

Ist jedoch ein Melanom-Auge bereits vorbestrahlt, so spricht natürlich nichts dagegen, die Gas-no touch-Enukleation auch hierbei als zusätzlichen Sicherheitsfaktor anzuwenden. Dies wäre grundsätzlich damit zu begründen, daß 1. das Ergebnis der multizentrischen Tumorstudie noch für viele Jahre aussteht, 2. die Gas-Technik ohne OP-Verlängerung schnell und einfach durchzuführen ist und 3. hierfür keine speziellen Geräte erforderlich sind. Die Gas-no touch-Enukleation kann daher von jedem Augenchirurgen in jedem OP praktiziert werden, wenn es darum geht, ein Auge mit einem malignem Melanom "no touch", d. h. unter Vermeiden von intraokularen Druckschwankungen, zu entfernen.

Literatur

- Augsburger, J. J., R. C. Eagle, M. Chiu, J. A. Shields: The Effect of Pre-enucleation Radiotherapy on Mitotic Activity of Choroidal and Ciliary Body Melanomas. *Ophthalmology* 94 (1987) 1627-1630
- Char, D. H., J. R. Castro, J. M. Quivey, G. T. Y. Chen, J. T. Lyman, R. D. Stone, A. R. Irvine, M. Barricks, M. B. Crawford, G. F. Hilton, L. I. Lonn, A. Schwartz: Helium ion charged particle therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 87 (1980) 565-570
- Char, D. H., J. R. Castro, R. D. Stone, A. R. Irvine, M. Barricks, J. B. Crawford, H. A. Schatz, L. I. Lonn, G. F. Hilton, A. Schwarz, J. M. Quivey, W. Saunders, G. T. Y. Chen, J. T. Lyman: Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 100 (1982) 935-938
- Char, D. H., T. L. Phillips: Pre-enucleation irradiation of uveal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 69 (1985) 177-179
- Foerster, M. H., N. Bornfeld, A. Wessing, U. Schulz, G. Schmitt, G. Meyer-Schwickerath: Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106-Ruthenium-Applikatoren. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 185 (1984) 490-494
- Fraunfelder, F. T., F. W. Boozman, R. S. Wilson, A. H. Thomas: No-touch technique for intraocular malignant melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 95 (1977) 1616
- Gragoudas, E. S., M. Goitein, A. M. Koehler, L. Verhey, J. Tepper, H. D. Suit, R. Brockhurst, I. J. Constable: Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. *Am. J. Ophthalmol.* 83 (1977) 665-673
- Gragoudas, E. S., J. Seddon, M. Goitein, L. Verhey, J. Munzenrider, M. Urie, H. D. Suit, P. Blitzer, A. Koehler: Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 92 (1985) 284-291

Guthoff, R., D. Hallermann, W. Schroeder: Echographische Befunde nach Rutheniumbestrahlung intraokularer Tumoren. *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 77 (1980) 723-727

Hallermann, D., W. Lüllwitz, W. Schroeder: Zur Strahlentherapie des malignen Melanoms der Aderhaut mit dem Ruthenium-106-Applikator. *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 75 (1977) 644-645

Kenneally, C. Z., M. G. Farber, M. E. Smith, R. Devineni: In Vitro Melanoma Cell Growth After Pre-enucleation Radiation Therapy. *Arch. Ophthalmol.* 106 (1988) 223-224

Kreissig, I., A. Stanowsky, U. Feine: Die Behandlung des Aderhaut-Melanoms mit radioaktiver Jod-125-Plaque: Erste Ergebnisse einer Pilotstudie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 190 (1987) 412-419

Kreissig, I., J. M. Rohrbach: Bestrahlung des Auges vor Enukleation wegen Aderhautmelanom? *Fortschr. Ophthalmol.* 85 (1988) 196-199

Lincoff, A., D. Haft, P. Liggett, C. Reifer: Intravitreal Expansion of Perfluorocarbon Bubbles. *Arch. Ophthalmol.* 98 (1980) 1646

Lommatzsch, P. K., R. Vollmar: Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraocularer Tumoren mit Betastrahlen ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 148 (1966) 682-699

Manschot, W. A., H. A. van Peperzeel: Choroidal melanoma - enucleation or observation? A new approach. *Arch. Ophthalmol.* 98 (1980) 71-78

Manschot, W. A., R. van Strik: Is irradiation a justifiable treatment of choroidal melanoma? Analysis of published results. *Br. J. Ophthalmol.* 71 (1987) 348-352

McFaul, P. A.: Local radio-therapy in the treatment of malignant melanoma of the choroid. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 97 (1977) 421-427

Packer, S., M. Rotman: Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology* 87 (1980) 582-590

Rousseau, A., G. Boudreault, J. Deschenes und Mitarb.: Malignant melanoma: radiation treatment prior to enucleation. In: Henkind, P., ed. *Acta XXIV International Congress of Ophthalmology*, Philadelphia: Lippincott (1983) 983-987

Shields, J. A., J. J. Augsburger, L. W. Brady, J. L. Day: Cobalt plaque therapy of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 82 (1982) 1201-1207

Zimmerman, L. E., I. W. Mc Lean, W. D. Foster: Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br. J. Ophthalmol.* 62 (1978) 420-425

Manuskript erstmals eingereicht 28. 3. 1988, zur Publikation in der vorliegenden Form angenommen 1. 8. 1988.

Prof. Dr. Ingrid Kreissig, Univ.-Augenklinik Tübingen, Abteilung Augenheilkunde III, Schleichstraße 12, D-7400 Tübingen

Gas-no touch-Enukleation

I. Kreissig

Univ.-Augenklinik Tübingen, Abteilung Augenheilkunde III
(Direktor: Prof. Dr. I. Kreissig)

Zusammenfassung

Veranlaßt durch die These von Zimmerman (Erhöhung der Metastasierungsrate nach Enukleation eines Melanom-Auges infolge intraoperativer Druckschwankungen) wurde die folgende Gas-no touch-Enukleation entwickelt. Hierbei wird vor OP-Beginn durch eine Art "unsichtbare Klemme ab interno" die Blutzirkulation im Tumorausgang unterbrochen. Dies wird in praxi durch eine intravitreale Gasinjektion erreicht. Von Juli 1984 bis Dezember 1987 wurde diese Gas-Technik bei 22 Bulbus-Enukleationen wegen eines großen Aderhautmelanoms angewandt. Die histologisch gesicherten Tumoren hatten im Durchschnitt einen Basis-Durchmesser von 15,1 mm und eine Prominenz von 9,9 mm. Bei je 11 Patienten wurde Luft bzw. ein expandierendes Perfluorkohlenstoffgas (4mal CF_4 , 4mal C_2F_6 , 3mal C_3F_8) über die Pars plana durch eine 30-gauge-Kanüle injiziert. Der Augendruck war daraufhin unmeßbar hoch, das Auge "steinhart", die Zentralarterie nicht durchblutet und die gesamte Blutzirkulation im Tumorausgang unterbrochen. Das injizierte Gas-Volumen betrug 0,8-2,2 ml, im Durchschnitt 1,4 ml. Während der Enukleationsdauer war der Augendruck unmeßbar hoch, was am enukleierten Auge fortbestand. Die Gas-no touch-Enukleation erfordert keinen speziellen Geräteaufwand, beinhaltet keine Verlängerung der OP-Dauer und ist einfach durchführbar. Sie kann von jedem Augenchirurgen in jedem OP praktiziert werden, wenn ein Auge mit einem malignen Melanom "no touch" enukleiert, d. h. unter Vermeiden von Druckschwankungen, entfernt werden soll, um so eine Ausaat von Tumorzellen in die Blutbahn zu verhindern. Die Gas-Technik stellt daher im Rahmen einer "No touch-Enukleation" eine echte Alternative zur Freezing-Technik von Fraunfelder dar.

Gas No Touch Enucleation

The gas not touch enucleation procedure described in the present paper was prompted by Zimmerman's theory that the increase in the rate of metastasization following enucleation of eyes with melanomas is due to intraoperative fluctuations in IOP. Prior to surgery the blood circulation in the affected eye is interrupted by a kind of "invisible hemostatic clamp ab interno." In practice this is accomplished by an intravitreal gas injection. From July 1984 to December 1987 this technique was used in 22 enucleations performed because of large choroidal melanomas. The average base diameter of the (histologically verified) tumors was 15.1 mm and their height 9.9 mm. In each of 11 patients air or an expanding perfluorocarbon gas ($4 \times \text{CF}_4$, $4 \times \text{C}_2\text{F}_6$, $3 \times \text{C}_3\text{F}_8$) was injected through a 30-gauge needle via the pars plana. IOP was subsequently maximally elevated, the eye "rock hard," the central artery not perfused, and the entire blood circulation in the affected eye interrupted. The volume of gas injected ranged from 0.8 to 2.2 ml (average 1.4 ml). IOP remained maximally elevated throughout the enucleation procedure, even persisting in the enucleated eye. No special instruments are needed for gas no touch enucleation, it is easy to perform and the duration of surgery is not increased. It can be performed by any eye surgeon in any operating room when an eye with a malignant melanoma has to be "no touch" enucleated, i.e., avoiding fluctuations in IOP in order to minimize the chances of tumor cell seeding into the bloodstream. For "no touch" enucleations the gas technique thus represents a viable alternative to Fraunfelder's freezing technique.

Einleitende Überlegungen

Es besteht allgemein kein Zweifel daran, daß ein großes Aderhautmelanom, vor allen Dingen, wenn es bereits Komplikationen im Sinne eines Sekundärglaukoms oder einer Skleraperforation verursacht hat, enukleiert werden muß (das Melanom am letzten Auge ausgenommen). Wenn aber bei der Indikation zur Enukleation die Prognose ad vitam zugrunde gelegt werden soll, gibt es auf einmal eine große Verunsicherung. Es be-

stehen Unstimmigkeiten darüber: 1. ob nicht bereits ein kleines Melanom zu enukleieren ist und 2. ob nicht gerade durch den Eingriff der Enukleation die Metastasierungsrate erhöht wird.

Den 1. Punkt betreffend ist, bedingt durch die inzwischen guten Ergebnisse verschiedener bulbuserhaltender Bestrahlungsmethoden, die Indikation zur Enukleation nur noch bei einem großen Melanom gegeben.

Folgende Therapien stehen uns dabei zur Verfügung: 1. die verschiedenen radioaktiven Plaques: (a) Kobalt-60 (McFaul, 1977; Shields und Mitarb., 1982; u.a.), (b) Ruthenium-106 (Lommatzsch und Vollmar, 1966; Hallermann und Mitarb., 1977; Guthoff und Mitarb., 1980; Foerster und Mitarb., 1984; u.a.), (c) Jod-125 (Packer und Rotman, 1980; Kreissig und Mitarb., 1987) und 2. die Bestrahlung ab externo: (a) mit beschleunigten Protonen (Gragoudas und Mitarb., 1977, 1985), (b) mit Helium-Ionen (Char und Mitarb., 1980, 1982).

Völlig konträr zu diesen Bemühungen, das Auge durch lokalisierte Tumorbstrahlung zu erhalten, stehen die Berichte von Manshot und Peperzeel (1980). Diese sprechen sich sowohl gegen die abwartende Beobachtung eines Aderhautmelanoms als auch gegen eine bulbuserhaltende Radiotherapie aus. Sie fordern statt dessen, bereits ein kleines Melanom zu enukleieren. Dies wird damit begründet, daß durch frühzeitige ENUKLEATION weitere Metastasierungen verhindert und dadurch die Prognose ad vitam entscheidend verbessert wird.

Was nun den 2. Punkt betrifft, nämlich die Frage, ob durch die ENUKLEATION die Metastasierungsrate erhöht werden kann, so besteht hier seit über 10 Jahren, hervorgerufen durch die Veröffentlichung von Zimmerman und Mitarb. (1978), allgemein eine große Verunsicherung. Sie konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, daß durch die ENUKLEATION eines Melanomauges nicht, wie bis dahin angenommen, die postoperative Lebenserwartung des Patienten verbessert, sondern vielmehr verschlechtert wird. Zimmerman und Mitarb. haben statistisch belegt, daß die Metastasierungsrate im 2. Jahr nach ENUKLEATION auf ein Maximum von 8% ansteigt. Die Ursache hierfür sehen sie darin, daß es im Rahmen der ENUKLEATION zu großen Druckschwankungen im Melanomauge kommt und dadurch zusätzlich Tumorzellen in die Blutbahn ausgeschwemmt werden. An dieser Vorstellung setzen unsere Überlegungen an.

Denkt man die Prämisse von Zimmerman und Mitarb. zu Ende, so bieten sich folgende Möglichkeiten zum Vermeiden des aufgezeigten Geschehnisses an: 1. die ENUKLEATIONSTECHNIK so zu verbessern, daß es dabei zu keinen intraokularen Druckschwankungen kommt (Fraunfelder und Mitarb., 1977, haben hierfür die sog. Freezing-Technik angegeben), 2. die ENUKLEATION erst dann durchzuführen, wenn, z.B. durch Vorbestrahlung, die Melanomzellen devitalisiert sind.

In einer kleinen Pilotstudie (Kreissig und Rohrbach, 1988) haben wir von 1980–1986 bei 27 Augen mit großem Melanom eine solche Vorbestrahlung vor ENUKLEATION durchgeführt. Wir mußten jedoch feststellen, daß auch in unserem Krankengut die Mortalitätsrate im 2. postoperativen Jahr am höchsten war. Sie betrug bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren 18,5%, und außerdem bestanden bei 7,4% der Patienten Metastasen. Auch die Ergebnisse eines in etwa vergleichbaren Krankengutes von Char und Phillips (1985) weisen in diese Richtung.

Im Gegensatz zu diesen klinischen Beobachtungen stehen experimentelle Ergebnisse von Rousseau und Mitarb. (1983) und Kenneally und Mitarb. (1988): Beide Forschergruppen konnten nach Bestrahlung eines Melanoms vor ENUKLEATION im Tiermodell bzw. bei 11 Patienten in einer anschließenden in vitro Zellkultur eine Wachstumsabnahme der vorbestrahlten Melanomzellen feststellen. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde von Augsburger und Mitarb. (1987). Diese konnten in histologischen Schnitten von 21 vorbestrahlten Aderhautmelanomen zeigen, daß die Tumorzellen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine geringere Mitoserate aufwiesen. Die Autoren waren aber in ihrer Schlußfolgerung sehr zurückhaltend; sie ließen es noch offen, ob sich aus ihren Ergebnissen eine Abnahme der Metastasenrate bzw. eine Abnahme der Wachstumsrate ableiten lasse.

In diesem Zusammenhang sei aber nochmals darauf hingewiesen, daß sowohl das Krankengut von Augsburger und Mitarb., als auch das von Char und Philipps sowie das unsrige zu klein ist und auch über eine zu kurze Nachbeobachtungszeit verfügt. Es bleibt daher die Frage weiterhin offen, ob durch eine Vorbestrahlung eines Aderhautmelanoms vor ENUKLEATION die Prognose ad vitam verbessert wird. Die letzte Klärung hierüber muß daher der multizentrischen Tumorstudie vorbehalten bleiben, die mit Unterstützung des National Health Institute 1986 in den USA begonnen wurde. Würde man dabei die Berechnungen von Manshot und Van Strik (1987) – die Wachstumsrate von Melanom-Metastasen betreffend – zugrundelegen, so müßte die Nachbeobachtungszeit wohl auch einer solchen Groß-Studie 10 Jahre betragen. Dies hängt mit der geringen Wachstumsrate von Melanom-Metastasen zusammen.

Was bleibt bei dieser Sachlage zu tun? – Es erscheint auf jeden Fall sinnvoll, zunächst nach einer Verbesserung der ENUKLEATIONSTECHNIK zu suchen. Bei dieser Methode sollte es intraoperativ zu keinen Druckschwankungen im Bulbus und damit auch nicht in den Gefäßen des Melanoms kommen. So könnte ein Ausschwemmen von Tumorzellen während der ENUKLEATION vermieden werden. Eine optimale, aber technisch kaum ohne Druckschwankungen durchführbare Methode wäre z.B. vor OP-Beginn, d.h. vor Berühren des Tumorauges, alle zu- und abführenden Gefäße des Bulbus abzuklemmen.

Im Folgenden wird über eine ENUKLEATIONSMETHODE berichtet, bei der vor OP-Beginn quasi eine "unsichtbare Klemme ab interno" zur Unterbrechung der Blutzirkulation im Auge angelegt wird. Dies haben wir durch die nachstehend zu beschreibende "Gas-no touch-ENUKLEATION" erreicht. Es handelt sich hierbei um ein Vorgehen, das sich bei uns seit Juli 1984 klinisch bewährt hat.

Krankengut und Vorgehen

Von Juli 1984 bis Dezember 1987 mußte bei 25 Patienten das Auge wegen eines großen Aderhautmelanoms enukleiert werden. Drei Patienten wurden von der nachfolgenden Studie ausgeschlossen, da bei ihnen ein Sekundärglaukom mit Druckwerten über 50 mm Hg vorlag. Bei 22 Patienten wurde die

Gas-no touch-ENUKLEATION, die sog. Gas-Technik, angewandt. Die histologisch gesicherten Aderhautmelanome hatten einen Basisdurchmesser von 10–20 mm (im Durchschnitt 15,1 mm) und eine Prominenz von 5,2–13,5 mm (im Durchschnitt 9,9 mm). Die Aderhautmelanome waren 11× zentral und 6× peripher des Äquators gelegen; bei 5 Augen erstreckte sich der Tumor vom Ziliarkörper bzw. der Pars plana bis weit zentral des Äquators. Bei 4 Augen bestand eine hochbullöse totale Ablatio.

Gas-no touch-ENUKLEATION

Die ENUKLEATION erfolgte im allgemeinen in Retrobulbäranästhesie mit Zusatz von Privin (0,25 ml in Verdünnung von 1:1000). Vor OP-Beginn wurde durch die Pars plana Gas intravitreal injiziert. Es handelte sich hierbei 11mal um Luft und 11mal um ein expandierendes Perfluorkohlenstoffgas (4mal CF₄, 4mal C₂F₆, 3mal C₃F₈). Durch die präoperative Gasinjektion wurde eine maximale Augendruckerhöhung erzielt, die für die Dauer der ENUKLEATION fortbestand. Die Injektionsstelle lag in der Pars plana und wurde in maximaler Distanz zum Tumor gewählt. Die Injektion erfolgte durch eine 30-gauge-Nadel.

Vor Injizieren des Gases wurde ophthalmoskopisch sichergestellt, daß sich über der Nadelspitze keine Membran ausbreitete, und daß die Gasinjektion intravitreal erfolgte. Es wurde so lange Gas injiziert bis die Zentralarterie nicht mehr pulsierte und danach die Gasinjektion so lange fortgesetzt, bis der Augendruck auf ein nicht mehr meßbares Maximum erhöht war. Ein anschließendes Entweichen von Gas aus dem Stichkanal wurde vermieden: 1. durch Verwenden dieser dünnen Injektionsnadel und 2. indem vor Entfernen der Nadel die Injektionsstelle durch Rotieren des Bulbus in eine dependente Position gebracht wurde.

Auf diese Weise wurden 0,8–2,2 ml Gas intravitreal injiziert; das Gasvolumen betrug im Durchschnitt 1,4 ml. Der Augendruck war anschließend unmeßbar hoch, das Auge "steinhart" und die Zentralarterie (bei 4 Augen war die Papille durch Ablatio-Bullae verdeckt) nicht durchblutet. Im weiteren Verlauf der ENUKLEATION bildete sich ein Hornhautepithelödem aus.

Während der gesamten ENUKLEATION blieb der Augendruck unmeßbar hoch. Es waren daher während der Bulbusentfernung praktisch keine intraokularen Druckschwankungen mehr möglich. Die Blutzirkulation im Auge war unterbrochen und die Gefäße quasi "ab interno abgeklemmt".

Um trotz des fortbestehenden Hornhautepithelödems sicherzustellen, daß die Zentralarterien durchblutung weiterhin unterbrochen war, wurde nach 10 Minuten eine Hornhautabasio durchgeführt. Es konnte hierbei erneut ein Nichtdurchblutetsein der Zentralarterie bestätigt werden.

Bei der ENUKLEATION selbst wurde eine mechanische No touch-Technik angestrebt. Nach zirkulärer Bindehauteröffnung erfolgte ein Abtrennen der 6 Augenmuskeln mit dem Kautermesser, um so die Gefahr des Austretens von Tumorzellen an dieser Stelle zu minimieren. Die Vortexvenen wurden aufgesucht (meistens nur

schwer auffindbar) und ebenfalls vor Durchtrennen mit Kauter im Sklerabereich verschorft. Die Durchtrennung des Nervus opticus und der begleitenden Gefäße erfolgte nach Anlegen einer hämostatischen Klemme für 5 Minuten mit einer gebogenen Schere. Kurz vor Durchtrennen des Nervus opticus wurde der Augendruck nochmals überprüft; dieser war unmeßbar hoch und der Bulbus "steinhart", was auch am enukleierten Bulbus fortbestehen blieb. Nach Kompression der Wundhöhle mit Fibrospum für 5–10 Minuten erfolgte kreuzweises Verknüpfen der Augenmuskeln. Es wurde keine Plombe implantiert. Die Tenonsche Kapsel wurde durch eine Tabaksbeutelnaht und die Bindehaut durch eine fortlaufende Naht verschlossen.

Diskussion

Bei allen Patienten wurde für den Zeitraum der ENUKLEATION eine maximale Erhöhung des Augeninnendruckes mit der Folge einer totalen Unterbrechung der Blutzirkulation erreicht, und zwar durch eine intravitreale Gasinjektion vor OP-Beginn. Die Verwendung eines Perfluorkohlenstoffgases bietet hierbei gegenüber Luft einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor, weil aufgrund der nachfolgenden selbsttätigen Expansion (Lincoff und Mitarb., 1980) keine weiteren intraoperativen Druckkontrollen erforderlich sind und auch bei einer längeren Zeit in Anspruch nehmenden ENUKLEATION kein Druckabfall zu befürchten ist. Durch die Hypertonie des Bulbus war außerdem die ENUKLEATION technisch leichter und schneller durchführbar.

Im Gegensatz zur anfangs erwähnten technisch aufwendigeren und schwieriger durchführbaren Freezing-Technik erfordert die Gas-Technik im Rahmen einer No touch-ENUKLEATION weder einen speziellen Geräte-Aufwand, noch beinhaltet sie eine Verlängerung der Operationsdauer. Solange daher die These von Zimmerman und Mitarb. noch nicht widerlegt ist, daß durch die Druckschwankungen während der ENUKLEATION die Metastasierungsrate erhöht wird, stellt die Gas-Technik eine echte Alternative zur sonst in Frage kommenden Freezing-Technik dar.

Als weitere Sicherheitsmaßnahme, um die intraoperative Metastasierungsrate zu reduzieren, könnte die Bestrahlung des Tumorauges vor ENUKLEATION eine sinnvolle Prophylaxe darstellen. Durch die Vorbestrahlung soll bereits präoperativ eine Devitalisierung der Melanomzellen erzielt werden.

Eine alleinige Anwendung der Gas-Technik hingegen hätte allerdings für den Patienten den großen Vorzug, daß weder der Zeitpunkt der Bulbusentfernung durch mehrere präoperative Sitzungen verzögert wird, noch daß, wie wir (Kreissig und Rohrbach, 1988) nach Vorbestrahlung von Melanomaugen beobachten mußten, das postoperative kosmetische Ergebnis beeinträchtigt wird, zumal noch nicht einmal erwiesen ist, daß durch die Vorbestrahlung die Prognose ad vitam tatsächlich verbessert wird.