserer Studie konnten wir zeigen, dass die von uns mit einer Gesamtdosis von 20 Gy angewandte Protonenbestrahlung nicht nur zu einer dauerhaften Visusstabilisierung, sondern darüber hinaus sogar zu einer Visusverbesserung führt. In Hinblick auf unsere durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 49,2 Monaten zeigte sich im Langzeitverlauf 4 Jahre nach Bestrahlung ein Visusanstieg von 0,4 auf 0,5 DIN. Darüber hinaus führt die Protonenbestrahlung zu einer kontinuierlichen Tumorregression. Im 4. Jahr nach Bestrahlung zeigte sich die Tumorprominenz halbiert (initial im Mittel 3,5 mm, im 4. Jahr im Mittel 1,7 mm). Es zeigte sich, dass es in 50,9% der Fälle (n= 28) zu einer Strahlenretinopathie kam, welche im Median nach 10,3 Monaten auftrat und im Median 14,5 Monate andauerte. Das Risiko, eine Strahlenretinopathie zu entwickeln, fiel nach 10-12 Monaten signifikant ab. Dabei ist zu bemerken, dass insgesamt nur 5,5% (n= 3) eine ausgeprägte Strahlenretinopathie aufwiesen (Grad 3 und 4 der „Finger-Classification“) und es sich in 44,0% (n= 25) der Fälle um eine milde und rasch rückläufige Form der Strahlenretinopathie (Grad 1 und 2 der „Finger- Classification“) handelte. Desweiteren konnten wir zeigen, dass es nach Protonenbestrahlung zu keinem Rezidiv kam.

Da es sich bei einem Aderhauthämangiom um einen gutartigen Tumor handelt, der meist im mittleren Lebensalter symptomatisch wird [23] und durch verschiedene Mechanismen zu einem Visusabfall bis hin zum Verlust des Auges führen kann, ist das vorrangige Ziel der Behandlung, den Visusabfall aufzuhalten, den Visus zu stabilisieren und falls möglich den initialen Visus wiederherzustellen sowie den Tumor zu destruieren. Von daher haben wir uns in unserer retrospektiven Studie insbesondere auf die Tumorregression, den Visusverlauf sowie die strahlenbedingten Nebenwirkungen, hier vor allem die genauere Untersuchung der Strahlenretinopathie nach erfolgter Protonenbestrahlung, konzentriert und unsere Ergebnisse mit den gängigen Therapieverfahren verglichen. Wir haben aufgrund der vergleichbaren Daten die diffusen und die umschriebenen Hämangiome als ein Kollektiv angesehen. In anderen Studien erfolgte zum Teil eine Trennung beider Kollektive, jedoch weisen in der Mehrzahl der Fälle beide Gruppen vergleichbare Ergebnisse auf [12].

Aufgrund der engen Lagebeziehung der meisten Hämangiome zur Fovea kommt es bei einer exsudativen Netzhautabhebung frühzeitig zu Symptomen. Je kürzer die Dauer der Netzhautabhebung, desto besser ist die Visusprognose, da die Schädigung der fovealen Photorezeptoren geringer ist. Als Folge einer länger persistierenden Exsudation kommt es zu degenerativen Veränderungen der fovealen Netzhaut, sekundärer Fibrosierung, Atrophie des retinalen Pigmentepithels oder einem zystoiden Makulaödem, welche zu einem irreversiblen Funktionsverlust führen. Unsere Studie konnte ebenfalls zeigen, dass ein initial guter Visus statistisch signifi-

kant für eine gute Visusprognose nach Protonenbestrahlung ist ( $p=0,002$ , Pearsons Korrelationskoeffizient  $r: +0,7$ ).

Shields et al berichteten über 200 Patienten mit einem umschriebenen Hämangiom (Beobachtung bei 51%; Laser- Photokoagulation bei 44%; Applikator- und perkutane Bestrahlung bei 5%, Vitrektomie und Enukektion bei je 1%), bei denen die Hauptursache für einen reduzierten Visus auf ein chronisches Makulaödem sowie auf persistierende subretinale Flüssigkeit zurückzuführen war [20]. Ein möglichst früher Therapiebeginn ist somit ein entscheidender Faktor für ein bestmögliches Therapieergebnis und eine gute Visusprognose [12]. Bei uns betrug der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Protonentherapie im Median 1,6 Monate (Min.: 0,2; Max.: 92,5 Monate). Bestand schon eine Vortherapie, so lag der Abstand zwischen der Vortherapie und der Protonentherapie im Median bei 24,1 Monaten (Min.: 2,4; Max.: 100 Monate). Dass ein möglichst geringes Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Beginn der Therapie von entscheidender Bedeutung ist, zeigt auch eine retrospektive Studie von Levy-Gabriel et al (2009). Hier wurden 71 Patienten mit einem umschriebenen Aderhauthämangiom mit einer Gesamtdosis von ebenfalls 20 CGE mit Protonen behandelt (Nachbeobachtung im Mittel 52 Monate). 75% wurden innerhalb der ersten 6 Monate nach Symptombeginn therapiert. Es kam in allen Fällen zu einer Tumorregression, bei 91,5% zu einer flachen Narbe, der Visus verbesserte sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 52 Monaten um 2 Zeilen oder mehr bei 52%. Als strahlenbedingte Nebenwirkungen zeigten sich hauptsächlich die Ausbildung einer Cataract (28%) sowie eine Strahlenmakulopathie (8%) [53]. In unserer Studie verbesserte sich der Visus im 1. Jahr in 43,4% der Fälle ( $n=23$ ) um mehr als 2 Zeilen. Im 4. Jahr nach Bestrahlung lag bei 38,5% ( $n=10$ ) eine Visusverbesserung vor.

Auch Schilling et al berichteten nach perkutaner Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy (2 Gy/Sitzung), dass der funktionelle Erfolg signifikant abhängig von der Dauer der Symptome bis zum Behandlungsbeginn war [12]. Bei 33 Patienten mit einem umschriebenen Hämangiom zeigte sich ein signifikant besserer Visus, wenn sie innerhalb der ersten 6 Monate nach Symptombeginn therapiert wurden ( $p<0,01$ , Wilcoxon Test). Patienten, die 6 Monate oder mehr nach Symptombeginn therapiert wurden, zeigten signifikant schlechtere Visusergebnisse. Es zeigte sich ein Visusanstieg um 2 Zeilen oder mehr in 38,9% der Fälle, in ebenfalls 38,9% der Fälle blieb der Visus stabil und in 22,2% kam es zu einem Visusabfall (Nachbeobachtungszeitraum 4,5-5,3 Jahre). 3-6 Monate nach Bestrahlung kam es zur Netzhautanlage.

Es stehen heute eine Vielzahl von therapeutischen Optionen zur Behandlung symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome zur Verfügung, jedoch ist das Spektrum limitiert, wenn es sich um zentral gelegene Tumore mit enger Lagebeziehung zu den strahlensensiblen Strukturen Papille und Fovea handelt. Unsere Ergebnisse erfassen genau diese besondere Grundvoraussetzung, da mit jeweils 21,82% ( $n=12$ ) die subfoveal-parapapillären und parafoveal-

juxtapapillären Tumore überwiegen, somit ist entweder direkt die Foveola betroffen oder aber der Tumor grenzt direkt an die Papille. Durch ihre physikalischen Eigenschaften und ihre geringe Streustrahlung bietet die Protonenbestrahlung für diese zentrale Lage deutliche Vorteile gegenüber anderen Bestrahlungsformen.

### **Vergleich Protonentherapie**

Die Protonentherapie bietet den großen Vorteil, dass sie physikalisch in der Lage ist, den Tumor exakt und gleichmäßig zu bestrahlen und dabei das gesunde, den Tumor umgebende Gewebe weitestgehend zu schonen [19]. Hierin unterscheidet sie sich im Wesentlichen sowohl von der perkutanen Röntgenbestrahlung, welche den gesamten hinteren Pol bestrahlt, als auch von der Brachytherapie, die den Tumor inhomogen bestrahlt. Da es sich bei den Aderhauthämangiomen, wie gezeigt, vor allem um zentral gelegene Tumore handelt, ist eine exakte Bestrahlung mit größtmöglicher Schonung des umgebenden gesunden Gewebes von enormer Wichtigkeit. Interessant ist der direkte Vergleich der Studienergebnisse mit Protonen behandelte Hämangiome. Vergleichbar ist die Studie von Zografos et al, in der zwischen 1988 und 1997 54 Aderhauthämangiome mit Protonen behandelt wurden [19]. Bei 6 Patienten handelte es sich um diffuse Aderhauthämangiome im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms, die eine exsudative Netzhautablösung hatten, welche bei 5 Patienten die Makula betraf. Alle bestrahlten Augen zeigten eine vollständige Netzhautanlage innerhalb von 6 Monaten, es kam zu keiner erneuten Exsudation (Nachbeobachtungszeitraum 6 Monate bis 9 Jahre). Dies entspricht unseren Ergebnissen, da es hier ebenfalls zu keinem Rezidiv kam. Die Gesamtbestrahlungsdosis variierte in dieser Studie und lag bei den umschriebenen Hämangiomen und den diffusen Hämangiomen bei 47 Augen bei 16,4-18,2 Gy/ 4 Sitzungen, bei 3 Augen bei 22,7Gy und bei 4 Augen bei 27,3 Gy. Die vier Patienten, die mit der Höchstdosis von 27,3 Gy bestrahlt wurden, entwickelten eine strahlenbedingte Optikopathie, bei einem Patienten trat zusätzlich eine Ischämie im Bereich der Makula auf. Bei uns entwickelten 6 Patienten bei einer Gesamtdosis von 20 Gy eine Strahlenoptikopathie. Eine zentrale Ischämie fand sich in unserer Studie bei einem Patienten mit einer Strahlenretinopathie Grad 4. Zografos et al berichteten bei den diffusen Aderhauthämangiomen weder über eine Strahlenretinopathie, eine Cataract, eine Optikopathie noch über ein Neovaskularisationsglaukom. Die Gesamtdosis lag hier allerdings mit 16,4-18,2 Gy unter der von uns applizierten Gesamtdosis von 20 Gy. Bei 31 Patienten, die mit einer Gesamtdosis von 16,4 -18,2 Gy bestrahlt wurden, zeigten 22 Patienten einen Visusanstieg, bei 9 Patienten blieb der Visus stabil (Nachbeobachtungszeit 1 Jahr).

Hanouche et al berichteten 1997 über 13 Patienten mit einem umschriebenen Aderhauthämangiom, welche einer Protonenbestrahlung zugeführt wurden. Die Gesamtdosis betrug hier 30 Cobalt-Gray-Equivalent (4 Sitzungen). Es kam bei allen Patienten nach 52 Tagen (30-210 Tage) zu einer Wiederanlage der Netzhaut sowie in allen Fällen zu einer Reduktion der Tumor-

höhe. 62% zeigten eine Visusverbesserung um 2 Zeilen oder mehr. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit, die bei 26 Monaten (9-48 Monate) lag, zeigten sich keine strahlenbedingten Nebenwirkungen [17]. In diesem Zeitraum kam es in unserer Studie im Median nach 10,3 Monaten zu einer Strahlenretinopathie, welche im Median 14,5 Monate andauerte. Somit hätte eine Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten strahlenbedingte Nebenwirkungen erfassen müssen. Das Risiko eine Strahlenretinopathie zu entwickeln, fiel bei uns nach 10-12 Monaten signifikant ab.

Lee et al behandelten 3 umschriebene Aderhauthämangiome mit einer Gesamtdosis von 19.8 Cobalt Gray Äquivalent und beschrieben ein für sie enttäuschendes Ergebnis, da es zwar in allen Fällen zu einer Tumorregression und einer Visusstabilisierung kam, es in einem Fall jedoch zu einer persistierenden Ablatio und bei 2 Patienten zu einer Strahlenoptikopathie und einer Strahlenmakulopathie kam. Sie entschieden sich, in Zukunft die kostengünstigeren Verfahren der perkutanen Bestrahlung bzw. die Applikatorbestrahlung anzuwenden [18].

Höcht et al verglichen 2006 retrospektiv die Bestrahlung durch Protonen versus Photonen. Bei den Photonen (19 Patienten) bestand die Standardtherapie aus 6MV mit 2.0Gy/ 5Tage pro Woche, bei den Protonen (25 Patienten) lag sie bei 20-22,5 CGE. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied beider Bestrahlungsarten. Es kam bei allen in 95,4% zu einer Tumorregression und die exsudative Netzhautablösung bildete sich in 92,9% zurück, in 93,2% wurde eine Visusstabilisierung erzielt. An strahlenbedingten Nebenwirkungen zeigte sich bei 40,9% eine Optikusneuropathie Grad I, eine Strahlenretinopathie fand sich bei 29,5%, hier entwickelte nur 1 Patient ein Stadium > II [54]. In unserer Studie mit einer Gesamtdosis von 20 Gy lag die Anzahl bei 3 Patienten. Sowohl die Optikusneuropathie als auch die Strahlenretinopathie waren zum Teil vollständig reversibel. Bei uns lag die Strahlenretinopathie mit 50,9 % fast doppelt so hoch, war jedoch ebenfalls in der Mehrzahl reversibel.

Eine neuere Studie von Frau et al von 2004 berichtet über die Protonenbestrahlung von 17 umschriebenen Aderhauthämangiomen, die eine ausgeprägte Netzhautablösung aufwiesen, mit einer Gesamtdosis von ebenfalls 20 CGE. Auch hier kam es in allen Fällen nach erfolgter Bestrahlung zu einer Tumorregression und keiner Visusverschlechterung. 2 Jahre nach Protonenbestrahlung bestand hier eine signifikante Korrelation zum initialen Visus ( $p < 0,001$ ). Es traten keine strahlenbedingten Nebenwirkungen auf (minimale Nachbeobachtungszeit: 3 Jahre) [55]. Die Protonentherapie garantiert somit einen Rückgang der Tumorprominenz und führt in bis zu 100% zu einer vollständigen Resorption der Tumorexudation bzw. zu einem Rückgang der daraus resultierenden Netzhautablösung. Auch hinsichtlich des Visus zeigt sich übereinstimmend, dass es durch eine Protonenbestrahlung in bis zu 93,2% [54] zu einer Visusstabilisierung bis hin zu einem Visuanstieg in 62% der Fälle [17] kommt. Ein wesentlicher Unterschied aller Studien betrifft das Vorhandensein strahlenbedingter Nebenwirkungen. In der Mehrzahl der Fälle treten keine wesentlichen strahlenbedingten Nebenwirkungen auf. Kommt es zu einer

Strahlenretinopathie, so variieren hier die Angaben. Hoecht et al beschreiben als eine der wenigen eine Optikusneuropathie Grad I in 40,9% der Fälle und eine Strahlenretinopathie Grad I in 29,5%. Somit weisen unsere Ergebnisse mit 50,9 % ein im Studienvergleich hohes Risiko für eine Strahlenretinopathie auf. Jedoch ist zu bedenken, dass es sich in 44,0% der Fälle um eine milde und rasch rückläufige Form der Strahlenretinopathie (Grad 1 und 2 der „Finger-Classification“) handelte und insgesamt nur 3 Patienten eine ausgeprägte Strahlenretinopathie aufwiesen (Grad 3 und 4 der „Finger-Classification“).

Auf einen weiteren, nicht zu unterschätzenden Aspekt der Protonentherapie sollte hier nochmals aufmerksam gemacht werden: Die Durchführung der Protonentherapie bedeutet für den Patienten im Vergleich zu anderen Verfahren eine längere Therapiedauer und eine anstrengendere Therapiedurchführung, für die einige Patienten aus gesundheitlichen Gründen nicht geeignet sind. Da es sich bei Patienten mit einem symptomatisch gewordenen Aderhauthämangiom jedoch vorwiegend um Patienten im jüngeren-bis mittleren Lebensalter handelt, das durchschnittliche Patientenalter lag bei 48,9 Jahren, ist dieser Aspekt in der Mehrzahl der Fälle nicht relevant.

### **Vergleich perkutane Bestrahlung**

2001 beschrieben Ritland et al die linsenschonende, perkutane Bestrahlung als eine gute Behandlungsmöglichkeit von Aderhauthämangiomen, die eine exsudative Ablatio aufweisen [50]. Eine exsudative, periphere Ablatio lag in unserer Studie bei 38,2 % (n= 21) der Patienten vor, bei 12,7% (n=7) betraf sie die Makula.

Die perkutane Bestrahlung mittels Röntgenstrahlen bestrahlt die Aderhaut sehr unspezifisch. Studien mit allerdings wesentlich geringeren Fallzahlen zeigen ebenfalls vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Tumorregression sowie der Sehleistung. Auch hier zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle ein stabiler Visus bis hin zu einem Visusanstieg, jedoch findet man hier mit bis zu 22,2 % ein höheres Risiko für eine Visusverschlechterung [12], als sie bei der Protonentherapie zu finden ist.

Ritland et al beschrieben 2001 in einer retrospektiven Studie von 9 umschriebenen und einem diffusen Aderhauthämangiom, welche mittels linsenschonender, modifizierter Retinoblastomtechnik mit 20 bis 24 Gy perkutan bestrahlt wurden (ein umschriebener Tumor wurde mittels Brachytherapy mit 25 Gy therapiert) eine Tumorregression in allen Fällen sowie in 8 von 10 Fällen einen Visusanstieg um 2 Zeilen oder mehr. Es kam zu keinen strahlenbedingten Nebenwirkungen (Nachbeobachtungszeit 0,4- 8,8 Jahre)[50].

In einer Studie von 2002 berichteten Kivela et al über 5 peripapilläre und perifoveale, umschriebene Aderhauthämangiome mit einer exsudativen Netzhautabhebung, die mittels stereotaktischer Bestrahlung von insgesamt 20 Gy mit einem Linearbeschleuniger behandelt wurden. Diesen zeichnet die genaue Bestrahlungstechnik des Tumors unter Schonung aller anderen Au-

genstrukturen aus. 20 Monate nach Bestrahlung kam es bei 4 Patienten zu einer Visusverbesserung, ein Patient mit einem juxtafovealen Tumor zeigte eine Visusverschlechterung [13] [14].

In einer mit unserer Fallzahl vergleichbaren Studie berichteten Schilling et al 1997 über 51 symptomatische Aderhauthämangiome (36 umschriebene, 15 diffuse Aderhauthämangiome), die eine perkutane Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von ebenfalls 20 Gy (hier 2Gy/Sitzung) erhielten. Die Nachbeobachtungszeit war mit 4,5 (umschriebene Hämangiome) und 5,3 Jahren (diffuse Hämangiome) um 2 bzw. 1,2 Jahre kürzer. 38,9% der umschriebenen Hämangiome wiesen einen Visusanstieg auf; in 38,9% blieb der Visus stabil. In 22,2% kam es hier jedoch im Vergleich zur Protonenbestrahlung zu einem Visusabfall. Bei den diffusen Hämangiomen kam es in 46% zu einer Visusverbesserung [12]. Ebenso wie wir konnten Schilling et al nach erfolgter perkutaner Bestrahlung zeigen, dass zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorphöhe und dem Visus bestand [12].

### **Vergleich Brachytherapie**

Diese Bestrahlungsform ist in ihrer Anwendbarkeit auf kleinere, peripher gelegene Tumore begrenzt und wäre somit bei der Mehrzahl unserer bestrahlten Hämangiome nicht anwendbar gewesen. Im Vergleich mit der perkutanen Bestrahlung bietet die Brachytherapie eine genauere Bestrahlungsmöglichkeit, jedoch kommt es zu einer sehr inhomogenen Bestrahlung des Tumors mit einer höheren Bestrahlung der Basis im Vergleich zur Tumorspitze.

Die Brachytherapie führt zu einer Stabilisierung des Visus bis hin zu einem Visusanstieg, die Angaben eines Visusabfalls liegen bei 19%. 1998 berichteten Zografos et al von 39 umschriebenen Hämangiomen, die mit einem Cobalt 60 Applikator therapiert wurden. 2 Jahre nach Bestrahlung zeigten von 31 nachbeobachteten Patienten 32% einen Visusanstieg, 48% blieben im Visus stabil und bei 19% kam es zu einer Visusverschlechterung [14]. 1997 berichteten Madperla et al über 2 Patienten, die mit einem Jod-125 Applikator behandelt wurden sowie über 6 Patienten, die mit einem Ruthenium 106 Applikator bestrahlt wurden. Alle Patienten zeigten nach einem Jahr einen Visusanstieg [15].

2001 zeigten Shields et al an 8 mit einem Jod-125 Applikator behandelten Patienten ebenfalls einen vollständigen Rückgang der subretinalen Flüssigkeit nach erfolgter Bestrahlung mit einem Visusanstieg [20].

### **Tumorprominenz und Tumorexudation**

In unserer Studie lag die initiale Tumorprominenz vor der Protonenbestrahlung durchschnittlich bei 3,5 mm (Min: 1,8 mm; Max.: 6,7mm), diese Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur. So berichteten Schilling et al 1997 bei 51 Patienten von einer durchschnittlichen Tumorprominenz der umschriebenen Hämangiome von 3,9 mm, bei den diffusen betrug sie

4,1mm [12]. Bei uns lag die Tumorprominenz der 50 umschriebenen Hämangiome im Mittel bei 3,5 mm, bei den 5 diffusen Hämangiomen bei 4,1 mm. Shields et al berichten 2001 bei 200 Patienten über eine mittlere Prominenz von 3,0 mm [20]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es nach erfolgter Protonenbestrahlung zu einer kontinuierlichen Tumorregression kommt. Im 4. Jahr zeigte sich die Tumorprominenz halbiert. Hierbei zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Tumurlage. Eine Tumorregression in allen Fällen wurde ebenfalls von Ritland 2001 nach perkutaner Bestrahlung beschrieben [50]. Nach stereotaktischer Bestrahlung berichteten Kivela et al über eine durchschnittliche Tumorregression von 24% nach 6 Monaten und 29% nach 20 Monaten [13].

Dass eine höhere Gesamtdosis zu einer schnelleren Tumorregression führt, wurde von Zografos et al beschrieben. Eine Gesamtdosis von 27,3 Gy führte hier jedoch in allen Fällen zu einer Strahlenoptikopathie [19].

Die Mehrzahl der Studien hat den Rückgang der Tumorexudation genauer untersucht. Aufgrund der retrospektiven Datenlage wurde in unserer Studie die Tumorexudation nach erfolgter Protonenbestrahlung nicht im Detail untersucht, jedoch bestand bei keinem unserer Patienten nach erfolgter Protonenbestrahlung die Indikation zu einer erneuten Tumorthherapie aufgrund einer persistierenden Exsudation, vielmehr fand sich bei allen Patienten ein trockener Netzhautbefund mit einer Tumorregression.

Ritland et al berichteten 2001 nach perkutaner Bestrahlung bei allen 10 Patienten über einen vollständigen Rückgang der Tumorexudation. Ebenso berichteten Schilling et al nach erfolgter perkutaner Bestrahlung bei 63,8% der Patienten mit einem umschriebenen Hämangiom über einen vollständigen Rückgang der Exsudation, bei 36,2% persistierte die subretinale Flüssigkeit. Bei den diffusen Tumoren kam es in allen Fällen zu einer Resorption der subretinalen Flüssigkeit. Auch nach stereotaktischer Bestrahlung kam es nach 5 Jahren in 100% zu einem trockenen Netzhautbefund [13]. Die Brachytherapie führte bei Madperla et al ebenfalls bei allen 8 behandelten zu einem vollständigen Rückgang der Tumorexudation [15].

### **Strahlenbedingte Nebenwirkungen**

Betrachtet man die Ergebnisse der Bestrahlung hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums, so fällt auf, dass das Risiko hinsichtlich des Auftretens einer Strahlenretinopathie in unserer Studie mit 50,9% deutlich über dem vergleichbarer Studien liegt. Lediglich nach einer Brachytherapie mit Cobalt 60 kam es in 8% der Fälle zu einer milden Strahlenretinopathie [14]. Wir richteten uns nach der „Finger Classification“ von 2004 und definierten als Strahlenretinopathie das nach erfolgter Protonenbestrahlung Neuauftreten von Cotton-Wool-Herden, retinalen Blutungen, Exsudaten und Netzhautischämien.

Bei unserem Patientengut trat die Strahlenretinopathie erstmalig im Median 10,3 Monaten nach Bestrahlung auf und dauerte im Median 14,5 Monate. Die maximale Ausprägung der



Stahlenretinopathie kam im Median nach 19,8 Monaten zum Vorschein, 10-12 Monate nach Bestrahlung fiel das Risiko eine Strahlenretinopathie zu entwickeln deutlich ab. Somit ist davon auszugehen, dass eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten in der Mehrzahl der Fälle eine Strahlenretinopathie erfassen sollte. Diese Nachbeobachtungszeit ist in der Literatur vorwiegend gegeben, somit müsste eine Strahlenretinopathie falls vorhanden auch auffällig geworden sein. Angelehnt an die Finger- Classification von 2004 fand sich bei uns bei 34% der Patienten (n=19) ein Ausprägungsgrad der Strahlenretinopathie Stadium 1. 10,9% (n=19) der Patienten wiesen einen Grad 2 auf, 1,8% (n=1) Grad 3 und 3,6% (n=2) Grad 4. Somit bestand bei insgesamt 3 Patienten eine ausgeprägte Strahlenretinopathie mit einem hohen Risiko einer Visusverschlechterung. Es ist jedoch zu beachten, dass die Strahlenretinopathie in fast allen Fällen nur vorübergehend zu beobachten war und bei den von einem Grad 3 und 4 betroffenen Patienten auch im Langzeitverlauf (7 bis 10 Jahre) nicht zu einem wesentlichen Visusabfall nach Bestrahlung führte. Der Visus aller 28 Patienten, bei denen eine Strahlenretinopathie auftrat, lag vor Bestrahlung durchschnittlich bei 0,4 DIN und im Langzeitverlauf nach 4 Jahren bei 0,5.

Wir konnten zeigen, dass das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie hat. Je älter die Patienten waren, desto schneller kam es zum Auftreten einer Strahlenretinopathie. So entwickelte die Gruppe der 60-bis 80-Jährigen am zügigsten eine Strahlenretinopathie, gefolgt von den 20-bis 40-Jährigen. Das Schlusslicht bildeten die 40-60-Jährigen, welche bei den Aderhauthämangiomen den größten Anteil ausmachten, da es sich um einen Tumor des mittleren Lebensalters handelt. Bei uns lag das Alter durchschnittlich bei 48,9 Jahren. Somit scheint das Risiko einer Strahlenretinopathie bei den über 60-Jährigen zwar erhöht, jedoch ist die Inzidenz in dieser Altersklasse gering. In unserer Studie waren 17 Patienten über 60 Jahre alt, von denen 64,7% (n=11) eine Strahlenretinopathie entwickelten (Grad I: 6 Patienten; Grad II: 5 Patienten).

Die Größe des Tumors war nicht signifikant für das Auftreten einer Strahlenretinopathie. Weder die Lage in Bezug zur Fovea noch die Lage in Bezug zur Papille zeigte eine Signifikanz bezüglich des Auftretens einer Strahlenretinopathie.

Die perkutane Bestrahlung führte bei Ritland et al 2001 weder zu einer Strahlenretinopathie noch zu einer Strahlenoptikopathie. Desweiteren kam es zu keinen anderen Nebenwirkungen wie einer Siccasymptomatik oder einer Cataractbildung. Die Nachbeobachtungszeit von 0,4- 8,8 Jahren hätte diese einbeziehen müssen [50]. Ebenso zeigte sich nach erfolgter perkutaner Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von ebenfalls 20 Gy bei Schilling et al im Vergleich zu unseren Ergebnissen keine Strahlenretinopathie.

Bei der Bestrahlung mittels Cobalt 60 Applikator berichteten Zografos et al, dass es bei den insgesamt 39 bestrahlten Patienten bei 8% zu einer milden Strahlenretinopathie kam. Diese

beinhaltete Venenastverschlüsse mit peripheren Ischämiearealen, Makulopathie mit Teleangiectasien, oberflächliche Makulablutungen und ein zystoides Makulaödem. Eine Strahlenoptikopathie trat nicht auf [14].

Auch Madperla et al berichteten nach Jod-125-Applikator bzw. Ruthenium-106-Applikator Therapie, dass innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von insgesamt 50 Monaten keine strahlenbedingten Nebenwirkungen auftraten [15].

Es stellt sich die Frage, warum bei unserer Studie die Strahlenretinopathie im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Bestrahlungsarten bzw. der Protonentherapie mit 50,9 % einen so hohen Anteil einnimmt.

Bisher wurden in unserer Klinik insgesamt 2000 Patienten mit einer Protonenbestrahlung behandelt, so dass man lediglich vermuten kann, dass in unserer Abteilung eine hohe Sensitivität für Komplikationen im Sinne einer Strahlenretinopathie vorliegt und auf die dazugehörigen Kriterien ein besonderes Augenmerk gelegt wird. Dies könnte dazu führen, dass wir darüber hinaus dazu geneigt sind, eine sehr milde, „grenzwertige“ Strahlenretinopathie, als eine Strahlenretinopathie Grad I zu werten. Würde man in unseren Ergebnissen die 19 Patienten mit einer Strahlenretinopathie Grad 1 nicht mitzählen, so läge bei insgesamt 16,4% (n=9) eine Strahlenretinopathie vor. Dies würde wiederum eher mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmen.

Es gibt noch keinen einheitlichen Konsens, der eine optimale Bestrahlungsdosis zur Strahlenbehandlung von Aderhauthämangiomen festlegt. Die Dosis hängt hauptsächlich von der biologischen Wirksamkeit der Strahlenquelle ab, so dass ein direkter Vergleich der einzelnen Bestrahlungsmodalitäten nicht möglich ist. Eine niedrigere Strahlendosis führt primär zu einem Rückgang der Exsudation, wohingegen eine höhere Gesamtdosis darüber hinaus zu einer Tumorregression führt. Zografos et al zeigten, dass eine höhere Gesamtdosis zu einer schnelleren Tumorregression führte. Darüber hinaus gingen sie davon aus, dass eine Gesamtdosis von 16,4 bis 18,2 Gy verteilt auf 4 Einzeldosen sowohl zu einer guten lokalen Tumorkontrolle als auch zu einem Rückgang der exsudativen Netzhautablösung führt [19]. Es ist interessant, dass die Dosis zur Behandlung von Aderhauthämangiomen mit ca. 20 Gy deutlich niedriger ist als die Dosis zur Behandlung maligner Aderhautmelanome mit einer Gesamtdosis von 52 CGE (4 Sitzungen/4Tage) [56].

Ein Unterschied mag v.a. die unterschiedliche Vaskularisation sein, die zu einer deutlichen Zunahme der Strahlen-Absorption führt. Schilling et al vermuteten anhand ihrer Ergebnisse der perkutan bestrahlten Hämangiome, dass eine Bestrahlungsdosis von 20 Gy zu keiner vollständigen Tumorzerstörung führt, jedoch zu einer vollständigen Resorption der subretinalen Flüssigkeit [12].

Eine Protonenbestrahlung von 13 Patienten mit einer Gesamtdosis von 30 Cobalt Gray Equivalent führte bei Hannouche et al in einer Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (9-48) zu keinen strahlenbedingten Nebenwirkungen [17]. Zografos et al sprachen sich für eine Gesamtdosis von 16,4 bis 18,2 Gy/4 Tage aus, welche in ihrer Studie sowohl zu einer guten Tumorkontrolle, einer Anlage der exsudativen Netzhautablösung als auch zu einem stabilen Visusergebnis führte. Eine Gesamtdosis von 27,3 Gy, also eine geringere Dosis als die eben erwähnten 30 CGE, führte hier in allen 4 Fällen zu einer strahlenbedingten Optikopathie [19]. Laut Archer et al ist bei fraktionierten Sitzungen eine Strahlenretinopathie nicht bei einer Gesamtdosis von unter 30-40 Gy zu erwarten [57].

### **Vergleich mit Therapieverfahren ohne ionisierende Strahlung**

Da es sich bei der PDT um ein häufig angewandtes Verfahren in der Therapie symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome handelt, welches heute in den meisten Zentren die Therapie der Wahl darstellt, erfolgt eine genauere Darstellung der funktionellen Ergebnisse im Vergleich zur Protonentherapie [58] [59] [51] [60].

Die Vorteile der PDT im Vergleich zur Protonenbestrahlung liegen in der relativ einfachen, ambulanten Durchführbarkeit und den fehlenden Nebenwirkungen einer Strahlentherapie. Darüber hinaus schützt sie die über dem Tumor befindliche Netzhaut. Wie die Protonenbestrahlung kann auch die PDT vornehmlich bei subfovealen oder juxtafovealen umschriebenen Hämangiomen angewandt werden. Die PDT zeichnet sich durch eine große anwenderabhängige Variabilität bezüglich der einzelnen Parameter (Bolus Injektion; Dauerinjektion über 10 Minuten; Anzahl der einzelnen Sitzungen: 1-5; Energie 50-100J/cm<sup>2</sup>; Dauer der Laserexposition 83-186s und Anzahl der Laserherde) aus. Die Tumorregression tritt zumeist in den ersten drei Monaten auf, bei anhaltender Tumorexudation können weitere PDT Sitzungen erforderlich werden. Je mehr Sitzungen durchgeführt werden, desto häufiger ist jedoch eine Pigmentepithel- Atrophie mit Visusabfall zu beobachten [61] [62]. Hier findet sich ein wesentlicher Vorteil der Protonentherapie, da unsere Studie zeigt, dass es nach erfolgter Protonenbestrahlung zu keiner erneuten Tumoraktivität kam, die eine erneute Tumorbehandlung erforderlich gemacht hätte.

Insgesamt werden bei der PDT gute funktionale Ergebnisse mit einem geringen Nebenwirkungsspektrum beschrieben. Eine Visusstabilisierung bzw. ein Visusanstieg wird hierbei zwischen 73%-100% angegeben [59]. Nach einem Follow up von 5 Jahren berichteten Blasi et al bei 76% der Patienten mit einem umschriebenen Hämangiom über einen Visusanstieg von 2 Zeilen und einen vollständigen Rückgang des Makulaödems nach erfolgter PDT. Es traten keine Nebenwirkungen auf [63]. Beschriebene Nebenwirkungen sind eine Atrophie des Retinalen Pigmentepithels und eine sekundäre polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) [64] [65].

Die genauen Parameter einer PDT werden weiterhin diskutiert, aber mehrere Autoren haben sich für eine Bolusinjektion mit Verteporfin, eine ansteigenden Expositionszeit und überlappende Laserherde ausgesprochen [59] [51] [60].

Einige Studien präferieren für zufriedenstellende Ergebnisse die standardmäßigen PDT-Parameter für die Hämangiome zu verwenden, wie sie bereits für die altersbedingte Makuladegeneration verwendet werden [58] [64].

Bei einer ausbleibenden Befundbesserung nach erfolgter PDT oder einem zu fortgeschrittenen Befund stellt die Bestrahlung häufig die einzige Therapieoption dar [54] [13] [53] [66] [67] [68] [19]. Dies war bei 6 Patienten unserer Studie der Fall, in denen eine oder mehrere PDTs zu keinem Rückgang der Tumorexsudation geführt haben und es erst durch die Protonenbestrahlung sowohl zu einem trockenen Netzhautbefund als auch zu einer Tumorreduktion kam.

Ein Therapieeffekt der PDT kann durchschnittlich nach 6 Monaten beobachtet werden. Die PDT muss in einigen Fällen für das erwünschte Ergebnis wiederholt werden [58].

Muss eine PDT wiederholt werden, so sprechen Jurkles et al von einem vergleichbaren Kostenaufwand [62].

Bereits 1974 definierte Gass als primäres Behandlungsziel die Destruktion des Tumors durch Reduktion der subretinalen Flüssigkeit mittels einer Laserbehandlung [69]. So stellte in der Vergangenheit die Laserbehandlung für viele Jahre eine effektive Behandlungsalternative dar, jedoch wird sie aufgrund der unzureichenden Tumorregression sowie der deutlich reduzierten Visusprognose zunehmend zugunsten der PDT verlassen [10] [8].

Häufig führt diese zu einer oft nur vorübergehenden Resorption der Exsudation, eine nicht geringe Anzahl berichtet über einen Wiederauftritt der Exsudation sowie über eine deutlich reduzierte Visusprognose [7] [9]. Die größte Komplikation stellt insbesondere die Ausdehnung der Atrophie des Retinalen Pigmentepithels mit den daraus resultierenden Skotomen dar. Darüber hinaus wird über die Ausbildung präretinaler Membranen, choroidale Neovaskularisationen (CNVs) sowie Gefäßverschlüsse berichtet [48].

Von 1960 bis 1970 wurde insbesondere der Xenon-Laser verwendet, welcher zu einem Rückgang der subretinalen Flüssigkeit führte, aber z.T. Narben bis in den fovealen Bereich zur Folge hatte. Von 1970 bis Mitte der 90er Jahre war der Argon-Laser die Therapie der Wahl [21].

Anand et al berichteten 2003 über 64 Fälle von umschriebenen Hämangiomen, welche mittels Xenon- und Argon-Laser behandelt wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 46 Monate (Minimum: 6 Wochen; Maximum: 12 Jahre). Bei 53% blieb der Visus stabil, eine Visusverbesserung erzielten 20% und bei 27% kam es zu einem Visusabfall. Im Gegensatz zur Protonentherapie war hier eine erneute Laserbehandlung aufgrund persistierender, subretinaler Flüssigkeit bei 40% erforderlich [9].

Shields et al berichteten in der bisher größten Serie über 200 umschriebene Aderhauthämangiome, von denen 86 eine Behandlung durch Argonlaser erhielten. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten zeigten 71% einen stabilen oder besseren Visus, bei 62% kam es zu einem vollständigen Rückgang der Exsudation [70], jedoch ist aus unserer Sicht die Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten als deutlich zu kurz anzusehen.

An dieser Stelle sei auf die TTT (transpupillary thermo therapy) hingewiesen, welche nur für extrafoveal gelegene Tumore eine geeignete Therapieoption darstellt und somit nicht direkt mit der Protonentherapie zu vergleichen ist. Bei umschriebenen Tumoren sind die Vorteile einer TTT im Gegensatz zur Laserkoagulation insbesondere das Auftreten einer Tumorregression und die zumeist einmalige Behandlung.

Gunduz et al zeigten 2004 in einer Serie von 38 umschriebenen Hämangiomen, welche mittels TTT behandelt wurden, dass es in über 90% zu einer vollständigen bzw. partiellen Tumorregression kam sowie zu einem vollständigen Rückgang der Tumorexudation und einer Visusstabilität oder einem Visusanstieg. 42% der Patienten wiesen eine komplette Tumorregression auf, 53% eine partielle Tumorregression und in 2 Fällen zeigte sich keine Veränderung bezüglich der Tumordicke. Als Nebenwirkungen traten bei 3 Patienten ein zystoides Makulaödem, bei 2 Patienten eine präretinale Fibrose sowie retinale Gefäßverschlüsse auf [47]. Es sei kurz hervorgehoben, dass bei diffusen Aderhauthämangiomen durch die große Tumorausdehnung und die ausgeprägte exsudative Netzhautabhebung sowohl eine Laserbehandlung als auch eine TTT nicht anwendbar sind. Zu den ausgewählten Therapieverfahren bei diffusen Aderhauthämangiomen zählen die PDT und die Bestrahlung [71] [64] [72].

### **Anti VEGF als Kombinationstherapie**

Eine Zukunftsperspektive in der Behandlung symptomatischer Aderhauthämangiome könnte die intravitreale Anti- VEGF Therapie darstellen. Bisher gibt es hier nur einzelne Fallberichte, die Anti-VEGF vornehmlich in Kombination mit den Standardverfahren anwenden [74].

Bei retinalen kapillären Hämangiomen ist die Gabe von systemischem und intravitrealem anti VEGF angewendet worden und hat bisher verschiedene Behandlungsergebnisse gezeigt. Eine Wirksamkeit ist bisher aber nicht nachgewiesen [73].

Segong et al berichteten über 3 Fälle mit einem umschriebenen Hämangiom und einer exsudativen Netzhautablösung. Ein Patient erhielt nach einer zuvor durchgeführten Laserkoagulation Bevacizumab intravitreal. Innerhalb des ersten Monats kam es zu einem vollständigen Rückgang der Netzhautabhebung und einem Visusanstieg von 0,3 auf 1,0 logMAR, welcher sich über den Nachbeobachtungszeitraum von 8 Monaten unverändert zeigte. In 2 weiteren Fällen führte die intravitreale Bevacizumabgabe zu einer Verkleinerung der subretinalen Flüssigkeit. Eine Woche später erfolgte nach dem AMD Protokoll eine PDT. Nach 9 Monaten zeigten sich

sowohl ein Rückgang der subretinalen Flüssigkeit als auch eine Reduktion der Tumorgröße und ein Visusanstieg. Die Autoren vermuten, dass die intravitreale Gabe von Bevacizumab in Kombination mit einer PDT angewandt werden kann und deren Wirkung unterstützt sowie die Anzahl weiterer Behandlungen verringern kann [74].

In einem Fallbericht von 2009 verabreichten Paulus et al einem 13 jährigen Jungen eine Injektion von intravitrealem Pegaptanib. Es handelte sich um ein diffuses Aderhauthämangiom im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes, bei dem 6 Monate nach einer perkutanen Bestrahlung die exsudative Netzhautabhebung persistierte. Bereits nach 1 Woche zeigte sich eine Reduktion der Exsudation von 50%, nach einem Monat eine trockene Netzhautsituation. Der Visus blieb unverändert bei Fingerzählen. Die Autoren vermuten, dass der Effekt durch eine Beeinflussung einer Entzündungskaskade zustande gekommen ist und vermuten, dass bei einer Hämangiom assoziierten Netzhautablösung eine Dysregulation von VEGF vorliegen könnte [75]

## 6. Zusammenfassung

Aderhauthämangiome sind seltene, gutartige, kongenitale Gefäßtumore der Choroidea, welche als vaskuläres Hamartom umschrieben oder diffus auftreten können. Durch verschiedene Prozesse können sie zu einem Visusabfall bis hin zum Verlust des Auges führen.

Seit über 30 Jahren gibt es zahlreiche Therapieansätze in der Behandlung symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome. Hierzu zählen die verschiedenen Anwendungen mittels Strahlentherapie, zu denen die Protonentherapie zählt, die Verfahren ohne ionisierende Strahlung wie die Photodynamische Therapie (PDT), die Laserkoagulation mittels Argonlaser, die Transpupillare Thermotherapie (TTT) sowie als neuere und bisher wenig untersuchte Therapieoption der Einsatz von Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Ziel dieser unizentrischen, retrospektiven Studie war es, die Effizienz der Protonenbestrahlung symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome im Langzeitverlauf im Hinblick auf die Visusentwicklung, die Tumorregression sowie auf strahlenbedingte Nebenwirkungen zu untersuchen. Die Möglichkeit zur Durchführung einer Protonentherapie ist auf einige wenige Einrichtungen beschränkt, bedeutet einen erhöhten Kostenfaktor und birgt das Risiko strahlenbedingter Nebenwirkungen.

Es wurden 55 choroidale Hämangiome (50 umschriebene und 5 diffuse im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms) im Zeitraum von 09/1998 bis 09/2010 mit einer Protonentherapie behandelt. Die Gesamtdosis betrug bei allen Tumoren einheitlich 20 Gy, bestehend aus jeweils 5 Gy an 4 aufeinanderfolgenden Bestrahlungstagen.

Diese Studie zeichnet sich durch eine Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 4,1 Jahren (49,2 Monaten) aus. Vier Jahre nach erfolgter Protonenbestrahlung befanden sich noch 47,2% der Patienten (n=26) in unserer Nachkontrolle.

Zu Beginn der Behandlung betrug das Patientenalter durchschnittlich 48,9 Jahre (Min.: 20,4 Jahre; Max.: 80,2 Jahre). Bei Erstvorstellung bestanden bei 87,3% (n=48) der Patienten Symptome. Eine Tumorexudation lag bei 85,5% (n=47) der Patienten vor. Die Protonentherapie stellte bei 83,7% (n=46) die Primärtherapie dar. Handelte es sich bei der Protonentherapie um die Primärtherapie, so betrug der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Protonenbestrahlung im Median 1,6 Monate. Die Mehrzahl der vorbehandelten Patienten (10,9%; n=6) hatte mindestens eine PDT erhalten, welche zu keinem dauerhaften Rückgang der Tumorexudation führte.

Die Untersuchung des Tumorabstandes zu den strahlensensiblen Strukturen Makula und Papille zeigte, dass die foveanahen Tumore (sub- und juxtafoveal) mit 56,4% (n=31) überwiegen. Bei 43,6% (n=24) handelte es sich um foveaferne (parafoveale) Tumore. Der durchschnittliche Tumorabstand zur Makula lag bei 1,04 mm (Min.: 0 mm; Max.: 5 mm), zur Papille betrug er 1,7 mm (Min.: 0 mm; Max.: 8,9 mm).

Vor der Protonenbestrahlung betrug der Visus durchschnittlich 0,4 DIN. Im ersten Jahr konnte ein Visusanstieg auf 0,5 DIN beobachtet werden. Im weiteren Verlauf zeigten sich im Vergleich zum initialen Visus stabile Werte. Lediglich im 3. Jahr kam es zu einem geringen Visusabfall auf 0,35 DIN. Im Langzeitverlauf kam es nach 4 Jahren zu einem Visusanstieg auf 0,5 DIN. Eine Verbesserung des Visus um > 2 Zeilen lag im 1. Jahr nach Bestrahlung bei 43,4% der Patienten vor (n=23), im 2. Jahr bei 34,1% (n=14) und im 4. Jahr bei 38,5% (n=10).

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangsvisus und dem Visusergebnis im 4-Jahres-Langzeitverlauf (p= 0,002, Pearsons Korrelationskoeffizient r: +0,7). Die Protonenbestrahlung ermöglichte es demnach, einen initial guten Visus auch nach erfolgter Bestrahlung auf einem guten Niveau zu halten.

Im 1. Jahr nach Bestrahlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Tumorbasis (p= 0,021; Pearsons Korrelationskoeffizient r: + 0,3), des Abstandes zur Fovea (p= 0,042; Pearsons Korrelationskoeffizient r: -0,28) und der Foveadosis (p= 0,001; Pearsons Korrelationskoeffizient r: 0,44) auf die Visuentwicklung. Weder das Patientenalter noch der Tumorabstand zur Papille oder die Papillendosis hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Visus.

Die Tumorprominenz lag vor der Protonenbestrahlung im Mittel bei 3,5 mm (Min: 1,8 mm; Max.: 6,7mm) und wies nach erfolgter Protonenbestrahlung einen kontinuierlichen Rückgang auf.

Nach 4 Jahren zeigte sich die Tumorprominenz halbiert (1,7 mm). Ein Unterschied hinsichtlich der Lage war nicht zu beobachten. Die Tumorphöhe zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation mit dem Visus im Langzeitverlauf.

Da eine Strahlentherapie wie die Protonenbestrahlung besondere strahlenbedingte Risiken birgt, untersuchten wir hier insbesondere das Auftreten einer Strahlenretinopathie, welche mit insgesamt 50,9% (n= 28) bei über der Hälfte der Patienten auftrat.

Angelehnt an die Finger-Klassifikation von 2004 fand sich bei 34% der Patienten (n=19) ein Ausprägungsgrad der Strahlenretinopathie Stadium 1. 10,9% (n=6) der Patienten wiesen einen Grad 2 auf, 1,8% (n=1) Grad 3 und 3,6% (n=2) Grad 4. Somit bestand bei insgesamt 3 Patienten eine ausgeprägte Strahlenretinopathie mit dem hohen Risiko einer Visusverschlechterung.

Die Strahlenretinopathie trat erstmalig im Median 10,3 Monate nach Bestrahlung auf und dauerte im Median 14,5 Monate (Min.: 5,5 Monate; Max.: 71,1 Monate). Die maximale Ausprägung der Strahlenretinopathie kam im Median nach 19,8 Monaten zum Vorschein (Min.: 3,7; Max.: 106,6 Monate). 10-12 Monate nach Bestrahlung fiel das Risiko eine

Strahlenretinopathie zu entwickeln deutlich ab. Das Alter der Patienten hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie. Je älter die Patienten waren, desto schneller kam es zum Auftreten einer Strahlenretinopathie. So entwickelte die Gruppe der 60-bis 80-Jährigen am zügigsten eine Strahlenretinopathie, gefolgt von den 20-bis 40-Jährigen. Das Schlusslicht bildeten die 40-60-Jährigen. Weder die Tumorphöhe noch die



Tumorlage in Bezug zu Fovea und Papille hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Strahlenretinopathie.

Als weitere Komplikationen fanden sich bei 20% (n=11) eine neu aufgetretene Cataract, bei 10,9% (n=6) eine Optikusneuropathie, bei 5,5% (n=3) eine Glaskörperblutung und bei 5,5% (n=3) ein Glaukom. Subjektive Beschwerden im Sinne einer Siccasymptomatik gaben 21,8% (n=12) der Patienten an.

Bei allen Patienten kam es zu einem dauerhaften Rückgang der Exsudation. Kein Patient wies eine erneute Tumoraktivität im Sinne eines Rezidivs im bestrahlten Areal auf.

Zusammenfassend zeichnet sich die Protonentherapie trotz eines erhöhten Kosten- und Zeitaufwandes als eine effiziente Behandlung symptomatisch gewordener Aderhauthämangiome aus. Sie erfüllt die bei der Behandlung gewünschten Ziele, indem sie zu einem vollständigen Rückgang der Exsudation, zu einer Visusstabilisierung und darüber hinaus zu einer Visusverbesserung im Langzeitverlauf nach 4 Jahren und in allen Fällen zu einer Tumorregression führt. Bei einer Gesamtdosis von 20 Gy birgt sie ein absehbares Nebenwirkungsspektrum. In Zukunft sollte über eine Reduzierung der Gesamtdosis von aktuell 20 Gy diskutiert werden, um das Auftreten einer Strahlenretinopathie weiter zu minimieren. Um zu klären, ob die Protonenbestrahlung der PDT, die bis heute die am häufigsten verwendete Therapieform ist, im Hinblick auf die Visusprognose überlegen ist, wären vergleichende Studien erforderlich. In der Zukunft sind insbesondere die Ergebnisse der Anwendung von Anti-VEGF interessant.

Grundsätzlich sollte in jedem Fall die Therapieform individuell der bestehenden Tumorsituation angepasst werden, um das für den Patienten beste Ergebnis zu erzielen.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kapillär, retinale Angiome im Rahmen eines Von-Hippel-Lindau-Syndroms: .....	7 -
Abbildung 2: Umschriebenes Aderhauthämangiom des linken Auges am temporal oberen Gefäßbogen, das als eine umschriebene, orange-rötliche, subretinale Prominenz imponiert-	9 -
Abbildung 3: B-Scan eines umschriebenen Aderhauthämangioms, welches sich als eine solide, gut abgrenzbare Prominenz oberhalb der Papille darstellt.....	11 -
Abbildung 4: A- Scan eines umschriebenen Aderhauthämangioms mit einem typischerweise hochreflektiven Binnenecho .....	11 -
Abbildung 5: Fluoreszenzangiographie eines umschriebenen Aderhaut-Hämangioms vor Protonentherapie.....	12 -
Abbildung 6: Peripapilläres, melanotisches Aderhautmelanom: subretinale Prominenz mit pigmentierten und unpigmentierten Anteilen sowie dem typischen orange pigment .....	14 -
Abbildung 7: Amelanotische, subretinale Aderhautmetastase am temporal oberen Gefäßbogen -	14 -
Abbildung 8: Intraokuläres Lymphom. Es zeigen sich sowohl eine zellige Glaskörperinfiltration als auch multiple, unscharf begrenzte, gelborange, subretinale Infiltrate .....	15 -
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Protonenbestrahlung (Quelle: Internetseite des Helmholtz- Zentrums, <a href="http://www.hzb.de">www.hzb.de</a> ).....	29 -
Abbildung 10: Nachbeobachtungszeitraum nach Protonentherapie.....	34 -
Abbildung 11: Tumorprominenz im Mittel in Abhängigkeit von der Lage.....	44 -
Abbildung 12: Tumorbasis in Abhängigkeit von der Lage .....	45 -
Abbildung 13: Tumolvolumen in Abhängigkeit von der Lage .....	45 -
Abbildung 14: Tumurlage in Bezug zu Fovea und Papille.....	46 -
Abbildung 15: Foveazielvolumen.....	48 -
Abbildung 16: Papillenzielvolumen .....	48 -
Abbildung 17: Verlauf der Tumorprominenz in Abhängigkeit von der Tumurlage.....	51 -
Abbildung 18: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Tumurlage .....	54 -
Abbildung 19: Korrelation des Anfangsvisus mit dem Verlaufsvisus im 1., 2. und 4. Jahr nach Bestrahlung.....	55 -
Abbildung 20: Verlauf von Tumorprominenz und Visus nach Protonenbestrahlung .....	57 -
Abbildung 21: Vergleich diffuse und umschrieben Hämangiome (Mittelwerte).....	59 -
Abbildung 22: Fluoreszenzangiographie vor Protonenbestrahlung: juxtafoveales Aderhauthämangiom mit typischer Hyperfluoreszenz im Bereich des Tumors in der Frühphase und Zunahme der Hyperfluoreszenz im zeitlichen Verlauf .....	61 -

Abbildung 23: Strahlenretinopathie Grad 4: 14 Monate nach Protonenbestrahlung zeigen sich deutliche Mikroangiopathien, Kapillarausfälle, Punktblutungen und harte Exsudate .....	- 61 -
Abbildung 24: Strahlenretinopathie Grad 4: 23 Monate nach Bestrahlung stellen sich zusätzlich avaskuläre zentrale Anteile dar .....	- 61 -
Abbildung 25: Langzeitverlauf nach Strahlenretinopathie: 9 Jahre und 11 Monate nach der Protonenbestrahlung zeigen sich chorioretinale Atrophien und einzelne Teleangiektasien. Eine Tumorprominenz war ultrasonographisch nicht mehr messbar, der Visus betrug 0,5 DIN.....	- 61 -
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss des Alters (p=0,024, Log Rank) .....	- 64 -
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Berücksichtigung der Tumorphöhe (p= 0,323, Log Rank) .....	- 65 -
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss der Lage zur Fovea (p=0,192, Log Rank).....	- 66 -
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie unter Einschluss des Abstandes zur Papille (p=0,16, Log Rank) ..	- 66 -
Abbildung 30: Kaplan-Maier-Analyse: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Strahlenretinopathie bei Vorliegen eines Hypertonus (p=0,046, Log Rank) .....	- 67 -
Abbildung 31: Fundusfotographie des oben beschriebenen Kasus eines umschriebenen Aderhauthämangioms am temporal oberen Gefäßbogen bei Erstvorstellung .....	- 70 -
Abbildung 32: Fluoreszenzangiographie bei Erstvorstellung mit progredienter Hyperfluoreszenz im Tumorbereich .....	- 70 -
Abbildung 33: Fundusfoto 3 Jahre nach Protonenbestrahlung mit gut erkennbarer Tumorregression .....	- 71 -
Abbildung 34: Fluoreszenzangiographie 3 Jahre nach Protonenbestrahlung mit typischen Hyper- und Hypofluoreszenzen im bestrahlten Tumorareal .....	- 71 -
Abbildung 35: Fundusfoto 9 Jahre nach Protonenbestrahlung mit flachen subretinalen Alterationen.....	- 71 -
Abbildung 36: OCT 9 Jahre nach Protonenbestrahlung mit deutlichen retinalen Strukturveränderungen.....	- 72 -
Abbildung 37: Diffuses Aderhauthämangiom mit einer exsudativen Begleitablatio im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndromes vor Protonenbestrahlung.....	- 73 -
Abbildung 38: Diffuses Aderhauthämangiom 6 Jahre und 5 Monate nach Protonenbestrahlung und Z.n. einmaliger intravitrealer Triamcinoloninjektion 4 Wochen zuvor bei zystoidem Makulaödem; Visus 0,5 .....	- 73 -

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabelle: Umrechnung der Snellen Visusäquivalente in logMAR und DIN.....	- 24 -
Tabelle 2: Tumorgrößeneinteilung.....	- 25 -
Tabelle 3: „The Finger classification of radiation retinopathie“ (2004).....	- 27 -
Tabelle 4: Periode 1 (1998- 2005) und Periode 2 (2008- 2010) im Vergleich.....	- 30 -
Tabelle 5: Patientenkollektiv.....	- 31 -
Tabelle 6: Patientenalter zum Zeitpunkt der Clip- OP.....	- 31 -
Tabelle 7: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und primärer Therapie (n=55).....	- 31 -
Tabelle 8: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Protonentherapie (n= 47).....	- 32 -
Tabelle 9: Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Vortherapie (n=7).....	- 32 -
Tabelle 10: Zeitraum zwischen Vortherapie und Protonenbestrahlung (n=8).....	- 32 -
Tabelle 11: geplante durchschnittliche Intervalle zur Nachsorge.....	- 33 -
Tabelle 12: Nachbeobachtungszeit seit erfolgter Protonenbestrahlung.....	- 33 -
Tabelle 13: Patienten in Therapie/ Nachsorge.....	- 34 -
Tabelle 14: Symptome bei Erstdiagnose.....	- 35 -
Tabelle 15: Ausgangsdaten für das Auge vor Clip OP.....	- 36 -
Tabelle 16: Primärtherapie, Rezidivbehandlung und Kombinationstherapie.....	- 37 -
Tabelle 17: Vortherapie.....	- 39 -
Tabelle 18: Tumorprominenz vor Clip- OP.....	- 39 -
Tabelle 19: Tumorbasis vor Clip- OP.....	- 40 -
Tabelle 20: Tumolvolumen vor Clip- OP.....	- 40 -
Tabelle 21: Tumorfrequenz in den einzelnen Quadranten (rechte Augen, n= 24).....	- 40 -
Tabelle 22: Tumorfrequenz in den einzelnen Quadranten (linke Augen, n= 31).....	- 41 -
Tabelle 23: Abstand zentraler Tumorrand zur Makula.....	- 41 -
Tabelle 24: Abstand zentraler Tumorrand zur Papille.....	- 41 -
Tabelle 25: Fovanahe (subfoveal und juxtafoveal) und foveaferne (parafoveal) Lage.....	- 43 -
Tabelle 26: Papillennahe (circum- und juxtapapilläre )und papillenferne (parapapilläre) Lage	- 44 -
-	
Tabelle 27: Bestrahlungsdaten, Zielvolumen: fovea- und papillenfern, gesamt: 9 Patienten.-	- 46 -
Tabelle 28: Bestrahlungsdaten. Zielvolumen: foveanah, gesamt: 20 Patienten.....	- 47 -
Tabelle 29: Zielvolumen: papillennah, gesamt: 15 Patienten.....	- 47 -
Tabelle 30: Zielvolumen: foveanah und papillennah, gesamt: 11 Patienten.....	- 48 -
Tabelle 31: Prominenzverlauf nach Protonentherapie.....	- 50 -
Tabelle 32: Visus vor Clip OP.....	- 51 -
Tabelle 33: Visusverlauf nach Protonentherapie.....	- 53 -
Tabelle 34: Visusverbesserung > 2 Zeilen.....	- 54 -

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 35: Korrelationen des Alters mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5 .....	- 55 -
Tabelle 36: Korrelationen des initialen Visus mit dem Verlaufsvisus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5.....	- 56 -
Tabelle 37: Korrelationen der initialen Tumorbasis mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5 .....	- 56 -
Tabelle 38: Korrelationen der initialen Tumorbasis mit dem Visus in den Jahren 0-1; 2-3 und 4-5 .....	- 56 -
Tabelle 39: Korrelationen des Tumorabstandes zu Fovea und Papille .....	- 56 -
Tabelle 40: Korrelationen der Foveadosis mit dem Visus nach Bestrahlung.....	- 57 -
Tabelle 41: Korrelationen der Papillendosis mit dem Visus nach Bestrahlung .....	- 57 -
Tabelle 42: 50 umschriebene Hämangiome .....	- 58 -
Tabelle 43: 5 diffuse Hämangiome bei Sturge-Weber Syndrom .....	- 59 -
Tabelle 44: Gesamtanzahl der Strahlenretinopathie .....	- 60 -
Tabelle 45: Stadien der Strahlenretinopathie.....	- 60 -
Tabelle 46: Erstmanifestation der Strahlenretinopathie.....	- 62 -
Tabelle 47: Dauer der Erstmanifestation der Strahlenretinopathie.....	- 62 -
Tabelle 48: erneutes Auftreten einer Strahlenretinopathie (n=6 Patienten).....	- 62 -
Tabelle 49: Dauer einer erneuten Strahlenretinopathie (n=4 Patienten) .....	- 63 -
Tabelle 50: maximale Ausprägung der Strahlenretinopathie (n=28 Patienten).....	- 63 -
Tabelle 51: Dauer der maximalen Ausprägung der Strahlenretinopathie (n=16 Patienten) ...	- 63 -
Tabelle 52: therapiebezogene Komplikationen nach Protonenbestrahlung.....	- 68 -
Tabelle 53: subjektive Beschwerden nach Protonenbestrahlung .....	- 68 -
Tabelle 54: Sekundäreingriffe nach Protonenbestrahlung .....	- 69 -

## 9. Literaturverzeichnis

1. Sullivan, T.J., M.P. Clarke, and J.D. Morin, *THE OCULAR MANIFESTATIONS OF THE STURGE-WEBER SYNDROME*. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 1992. **29**(6): p. 349-356.
2. Witschel H, F.R., *Hemangioma of the choroid. A clinicopathological study of 71 cases and a review of the literature*. . Suerv Ophthalmol 1976(20): p. 415-31.
3. Singh, A.D., et al., *Retinal capillary hemangioma - A comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel-Lindau disease*. Ophthalmology, 2001. **108**(10): p. 1907-1911.
4. Chen, F., et al., *GERMLINE MUTATIONS IN THE VONHIPPEL-LINDAU DISEASE TUMOR-SUPPRESSOR GENE - CORRELATIONS WITH PHENOTYPE*. Human Mutation, 1995. **5**(1): p. 66-75.
5. Shields, J.A. and Zimmerma.Le, *LESIONS SIMULATING MALIGNANT-MELANOMA OF POSTERIOR UVEA*. Archives of Ophthalmology, 1973. **89**(6): p. 466-471.
6. Ferry, A., *LESIONS MISTAKEN FOR MALIGNANT MELANOMA OF THE POSTERIOR UVEA. A CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 100 CASES WITH OPHTHALMOSCOPICALLY VISIBLE LESIONS*. Arch Ophthalmol. , (72): p. 463-9.
7. Augsburger, J., Shields, JA., Moffat, KP., *Circumscribed choroidal hemangiomas: long-term visual prognosis*. Retina, 1981(1 (1)): p. 56-61.
8. Sanborn, G.E., J.J. Augsburger, and J.A. Shields, *TREATMENT OF CIRCUMSCRIBED CHOROIDAL HEMANGIOMAS*. Ophthalmology, 1982. **89**(12): p. 1374-1380.
9. Anand, R., J.J. Augsburger, and J.A. Shields, *CIRCUMSCRIBED CHOROIDAL HEMANGIOMAS*. Archives of Ophthalmology, 1989. **107**(9): p. 1338-1342.
10. Bottoni, F., D.C. Tervaert, and A.F. Deutman, *FLUORESCEIN ANGIOGRAPHIC FINDINGS AND RESULTS OF LASER TREATMENT IN CIRCUMSCRIBED CHOROIDAL HEMANGIOMA*. International Ophthalmology, 1990. **14**(4): p. 259-265.
11. Mackensen, D. and G. Meyerschwickerath, *DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOROIDAL HEMANGIOMA*. Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde, 1980. **177**(1): p. 16-23.
12. Schilling, H., et al., *Long term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas*. British Journal of Ophthalmology, 1997. **81**(4): p. 267-273.
13. Kivela, T., et al., *Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas*. Ophthalmology, 2003. **110**(10): p. 1977-1982.
14. Zografos, L., et al., *Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas*. American Journal of Ophthalmology, 1996. **121**(2): p. 190-199.
15. Madreperla, S.A., et al., *Choroidal hemangiomas - Visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy*. Ophthalmology, 1997. **104**(11): p. 1773-1778.

16. Murthy R, H.S., Naik M, Gopi S, Reddy VA, *Ruthenium-106 plaque brachytherapy for the treatment of diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome*. Indian J Ophthalmol., 2005. **53/4**: p. 274-5.
17. Hannouche, D., et al., *Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serous retinal detachment*. Ophthalmology, 1997. **104**(11): p. 1780-1784.
18. Lee, V. and J.L. Hungerford, *Proton beam therapy for posterior pole circumscribed choroidal haemangioma*. Eye, 1998. **12**: p. 925-928.
19. Zografos, L., et al., *Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas*. American Journal of Ophthalmology, 1998. **126**(2): p. 261-268.
20. Shields, C.L., et al., *Circumscribed choroidal hemangioma - Clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases*. Ophthalmology, 2001. **108**(12): p. 2237-2248.
21. Shields, J.A., et al., *Changing concepts in management of circumscribed choroidal hemangioma: The 2003 J. Howard Stokes Lecture, Part I*. Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging, 2004. **35**(5): p. 383-394.
22. Baselga, E., *Sturge-Weber syndrome*. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 2004. **23**(2): p. 87-98.
23. Witschel H, F.R., *Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature*. Surv Ophthalmol. , 1976. **20**(6): p. 415-31.
24. Chen, T.C. and L.H. Young, *Sturge-Weber syndrome (choroidal hemangioma and glaucoma)*. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 2005. **42**(5): p. 320-320.
25. Verbeek, A.M., P. Koutentakis, and A.F. Deutman, *Circumscribed choroidal hemangioma diagnosed by ultrasonography - A retrospective analysis of 40 cases*. International Ophthalmology, 1995. **19**(3): p. 185-189.
26. Wessing, A., *Fluorescein-angiography and the differential diagnosis of choroidal tumors*. Bull Soc Belge Ophtalmol. , 1977. **175**: p. 5-14.
27. Singh AD, K.P., Sears JE, *Choroidal hemangioma*. Ophthalmol Clin North Am. , 2005. **18**(1): p. 151-61.
28. Turell ME, S.A., *Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment*. 2010. **17**(3): p. 191-200.
29. Schalenbourg, A., B. Piguet, and L. Zografos, *Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: A study of 75 cases*. Ophthalmologica, 2000. **214**(4): p. 246-252.
30. Arevalo, J.F., et al., *Circumscribed choroidal hemangioma: Characteristic features with indocyanine green videoangiography*. Ophthalmology, 2000. **107**(2): p. 344-350.
31. Ramasubramanian, A., et al., *AUTOFLUORESCENCE OF CHOROIDAL HEMANGIOMA IN 34 CONSECUTIVE EYES*. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2010. **30**(1): p. 16-22.
32. Shields, J.A., et al., *Diagnosis and treatment of uveal melanoma*. Seminars in Oncology, 1996. **23**(6): p. 763-767.

33. Peyster, R.G., et al., *INTRAOCULAR TUMORS - EVALUATION WITH MR IMAGING*. Radiology, 1988. **168**(3): p. 773-779.
34. Saari, J.M., et al., *Digital imaging in differential diagnosis of small choroidal melanoma*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2006. **244**(12): p. 1581-1590.
35. Merrill, C.F., D.I. Kaufman, and N.V. Dimitrov, *BREAST-CANCER METASTATIC TO THE EYE IS A COMMON ENTITY*. Cancer, 1991. **68**(3): p. 623-627.
36. Rudoler, S.B., et al., *Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: A multivariate analysis of 188 patients*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(3): p. 1244-1251.
37. Shields, C.L., et al., *Survey of 520 eyes with uveal metastases*. Ophthalmology, 1997. **104**(8): p. 1265-1276.
38. Sassmannshausen J, B.N., Foerster MH, Sauerwein W, Schreiber T, Wessing A., *Metastases of malignant extra-ocular tumors to the choroid. Diagnosis and fractionated radiotherapy*. Fortschr Ophthalmol. , 1990. **87**(1): p. 69-73.
39. Rudoler, S.B., et al., *External beam irradiation for choroid metastases: Identification of factors predisposing to long-term sequelae*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1997. **38**(2): p. 251-256.
40. Wiegel, T., et al., *Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis: unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease?* Radiotherapy and Oncology, 1999. **53**(2): p. 139-141.
41. Siepmann, K., et al., *Intraocular non-Hodgkin's lymphoma - A case series of ten patients*. Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde, 2004. **221**(4): p. 266-272.
42. Coupland, S.E., H. Heimann, and N.E. Bechrakis, *Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2004. **242**(11): p. 901-913.
43. Coupland, S.E. and H. Heimann, *Primary intraocular lymphoma*. Ophthalmologe, 2004. **101**(1): p. 87-98.
44. Humphrey, W.T., *CHOROIDAL HEMANGIOMA - RESPONSE TO CRYOTHERAPY*. Annals of Ophthalmology, 1979. **11**(1): p. 100-104.
45. G., M.-S., *Experiments with light-coagulation of the retina and iris*. Doc Ophthalmol Proc Ser. , 1956. **10**: p. 91-118; discussion, 119-31.
46. Scott, I.U., et al., *Anatomic and visual acuity outcomes following thermal laser photocoagulation or photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma with associated serous retinal detachment*. Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging, 2004. **35**(4): p. 281-291.
47. Gunduz, K., *Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma*. Survey of Ophthalmology, 2004. **49**(3): p. 316-327.
48. Lanzetta, P., et al., *Diode laser photocoagulation of choroidal hemangioma*. International Ophthalmology, 1995. **19**(4): p. 239-247.



- 
49. Greber H, A.W., Scherer E., *Radiotherapy of choroid hemangiomas*. Fortschr Ophthalmol. , 1985. **82**(5): p. 450-2.
50. Ritland, J.S., N. Eide, and J. Tausjo, *External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2001. **79**(2): p. 184-186.
51. Lang, G.E., et al., *Different Indications of Photodynamic Therapy in Ophthalmology*. Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde, 2009. **226**(9): p. 725-739.
52. Ach, T., et al., *Intravitreal bevacizumab for retinal capillary haemangioma: longterm results*. Acta Ophthalmologica, 2010. **88**(4): p. e137-e138.
53. Levy-Gabriel, C., et al., *LONG-TERM RESULTS OF LOW-DOSE PROTON BEAM THERAPY FOR CIRCUMSCRIBED CHOROIDAL HEMANGIOMAS*. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2009. **29**(2): p. 170-175.
54. Hoecht, S., et al., *Proton or photon irradiation for hemangiomas of the choroid? A retrospective comparison*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2006. **66**(2): p. 345-351.
55. Frau, E., et al., *Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas*. Archives of Ophthalmology, 2004. **122**(10): p. 1471-1475.
56. Foss, A.J.E., et al., *Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma*. British Journal of Ophthalmology, 1997. **81**(9): p. 748-754.
57. Archer DB, G.T., *Ionizing radiation and the retina*. Curr Opin Ophthalmol. , 1994(5(3)): p. 59-65.
58. Boixadera, A., et al., *Prospective Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Photodynamic Therapy for Symptomatic Circumscribed Choroidal Hemangioma*. Ophthalmology, 2009. **116**(1): p. 100-105.
59. Jurklies, B. and N. Bornfeld, *The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2005. **243**(5): p. 393-396.
60. Michels, S., et al., *Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: A long term follow-up*. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2005. **25**(6): p. 697-703.
61. Madreperla, S.A., *Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin*. Archives of Ophthalmology, 2001. **119**(11): p. 1606-1610.
62. Jurklies, B., et al., *Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma*. British Journal of Ophthalmology, 2003. **87**(1): p. 84-89.
63. Blasi, M.A., et al., *Photodynamic Therapy with Verteporfin for Symptomatic Circumscribed Choroidal Hemangioma: Five-Year Outcomes*. Ophthalmology, 2010. **117**(8): p. 1630-1637.
64. Singh, A.D., et al., *Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma*. British Journal of Ophthalmology, 2004. **88**(11): p. 1414-1418.
65. Tuncer, S., et al., *Polypoidal choroidal vasculopathy following photodynamic therapy for choroidal hemangioma*. European Journal of Ophthalmology, 2009. **19**(1): p. 159-162.

66. Lopez-Caballero, C., et al., *High-dose iodine-125 episcleral brachytherapy for circumscribed choroidal haemangioma*. British Journal of Ophthalmology, 2010. **94**(4): p. 470-473.
67. Othmane, I.S., et al., *Circumscribed choroidal hemangioma managed by transpupillary thermotherapy*. Archives of Ophthalmology, 1999. **117**(1): p. 136-137.
68. Rishi, P., T. Sharma, and J. Chhablani, *Trans-pupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangioma*. Indian Journal of Ophthalmology, 2008. **56**(1): p. 84-85.
69. Gass, J.D., *Differential diagnosis of intraocular tumors: A stereoscopic presentation*. 1974: p. 113-38.
70. Shields CL, H.S., Shields JA, Cater J, Demirci H., *Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases*. Ophthalmology. , 2001. **108**(12): p. 2237-48.
71. Anand, R., *Photodynamic therapy for diffuse choroidal hemangioma associated with Sturge Weber syndrome*. American Journal of Ophthalmology, 2003. **136**(4): p. 758-760.
72. Tsiপুরsky, M.S., P.R. Golchet, and L.M. Jampol, *Photodynamic Therapy of Choroidal Hemangioma in Sturge-Weber Syndrome, with a Review of Treatments for Diffuse and Circumscribed Choroidal Hemangiomas*. Survey of Ophthalmology, 2011. **56**(1): p. 68-85.
73. Wong, W.T. and E.Y. Chew, *Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments*. Current Opinion in Ophthalmology, 2008. **19**(3): p. 213-217.
74. Sagong M, L.J., Chang W., *Application of intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma*. Korean J Ophthalmol. , 2009. **23**(2): p. 127-31.
75. Paulus, Y.M., A. Jain, and D.M. Moshfeghi, *Resolution of Persistent Exudative Retinal Detachment in a Case of Sturge-Weber Syndrome with Anti-VEGF Administration*. Ocular Immunology and Inflammation, 2009. **17**(4): p. 292-294.

### **10. Lebenslauf**

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

### **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. Antonia Jousen für die Überlassung des interessanten Themas, die angenehme Betreuung und die Unterstützung am Werdegang dieser Arbeit. Bei Rückfragen war sie jederzeit ansprechbar und beantwortete diese umgehend.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dino Cordini für seine freundliche und zeitintensive Unterstützung und sein stets mit Anregung und Diskussionen verbundenes Interesse an dieser Arbeit.

---

## **12. Erklärung an Eides Statt**

„Ich, Ann-Sophie Zeisberg, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Langzeitergebnisse von Aderhauthämangiomen nach Protonentherapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“