

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Univ. Prof. Dr. H.J. Steiger

Hirnmetastasen – eine Analyse des langfristigen Outcome und prognostischer
Faktoren nach einer Operation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Elisabeth Maria Niemann geb. Wolkersdorfer

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ. – Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Zweitgutachter: Univ. – Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Zusammenfassung

Hirnmetastasen sind Absiedlungen eines primären, soliden, bösartigen Tumors, die über Metastasierung ins Gehirn gelangen. Hirnmetastasen kennzeichnen das Endstadium einer malignen Grunderkrankung und treten in 20 bis 40 % der systemischen, malignen Erkrankung auf. In diesem Stadium der Erkrankung stehen die Verlängerung der Überlebenszeit der Verbesserung, beziehungsweise Erhaltung, der Lebensqualität gegenüber.

In dieser Studie sind 289 Patienten der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinikum Düsseldorf retrospektiv erfasst worden, bei denen eine operative Entfernung der Hirnmetastase vorgenommen wurde. Untersucht wurden anhand von vorhandenen patientenspezifischen Daten, die Überlebenszeit und verschiedene Kriterien für prognostische Faktoren.

Die Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in der vorliegenden Studie liegt im Median bei 15,36 Monaten. Die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 55,4 % und die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 25,25 %.

In der vorliegenden Studie wurden folgende prognostische Faktoren mit negativem Einfluss auf die Überlebenszeit ermittelt: multiple Metastasen, erhöhtes Erkrankungsalter, Metastasen eines malignen Melanoms, infratentorielle Lage der Metastase.

Infratentorielle Lage findet sich häufiger bei Patienten mit malignem Melanom und Bronchialcarcinom. Metastasen eines malignen Melanoms haben ein stark erhöhtes Risiko für Einblutungen. Folgende Multiple Metastasen entwickeln Tumore des Gastrointestinaltraktes und Bronchialcarcinome und maligne Melanome häufiger im Vergleich zu anderen Primärtumoren.

Zu einer deutlichen Verbesserung postoperativ kommt es bei allen neurologischen Symptomen, insbesondere bei Kopfschmerzen, Nausea, Facialisparesen, motorischen Ausfällen, Krampfanfällen und Schwindel.

Die Studie liefert mit vorausgegangenen Studien vergleichbare Ergebnisse und bestätigt, dass Patienten mit Hirnmetastasen von einer operativen Entfernung im Hinblick auf Überlebenszeiten und auf eine Verbesserung von neurologischen Symptomen profitieren.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	MM	malignes Melanom
BC	Bronchialcarcinom	MRT	Magnetresonanztomographie
Ca.	Carcinom	NSCLC	Non small cell lung cancer
cm	Zentimeter	PSA	Prostata spezifisches Antigen
CT	Computertomographie	QoL	Quality of Life
CUP	Cancer of unknown Primary	s.o.	siehe oben
G	Grading	s.u.	siehe unten
GI	Gastrointestinaltrakt	SCLS	Small cell lung cancer
HER-2	human epidermal growth factor	T	Tumorstatus
HNO	Hals Nasen Ohren	TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfactor
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom	ÜLR	Überlebensrate
N.	Nervus	vgl.	Vergleiche
N	Lymphknotenstatus	WBRT	Whole Brain Radio Therapy
m	männlich		
M	Fernmetastase		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.1.1	Bronchialcarcinom.....	2
1.1.2	Mammacarcinom.....	2
1.1.3	Malignes Melanom	3
1.1.4	<i>Cancer of unknown Primary</i>	4
1.2	Anatomie, Physiologie und Pathologie des Gehirns	5
1.2.1	Allgemeiner Überblick	5
1.2.4	Metastasierung	7
1.3	Klinische Manifestation.....	9
1.3.1	Symptome.....	9
1.3.3	Klassifikation von Hirnmetastasen.....	10
1.3.4	Prognose	10
1.3.5	Überleben	12
1.3.6	Zeitintervall.....	14
1.4	Therapie von Hirnmetastasen	15
1.4.2	Konservative Behandlung mit Glukokortikoiden	15
1.4.3	Antikonvulsiva	16
1.4.4	Behandlung von Singulären und Solitären Metastasen	16
1.4.5	Chemotherapie	23
1.4.6	Behandlung von Multiplen Metastasen.....	23
1.4.7	Therapie des Cancer of unkown Primary Syndrom	24
2	Ziel der Dissertation	25
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Patienten.....	26
3.1.1	Einschlusskriterien	26
3.1.2	Ausschlusskriterien	26
3.1.3	Untersuchungskriterien	27
3.2	Methoden	28
3.2.1	Operationsverfahren und Nachbehandlung	28
3.2.3	Statistische Analyse	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Alter und Geschlechtsverteilung.....	30
4.2	Komplikationen	30

4.5	Klinik bei Aufnahme: Neurologische Symptomatik.....	32
4.6.1	Latenzzeit von ED bis Hirnmetastase (nach Primärtumoren)	35
4.8	Therapie bis zur Operation der Hirnmetastase	38
4.9	Überleben und Prognose	39
4.9.1	Allgemeine Überlebenskurve der Studie	39
4.9.3	Geschlecht.....	44
4.9.4	Primärtumor	45
4.9.5	Neurologische Symptome	49
4.9.7	Systemischen Metastasen	51
4.9.8	Chemotherapie	51
4.9.9	Lokalisation	52
4.9.10	Größe der Metastasen	54
4.9.11	Grading der Metastase.....	54
4.9.12	Solitäre, singuläre und multiple Metastasen	55
4.9.13	Zeitraum bis zur Hirnmetastase.....	58
4.10	Korrelationen.....	60
4.10.1	Primärtumor und Lokalisation der Metastase	60
5	Diskussion.....	63
5.1	Bezug zur Fragestellung	63
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.2.1	Allgemeine Patientendaten	63
5.2.3	Neurologische Symptome	65
5.2.4	Allgemeines Überleben	67
5.2.6	Primärtumoren	73
5.2.10	Chemotherapie	78
5.2.11	Zusammenhänge	78
5.3	Kritische Bewertung der Methode	79
6	Schlussfolgerung.....	81
7	Literaturverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis.....	86
	Tabellenverzeichnis.....	87
8	Anhang.....	88
9	Danksagung.....	A
10	Eidesstattliche Versicherung.....	B

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Im Verlauf einer malignen Erkrankung entwickeln 20 % bis 40 % aller Patienten Hirnmetastasen. Außerdem sind Hirnmetastasen der häufigste maligne Tumor des Gehirns im Erwachsenenalter. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen der fünften und siebten Lebensdekade, je nach Erkrankungsalter präsentieren sich unterschiedliche Primärtumoren. (Winn 2003) Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig betroffen und es lässt sich in Studien auch kein Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer Hirnmetastase und dem Geschlecht nachweisen. (Winn 2003) Die Zahlen zur Prävalenz der Diagnose „Hirnmetastasen“ schwanken je nach Studie, sind aber progredient. Das liegt am ehesten an der steigenden Überlebenszeit aufgrund von verbesserten Therapien durch frühere Detektion dank genauerer Darstellung in bildgebende Verfahren. Hirnmetastasen kennzeichnen ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, das vielfach erst mit verlängerter Überlebenszeit bei malignen Erkrankungen einhergeht. Gestaffelt ist die Anzahl der Erkrankungen vor allem an Hand der Häufigkeit des zu Grunde liegenden Primärtumors. Infolgedessen hat die größte Anzahl Patienten mit Hirnmetastasen ein Bronchialcarcinom (circa 50 %), gefolgt vom Mammacarcinom, malignen Melanomen und Nierenzellcarcinomen, außerdem Tumore unbekanntes Ursprungs, sogenannte „*cancer of unknown primary*“ (CUP). Dabei hervor zu heben sind die Malignome, bei denen unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens des Primärtumors besonders häufig Hirnmetastasen entstehen. Hier sind das Bronchialcarcinom, das maligne Melanom und das Nierenzellcarcinom zu nennen. In Deutschland ist 2008 bei 5074 Patienten mit Hirnmetastasen diagnostiziert und behandelt worden. (Vuong, Rades et al. 2011) Etwas mehr als die Hälfte davon waren Männer (m=56,4 %, w=43,6 %) und bei 58,5 % wurden zusätzlich zu den Hirnmetastasen extracranielle Metastasen entdeckt. (Vuong, Rades et al. 2011) Die Inzidenz der Entwicklung von Hirnmetastasen nach Alter korreliert deutlich mit den je nach Alter auftretenden malignen Tumoren. Im Alter von 20-39 Jahren treten gehäuft Mammacarcinomen auf, von 40-49 Jahren maligne Lungentumore und von 50-59 Jahren sind Patienten vermehrt von Nierenzellcarcinome, malignen Melanomen und colorektalen Carcinomen betroffen. (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004)

1.1.1 Bronchialcarcinom

Bronchialcarcinome sind mit 25 % aller malignen Tumoren die häufigsten Malignome weltweit. Außerdem sind sie die häufigste Todesursache durch einen malignen Tumor bei Männern, die ungefähr dreimal häufiger betroffen sind als Frauen. (Schouten, Rutten et al. 2002) Eine grobe Unterteilung ist die Einteilung in kleinzellige Carcinome (*Small cell lung cancer (SCLC)*) und nicht kleinzellige Carcinome (*non small cell lung cancer (NSCLC)*). SCLC tritt in 15 % der Entitäten auf, ist häufig hilusnah lokalisiert und hat eine schlechtere Prognose. Meist ist das SCLC bei Diagnosestellung bereits metastasiert. (Herold 2010) Das NSCLC, 85 % der Fälle, lässt sich wiederum histologisch in Plattenepithelcarcinome (40 %), Adenocarcinome (35 %) und großzellige Carcinome (10 %) unterteilen. Die Therapie der Hirnmetastasen unterscheidet sich für Patienten mit NSCLC und SCLC. Während Patienten mit SCLC von einer Chemotherapie teilweise in Kombination mit einer Radiotherapie profitieren, ist für Patienten mit NSCLC nachgewiesen, dass die operative Therapie zu den besseren langfristigen Ergebnissen kommt. (Schlegel 2003)

Die Inzidenz für Patienten mit bekanntem Primarus, in der Lunge Hirnmetastasen zu entwickeln, schwankt in den Literaturangaben zwischen 19,9 % (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004), 30 % (Schlegel 2003) und 32 % (Schmid UD 2002). Patienten mit einem SCLC weisen bereits bei Erstdiagnose in 10 % der Fälle Hirnmetastasen auf. (Schlegel 2003) Frauen mit Bronchialcarcinom haben ein signifikant erhöhtes Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln. (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004) Bronchiale Tumore sind auf Grund der dezidierten Lage ohne nachfolgenden Kapillarfilter ein häufiger Grund für eine primäre Hirnmetastasierung. Das bedeutet, dass die Hirnmetastase und der Primärtumor synchron oder sogar die Hirnmetastase zuerst detektiert wird. (Schmid UD 2002)

1.1.2 Mammacarcinom

Das Mammacarcinom ist der häufigste Tumor bei Frauen und die häufigste Todesursache bei Frauen. Der Erkrankungsgipfel befindet sich im fünften Lebensjahrzehnt. Die Prognose ist abhängig von hereditären und habituellen Risikofaktoren und sowie den verschiedenen Subtypen des Brustkrebs. Für die Prognose ist der Hormonrezeptorstatus (Östrogen und Progesteron) beziehungsweise der Wachstumsfaktor (*Human epidermal growth factor HER*) und der Tumorstatus mit *Grading* Lymphknotenstatus und Tumorgröße entscheidend. Patienten mit einem dreifach negativen Rezeptorstatus und/oder Patienten mit einem HER-2 positiven Status entwickeln wesentlich schneller Hirnmetastasen. (Heitz, Harter et al. 2009)

Insgesamt entwickeln 20 % bis 30 % aller Patienten mit Mammacarcinomen Hirnmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung. (Schlegel 2003) Allerdings handelt es sich in 40 % der Fälle um singuläre Metastasen, bei denen weitere systemische Metastasen vorhanden sind. In Autopsien wurde nachgewiesen, dass viele der gefundenen Metastasen klinisch stumm sind. (Tsukada, Fouad et al. 1983) Die Inzidenz der Hirnmetastasen bei Mammacarcinomen steigt auf Grund der höheren Effektivität der systemischen Tumortherapie in Form einer Chemotherapie und der dadurch entstehenden längeren Überlebenszeiten. Insbesondere für die Therapie mit *Trastuzumab (Herceptin)* bei einem HER-2 positiven Status lässt sich das nachweisen. (Burton 2004) Die größte Gefahr, Hirnmetastasen zu entwickeln, gilt vor allem für ein junges Erkrankungsalter von 20-39 Jahren. Barnholtz-Sloan et al. zeigten, dass die höchste Inzidenz zur Entstehung von Hirnmetastasen im sogenannten *early-onset* von Mammacarcinomen ist. (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004)

1.1.3 Malignes Melanom

Die Inzidenz, an einem malignen Melanom zu erkranken, steigt über die letzten Jahre zunehmend. Maligne Melanome sind in den USA an siebter Stelle der malignen Tumorerkrankung, aber an dritter Stelle im Bezug auf die Entwicklung von Hirnmetastasen. (Skeie, Skeie et al. 2011) In den USA wurde ein Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms bis zu 2 % festgestellt. (Mingione, Oliveira et al. 2002) Bei Erkrankung an einem malignen Melanom ist die Metastasierung häufig und betrifft bis zu 5 % bis 21 % aller Patienten zu Lebzeiten, in Autopsien von Patienten mit malignem Melanom liegt die Zahl bei 55 bis 75 %. (Amer, Al-Sarraf et al. 1979). Patienten, die an einem malignen Melanom erkranken, haben ein erhöhtes Risiko, direkt Hirnmetastasen zu entwickeln. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Versuchstiere, die Zellen eines malignen Melanoms injiziert bekamen, intraparenchymatöse Metastasen des Gehirns entwickelten. (Schackert and Fidler 1988) Die Metastasen entwickeln sich in verschiedenen Krankheitsstadien. Entweder treten sie simultan oder vor dem Primärtumor auf oder sie entwickeln sich nach langer Latenzzeit. (Stevens, Firth et al. 1992) Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Männer, die an einem malignen Melanom erkranken, häufiger Hirnmetastasen entwickeln. (Sampson, Carter et al. 1998)

Metastasen eines malignen Melanoms haben einen Nachteil gegenüber Patienten mit anderen Primärtumoren: Die Metastasen eines malignen Melanoms neigen dazu, eine intratumorale Blutung zu verursachen. (Kondziolka, Bernstein et al. 1987) Das ist ein komplizierender Faktor, der zur Entstehung einer Notfallsituation führen kann. Intraoperativ kommt es zu schlechterer Sicht, sowie zu akuten Blutungen und präoperativ kann es zu Massenverschiebung und Einklemmung kommen.

Die Chemotherapie hat für Patienten mit malignem Melanom in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. So konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mit Temozolomid als einzige Therapie mit guter Tumorkontrolle genutzt werden kann. (Boogerd, de Gast et al. 2007) Auf Grund der limitierten Überlebenszeiten nach alleiniger Chemotherapie bleibt jedoch vor allem bei solitärer und singulärer Metastasierung eine radiochirurgische oder operative Maßnahme die Therapie der Wahl. (Schlegel 2003)

1.1.4 *Cancer of unknown Primary*

Eine gesonderte Stellung nimmt das Auftreten von Hirnmetastasen ohne bekannten Primarius ein. Bis zu 15 % der aufgetretenen Hirnmetastasen treten ohne bekannten malignen Tumor auf und in 50 % der Fälle lässt sich auch anschließend kein Primarius feststellen. Auch in Autopsien lässt sich in bis zu 10 % der Fälle kein Primärtumor nachweisen. (Giordana, Cordera et al. 2000) Eine aggressive Tumorsuche und parallele Behandlung der Metastasen ist indiziert. In der klinisch pathologischen Studie von Giordana et al. hatten 26,7 % der Operierten ein CUP. (Giordana, Cordera et al. 2000) In den meisten der zunächst als CUP deklarierten Fälle findet sich im Verlauf ein Bronchialcarcinom. (Macchiarini, Buonaguidi et al. 1991) Die operative Entfernung der Metastase hat den Vorteil, dass die Neuropathologie einen Hinweis auf den Ursprung des Primärtumors liefern kann. Mittels histologischer Auswertung und immunhistochemischer Aufbereitung kann das Tumorgewebe identifiziert werden. Deswegen wird bei der Diagnose CUP die Indikation zur operativen Therapie gestellt.

1.2 Anatomie, Physiologie und Pathologie des Gehirns

1.2.1 Allgemeiner Überblick

Das Gehirn macht nur zwei Prozent des gesamten Körpergewichtes aus und ist zwischen 1200 g und 1500 g schwer. Es befindet sich in der Schädelkalotte und ist umgeben von den Meningen. Der Knochen, die Meningen und der Liquor schützen das Cerebrum vor äußerlicher Gewalteinwirkung und Infektionen. Das Gehirn besteht aus zwei Hemisphären, die über den Corpus callosum miteinander verbunden sind, dem Hirnstamm und dem Kleinhirn.

Metastasen sind in bis zu 80 % bis 85 % der Fälle im supratentoriellen Bereich des Gehirns lokalisiert, das heißt in den Großhirnhemisphären. (Delattre, Krol et al. 1988). Infratentoriell befinden sich die meisten Metastasen im Kleinhirn, ungefähr 15 %. Im Hirnstamm liegen nur 1 % bis 5 % cerebrale Metastasen. Hirnmetastasen lagern sich meist an der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz entlang der Ateriolen ab. (Schmid UD 2002) Es handelt sich meist um solide Tumore, die selten infiltrativ wachsen, sondern eher verdrängend. Bei großen Tumoren bildet sich eine zentrale Nekrose aus. Umgeben ist der Tumor von einem makroskopisch sichtbaren Ödem. Manchmal lässt sich intraoperativ eine Pseudokapsel darstellen. Insbesondere bei Bronchialcarcinomen können sich Tumorzysten ausprägen, die Diagnostik und Operation erschweren können. (Winn 2003) Am häufigsten entstehen Metastasen im Stromgebiet der Ateria cerebri media im Bereich des temporoparietooccipitalen Übergangs. (Winn 2003)

Aus der besonderen Lage des Gehirns im Körper ergeben sich verschiedene Erkrankungsmechanismen, die zu Komplikationen bei erfolgter Metastasierung führen. Die Komplikationen, die daraus resultieren, orientieren sich an der Monro-Kellie-Doktrin. Danach befindet sich das Gehirn in einer starren Umgebung (*rigid box*). (Monro: 1823) Der intrakranielle Druck ist somit von drei Komponenten abhängig: dem cerebralen Parenchym, dem Liquor und der Durchblutung. (Monro: 1823) Kommt es zur Veränderung einer dieser Komponenten, steigt der intracerebrale Druck, zum Beispiel ausgelöst durch ein Hirnödem, durch eine Raumforderung oder einen Hydrocephalus, der durch Verlegung des Ventrikelsystems entsteht. Im Rahmen aller therapeutischen Maßnahmen gilt es, die Komplikation einer Einklemmung (Herniation) zu verhindern. Es gibt zwei Formen einer Herniation von Hirnparenchym: bei der oberen Einklemmung kommt es durch die Druckerhöhung zur Verlagerung von Hirnmasse unterhalb des Tentoriumschlitzes und bei der unteren Einklemmung verlagern sich die Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum. (Trepel 2006)

Die untere Einklemmung kann in kurzer Zeit lebensbedrohlich werden, da die Kleinhirntonsillen im Foramen magnum Druck auf die Formatio reticularis ausüben und damit das Atem- und Kreislaufzentrum beeinträchtigen. (Trepel 2006)

1.2.2 Das Ventrikelsystem und die Entstehung eines Hydrocephalus

Der Liquor ist eine Flüssigkeitsansammlung von 100 ml bis 160 ml, die im Ventrikelsystem enthalten ist. (Aumüller 2007) Das Ventrikelsystem besteht aus dem inneren und äußeren Liquorraum, die beide miteinander kommunizieren. Zum Inneren gehören die vier Hirnventrikel, der Aquaeductus mesencephali und der Zentralkanal des Rückenmarkes. (Aumüller 2007) Der äußere Liquorraum wird von dem Subarachnoidalraum gebildet. Der Plexus choroidei befindet sich in den Seitenventrikeln und produziert Liquor. Resorbiert wird der Liquor im Bereich des Sinus sagittalis superior. Im Rahmen von Tumoren im ZNS kann es hier zum Hydrocephalus kommen. Es gibt zwei verschiedene Formen: der Hydrocephalus internus ist eine Störung des Abflusses des Liquor, zum Beispiel durch eine Verlegung des Ventrikelsystems durch eine Hirnmetastase. Der Hydrocephalus externus tritt bei Resorptionsstörungen im Bereich der Subarachnoidea auf, die durch maligne Veränderungen der Bluthirnschranke entstehen.

1.2.3 Die Bluthirnschranke und die Entstehung eines Hirnödems

Die Blut-Hirn-Schranke verhindert das Übertreten von Noxen und anderer Substanzen aus dem Blutkreislauf in das sensible Gewebe des Gehirns. Die Blut-Hirn-Schranke besteht aus „tight junctions“, die durch die Pseudopodien der Astrozyten in den Endothelzellen der Hirngefäße induziert werden. (Aumüller 2007) Im Rahmen des Metastasierungsprozesses kommt es zur Veränderung der Bluthirnschranke. Unter normalen Bedingungen reguliert die Bluthirnschranke den Flüssigkeitseinstrom. Bei Defekten durch einen malignen Prozess kann es zu fokalen Ödemen im Bereich einer Metastase kommen. Das bezeichnet man als vasogenes Hirnödem.

1.2.4 Metastasierung

Im Prinzip gibt es zwei verschiedene Theorien zur Entstehung von Metastasen, die am ehesten in Ergänzung zueinander funktionieren. Zum einen die „*Seed and soil*“-Theorie nach Paget (1889), und zum anderen die „Kaskadentheorie“ nach Ewing (1928).

Die „*Seed and soil*“-Theorie besagt, dass die Metastase ein geeignetes Organ und ein geeignetes Gewebemilieu braucht, um sich zu entwickeln. (Schlegel 2003) Das beweist das folgende Experiment: Versuchstiere, die Zellen eines malignen Melanoms injiziert bekamen, entwickelten intraparenchymatöse Metastasen des Gehirns. (Schackert and Fidler 1988)

Die Kaskadentheorie zielt auf einen anatomischen Zusammenhang bei der Blutversorgung ab, bei der sich durch Infiltration der Gefäße die Tumormasse weiter ausbreitet. (Schlegel 2003) Unter der lymphogenen Metastasierung versteht man den Einbruch von Tumorzellen in das Lymphgefäßsystem und die Organisation der Zellen zu einer Metastase. (Riede, Schäfer et al. 2004) Lymphogene Metastasierung erfolgt mit einigen Ausnahmen eher bei Carcinomen als beispielsweise bei Sarkomen und Lymphomen. (Riede, Schäfer et al. 2004) Tumore werden venös und lymphogen drainiert und in diesem Rahmen kommt es zu Ablagerungen von malignen Zellen, die in der Lymphe oder im venösen Blut transportiert werden, meist im nächst gelegen Kapillar-Gebiet. Lymphknoten oder auch Organe, die in der Nähe zum Primärtumor liegen, werden also mit malignen Zellen infiltriert. Das bedeutet, dass eine Abhängigkeit zwischen der Lokalisation des Primärtumors und den im Kreislauf nachfolgenden Organen besteht, die als Kapillarfilter fungieren können. Daher kommt es zur häufigen Metastasierung in regionäre Lymphknoten, die Leber oder die Lunge. Der zeitliche Ablauf, in dem es zu Metastasierung ins Gehirn kommt, ist deshalb auch von Lokalisation und Ursprung des Primärtumors abhängig. (Schmid UD 2002) Ausgehend von der lymphogenen Metastasierung gibt es die Form einer sekundären hämatogenen Verbreitung: Die Tumorzellen gelangen über das Lymphabflusssystem zum Ductus thoracicus und werden in das venöse System des Kreislaufs aufgenommen. (Riede, Schäfer et al. 2004) Bei der primär hämatogenen Ausbreitung gibt es verschiedene Tumortypen, die anhand ihrer Lokalisation definiert werden. Die Ausbreitung erfolgt entlang der venösen Abflusswege der jeweiligen Primärtumoren. Häufig erklären sich die Ausbreitungswege der verschiedenen Primärtumoren über eine Kombination aus beiden Metastasierungswegen und besonderen Oberflächenmolekülen auf den Zielorganen, die eine Bindung der Zellen an das jeweilige Organ ermöglichen. (Böcker W. 2008)

- a) Lungentyp: z.B.: Bronchialcarcinom: Der Tumor bricht in die Lungenvenen ein, gelangt zum linken Herzen und wird von dort aus in die großen Organe verschleppt, wie Gehirn oder Leber.
- b) Cavatyp: z.B.: Tumore der Niere, Knochen oder Schilddrüse. Von dem Primarius aus werden die Zellen über die Venae cavae zum rechten Herzen transportiert und von dort aus in die Lunge verschleppt. Die Lunge ist dadurch auch meist der erste Metastasierungsort.
- c) Lebertyp: Primärtumor in der Leber. Der Primarius bricht in die Lebervenen, so dass die nächste Metastasen-Station die Lunge ist.
- d) Pfortader Typ: Alle Darmtumore und Pankreas. Die Metastasen werden zunächst in die Leber verschleppt und von dort gelangen sie über die Lunge in den Körperkreislauf. (Riede, Schäfer et al. 2004)

Im Verlauf der malignen Erkrankung kann auch eine Metastasierungskaskade entstehen, so dass die oben genannten Typen ineinander übergehen: so kann es letztendlich zu einer Lungenmetastasierung kommen und zu einer generalisierten Erkrankung, die unter anderem zu Hirnmetastasen führt. (Böcker W. 2008) Die Kaskadentheorie wird unterstützt von der Beobachtung, dass Hirnmetastasen am häufigsten von Bronchialcarcinomen stammen und, wenn ein anderer Primärtumor besteht, häufig Lungenmetastasen vorhanden sind. (Posner 1992)

1.3 Klinische Manifestation

1.3.1 Symptome

Hirnmastasen fallen vor allem durch neurologische Symptomatik auf, die sich an der Lokalisation der Hirnmastasen orientiert. Oft ist eine Kombination von unspezifischen Anzeichen einer Hirndrucksteigerung, wie Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit beziehungsweise Erbrechen. Klinisch wegweisend sind Anzeichen wie Gangstörung und Hirnnervenausfall oder Beeinträchtigungen der Sprache. Die Beschwerden der Betroffenen gehen meistens nicht von der Metastase direkt aus, sondern von dem peritumoralen Ödem. (Winn 2003) Eine Erhöhung des Hirndrucks führt zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Müdigkeit, Unruhe und Vigilanzstörungen. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen (50 %), Hemiparese (50 %), Hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS, 30 %) und zerebrale Krampfanfälle (15-20 %). Außerdem fallen Hirnmastasen durch Hirnnervenausfälle oder Hirndruckzeichen, wie Nausea, Kopfschmerzen und Vigilanzstörung auf. (Schackert 2008) Sollte ein epileptischer Anfall im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auftreten, dann sollte mit Verdacht auf Hirnmastasen eine Bildgebung des Schädels erfolgen. Hirnmastasen können sich - je nach Primärsitus - in 20-35 % der Fälle mit einem Krampfanfall präsentieren. (Herman 2002)

1.3.2 Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Computertomographie (CT) in der Detektion von Hirnmastasen überlegen, da vor allem mit Kontrastmittel, Läsionen bereits in einer Größe von 3-5 mm erfasst werden. Morphologisch sind Hirnmastasen in der Bildgebung rund, scharf begrenzt, seltener unregelmäßig zystisch. (Schmid UD 2002) Die Darstellung mit Kontrastmittel (Gadolinium) ist eindeutiger als ohne, da die Tumore hyperintens sind. Metastasen sind umgeben von peritumoralem Ödem, das sich im MRT hypodens abzeichnet. Differentialdiagnostisch kommen bei einer runden zerebralen Raumforderung ein hirneigener maligner Prozess wie das Glioblastom, ein meningealer Prozess wie das Meningiom oder ein Abszess in Frage. Letztendlich kann nur eine Biopsie des Gewebes eine 95-prozentige Sicherheit bringen. (Felsberg J 2000; Schmid UD 2002)

1.3.3 Klassifikation von Hirnmetastasen

Solitär

Eine solitäre Hirnmetastase beschreibt definitionsgemäß eine einzelne Hirnmetastase, bei der es neben dem Primärtumor keine weitere systemische Metastasierung gibt.

Singulär

Eine einzelne bekannte Hirnmetastase, bei der zusätzlich zum Primärtumor systemische Metastasen existieren, aber keine weitere Metastase innerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Multipel

Bei dem Vorhandensein von mehreren intracerebralen Metastasen spricht man von multiplen Metastasen. Es gibt eine weitere Unterteilung nach der weniger als drei Metastasen als Oligo-Metastasen und mehr als drei Metastasen als multipel bezeichnet werden. Multiple Metastasen machen circa ein Drittel aller diagnostizierten Hirnmetastasen aus und kommen häufig im Zusammenhang mit bestimmten Primärtumoren vor, zum Beispiel Lungencarcinomen und malignen Melanomen. (Delattre, Krol et al. 1988) Die Angaben zur Häufigkeit von multiplen Metastasen variieren, bis zu 47 %. (Schmid UD 2002) In Autopsien von Patienten mit Hirnmetastasen konnte sogar in 75 % der Fälle eine multiple Metastasierung nachgewiesen werden. (Schackert 2008)

1.3.4 Prognose

Die Prognose bei Erkrankung an Hirnmetastasen hängt von vielen unterschiedlichen Faktoren ab. Einen besonderen Stellenwert nimmt hierbei der Status der systemischen Erkrankung ein. Befindet sich die Primärtumorerkrankung in einem kontrollierten Zustand, so ist die Prognose günstiger. Das beweist eine Vielzahl von Studien, in denen eine Todesursache ermittelt werden konnte. Die Todesursache ist bei der überwiegenden Anzahl der Patienten systemisch bedingt. (Bindal, Bindal et al. 1996; Muacevic, Kreth et al. 1999; Soffietti, Cornu et al. 2006)

Ein weiterer prognostischer Faktor ist der Karnofsky Performance Scale (KPS). Hierbei handelt es sich um einen Richtwert zur Einschätzung der Aktivität der Patienten mit malignen Tumoren. Die Skala reicht von 0 % bis 100 % und bewertet die Einschränkungen, die der Patient auf Grund des Tumors hat. (Karnofsky 1951)

Das Alter gilt ebenfalls als prognostischer Faktor. In den meisten Studien wird unterteilt in älter als 60 Jahre und jünger. (Gaspar, Scott et al. 1997; Muacevic, Kreth et al. 1999). Ein negativ prognostischer Faktor ist ein erhöhtes Lebensalter. (Sawaya, Ligon et al. 1996)

Eine wichtige Rolle bei der Prognose spielt ebenfalls die Größe der Metastase, die Anzahl der Metastasen und die Lokalisation der Metastase, supratentoriell versus infratentoriell. (Muacevic, Kreth et al. 1999) Ein negativer prognostischer Faktor ist die infratentorielle Lage. (Sawaya, Ligon et al. 1996)

Auch der Ursprung des Primärtumors und die Zeit bis zur Entwicklung der Hirnmetastase gelten als wichtige Informationen zur Prognose. (Muacevic, Kreth et al. 1999) Nachgewiesenen Einfluss auf die Prognose haben: der KPS, die Anzahl der Metastasen, das Alter bei Diagnose der Hirnmetastase, der Gesamtstatus der systemischen Erkrankung und das Zeitintervall bis zum Auftauchen der Hirnmetastasen. (Gaspar, Scott et al. 1997)

Eingeteilt anhand der prognostischen Faktoren ergeben sich drei Behandlungsklassen. Die Einteilung erfolgt durch die *Recursive partitioning analysis (RPA)* Klassifizierung. Zur ersten Gruppe gehören alle Patienten, die einen KPS über 70 haben, unter 65 Jahre alt sind, die einen kontrollierten Status des Primärtumors haben und nur Hirnmetastasen aufweisen. Alle Patienten, die einen KPS von unter 70 aufweisen, sind automatisch der Gruppe drei zugeordnet. Alle anderen Patienten werden der Gruppe zwei zugeordnet. (Gaspar, Scott et al. 1997) Einen signifikanten Unterschied machen außerdem die neurologischen Defizite. Patienten ohne vorbestehende neurologische Defizite haben gegenüber Patienten mit neurologischen Ausfällen einen Überlebensvorteil. (Gaspar, Scott et al. 1997)

1.3.5 Überleben

Die Angaben über die mediane Überlebenszeit und die Einjahres- beziehungsweise Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten schwanken stark. Alle Angaben sind davon abhängig, wie die Patientengruppen in der jeweiligen Studie ausgesucht und eingegrenzt wurden. Gesicherte Überlebensvorteile haben Patienten mit singulären oder solitären Metastasen gegenüber denen mit multiplen Metastasen. Außerdem sind die Tumorgröße, der Status der systemischen Erkrankung und das mediane Überlebensalter der Patienten entscheidend.

Patienten mit Hirnmetasen überleben im allgemeinen Median vier Monate, länger bei solitären und signifikant kürzer bei multiplen Metastasen. (Schmid UD 2002) Bindal et al., 1996 haben in ihrer Studie das *Outcome* der Patienten, die eine chirurgische Exstirpation der Metastase erhalten haben, mit den Patienten verglichen, die mit Radiochirurgie therapiert worden sind. Die chirurgische Entfernung war der Radiochirurgie mit 16,4 Monaten zu 7,5 Monaten überlegen. (Bindal, Bindal et al. 1996) In der folgenden Tabelle sind verschiedene Studien zusammengefasst, bei denen die Überlebenszeit erfasst wurde, um einen Überblick über die Unterschiede zu bekommen.

Zusammenfassung der Studien zu Überlebenszeiten: Neurochirurgische Entfernung

Autor, Jahr	Fallzahlen	Mediane Überleben (Monaten)	Patientenauswahl
Bindal et al., 1993	52	10	A multiple Metastasen, mind. 1 nicht reseziert Median ÜLR 6 Monate B multiple Metastasen: alle OP mediane ÜLR 14 Monate C solitäre Metastasen: OP mediane ÜLR 14 Monate
Bindal et al. 1996	62	16,4	25 % multiple Metastasen, 52 % mit systemischer Erkrankung, medianes Alter 54,5 Jahre, mittlere Tumorgroße 2,27 cm
Muacevic et al., 1999	52	17	Nur solitäre Metastasen, maximal 3,5 cm, stabile systemische Erkrankung
Patchell et al, 1990	25	10	Medianes Alter 59 Jahre, geringe systemische Erkrankung
Barnholtz-Sloan et al. 2012	2350	4,85 (136 Tage)	Bronchial Carcinom 66%, kontrollierte systemische Erkrankung, KPS > 70, überwiegend multiple Hirnmetastasen, überwiegend keine OP
(Kocher, Soffiatti et al. 2011)	359 (160 Operation, 199 Radiochirurgie)	10,9	Eine bis drei Metastasen, stabile systemische Erkrankung, guter Allgemeinzustand

Tabelle 1 Zusammenfassung Überlebenszeiten

Teilt man die Überlebenszeiten anhand des Ursprunges des Primärtumors ein, so kommt man auf folgende Ergebnisse: Die längsten medianen Überlebenszeiten haben Patienten mit Primarius in der Lunge oder der Brust mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 12 Monaten (Bereiche bei Lunge von 6-20 Monaten, Bereich bei Brust von 6-16 Monate). Patienten mit malignem Melanom haben eine mediane Überlebenszeit von 5-10 Monaten, im Durchschnitt ungefähr 7 Monate. Patienten mit renalen Tumoren haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von ungefähr 9 Monaten (Studien zwischen 6-14 Monate). (Winn 2003) Patienten mit Tumoren des Colons haben eine durchschnittliche mediane Überlebenszeit von 9 Monaten (8-10 Monaten). (Winn 2003) (vgl. Tabelle 13 im Anhang)

1.3.6 Zeitintervall

Das zeitliche Intervall bis zum Auftreten der Hirnmetastase hat Einfluss auf die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen. Das Zeitintervall steht im engen Zusammenhang mit der Lokalisation und dem Ursprung des Primärtumors und dem Metastasierungsweg des Tumors (vgl. Metastasierungswege 1.2.4). Zu diesen Zeitintervallen gibt es unterschiedliche Angaben: Bei einem *SCLC* entwickeln sich Hirnmetastasen im Durchschnitt nach drei Monaten und bei Mammacarcinomen dauert die Metastasierung bis zu 53 Monate, im Mittelwert 12 Monate. (Schmid UD 2002) Ein signifikanter Unterschied für das Überleben zeigt sich bei einem Zeitintervall von weniger als zwei Jahren bis zur Hirnmetastasierung gegenüber Patienten mit mehr als zwei Jahren bis zur Entwicklung einer Hirnmetastase. (Gaspar, Scott et al. 1997) Die Patienten hatten eine längere Überlebenszeit, wenn sich eine Hirnmetastase nach einem oder mehr Jahren gebildet hatte. (Sawaya, Ligon et al. 1996) Bei bis zu einem Drittel der Patienten präsentieren sich die Hirnmetastasen als erstes Symptom eines malignen Prozesses. Diese synchrone Präsentation von Hirnmetastasen und Primarius gilt als negativer prognostischer Faktor. (Schackert 2008)

1.4 Therapie von Hirnmetastasen

1.4.1 Allgemein

Die Therapieentscheidung ist für jeden Patienten individuell anhand der prognostischen Faktoren und der damit verbundenen medianen Überlebenszeit verbunden. Das primäre Ziel sollte eine Verlängerung des Überlebens mit möglichst wenig Beeinträchtigung der Patienten in ihrer alltäglichen Lebensqualität sein. Ohne jegliche Therapie überleben die Patienten im Schnitt einen Monat. Die folgenden Therapien verbessern in unterschiedlicher Länge die Überlebenszeit. (Schackert 2008)

1.4.2 Konservative Behandlung mit Glukokortikoiden

Vorrangiges Ziel der Therapie mit Glukokortikoiden ist die Senkung des cerebralen Druckes. Eine symptomatische Behandlung mit Steroiden führt zu einer Lebensverlängerung von zwei Monaten nach Diagnose der Hirnmetastase. (Schackert 2008) Präoperativ werden häufig systemische Steroide eingesetzt, um die Möglichkeit einer neurologischen Verbesserung durch die Operation zu überprüfen. Innerhalb der ersten 24 Stunden treten bei den meisten Patienten deutliche Verbesserungen der neurologischen Symptome ein. Patienten, die auf Steroidtherapie mit einer Rückbildung der neurologischen Symptome reagieren, haben eine höhere Chance auf postoperative Verbesserung der neurologischen Symptome. (Sawaya, Ligon et al. 1996; Hempen, Weiss et al. 2002) Allerdings weisen Kortikosteroide viele Nebenwirkungen auf, die Dosierung sollte also immer so kurz und wenig wie möglich und so viel wie nötig sein. Nebenwirkung vor allem der langen hochdosierten Cortisontherapie ist die Entwicklung eines Cushing Syndroms. Das beinhaltet stammbetonte Fettleibigkeit, Stiernacken, Striae distensae, Hypertonie, sowie einen steroidinduzierten Diabetes mellitus. Außerdem kann es zu einer Steroidmyopathie und Blutbildveränderungen kommen. Es ist nachgewiesen, dass eine chirurgische Therapie der Hirnmetastasen eine Reduktion des Gesamtverbrauchs von Kortikosteroiden möglich macht. (Muacevic, Kreth et al. 1999)

1.4.3 Antikonvulsiva

Krampfanfälle treten bei 20 % bis 35 % aller Patienten mit Hirnmetastasen auf, meist als erstes Symptom der Neoplasie. (Herman 2002) Eine Therapie mit Antikonvulsiva sollte nur bei symptomatisch gewordenen epileptischen Anfällen begonnen werden, obwohl ein erhöhter intrakranieller Druck ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle bedeutet. Allerdings kann eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva im Rahmen einer geplanten Operation erfolgen. Eine generelle Gabe von Antikonvulsiva zur Prophylaxe wird nicht empfohlen. (van Breemen, Wilms et al. 2007; Schackert 2008) Anhand verschiedener klinischer Studien wird zunächst mit der Einstellung auf „Valproat“ begonnen und - wenn nötig - durch den Einsatz von „Lamotrigen“ ergänzt. Die Nebenwirkung von Antikonvulsiva reichen von Knochenmarkssuppression, über Sedierung, über Leberdysfunktionen oder zu dermatologischen Veränderungen. Patienten mit Hirnmetastasen haben ein erhöhtes Risiko unter Nebenwirkung zu leiden. (Wen and Marks 2002; van Breemen, Wilms et al. 2007)

1.4.4 Behandlung von Singulären und Solitären Metastasen

Für die Behandlung von Hirnmetastasen gibt es neben der oben genannten supportiven Therapie durch Cortison und Antiepileptika noch weitere Therapieoptionen, die nachgewiesen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und auch zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. (Patchell, Tibbs et al. 1990; Muacevic, Kreth et al. 1999; Vogelbaum and Suh 2006; Soffiatti, Kocher et al. 2013) Diese Therapieoptionen bewirken eine Reduktion der Tumormasse durch chirurgische Resektion der Metastase, Radiatio des gesamten Gehirns oder eine lokale hochdosierte Bestrahlung der Metastase durch Gamma Knife beziehungsweise Linearbeschleuniger. Chemotherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen noch eine untergeordnete Rolle, nimmt aber beispielsweise bei der Therapie von chemosensiblen Tumoren wie die dem *SCLC* (*small cell lung cancer*) an Bedeutung zu. (Schlegel 2003)

1.4.4.1 Operative Therapie

Allgemein gilt bei der operativen Entfernung von Hirnmetastasen die komplette Resektion des malignen Gewebes unter Schonung des gesunden und funktionell relevanten Hirngewebes. Grundsätzliche Voraussetzung für die Operation ist die anatomische Erreichbarkeit der Metastase, beispielsweise Metastasen im Hirnstamm können nicht reseziert werden. Ein weiterer wichtiger Punkt im Rahmen der Lage der Metastase sind die funktionellen Bereiche des Gehirns. Diese können mit technischer Hilfe identifiziert werden. So kann unter Schonung des funktionellen Bereichs auch eine Metastase zum Beispiel im Bereich des präfrontalen Cortexes chirurgisch entfernt werden, ohne massive neurologische Defizite zu erzeugen. Generell gilt, dass singuläre beziehungsweise solitäre Metastasen zu chirurgischen Entfernung geeignet sind. Anders ist es bei symptomatischen und großen Metastasen, die durch Einklemmung oder einen Hydrocephalus occlusus eine lebensbedrohliche Komplikation provozieren und deswegen reseziert werden müssen. Im Gegensatz zu Radiochirurgie eignet sich die offene Chirurgie dazu, Metastasen von einer Größe über 3 cm zu entfernen. Insbesondere Patienten mit Metastasen der hinteren Schädelgrube profitieren von einer chirurgischen Entfernung der Metastase. (Vogelbaum and Suh 2006) Einen besonderen Stellenwert nimmt die Chirurgie der Metastasen im Rahmen eines unbekanntes Primärtumors ein. Bei der chirurgischen Entfernung wird ein histologisches Präparat gewonnen, das zur Entdeckung des Primärs führen kann. Außerdem sichert der Eingriff die Diagnose Hirnmetastase und schließt Differentialdiagnosen, wie einen hirneigenen Tumor, aus.

Problematisch ist die Rechtfertigung für die chirurgische Therapie von multiplen Hirnmetastasen. Eigentlich galt das Vorhandensein von multiplen Hirnmetastasen als Kontraindikationen für eine chirurgische Intervention. Bindal et al. zeigten jedoch, dass in der Therapie von multiplen Hirnmetastasen eine Operation einen signifikanten Überlebensvorteil haben, insbesondere die Patientengruppe, in der alle Metastasen reseziert wurden. (Bindal, Sawaya et al. 1993) Sollten beispielsweise aufgrund der Lokalisation im Hirnstamm nicht alle Metastasen entfernt werden können, so sollten zumindest die symptomatischen reseziert werden. (Bindal, Sawaya et al. 1993) Denn bei Patienten, die gut auf Steroide ansprechen, besteht die Möglichkeit, postoperativ weniger neurologische Symptome zu haben. (Sawaya, Ligon et al. 1996; Hempten, Weiss et al. 2002)

Indikationen für eine chirurgische Entfernung der Hirnmetastasen sind nach den aktuellen deutschen Leitlinien: (Schackert 2008)

- Singuläre oder solitäre Metastase
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile extrakranielle Tumormanifestation
- Strahlenresistenter Tumor
- Unbekannter Primärtumor
- Neuroradiologisch nicht sicher als Metastase zuzuordnende Läsion
- Raumfordernde Metastase (größer als 3 cm)
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite postoperativ

Auch Patienten mit multiplen Metastasen können operativ versorgt werden, wenn eins der oben genannten Kriterien zutrifft. (Schackert 2008)

Die Morbidität und Mortalität der Operation sind in den letzten Jahren deutlich auf 10 % beziehungsweise 3 % gesunken. (Sawaya, Ligon et al. 1996) Das begründet sich auf der Verbesserung und Erweiterung der operativen Techniken vor allem durch die intraoperative Lokalisierung des Tumors. Die Mikrochirurgie wird ergänzt durch das *brain mapping*, eine topographische Zuordnung bestimmter Hirnareale zu ihrer Funktion. Außerdem kann intraoperativ mit Ultraschall und speziellem Neuronavigationssystem die Lokalisation der Metastase genauer bestimmt werden. Mit dem intraoperativen Ultraschall lässt sich das maligne Gewebe besser von peritumoralem Ödem unterscheiden und tieferliegende anatomische Regionen, wie Ventrikel, darstellen. Nachteil des Ultraschalls ist die Echogenität des Tumors, nicht alle Tumore lassen sich darstellen, außerdem kann der Ultraschall erst bei eröffneter Schädelkalotte zum Einsatz kommen. Klarer Vorteil sind geringere Kosten und eine visuelle Darstellung kann dem jeweiligen Operationsstatus angepasst werden.

Bei einem Navigationssystem handelt es sich um ein sogenanntes stereotaktisches Device, dass aufgrund von MRT und/oder CT eine dreidimensionale Rekonstruktion der bildgebenden Verfahren entsteht. Durch die Markierung von bestimmten anatomischen Arealen lässt sich so die Navigation direkt an die Anatomie des Patienten anpassen. Besonders vorteilhaft ist daran die genaue Planungsmöglichkeit: der Schnitt, die Eröffnung der Kalotte und der Dura kann so minimal traumatisch wie möglich durchgeführt werden. Außerdem kann anhand der Rekonstruktion zwischen peritumoralem Ödem und malignem Prozess unterschieden werden. Nachteilig ist,

dass die Rekonstruktion der Bilder intraoperativ nicht angepasst werden kann und die Rekonstruktion nur so aktuell ist, wie das MRT oder CT, aus dem es entstanden ist.

Das *brain mapping* als Methode des *Neuroimaging* hat den Vorteil einer genauen Darstellung eines funktionellen Bereiches, so dass bei der Resektion nur für die Funktion nicht relevantes Gewebe entnommen wird. Das führt zur Reduktion von postoperativen neurologischen Defiziten. Allerdings ist der Einsatz von Mikroelektroden zur Stimulation zeitaufwendig und kann je nach Funktionsbereich auch eine Wach-Operation erforderlich machen. Bei der Lokalisation der funktionell aktiven Areale, beispielsweise des Motorcortexes, reicht eine Stimulation in Narkose aus, um eine Reizantwort des Patienten zu sehen. Bei der Lokalisation des Sprachzentrums muss der Patient wach sein, um genau zu lokalisieren, wo sich die gefährdeten Areale befinden.

Bei Komplikationen im Rahmen von chirurgischen Verfahren stehen im Allgemeinen Infektionen und Blutungen im Vordergrund. Allerdings unterscheidet sich die onkologische Chirurgie am Gehirn von der üblichen onkologischen Chirurgie in anderen Bereichen. Tumore können cerebral teilweise nicht mit Sicherheitsabstand und im Ganzen reseziert werden, lokale Tumorreste können verbleiben und eine iatrogene Dissemination ist nicht mit Sicherheit auszuschließen. (Schmid UD 2002) Das entscheidende Argument für die Operation von Hirnmetastasen ist die nachgewiesene Verlängerung des Überlebens auch gegenüber der Radiochirurgie. (Patchell, Tibbs et al. 1990; Muacevic, Kreth et al. 1999)

1.4.4.2 Stereotaktische Radiochirurgie

Grundsätzlich gibt es zur radiochirurgischen Therapie von Hirnmetastasen zwei Verfahren, die zur gezielten Zerstörung des malignen Prozesses harte elektromagnetische Strahlung (Gamma- bzw. Röntgenstrahlung) nutzen. Die Systeme unterscheiden sich dabei durch die Erzeugungsweise der Strahlung. Im *Cyber Knife* arbeitet ein Linearbeschleuniger, der Elektronen stark beschleunigt. Treffen diese auf ein sogenanntes *Target*, entsteht die charakteristische Brems- bzw. Röntgenstrahlung. Im Gegensatz dazu stammen die Photonen beim *Gamma Knife* direkt aus dem radioaktiven Zerfall einer Cobalt-60-Quelle. (Moskopp 2005) Der Ablauf gestaltet sich folgendermaßen: Zunächst werden vom Patienten MRT- und/oder CT-Bilder und eine digitale Subtraktionsangiographie angefertigt und der zu bestrahlende Bereich genau berechnet. Dann wird der Patient in einer festgelegten Position fixiert. Die Fixierung muss exakt erfolgen, um möglichst genau den definierten Bereich zu bestrahlen. Das wird durch den sogenannten Stereotaxierahmen erreicht, der unter lokaler Anästhesie

eingebraucht wird. Die Voraussetzungen für die Behandlung mit stereotaktischer Radiochirurgie sind Metastasen mit einer maximalen Größe von drei Kubikzentimetern, einem maximalen Volumen von 15 Kubikzentimeter und es sollten nicht mehr als drei bis vier Metastasen sein. Durch die höhere Dosis in kleinen häufigen Applikationen wirkt die Radiochirurgie sowohl bei Metastasen strahlenresistenter Primärtumoren, wie bei malignen Melanomen, als auch bei strahlensensitiven wie dem *SCLC*. (Schackert 2008) Klare Vorteile dieser Therapie sind die geringe Invasivität des Verfahrens, die kurze Behandlungsdauer, meist ambulant möglich, und die Möglichkeit zur Therapie auch bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko. Ein hohes Operationsrisiko haben Patienten mit instabilen Kreislaufverhältnissen und hoher systemischer Tumorbelastung, beides führt zu einem erhöhten Risiko für die Anästhesie. Außerordentlich ist die Therapiemöglichkeit für Patienten mit operabel nicht zugänglichen Lagen der Metastasen. Insbesondere Tumore am Hirnstamm, die nicht operativ entfernt werden können und lebensbedrohlich sind. Für Metastasen am Hirnstamm gilt die stereotaktische Radiochirurgie als Methode der Wahl. (Hussain, Brown et al. 2007) Nachteile sind die quasi „blind“ erfolgende Zerstörung von Hirnläsionen. Da sich radiologisch nicht immer eine eindeutige Diagnose stellen lässt und ohne Biopsie der Läsion, Differentialdiagnosen wie ein Abszess sich nicht ausschließen lassen. Außerdem sind weiterhin hohe Dosierungen an Glukokortikoiden erforderlich, da die neurologische Symptomatik und der Hirndruck sich nur langsam zurückbilden. (Vogelbaum and Suh 2006) Es treten zwei Formen von Komplikationen auf: Zu den Frühkomplikationen gehören die weitere Entstehung eines peritumoralen Ödems und neurologische Ausfälle, sowie Kopfschmerzen und epileptische Anfälle. (Schmid UD 2002) Eine gefürchtete Spätkomplikation ist die sogenannte Strahlennekrose. Diese kann sowohl radiologisch als auch klinisch mit denselben Symptomen wie eine Hirnmetastase imponieren. Im Rahmen von einer stereotaktischen Biopsie ergibt die histologische Untersuchung nur nekrotisches Gewebe nach Bestrahlung. Eine regionale Spätkomplikation ist die Alopezie im Bereich der Bestrahlung. Insgesamt weist die Behandlung mit Radiochirurgie gute Erfolge im Bereich des Gesamtüberlebens und in der lokalen Tumorkontrolle auf. (Bindal, Bindal et al. 1996; Gaspar, Scott et al. 1997) Allerdings werden hier, wie bei der chirurgischen Entfernung von Metastasen, nur Metastasen behandelt, die radiologisch sichtbar sind. Nachgewiesenermaßen sind jedoch bis zu 75 % der meisten Hirnmetastasen histologisch/mikroskopisch in Autopsien multiple. (Schackert 2008) Für diesen Fall wird sowohl postoperativ als auch nach radiochirurgischer Therapie über eine anschließende Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung diskutiert.

1.4.4.3 Ganzhirnbestrahlung

Die Ganzhirnbestrahlung (*whole brain radiation therapy, WBRT*) kann in zweierlei Hinsicht zur Therapie von Hirnmetastasen genutzt werden. Zum einen als adjuvante Therapie nach chirurgischer oder radiochirurgischer Entfernung der Metastasen und zum anderen als Therapie von Patienten, die aufgrund der anatomischen Lage der Metastasen oder aufgrund der fortgeschrittenen systemischen Erkrankung oder anderer Erkrankung nicht operationsfähig sind. Bisher war die *WBRT* als Primärtherapie für Patienten mit multiple Metastasen und Patienten mit extracerebral fortgeschrittener Erkrankung gedacht (Genauerer siehe unten 2.4.5). Aus zwei Gründen sollte im Anschluss an eine Operation oder eine radiochirurgischen Maßnahme eine *WBRT* erfolgen: Einerseits sollen residuale Zellen im Tumorbett endgültig vernichtet werden und andererseits gilt es, die unentdeckten, weil noch mikroskopisch kleinen, Metastasen zu behandeln. (Sawaya, Ligon et al. 1996) Die Strahlensensitivität der Metastasen ist dabei abhängig von der Strahlensensitivität des Primärtumors. Das maligne Melanom gilt zum Beispiel als strahlenresistent. Die Indikationen für eine primäre Behandlung mit *WBRT* sind: multiple Metastasen, inoperable Patienten, keine Möglichkeiten zur Radiochirurgie, eine extracerebrale Tumorprogredienz oder ein besonders strahlensensibler Primarius, wie das kleinzellige Bronchialcarcinom, Lymphome oder Germinome. (Schackert 2008)

Primäres Ziel bei der Anwendung von Strahlentherapie ist die Zerstörung von schnell proliferierenden Zellen. Durch Anwendung von hochenergetischer Strahlung, die dadurch auch in tiefliegende Körperregionen eindringt, werden die Zellen einerseits durch Radikalbildung und dadurch an der DNA beziehungsweise an der RNA geschädigt und andererseits werden die biologischen Moleküle verändert und dadurch Apoptose (Zelltod) induziert. Allgemein sind Neuronen strahlenresistent, da sich die Zellen im enddifferenzierten Zustand befinden. Die Zellen, die unter der Strahlentherapie am meisten leiden, sind die Neuroglia und die myelinisierenden Oligodendrozyten. (Moskopp 2005)

Eine Strahlentherapie muss genau geplant und berechnet werden, damit im zu bestrahlenden Bereich unter Schutz des umliegenden gesunden Gewebes die Maximaldosis ankommt. Im Fall einer Ganzhirnbestrahlung bedeutet das, der Schutz von Augen und Pharynx. (Schackert 2008) Um dem gesunden umliegenden Gewebe die Möglichkeit zu geben sich zu regenerieren wird die Gesamtdosis in Einzeldosen aufgeteilt, die fraktioniert, das bedeutet alle 24 Stunden gegeben werden. (Moskopp 2005) Es gibt verschiedene vergleichende Studien zur Dosis bei der fraktionierten

Ganzhirnbestrahlung, durchgesetzt hat sich unter Abwägung von Tumorkontrolle und postradiotherapeutischer neurologischer Defizite eine Gesamtdosis von 30 Gray fraktioniert bei bis zu 3 Gray Einzeldosis für 10 Tage. (Gaspar, Scott et al. 1997; Khuntia, Brown et al. 2006; Schackert 2008) Bei symptomatischen Patienten verbessern sich die neurologischen Defizite unter Therapie mit Steroiden. (Schmid UD 2002) Der positive Effekt von radiosensibilisierenden Substanzen ist nicht nachgewiesen, trotz nachweisbarer experimenteller Erfolge. (Khuntia, Brown et al. 2006) Insgesamt ist die verlängerte Überlebenszeit für Patienten, die ausschließlich *WBRT* erhalten, gesichert. Die Überlebenszeit verlängert sich auf drei bis sechs Monate. Die *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* konnte außerdem nachweisen, dass die Patienten mit einem guten KPS, unter 65 Jahren und kontrollierten systemischen Tumorstatus (RPA Class 1, vgl. oben) eine signifikant verlängerte Überlebenszeit aufweisen. (Bindal, Bindal et al. 1996; Gaspar, Scott et al. 1997) Die postoperative Strahlentherapie hat sich als Standardtherapie ebenfalls etabliert. So sind nachweislich weniger Rezidive nach *WBRT* aufgetreten im Vergleich zu den Patienten, die nur eine Operation erhalten haben. Allerdings gibt es auch Studien, die eine bessere lokale Tumorkontrolle nachweisen, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil. (Patchell, Tibbs et al. 1990) Deswegen und auf Grund der erheblichen möglichen Nebenwirkungen steht die postoperative *WBRT* zur Diskussion. Die neueste umfassende Studie zeigt keinen Überlebensvorteil für Patienten, die nach Radiochirurgie oder nach operativer Entfernung eine *WBRT* erhalten. Kocher et al. weisen außerdem nach, dass es keinen Vorteil im Hinblick auf die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten bringt. Allerdings senkt die Radiotherapie die Häufigkeit von intrakraniellen Rezidiven und verringert die Wahrscheinlichkeit eine neurologische Ursache als Todesursache zu ermitteln. (Kocher, Soffiatti et al. 2011)

Die Einteilung der Nebenwirkung erfolgt nach dem zeitlichen Auftreten: Frühe Nebenwirkung, wenige Stunden bis Wochen, sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome sind Zeichen der Hirndrucksteigerung, mit Steroiden gut zu therapieren und meist reversibel. (Moskopp 2005) Frühe Spätnebenwirkungen, die Wochen bis Monate nach der Therapie auftreten, sind Somnolenz, Lethargie, Übelkeit und Erbrechen. Diese sind als das pathologische Korrelat zu den Demyelinisierungen anzusehen. (Moskopp 2005) Zur den späten Spätnebenwirkungen, die nach Monaten oder Jahren auftreten können, zählt die Strahlennekrose. Diese Form der Nebenwirkungen zeichnet sich vor allem durch die Progredienz aus. Oft treten die gleichen neurologischen Symptome auf wie bei der Hirnmetastase. (Moskopp 2005)

Zusammengefasst ist die Strahlentherapie meistens eine Ergänzung zu operativen und radiochirurgischen Entfernung der Metastasen, da in beiden Fällen nur die im MRT sichtbaren Metastasen therapiert werden. Allerdings konnte in der Studie nachgewiesen werden, dass ein regelmäßiges *follow up*, eine grundsätzliche Radiotherapie ersetzen kann. (Kocher, Soffiatti et al. 2011) Eine Radiotherapie sollte aber dann erfolgen, wenn eine lokale Bestrahlung einer solitären oder singulären Metastase möglich ist, da die Rezidivgefahr gemindert wird. (Kocher, Soffiatti et al. 2011)

1.4.5 Chemotherapie

Die Chemotherapie einer Hirnmetastase an sich gestaltet sich aufgrund der anatomischen und physiologischen Bedingungen des Gehirns schwierig. Wenige Chemotherapeutika können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und so gezielt an der Metastase wirken. Unter anderem deshalb ist die Chemotherapie im Rahmen einer Behandlung von Hirnmetastasen am wenigsten empfohlen. Die systemische Behandlung mit Chemotherapie ist dazu geeignet, die Inzidenz für Metastasen zu senken. Abhängig von der Chemosensibilität des Primärtumors hat sich gezeigt, dass Patienten mit bestimmten Primärtumoren von einer Chemotherapie bei erfolgter Hirnmetastasierung profitieren. (Soffiatti, Ruda et al. 2002)

1.4.6 Behandlung von Multiplen Metastasen

Bei der Therapie von multiplen Metastasen steht die Erfassung der generellen tumorösen Aktivität und des Allgemeinzustandes des Patienten im Vordergrund. Prinzipiell gibt es die Möglichkeit der chirurgischen Resektion aller Metastasen oder den Übergang zu einer palliativen Ganzhirnbestrahlung. Je nach extracerebraler Tumorkontrolle hat sich gezeigt, dass Patienten mit multiplen Metastasen vergleichbare Überlebenszeiten aufweisen wie Patienten mit solitären und singulären Metastasen. (Bindal, Sawaya et al. 1993) Daher gibt es die Empfehlung, bei systemisch gut kontrolliertem Tumorstatus alle cerebralen Metastasen zu reseziieren, weil es die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert. (Bindal, Sawaya et al. 1993) Dem gegenüber stehen Studien, die gezeigt haben, dass Patienten mit multiplen Metastasen bei chirurgischer Intervention deutliche Unterschiede im Überleben zu den Patienten mit singulären Metastasen zeigen. (Hazuka, Bureson et al. 1993)

Insgesamt gilt, dass Patienten mit einem guten klinischen Allgemeinzustand mit einem durch Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie kontrollierten Primärtumor von einer operativen Entfernung der Hirnmetastase profitieren. (Schlegel 2003)

1.4.7 Therapie des Cancer of unknown Primary Syndrom

Lässt sich auch nach intensiver Primärsuche kein solider Tumor feststellen, der für die Hirnmetastasen verantwortlich ist, so spricht man von einem *CUP*. Die Primärtumorsuche hat in diesem Fall oberste Priorität und orientiert sich an der Häufigkeit, mit der Metastasen sich aus verschiedenen Primärtumoren entwickeln. Nach Häufigkeiten aufgeteilt steht an erster Stelle das Bronchialcarcinom, dann Mammacarcinome und dann folgen maligne Melanome, Nierenzellcarcinome und colorektale Tumore. (Gundling, Fuchs et al. 2005) Da in bis zu einem Drittel der Fälle bei der Diagnose kein Primärtumor bekannt ist, werden zur Diagnose die folgenden Untersuchungen angestrebt: Basisdiagnostik, bildgebende Verfahren und invasive Diagnostik. Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese, körperliche Untersuchung inklusive Augenhintergrundspiegelung, Laborwerte inklusive Tumormarker. Zur bildgebenden Diagnostik gehört die Computertomographie mit Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken, sowie Schilddrüsen- und Abdomensonographie und Mammographie. Daraufhin folgen Endoskopie von Bronchien und Gastrointestinaltrakt sowie dermatologische und urologische Diagnostik. Sollten bis dahin alle Untersuchungen unauffällig sein, schließt sich die stereotaktische Biopsie der Hirnmetastase an. In 90 % bis 95 % der Fälle führt diese zu einer Histologie-Gewinnung und damit zu einer Diagnose. (Schmid UD 2002) In 5 % bis 6 % der Fälle kommt es dann zur Diagnose Cancer of unknown Primary. (Pavlidis and Pentheroudakis 2012) In diesem Fall ist die Therapiegestaltung schwierig. Für die Therapie der Hirnmetastase steht eine chirurgisch operative Entfernung der Metastase im Vordergrund, weil so die Histopathologie des Tumors ermittelt werden kann. Die Therapie des CUP ergibt sich aus der Histologie und orientiert sich dann an ähnlichen Primärtumoren. Zum Beispiel wird ein papilläres Adenocarcinom bei Frauen wie ein Ovarialcarcinom, mit operativer Resektion zur Cytoreduktion und anschließender Chemotherapie behandelt. (Pavlidis and Pentheroudakis 2012)

2 Ziel der Dissertation

Hirnmetastasen kennzeichnen das Endstadium einer malignen Erkrankung. Patienten sind daher in ihrer Überlebenszeit limitiert und in ihrer Prognose deutlich eingeschränkt. Diese Studie soll herausfinden, welche Faktoren Einfluss auf das Überleben der Patienten haben, beziehungsweise welche Risikofaktoren für Komplikationen sorgen. Es gilt demnach festzustellen, welche Faktoren sich im Verlauf der Erkrankung als prognostisch günstig und welche sich als prognostisch ungünstig erweisen. In den letzten Jahren wurden zwar Behandlungsstrategien verändert und neue Behandlungsmethoden für Patienten mit Hirnmetastasen etabliert, trotzdem gibt es wenig aktuelle Daten zum Patienten-Status für diese Erkrankung. Neben der Betrachtung allgemeiner Daten wird das Beschwerdebild der Patienten besonders geprüft: Wie verändern sich neurologische Symptome im postoperativen Verlauf? Im Endstadium einer malignen Erkrankung stehen sich lebensverlängernde Maßnahmen und Verbesserung der Lebensqualität häufig gegenüber. Der Schwerpunkt dieser Studie liegt auf dem generellen Überleben der Patienten und auf lebensverlängernden Faktoren: Welche Voraussetzungen sind für den Patienten prognostisch relevant? Wie lange überlebt ein Patient mit Hirnmetastasen, die operativ entfernt werden? Zuletzt ist interessant, ob es Zusammenhänge zwischen den zu untersuchenden Variablen gibt: Entwickeln Patienten mit Bronchialcarinomen eher Kleinhirnmetastasen als andere Primärtumore oder eher multiple Metastasen? Kristallisieren sich aus den eventuell gefundenen Zusammenhängen Risikofaktoren heraus: Ist ein malignes Melanom ein Risikofaktor für eine Einblutung der Metastase? Diese Informationen könnten dazu dienen, das vorhandene Wissen zum allgemeinen und speziellen Überlebensrisiko zu ergänzen und so die Patienten in ihren limitierten Möglichkeiten besser über ihre therapeutischen Optionen aufzuklären. Die neurologischen Symptome beeinträchtigen die Patienten in einer besonderen Weise, so dass die Lebensqualität erheblich sinken kann. Deswegen befasst sich diese Arbeit mit dem langfristigen Outcome nach Operation bei Hirnmetastasen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse, in der 289 Patienten rekrutiert wurden, die in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf an Hirnmetastasen operiert worden sind. Grundlage der Studie sind die Patientenakten und die schriftliche und telefonische Befragung von Patienten, beziehungsweise von Angehörigen. Die Patienten wurden im Zeitraum vom 27.03.2003 bis zum 18.05.2010 in der neurochirurgischen Klinik operiert. Die Stichprobe umfasst 139 (48,1 %) Frauen und 150 (51,9 %) Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei 60,42 Jahren. Der Beobachtungszeitraum umfasst durchschnittlich 11,52 Monate. Die Patienten wurden mindestens einen Tag, bei direkter postoperativer Verlegung in ein auswärtiges Krankenhaus, und maximal 8,08 Jahre im Rahmen der medizinischen Versorgung des Universitätsklinikum Düsseldorf beobachtet.

Im Rahmen der Studie wurde ein Ethik Votum eingeholt, dass mit der Studiennummer 4223 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf versehen wurde.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten wiesen folgende Kriterien auf: Erstens musste eine Operation bei Diagnose Hirnmetastasen in der neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt worden sein. Zweitens sollte die Exzision und Destruktion von Tumorgewebe erfolgt sein und drittens mussten die Patienten einen histologisch gesicherten, nicht hirneigenen Tumor aufweisen. Wichtig war weiterhin, dass eine Ermittlung des Todeszeitpunktes, beziehungsweise das Überleben postalisch oder per Telefon über Befragung der Person selbst oder Angehörige erfolgen konnte. Durch die infauste Prognose des Patientenkollektives war es nicht immer möglich, den Todeszeitpunkt zu ermitteln. Die Daten dieser Patienten wurden - soweit wie sie vorhanden waren - verwendet: Beispielsweise die letzte Vorstellung in der Klinik zur Anschlussuntersuchung in der Sprechstunde von Herrn Professor H.J. Steiger oder in der Neurochirurgischen Ambulanz. Eine Altersbegrenzung zur Teilnahme an der Studie gab es nicht. Außerdem existierten keine Einschränkung hinsichtlich eventuell vorkommender Komorbiditäten oder Zweitumoren. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit der Diagnose Hirnmetastase unabhängig von Primärtumor, Größe der Metastasen und Anzahl der Metastasen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit hirneigenen Tumoren wurden von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit Lymphomen nicht berücksichtigt. Eine stereotaktische Biopsie ohne anschließende Operation der Metastase wurde ebenfalls nicht erfasst.

3.1.3 Untersuchungskriterien

Die Bereiche der ermittelten Variablen lassen sich in mehrere Kriterien unterteilen: Allgemeine Patientendaten, anamnestische Erfassung der Aufnahmesymptome, Krankengeschichte bezüglich des Primärtumors, operationsrelevante Informationen, bisherige Tumorthherapie, Pathologie der Metastase, Entlassungsbefund und relevante Komplikationen. Hinzu kommen die aus den vorhandenen Daten ermittelten Daten zum Überleben, Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Auftreten der Hirnmetastase. Die allgemeinen Patientendaten umfassen: Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Operationsdatum und falls vorhanden das Todesdatum. Zur Anamnese bei Aufnahme gehörten die folgenden Kriterien: Vigilanz, Orientierung und der präoperative Allgemein- und Ernährungszustand, Hirndruckzeichen (wie Kopfschmerzen, Nausea und Schwindel), sowie neurologische Defizite, wie Paresen, ophthalmologische Defizite, Paresen des N. Facialis, Sprachstörungen, motorische Defizite und Krampfanfälle. Zur Krankengeschichte des Primärtumors wurden alle in den Patientenakten vermerkten Daten erfasst, da die Aufnahme der neurochirurgischen Klinik nicht alle Daten zu Primärtumoren vermerkt hat, sind diese Daten nicht vollständig. In der Studie wurde der Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Lokalisation des Primärtumors und die TMN-Klassifikation gesammelt, sowie die bisherige Therapie (Operation, Chemotherapie und Radiatio) und Lokalisationen von systemischen Metastasen. Operationsrelevante Untersuchungen sind die MRT/CT-Befunde, die Größe und Lokalisation der zu entfernenden Metastase und das cerebrale Staging (umfasst die Einteilung singulär, solitär und multiple). Außerdem wurde die bisherige Therapie der Hirnmetastase aufgezeichnet: Antikonvulsive und/oder Cortisontherapie und vorausgegangene Gamma Knife Therapie. Abschließend wurden der Operationsbefund und die histopathologische Auswertung (Histologie der Metastase und Grading), sowie der Entlassungsbefund des Stationsarztes ermittelt. Bei Entlassung erfolgte eine erneute neurologische Untersuchung nach denselben Kriterien wie bei Aufnahme des Patienten. Zu den erfassten Komplikationen gehörten: Blutungen, Embolien, postoperative Infektionen und reaktive Depressionen.

3.2 Methoden

3.2.1 Operationsverfahren und Nachbehandlung

Zunächst erfolgte die präoperative Beurteilung mit aktuellen bildgebenden Verfahren, standardmäßig mit Magnetresonanztomographien und genauer Betrachtung von Lage der Metastase. Anschließend erfolgte die Aufklärung der Patienten mit Erklärung der Diagnose, der Therapieoptionen, der Komplikationen des Eingriffs und Prognose. Je nach Lage der Metastase wurde ein Eingriff minimalinvasiv mit Neuronavigation, als Wacheingriff mit kortikaler Stimulation und bei Ausschluss eines genuinen Hirntumors unter Einsatz von Fluoreszenz durchgeführt. Es wurden präoperativ bestehende neurologische Symptome dokumentiert. Es folgte die Lagerung der Patienten mit Anlage der Mayfieldklemme und die Kalibrierung der Neuronavigation. Im Anschluss wurden die Patienten kraniotomiert. Nach der Identifizierung des Tumorgewebes durch Neuronavigation und Ultraschall erfolgte die Resektion. Nach der Resektion wurde das Präparat an die Neuropathologie weitergeleitet. Unter Einsatz des *CUSA* (Ultraschallaspirator, (Moskopp 2005)) wurde das restliche Tumorgewebe entfernt. Wenn ein Wacheingriff mit dem Patienten geplant wurde, erfolgte die Testung der Tumorareale intraoperativ. Die Patienten blieben in dieser Phase bei Wacheingriffen kontaktfähig, um immer wieder eventuell neu aufgetretene neurologische Ausfälle zu testen. Daraufhin wurde eine erneute Testung der neurologischen Symptome durchgeführt. Vor Abschluss der Operation erfolgte eine erneute Sichtkontrolle, ob eine vollständige Resektion des Tumorgewebes möglich war. Abschließend erfolgten eine sorgfältige Blutstillung und der Wundverschluss in Schichten.

Die regelgerechte Nachbehandlung der Patienten nach einer Operation erfolgt mit einer konventionellen Radiatio je nach Primärtumor für vier Wochen und mit einer Gesamtdosis von 40 Gray. Die neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf bevorzugt aufgrund der zunehmenden Diskussion zur Ganzhirnbestrahlung eine lokale Bestrahlung. Hiervon ausgenommen sind bekannt multiple disseminierte Entitäten.

3.2.2 Postalische Befragung, Telefongespräche und Emails

Als Reaktion auf die postalisch erhaltenen Fragebögen haben viele Angehörige sich telefonisch oder auch per Email an die Versuchsleiterin gewendet. In vielen Fällen waren es die Mitteilung, dass der Patient verstorben war, oder Fragen bezüglich weiteren Erkrankungen, die ihrerseits zu Einschränkungen führen.

3.2.3 Statistische Analyse

Die Eingabe der Daten erfolgte zunächst in Excel (Microsoft Excel, Version 2007). Anschließend wurden die Daten in IBM SPSS Statistics 17 (Betriebssystem Windows) analysiert und statistisch ausgewertet. Zunächst wurden die Grundlagen der Statistik wie Mittelwerte, Varianz und Häufigkeitsverteilungen ermittelt. Zur Darstellung der Überlebenszeit der Patienten nach der Operation und der Erstellung von Überlebenskurven, wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die folgenden Variablen wurden ausgesucht um verlängerte, beziehungsweise verkürzte Überlebenszeiten zu ermitteln: Alter, Geschlecht, Art des Primärtumors, Symptome, Metastasenlokalisierung, cerebrales *Staging* und Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Auftreten der Hirnmetastase. Die Ergebnisse der Kurven und der Zeitintervalle wurden daraufhin auf signifikante Niveauunterschiede untersucht. Dazu wurde der Log Rank (Mantel-Cox) Test verwendet. Das Niveau der Signifikanz wurde festgelegt bei $p < 0,05$ und $p < 0,0$ für hochsignifikant. Als marginal signifikant wird ein p-Wert von 0,05-0,08 bezeichnet. Außerdem wurden Korrelationen mit SPSS berechnet, um Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen herzustellen. Für nominalskalierte Variablen wurde zunächst eine Kreuztabelle erstellt und anschließend mit einem Chi-Quadrat-Test das Signifikanz-Niveau und die Kontingenz, in Form des Phi-Koeffizienten, bestimmt. Auch hier gilt ein p-Wert von $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,00$ als hochsignifikant. Der Phi-Koeffizient ist zu interpretieren wie ein Korrelationskoeffizient und zeigt Werte zwischen 0 und 1. Der Bereich von 0-0,3 gilt als schwach zusammenhängend, der Bereich von 0,3-0,5 als mittlerer Zusammenhang und ein Phi-Koeffizient von $> 0,5$ als Marker für einen starken Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Zur Ermittlung von Risikofaktoren wurde die Berechnung der Odds-Ratio gewählt. Die Odds-Ratio wird folgendermaßen interpretiert: Bei einem genauen Wert von 1 besteht kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, bei einer Odds-Ratio von > 1 stellt die Variable einen Risikofaktor dar und bei einer Odds-Ratio von < 1 ist von einem niedrigeren Risiko auszugehen, also einem Protektivfaktor. Die Odds-Ratio ist signifikant, wenn das 95 %-Konfidenzintervall 1 mit einschließt. Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wurden prägnante Teile der Auswertung mit Kreis- und Balkendiagrammen dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Die Stichprobe umfasste eine gleichmäßige Geschlechteraufteilung: einen Frauenanteil von 139 (48,1 %) und einen Männeranteil von 150 (51,9 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 60,42 Jahren und stellt damit eine repräsentative Verteilung bei der Diagnose Hirnmetastasen dar. Die Patienten waren minimal vier Jahre und maximal 88 Jahre alt. Die Patienten wurden in fünf Altersklassen unterteilt: bis 51 Jahre (22,8 %), 51 bis 59 Jahre (19,7 %), 59 bis 65 Jahre (19,4 %), 65 bis 70 Jahre (19,4 %) und über 70 Jahre (18,7 %). Die Patienten verstarben im Durchschnitt mit 61,7 Jahren.

Zum Überlebensstatus der Patienten ließen sich zum Endzeitpunkt der Studie folgenden Daten ermitteln: 30 Patienten (10,4 %) lebten noch und 118 (40,8 %) der Patienten sind bis zum 11.08.2011 verstorben, definiert nach Kaplan Meier Methode als *event*.

4.2 Komplikationen

Zu den ausgewerteten Komplikationen gehörten Blutungen, Embolien, depressive Verstimmungen und postoperative Infektionen. In 1 % der Fälle kam es zu intraoperativen Blutungen und 1,7 % der Patienten erlitten postoperative Blutungen. In der Anamnese hatten 2,3 % der Patienten bereits eine Embolie. Es traten in Folge der Operationen keine neuen Embolien auf. Bei acht Patienten (2,8 %) war eine Depression bekannt. Zu postoperativen Infektionen kam es in 8 % der Fälle (22 Patienten). Die Infektionen hatten unterschiedliche Ausprägungen: Mit 3,8 % (11 Patienten) trat eine Pneumonie am häufigsten auf. Außerdem kam es zu Harnwegsinfektionen und Infektionen der Wunde. Damit ist die häufigste Komplikation eine Infektion in Form einer Pneumonie und die bedrohlichste Komplikation eine Blutung.

4.3 Metastasen-Überblick

Die Metastasen, die operativ entnommen worden sind, sind sowohl prä- als auch postoperativ untersucht worden. Präoperativ erfolgte eine bildgebende, postoperativ eine histologische Untersuchung in der Neuropathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf.

Die Einteilung der Metastase erfolgte in drei Kategorien: Eine solitäre Metastase, eine Hirnmetastase ohne weitere Metastasierung im systemischen Kreislauf wiesen 140 (48,4 %) der operierten Patienten auf. Eine singuläre Hirnmetastase (eine einzelne Metastase im Gehirn und weitere systemische Metastasen) ließ sich bei 71 der Patienten (24,6 %) nachweisen. Bei 78 der Patienten (27 %) ließen sich präoperativ multiple Metastasen nachweisen.

In 33 Fällen (11,4 %) war die Metastase primär eingeblutet und sichtbar in der Bildgebung, beziehungsweise bei Eröffnung der Schädelkalotte. Außerdem zeigte sich bildmorphologisch in 92 MRT-Bildern (31,8 %) ein ödematöser Randsaum um die Metastase. Die Lokalisation der Metastasen war aufgeteilt in supra- (Metastasen in dem Großhirn) und infratentoriell (Metastasen in dem Kleinhirn). Infratentorielle Metastasen traten in 23,2 % der Fälle auf. Eine supratentorielle Raumforderung war bei 222 Patienten (76,8 %) nachweisbar.

Die Metastasen wurden anschließend an die Operation von einem Neuropathologen des Instituts für Neuropathologie der Universität Düsseldorf untersucht und klassifiziert. Die Einteilung nach Grad der Differenzierung (*Grading, G*) zeigte, inwiefern das entfernte Gewebe dem ursprünglichen Gewebe ähnelt. Die Einteilung erfolgt von G1 bis G4, wobei G1 als gut differenziert, mit hoher Übereinstimmung des Grundgewebes (low grade) und G4 als undifferenziert, beziehungsweise anaplastisches Gewebe mit wenigen Übereinstimmungen mit dem Grundgewebe des Primärtumors (high grade) bezeichnet wird. In der vorliegenden Studie hatte der überwiegende Teil der Patienten (72,4 % der 105 Patienten) einen G3-Tumor. Das bedeutete, ein niedrig differenziertes malignes Gewebe.

Die Neuropathologie benutzte die folgenden Tumormarker, um das Gewebe deutlicher zu differenzieren: TTF1 (Thyroidale Transkriptionsfaktor 1) für Bronchialcarcinome, HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) für Mamma Carcinome und PSA (Prostata spezifisches Antigen) als Marker für Prostata Carcinome. In 53,6 % der Fälle wurde histologisch ein Adenocarcinom gesichert. Außerdem wurde ein 6,2 % der Fälle ein malignes Melanom und in 5,9 % der Fälle ein hellzelliges Carcinom erkannt, das für ein Nierenzellcarcinom spricht. Plattenepithelcarcinome wurden in 4,2 % der Fälle gesichert und kleinzellige Tumoren, wie das kleinzellige Bronchialcarcinom, in 5,5 % der Fälle. Die übrigen erfassten, sonstigen Histologien waren Übergangsepithelien, B-Zelltumore, Keimzelltumoren und Sarkome.

4.4 Zeitintervalle im Überblick

Das Zeitintervall zwischen der Operation und dem Todesdatum konnte bei 118 Patienten ermittelt werden und lag im Durchschnitt bei 9,37 Monaten (0,78 Jahren). Diese und die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die Patienten, die zum Ende der Studie bereits verstorben sind. Der Median betrug 5,54 Monate (0,46 Jahre). Ein Patient verstarb bereits einen Tag nach der Operation und das Maximum der Überlebenszeit lag bei 59,76 Monaten, 4,98 Jahren. Allerdings ließ sich anhand der Patientendokumente eine Patientin nachweisen, die bereits seit 8,08 Jahren in Behandlung der neurochirurgischen Klinik war und zum Endzeitpunkt der Studie noch lebte.

Der Zeitraum vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Entdeckung der cerebralen Metastasierungen betrug im Mittel 31,82 Monate. Hier lag das Minimum bei -23 Monaten, wenn die Metastase vor dem Primärtumor entdeckt wurde. Der Zeitraum der Erstdiagnose zur Hirnmetastase kehrte sich in den Fällen um, in denen zuerst die Hirnmetastase und kein Primärtumor gefunden wurde. Das maximale Zeitintervall von Patienten bis zur Hirnmetastasierung betrug 355 Monate (29,5 Jahre). Werden die Patienten ausgeschlossen, die ein simultanes oder verzögertes Auftreten des Primärtumors und der Metastase aufwiesen, entsteht ein mittleres Zeitintervall von 50,72 Monaten.

4.5 Klinik bei Aufnahme: Neurologische Symptomatik

Die Aufnahme-Symptome sind besonders interessant, um herauszufinden, welche Symptome einen Hinweis geben, um eine Hirnmetastase früh zu diagnostizieren. Die neurologische Symptomatik wurde zur besseren Übersicht in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zunächst Informationen zum allgemeinen Zustand der Patienten: Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Orientierung und Vigilanz. Die Gruppe „Paresen“ fasst Lähmungen in allen Extremitäten, Hemiparese und Tetraplegie zusammen. Ausgenommen hiervon ist die Facialisparese. Die Variable „Augenproblematik“ erfasst Visus-Veränderungen, Gesichtsfeldausfälle, einen Nystagmus, Doppelbilder und anisocore Pupillen. Unter „Motorik“ sind motorische Defizite, wie Ataxie, Dysdiadochokinese und andere nicht näher bezeichnete Gangstörungen zusammengefasst. Die Gruppe „Sprachstörungen“ umfasst Aphasien und Dysarthrien.

In 5,2 % der Fälle (15 Patienten) wiesen die Patienten bereits bei Aufnahme eine reduzierte Vigilanz auf. Es wurde ein Patient (0,3 %) im komatösen Zustand aufgenommen und notfallmäßig operiert. Dreißig Patienten (10,4 %) waren bei der Aufnahme in die Klinik desorientiert. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in 32,2 % der Fälle vom Aufnahmearzt als reduziert beschrieben. Der Ernährungszustand wurde ebenfalls bei 12,1 % der onkologischen Patienten als reduziert beschrieben.

In insgesamt 10 % der Fälle (29 Patienten) ließen sich präoperativ keine fokale neurologischen Defizite nachweisen. Die präoperativen neurologischen Pathologien lassen sich folgendermaßen zusammen fassen: Am Häufigsten traten in 43,9 % der Fälle pathologische Gangbilder und weitere Pathologien der Motorik auf. Bei genauerer Betrachtung der Motorik war die Ataxie mit 22,5 % das häufigste Symptom. Paresen in verschiedenen Ausprägungen waren in 27,3 % der Fälle das erste Symptom der aufgetretenen Hirnmetastase. Die Paresen waren halbseitenbetont, rechts ähnlich häufig wie links. Unspezifische Symptome, wie Kopfschmerzen und Schwindel, traten in 21 % der Fälle auf. Nausea wurde in 17,3 % und damit im Vergleich weniger als Symptom wahrgenommen. Vergleichsweise seltener mit 12,8 % der Fälle präsentierten die Patienten ein hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS), oder in 13,5 % der Fälle einen Krampfanfall. Augenproblematik als Symptom für Hirnmetastasen trat in 20,8 % der Fälle auf. Insgesamt fielen 2,4 % der Fälle, 7 Patienten, initial mit anisocoren Pupillen auf.

Balkendiagramm zur Häufigkeit von neurologischen Symptomen

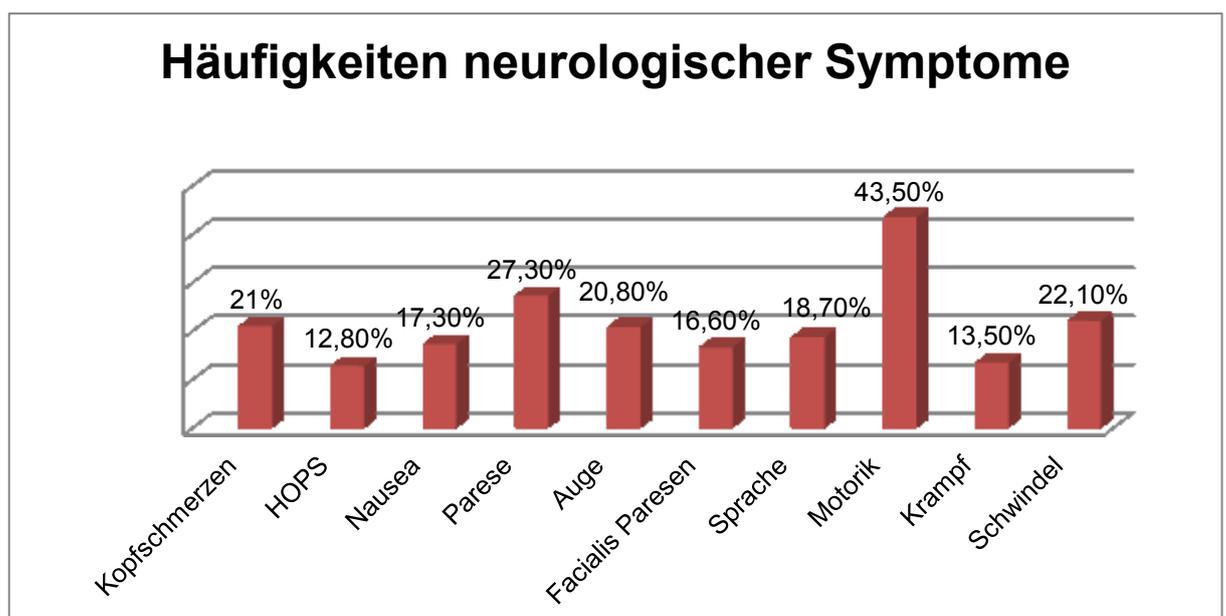


Abb. 1: Häufigkeiten neurologischer Symptome

4.6 Primärtumoren

Eine Vielzahl von Tumoren verursacht Hirnmetastasen im Verlauf der malignen Erkrankung. Die Häufigkeit des Auftretens von Hirnmetastasen orientiert sich an der Häufigkeit des Primärtumors und an der Art des Metastasierungsvorganges. Der häufigste Primärtumor in der vorliegenden Studie war das Bronchialcarcinom, das in 39,1 % der Fälle, bei 113 Patienten, aufgetreten ist. Auffällig war, dass die Anzahl der Tumore, die simultan mit der Hirnmetastase aufgetreten sind, relativ hoch war. In 23,2 % der Fälle, bei 67 Patienten, wurde zuerst die Hirnmetastase entdeckt und anschließend mit der Suche nach dem Primärtumor begonnen. Die erst durch anschließende Fokussuche entdeckten Primärtumoren stellten sich überwiegend als Adenocarcinome der Lunge dar, 18,7 %. Trotzdem blieben bis zum Abschluss der Studie 5,5 %, bei 16 Patienten, der Primärtumoren unentdeckt. Dann lautete die Diagnose *CUP, cancer of unknown primary*. An einem Mammacarcinom erkrankten 42 Patienten (14,5 %) und bei 40 Patienten (13,8 %) wurde der Primärtumor im Urogenitalbereich entdeckt. Von den 40 Patienten mit Primarius im Urogenitaltrakt hatten 22 Patienten ein Nierenzellcarcinom. Die Übrigen erkrankten an Harnblasencarcinomen, Prostatacarcinomen, Cervixcarcinomen und Ovarialcarcinomen. Weniger häufig traten das maligne Melanom (MM) mit 6,9 % (20 Patienten) und gastrointestinale Tumore (GI) mit 29 Fällen (10 %) auf. Unter sonstige Tumore fielen: Schilddrüsentumore, HNO-Tumore, Lymphome, Sarkome und Keimzelltumore.

Kreisdiagramm zu Häufigkeiten der Primärtumoren

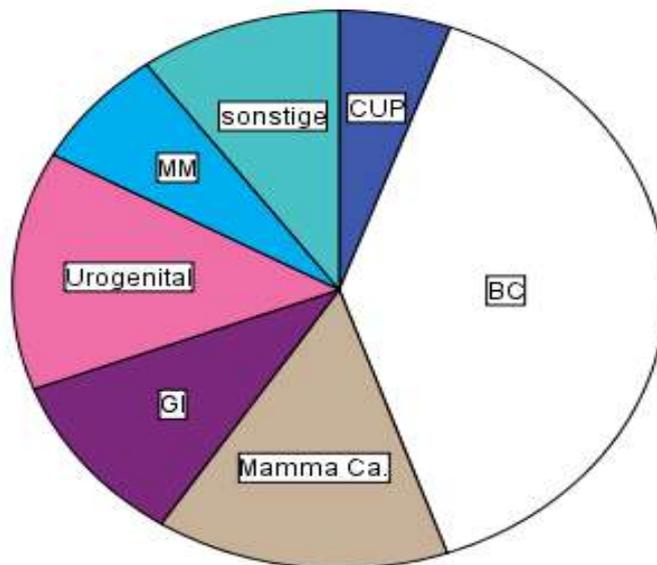


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Primärtumore

4.6.1 Latenzzeit von ED bis Hirnmetastase (nach Primärtumoren)

Die Zeit von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Hirnmetastase betrug bei den Patienten 31,82 Monate (2,6 Jahre). Bei einem Bronchialcarcinom als Primarus entwickelten sich die Metastasen schneller. Im Durchschnitt wurde bei Bronchialcarcinomen bereits nach 24,56 Monaten (2,04 Jahren) Hirnmetastasen diagnostiziert. Im Gegensatz dazu stand die Latenzzeit bei Mammacarcinomen. Die Patienten entwickelten im Durchschnitt nach 80,21 Monaten (circa 6,6 Jahren) Hirnmetastasen. Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankten, hatten eine Latenzzeit zur Entwicklung der Hirnmetastasen von 74,54 Monaten (6,2 Jahren). Bei Erstdiagnose eines Nierenzell-Carcinoms dauerte es 55,54 Monate (4,6 Jahre). Zusammengefasst bedeutet das, dass sich im Durchschnitt Hirnmetastasen nach 2,6 Jahren, bei Bronchialcarcinomen meist schneller (bereits nach 2 Jahren) und bei Mammacarcinomen entschieden langsamer (nach 6,6 Jahren) entwickelten.

4.6.2 Systemisches *Staging*

Das *Staging* umfasst die Tumorgroße (T), den Lymphknotenstatus (N) und die Fernmetastasen (M). Die genaue Einteilung definiert den Primärtumor. Das Tumorstadium war bei 75 Patienten in den Patientenakten angegeben. Die Klassifikation reichte von T1 bis T4 und die Mehrheit der Patienten (45,3 %) hatte einen ausgedehnten Tumorbefund, das Stadium T4. Lymphknotenmetastasen waren in 17,1 % (bei 51 Patienten) der 289 Patienten nachweisbar.

Als Fernmetastasen, zusätzlich zu den Hirnmetastasen, traten mit 12,8 % der Fälle am häufigsten Lungenmetastasen auf. Außerdem gab es 26 Patienten (10 %) mit ossären Metastasen und 19 (6,6 %) mit Lebermetastasen. Insgesamt wurden systemische Metastasen in 24,6 % der Fälle (71 von 289 Patienten) nachgewiesen. Bei den anderen Patienten waren die Metastasen entweder nicht bekannt oder nicht vorhanden.

4.7 Klinik bei Entlassung

Die klinische Symptomatik der Patienten nach der Operation wurde im Vergleich zu den Symptomen präoperativ ausgewertet. Präoperativ waren 10,2 % aller Patienten desorientiert. Im Vergleich dazu verbesserte sich bei 5 % der Patientin der Zustand postoperativ so, dass nach der Operation nur 5 % der Patienten desorientiert waren.

Vor der Operation waren 21 % der Patienten von Kopfschmerzen betroffen, in 94,1 % der Fälle ließen sich postoperativ keine Kopfschmerzen mehr nachweisen. In 2,8 % der Fälle waren sie regredient und lediglich 3,1 % der Patienten klagten weiterhin über Kopfschmerzen. Ähnlich verhält es sich mit Nausea: 95,5 % der Patienten hatten postoperativ keine Nausea angegeben, bei 2,1 % war die Symptomatik regredient und bei 2,4 % unverändert.

Patienten mit Paresen hatten das größte Risiko auf Persistenz der Beschwerden. In 8,7 % der Fälle war die Symptomatik postoperativ regredient und 7,6 % der Patienten hatten einen unveränderten Befund.

Eine präoperative Problematik mit den Augen zeigte sich nach der Operation in 8 % der Fälle unverändert, in 1,7 % der Fälle waren die Symptome rückläufig und bei 1 % der Fälle aller Operierten trat dieses Symptom nach der Operation neu auf.

Bei einem Patienten (0,3 %) trat postoperativ eine Facialisparese neu auf und in 1 % war der Befund regredient. Bei 1,4 % der Patienten persistierten die Symptome einer Facialisparese.

Die höchste Anzahl mit postoperativ neu aufgetretenen neurologischen Symptomen hatten mit 3,8 % die Patienten, die Sprachstörungen entwickelten. Die Symptome der Sprachstörungen waren bei 6,6 % der Patienten rückläufig und 5,2 % der Patienten erfuhren durch die Operation keine Veränderung.

Präoperativ das häufigste neurologische Symptom waren Probleme mit der Motorik. Postoperativ waren im Verhältnis dazu viele Patienten beschwerdefrei und die Symptomatik bei 6,9 % der Patienten rückläufig. Allerdings traten diese Symptome auch bei 2,1 % der Patienten neu auf und blieb bei 5,5 % der Patienten unverändert.

Krampfanfälle traten bei 3 Patienten (1 % der Fälle) postoperativ auf. Patienten, die sich präoperativ mit Schwindel vorstellten, hatten in 4,2 % der Fälle regrediente Symptome und in 1,7 % der Fälle keine Veränderung des vorher bestehenden Befundes. In der Tabelle 2 sind die Zahlen der neurologischen Symptome wiedergegeben.

Verbesserung der Neurologischen Symptome postoperativ

Neurologische Pathologie	prä OP(%)	post OP (%)	regredient (%)	Verbesserung %	neu (%)
Kopfschmerzen	21%	3,10%	2,80%	85,24%	0%
Nausea	12,00%	2,40%	2,10%	80,00%	0%
Parese	27,30%	7,60%	8,70%	72,16%	0%
Auge	20,80%	8%	1,70%	61,54%	1%
Facialis Parese	16,60%	1,40%	1%	91,57%	0,30%
Sprache	18,70%	5,20%	6,60%	72,19%	3,80%
Motorik	43,50%	5,50%	6,90%	87,36%	2,10%
Krampf	13,50%	1%	0%	92,59%	0%
Schwindel	22,10%	1,70%	4,20%	92,31%	0%

Tabelle 2 Neurologische Symptomverbesserung

In Tabelle 2 sind in der vorletzten Spalte die durch die Operation erreichten Verbesserungen der neurologischen Symptome dargestellt. Insgesamt konnte bei allen neurologischen Symptomen im Vergleich zum präoperativen Zustand eine im Durchschnitt über 80-prozentige Verbesserung erreicht werden. Diese Verbesserungen sind am geringsten bei Patienten mit präoperativ bestehender Augenproblematik (Verbesserung 61,54 %) und am besten bei Patienten mit präoperativ stattgehabten Krampfanfällen (92,59 %), Schwindel (92,31 %) und Paresen des Nervus facialis (91,57 %).

Die unten gezeigte Abbildung 3 fasst die Veränderung prä- und postoperativen Symptome zusammen.

Balkendiagramm zur Veränderung der neurologischen Symptome

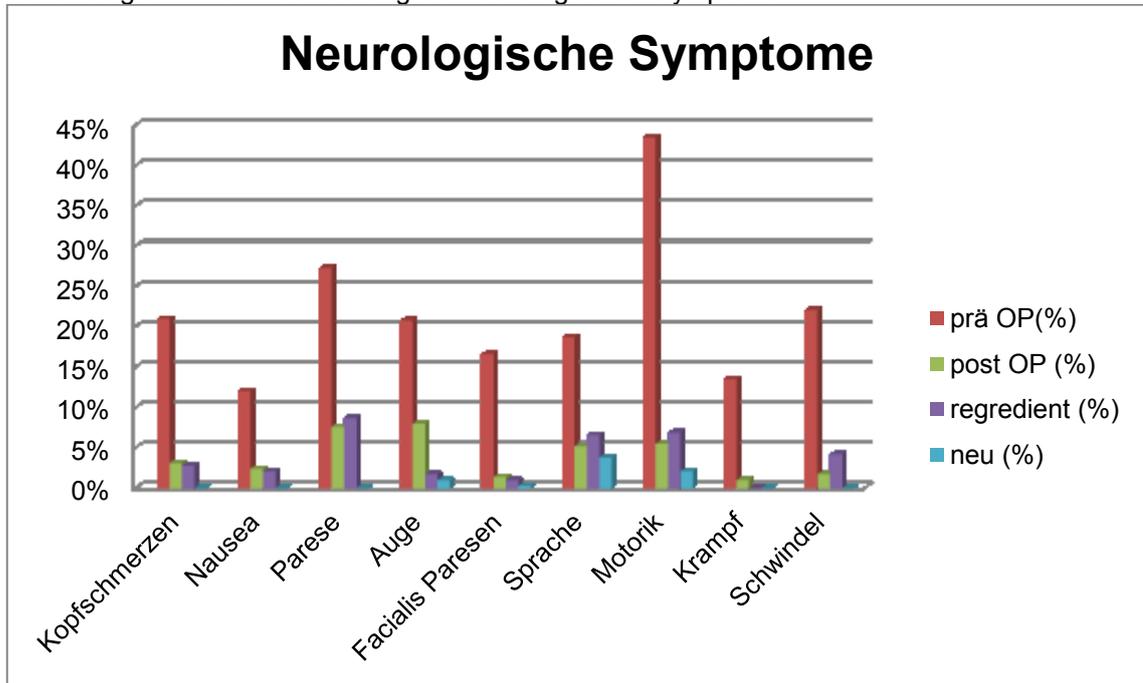


Abb. 3: Neurologische Symptome - Veränderung post OP

4.8 Therapie bis zur Operation der Hirnmetastase

Dieser Abschnitt teilt sich in zwei Bereiche auf: Einerseits die Vorbehandlung der Hirnmetastase und andererseits die bisherige Therapie des Primärtumors.

Zur Therapie der aufgetretenen Hirnmetastase und ihrer möglichen Symptome gab es folgende Konzepte: Erstens eine Therapie mit Glucocorticoiden zur Senkung des Hirndruckes, die in 10,7 % (31 Patienten) der Fälle dokumentiert wurde. Zweitens eine antikonvulsive Therapie bei wiederholten Krampfanfällen, die in 1,4 % der Fälle (4 Patienten) dokumentiert wurde. Drittens haben sich 3,1 % der Patienten vor der Operation eine *Gamma Knife* Behandlung unterzogen.

Die bisherige Therapie des Primärtumors gestaltete sich so: In 25,6 % der Fälle war keine oder noch keine Therapie erfolgt. In 39,4 % der Fälle (114 Patienten) wurde der Primärtumor operativ behandelt. Eine Bestrahlung des Primärtumors erhielten 22,5 % der Fälle (65 Patienten) und einer Chemotherapie unterzogen sich 28,7 % der Fälle (83 Patienten). Eine operative Entfernung anderer Metastasen erhielten 10,4 % der Patienten.

4.9 Überleben und Prognose

4.9.1 Allgemeine Überlebenskurve der Studie

Um eine allgemeine Überlebenszeitanalyse der Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, durchzuführen, wurde eine Kurve nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt. In der statistischen Analyse nach Kaplan-Meier zeigte sich, dass von 289 Patienten 118 Personen verstarben, im Folgenden definiert als *event* (Ereignis). Außerdem überlebten 171 Personen (59,2 %) bis zum Endzeitpunkt der Studie am 19.08.2011 oder schieden im Verlauf aus der Studie aus, im Folgenden definiert als *censored* (zensiert).

Anhand der Überlebenstabelle lassen sich folgende Aussagen treffen: Nach einem halben Jahr waren 63 Patienten verstorben und 127 Patienten lebten noch. Das kumulative Überlebensrisiko war nach einem halben Jahr (6 Monaten) bei 70,8 %. Nach einem Jahr betrug die kumulative Überlebensrate 55,4 %. Das bedeutet, dass 88 Patienten zu diesem Zeitpunkt verstorben waren. Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 25,25 %. Nach fünf Jahren waren bereits 118 Patienten verstorben. Die Patienten überlebten im Mittel 2,92 Jahre (35,04 Monate) und der Median lag bei 1,28 Jahren. Der Standardfehler war mit 0,28 für den Mittelwert angegeben und mit 0,23 für den Median (vgl. Tabelle 2).

Die Überlebenskurve ist in Abbildung 4 dargestellt und stellt sich als kontinuierlich exponentiell abfallende Kurve dar. Auf der X-Achse ist der Beobachtungszeitraum in Jahren dargestellt und die Y-Achse spiegelt das kumulative Überleben wieder. Die allgemeine Überlebenskurve zeigt, dass die Patienten eine Einjahres-Überlebensrate von 55,4 % und ein Fünfjahres-Überlebensrate von 25,25 % hatten. Die mittlere Überlebenszeit betrug 2,92 Jahre und der Median lag bei 1,28 Jahren.

Kurvendiagramm der allgemeinen Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

Überlebenskurve

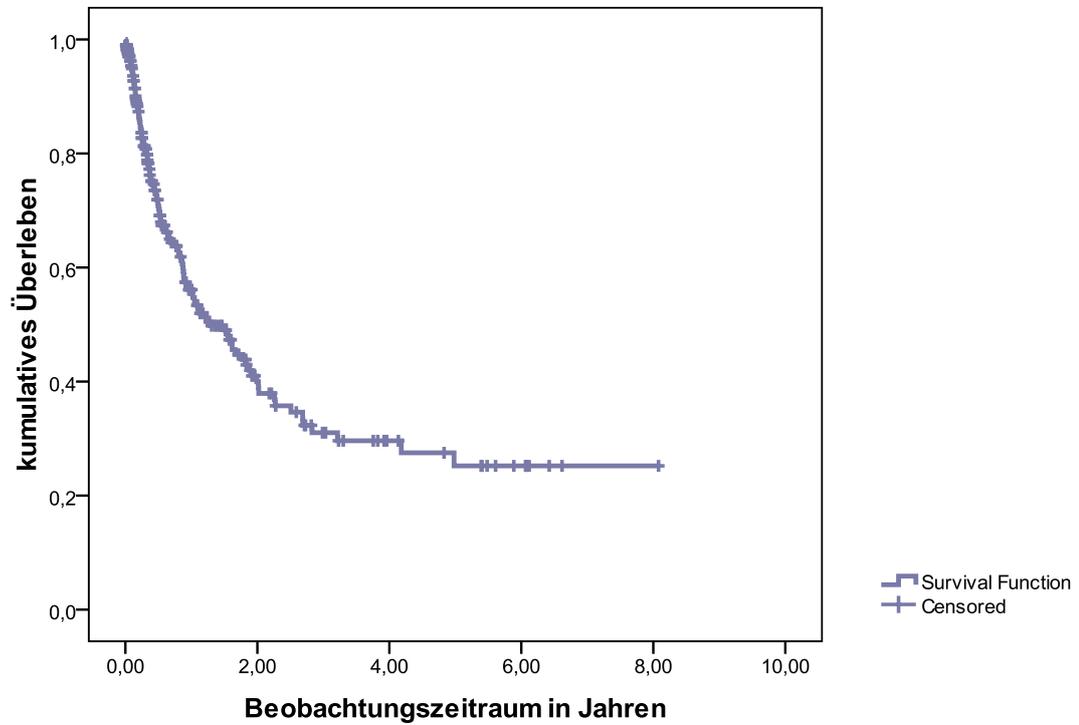


Abb. 4: Allgemeine Überlebenskurve

Durchschnittliche und Mediane Überlebenszeiten aller Patienten

Means and Medians for Survival Time

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
2,920	,285	2,362	3,478	1,279	,230	,827	1,730

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tabelle 1 Allgemeines Überleben

4.9.2 Alter

Das Alter gilt als maßgeblicher Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen. Die Patienten wurden in fünf Altersklassen aufgeteilt: bis 51 Jahre (22,8 %), 51 bis 59 Jahre (19,7 %), 59 bis 65 Jahre (19,4 %), 65 bis 70 Jahre (19,4 %) und über 70 Jahre (18,7%). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes waren in der ersten Kategorie zwei Patienten, in der zweiten 21 Patienten, in der dritten 25, in der vierten Kategorie 22 Patienten und in der fünften Kategorie 28 Patienten verstorben. Die Anzahl der Patienten, die überlebte oder aus der Studie ausgeschieden sind, lag insgesamt bei 59,2%, in der Berechnung als *censored* (zensiert) markiert.

Das kumulative Überlebensrisiko lag bei den Patienten bis 51 Jahre nach einem Jahr bei 66,5 % und nach fünf Jahren bei 42,1 %. Im Gegensatz dazu betrug das kumulative Überlebensrisiko der Patienten über 70 Jahre nach einem Jahr 45,2 % und nach fünf Jahren bei 9,7 %. Das mittlere Überleben lag in der Altersklasse bis 51 Jahre bei 3,98 Jahren (bei einem Standardfehler von 0,63) und das mediane Überleben bei 1,99 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,76.

Bei den Patienten in der Alterskategorie von 51 bis 59 Jahren unterschied sich das kumulative Überleben mit 2,23 Jahren (Standardfehler 0,43) und das mediane Überleben mit 1,55 Jahren (Standardfehler 0,58) nicht signifikant von den anderen Alterskategorien: 59 bis 65 Jahre mit einem kumulativen Überleben von 2,72 Jahren (bei einem Standardfehler 0,45) und einer medianen Überlebensrate von 1,87 Jahren (Standardfehler 0,57) und 65 bis 70 Jahre mit einem kumulativen Überleben von 2,1 Jahren (Standardfehler von 0,53) und einer medianer Überlebenszeit von 0,96 Jahren (Standardfehler 0,15).

Durchschnittliche und Mediane Überlebenszeiten nach Alter gestaffelt

Means and Medians for Survival Time

Alter (Binned)	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
bis 51J.	3,982	,632	2,744	5,221	1,990	,758	,505	3,476
51-59 J.	2,230	,429	1,390	3,071	1,555	,578	,423	2,687
59-65J	2,726	,448	1,847	3,605	1,873	,571	,754	2,991
65-70J	2,101	,532	1,058	3,143	,961	,271	,431	1,491
ab 70J.	1,633	,359	,930	2,336	,805	,148	,515	1,095
Overall	2,920	,285	2,362	3,478	1,279	,230	,827	1,730

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tabelle 2 Überleben nach Alterskategorien

Das zentrale Ergebnis lässt sich so zusammenfassen: Das mediane Überleben liegt in der ersten Alterskategorie bis 51 Jahre bei 1,99 Jahren (23,88 Monaten). Im Vergleich dazu ist in der Alterskategorie über 70 Jahren das mediane Überleben bei 0,805 Jahren (9,66 Monaten).

In der Abbildung 5 zeigte sich der Kurvenverlauf deutlich zu Gunsten der ersten Alterskategorie. Die Patienten in der höchsten Alterskategorie zeigten auch im Kurvenverlauf die am schnellsten abfallende flache Kurve.

Überlebenskurve nach Alterskategorien

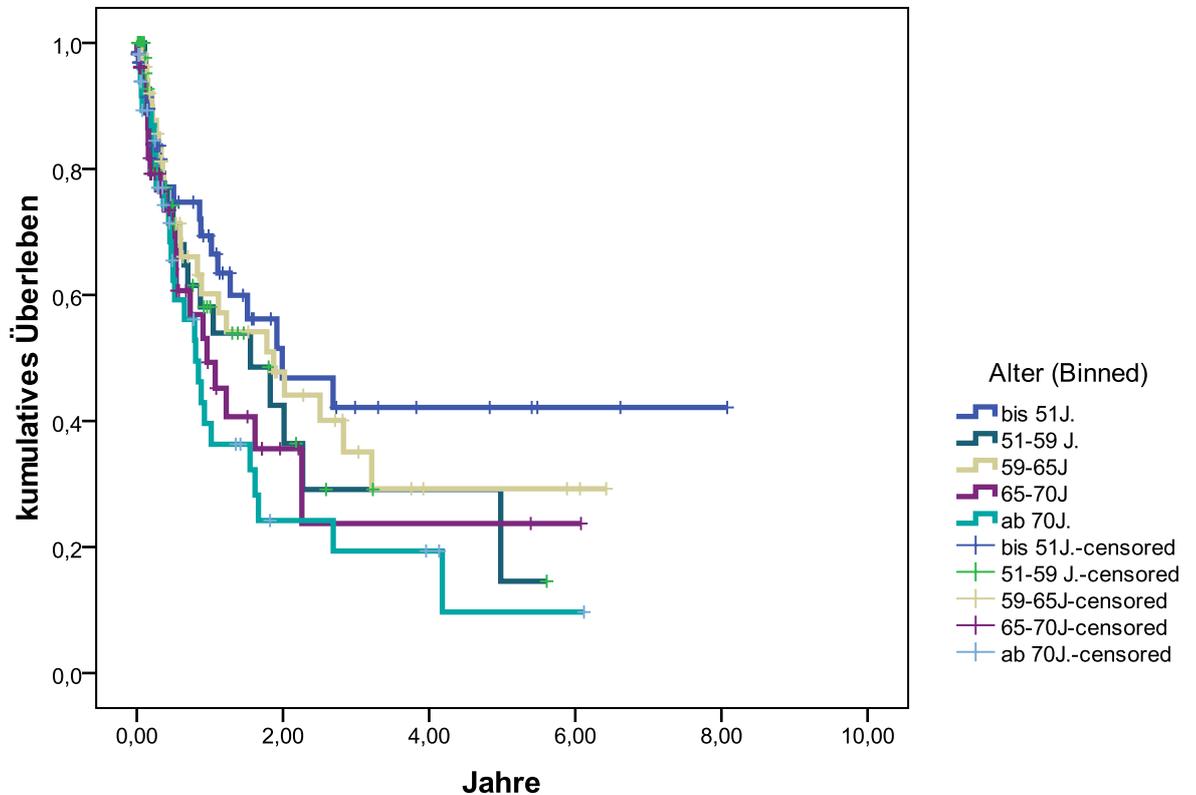


Abb. 5: Überlebenskurve Alter

Der Vergleich der Daten wies einen unterschiedlichen Kurvenverlauf auf, so dass diese Unterschiede auf Signifikanz getestet wurden. Als signifikant wurde ein p-Wert von kleiner als 0,05 angenommen. Der p-Wert wurde berechnet mit dem *log-rank-Test*. Der generelle Vergleich zeigte einen p-Wert von 0,02 und war damit signifikant.

Das bedeutet, dass die erste Alterskategorie mit einem Patientenalter bis 51 Jahre signifikant länger überlebte als die Patienten, die erst mit über 70 Jahren an Hirnmetastasen erkrankten und operiert wurden.

4.9.3 Geschlecht

Das Geschlecht des Patienten hat keinen nachgewiesenen Einfluss auf die Überlebenszeit. Es wurde auch in dieser Studie kein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Von den 289 Patienten verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 58 weibliche und 60 männliche Patienten, definiert als *event* (Ereignis).

Dennoch zeigte sich in der Überlebenskurve ein Unterschied im Langzeitüberleben zu Gunsten der Frauen. Weibliche Patienten hatten ein kumulatives Überlebensrisiko von 2,45 Jahren (bei einem Standardfehler von 0,31). Das mediane Überleben war bei 1,55 Jahren und lag damit höher als bei männlichen Patienten mit 1,04 Jahren. Das mittlere Überlebensrisiko für männliche Patienten lag bei 3,01 Jahren (bei einem Standardfehler von 0,41).

Die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei weiblichen Patienten bei 57,1 %. Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 21,8 %. Bei männlichen Patienten lagen die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 52,4 % und die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 28,6 %.

Insgesamt wirkt der Kurvenverlauf für das Überleben der weiblichen Patienten anfangs weniger steil und im längeren Verlauf flacher, obwohl die objektiven Zahlen nicht für einen deutlichen Unterschied sprechen.

Kurvendiagramm zum Überleben nach Geschlecht

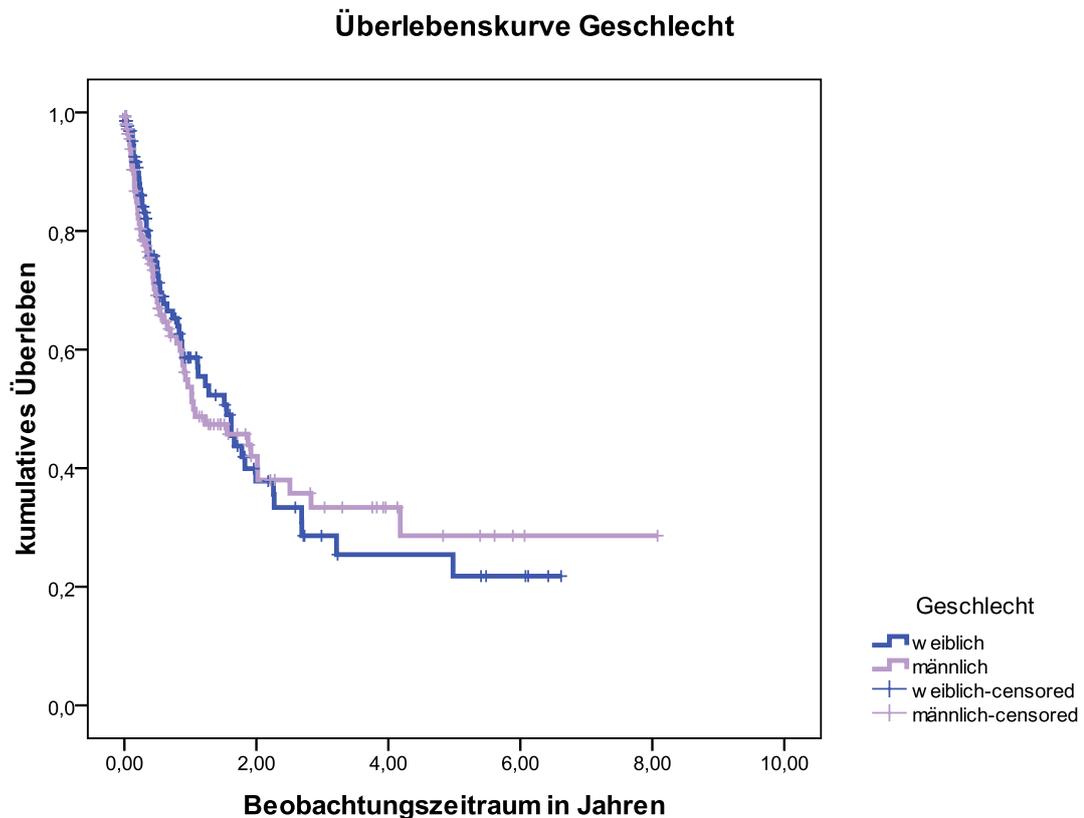


Abb. 6: Überlebenskurve Geschlecht

4.9.4 Primärtumor

Auf Grund der unterschiedlichen Eigenschaften der Primärtumore bezüglich Wachstum, Lokalisation und Metastasierung in andere Organe, steht die Vermutung nahe, dass sich auch die Überlebenszeit je nach Primärtumor unterscheidet. Die 289 Patienten wurden in sechs verschiedene Tumor-Kategorien eingeteilt. Eine ist *Cancer of unknown Primary (CUP)* mit insgesamt 16 Patienten (5,5 %) und drei Patienten (18,7 %), die bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben sind. Die größte Kategorie waren Patienten mit der Diagnose Bronchialcarcinom (BC) mit 113 Patienten (39,1 %). Von diesen Patienten verstarben 37 (33,7 %) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Von den 42 Patienten mit Brustkrebs (Mamma Ca., 14,5 %) verstarben 22 (53,4 %) während der Studie. Die Kategorie Gastrointestinaltrakt (GI) umfasst Magen-, Dünndarm- und Dickdarmcarcinome mit 26 Patienten (9 %), von denen im Beobachtungszeitraum 15 Patienten (52,7 %) verstarben. Die Kategorie Urogenitaltrakt umfasste 40 Patienten (13,8 %) mit Nieren-, Harnblasen-, Prostata-, Cervix- und Ovarialcarcinomen. Aus dieser Kategorie verstarben 18 Patienten (45 %).

Von 20 Patienten (6,9 %) mit einem malignen Melanom (MM) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 12 Patienten (60 %). Die Kategorie „Sonstige“ umfasste die weiteren Tumore, die zu einer Metastasierung in das Gehirn geführt haben.

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Primärtumoren

Primärtumor	½ Jahr	1 Jahr	5 Jahre	Mediane Überleben (Monate)
CUP	>85 %	85,1 %	56,7 %	
BC	77,4 %	61,3 %	28,8 %	24,24
Mamma Ca.	72,0 %	44,9 %	13,5 %	10,44
GI	61,8 %	55,6 %	10,8 %	12,87
Urogenital	61,2 %	42,4 %	24,5 %	10,87
Malignes Melanom	49,8 %	19,9 %	<10,0 %	5,95
Sonstige	59,4 %	54,1 %	<49,5 %	23

Kumulatives proportionale Überlebenswahrscheinlichkeit angegeben in Prozent
Tabelle 3: Primärtumor Überleben Übersicht

In der oben gezeigten Tabelle 4 sind die kumulativen Überlebensrisiken gestaffelt nach einem halben Jahr, nach einem Jahr und nach fünf Jahren je nach Primärtumoren gezeigt. Die Tabelle verdeutlicht, dass Patienten, die an einem CUP erkrankten die größte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit malignem Melanom die geringste Überlebenszeit. Auffallend war, dass Patienten mit einem Bronchialcarcinom eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit Mammacarcinom. Gastrointestinale Tumore hatten eine ähnlich geringe Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wie Patienten mit einem malignen Melanom.

Durchschnittliche und Mediane Überlebenszeiten nach Primärtumoren gestaffelt

Means and Medians for Survival Time

6 Kategorien	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
CUP	4,208	,917	2,411	6,005
BC	3,022	,382	2,274	3,770	2,021	,635	,777	3,265
Mamma Ca.	1,570	,358	,867	2,272	,871	,231	,418	1,324
GI	1,425	,296	,846	2,005	1,073	,190	,700	1,446
Urogenital	2,278	,530	1,239	3,318	,906	,071	,767	1,046
MM	,873	,246	,391	1,354	,496	,197	,109	,882
sonstige	4,298	,880	2,574	6,022	1,916	.	.	.
Overall	2,920	,285	2,362	3,478	1,279	,230	,827	1,730

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tabelle 4: Gesamtüberleben nach Primärtumor

In Tabelle 5 ist das mittlere, beziehungsweise mediane kumulative Überlebensrisiko für die verschiedenen Primärtumoren dargestellt. Das längste mittlere kumulative Überleben wiesen die Patienten mit CUP mit 50,4 Monate auf (bei einem Standardfehler von 0,92). Dann folgten mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von 36,24 Monaten die Patienten mit Bronchialcarcinom (mit einem Standardfehler von 0,38), der Median lag bei 24,24 Monaten (2,02 Jahren), (Standardfehler von 0,64). Patienten mit Mamma Carcinom hatten eine mittlere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 18,84 Monate (1,57 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,35) mit einem medianen Überleben von 10,44 Monaten (0,87 Jahren). Die Überlebensprognose bei Patienten mit malignen Melanomen war am geringsten mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von 10,44 Monaten (0,87 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,24) und einem medianen Überleben von 5,95 Monate (0,5 Jahren).

Das zeigte sich in der Überlebenskurve nach Primarius in Abbildung 7. Je größer die Stufen innerhalb der Kurven waren, desto weniger Patienten sind von dieser Art Tumor betroffen. In den Überlebensjahren spiegelt sich wieder, was im Kurvenverlauf abzulesen ist: Das maligne Melanom hatte einen steilen Kurvenverlauf von raschem Abfall; die Patienten, die von einem CUP betroffen waren, wiesen gute Überlebenschancen auf und Patienten mit einem Bronchialcarcinom zeigten einen moderat kontinuierlichen Abfall im Kurvenverlauf.

Der allgemeine Vergleich der Kurven der unterschiedlichen Level der sechs Kategorien untereinander stellte sich im Log-Rank (Mantel Cox) Test als signifikant dar, bei einem $p < 0,05$ ($p = 0,05$). Das bedeutet, dass es einen Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit gab, je nach dem an welchen Primärtumor der Patient erkrankt war. CUP-Syndrome hatten eine hohe Überlebenszeit im Gegensatz zu Mamma Carcinomen und insbesondere malignen Melanomen.

Kurvendiagramm zum Überleben nach Primärtumor

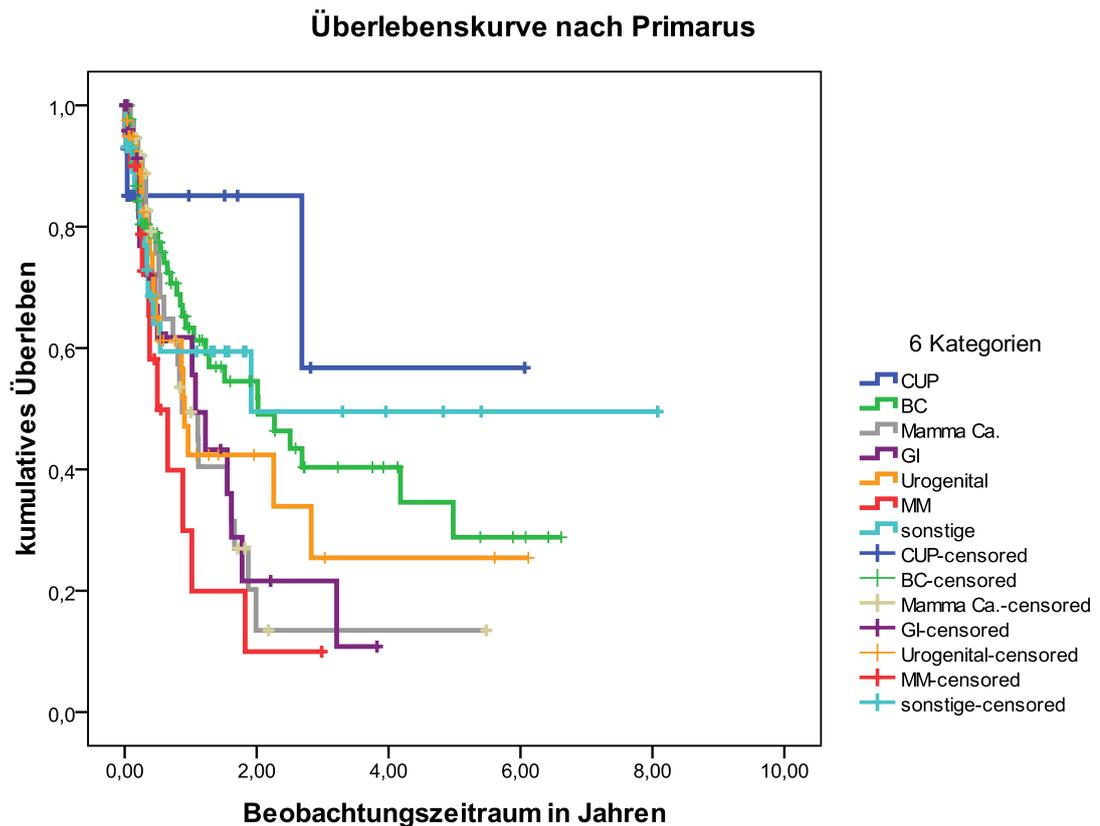


Abbildung 7: Überlebenskurve verschiedener Primarius

4.9.5 Neurologische Symptome

Die neurologischen Symptome bei Hirnmetastasen sind verschieden, deswegen präsentierten auch in dieser Studie die Probanden eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome. Die hier erläuterte Fragestellung ist, ob die Symptome ein Ausdruck für das Ausmaß der Erkrankung sind und ob die Patienten dadurch eine kürzere Gesamtüberlebenszeit haben. Stellt man Patienten ohne fokal neurologisches Defizit denjenigen gegenüber, die zum Zeitpunkt der Operation Symptome zeigten, so zeigt sich, dass sich die mittlere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nicht stark unterscheidet: Patienten mit pathologischen Befunden hatten eine mittlere Überlebenszeit von 2,83 Jahren, Patienten ohne pathologische neurologische Befunde vor der Operation hatten eine mittlere Überlebenszeit von 33,24 Monaten (2,77 Jahren). Das mediane Überleben unterschied sich jedoch deutlich voneinander. Patienten ohne pathologischen Befund hatten eine mediane Überlebenszeit von 33,84 Monaten (2,82 Jahren) und mit pathologischen Befunden lag die Überlebenszeit bei 13,44 Monaten (1,12 Jahren). Der Überlebensvorteil von Patienten ohne pathologische neurologische Symptome war nicht signifikant ($p=0,3$).

4.9.6 Kopfschmerzen

Die Frage, die sich an die oben erläuterte Frage anschließt, ist, ob Patienten mit einem unspezifischen neurologischen Symptom, wie Kopfschmerzen einen Überlebensvorteil haben. In ihrer Anamnese haben 62 Patienten (21,4 %) von 289 Patienten angegeben, unter anhaltenden Kopfschmerzen zu leiden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben davon 21 Patienten (33,9 %). Nach einem Zeitraum von einem halben Jahr war das Überlebensrisiko für Patienten ohne Kopfschmerzen bei 67,9 %, für Patienten mit Kopfschmerzen bei 78,5 %. Nach einem Jahr war die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne Kopfschmerzen bei 51,4 % und bei Patienten mit Kopfschmerzen bei 65,7 %. Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei Kopfschmerz-Patienten bei 38,7 % und Patienten ohne Kopfschmerzen bei <21,2 %.

Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 8) zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten, die an dem unspezifischen Symptom Kopfschmerz leiden, gegenüber Patienten mit anderen neurologischen Ausfällen.

Kurvendiagramm zum Überleben mit Kopfschmerzen beziehungsweise ohne Kopfschmerzen

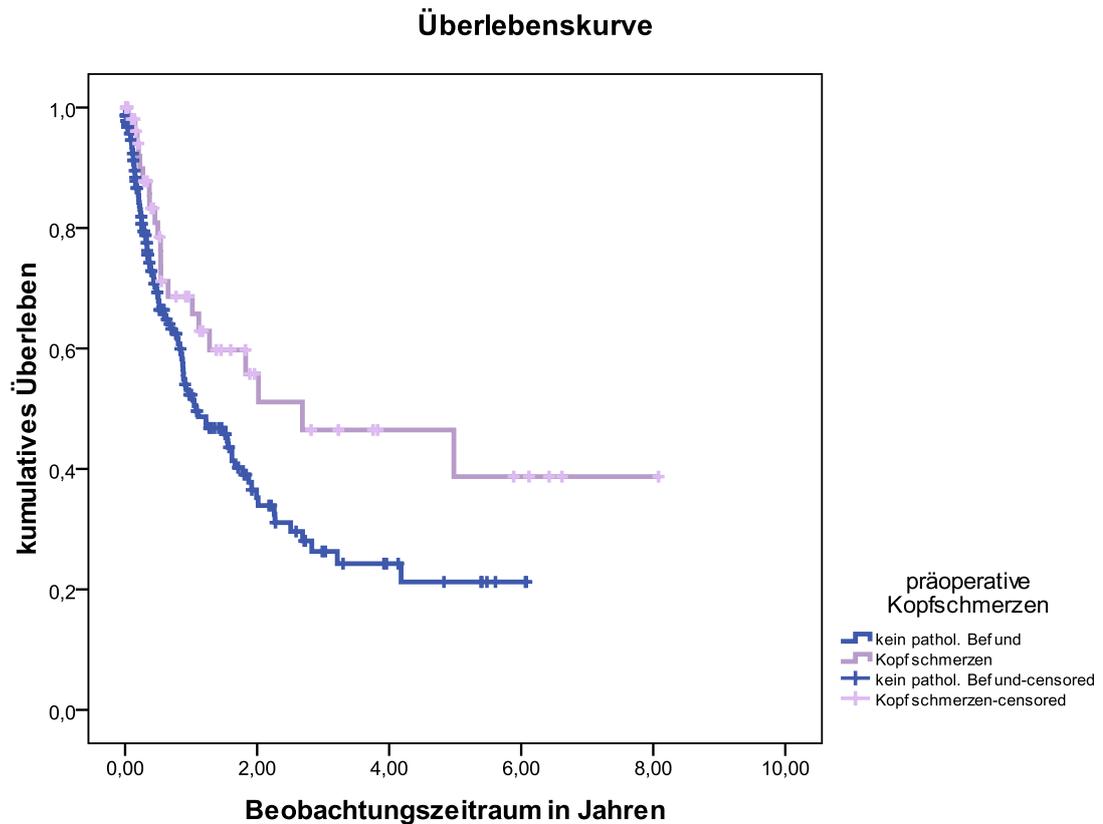


Abb. 8: Überlebenskurve Kopfschmerzen

Patienten mit anderen Symptomen als präoperativ aufgetretenen Kopfschmerzen hatten eine mittlere kumulative Überlebenszeit von 25,92 Monaten (2,16 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,22) und eine mediane Überlebenszeit von 12,84 Monaten (1,07 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,26). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit präoperativ aufgetretenen Kopfschmerzen eine mittlere Überlebenszeit von 48,24 Monaten (4,02 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,62) und eine mediane Überlebenszeit von 32,28 Monaten (2,69 Jahren, bei einem Standardfehler von 1,7).

Nach Berechnung des Signifikanzniveaus mittels Log-Rank (Mantel Cox) ergab sich ein P-Wert unter 0,05 ($p=0,03$). Damit war das Ergebnis signifikant. Die Schlussfolgerung lautet also: Patienten mit Kopfschmerzen hatten gegenüber anderen Patienten, die andere weitere neurologische Ausfälle hatten, einen Überlebensvorteil.

4.9.7 Systemische Metastasen

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Existenz weiterer systemischer Metastasen einen Einfluss auf das Überleben hatte. Von den 289 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation 86 (29,8 %) bekannte weitere Metastasen. Von diesen Patienten verstarben im Rahmen des Beobachtungszeitraumes 38 (44,2 %). Der mittlere Überlebenszeitraum von 30,6 Monaten (2,55 Jahren) bei Patienten ohne systemische Metastasen wies im Vergleich zu Patienten mit systemischen Metastasen und einem mittleren kumulativen Überleben von 34,56 Monaten (2,88 Jahren) wenige Unterschiede auf. Der Median entspricht eher dem erwarteten Ergebnis: Patienten mit weiteren Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 11,52 Monaten (0,96 Jahren) und Patienten ohne weitere Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 18,6 Monaten (1,55 Jahren). Diese Auswertung war mit einem Signifikanzniveau von $p=0,53$ nicht signifikant.

4.9.8 Chemotherapie

Eine Chemotherapie vor der Operation der Hirnmetastase erhielten 83 Patienten (28,7 %). Diese Einflussnahme auf das Immunsystem und die Wundheilungsbedingungen hatte keine signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit der Patienten ($p=0,99$). Die mittlere Überlebenszeit von 32,04 Monaten (2,67 Jahren) ohne Chemotherapie gegenüber der mittleren Überlebenszeit von 32,03 Monaten (2,66 Jahren) mit Chemotherapie zeigte kaum Differenzen. Die mediane Überlebenszeit liegt bei Patienten ohne vorher erfolgter Chemotherapie bei 15,6 Monaten (1,3 Jahren) und bei mit vorher erfolgter Chemotherapie bei Monaten 19,44 (1,62 Jahren).

4.9.9 Lokalisation

Je nach Lokalisation der Metastase sind unterschiedliche Areale des Gehirns betroffen und es entstehen unterschiedliche Symptome und Komplikationen. Sind Bereiche betroffen, die aufgrund der knöchernen oder meningealen Begrenzung wenige Ausdehnungsmöglichkeiten haben, dann sind die Symptome stärker und die Operationsindikation erfolgt schneller. Kleinhirnmetastasen liegen infratentoriell und haben weniger Raum zur Ausdehnung und führen daher schneller zu einschränkenden Symptomen.

Im vorliegenden Datensatz bestätigte sich die Annahme, dass Patienten mit Kleinhirnmetastasen eine geringere Überlebenszeit haben, diese war aber mit einem P-Wert von 0,06 aber marginal signifikant. Es hatten 222 von 289 Patienten (76,81 %) Hirnmetastasen und 89 Patienten (30,08 %) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Bei 67 Patienten (23,19 %) wurden Kleinhirnmetastasen operiert und davon verstarben 29 (43,3 %).

Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei Patienten mit supratentoriellen Metastasen bei 37,08 Monaten (3,09 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,32) und bei Patienten mit infratentoriellen Metastasen bei 24,24 Monate (2,02 Jahren bei einem Standardfehler von 0,42). Der mediane Überlebenzeitraum lag bei Patienten mit Hirnmetastasen bei 23,04 Monaten (1,92 Jahren mit einem Standardfehler von 0,28), für Patienten mit Kleinhirnmetastasen bei 9,53 Monaten (0,79 Jahren, der Standardfehler betrug 0,17).

Der Kurvenverlauf ist für beide Patientengruppen am Anfang steil, flacht aber bei Großhirnmetastasen schneller ab. Der Verlauf für Patienten mit Großhirnmetastasen ist länger. Der Verlauf für Patienten mit Kleinhirnmetastasen ist vor allem am Ende stufig aufgrund der geringeren Anzahl an Patienten.

Kurvendiagramm zum Überleben bei supra- und infratentoriellen Metastasen

Überleben bei supra- und infratentoriellen Metastasen

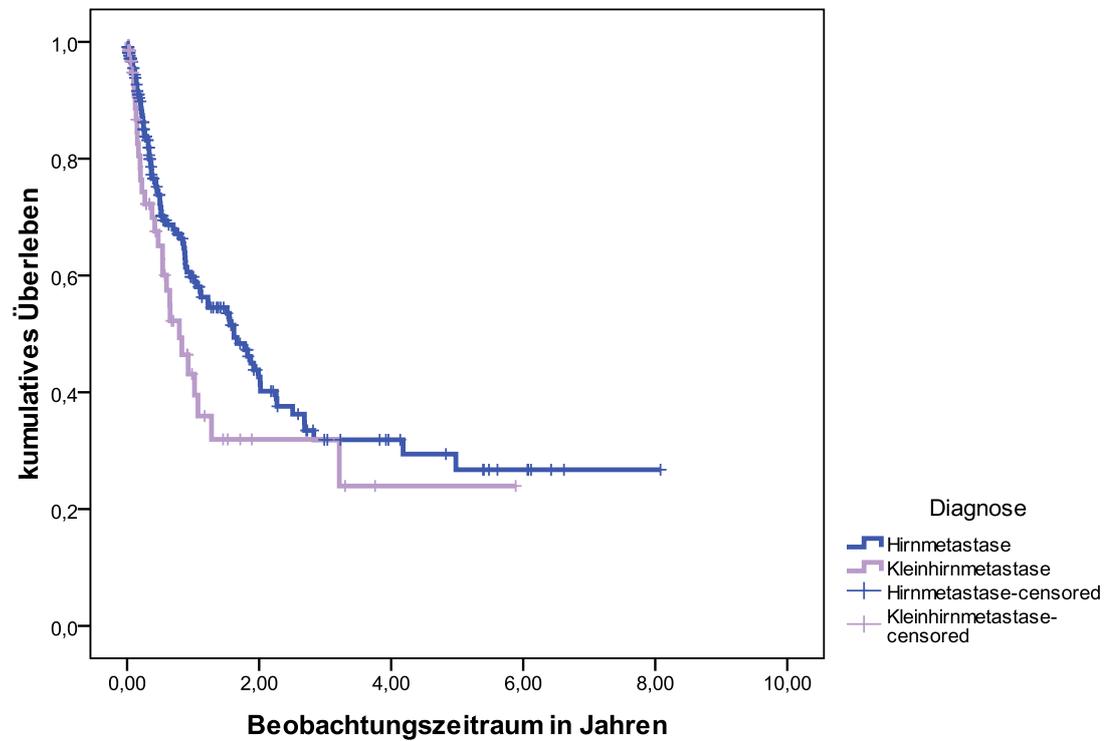


Abb. 9: Überlebenskurve Lokalisation

4.9.10 Größe der Metastasen

Die Größe der Metastasen entscheidet über die Operabilität und wird derzeit als Entscheidungshilfe für Therapieoptionen genutzt. Um die Frage zu beantworten, ob sich die Größe der Metastase auf die Überlebenszeit auswirkt, ist die Größe in drei Kategorien aufgeteilt worden: Metastasen bis zu 3 cm Größe, Metastasen mit einer Gesamtgröße von über 3 cm und Metastasen von über 5 cm Größe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben für eine der drei Kategorien.

Metastasen von über 5 cm hatten erwartungsgemäß die kürzeste Überlebenszeit mit durchschnittlich 18,96 Monate (1,58 Jahren) und im Median mit 5,2 Monaten (0,433 Jahren). Zwischen den anderen beiden Kategorien gab es nur einen geringen Unterschied. Alle Kategorien wiesen keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von unter 0,05 auf.

Die Schlussfolgerung lautet also, dass die Patienten mit den größten Metastasen die geringsten Überlebenszeiten hatten, es aber keine signifikanten Unterschiede im Überleben gab.

4.9.11 *Grading* der Metastase

Das *Grading* des Neuropathologen ist eine Einteilung nach Differenzierung des Gewebes im Vergleich zum Ursprungsgewebe und ein Maß für die Aggressivität des Tumors. Im vorliegenden Datensatz hatten fünf Patienten (4,8 % von 105 mit Angaben zum *Grading*) ein G1-Tumor mit der prognostisch günstigsten Ausgangssituation. Bei 24 Patienten (22,9 %) wurde ein G2-Tumor mit mäßig gradig differenziertem Gewebe und beim Großteil der Patienten wurde ein G3-Tumor (72,4 %) nachgewiesen. Diese Aggressivität sollte sich auch in der Überlebenszeit bemerkbar machen, allerdings ließ sich aufgrund der geringen Patientenzahlen in den verschiedenen Gruppen keine valide Aussage treffen.

4.9.12 Solitäre, singuläre und multiple Metastasen

Der Status des cerebralen Staging umfasst die Aussage, um welche Art der Metastase es sich handelt: solitär (ohne systemische Metastasen), singulär (einzelne Metastase cerebral und systemische Metastasen) und multiple (mehrere cerebrale und systemische Metastasen). Diese Aufteilung ist ein relevanter prognostischer Faktor im Hinblick auf die Überlebenszeit.

Von 140 Patienten (48,4 %) mit solitären Metastasen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 48 (34,3 %). Von den 71 Patienten (24,6 %) mit singulären Metastasen verstarben 27 (38 %). Multiple Metastasen wiesen 78 Patienten (27 %) auf, von denen 43 Patienten (60,5 %) verstarben.

Patienten mit solitären Metastasen überlebten ein halbes Jahr mit einem kumulativen Überlebensrisiko von 80,1 %. Nach einem Jahr lebten noch 67,9 % der Patienten und die Fünf- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 32,9 %.

Patienten mit singulären Metastasen hatten eine Wahrscheinlichkeit von 69,8 %, ein halbes Jahr zu überleben, eine Wahrscheinlichkeit von 59,8 % ein Jahr zu überleben und eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von <30,7 %.

Patienten mit multiplen Metastasen hatten eine Wahrscheinlichkeit von 51 %, nach einem halben Jahr noch zu leben, nach einem Jahr lebten noch 26,3 % und eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von <7,5 %.

Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei solitären Metastasen bei 37,68 Monaten (3,14 Jahren, Standardfehler 0,33) und die mediane Überlebenszeit bei 24,24 Monaten (2,02 Jahren, Standardfehler 0,50).

Für Patienten mit singulären Metastasen ergab sich ein durchschnittliches Überleben von 40,08 Monaten (3,34 Jahre, bei einem Standardfehler von 0,59), und ein medianes Überleben von 19,92 Monaten (1,66 Jahren, bei einem Standardfehler von 0,42).

Patienten mit multiplen Metastasen hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 11,88 Monaten (0,99 Jahren bei einem Standardfehler von 0,17), und eine mediane Überlebenszeit von 6,24 Monate (0,52 Jahren bei einem Standardfehler von 0,10). (Vgl. Tabelle 6)

Durchschnittliche und Mediane Überlebenszeiten nach cerebralem Staging erfasst

Means and Medians for Survival Time

cerebrales Staging (solitär/singulär/multipel)	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
solitär	3,144	,333	2,492	3,797	2,021	,506	1,029	3,012
singulär	3,344	,591	2,185	4,502	1,665	,429	,824	2,506
multiple	,987	,167	,661	1,314	,542	,100	,347	,737
overall	2,920	,285	2,362	3,478	1,279	,230	,827	1,730

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tabelle 5: Gesamtüberleben cerebrales Staging

Diese Ergebnisse waren nach einem allgemeinen Vergleich nach Log Rank (Mantel-Cox) hochsignifikant, mit einem p-Wert von $p=0,00$. Im paarweisen Vergleich kristallisierte sich heraus, dass die Werte sowohl bei den solitären als auch singulären Metastasen hochsignifikant im Vergleich zu den Werten der Patienten mit multiplen Metastasen sind ($p=0,00$). Die Werte der Patienten mit singulären zu denen mit solitären Metastasen waren nicht signifikant unterschiedlich bei einem p-Wert von $p=0,47$.

Die deutlichen Unterschiede in der Überlebenszeit in der Darstellung mittels Überlebenskurven waren vor allem im Gegensatz zu den Patienten mit multiplen Metastasen deutlich. Der flachste Kurvenverlauf war dementsprechend bei Patienten mit solitären Metastasen zu finden. An diese Kurve nähert sich auch die Kurve der Patienten mit singulären Metastasen an, ist steiler als zu Beginn. Allerdings mit längerem Verlauf, da ein Patient bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes überlebt hatte. Einen besonders steilen kurzen Verlauf zeigt die Kurve der Patienten mit multiplen Metastasen in der Abbildung 10.

Überlebenskurve: cerebrales Staging

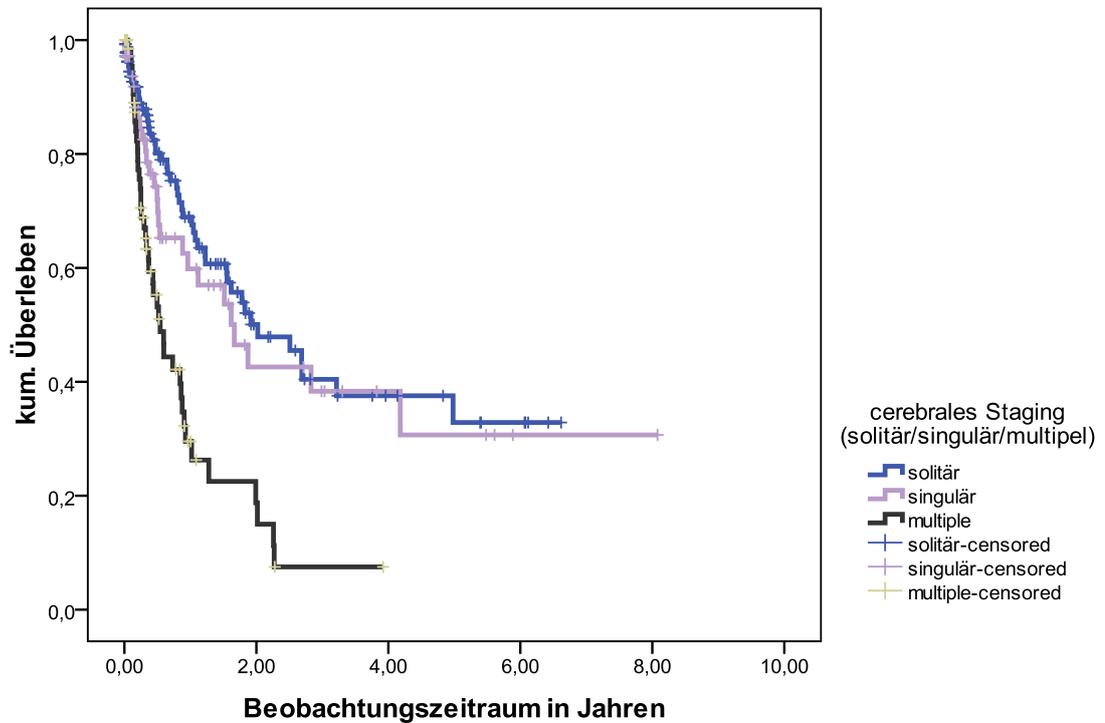


Abb. 10: Überlebenskurve cerebrales Staging

Zusammengefasst: Patienten mit solitären Metastasen hatten mit 3,14 Jahren mit den höchsten Überlebenschancen die längste Überlebenszeit, dicht gefolgt von Patienten mit singulären Metastasen, die durchschnittlich 3,34 Jahre überlebten. Patienten mit multiplen Metastasen hatten demgegenüber signifikant verkürzte Überlebenszeiten von durchschnittlich 0,99 Jahren. Solitäre Metastasen haben mit 2,02 Jahren (24,24 Monate) die längste mediane Überlebenszeit. Patienten mit singulären Metastasen haben eine mediane Überlebenszeit von 1,67 Jahren (20,04 Monate). Die kürzeste mediane Überlebenszeit weisen die Patienten mit multiplen Metastasen auf: 0,99 Jahre (11,84 Monate).

4.9.13 Zeitraum bis zur Hirnmetastase

Der Zeitraum, in dem es zur Metastasierung im Gehirn gekommen ist, ist je nach Art des Tumors und je nach Aggressivität des Tumors unterschiedlich lang. Es wurde in drei Zeitfenster eingeteilt: Patienten, bei denen Primärtumor und Metastase simultan diagnostiziert wurde (Gruppe 0), Patienten, bei denen die Metastase innerhalb von 2 bis 4 Jahren aufgetreten war (Gruppe 1), und Patienten, bei denen die Metastase erst nach mehr als 4 Jahren aufgetreten war (Gruppe 2). Zu der Gruppe 0 zählen 81 Patienten, zu der Gruppe 1 57 Patienten und zu der Gruppe 2 82 Patienten.

Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten, die eine synchrone Präsentation der Metastasen hatten, lag bei 21,91 Monaten (1,83 Jahren). Die mediane Überlebenszeit für Patienten, die innerhalb eines Jahres eine Hirnmetastase entwickelten, ist 12,84 Monate (1,07 Jahre) und für die Patienten, die innerhalb von zwei Jahren eine Hirnmetastase entwickelten, liegt die Überlebenszeit bei 11,76 Monate (0,98 Jahre). Bei Patienten mit einem Zeitintervall von bis zu vier Jahren ist die mediane ÜLR bei 19,44 Monate (1,62 Jahre) und bei Patienten, die nach über vier Jahren eine Metastase entwickelt haben, bei 20,04 Monaten (1,67 Jahren). Hier kam die Auswertung zu keiner signifikanter Aussage ($p=0.33$). (Tabelle siehe Anhang)

Kurvendiagramm zum Überleben anhand des Zeitpunkts bis zum Auftreten der Metastase

Überlebenskurve nach Zeit bis zum Auftreten der Hirnmetastase

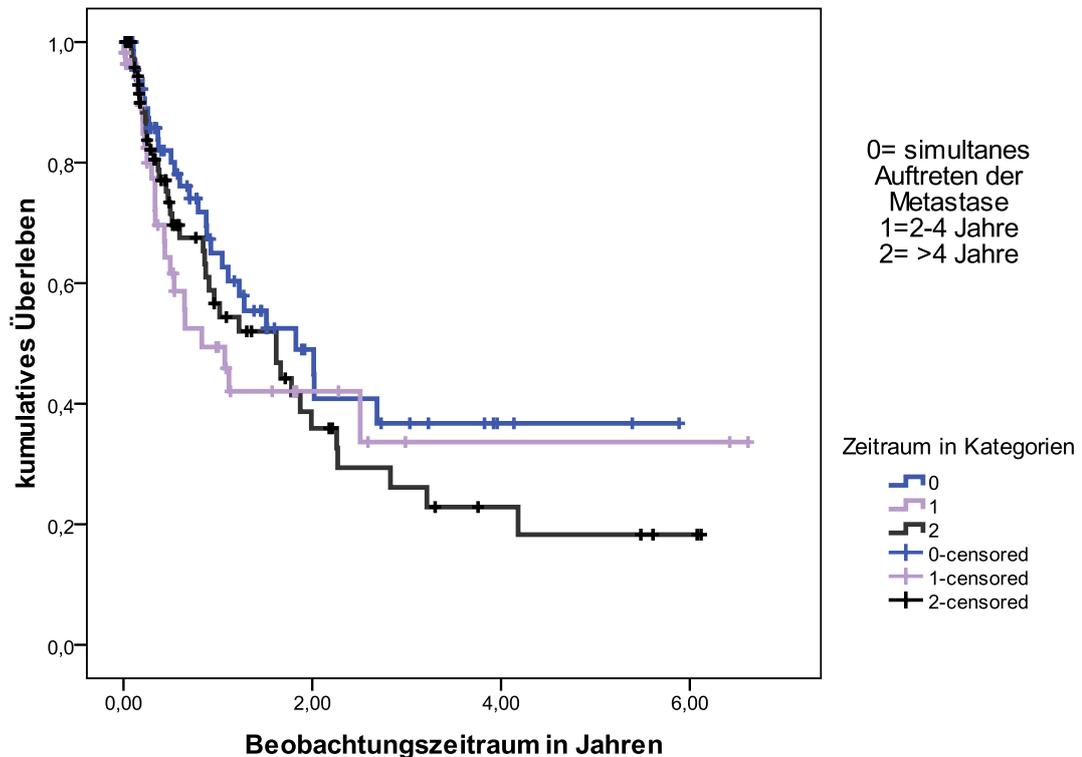


Abb. 11: Überlebenskurve Auftreten der Metastase

Die Überlebenskurve in der oben stehenden Abbildung 11 zeigt unterschiedliche Kurven im Verlauf der Zeit. Den insgesamt flachsten Kurvenverlauf zeigen die Patienten mit simultanem Auftreten der Hirnmetastasen. Die Patienten mit einem kürzeren Abstand zwischen Erstdiagnose und Fernmetastase im Gehirn hatten einen steileren Kurvenverlauf in den ersten zwei Jahren des Beobachtungszeitraumes, der nach zwei Jahren flacher wird. Umgekehrt ist es bei den Patienten, bei denen zwischen Erstdiagnose und Hirnmetastase mehr als vier Jahre lagen: Diese Patienten haben einen vergleichsweise flacheren Verlauf in den ersten Jahren, der in späteren Jahren schneller abfällt. Da sich die Kurven kreuzen und die Auswertung nicht signifikant war, dient diese Darstellung lediglich der Orientierung, was Patienten mit unterschiedlichen Zeiträumen zwischen Erstdiagnose und Hirnmetastase zu erwarten haben.

In dieser Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Intervall von Auftreten des Primärtumors und Auftreten der Hirnmetastase nachweisen.

4.10 Korrelationen

4.10.1 Primärtumor und Lokalisation der Metastase

Um die Frage zu erläutern, ob Primärtumore an bestimmten Arealen des Gehirns Metastasen entwickeln, wurde mit Hilfe einer Kreuztabelle dargestellt, in welchen Bereich des Gehirns die Metastasen eines bestimmten Primärtumors zu finden waren. Aufgeteilt wurde in sechs verschiedene Primärtumore: Cancer of unknown Primary (CUP), Bronchialcarcinom (BC), Mammacarcinom, Gastrointestinale Tumore (GI), Urogenitale Tumore, malignes Melanom (MM) und „sonstige“ umfasst die übrigen Tumore, wie Schilddrüsentumore, HNO-Tumore, Lymphome, Sarkome und Keimzelltumore. Die Abbildung 12 zeigt, wie viele Metastasen eines Primärtumors in Großhirnbereich lokalisiert waren und wie viele Metastasen im Kleinhirnbereich zu finden waren.

Balkendiagramm zur Lokalisation der Metastase im Gehirn

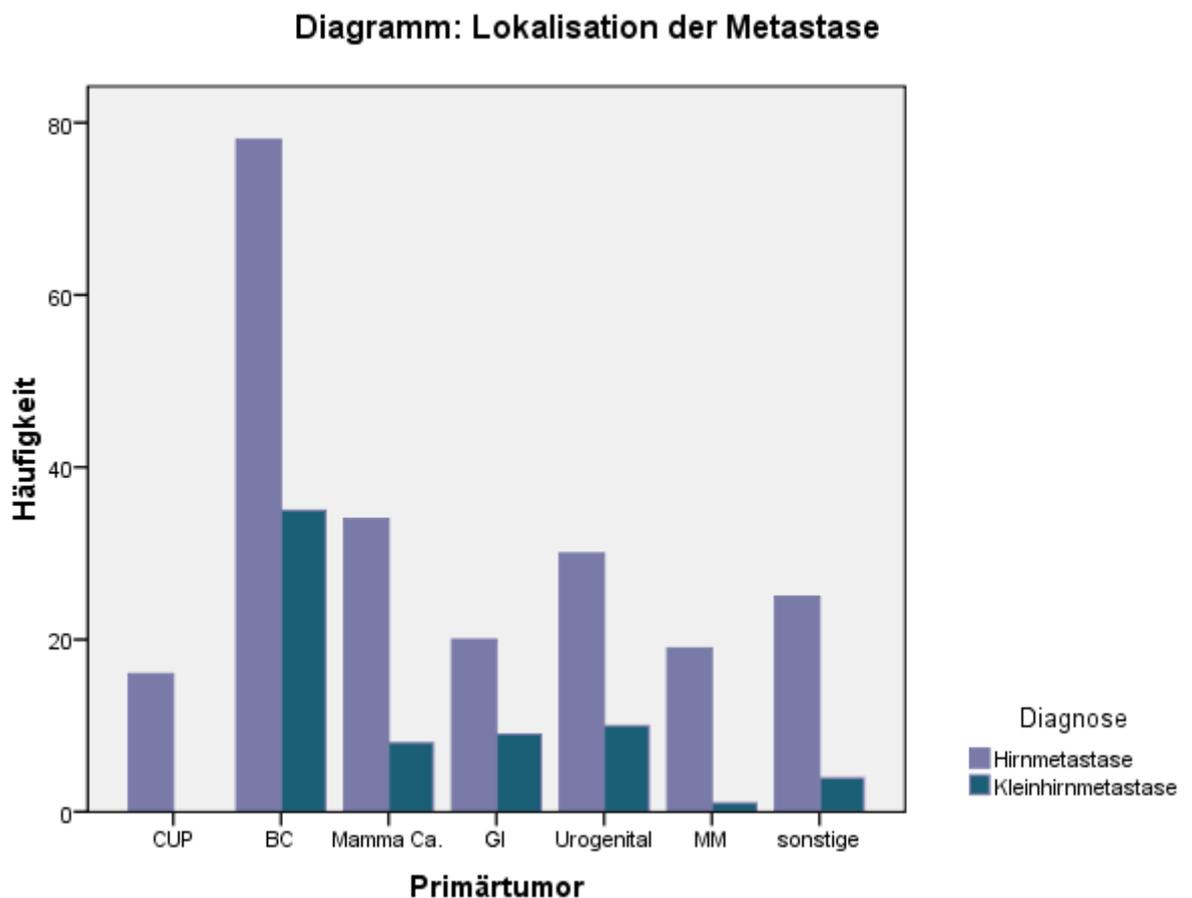


Abb. 12: Lokalisation der Metastase Primärtumor

Ein 2x6 Chi-Quadrat-Test zeigte, dass es insgesamt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Primärtumor und der Lokalisation der entweder supratentoriell (Großhirnmetastase) oder infratentoriell (Kleinhirnmetastase) gelegenen Metastase gab ($\chi^2(6) = 15,3; p=0,018$). Der Phi-Koeffizient und Cramer's V liegen bei 0,230, was insgesamt einen schwachen Zusammenhang zeigte.

Das bedeutet, dass die Lokalisation der Metastasen abhängig von der Art des Primärtumors war.

In der Kreuztabelle zeigte sich ein auffälliger Zusammenhang zwischen Kleinhirnmetastasen und Bronchialcarcinomen. Dieser Zusammenhang wurde im Folgenden genauer untersucht: Der 2x2 Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten, die an einem Bronchialcarcinom erkrankten, und der Lokalisation der Metastase im Kleinhirn, $\chi^2(1) = 6,32$, $p = 0,01$. Der Phi-Koeffizient und Cramer's V lagen bei 0,148, was insgesamt einen schwachen Zusammenhang zeigt.

Das heißt, Patienten mit einem Bronchialcarcinom entwickelten häufiger eine Kleinhirnmetastase als Patienten, die einen anderen Primärtumor hatten.

Patienten mit malignem Melanom entwickeln eher Kleinhirnmetastasen als Patienten mit anderen Tumoren. In dieser Studie zeigte der 2x2 Chi-Quadrat-Test, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit einem malignen Melanom und der Lokalisation der Metastase im Kleinhirn gab, Fishers exact Test lag bei 0,053 und ist damit eher an 0 als an 1, $p = 0,032$. Der Phi-Koeffizient lag bei -0,117 und Cramer's V bei 0,117.

Demzufolge besteht kein Zusammenhang zwischen Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankten, und der Lokalisation der Metastase im Kleinhirn.

4.10.2 Malignes Melanom und Einblutung von Metastasen

Metastasen eines malignen Melanoms neigen zu einer intratumoralen Blutung. Deshalb kommt es bei Hirnmetastasen von malignen Melanomen häufiger zu einer Einblutung der Metastase. Der 2x2 Chi-Quadrat-Test zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt sind, und einer Blutung aus der Hirnmetastase, $\chi^2(1) = 50,14$, $p = 0,00$. Der Phi-Koeffizient und Cramer's V lag bei 0,417. Daher bestand ein mittelstarker Zusammenhang zwischen Einblutungen von Metastasen bei einem malignen Melanom.

Damit konnte in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen eingebluteten Metastasen und dem Primärtumor in der Haut (das maligne Melanom) nachgewiesen werden.

Zur Berechnung des Risikos für Patienten mit einem malignen Melanom und einer Hirnmetastase, eine Blutung zu entwickeln, wurde das Odds Ratio verwendet. Das Odds Ratio für diese Patienten lag bei $OR=17,71$. Außerdem schloss das 95%-Konfidenzintervall 1 nicht ein. Das heißt, es handelt sich um einen signifikanten Risikofaktor.

Das bedeutet, dass Patienten mit einem malignen Melanom ein 17fach signifikant erhöhtes Risiko hatten, eine Blutung der Metastase zu entwickeln.

4.10.3 Multiple Metastasen bestimmter Primärtumore

Interessant ist die Frage, ob bestimmte Primärtumore gehäuft multiple Metastasen entwickeln. Das wurde mit einem 2x2 Chi-Quadrat-Test untersucht, der keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit multiplen Metastasen und einem Primärtumor zeigte, $\chi^2(6) = 8,66$, $p = 0,193$. Der Phi-Koeffizient und Cramer's V liegen bei 0,173. Damit bestand ein schwacher, nicht signifikanter Zusammenhang.

Bei genauer Betrachtung der Kreuztabelle und Vergleich der erwarteten Zahlen zu den reellen Zahlen, fielen Tumore des Gastrointestinal Traktes (GI) auf. Der 2x2 Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten, die an einem gastrointestinalen Tumor erkrankt sind, und einer multiplen Metastase, $\chi^2(1) = 4,53$, $p = 0,03$. Aufgrund der Anzahl N der Patienten ist bei $N < 30$ der Fisher's Exact Test zu verwenden, der mit einem $p < 0,05$ sowohl einseitig als auch zweiseitig signifikant war. Der Phi-Koeffizient lag bei -0,125 und Cramer's V war bei 0,125, also besteht ein schwacher Zusammenhang.

Das bedeutet, dass Patienten mit einem Primärtumor im Gastrointestinaltrakt häufiger multiple Metastasen entwickelten als Patienten mit anderen Primärtumoren.

Bei genauerer Betrachtung ergaben sich bei Bronchialcarcinomen, malignen Melanomen und multiplen Metastasen keine signifikante Korrelation, $p > 0,05$. Allerdings stellte sich heraus, dass sowohl Bronchialcarcinome ein 1,2fach (Odds Ratio 1,20) erhöhtes Risiko als auch maligne Melanome ein 1,5fach (Odds Ratio 1,50) erhöhtes Risiko hatten, multiple Metastasen zu entwickeln. Diese Risikofaktoren waren allerdings nicht signifikant, da die 1 innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls lag.

5 Diskussion

5.1 Bezug zur Fragestellung

Die Analyse aktueller Ergebnisse der operativen Therapie von Hirnmetastasen ist sinnvoll, um Daten aktueller, neuer und veränderter Therapieoptionen miteinander zu vergleichen und so die Therapie von Hirnmetastasen zu optimieren. Die vorliegende Studie hat die Überlebenszeit und prognostischen Faktoren bei Hirnmetastasen dokumentiert und so das langfristige Outcome der Patienten beschrieben. Die Metastasierung in das Gehirn bedeutet für die meisten Patienten aufgrund der daraus resultierenden neurologischen Symptome eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Die Lebensqualität der Patienten mit Hirnmetastasen gegenüber der Lebensquantität im Bezug auf eine weit fortgeschrittene maligne Erkrankung ist eine zentrale Fragestellung für diese Patienten. Diese Studie versorgt das Thema mit aktualisierten Hintergrundinformationen. Bei genauerer Betrachtung sollte jedoch eine prospektive und genauere Analyse der bereits untersuchten Bereiche erfolgen und um eine Analyse der Lebensqualität ergänzt werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Allgemeine Patientendaten

Um die Studie in ihren Ergebnissen mit vorausgegangenen Studien zu vergleichen, wurden zunächst die zu Grunde liegenden allgemeinen Patientendaten erfasst: Die allgemeinen Daten der Patienten wie Alter, in dieser Studie im Durchschnitt 60,42 Jahre, und Geschlechterverteilung, weiblich 48,1%, männlich 51,9%, sind im Vergleich zur Literatur erwartungsgemäß. (vgl.: (Winn 2003), (Vuong, Rades et al. 2011))

5.2.2 Solitäre, singuläre und multiple Metastasen

Je nach Einstufung der Metastase wurde grundsätzlich ein anderes Vorgehen zu der Therapie verlangt. Das Vorgehen haben bereits vorausgegangene Studien in Frage gestellt und diese konnten beweisen, dass eine strikte Vorgehensweise den Patienten nicht gerecht wird. Die vorliegende Studie ist ein Beweis dafür, dass die chirurgische Therapie von Hirnmetastasen sinnvoll ist, auch für Patienten mit multiplen Metastasen. Zwar ist die Überlebenszeit gegenüber den Patienten mit solitären Metastasen verkürzt, trotzdem profitieren die Patienten von einer chirurgischen Therapie im Bezug auf das Überleben und im Bezug auf den neurologischen Status. Die Einstufung der Metastasen in solitär, singulär und multiple gilt somit als ein zentraler prognostischer Faktor.

Diese Studie zeigt, dass Patienten mit solitären Metastasen mit 24,24 Monaten (2,02 Jahren) die längste mediane Überlebenszeit aufweisen. Patienten mit singulären Metastasen haben eine mediane Überlebenszeit von 20,04 Monaten (1,67 Jahre). Die kürzeste mediane Überlebenszeit weisen die Patienten mit multiplen Metastasen auf: 11,84 Monate (0,99 Jahre). Die Ergebnisse sind nach einem allgemeinen Vergleich hochsignifikant. Insbesondere der direkte Vergleich von solitären und multiplen Metastasen ist hochsignifikant. Der direkte Vergleich von solitären und singulären Metastasen stellt sich als nicht signifikant dar.

In der vorliegenden Studie weisen mit 48,4 % der Erkrankten im Vergleich viele Patienten eine solitäre Metastase auf. Nach Literaturangaben zeigen sich bei 40 % aller Patienten singuläre Metastasen, in dieser Studie 24,6 % der Patienten (Tsukada, Fouad et al. 1983; Posner 1992). Diese eher hohe Anzahl an solitären Metastasen wurde entweder nicht korrekt eingestuft, da präoperativ keine weiteren Metastasen nachgewiesen wurden, oder ist die Folge der verbesserten Therapie des Primärtumors, so dass es zu weniger Metastasen gekommen ist oder systemische Metastasen bereits erfolgreich therapiert wurden. Singuläre Hirnmetastasen weisen in dieser Studie im Vergleich nur eine geringfügig kürzere Überlebenszeit auf als solitäre Metastasen. Dieses Ergebnis verwundert, da weitere Metastasen im Körper zu weiteren Komplikationen und funktionellen Einschränkungen führen können. In einer weiterführenden Studie müsste der Status der anderen Metastasen genauer erfasst und untersucht werden, inwiefern welche Art von weiteren systemischen Metastasen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nehmen. Insgesamt steht besonders die chirurgische Therapie der multiplen Hirnmetastasen in der Diskussion. Zum einen profitieren Patienten mit multiplen Metastasen bei kontrolliertem extracerebralen Tumorstatus und in gutem klinischem Allgemeinzustand von der operativen Entfernung. (Bindal, Sawaya et al. 1993; Schlegel 2003) Zum anderen gibt es Studien, die keine Überlebenszeitverbesserung dokumentieren. (Hazuka, Burlison et al. 1993) In der vorliegenden Studie konnte zwar nicht nachgewiesen werden, dass die Patienten mit multiplen Metastasen eine ähnliche mediane Überlebenszeit haben wie Patienten mit einzelnen Metastasen, wie es in der Studie von Bindal et al 1993 der Fall war. (Bindal, Sawaya et al. 1993) Vergleicht man aber die Studie von Bindal, 1993, mit der vorliegenden, so wird klar, dass die längeren medianen Überlebenszeiten an der Auswahl der Patienten liegen. In der vorliegenden Studie wurde der Status des Primärtumors nicht überprüft, im Gegensatz zur Studie von Bindal, 1993.

Es ist bekannt, dass ein limitierender Faktor für das Überleben die Kontrolle des Primärtumors ist. Dementsprechend sind weitere systemische Metastasen und/oder multiple Hirnmetastasen ein Grund für geringere Überlebenszeiten. Bedenkt man diesen Umstand, profitieren Patienten von der Resektion der cerebralen Metastasen, insbesondere wenn eine solitäre beziehungsweise eine singuläre Metastase vorliegt, aber auch Patienten mit multiplen Metastasen zeigen eine verlängerte Überlebenszeit.

Wie zu erwarten ist der überwiegende Anteil, 72,4 % der Tumore, bei histopathologischen Untersuchungen mit einem Grading von G3 (undifferenziertes Gewebe) eingestuft worden. Für fast alle Primärtumore gilt ein G3 Grading als Risikofaktor für das Ausbilden von Metastasen und spricht für einen aggressiven Tumor. Trotz an diese Grundvoraussetzungen angepasster Therapieregime kommt es bei G3 Tumoren im Verlauf häufiger zu Hirnmetastasen.

5.2.3 Neurologische Symptome

In der vorliegenden Studie sind die folgenden Neurologischen Symptome am häufigsten aufgetreten: Störungen der Motorik (43,5 % der Patienten), davon in 22,5 % der Fälle Ataxien und bei 27,3 % der Patienten eine halbseitige Parese. Am zweithäufigsten traten Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen (21 %), Nausea (17,30 %) und Schwindel auf (22,1 %). Etwa ein Drittel der Patienten klagt über motorische und höhere kortikale Funktionsstörungen. (Schmid UD 2002) In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden die Häufigkeiten von Symptomen wie folgt beschrieben: Mit 50 % am häufigsten waren Kopfschmerz und Hemiparese, HOPS mit 30 %, cerebrale Krämpfe mit 15-20 %, außerdem fallen Hirnmetastasen durch periphere Hirnnervenausfall und Hirndrucksymptomen wie Nausea, Schwindel, Kopfschmerz und Vigilanzstörungen auf. (Schackert 2008) Im allgemeinen Vergleich der Zahlen wird deutlich, dass sich fast alle Zahlen in der Studie um die Hälfte verkleinern. Bei generellen Symptomen wie Kopfschmerzen, Nausea und Schwindel lässt sich das nicht durch genaue Dokumentation bei Aufnahme zur Operation erklären. Für Symptome eines HOPS (in der vorliegenden Studie in 17,3 % der Fälle diagnostiziert) ist eine ausführliche Fremdanamnese erforderlich, die nicht immer möglich ist.

In der vorliegenden Studie sind bei 90 % der Patienten Beschwerden festgestellt worden und in bildgebenden Verfahren ist ein perifokales Ödem in 31,3 % der Fälle nachgewiesen worden. Die Beschwerden, die eine Hirnmetastase verursacht, gehen häufig nicht von der Metastase selbst sondern von dem perifokalen Ödem aus. (Winn 2003) Im Umkehrschluss bedeutet das, bei den 10 % der Patienten, die kein fokales neurologisches Defizit hatten, kann es zum einem an einem gering ausgeprägtem Ödem liegen oder an der im Alter physiologisch auftretenden Hirninvolution. (Schlegel 2003)

Im Vergleich dazu sind die neurologischen Symptome bei Entlassung deutlich rückläufig. Ein geringerer Anteil der Patienten zeigt regediente Symptome, der Großteil zeigt keine Symptome mehr. Die Verbesserung der neurologischen Symptome liegt in der vorliegenden Studie bei allen Symptomen über 80 %, außer bei den Patienten, die eine Parese (Verbesserung von 72,16 %), Sprachprobleme (Verbesserung von 72,19 %) oder eine Augenproblematik (Verbesserung von 61,54 %) haben. Der Nachweis, dass eine operative Entfernung der Metastase eine Verbesserung des neurologischen Status bewirkt, ist bereits in vorausgegangenen Studien erbracht worden. Bindal et al zeigten 1993, dass die Patienten mit multiplen und mit einzelnen Metastasen nach Resektion eine Verbesserung der Symptome in über 80 % der Fälle erfahren. Im Gegensatz dazu konnte bei den Patienten mit multiplen Metastasen, bei denen nicht alle vorhandenen Metastasen entfernt wurden, nur eine Verbesserung der Symptome in 65 % der Fälle erreicht werden. (Bindal, Sawaya et al. 1993) In unserer Studie sind lediglich in 7 % der Fälle neue Symptome durch die Operation aufgetreten. Dies entspricht der Erfassung von Bindal et al 1993.

Zusammengefasst bedeutet es, dass Patienten mit neurologischen Ausfällen von einer Operation profitieren und die Wahrscheinlichkeit, dass es postoperativ zu einer Besserung der Symptome kommt, hoch ist.

Je nach Art des Symptoms kommt es in dieser Studie zu unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für die postoperative Verbesserung. Eine mäßige Verbesserung gibt es bei Patienten mit Paresen, Sprachproblemen und Augenproblemen. Zu einer deutlichen Verbesserung von teilweise über 90 % kommt es bei Kopfschmerzen, Nausea, Facialisparesen, Motorischen Ausfällen, Krampfanfällen und Schwindel.

5.2.4 Allgemeines Überleben

Patienten, die mit der Diagnose Hirnmetastase in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf operiert worden sind, überleben im Median 15,36 Monate. Die allgemeine Überlebenskurve zeigt, dass die Patienten eine Ein-Jahresüberlebensrate von 55,4 % und ein Fünf-Jahresüberlebensrate von 25,25 % haben. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 35,04 Monate (2,92 Jahre) und der Median liegt bei 15,36 Monaten (1,28 Jahre). Die unten stehende Tabelle fasst die allgemeinen Überlebenszeiten in Studien zusammen, bei denen eine operative Entfernung der Metastasen vorgenommen wurde. Wenn man die Zahlen an sich miteinander vergleicht, befindet sich die vorliegende Studie im oberen mittleren Bereich. Die mediane Überlebenszeit als Vergleichswert ist mit 15,36 Monaten entsprechend. Um die Studien direkt miteinander zu vergleichen, müssen allerdings die Rahmenbedingungen herangezogen werden: Im Kontrast zu der Studie von Muacevic et al. 1999 sind in dieser Studie Patienten mit solitären, singulären und multiplen Metastasen operiert worden. Außerdem wurde die Größe der Metastasen nicht limitiert. Muacevic et al. operierten nur solitäre Metastasen, mit einer maximalen Größe von 3,5 cm und stabiler systemischer Erkrankung. Im Vergleich dazu sind die Patienten, die in der Studie von Barnholtz-Sloan, Yu et al. 2012 weniger gut vergleichbar aufgrund der Voraussetzungen: Die Studie von Barnholtz-Sloan ist die einzige Studie, die wenige operative Maßnahmen beschreibt und die Patienten sind zu 66 % an einem Bronchialcarcinom erkrankt. In unserer Studie beträgt der Anteil der Patienten mit Bronchialcarcinomen 39,1 %. Zusätzlich dazu sind in der Barnholtz-Sloan-Studie überwiegend Patienten mit multiplen Metastasen operiert worden, in dieser Studie lediglich 27 %.

Bindal et al haben 1993 eine Studie zu multiplen Hirnmetastasen veröffentlicht, in der nachgewiesen werden konnte, dass auch diese Patienten von einer operativen Entfernung aller Hirnmetastasen profitieren. Diese Studie ist insofern gut vergleichbar, weil die Gruppen eine ähnliche Zusammensetzung haben wie die Patienten in der vorliegenden Studie. Es gibt anteilig Patienten mit multiplen Metastasen, es gibt Patienten, bei denen nicht alle Läsionen entfernt werden konnten und Patienten mit solitären Metastasen. Hier lässt sich also eine Lebenszeitverlängerung von 5 Monaten im Vergleich zu 1993 erkennen. In der Studie von Bindal et al 1996 wurde diese Verteilung wieder aufgegriffen. Mit einem Anteil von 25 % mit multiplen Metastasen ist diese Studie (27 % multiple Metastasen) der vorliegenden ähnlich, aber das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 54,5 Jahre (in der vorliegenden Studie 60,42 Jahre) und außerdem wurden 48 % ohne systemische Erkrankung therapiert.

Patchell et al. 1990 haben die Effektivität der Operation nachgewiesen. Diese Studie hat vergleichsweise eine kleine Gruppe (25 Patienten) mit einer Operation therapiert. Patienten, die eine Notfallsituation aufgrund einer Metastase hatten, wurden ausgeschlossen. Die Studie von Kocher et al. 2011 hat die Vorteile einer Ganzhirnbestrahlung im Anschluss an die Operation oder Radiochirurgie untersucht und gezeigt, dass es keinen Überlebensvorteil gibt für Patienten, die mit einer WBRT nachbehandelt werden. Patienten mit einer bis zu drei Metastasen wurden zugelassen. Jedoch war der Anteil der Patienten in der chirurgischen Gruppe mit drei Metastasen bei 0 % und der Anteil der Patienten mit zwei Metastasen mit 8 % sehr gering. Allerdings ist die Präsenz eines Tumors außerhalb der ZNS in 46 - 51 % der Fälle nachgewiesen, eine relativ hohe Anzahl von Patienten mit nicht kontrolliertem Primärtumor oder anderen Metastasen. Die mediane Überlebensrate ist in dieser Studie mit 10,9 Monaten geringer als in der vorliegenden Studie.

Zusammenfassung der Studien zu Überlebenszeiten: Neurochirurgische Entfernung

Autor, Jahr	Fallzahlen	Mediane Überleben (Monaten)	Patientenauswahl
Bindal et al., 1993	52	10	A multiple Metastasen, mind. 1 nicht reseziert Median ÜLR 6 Monate B multiple Metastasen: alle OP mediane ÜLR 14 Monate C solitäre Metastasen: OP mediane ÜLR 14 Monate
Bindal et al. 1996	62	16,4	25 % multiple Metastasen, 52 % mit systemischer Erkrankung, medianes Alter 54,5 Jahre, mittlere Tumorgröße 2,27 cm
Muacevic et al., 1999	52	17	Nur solitäre Metastasen, maximal 3,5 cm, stabile systemische Erkrankung
Patchell et al, 1990	25	10	Medianes Alter 59 Jahre, geringe systemische Erkrankung
Barnholtz-Sloan et al. 2012	2350	4,85 (136 Tage)	Bronchialcarcinom 66 %, kontrollierte systemische Erkrankung, KPS>70, überwiegend multiple Hirnmetastasen, überwiegend keine OP
(Kocher, Soffiatti et al. 2011)	359	10,9	Eine bis drei Metastasen, stabile systemische Erkrankung, guter Allgemeinzustand

Tabelle 1 Zusammenfassung Überlebenszeiten

In unserer Studie ist nachgewiesen worden, dass das Alter der Patienten ein maßgeblich beeinflussender Faktor bei Erkrankung an einer Hirnmetastase ist. Patienten unter 51 Jahre überleben signifikant länger als Patienten über 70 Jahre. Jüngere Patienten (bis 51 Jahre) haben eine Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 66,5 % und eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 42,1 %, Patienten über 70 Jahre dagegen eine Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 45,2 % und eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 9,7 %. Das mediane Überleben liegt in der ersten Alterskategorie bis 51 Jahre bei 1,99 Jahren (23,88 Monate). Im Vergleich dazu ist in der Alterskategorie über 70 Jahre das mediane Überleben bei 0,805 Jahren (9,66 Monate). Das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie liegt mit 60,42 Jahren im Vergleich zu anderen Studien hoch. (vgl. Bindal et al. 1996). Dieses Ergebnis ist erwartungsgemäß und wird von verschiedenen Studien unterstützt. (Sawaya, Ligon et al. 1996; Gaspar, Scott et al. 1997; Muacevic, Kreth et al. 1999)

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens bei den verschiedenen Geschlechtern nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit bei Frauen liegt bei 18 Monaten (1,5 Jahre), und bei Männern bei 12,48 Monaten (1,04 Jahre). In der Studie von Sawaya, 1996 wurde das männliche Geschlecht als negativer prognostischer Faktor identifiziert. (Sawaya, Ligon et al. 1996) In dieser Studie konnte zwar gezeigt werden, dass das mittlere Überleben bei Männern insgesamt geringer ausfällt, dieses Ergebnis ist nicht signifikant. Es ist nachgewiesen, dass Frauen mit Bronchialcarinomen häufiger Hirnmetastasen entwickeln als Männer. (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004) Die Beobachtung bleibt interessant, da die Patientenzahl mit neu diagnostizierten Bronchialcarinomen bei dem weiblichen Geschlecht zunimmt. Die Überlebenszeiten sollten in sich anschließenden Studien am besten in noch größeren Patientenpopulationen nachgewiesen werden. Außerdem ist eine prospektive Studie besser geeignet, um weniger Patienten während der Studie aus dem *Follow up* zu verlieren.

Im folgenden Abschnitt (s.u.) sind noch einmal genauer alle Bereiche gesammelt, die zu einer Limitierung der Überlebenszeit führen. In dieser Studie wurden ausnahmslos alle Patienten erfasst, die in einem Zeitabschnitt von sechs Jahren an Hirnmetastasen operiert wurden. Berücksichtigt man diese Umstände, so kann man von einer Verbesserung der Überlebensrate sprechen. Diese Studie bietet damit einen guten Gesamtüberblick über die Überlebenschancen für Patienten mit Hirnmetastasen.

In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird das mediane Überleben der Patienten ohne Therapie mit einem Monat berechnet, mit symptomatischer Therapie mit Steroiden mit zwei Monaten und mit einer WBRT erhöht sich diese Zeit auf drei bis sechs Monate. (Schackert 2008) Zusammengefasst überleben in dieser Studie die Patienten 15,36 Monate, jüngere Patienten haben einen signifikanten Überlebensvorteil und das Geschlecht spielt eine untergeordnete Rolle. Insbesondere zeigen diese Zahlen, dass die Patienten von einer chirurgischen Resektion der Metastasen profitieren.

5.2.5 Überlebenszeit limitierende Faktoren

Limitierende Faktoren sind unter anderem weitere systemische Metastasen wobei Metastasen der Lunge mit 12,08 % am häufigsten sind. Orientiert man sich an den Metastasierungswegen lässt sich diese Tatsache mit der Kaskadentheorie erklären: Der anatomische Zusammenhang der Blutversorgung führt zu Lungenmetastasen und von dort aus zu einer generalisierten Erkrankung und zu Hirnmetastasen. (Böcker W. 2008)

Insgesamt 24,6 % der Patienten sind an weiteren systemischen Metastasen erkrankt und zusätzlich 27 % der Patienten mit multiplen Metastasen. Das bedeutet, dass bereits über die Hälfte der Patienten (51,6 %) reduzierte Überlebenserwartungen gegenüber den Patienten haben, die nur solitäre Hirnmetastasen haben.

Das Tumorstadium des Primarius ist ein weiterer wichtiger prospektiver Faktor. Ein ausgedehnter Tumorbefund T4 war bei fast der Hälfte der Patienten (45,3 %) zu finden, bei denen der Status des Primärtumors bekannt war. Das passt zu der fortgeschrittenen onkologischen Erkrankung und ist ebenfalls Überlebenszeit limitierend. Da die Patienten überwiegend nicht an der Progression der neurologischen Metastasen/Erkrankung versterben, sondern an der Progression der systemischen Erkrankung, hat dies einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Das konnte in mehreren vorausgegangenen Studien nachgewiesen werden. (Bindal, Sawaya et al. 1993)

Bei einem Drittel der Patienten war bereits vor der Operation ein reduzierter Allgemeinzustand (32,2 %) bekannt. Da eine Hirnmetastasierung meist erst gegen Ende einer onkologischen Erkrankung auftritt, sind die Patienten meist aufgrund des langen Krankheitsverlaufs geschwächt. Eine Regenerierung aus bereits geschwächtem Zustand ist schwerer.

Patienten, die eine Notfallopation erhalten haben, sind von Patienten mit elektiven Eingriffen abzugrenzen, da das operative Risiko bei Notfällen höher ist. Primär eingeblutete Metastasen haben ein größeres operatives Risiko. In dieser Studie ist bei 11,4 % (33 Patienten) die Metastase eingeblutet. Anhand der neurologischen Symptome sollte man zwei kleine Patientengruppen von der Gesamtheit der Ergebnisse ausklammern. Zum einen die Patienten, die anisocore Pupillen (2,4 % entsprechen 7 Patienten) bei Aufnahme hatten, und zum anderen die Patienten, die akute Vigilanzstörungen hatten, wie einen komatösen Zustand (0,3% der Patienten). In beiden Fällen wurde aufgrund der akuten Neurologie eine Notfallopation durchgeführt. Obwohl es sich um kleine Patientengruppen handelt, haben diese Patientengruppen auch Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.

In 2,4 % der Fälle konnte ein *SCLC (Small cell lung cancer)* diagnostiziert werden. Meist handelt es sich um eine postoperative Diagnose, die aufgrund des entfernten Tumormaterials und der histologischen Aufarbeitung gestellt werden konnte. Patienten mit einem *SCLC* haben deutlich kürzere Überlebenszeiten als Patienten mit anderen Primärtumoren aufgrund der hohen Tumoraktivität.

Das Alter der Patienten in dieser Studie ist vergleichsweise relativ hoch. 19,4 % der Patienten sind über 65 Jahre bis 70 Jahre und 18,7 % der Patienten sind über 70 Jahre. Wenn insgesamt 38,1 % der Patienten damit über 65 Jahre alt sind, ist zu erwarten, dass die Gesamtüberlebenszeit der Patienten vergleichsweise kürzer ist als in anderen Studien, da das Alter ein wichtiger prognostischer Faktor ist. (Sawaya, Ligon et al. 1996; Gaspar, Scott et al. 1997)

Zu den Überlebenszeit limitierenden Faktoren zählt auch die Größe der Metastasen. In verschiedenen Studien wurden Patienten mit einer Größe von Metastasen von über drei Zentimetern ausgeschlossen. In dieser Studie sind vergleichsweise viele Studienteilnehmer (88 Patienten) mit einer Metastasengröße von über drei Zentimetern operiert worden. Die Gruppe mit Patienten mit einer Metastasengröße von über fünf Zentimetern weist erwartungsgemäß die geringste mediane Überlebenszeit auf mit eine medianen Überlebenszeit von 0,43 Jahren (5,16 Monate).

Wenn man die Gesamtüberlebenszeit betrachtet, müssen die oben genannten Patientengruppen berücksichtigt werden. Da alle Patienten erfasst wurden, die an Hirnmetastasen operiert wurden, wurden auch Patientengruppen in der Studie erfasst, die im Vergleich zu anderen Studien die Überlebenszeit verkürzen. Fasst man die Faktoren zusammen, die zu einer Überlebenszeitverkürzung führen können, so handelt es sich um weitere Metastasen, multiple Metastasen, weit fortgeschrittenes Stadium des Primärtumors, reduzierter Allgemeinzustand, Notfalleingriffe (Einblutungen, Einklemmungssymptome), Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom (SCLC), hohes Alter der Patienten und große Metastasen.

5.2.6 Primärtumore

In dieser Studie konnte erneut nachgewiesen werden, dass je nach Primärtumor sich die Überlebenszeiten signifikant unterscheiden. Patienten mit einem Bronchialcarcinom haben in dieser Studie die längste mediane Überlebenszeit mit 24,24 Monaten. Die kürzeste mediane Überlebenszeit haben Patienten mit einem malignen Melanom mit 5,95 Monaten. Der häufigste aufgetretene Tumor ist das Bronchialcarcinom: 39,1 %. Ein CUP konnte nach Abschluss der Studie in 5,5 % der Fälle nachgewiesen werden. Ein Mammacarcinom hatten 14,5 % der Patienten. In 6,9 % der Fälle konnte ein malignes Melanom nachgewiesen werden und 10 % der Patienten hatte einen Tumor des GI-Traktes. Die Patientengruppen für CUP (5,5 %) und malignes Melanom (6,9 %) sind relativ klein, so dass es sich hier nicht um repräsentative Ergebnisse handelt. Bei der Gruppe der Patienten mit einem CUP liegt es unter anderem daran, dass bei vielen Patienten mit CUP im Verlauf der Studie ein Bronchialcarcinom diagnostiziert wurde und so nur eine kleine Gruppe von Patienten in dieser Gruppe verblieben ist.

Metastasen von Patienten mit malignen Melanomen haben häufiger intratumorale Blutungen als Metastasen anderer Primärtumoren. Diese führen zu Komplikationen und damit zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit. Das hat sich sowohl in dieser Studie bestätigt als auch in vorangegangenen Studien. (Kondziolka, Bernstein et al. 1987) Außerdem neigen maligne Melanome sowie Bronchialcarcinome zu multiplen Metastasen, die insgesamt eine schlechtere Überlebensprognose haben. (Schmid UD 2002) Sogar für Patienten mit singulären oder solitären Metastasen ist das Langzeitüberleben bei Patienten mit malignem Melanom schlechter als für Patienten mit anderen Tumortypen. (Winn 2003)

Patienten mit Bronchialcarcinomen haben in dieser Studie eine mediane Überlebenszeit von 22,24 Monaten (1,86 Jahre). In vergleichbaren Studien mit hohen Fallzahlen (Fallzahl in dieser Studie 113 Patienten mit BC) haben die Patienten mediane Überlebenszeiten von 14 Monaten (Burt, Wronski et al. 1992), beziehungsweise von 12 Monaten (1 Jahr) (Ferrara, Bizzozzero et al. 1990). (Vgl auch Abbildung 13) Die vorliegende Studie zeigt also eine deutliche Verbesserung der medianen Überlebenszeiten. Das liegt zum einen an der seit 1992 verbesserte Diagnostik und damit verbundener früherer Detektion der Metastase und zum anderen an der besseren operativen Technik mit mikroinvasiven chirurgischen Techniken und intraoperativem Einsatz von Ultraschall und Wacheingriffen zur schonenderen Resektion.

Im Gegensatz dazu haben sich die Überlebenszeiten von Mammacarcinomen in dieser Studie nicht weiterentwickelt. In der vorliegenden Studie sind 42 Patienten vom Brustkrebs betroffen und haben eine mediane Überlebenszeit von 10,44 Monaten (0,87 Jahre). In den Studien mit vergleichbaren Fallzahlen sind die medianen Überlebenszeiten bei 15-16 Monaten. (Pieper, Hess et al. 1997) Im Vergleich zu diesen Studien ist die Fallzahl in unserer Studie geringer, aber die eingeschlossenen Patienten wurden nicht bei Rezidiven von der Studie ausgeschlossen.

Die mediane Überlebenszeit von urogenitalen Tumoren wird aufgrund des hohen Anteils an Nierenzellcarcinomen mit Studien verglichen, die nur Nierenzellcarcinome untersucht haben. Insgesamt wird deutlich, dass die medianen Überlebenszeiten stark variieren je nach Studie. In der vorliegenden Studie sind 40 Patienten von einem Tumor in dem Urogenitaltrakt betroffen, 22 Patienten mit einem Nierenzellcarcinom. Die mediane Überlebenszeit beträgt 10,87 Monate (0,91 Jahre). In den Studien (vgl. Abbildung 13) werden Überlebenszeiten von 8-21 Monaten angegeben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind jedoch durch einen Anteil von beispielsweise hochaggressiven Harnblasentumoren verfälscht.

Die in dieser Studie gestaltete Gruppe der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren umfasst nicht nur Colonicarcinome, sondern auch auf Tumore des oberen GI Traktes. Daher sind auch diese Ergebnisse nicht direkt vergleichbar mit den in Abbildung 13 aufgeführten Studien. Die Gruppe umfasst 26 Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 12,87 Monaten (1,07 Jahre). Die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe reicht nicht aus, um eine valide Aussage zu treffen.

5.2.7 Neurologische Symptome Überleben

In der vorliegenden Studie ist kein signifikanter Vorteil für Patienten ohne neurologische Symptome nachweisbar, obwohl die Patienten ohne neurologische Symptome eine längere mediane Überlebenszeit haben (ohne pathologischen Befund 33,84 Monate/ mit pathologischem Befund 13,44 Monate). Laut Literatur haben die Patienten ohne neurologische Symptome einen Überlebensvorteil den Patienten gegenüber, die vorbestehende neurologische Symptome haben. (Gaspar, Scott et al. 1997) Im Gegensatz dazu steht die Aussage von Schlegel, 2003, nach der es zu geringen oder keinen Symptomen kommen kann, wenn zum einem gering ausgeprägtes Ödem oder eine im Alter physiologisch auftretenden Hirninvolution vorliegt. (Schlegel 2003) In der vorliegenden Studie wurde bearbeitet ob Patienten mit Kopfschmerzen, als Zeichen eines erhöhten Hirndruck, gegenüber Patienten ohne neurologische Symptome einen Überlebensvorteil haben. Das Ergebnis innerhalb der Studie sagt das Gegenteil aus: Patienten mit Kopfschmerzen haben einen Überlebensvorteil den Patienten gegenüber, die keine Kopfschmerzen oder andere Symptome haben. Das Ergebnis ist dahingehend unbefriedigend, da zusätzlich differenziert wurde, welche anderen Symptome die Patienten hatten, zum Beispiel motorische Defizite oder Sprachstörungen. In weiterführenden Studien sollte dies exakt erfasst werden, um eine präzisere Aussage zu treffen.

5.2.8 Weitere Metastasen und Lokalisation

Die Frage nach einem Überlebensvorteil der Patienten, die keine weiteren systemischen Metastasen haben, wird in diese Studie mit einem nicht signifikanten Ergebnis beantwortet. Der Median entspricht der erwarteten Überlebenszeit: Patienten mit weiteren Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 11,52 Monate (0,96 Jahre) und Patienten ohne weitere Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 18,6 Monate (1,55 Jahre). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass für das langfristige Überleben die Kontrolle des Primärtumors relevant ist. (Bindal, Sawaya et al. 1993; Muacevic, Kreth et al. 1999) Aber auch weitere Metastasen haben nachweislich einen negativen Einfluss auf das langfristige Überleben. (Schackert 2008) Dieses Ergebnis wird valider mit einer exakteren Erfassung der weiteren Metastasen. Dazu ist eine prospektive Studie am besten geeignet.

Zu empfehlen wäre ein aktuelles Staging mit genauer Lokalisation der weiteren Metastasen unmittelbar präoperativ. In der vorliegenden Studie wurden zu wenige Informationen dahingehend erfasst, um ein signifikantes und valides Ergebnis zu präsentieren. Trotz des nicht signifikanten Ergebnisses kristallisiert sich ein medianer Überlebensvorteil von sieben Monaten heraus. Das bedeutet, wenn keine weiteren Metastasen bestehen, überleben die Patienten länger.

Die Lokalisation der Hirnmetastasen hat einen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit der Patienten. Insgesamt liegen in der vorliegenden Studie 76,8 % der Metastasen supratentoriell und 23,16 % infratentoriell. Das Ergebnis ist marginal signifikant, bei deutlichen Unterschieden in der medianen Überlebenszeit: Der mediane Überlebenszeitraum lag bei Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen bei 23,04 Monaten (1,92 Jahre) und für Patienten mit infratentoriellen Metastasen bei 9,48 Monaten (0,79 Jahre). Das Ergebnis der vorliegenden Studie deckt sich mit den Auswertungen früherer Studien: der Anteil der Patienten, die im supratentoriellen Bereich Metastasen entwickeln, liegt bei 80 - 85 %. (Delattre, Krol et al. 1988) Es zeigte sich bereits in anderen Studien, dass eine infratentorielle Lage ein negativer prognostischer Faktor ist. (Sawaya, Ligon et al. 1996) Aufgrund der geringeren Ausdehnungsmöglichkeiten bei infratentorieller Lage kommt es schneller zu Symptomen, außerdem kann es schneller zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen, zum Beispiel einer Einklemmung. Eine Untersuchung, ob es deswegen zu geringeren Überlebenszeiten bei infratentorieller Lage kommt, steht noch aus. Hierzu müsste eine genaue Analyse der Todesursache bei Patienten mit ausschließlich Metastasen in infratentorieller Lage erfolgen. Die marginale Signifikanz in dieser Studie kann sich aus der geringen Anzahl der Patienten in der Gruppe mit Kleinhirnmetastasen ergeben. Die Ergebnisse der Studie zeigen mit marginaler Signifikanz, dass Patienten mit infratentoriell gelegenen Metastasen kürzere mediane Überlebenszeiten haben als Patienten mit supratentoriellen Metastasen.

5.2.9 Zeitintervalle

Ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Intervall des Auftretens der Metastasen und einem Überlebensvorteil konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten, die eine synchrone Präsentation der Metastasen hatten, liegt bei 21,91 Monate. Die mediane Überlebenszeit für Patienten, die innerhalb eines Jahres eine Hirnmetastase entwickeln, ist 12,84 Monaten, und für die Patienten, die innerhalb von zwei Jahren eine Hirnmetastase entwickeln, ist die Überlebenszeit bei 11,76 Monaten. Bei Patienten mit einem Zeitintervall von bis zu vier

Jahren ist die mediane ÜLR bei 19,44 Monaten und bei Patienten, die nach über vier Jahren eine Metastase entwickelt haben, bei 20,04 Monaten. In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Patienten eine längere Überlebenszeit hatten, wenn sich eine Hirnmetastase nach einem oder mehr Jahren gebildet hatte. (Sawaya, Ligon et al. 1996) Ein signifikanter Unterschied für das Überleben zeigt sich bei einem Zeitintervall von weniger als zwei Jahren bis zur Hirnmetastase gegenüber mehr als zwei Jahren bis zu Hirnmetastase. (Gaspar, Scott et al. 1997) Patchell et al. konnten 1990 festlegen, dass je mehr Zeit zwischen Diagnose und Entwicklung einer Hirnmetastase vergeht, desto höher ist die Überlebenszeit. Das Ergebnis dieser Studie entspricht dem nicht.

Von Erstdiagnose bis Hirnmetastase vergehen in dieser Studie im Durchschnitt 31,2 Monate (2,6 Jahre), bei Patienten mit BC erfolgt die Metastasierung schneller mit 24,48 Monaten (2,04 Jahre). Bei Patienten mit Mammacarcinomen das längste durchschnittliche Zeitintervall mit 79,2 Monate (6,6 Jahre). In dieser Studie trat in 18,7 % der Fälle eine synchrone Metastasierung von Primärs der Lunge ins Gehirn auf. Es ist bekannt, dass sich bei bis zu einem Drittel der Patienten die Hirnmetastasen als erstes Symptom eines malignen Prozesses präsentieren. Eine synchrone Präsentation von Hirnmetastasen und Primärs ist ein negativer prognostischer Faktor. In bisherigen Studien ist man sich nicht einig über einen Überlebensvorteil beziehungsweise den Zeitpunkt, ab wann es eine prognostische Veränderung gibt. Der Zeitraum zwischen Auftreten einer Metastase und dem Auftreten des Primärtumors ist beeinflusst von der Aggressivität des Primärtumors und seiner Lage sowie verschiedenen tumorspezifischen Prognosefaktoren, wie zum Beispiel des HER 2 Status bei Mammacarcinomen. (Heitz, Harter et al. 2009) In dieser Studie konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Das liegt zum einen an den Gruppengrößen. In der Gruppe der Patienten, die nach zwei bis vier Jahren Metastasen entwickelten, sind anteilig weniger Personen als in den beiden anderen Gruppen. Die Gruppe der Patienten, die eine simultane Präsentation der Hirnmetastasen hatte, ist mit 32,4 % relativ groß. Außerdem sind bei 39 Patienten (13 %) die Zeitintervalle nicht bekannt.

Zusammengefasst konnte in dieser Studie kein Vor- oder Nachteil bezogen auf die Überlebenszeit im Hinblick auf die unterschiedlichen zeitlichen Intervalle, in denen Hirnmetastasen entstanden sind, nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie sollte noch der Zusammenhang zwischen Zeitintervall und Überlebensvorteilen erneut überprüft werden.

5.2.10 Chemotherapie

In dieser Studie zeigte sich, dass eine zuvor stattgefundene Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Die mediane Überlebenszeit liegt bei Patienten ohne vorher erfolgte Chemotherapie bei 15,6 Monaten (1,3 Jahre) und bei Patienten mit vorher erfolgter Chemotherapie bei 19,44 Monaten (1,62 Jahre). Da nur in 28,7 % der Patientenakten eine Chemotherapie vermerkt wurde, ist dieses Ergebnis nicht klar. In der Literatur und im klinischen Alltag kommt die Diskussion um eine präoperative Chemotherapie wiederholt vor. Patchell et al. haben in ihrer Studie nachgewiesen, dass die Therapie des Primärtumors keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. (Patchell, Tibbs et al. 1990) Ein Überlebensnachteil konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings ist in der vorliegenden Studie nicht die Dauer und der Zeitpunkt der Chemotherapie erfasst worden und insgesamt wurden zu wenig Patienten erfasst um eine valide Aussage zu treffen.

5.2.11 Zusammenhänge

Die Frage, ob bestimmte Primärtumore in bevorzugte Bereiche des Gehirns metastasieren, lässt sich folgendermaßen beantworten: Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Primärtumor und supra- beziehungsweise infratentorieller Lage. Insbesondere wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem malignen Melanom als Primärtumor und der Lokalisation der Hirnmetastase im Kleinhirn nachgewiesen. Bestätigende oder widerlegende Studien stehen noch aus. Lediglich für gastrointestinale Tumore und pelvine Tumore wurde ein Zusammenhang zur infratentoriellen Lage nachgewiesen. (Delattre, Krol et al. 1988) Außerdem fällt ein schwacher Zusammenhang zwischen Bronchialcarcinomen und Metastasen in infratentorieller Lage auf. Patienten mit Bronchialcarcinomen entwickeln häufiger Kleinhirnmetastasen als Patienten mit anderen Primärtumoren. (Winn 2003) Die Gründe für eine Metastasierung infratentoriell oder supratentoriell sind bisher noch nicht genau erforscht und die bisherigen Theorien orientieren sich an den Metastasierungswegen. In weiterführenden Studien sollen die vorliegenden Ergebnisse erneut bestätigt werden und eine Ursachenforschung ergänzt werden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein mittelstarker Zusammenhang zwischen Metastasen eines malignen Melanoms und intratumoralen Blutungen bestehen. Für diese Patienten besteht dementsprechend ein erhöhtes Risiko, eine intratumorale Blutung zu entwickeln. Im klinischen Alltag häufen sich Metastasen des malignen Melanoms mit intratumoralen Blutungen. In großen Studien sind die Häufigkeiten mit bis zu 35 % angegeben. (Kondziolka, Bernstein et al. 1987) In der vorliegenden Studie konnte erneut der Zusammenhang zwischen Metastasen eines malignen Melanoms und intratumoralen Blutungen nachgewiesen werden

Auf die Frage, welche Primärtumore gehäuft zu multiple Metastasen führen, wurde in der vorliegenden Studie die folgende Antwort gefunden: Patienten mit einem Primärtumor im Gastrointestinaltrakt entwickeln häufiger multiple Metastasen als Patienten mit anderen Primärtumoren. Außerdem hat sich ergeben, dass sowohl Bronchialcarcinome ein 1,2-fach erhöhtes Risiko als auch maligne Melanome ein 1,5-fach erhöhtes Risiko haben, multiple Metastasen zu entwickeln. Dieses Ergebnis erweist sich als nicht signifikant. Multiple Metastasen machen circa ein Drittel aller diagnostizierten Hirnmetastasen aus und kommen häufig im Zusammenhang mit bestimmten Primärtumoren vor, zum Beispiel Lungencarcinomen und malignen Melanomen. (Delattre, Krol et al. 1988) Als Konsequenz aus den vorliegenden Ergebnissen sollte eine exakte Analyse erfolgen, ob bei Patienten mit GI Tumoren, BC und malignen Melanomen weitere Metastasen vorhanden sind und ob diese sich ebenfalls entfernen lassen. Am besten nachweisen ließe sich das durch eine klinisch pathologische Studie, bei der die Patienten auf multiple Metastasen untersucht werden.

5.3 Kritische Bewertung der Methode

Bei der kritischen Bewertung der Methode fällt vor allem die retrospektive Anlage der Studie auf. Es ließen sich so Ungenauigkeiten und fehlende Daten vermeiden indem man eine weiterführende Studie mit derselben Fragestellung prospektiv anlegt. Insgesamt leidet Qualität und die Quantität der Informationen unter der Tatsache, dass die meisten Patienten bereits verstorben sind. Die Patientin, die zu am Anfang des erfassten Zeitraumes der Studie operiert wurden, waren größtenteils verstorben, so dass eine persönliche Befragung der Patienten nicht mehr möglich war. Um genauere Ergebnisse bezüglich des Primärtumors zu erhalten müsste ein aktuelles Staging bei Aufnahme in die Neurochirurgie erfolgen und sich im Verlauf weitere Beobachtungen anschließen. Dadurch, dass viele Patienten aus anderen Kliniken zugewiesen wurden, konnten nur wenig Daten bezüglich des Primärtumors erfasst werden.

Zur Beurteilung des Primärtumors und zur Frage nach Lokalrezidiven lässt sich deshalb in vielen Fällen keine Aussage machen. Zum genaueren Nachweis von neurologischen Defiziten postoperativ müsste auch nach der Entlassung eine regelmäßige Nachuntersuchung der Patienten erfolgen oder einmalig nach einer festgelegten Zeit ein neurologischer Status erfasst werden. Zum Teil war eine Vervollständigung der Daten aufgrund von fehlenden Angaben bezüglich Adresse und Umzug häufig nicht möglich. Zusammengefasst ist die Problematik zum Großteil der infausten Prognose geschuldet, aber auch dem Studiendesign. Eine geringere Anzahl verstorbener Patienten und eine genauere Datenerfassung könnten durch eine prospektiv angelegte Studie mit einem kürzeren Erfassungszeitraum verhindert und so Datenlücken vermieden werden.

6 Schlussfolgerung

Die mediane Überlebenszeit mit 15,36 Monaten wird in der vorliegenden Studie maßgeblich beeinflusst von den folgenden Faktoren:

Die Einstufung der Metastasen in solitär, singulär und multiple ist ein zentraler prognostischer Faktor. Patienten mit solitären Metastasen überleben signifikant länger (24,24 Monate) als Patienten mit singulären Metastasen (20,04 Monate). Die kürzeste mediane Überlebenszeit weisen die Patienten mit multiplen Metastasen auf (11,84 Monate).

Das Alter als ein entscheidender prognostischer Faktor ist nachgewiesen worden. Patienten unter 51 Jahre überleben signifikant länger als Patienten über 70 Jahre. Das mediane Überleben liegt in der ersten Alterskategorie bis 51 Jahre bei 23,88 Monaten. Im Vergleich dazu ist in der Alterskategorie über 70 Jahre das mediane Überleben bei 9,66 Monaten.

Die unterschiedliche Art der Primärtumore hat ebenfalls einen großen Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten. Patienten mit Bronchialcarcinomen haben eine mediane Überlebenszeit von 22,24 Monaten. Patienten mit einem Mammacarcinom haben eine mediane Überlebenszeit von 10,44 Monaten. Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine mediane Überlebensrate von 12,84 Monaten und Patienten mit Tumoren des Urogenitaltrakts 10,92 Monate. Die geringste mediane Überlebenszeit weisen Patienten mit malignen Melanom auf: 5,95 Monate.

Die Lokalisation der Hirnmetastasen hat einen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit der Patienten. Der mediane Überlebenzeitraum lag bei Patienten mit Großhirnmetastasen bei 23,04 Monaten und für Patienten mit Kleinhirnmetastasen bei 9,48 Monaten.

Zusammengefasst wurden in der vorliegenden Studie folgende Faktoren als negativer prognostischer Faktor detektiert: multiple Metastasen, hohes Alter, Metastasen eines malignen Melanoms, infratentorielle Lage.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem malignen Melanom als Primärtumor und der Lokalisation der Hirnmetastase im Kleinhirn ist nachgewiesen. Es fällt ein schwacher Zusammenhang zwischen Bronchialcarcinomen und Metastasen in infratentorieller Lage auf.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein mittelstarker Zusammenhang zwischen Metastasen eines malignen Melanoms und intratumoralen Blutungen besteht. Für diese Patienten besteht dementsprechend ein erhöhtes Risiko, eine intratumorale Blutung zu entwickeln, was wiederum mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Patienten mit einem Primärtumor im Gastrointestinaltrakt entwickelten häufiger multiple Metastasen als Patienten mit anderen Primärtumoren. Außerdem hat sich ergeben, wenn auch nicht signifikant, dass sowohl Bronchialcarcinome ein 1,2-fach erhöhtes Risiko als auch maligne Melanome ein 1,5-fach erhöhtes Risiko haben, multiple Metastasen zu entwickeln.

Zusammenhänge bestehen demnach bei infratentorieller Lage, malignem Melanom und Bronchialcarcinom. Die Metastasen eines malignen Melanoms weisen vermehrt intratumorale Blutungen auf und das Risiko für Patienten, multiple Metastasen zu entwickeln, ist bei folgenden Primärtumoren erhöht: Gastrointestinaltrakt, weniger bei Bronchialcarcinomen und malignen Melanomen.

Der neurologische Status präoperativ umfasste folgende Symptome am häufigsten: Störungen der Motorik (43,5 % der Patienten), davon in 22 % der Fälle Ataxien und bei 27,3 % der Patienten eine halbseitige Parese. Am zweithäufigsten traten Hirndrucksymptome wie Schwindel (22,1 %), Kopfschmerzen (21 %) und Nausea (17,30 %) auf.

Postoperativ ist die Klinik deutlich rückläufig. Ein geringerer Anteil der Patienten zeigt regediente Symptome, der Großteil zeigt keine Symptome mehr und lediglich in 7 % der Fälle treten neue Symptome durch die Operation auf.

Zusammengefasst bedeutet es, dass Patienten mit neurologischen Ausfällen von einer Operation profitieren und die Wahrscheinlichkeit, dass es postoperativ zu einer Besserung der Symptome kommt, sehr hoch ist. Eine mäßige Verbesserung gibt es bei Patienten mit Paresen, Sprachproblemen und Augenproblemen. Zu einer deutlichen Verbesserung von teilweise über 90 % kommt es bei Kopfschmerzen, Nausea, Facialisparesen, motorischen Ausfällen, Krampfanfällen und Schwindel.

7 Literaturverzeichnis

- Amer, M. H., M. Al-Sarraf, et al. (1979). "Clinical presentation, natural history and prognostic factors in advanced malignant melanoma." Surg Gynecol Obstet **149**(5): 687-692.
- Aumüller, G. e. a., Ed. (2007). Anatomie. Duale Reihe.
- Barnholtz-Sloan, J. S., A. E. Sloan, et al. (2004). "Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System." J Clin Oncol **22**(14): 2865-2872.
- Barnholtz-Sloan, J. S., C. Yu, et al. (2012). "A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis." Neuro Oncol **14**(7): 910-918.
- Bindal, A. K., R. K. Bindal, et al. (1996). "Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis." J Neurosurg **84**(5): 748-754.
- Bindal, R. K., R. Sawaya, et al. (1993). "Surgical treatment of multiple brain metastases." J Neurosurg **79**(2): 210-216.
- Böcker W., D. H., Heitz PH.U., Moch H. (2008). "Pathologie." **4. Auflage**.
- Boogerd, W., G. C. de Gast, et al. (2007). "Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation?" Cancer **109**(2): 306-312.
- Burt, M., M. Wronski, et al. (1992). "Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff." J Thorac Cardiovasc Surg **103**(3): 399-410; discussion 410-391.
- Burton, A. (2004). "High incidence of brain metastases with trastuzumab treatment." Lancet Oncol **5**(9): 523.
- Delattre, J. Y., G. Krol, et al. (1988). "Distribution of brain metastases." Arch Neurol **45**(7): 741-744.
- Felsberg J, R. G., Ed. (2000). Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. Onkologe.
- Ferrara, M., L. Bizzozzero, et al. (1990). "Surgical treatment of 100 single brain metastases. Analysis of the results." J Neurosurg Sci **34**(3-4): 303-308.
- Gaspar, L., C. Scott, et al. (1997). "Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **37**(4): 745-751.
- Giordana, M. T., S. Cordera, et al. (2000). "Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study." J Neurooncol **50**(3): 265-273.
- Gundling, F., M. Fuchs, et al. (2005). "[Cerebral metastases -- diagnostics and treatment]." Dtsch Med Wochenschr **130**(42): 2384-2388.
- Hazuka, M. B., W. D. Bureson, et al. (1993). "Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy." J Clin Oncol **11**(2): 369-373.
- Heitz, F., P. Harter, et al. (2009). "Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases." Eur J Cancer **45**(16): 2792-2798.
- Hempfen, C., E. Weiss, et al. (2002). "Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects?" Support Care Cancer **10**(4): 322-328.
- Herman, S. T. (2002). "Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis." Neurology **59**(9 Suppl 5): S21-26.
- Herold, G., Ed. (2010). Innere Medizin.
- Hussain, A., P. D. Brown, et al. (2007). "Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**(2): 521-524.
- Karnofsky, D. A. (1951). "Chemotherapeutic developments on the cancer front." Merck Rep **60**(2): 4-9.

- Khuntia, D., P. Brown, et al. (2006). "Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis." J Clin Oncol **24**(8): 1295-1304.
- Kocher, M., R. Soffiatti, et al. (2011). "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study." J Clin Oncol **29**(2): 134-141.
- Kondziolka, D., M. Bernstein, et al. (1987). "Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study." J Neurosurg **67**(6): 852-857.
- Macchiarini, P., R. Buonaguidi, et al. (1991). "Results and prognostic factors of surgery in the management of non-small cell lung cancer with solitary brain metastasis." Cancer **68**(2): 300-304.
- Mingione, V., M. Oliveira, et al. (2002). "Gamma surgery for melanoma metastases in the brain." J Neurosurg **96**(3): 544-551.
- Monro:, A. (1823). "Observations on the structure and function of the nervous system. ." Creech & Johnson,Edinburgh: S. 5.
- Moskopp, W. (2005). "Neurochirurgie."
- Muacevic, A., F. W. Kreth, et al. (1999). "Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter." J Neurosurg **91**(1): 35-43.
- Patchell, R. A., P. A. Tibbs, et al. (1990). "A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain." N Engl J Med **322**(8): 494-500.
- Pavlidis, N. and G. Pentheroudakis (2012). "Cancer of unknown primary site." Lancet **379**(9824): 1428-1435.
- Pieper, D. R., K. R. Hess, et al. (1997). "Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer." Ann Surg Oncol **4**(6): 481-490.
- Posner, J. B. (1992). "Management of brain metastases." Rev Neurol (Paris) **148**(6-7): 477-487.
- Riede, U. N., H. E. Schäfer, et al. (2004). Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Georg Verlag.
- Sampson, J. H., J. H. Carter, Jr., et al. (1998). "Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma." J Neurosurg **88**(1): 11-20.
- Sawaya, R., B. L. Ligon, et al. (1996). "Surgical treatment of metastatic brain tumors." J Neurooncol **27**(3): 269-277.
- Schackert, G. and I. J. Fidler (1988). "Development of in vivo models for studies of brain metastasis." Int J Cancer **41**(4): 589-594.
- Schackert, G., Weller M. Reifenberger (2008). "Solide Hirnmetastasen." Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie.
- Schlegel, U., Weller, M., Westphal, M. (2003). "Neuroonkologie." **2. Auflage**: ab S. 336.
- Schmid UD , H. H., Pescia R (2002). "Chirurgie der Hirnmetastasen." Schweiz Med Forum **Nr 50**.
- Schouten, L. J., J. Rutten, et al. (2002). "Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma." Cancer **94**(10): 2698-2705.
- Skeie, B. S., G. O. Skeie, et al. (2011). "Gamma knife surgery in brain melanomas: absence of extracranial metastases and tumor volume strongest indicators of prolonged survival." World Neurosurg **75**(5-6): 684-691.
- Soffiatti, R., P. Cornu, et al. (2006). "EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force." Eur J Neurol **13**(7): 674-681.
- Soffiatti, R., M. Kocher, et al. (2013). "A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results." J Clin Oncol **31**(1): 65-72.

- Soffietti, R., R. Ruda, et al. (2002). "Management of brain metastases." J Neurol 249(10): 1357-1369.
- Stevens, G., I. Firth, et al. (1992). "Cerebral metastases from malignant melanoma." Radiother Oncol 23(3): 185-191.
- Trepel, M. (2006). "Neuroanatomie. Struktur und Funktion." Urban & Fischer Bei Elsevier; Aufl. (August 2006) ISBN 3-437-44425-5 Auflage: 3.,.
- Tsukada, Y., A. Fouad, et al. (1983). "Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study." Cancer 52(12): 2349-2354.
- van Breemen, M. S., E. B. Wilms, et al. (2007). "Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management." Lancet Neurol 6(5): 421-430.
- Vogelbaum, M. A. and J. H. Suh (2006). "Resectable brain metastases." J Clin Oncol 24(8): 1289-1294.
- Vuong, D. A., D. Rades, et al. (2011). "Extracranial metastatic patterns on occurrence of brain metastases." J Neurooncol.
- Wen, P. Y. and P. W. Marks (2002). "Medical management of patients with brain tumors." Curr Opin Oncol 14(3): 299-307.
- Winn, H. R. (2003). Youmans Neurological Surgery E-Dition: Text with Continually Updated Online Reference, 3-Volume Set, Elsevier Science Health Science Division.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeiten neurologischer Symptome	33
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Primärtumore	35
Abb. 3: Neurologische Symptome Veränderung post OP	38
Abb. 4: Allgemeine Überlebenskurve	40
Abb. 5: Überlebenskurve Alter.....	43
Abb. 6: Überlebenskurve Geschlecht	45
Abbildung 7: Überlebenskurve verschiedener Primarus	48
Abb. 8: Überlebenskurve Kopfschmerzen	50
Abb. 9: Überlebenskurve Lokalisation	53
Abb. 10: Überlebenskurve cerebrales Staging.....	57
Abb. 11: Überlebenskurve Auftreten der Metastase	59
Abb. 12: Lokalisation der Metastase Primärtumor	60
Abbildung 13: Outcome von Patienten mit chirurgischer Therapie der Hirnmetastasen	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Neurologische Symptom Verbesserung	37
Tabelle 2 Allgemeines Überleben.....	40
Tabelle 3 Überleben nach Alterskategorien	42
Tabelle 4: Primärtumor Überleben Übersicht.....	46
Tabelle 5: Gesamtüberleben nach Primärtumor	47
Tabelle 6: Gesamtüberleben cerebrales Staging.....	56

8 Anhang

TABLE 61-3 ■ Outcomes for Patients Treated Surgically for Brain Metastases

AUTHOR AND YEAR	PRIMARY TUMOR TYPE	NO. OF PATIENTS	SURVIVAL		POSTOPERATIVE MORTALITY (%)
			Median (mo)	1-Year (%)	
Storkebecker 1954 ¹⁰³	Mixed	125	3-6	< 25	25*
Simionescu 1960 ¹¹⁵	Mixed	172	<6	3	38
Richards and McKissock 1963 ¹¹⁴	Mixed	108	<5	17	32
Lang and Slater 1964 ⁷⁷	Mixed	208	4	20	22
Vieth and Odom 1965 ¹⁴	Mixed	155	<6	14	15†
Raskind et al 1971 ¹⁰⁴	Mixed	51	<8	30	12‡
Haar and Patterson 1972 ¹¹²	Mixed	167	<6	22	11
Ransohoff 1975 ¹⁰⁷	Mixed	100	<6	38	10
Galicich et al 1980 ¹²⁶	Mixed	78	6	29	9
Winston et al 1980 ¹⁰⁴	Mixed	79	<6	22	10
White et al 1981 ¹⁰³	Mixed	122	7	30	6
Sundaresan and Galicich 1985 ²¹	Mixed	125	12	50	6
Kelly et al 1989 ⁹⁵	Mixed	44	NR	63	0
Ferrara et al 1990 ¹⁰⁵	Mixed	100	13	>50	6
Patchell et al 1990 ⁹⁰	Mixed	25	10	45	4
Bindal et al 1993 ⁶²	Mixed	30 [§]	6	23	3
		26 [¶]	14	55	4
		26 [¶]	14	50	0
Bindal et al 1995 ⁸³	Mixed	48 [¶]	12**	NS	0
Bindal et al 1995 ¹¹¹	Mixed	62	16.4	58	0
Selerno et al 1978 ¹⁰⁶	Lung	23	<6	48	9
Mandell et al 1986 ¹⁰⁷	Lung	35	16	NS	3
Magilligan et al 1986 ¹⁶⁸	Lung	41	13	55	NS
Hankins et al 1988 ¹⁶⁹	Lung	19	20	65	NS
Catinella et al 1989 ¹⁷⁰	Lung	12	>48	90	0
Read et al 1989 ¹⁷¹	Lung	35	12	50	0
Ferrara et al 1990 ¹⁰⁵	Lung	51	12	50	6
Burt et al 1992 ⁵³	Lung	185	14	55	3
Wronski et al 1995 ²¹	Lung	231	11	46	3
Hafstrom et al 1980 ¹⁷²	Melanoma	25	5	30	28
Fell et al 1980 ²⁰	Melanoma	42	5	21	10
Madajewicz et al 1984 ⁵¹	Melanoma	20	6	15	15
Hagen et al 1990 ⁸⁸	Melanoma	19	6.4	41	NS
Oredsson et al 1990 ¹⁰⁰	Melanoma	40	8	NS	18
Brega et al 1990 ⁹⁹	Melanoma	13	11	33	0
Stevens et al 1992 ¹⁷³	Melanoma	49	10	40	NS
Winston et al 1980 ¹⁰⁴	Renal	9	8	33	NS
White et al 1981 ¹⁰³	Renal	8	6	50	25
Decker et al 1984 ¹⁷⁴	Renal	9	14	NS	NS
Badalament et al 1990 ¹⁷⁵	Renal	22	21	60	9
Winston et al 1980 ¹⁰⁴	Breast	8	6	40	NS
White et al 1981 ¹⁰³	Breast	17	12	59	0
Leavens et al 1986 ¹⁷⁶	Breast	33	15	NS	NS
Pieper et al 1997 ¹⁷⁷	Breast	63	16	62	5
Cascino et al 1983 ¹¹⁸	Colon	7	8.5	NS	NS
Sundaresan and Galicich 1985 ²¹	Colon	10	10	NS	NS
Hammoud et al 1996 ¹⁷⁸	Colon	36	9	31	0
Wronski and Arbit 1999 ¹¹⁹	Colon	73	8.3	31.5	4

* 20-day mortality.

† 14 days mortality.

‡ Patients had multiple brain metastases, some lesions not resected.

§ Patients had multiple brain metastases, all resected.

¶ Patients had single brain metastases, all resected.

** Surgery for recurrent metastases.

NR, NS, not stated.

Abbildung 13: Outcome von Patienten mit chirurgischer Therapie der Hirnmetastasen

Literatur: (Winn 2003), Youmans Neurological Surgery, Band 3 S. 1087

Means and Medians for Survival Time

Kategorien	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Erst Hirnmetastase	2,823	,388	2,063	3,582	1,826	,539	,770	2,882
1 Jahr bis Hirnmetastase	3,194	,801	1,624	4,765	1,073	,432	,226	1,920
2 Jahre bis Hirnmetastase	2,276	,663	,976	3,575	,830	,401	,044	1,615
4 Jahre bis Hirnmetastase	1,945	,462	1,040	2,850	1,618	,446	,745	2,492
über 4 Jahre bis zur Hirnmetastase	2,267	,417	1,450	3,085	1,665	,557	,572	2,757
Overall	2,588	,257	2,085	3,091	1,514	,289	,947	2,081

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

9 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Erstgutachter Professor Hans-Jakob Steiger aussprechen.

Vielen Dank an meine Eltern und Kai Niemann für die liebevolle Unterstützung ohne Euch wäre das nicht möglich gewesen.

10 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort, Datum

(Anna Wolkersdorfer)