

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROF. DR. C. STOSZCZYNSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prognostische Relevanz einer phänotypischen Subtypisierung von Hirnmetastasen
in der Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlene Klauser

2021

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROF. DR. C. STOSZCZYNSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prognostische Relevanz einer phänotypischen Subtypisierung von Hirnmetastasen
in der Magnetresonanztomographie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlene Klauser

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin: *Prof.in Dr. Christina Wendl*

2. Berichterstatter: *Prof. Dr. Martin Proescholdt*

Tag der mündlichen Prüfung: *19. Januar 2022*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Metastasierte Tumorerkrankungen	6
1.1.1	Definition eines Tumors und einer Metastase	6
1.1.2	Metastasierungswege.....	7
1.1.2.1	Das Metastasierungspotenzial.....	9
1.1.2.2	Dissoziation und Invasion	10
1.1.2.3	Intravasation und Zirkulation	10
1.1.2.4	Halt und Verteilung.....	11
1.1.2.5	Extravasation	12
1.1.2.6	Latenzphase, Proliferation und Angiogenese	12
1.2	Hirnmetastasen	14
1.2.1	Epidemiologie	14
1.2.1.1	Inzidenz.....	14
1.2.1.2	Primärtumoren mit einer Neigung zur intrazerebralen Metastasierung.....	16
1.2.1.3	Alters- und Geschlechtsverteilung	19
1.2.2	Prognose	19
1.2.2.1	Gesamtüberleben und beeinflussende Faktoren	19
1.2.2.2	Prognose-Scores	21
1.2.3	Symptomatik.....	22
1.2.4	Diagnostik	23
1.2.4.1	Computertomographie und Magnetresonanztomographie.....	23
1.2.4.2	Funktionsweise der MRT	24
1.2.4.3	Metastasen-Morphologie in der MRT	26
1.2.4.4	Lage im Gehirn.....	27
1.2.5	Therapie.....	28
1.2.5.1	Symptomatische Therapie	28
1.2.5.2	Neurochirurgie.....	29
1.2.5.3	Stereotaktische Radiochirurgie	29
1.2.5.4	Ganzhirnbestrahlung.....	30

1.2.5.5	Medikamentöse Therapie.....	32
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	34
2	Material und Methoden	35
2.1	Vorgehen und Studiendesign	35
2.2	Betroffenenrekrutierung.....	35
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.4	Datenerhebung.....	37
2.5	Ergänzung klinischer Angaben.....	42
2.6	Statistische Methoden	42
3	Ergebnisse	46
3.1	Beschreibung der Stichprobe	46
3.1.1	Betroffenenkollektiv, Geschlechts- und Altersverteilung.....	46
3.1.2	KPS-Score und RPA Index.....	46
3.1.3	Resektionsstadium und Rezidivstatus	46
3.1.4	Verteilung nach Diagnosezeitpunkt und Status der Hirnmetastase.....	47
3.1.5	Verteilung nach Primärtumor	47
3.2	Beschreibung der bildmorphologischen Daten.....	49
3.2.1	Metastasen-Durchmesser.....	49
3.2.2	Einblutung, Nekrose und Ödem.....	50
3.2.3	Metastasen-Anzahl	50
3.2.4	Definierte Subtypen	50
3.3	Zusammenhang zwischen dem Primärtumor und dem Metastasen-Subtyp	52
3.3.1	Halo, Solid Displacing, Breakout, Diffuse	52
3.3.2	Nicht infiltrativ und infiltrativ	53
3.4	Überlebenszeitanalyse	54
3.4.1	Gesamtes Betroffenenkollektiv	54
3.4.2	Einfluss der Infiltrations-Subtypen	54
3.4.3	Einfluss des RPA Indexes	56
3.4.4	Einfluss des prätherapeutischen KPS-Scores	56
3.4.5	Einfluss des Metastasen-Status und der Metastasen-Anzahl	57
3.4.6	Einfluss des Metastasen-Durchmessers	58
3.4.7	Einfluss von Einblutung, Nekrose und Ödem	58

3.4.8	Einfluss des Diagnosezeitpunktes, des Resektionsgrades und des zerebralen Rezidivs	58
3.4.9	Einfluss des Primärtumors	59
3.4.10	Einfluss des Betroffenenalters zum Zeitpunkt der Diagnose.....	60
4	Diskussion.....	61
4.1	Zusammenhang der Metastasen-Morphologie im MRT-Bild mit der Überlebenszeit	61
4.2	Einfluss von klinischen Parametern auf die Überlebenszeit.....	62
4.3	Einfluss der Metastasen-Parenchym Grenzregion im KM-MRT-Bild auf die Überlebenszeit	65
4.4	Einfluss der histopathologischen Grenzregion auf die Überlebenszeit	66
4.5	Zusammenhang histopathologischer Grenzregionen und phänotypischer Grenzregionen im MRT-Bild.....	69
4.6	Metastasen-Parenchym Grenzregion bei Hirnmetastasen und Zusammenhang mit dem Primärtumor.....	71
4.7	Die Rolle der neuartigen MRT-Techniken	73
4.8	Grenzen der MRT-Diagnostik und der durchgeführten Studie	74
4.9	Weitere mögliche Forschungsfelder.....	76
5	Zusammenfassung	78
6	Abbildungsverzeichnis	80
7	Tabellenverzeichnis	82
8	Abkürzungsverzeichnis	83
9	Literaturverzeichnis.....	85
	Erklärung über eigenständige Anfertigung	101
	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Metastasierte Tumorerkrankungen

Im folgenden ersten Abschnitt wird eine Einführung in das Thema der metastasierten Tumorerkrankungen gegeben mit einem generellen Einblick in die Thematik der Metastasierung.

1.1.1 Definition eines Tumors und einer Metastase

Ein Tumor ist ein Geschwulst, das heißt eine anormale Vergrößerung eines Gewebes. Es entsteht, wenn sich körpereigene Zellen eigenständig und überschießend vermehren. "Krebs" steht für bösartige Tumoren, auch maligne Tumoren genannt. Die Geschwulste wachsen unkontrolliert, dringen in umliegendes Gewebe ein und zerstören dieses (1).

Maligne Tumoren sind die zweithäufigste Todesursache weltweit nach Herz-Kreislauferkrankungen und für geschätzt 9,6 Mio. Todesfälle im Jahr 2018 verantwortlich. Weltweit ist ungefähr jeder 6. Todesfall Krebs geschuldet (2). In Deutschland sind es mit 24,5 % fast ein Viertel der Todesfälle (3).

Es gibt verschiedene Faktoren, die dazu beitragen, dass bösartige Tumoren entstehen. Dazu gehören der Lebensstil, Umweltfaktoren, Krankheitserreger, familiäres Krebsrisiko mit erblicher Veranlagung oder auch spontane Zellmutationen (1). Tumorzellen unterscheiden sich von gesunden Zellen in vielen Hinsichten. Sie sind unabhängig von Wachstumssignalen und unempfindlich gegenüber wachstumshemmenden Signalen. So können sie sich, im Gegensatz zu den gesunden Zellen, ohne äußeren Einfluss teilen. Außerdem haben Tumorzellen ein unbegrenztes Wachstumspotenzial. Der Grund hierfür ist die Fehlfunktion der Telomere, die "Lebensuhren" der Zellen, die die Anzahl der Zellteilungen normalerweise begrenzen. Des Weiteren findet der programmierte Zelltod (Apoptose), der es einer Zelle ermöglicht, sich zu zerstören, wenn sie Schäden aufweist, nicht statt. Letztendlich wird die Bildung neuer Blutgefäße

(Angiogenese) zur Versorgung des entstehenden Tumors stark angeregt in Tumorzellen (1).

Eine Metastase ist ein Tochtergeschwulst und entsteht durch die Absiedelung bösartiger Tumorzellen aus einem Ursprungs-Tumor (4). Wenn Fernmetastasen auftreten, spricht dieses für eine fortgeschrittene Krebserkrankung. Eine vollständige Heilung ist bei den meisten Betroffenen nicht möglich, weil sich die Tumorzellen weiträumig ausgebreitet haben (4). Es wird geschätzt, dass 90 % aller Krebstodesfälle durch Metastasen verursacht sind (5,6).

Wahrscheinlich sind nur wenige Zellen eines Tumors in der Lage zu metastasieren. Man nennt diese Metastasen-initiiierende Zellen oder Metastasen-Stammzellen, die höchstwahrscheinlich Tumorstammzellen sind. Es wird angenommen, dass von diesen hauptsächlich das Krebswachstum ausgeht (4).

Metastasen haben histologische Ähnlichkeiten zu ihrem Primärtumor und können durch Biopsien mit anschließender histologischer Untersuchung in den meisten Fällen einem Primärtumor zugeordnet werden. Das CUP-Syndrom steht für die Bezeichnung „Carcinoma of Unknown Primary“ und beschreibt das Auftreten von Metastasen mit unbekanntem, streuendem Primärtumor. Bei etwa 3 - 5 % aller Krebserkrankungen ist der Primärtumor unbekannt (7).

Die Zeitspanne zwischen Primärtumordiagnose und Metastasen-Bildung variiert stark. Bei Prostata-, Brust-, Darmkrebs und Melanomen sind 90 % der Betroffenen frei von Metastasen bei Diagnose des Primärtumors. Das lässt eine große Marge für therapeutische Möglichkeiten der Bekämpfung des Primärtumors mit Heilungsaussichten zu. Bei anderen Krebsarten ist die Zahl geringer, meistens jedoch liegt sie über 50 % (8).

1.1.2 Metastasierungswege

Tumorzellen können sich auf vier Wegen verbreiten. Erstens über die Lymphe (lymphogene Metastasierung): dabei bilden sich zunächst Absiedlungen in den nahegelegenen, regionalen Lymphknoten aus. Das Lymphgefäßsystem mündet in große Venen. So können Tumorzellen anschließend in die Blutbahn gelangen. Zweitens über das Blut (hämatogene Metastasierung): die Tumorzellen wandern dabei direkt in die

Blutgefäße des betroffenen Organs und treten dort in den Blutkreislauf ein. Drittens über eine Körperhöhle (intrakavitäre Metastasierung): das bedeutet, dass die Tumorzellen direkt in eine seröse Körperhöhle streuen oder sich über die Liquorräume verbreiten (4,9). Viertens über die Verschleppung von Tumorzellen bei operativen Eingriffen oder Feinnadelpunktionen (Implantationsmetastasen) (9). Da es aber nur wenige Metastasen-initiiierende Zellen gibt, besteht in der Regel kein erhöhtes Metastasierungsrisiko bei Operationen oder Biopsien: selbst wenn Zellen bei einem Eingriff in das Blut oder umliegende Gewebe gelangen, sind die meisten nicht in der Lage, dort einen neuen Tumor zu bilden (4).

Für das Gehirn sind die möglichen Metastasierungswege der hämatogene, der leptomeningeale, der axonale und der intraventrikuläre Weg (10). Eine lymphogene Metastasierung findet im zentralen Nervensystem nicht statt, da das Gehirn keine Lymphgefäße hat (11).

Die genaue Funktionsweise der Metastasierung ist bisher nur anteilig geklärt (6). Es gibt derzeit zwei pathophysiologische Hypothesen zu den Metastasierungsprozessen, nämlich die Seed-and-Soil Hypothese von Paget und die Kaskadentheorie von Ewing. Für beide Theorien existieren Studien, die jeweils für und gegen sie sprechen (12).

Die Seed-and-Soil Hypothese von Paget besagt, dass Tumorzellen ein geeignetes Milieu finden müssen, um Metastasen bilden zu können. "When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil." (13), veranschaulicht Paget seine Hypothese im Jahre 1889. Die Tumorzellen (Seed) wachsen nur an Orten, an denen das Milieu geeignet ist für sie (Soil). Tierexperimentell konnte 1988 gezeigt werden, dass bei der Injektion von unterschiedlichen murinen Melanomzelllinien in die Arteria carotis interna der Maus die eine Zelllinie in das parenchymatöse Gewebe, die andere in die Meningen und Ventrikel und eine dritte Gruppe multifokal ins Gehirn metastasierte (14). Dieses Ergebnis entspricht Pagets Theorie.

Die Kaskadentheorie von Ewing, 1928, besagt, dass sich Metastasen abhängig von der Blutversorgung und dem Herz-Zeit-Volumen ausbreiten (12,15). Diese Theorie wird gestützt durch die große Anzahl an Hirnmetastasen bei Personen mit Bronchialkarzinomen, sowie der großen Anzahl an Lungenmetastasen bei extrapulmonalen Tumoren. Das Gehirn ist das erste Organ, das Blut nach der Lungenpassage

bekommt, insgesamt rund 15 % des Herzzeitvolumens. Die spezifische Organperfusion der Lunge ist 100 %, da das gesamte Blut des Körperkreislaufs durch die Lunge strömt und somit auch metastasierende Tumorzellen normalerweise die Lunge passieren (16). Gegen die Theorie spricht das seltene Auftreten von Milzmetastasen bei Brustkrebs verglichen mit der Anzahl an Lebermetastasen. Beide Organe haben ähnliche Voraussetzungen der Metastasen-Bildung bezogen auf die spezifische Organperfusion. Die Milzarterie ist größer als die Lebergefäße und somit müsste die Milz eher Metastasen bekommen, doch das Gegenteil ist der Fall (13).

Das klassische hämatogene Metastasierungsgeschehen, welches dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens in der Medizin entspricht, gliedert sich in mehrere Schritte (17).

In den letzten Jahren sind diese Schritte Gegenstand intensiver Forschung gewesen, und das Verständnis der Grundvorgänge hat sich dadurch verbessert. Dieses ist eine notwendige Voraussetzung, um gezielt in die Prozesse einzugreifen und neue Therapieformen zu entwickeln (18).

1.1.2.1 Das Metastasierungspotenzial

Im Primärorgan finden komplexe genetische und epigenetische Veränderungen der Zellen statt, so auch Veränderungen im Metastasierungspotenzial. Es ist strittig, wann genau dieses Potenzial sich entwickelt, ob schon zu Beginn oder erst im Laufe der Tumorzellentstehung (17).

In Anbetracht der vielen Schritte auf dem Weg zur Metastasierung verwundert es nicht, dass nur wenige Tumorzellen Metastasen bilden können. Die Bildung von Metastasen ist ein seltenes Ereignis, verglichen mit den vielen Tumorzellen, die den Ort des Primärtumors verlassen (18).

Neue Studien deuten darauf hin, dass die nötigen genetischen Veränderungen je nach metastasiertem Organ unterschiedlich sind. Dieses Phänomen wird unter dem Begriff „organspezifische metastatische Spezialisierung“ zusammengefasst. Die Zielorgane haben unterschiedliche Barrieren, die Tumorzellen bei einer Infiltration überwinden müssen. So ist Knochenmark mit fenestrierten Kapillaren durchlässiger als die Blut-hirnschranke. Tumorzellen müssen somit unterschiedliche genetische Veränderungen

vornehmen, die ihnen die Extravasation in ein spezifisches Organ ermöglichen (19).

1.1.2.2 Dissoziation und Invasion

Der initiale Schritt bei der Metastasierung ist die Dissoziation einzelner Tumorzellen vom Primärtumor und deren Invasion in umliegendes Gewebe. Dieses geschieht durch Veränderungen der Zell-Zell-Adhäsion und der Degradation der extrazellulären Matrix durch entsprechende proteolytische Enzyme, beispielsweise die Heparanase und die Matrix-Metalloproteinase (11,18).

1.1.2.3 Intravasation und Zirkulation

Der Transport der Tumorzellen durch die Basalmembran in ein Blutgefäß oder eine basalmembranlose Lymphkapillare wird Intravasation genannt. Die Basalmembran muss nicht unbedingt zerstört werden für eine Intravasation von Tumorzellen; manchmal reichen die Spalten in der Membran dafür aus. In den meisten Fällen kommt es jedoch zu einer Auflösung der Basalmembran einer postkapillären Venole durch proteolytische Enzyme, unter anderem den Plasminogen-Aktivatoren (20).

Während der Zirkulation gelingt es nur einer kleinen Minderheit neoplastischer Zellen zu überleben und nicht durch die Zellen des körpereigenen Immunsystems abgetötet zu werden. Weniger als 0,1 % potenziell metastasierender Zellen umgehen wahrscheinlich die Immunabwehr, weil sie entweder keine Major Histocompatibility Complex (MHC)-Klasse-Oberflächenmoleküle exprimieren oder weil sie eine Resistenz gegenüber NK-Zellen (Natürliche Killerzellen) besitzen (12).

Cordon-Cardo et al. fanden 1991 bei einer Studie heraus, dass die meisten Metastasen (75 %) MHC-negative Tumorzellen sind, die somit einen Vorteil beim Wachstum haben. Die supprimierte Expression von MHC-Klasse-Oberflächenmolekülen führt wahrscheinlich zu einem Nichterkennen durch die zytotoxischen T-Zellen. Das ermöglicht den Tumorzellen, die Immunantwort zu umgehen (21).

1.1.2.4 Halt und Verteilung

Die Tumorzellen, größer als Erythrozyten und rigider als Makrophagen, kommen schnell zum Halt in den Kapillaren (20), bevorzugt an Gefäßverzweigungen, weil dort die Scherkraft und die Blutströmung geringer sind (11). Am häufigsten betrifft es die Kapillaren der Leber und der Lunge (17). Zusätzlich entstehen plättchen- und fibrinhaltige Thromben, die die Tumorzellen an die Basalmembran anheften lassen. Die Mehrheit der Tumorzellen wird in der Mikrozirkulation wiederum durch mechanische Reizung und inflammatorische Antworten abgetötet. Letzteres schädigt aber auch gesundes Gewebe und erleichtert dadurch in gewisser Weise die Metastasierung (20). Die in den Kapillaren angehaltenen Tumorzellen werden durch Koagulation, das heißt durch Gerinnung der Blutbestandteile, die ein Eingreifen der Immunabwehr erschwert, vor den inflammatorischen Ereignissen und einem Abbau geschützt. Ob die Koagulation vor oder nach dem Anhalten der Zellen stattfindet, ist ungewiss (20).

Speziell für Hirnmetastasen gibt es unterschiedliche hämatogene Wege der Metastasierung, um in den arteriellen Kreislauf zu gelangen und anschließend in das Gehirn. Die Häufigkeitsverteilung dieser Wege bei der Metastasierung ist noch ungeklärt. Gemeinhin wird ein Weg über die Lungenkapillaren als wahrscheinlichsten Pfad angesehen: Die Tumorzellen im venösen Stromgebiet erreichen die rechte Herzkammer und im Anschluss die Lungenkapillaren über die Pulmonalarterie. Dort können sie eine Metastase bilden, die wiederum in die Lungengefäße einbricht. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Tumorzellen das Kapillarbett passieren und den linken Vorhof des Herzens und somit den systemischen Kreislauf erreichen.

Ein weiterer Weg für die Tumorzellen könnte der Durchtritt eines offenen Foramen Ovale im Herzen sein, der eine Prävalenz von durchschnittlich 25 % aufweist (22). Tumorzellen eines extrapulmonalen Malignoms könnten dadurch die zum Gehirn führenden Arterien über einen Rechts-Links-Shunt erreichen, ohne den Lungenkreislauf zu passieren (23).

Auch könnte es möglich sein, dass Tumorzellen über das vertebrale Venensystem, den sogenannten „Batson-Plexus“, unter dem Einfluss von Valsalva Phänomenen in das Gehirn einwandern (17,24,25). Letzteres wurde lange als Grund der hohen Anzahl an Metastasen der hinteren Schädelgrube bei Becken- und Abdominaltumoren

angegeben; die Menge ist deutlich höher als die Perfusion annehmen lassen würde. Aber diese Hypothese erklärt nicht, warum es dann nicht auch zu einer hohen Anzahl an Spinalmetastasen kommt, da das Rückenmark ebenfalls vom Batson-Plexus drainiert wird (26).

1.1.2.5 Extravasation

Je stärker die Endothelwand geschädigt ist, desto mehr Tumorzellen bleiben daran haften. Murine Experimente zeigen, dass Mäuse mit größerem Endothelschaden mehr Metastasen aufweisen (20).

Die Extravasation entspricht im Wesentlichen den Vorgängen der Intravasation in umgekehrter Reihenfolge mit der Penetration von Tumorzellen durch die Gefäßwand in das umliegende Gewebe. Selektine, Integrine und Chemokine erleichtern dabei die Adhäsion an die Gefäßwand und die Migration durch das Endothel und durch das Hirnparenchym (11). Zwei Möglichkeiten der Extravasation sind diskutiert: die aktive parazelluläre Migration, Leukozyten folgend, und der Halt mit Proliferation durch Erosion des Endothels. Die dichte Bluthirnschranke, die die Grenzfläche zwischen Hirnkapillaren und Hirnparenchym darstellt, kann somit von den Tumorzellen passiert werden (20,27).

1.1.2.6 Latenzphase, Proliferation und Angiogenese

Die Zellen ruhen unterschiedlich lange, bis das Wachstum der Metastase im Gehirn beginnt (17). Diese Latenzphase ist charakterisiert durch eine normale Proliferation bei verstärkter Apoptose und einer fehlenden Angiogenese. Die bedeutende Anzahl an Hirnmetastasen, die erst Monate bis Jahre nach der Entfernung des Primärtumors diagnostiziert wird, unterstreicht die Bedeutung dieser Latenzphase (28).

Bei der Proliferation haben die klonalen Tumorzellen einen Überlebensvorteil, da sie wenig abhängig von exogenen Wachstumsfaktoren sind, eigene Wachstumsfaktoren bilden und unnatürliche Wachstumsantworten auf spezielle Wachstumsfaktoren haben (8).

Da die Tumorzellen sich unkontrolliert teilen, benötigen sie schnell eine eigene Vaskularisierung. Melanommetastasen und Brustkrebsmetastasen haben in der Regel im

Initialstadium ein angio-kooptives Wachstumsmuster, bei dem es zur Mitnutzung bereits existierender Gefäße kommt. Die Kooption wird vermittelt durch molekulare Marker der Basalmembran der Gefäße und ist unabhängig von einer Hypoxie der Tumorzellen (29). Lungenmetastasen hingegen wachsen eher als expansive Massen und starten direkt die Angiogenese (29).

Bereits ab ungefähr 1 mm Durchmesser ist die Angiogenese für die meisten Mikro-metastasen überlebensnotwendig und somit ist sie ein Schlüsselfaktor bei der Metastasierung (20). Die teilenden Tumorzellen werden ohne Vaskularisierung schnell hypoxisch. Dieses führt zu einem Anstieg des Hypoxia-inducible factors 1alpha, kurz HIF-1alpha, und einer Kaskade molekularer Schritte, die die Ausschüttung des Vascular endothelial growth factors VEGF bewirken. Er ermöglicht die Angiogenese (29). Endothelzellen migrieren dabei in die Metastase ein, proliferieren, kanalisieren und formen ein neues Gefäß. Letztlich wird eine neue Basalmembran gebildet. Viele angiogene Faktoren, wie TGFalpha und TGFbeta, VEGF, Angiogenin, EGF, sowie die Hemmung von antiangiogenen Faktoren wie Thrombospondin-1 (TSP) spielen dabei eine Rolle (8). Die zu schnelle Tumorvergrößerung und das Fehlen von lymphatischen Gefäßen kann zu einem Zusammendrücken der Neogefäße führen und somit zu einer Hypoxie, welche den Tumor ausbremst und zu Nekrosen führt (20). In vereinzelt Fällen lässt sich nachweisen, dass das Tumorstadium ausschließlich angio-kooptiv stattfindet ohne Wechsel zur Angiogenese (30,31).

Die Transformation in eine Makro-Metastase mit eigener Tumor-Mikroumgebung (tumor microenvironment), die letztlich das Organ zerstört und zum Tod führt, sind die letzten Schritte der Kolonisierung (10).

Große Hoffnungen werden auf die Erforschung von hemmenden Mitteln der Angiogenese und der Kolonisierung gesetzt, da diese die letzten Schritte einer Metastasierung sind, und selbst bei schon stattgefundenen Intravasation und Extravasation noch wirken würden (8).

1.2 Hirnmetastasen

Im folgenden Abschnitt wird der Fokus auf Hirnmetastasen gelegt. Diese stellen einen Schwerpunkt der nachfolgenden Studie dar. Hierfür werden epidemiologische Grundlagen, prognostische Faktoren, Symptome bei Hirnmetastasen, diagnostische Möglichkeiten und mögliche Therapieansätze dargelegt.

1.2.1 Epidemiologie

1.2.1.1 Inzidenz

Metastasen sind die häufigsten Tumoren im Gehirn. Die genaue Inzidenz wird unterschiedlich eingeschätzt, zwischen 20 % und 40 % der gesamten Hirntumoren (12,32). Bevölkerungsbasierte Studien, Obduktionsstudien und klinische Studien haben ihre Grenzen, und so werden die Zahlen immer nur Annäherungen zu tatsächlichen Inzidenzraten sein (33). Obwohl es nationale Register für primäre Hirntumoren gibt, existieren keine aktuell erfassten Daten speziell für Hirnmetastasen (34).

Bevölkerungsbasierte Studien zeigen eine Inzidenzrate von Hirnmetastasen zwischen 2.8 und 14.3 pro 100,000 Einwohnern (siehe Tabelle 1) (33,34).

Tabelle 1: Vergleich von bevölkerungsbasierten Studien zur Inzidenzrate von Hirnmetastasen (33)

Table 1 Population-based epidemiologic studies			
Author	Study Year	Location	Brain Metastasis Incidence Rate (Persons per 100,000 Population)
Guomundsson ⁴	1954–1963	Iceland	2.8
Percy et al ⁵	1935–1968	Rochester, Minnesota	11.1
Fogelholm et al ⁶	1975–1982	Finland	3.4
Walker et al ⁷	1973–1974	United States	8.3
Counsell et al ⁸	1989–1990	Lothian, Scotland	14.3
Materljan et al ⁹	1974–2001	Labin, Croatia	9.9
Barnholtz-Sloan et al ²	1973–2001	Detroit, Michigan	^a
Smedby et al ¹⁰	1987–2006	Sweden	7 (1987); 14 (2006)

Reprinted from Neurosurgery Clinics of North America, Volume 22, Issue 1, Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G., Epidemiology of Metastatic Brain Tumors, Page 3, Copyright 2011, with permission from Elsevier. Table © by Fox et al. All rights reserved.

Obduktionsstudien belegen, dass die Zahl der klinisch apparenten Hirnmetastasen weitaus geringer ist als die tatsächliche Anzahl an Hirnmetastasen (12,34). So haben bis zu 25 % der Verstorbenen mit Malignomen eine ZNS-Metastase nach den Ergebnissen der Autopsie (17,33). Andere Studien deuten darauf hin, dass die Inzidenz der Hirnmetastasen doppelt so hoch wie die der Glioblastome ist und weiterhin ansteigt (17). Zusammenfassend deutet die Mehrheit der Studien darauf hin, dass 20 % der Tumor-Patientinnen und -Patienten bis zu ihrem Tod eine Hirnmetastase entwickeln (33,35,36).

Eine schwedische Kohortenstudie mit 15 517 Betroffenen kam 2006 zu dem Schluss, dass sich die Inzidenz der Hirnmetastasen von 1987 bis 2006 verdoppelt hat (37). Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die besseren diagnostischen Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie (MRT) sein. Heutzutage werden routinemäßig, in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (38), Hirn-MRT-Aufnahmen bei Personen mit kleinzelligem Bronchialkarzinom gemacht, selbst wenn diese keine neurologischen Symptome aufweisen. Die Zahl der entdeckten Hirnmetastasen wächst dadurch (34). Außerdem spielt die bessere Therapie und dadurch längere Lebenserwartung der Betroffenen mit Primärtumor eine Rolle, da die Wahrscheinlichkeit, eine Hirnmetastase zu entwickeln, dadurch größer wird (34).

Bei Hirnmetastasen wird zwischen solitären, singulären und multiplen Hirnmetastasen unterschieden. „Solitär“ bedeutet die Präsenz einer einzelnen Metastase im Gehirn ohne extrazerebrale Metastasen. „Singulär“ meint eine einzelne Hirnmetastase bei Auftreten von weiteren extrazerebralen Metastasen. Wenn mehrere Hirnmetastasen diagnostiziert werden, nennt sich dies „Multipel“. 1995 führten Hellman und Weichselbaum den Begriff der Oligometastasierung ein, der ein intermediäres Stadium zwischen lokalisierter und systemischer Krebserkrankung darstellt (39). Dieses entspricht üblicherweise drei bis vier Metastasen, eine festgelegte Definition innerhalb der Literatur gibt es jedoch nicht.

Bei einer retrospektiven Studie mit 309 Patientinnen und Patienten, die eine Kraniotomie auf Grund von Hirnmetastasen bekamen, hatten 45,6 % solitäre Hirnmetastasen, 26,5 % eine singuläre Hirnmetastase und die übrigen Betroffenen hatten zwei Hirnmetastasen oder mehr (40). Bei dieser Studie ist allerdings zu beachten, dass bereits eine gewisse Vorauswahl der Personen durch die therapeutische Möglichkeit der Kraniotomie vorgenommen war. In der Realität wäre wohl die Anzahl der multiplen Hirnmetastasen höher, die gar nicht erst in die Studie aufgenommen würden, da eine Kraniotomie nicht in Betracht käme.

Basierend auf MRT Studien sind 50 % - 80 % der Hirnmetastasen multipel, wohingegen Obduktionsstudien 60 - 85 % als multipel benennen (41). Die Häufigkeit hängt vom Primärtumor ab. Melanome haben die höchste Rate an multiplen Hirnmetastasen (33), wohingegen Nierenzellkarzinom-Metastasen oft singulär auftreten (42). Durchschnittlich metastasieren 10 % aller Tumoren ausschließlich zerebral, 40 % aller Hirnmetastasen sind singulär. Solitäre Hirnmetastasen sind wesentlich seltener (12).

1.2.1.2 Primärtumoren mit einer Neigung zur intrazerebralen Metastasierung

Tumoren, die am Häufigsten in das Gehirn metastasieren, sind Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, maligne Melanome und kolorektale Karzinome. Sie repräsentieren jeweils durchschnittlich 45 %, 15 %, 10 % und 5 % der Hirnmetastasen. Bei 10 % - 15 % der Hirnmetastasen sind der Ort und die Art des Primärtumors unbekannt (26,34,38).

Weshalb manche Tumorarten vorrangig in das Gehirn metastasieren, ist nicht vollständig geklärt. Es könnte mit der Fähigkeit dieser Tumorzellen zusammenhängen, die Bluthirnschranke zu passieren. Zusätzlich könnte die embryonale Genese eine Rolle spielen. Das Gehirn ist ein neuroektodermales Organ, welches sich aus dem Ektoderm entwickelt, wie auch die histologischen Gewebe des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des Adenokarzinoms von der Brust und der Lunge und des Melanoms. Eine Zellinteraktion und bevorzugte Metastasierung zwischen diesen Geweben scheint somit möglich (43).

Die Tabelle auf folgender Seite (Tabelle 2) vergleicht die Ergebnisse unterschiedlicher Studien bezüglich des Ursprungstumors von Hirnmetastasen.

Tabelle 2: Prozentsatz an Hirnmetastasen von unterschiedlichen Ursprungstumoren: Ein Studienvergleich (34)

Primary cancer	MSKCC [1•], 1994; n=210	Nussbaum et al. [19], 1996; n=729	Coussell et al. [6], 1996; n=214	Lagerwaard et al. [23], 1999; n=1292	Stark et al. [18], 2011; n=309	Fabi et al. [12•], 2011; n=290
Lung	41%	39%	53%	56%	50%	–
NSCLC	35%	24%	–	–	42%	44%
SCLC	6%	15%	–	–	8%	–
Breast	19%	17%	13%	16%	15%	30%
Melanoma	10%	11%	8%	–	7%	6%
Renal	3%	6%	2%	4%	–	–
GI	7%	6%	–	–	–	9%
Colorectal	4%	–	3%	–	8%	–
Unknown	2%	5%	14%	8%	–	–

1.2.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der Betroffenen mit der Diagnose Hirnmetastase beträgt 67 Jahre bei Männern und 64 Jahre bei Frauen (37). Bei Smedby et al. wurde die Hälfte der Personen wegen der Diagnose Hirnmetastase in das Krankenhaus aufgenommen, 43 % wegen einer anderen Krebsdiagnose oder sekundären Hirnmetastasen und 7 % wegen einer anderen, nicht malignen Erkrankung (37).

Wenige Studien erwähnen einen geschlechtlichen Unterschied in der Inzidenzrate von Hirnmetastasen (33). Bekannt ist lediglich, dass bei Männern der Primärtumor am häufigsten ein Bronchialkarzinom ist, wohingegen bei Frauen der Primärtumor gleich häufig aus der Brust und der Lunge stammt (11,37).

Die Dauer zwischen der Primärtumordiagnostik und der Diagnose einer Hirnmetastase war bei Nussbaum et al. durchschnittlich 12 Monate, wobei diese stark von der Art des Primärtumors abzuhängen scheint. Die kürzeste Latenzphase war bei Lungenkrebs (3 Monate) zu finden und die längste bei Brustkrebs (53 Monate) (37,44).

1.2.2 Prognose

1.2.2.1 Gesamtüberleben und beeinflussende Faktoren

Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose einer Hirnmetastase ist 4 Monate ohne Therapie, obgleich diese auch von der Art des Primärtumors und der Anzahl der Hirnmetastasen abzuhängen scheint (44). Beispielsweise gehen Melanommetastasen, die häufig multipel in das Gehirn metastasieren, auch mit einer schlechteren Prognose einher (33). Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Hirnmetastasen wurde von Murray et al. mit 17 % (45), von Boogerd et al. mit 19 % (46) und von Smedby et al. mit 13 % angegeben (37).

Prädiktoren für ein längeres Überleben sind das Fehlen extrakranialer Tumormanifestationen, die Beherrschbarkeit des Primärtumors, ein langes Zeitintervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastase, eine singuläre Hirnmetastase, ein

niedriges Alter bei der Diagnose, eine spezielle Histologie bei bestimmten Primärtumoren und ein hoher Karnofsky-Score (38).

Der „Karnofsky Performance Status“, kurz KPS, ist eine Skala, anhand derer Einschränkungen der Aktivität, der Selbstbestimmung und der Selbstversorgung von Betroffenen eines bösartigen Tumors bewertet werden können. In gewisser Weise wird somit die Lebensqualität bewertet. KPS 100 ist der bestmöglich erreichbare Wert ohne klinische Symptome, KPS 0 ist gleichgestellt mit dem Tod. Die Aufteilung wird in 10er Schritten vorgenommen und ist genauer in Tabelle 3 dargestellt (26).

Tabelle 3: Karnofsky Performance Status (eigene Darstellung)

%	Beschreibung des Karnofsky Performance Status
100	normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90	fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptome oder Krankheitszeichen
80	normale Aktivität mit einiger Anstrengung möglich, einige Symptome oder Krankheitszeichen
70	sorgt für sich selbst, normale Aktivität nicht möglich, nicht arbeitsfähig
60	benötigt gelegentliche fremde Hilfe, kann die meisten persönlichen Angelegenheiten selbst erledigen
50	benötigt oft Hilfe, braucht häufig medizinische Betreuung
40	behindert, braucht besondere Betreuung und Hilfe
30	stark behindert, stationäre Behandlung erforderlich
20	sehr krank, stationäre Behandlung zur supportiven oder kausalen Therapie dringend erforderlich
10	sterbend, tödliche Erkrankung schreitet rasch voran
0	tot

Viele Betroffene mit Hirnmetastasen haben gleichzeitig eine Primärtumorprogression und eine systemische Metastasierung, welche eine genaue Zuordnung der Todesursache erschwert. Grundsätzlich versterben mehr Menschen mit Hirnmetastasen an der Primärtumorprogression als an neurologischen Symptomen (47). Beispielhaft war bei Putora et al. eine definitive Zuordnung bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom-Metastasen in nur 28 % der Fälle möglich. 75 % von diesem Betroffenenkollektiv

verstarben an einer systemischen Progression, 19 % an einer neurologischen Ursache und 6 % durch andere Komorbiditäten (48).

1.2.2.2 Prognose-Scores

Viele Studien untersuchen die Bedeutung gewisser Prognosefaktoren anhand von Scores für eine optimale Therapieentscheidung. Eine etablierte Klassifizierung ist die „Recursive Partitioning Analysis“, kurz RPA Index. Gaspar et al. untersuchten 1997 Daten von 1200 Hirnmetastasen-Betroffenen und entwickelten auf deren Basis diese Klassifikation. Die Betroffenen werden dabei in drei Gruppen, sogenannte „Klassen“, unterteilt anhand des „Karnofsky Performance Status“, dem Alter, der lokalen Kontrolle des Primärtumors und der Präsenz von weiteren systemischen Metastasen (38,49). Zur Klasse 1 gehören Betroffene mit einem KPS-Score höher oder gleich 70, keiner extrakraniellen Metastase und einem kontrollierten Primärtumor. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt bei dieser Gruppe 7,1 Monate. Zur Klasse 3 gehören die Betroffenen mit einem KPS unter 70; die Überlebenszeit ist im Mittel 2,3 Monate. Alle anderen Betroffenen gehören der Klasse 2 an mit einer Überlebenszeit von durchschnittlich 4,2 Monaten (49). Die folgende Tabelle (Tabelle 4) veranschaulicht die Einteilung des RPA Indexes.

Tabelle 4: RPA Index bei Betroffenen mit Hirnmetastasen (eigene Darstellung)

RPA-Klasse	Definition	Mediane Überlebenszeit nach Ganzhirnbestrahlung (Monate)
I	KPS => 70, Alter < 65 Jahre, Primärtumor kontrolliert, keine extrazerebralen Metastasen	7,1
II	Alle anderen	4,2
III	KPS < 70	2,3

Ein neuer Score, der „Graded Prognostic Assessment“ (GPA) Score, wurde 2008 entwickelt, um die komplexe Zuordnung bezüglich der Kontrolle der systemischen Erkrankung zu vereinfachen (38). Die prognostischen Ergebnisse seien dem RPA Index gleichwertig, aber weniger subjektiv, besser quantifizierbar und einfacher anzuwenden laut Sperduto et al. . Einbezogen werden Alter der Person, Anzahl der Hirnmetastasen und extrazerebralen Metastasen sowie der KPS-Score. Ein GPA-Score von 4,0 korreliert mit der besten Prognose, ein GPA-Score von 0,0 mit der schlechtesten. Bei einem GPA-Score von 3,5 bis 4,0 beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 11,0 Monate, bei einem GPA von 3 beträgt sie 6,9 Monate und bei einem GPA-Score von 1,5 bis 2,5 beträgt sie 3,8 Monate (50).

1.2.3 Symptomatik

Die Symptome von Hirnmetastasen sind denen von primären Hirntumoren gleich (51). Sie manifestieren sich überwiegend durch Kopfschmerz (50 %), Hemiparese (50 %), organisches Psychosyndrom (30 %), epileptische Anfälle (15 % - 20 %), Hirnnervenparesen oder Hirndruckzeichen (38). Je nach Lage der Metastase im Gehirn sind unterschiedliche Funktionen betroffen, weshalb die Symptome unterschiedlich ausfallen. Eine Studie von Posner et al. mit 284 Betroffenen zeigte beispielsweise in 24 % der Fälle Kopfschmerzen, in 20 % motorische Schwäche, in 14 % Verhaltensveränderungen und in 12 % epileptische Anfälle (51).

Der knöcherne Schädel ist häufiger von Metastasen betroffen als das Parenchym, bleibt aber überwiegend symptomlos, weshalb die parenchymatösen Hirnmetastasen eine deutlich größere klinische Bedeutung haben (12).

Nicht die Raumforderung der Metastase selbst, sondern das begleitende fokale Hirn-ödem führt durch die Druckerhöhung zu den meisten neurologischen Symptomen bei Hirnmetastasen. Die Druckerhöhung kann außerdem dazu führen, dass Hirnstrukturen weit entfernt vom Hirntumor bedrängt werden. Antiödematöse Medikamente, wie Kortikosteroide und Antikonvulsiva sind deshalb wichtig bei der symptomatischen Behandlung von Hirnmetastasen (51). Weitere 5 % - 10 % der Betroffenen haben eine akute, schlaganfallähnliche Symptomatik aufgrund einer intrametastasären Blutung. Dies ist vor allem bei Melanomen, Chorionkarzinomen und Nierenzellkarzinomen der

Fall (26). Klinisch stumme Hirnmetastasen, die sogenannten „Silent Brain Metastases“ sind relativ selten. So waren es bei Keulers nur 2 % der untersuchten Hirnmetastasen (52) und bei Jacobs et al. 6 %, die eine asymptomatische Metastase aufwiesen bei vorhandenem Bronchialkarzinom (53). Die asymptomatischen Hirnmetastasen finden sich eher am Anfangsstadium einer Metastasierung. Deren Diagnose ist wichtig, um den Betroffenen eine bessere Prognose zu ermöglichen durch frühzeitige Therapie (54).

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist die Methode der Wahl zur Diagnostik von Hirnmetastasen. Die MRT ist eine nicht-invasive Methode der bildgebenden Diagnostik, wie die Computertomographie (CT). Auch wenn die CT, die schneller, breitflächiger und kostengünstiger zur Verfügung steht, Hirnmetastasen diagnostizieren kann, hat die MRT ihr gegenüber mehrere Vorteile. Die Kontrastauflösung zum gesunden Hirngewebe ist besser als bei einer CT, multiplanare Abbildungen ermöglichen eine genauere Darstellung der Hirnareale und das Fehlen knocheninduzierter Artefakte, wie sie in der CT zu beobachten sind, führen nicht zu einer Beeinträchtigung (24). Schellinger et al. beobachteten außerdem eine bessere Kontrastmittel-Anreicherung (Enhancement) der Metastasen bei einer Kontrastmittel-MRT verglichen zur Kontrastmittel-CT (55).

Die schneller durchführbare und breitflächiger vorhandene Computertomographie wird heutzutage in der Diagnostik von Hirnmetastasen bei akuten Symptomen notfallmäßig angewendet, um Differenzialdiagnosen wie Hirnblutungen schnell erkennen und therapieren zu können. Tumoren und Blutungen können gut abgegrenzt werden; eine Kontrastmittelgabe ermöglicht in manchen Fällen genauere Diagnosen (56). Des Weiteren wird sie bei MRT-Kontraindikationen angewendet. Dies können das Tragen von Gegenständen sein, die vom starken Magnetfeld beeinflusst werden wie manche Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallimplantate oder Insulinpumpen. Bei

einer Klaustrophobie kann potenziell auch eine kürzer andauernde Computertomographie eingesetzt werden (57,58).

MRT-Kontrastmittel (MRT-KM) erhöht die Nachweisrate von kleinen Läsionen und ermöglicht eine Aussage zur Bluthirnschranke. Diese ist normalerweise noch dichter und selektiver als die Blutliquorschranke durch die Anwesenheit von Tight Junctions und dem Fehlen von Fenestrierungen. Polare Substanzen und Moleküle größer als 200 Dalton, wie Kontrastmittel, können eine intakte Bluthirnschranke nicht passieren (59). Zhang et al. fanden heraus, dass die murine Bluthirnschranke bei der Metastasen-Bildung und bei Metastasen bis 0,5 mm Durchmesser intakt ist. Dort gibt es keine Neoangiogenese und folglich keine Kontrastmittelanreicherung. Bei 70 % der Metastasen über 0,5 mm Durchmesser ist die Bluthirnschranke beschädigt und Kontrastmittel reichert sich in der Metastase an (12,60). Eine T1-gewichtete MRT mit Kontrastmittel ist somit optimal für die Diagnose von bereits kleinen Hirnmetastasen. Bei ausschließlich angio-kooptiven Metastasen, bei denen die Blut-Hirn Schranke nicht beschädigt ist, kann eine Anreicherung des Kontrastmittels fehlen, dort sind spezielle Kontrastmittel von Nutzen (61). Ein T1-gewichtetes Bild ohne KM zeigt die Läsion häufig nur indirekt durch die hypointense, signalarme Darstellung des perifokalen Ödems und der Verlagerung der Hirnstruktur. Das T2-gewichtete Bild bildet die Metastase und vor allem das Ödem als hyperintense, signalreiche Zone ab (12). Die Neovaskularisation von Metastasen führt auch zu einem Anstieg des regionalen Blutvolumens und einem langsameren Blutfluss in der Hirnmetastase. Diese Veränderung der Hämodynamik kann beispielsweise mit der quantitativen MR-Perfusion erfasst werden (24,62). Die MR-Perfusion gehört zu den erweiterten MRT-Diagnostiken, die über das Maß an anatomischen Aufnahmen hinaus auch die Physiologie, den Metabolismus und die Funktion von Tumorgewebe bewerten können (63).

1.2.4.2 Funktionsweise der MRT

Die theoretischen und experimentellen Grundlagen zur Kernresonanz wurden in den 1940er Jahren geschaffen. Mit der Entwicklung von leistungsfähigen Computern Anfang der 1970er Jahre und der Möglichkeit der räumlichen Codierung mittels

Magnetfeldgradienten gelang es, dieses Prinzip für die bildgebende Diagnostik zu nutzen (64).

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren in der Medizin, bei welchem keine Strahlenbelastung entsteht. Sie macht sich stattdessen sehr starke Magnetfelder und Radiowellen zu Nutze.

Im menschlichen Körper gibt es viele Wasserstoffatome, die jeweils aus einem Proton aufgebaut sind. Sie besitzen alle die besondere Eigenschaft des Kernspins. Dieser entspricht einer schnellen Rotation des Wasserstoffkerns um die eigene Achse. Da die positive Ladung im Proton inhomogen verteilt ist, erzeugt die Rotation der Ladung ein schwaches Magnetfeld (64). Der Kernspintomograph ist eine Röhre, die ein sehr starkes Magnetfeld produziert, und in die eine Person hineingefahren wird. Während der Untersuchung richten sich die Wasserstoffatome im Körper entlang des starken Magnetfeldes aus. Anschließend wird ein Radiowellen-Impuls zugeschaltet, der die Wasserstoffatome bei einer bestimmten Frequenz aus ihrer Bahn lenkt und sie etwas Energie aufnehmen lässt. Werden die Radiowellen wieder abgeschaltet, kommen die Wasserstoffatome in ihre ursprüngliche Position zurück; die aufgenommene Energie wird frei. Diese Energieabgabe wird aufgezeichnet und ein Computerprogramm berechnet daraus Bilder. Wasserreiches Gewebe bildet einen starken Kontrast zu fetthaltigem, wasserarmem Gewebe, wodurch unterschiedliche Gewebe voneinander abgegrenzt werden können (57). Generell kann gesagt werden, dass hyperintense Strukturen sich hell vom umliegenden Gewebe abheben, wohingegen hypointense Strukturen dunkler sind als ihre Umgebung (57).

Gadolinium-haltiges Kontrastmittel ist das am häufigsten benutzte Kontrastmittel bei der MRT und stellt Gefäßabnormalitäten gut dar. Es wird intravenös appliziert und breitet sich über das Blut schnell im Körper aus. Es ermöglicht, blutreiche Gewebe in der T1-Sequenz besser zu sehen, wie zum Beispiel Tumoren, die vermehrt neue Blutgefäße bilden und eine geschädigte Bluthirnschranke aufweisen.

Gadolinium-haltiges KM kann die geschädigte Bluthirnschranke passieren. Das KM wird innerhalb von Stunden über die Niere wieder ausgeschieden (57). Bei Gadolinium handelt es sich um ein Metall, das in freier Form toxisch für den Menschen ist. Deshalb ist es für die intravenöse Gabe an einen Chelatbildner fixiert und kann dabei in linearer

oder zyklischer Form vorliegen (65). In vorangegangenen Studien wurde nachgewiesen, dass sich manche Gadolinium-haltigen KM im Gehirn und in der Niere ablagern können. Die Langzeitrisiken sind bisher nicht bekannt. Dennoch wurden die Gadolinium-haltigen KM mit linearer Molekülstruktur 2018 bis auf wenige Ausnahmen in Deutschland vom Markt genommen. Für die stabileren makrozyklischen Gadolinium-haltigen KM gibt es keine Beschränkungen (57).

1.2.4.3 Metastasen-Morphologie in der MRT

Hirnmetastasen präsentieren sich bei einer KM-MRT häufig als runde, kontrastmittelaufnehmende Hirnläsionen. Im Gegensatz zu Gliomen, die in das Parenchym infiltrieren, sind Hirnmetastasen generell schärfer begrenzt (28). Die Metastasen fallen jedoch durch ihre Heterogenität auf. So wurden in vorangegangenen Studien vor allem die Anzahl, das perifokale Begleitödem, das potentielle nekrotische Areal und die damit einhergehende Ringstruktur, die solide Kontrastmittelanreicherung und die mögliche Einblutung untersucht (52,64,66).

Das perifokale Begleitödem trägt zum Nachweis von Hirnmetastasen bei, auch wenn dieses unspezifisch ist (24). Kazner et al. unterteilten 1975 das perifokale Ödem in drei Grade. Grad 1 bedeutet ein Ödemsaum von bis zu 2 cm, Grad 2 eine Ausdehnung bis maximal auf die halbe Großhirnhemisphäre, Grad 3 eine noch größere Ausdehnung (67). Keulers fügte 1986 den Grad 0 hinzu, der für das Fehlen eines Ödems steht, nachdem bei seiner Recherche 15 % der Hirnmetastasen kein Ödem aufwiesen. 36 % der Hirnmetastasen entsprachen in seiner Studie dem Grad 1, 26 % dem Grad 2 und 23 % dem Grad 3. Mit zunehmendem Metastasen-Durchmesser traten höhere Ödem-Grade immer häufiger auf. Sehr kleine Metastasen unter 1 cm Durchmesser hatten zumeist entweder kein oder nur ein umschriebenes Ödem.

Die Anzahl der Ringstrukturen bei Hirnmetastasen stieg mit zunehmendem Metastasen-Durchmesser. So hatten nur 18 % der unter 1 cm großen Metastasen eine KM-anreichernde Ringstruktur bei Keulers, bei Metastasen über 3 cm Durchmesser waren es 84 %, unabhängig vom Primärtumor (52). Ob die Ringstruktur eine Bedeutung für die Symptomatik und Therapie von Hirnmetastasen hat, ist bislang noch nicht geklärt.

Des Weiteren findet sich ein Kontrastmittel-Enhancement der Hirnmetastasen nach Kontrastmittelgabe bei 87,5 % der Betroffenen, weshalb das Enhancement auch als charakteristisch, wenngleich nicht zwingend erforderlich angesehen werden kann (52). Tumorale Einblutungen im Gehirn sind abhängig von der Art des Tumors und der Krankengeschichte der Betroffenen (70 % der Hämorrhagien treten bei Betroffenen mit akuter Symptomatik bei chronisch-neurologischer Erkrankung auf) (68). Hirnmetastasen, die häufig einbluten, sind Melanome. In 50 % der Fälle bluteten diese bei Kondziolka et al. (68) und in 58.6 % bei Bette et al. ein (66). Deutlich seltener bluteten Adenokarzinome, anaplastische Karzinome und Plattenepithelkarzinome ein (68).

1.2.4.4 Lage im Gehirn

Die Lageverteilung der Metastasen, bedingt durch die hämatogene Metastasierung, ist ungefähr proportional zum Blutfluss der jeweiligen Hirnregionen. Die kleinen Tumorzellembolien verhalten sich wie Thromboembolien. Das erklärt, weshalb sich Hirnmetastasen vorzugsweise an den „Wasserscheiden“ des Gehirns ansiedeln (69). Bei Keulers waren von den 210 ausgewerteten Hirnmetastasen 71 % im Großhirn, 18 % im Kleinhirn und 1 % im Hirnstamm. Meist befinden sich die Metastasen an der Rinden-Mark Grenzregion (52).

Delattre et al. wiesen außerdem auf die bemerkenswert hohe Inzidenz an infratentorialen Metastasen bei gastrointestinalen und pelvischen Tumoren hin, obwohl dieser Hirnabschnitt nur 15 % des Gesamthirnvolumens ausmacht (69). Seltene Orte einer intrazerebralen Metastasierung sind die Hypophyse, der Plexus choroideus und die Glandula pinealis (12).

Das Auftreten von Metastasen wird als synchron bezeichnet, wenn die Metastasen zeitgleich zum Primärtumor diagnostiziert werden oder zur Erstdiagnose der Tumorerkrankung führen und metachron, wenn bereits der Primärtumor diagnostiziert wurde (70).

1.2.5 Therapie

Die wesentlichen Therapiemöglichkeiten bei Hirnmetastasen umfassen die chirurgische Resektion, die stereotaktische Radiochirurgie, die Ganzhirnbestrahlung und die medikamentöse Therapie. Bei dem therapeutischen Entschluss müssen die prognostischen Faktoren berücksichtigt werden (38). Eine kurative Therapie war lange Zeit nicht möglich (70) und ist heutzutage immer noch nicht die Regel. Die Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden vorgestellt.

1.2.5.1 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie von Hirnmetastasen enthält eine antiödematöse Therapie mit Kortikosteroiden. Dexamethason ist das Mittel der Wahl, wegen der minimalen mineralokortikoiden Effekte. Seine lange Halbwertszeit ermöglicht es, Dexamethason nur zweimal täglich einzunehmen, meistens zwischen 4 - 8 mg / Tag oral oder intravenös. Bei stärksten Kopfschmerzen oder Somnolenz können um die 16 mg gegeben werden. Ausnahmsweise können bis zu 100 mg / Tag verabreicht werden (12,26).

Bei epileptischen Anfällen ist eine antiepileptische Medikation indiziert. Konventionell wird diese mit Phenytoin durchgeführt, da es sich rasch aufdosieren lässt und notfalls auch parenteral gegeben werden kann. Außerdem löst Phenytoin seltener als Carbamazepin eine Granulozytopenie aus, die bei einer zusätzlichen Chemotherapie unerwünscht wäre. Die Langzeitwirkungen von Phenytoin werden von den Betroffenen in der Regel nicht mehr erlebt (12). Ein Nachteil von Phenytoin ist die Interaktion mit anderen Pharmaka, zum Beispiel während einer medikamentösen Tumorthherapie. Deshalb werden immer häufiger neue Antikonvulsiva, wie Levetiracetam, Lamotrigin und Gabapentin verschrieben (38). Prophylaktische Antikonvulsiva sind nicht indiziert, da sie nach einer randomisierten Studie von 1996 und weiteren retrospektiven Studien keinen Mehrwert aufweisen (71,72).

1.2.5.2 Neurochirurgie

Bis in die 1990er Jahre wurde die Rolle der neurochirurgischen Resektion gegenüber der Ganzhirnbestrahlung bei singulären Hirnmetastasen angefochten. Heute ist die chirurgische Resektion die initiale Therapie der Wahl bei symptomatischen und solitären oder singulären Metastasen (26,73). Die chirurgische Resektion einer singulären Hirnmetastase mit nachfolgender Ganzhirnbestrahlung verbessert das mediane Überleben um 6 bis 9 Monate, verglichen mit einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung (38), und sollte nach Klasse 1 Evidenz bei singulären, chirurgisch erreichbaren Hirnmetastasen bei Betroffenen im guten Allgemeinzustand zusätzlich zur Bestrahlung erfolgen (73).

Die Vorteile gegenüber der Ganzhirnbestrahlung und der stereotaktischen Radiochirurgie sind vielfältig: Erstens gibt es die Möglichkeit, eine histologische Diagnose zu stellen. Diese ist wichtig, weil immer noch 5 % - 11 % der Personen mit singulärer Hirnläsion und systemischen Tumorerkrankungen Läsionen haben, die keine Hirnmetastasen sind. Zweitens lindert die Chirurgie schnell die Symptome, indem sie den intrakraniellen Druck senkt und die Ursache des Ödems beseitigt. Drittens können im Gegensatz zur Radiochirurgie auch große Tumoren entfernt werden (41).

1.2.5.3 Stereotaktische Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery SRS) wurde erstmals 1951 in Schweden angewendet (74). Eine hohe Strahlendosis (durchschnittlich 20 Gy) wird dabei mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife fokussiert auf die Hirnmetastase gerichtet ohne umliegendes Gewebe zu verletzen. Im Gegensatz zu den primären malignen Hirntumoren sind Hirnmetastasen ideale Ziele der nicht-invasiven SRS, denn sie sind klein, rund und minimalinvasiv und haben ein KM-aufnehmendes Gewebe (26). Die SRS wird somit vorrangig bei Betroffenen mit ein bis vier Hirnmetastasen unter 3 cm Durchmesser und einem KPS-Score über 70 angewendet (75). Sie kann auch bei Rezidiv-Metastasen oder als Alternative zur Operation angeboten werden, sofern die singuläre Metastase unter 3 cm groß ist und es keine Mittellinienverlagerung gibt (38). Vorteile sind unter anderem die ambulante Durchführbarkeit oder gegebenenfalls der kurze Krankenhausaufenthalt ohne operativer Morbidität,

sowie das Erreichen von tiefer gelegenen Metastasen (38).

Das 2018 erschienene systematische Review von Fuentes et al. beschreibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität zwischen der chirurgischen Resektion und der SRS bei singulären oder solitären Hirnmetastasen (76). Die Rolle der SRS bei der post-operativen Bestrahlung der Resektionshöhle wird erst seit kurzem untersucht. Üblicherweise wird postoperativ eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. 2017 kamen Lamba et al. zu dem Schluss, dass die SRS als Alternative angesehen werden könnte, da das Gesamtüberleben und die Kontrollrate vergleichbar sind zur Ganzhirnbestrahlung (77).

Mehrere randomisierte Studien vergleichen die Therapieerfolge der SRS mit denen der Ganzhirnbestrahlung (75,78–80). Ein systematisches Review zeigte keinen Überlebensunterschied zwischen SRS allein und Ganzhirnbestrahlung allein bei multiplen Hirnmetastasen, aber bei singulären ist die SRS von Vorteil. Eine adjuvante SRS bei einer Ganzhirnbestrahlung verbesserte signifikant die lokale Kontrolle (78). Die Erwägung, die SRS als Erstlinientherapie anzuwenden bei einer Oligometastasierung mit weniger als vier Hirnmetastasen und die Ganzhirnbestrahlung erst bei Nichtansprechen oder Rezidiven zum Einsatz kommen zu lassen, wird diskutiert (79,81).

Die letzte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2014 empfiehlt weiterhin, die Radiochirurgie der Ganzhirnbestrahlung bei dem Vorliegen von 2 - 4 Hirnmetastasen vorzuziehen. Gründe hierfür sind die geringere Neurotoxizität, die kürzere Behandlungsdauer und die höhere lokale Kontrollrate laut der Leitlinie (38). Eine aktualisierte Leitlinie ist zum derzeitigen Stand dieser Studie noch nicht erschienen.

1.2.5.4 Ganzhirnbestrahlung

Die Ganzhirnbestrahlung oder auch Whole-Brain Radiation Therapy (WBRT) wurde erstmals 1954 für die Therapie von Hirnmetastasen beschrieben (82). Es ist die effektivste und etablierteste palliative Therapie bei multiplen Hirnmetastasen oder schlechtem Allgemeinzustand (83,84). Sie wird aber auch adjuvant nach einer

Resektion oder Radiochirurgie angewendet, um einem Rezidiv vorzubeugen oder bis dato nicht nachweisbare Läsionen zu erreichen. So verbessert die adjuvante WBRT nach chirurgischer Resektion einer Metastase die lokale und breitflächige Tumorkontrolle im Vergleich zu einer ausschließlich neurochirurgischen Entfernung (85).

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wird sie außerdem prophylaktisch auch bei fehlendem Nachweis von Metastasen eingesetzt, da das Auftreten von Hirnmetastasen dadurch deutlich reduziert und das Gesamtüberleben verlängert wird (38,86,87). Eine Studie aus dem Jahr 2018 kam zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Bestrahlung auch bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom Vorteile hätte (88). Die deutsche Gesellschaft für Radioonkologie rät zur individuellen Entscheidung für jede zu behandelnde Person, da das Nutzen-Risiko-Profil nicht so eindeutig ist wie bei dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (89).

Die Anwendung der WBRT wird den Bedürfnissen der Person speziell angepasst. Ein verbreitetes Verfahren ist die Bestrahlung mit 30 – 36 Gy in 3 Gy-Einzelfraktionen bei fünf Fraktionen pro Woche (38).

Aktuell ist die Verbesserung der neurologischen Symptomatik immer noch ein Hauptziel der WBRT. Ob das Gesamtüberleben durch die WBRT verlängert wird, ist weiterhin strittig (90–92). Bei Kalkanis et al. zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen einer chirurgischen Resektion mit und ohne WBRT (85). Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beziffert eine 3 bis 6 monatige mediane Überlebenszeit nach einer Ganzhirnbestrahlung verglichen zu einer zweimonatigen Überlebenszeit bei rein supportiver Therapie (38). Diese geringen Überlebensunterschiede ließen Kalkanis et al. schlussfolgern, in zukünftigen Studien den Fokus eher auf die Lebensqualität und den Funktionsstatus der Person als auf das Gesamtüberleben zu legen (85).

Der größte Nachteil an Bestrahlungstherapien wie der WBRT oder SRS, ist die Schädigung von gesundem Hirngewebe durch die Strahlung. Akute Nebenwirkungen sind trockene Haut, Haarverlust, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hirnödem, Otitis Media und Müdigkeit. Ein „Somnolenz Syndrom“ kann 1 bis 4 Monate nach Bestrahlung auftreten mit verstärkter Fatigue.

Spätschäden sind gefährlicher und beinhalten die Strahlungsnekrose, eine kortikale Atrophie, eine Leukenzephalopathie oder eine Ventrikulomegalie (41). Bis zu 11 % der

Betroffenen mit diagnostischen Spätfolgen haben klinische Begleiterscheinungen wie Erinnerungsverlust, Demenz, Harninkontinenz und Gangunsicherheit (26). Die Neurotoxizität der Behandlung bei der SRS verglichen zur WBRT ist umstritten. Khan et al. fanden in ihrer Studie eine äquivalente Neurotoxizität der beiden Therapien (78), wohingegen Lamba et al. geringere kognitive Nebenwirkungen bei der SRS für wahrscheinlich hielten (77).

1.2.5.5 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Tumortherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine zunehmend wichtigere Rolle, vor allem die Verordnung molekular zielgerichteter Substanzen und Immunmodulatoren (38,93). Diese sind bei manchen Tumorarten die Therapiemethode der ersten Wahl. Insbesondere bei HER2/neu positiven Mammakarzinomen, malignen Melanomen mit BRAF-Mutationen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit EGFR- oder EML4/ALK-Mutationen ist eine medikamentöse Therapie häufig Teil des Therapiekonzeptes (11,38).

Bei disseminierten Krebserkrankungen ist die Chemotherapie mit Zytostatika eine Standardbehandlung, die das Wachstum der Zellen blockiert und die Zellteilung verhindert (94). Dennoch ist der Effekt bei Hirnmetastasen derzeit limitiert (11). Die Gründe hierfür sind multipel: So stellt die dichte Bluthirnschranke ein Hindernis für die Medikamente dar, die das Zielgewebe in nur geringen Mengen erreichen. Viele Chemotherapeutika sind polar und größer als Gadolinium-haltiges Kontrastmittel, weshalb dieses eine leicht geschädigte Bluthirnschranke passieren kann und zu einem Enhancement führt, das Chemotherapeutikum jedoch nicht. Außerdem befinden sich in der Schranke so genannte Efflux Pumpen, wie P-Glykoprotein oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), die Medikamente aus dem Hirngewebe wieder heraustransportieren (43,95). Höhere Antwortraten sind bei naiven Betroffenen ohne vorherige Chemotherapie zu beobachten. Dieses könnte durch die Hypothese der chemoresistenten Tumorzellen erklärt werden, die nach einer systemischen Chemotherapie in das Gehirn metastasieren und dort resistent gegenüber Zytostatika sind (96).

Derzeit wird häufig eine adjuvante Chemotherapie nach chirurgischer Resektion oder Ganzhirnbestrahlung eingeleitet. Studien zeigen kontroverse Ergebnisse bezüglich ihrer Effektivität (47,96). Tian et al. zeigten eine verbesserte Antwortrate der WBRT bei adjuvanter Gabe von Temozolamid bei Hirnmetastasen vom nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, nicht jedoch bei Brustkrebsmetastasen. Die toxischen Nebenwirkungen, an denen viele Betroffene leiden, stellen eine weitere Herausforderung dar (97).

Ein immer besseres Verständnis der Bluthirnschranke führt jedoch zu neuen therapeutischen Ansätzen. So haben unterschiedliche Tumortypen und Subtypen unterschiedliche P-Glykoprotein Expressionen und führen wahrscheinlich zu unterschiedlich starken Schädigungen der Bluthirnschranke. Zum Beispiel scheinen Metastasen bei Triple negativem Brustkrebs eine größere Schrankenstörung aufzuweisen als Her2/neu positive Brustkrebsmetastasen (98), und Metastasen von Lungentumoren sowie von Melanomen scheinen eine geringe P-Glykoprotein Expression zu haben (43), was zu unterschiedlichem Therapieansprechen führen könnte und die medikamentöse Therapie in Zukunft verändern wird.

Ein interdisziplinäres Zusammenwirken der Neurochirurgie, der Strahlenbehandlung sowie der medikamentösen Tumorthherapie ist wichtig und kann die Symptomatik und Prognose der Betroffenen verbessern (70).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Prätherapeutische Identifizierung des genetischen oder pathohistologischen Musters einer Metastase führen zu einer effektiveren, personalisierten und zielführenden Therapie. Diese Arbeit legt ihren Schwerpunkt auf die morphologischen Charakteristika von Hirnmetastasen in KM-MRT-Untersuchungen und deren mögliche Korrelation mit prognostischen und histologischen Eigenschaften.

Die heutigen Spezialdiagnostiken der MRT wie die Perfusions-MRT, die Diffusions-MRT oder die MR-Spektroskopie, bieten qualitativ hochwertige Bilder (63). In vorangegangenen Studien wurde deren Mehrwert bei der Diagnostik von Hirntumoren oder Hirnmetastasen untersucht (99–101). Diese komplexen Methoden der MRT sind jedoch nicht in jedem Krankenhaus verfügbar, sie sind kostenintensiv und die Studien haben zum Teil gegensätzliche Ergebnisse erzielt.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Verwendung von einfacheren, breit verfügbaren Standard-MRT-Sequenzen, um bildmorphologisch unterschiedliche Subtypen von Hirnmetastasen anhand zuvor festgelegter Parameter zu identifizieren. Diese Subtypen sollen retrospektiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Art des Primärtumors verglichen werden. Mit der Studie soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den definierten Subtypen im MRT und dem Gesamtüberleben der Betroffenen gibt. Dafür wird versucht zu beweisen, dass das Gesamtüberleben bei allen Subtypen gleich ist. Falls diese Nullhypothese H_0 falsifizierbar ist, gäbe es eine Grundlage für die weiterführende Erforschung der Unterschiede dieser Subtypen beispielsweise bezüglich der molekularpathologischen Eigenschaften.

Weiterführend könnte die Arbeit beitragen, personalisierte therapeutische Pfade festzulegen, um den Betroffenen die besten Überlebenschancen zu ermöglichen und den Therapiestart zu beschleunigen.

2 Material und Methoden

2.1 Vorgehen und Studiendesign

Die Identifizierung von bildmorphologischen Subtypen von Hirnmetastasen anhand von MRT-Aufnahmen und deren Bedeutung für das Gesamtüberleben sind durch eine retrospektive Studie erfolgt. Anhand der Kontrastmittel (KM)-MRT-Bilder wurden repetitive Bildcharakteristika von Hirnmetastasen ermittelt, die zur Gruppenunterteilung herangezogen wurden. Innerhalb dieser Gruppen wurde anschließend die Korrelation zu der Herkunft des Primärtumors und zu der medianen Überlebenszeit untersucht.

Die MRT-Aufnahmen wurden zunächst mit Hilfe des Programms „Syngo Studio Imaging“ evaluiert und die erhobenen Daten und Parameter in anonymisierter Form in das Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft Excel“ übertragen. Die Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software „Stata“ in der Version 14.0.

Für diese retrospektive Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg (Nr. 19-1333-104) vor.

2.2 Betroffenenrekrutierung

Es wurden alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „Hirnmetastase“ von 2004 bis 2017 erfasst, für die im Bildarchiv („Picture Archiving and Communication Systems PACS“) des Universitätsklinikums Regensburg mindestens eine Kontrastmittel-MRT-Aufnahme des Schädels mit erfasster Hirnmetastase abgespeichert war. Hierfür wurde das Radiologieinformationssystem (RIS) des Klinikums mit Hilfe des Suchbegriffs „Hirnmetastase“ in der Freitextsuche durchsucht und die ermittelten Patientinnen und Patienten im PACS eingegeben, um das Vorhandensein eines für die Studie geeigneten Kontrastmittel-MRT-Bildes des Schädels zu überprüfen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien in die hier vorgelegte Arbeit bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen des Schädels waren wie folgt:

- Eine magnetresonanztomographische Darstellung des Gehirns mit ausreichender Qualität und mindestens einer dargestellten intrazerebral gelegenen Metastase.
- Das Vorhandensein von Kontrastmittelangehobenen Sequenzen bei der MRT, als 2D T1-KM-Bild in mindestens einer Schnittebene oder als 3D Sequenz mit gegebenenfalls multiplanaren Rekonstruktionen (MPR-Bild).
- Das Vorhandensein von einer nativen T1-gewichteten, einer T2-Stern oder einer Flash Sequenz zur Beurteilung einer möglichen Einblutung.
- Das Vorhandensein von T2-gewichteten / Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR-)Sequenzen zur Abschätzung des perifokalen Ödems.
- Eine stattgefundene Bildgebung vor dem operativen Eingriff (Biopsieentnahme oder Tumorextraktion) bzw. im Stadium des Rezidivs.

Auf Grund der Fragestellung und Zielsetzung wurden folgende Kriterien als Ausschlusskriterien gewertet:

- Primäre Hirntumoren.
- Orbitametastasen.
- Knochenmetastasen.
- Eine isolierte Meningeosis Carcinomatosa jeweils ohne identifizierbare Metastase im Hirnparenchym.
- Ausschließlich postoperative Bildgebung.
- Alleinige CT-Bildgebung.
- MRT-Aufnahme mit fehlender Kontrastmittelgabe.

2.4 Datenerhebung

Die zu erfassenden Daten für die Primärerhebung wurden im Vorhinein während der Zielsetzung der Arbeit festgelegt und umfassten bildmorphologische Charakteristika, die aus anderen Studien bereits etabliert wurden. Dazu gehörten die Größe, die Ausdehnung des perifokalen Ödems, der Grad der Einblutung und das Vorhandensein einer Nekrose. Hinzu wurden Eigenschaften des Kontrastmittel-anreichernden Metastasen-Anteils in der MRT-Aufnahme genommen, um die Metastasen-Parenchym Übergangszone bildmorphologisch näher zu charakterisieren, auf die in dieser Arbeit der Fokus gelegt wurde.

Die erfassten Begleitvariablen der MRT-Diagnostiken beinhalteten das Datum der präoperativen MRT, die die auszuwertende Hirnmetastase zeigte, die Anzahl der Hirnmetastasen insgesamt, wobei bei $n \geq 6$ Metastasen dieser Befund als multipel metastasiert gewertet und nicht die genaue Anzahl vermerkt wurde.

Wenn möglich wurde immer die größte Hirnmetastase ohne formverändernde Einblutung ausgewertet. Es wurden der größte Durchmesser, sowie ein potenziell vorhandenes nekrotisches Areal oder eine Hämorrhagie ermittelt. Die Einblutung wurde anhand der T2-Stern Sequenz eingeschätzt. Wenn diese fehlte, wurde die T1-Sequenz ohne KM zur Hilfe genommen. Das perifokale Ödem wurde in zwei Grade anhand des T2 / FLAIR-Bildes unterteilt, wobei viel Ödem mehr als einmal dem Durchmesser der untersuchten Metastase und wenig Ödem einer Breite kleiner als dem Durchmesser der Metastase entsprach.

Des Weiteren wurde der Kontrastmittel-anreichernde Teil der Hirnmetastase hinsichtlich der Schärfe ihres Randes in diffus und scharf begrenzt zum Umfeld unterteilt. In der Kombination dieser Parameter konnten die Hirnmetastasen jeweils einer der vier folgenden Mustertypen zugeordnet werden:

Subtyp *Halo*: Kräftig, homogen KM-anreichernder Saum mit scharfer Begrenzung und großer zentraler Nekrose (Abbildungen 1 und 2).

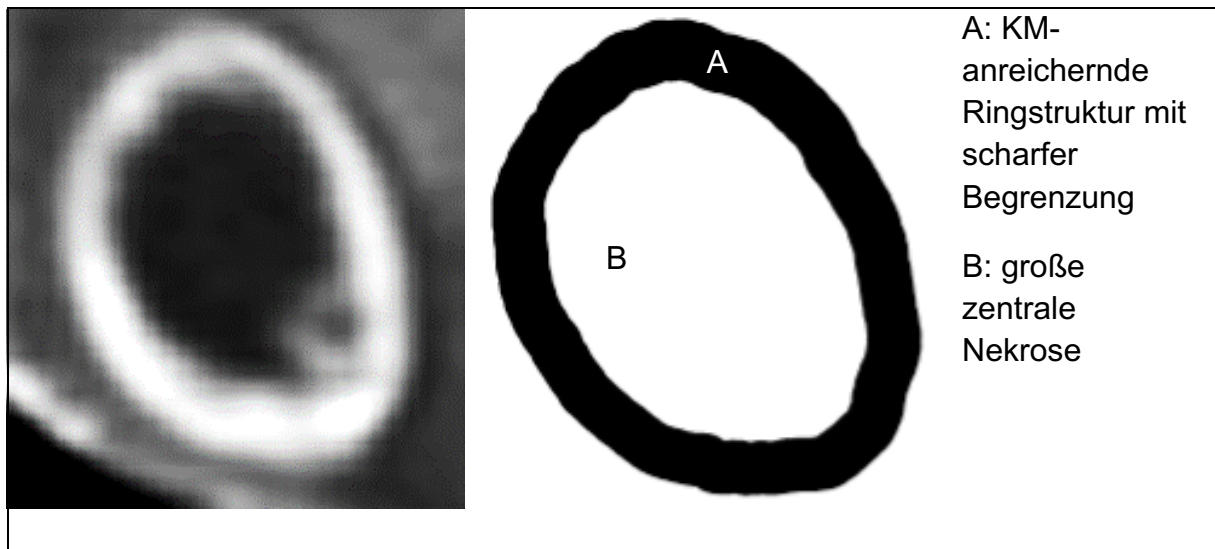


Abbildung 1: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Halo" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102))

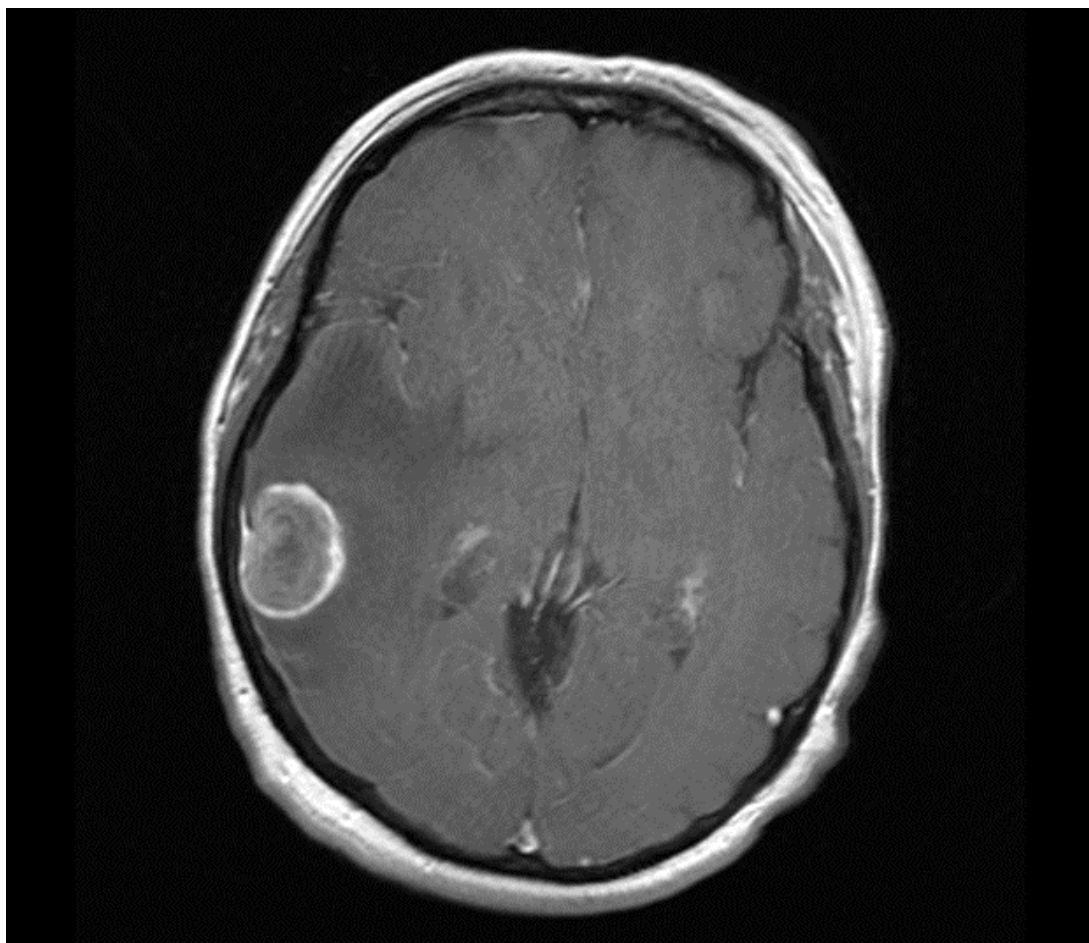


Abbildung 2: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Halo" (Universitätsklinikum Regensburg)

Subtyp *Solid Displacing*: Scharf begrenzter Rand, vollständig, wenig anreichernder Tumor und eventuelles Vorhandensein von kleinen nekrotischen Arealen (Abbildungen 3 und 4).

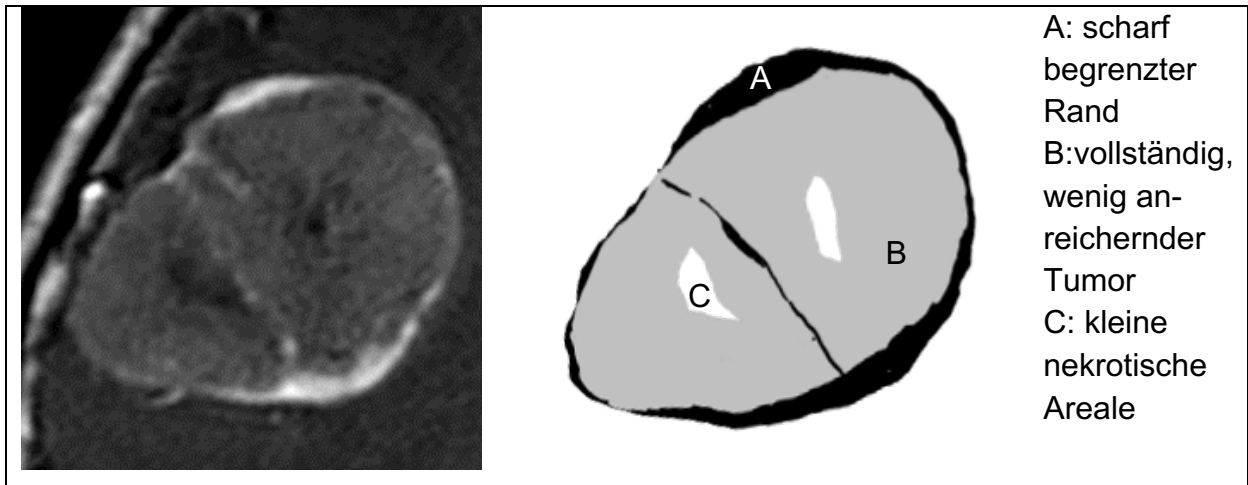


Abbildung 3: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Solid Displacing" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102))

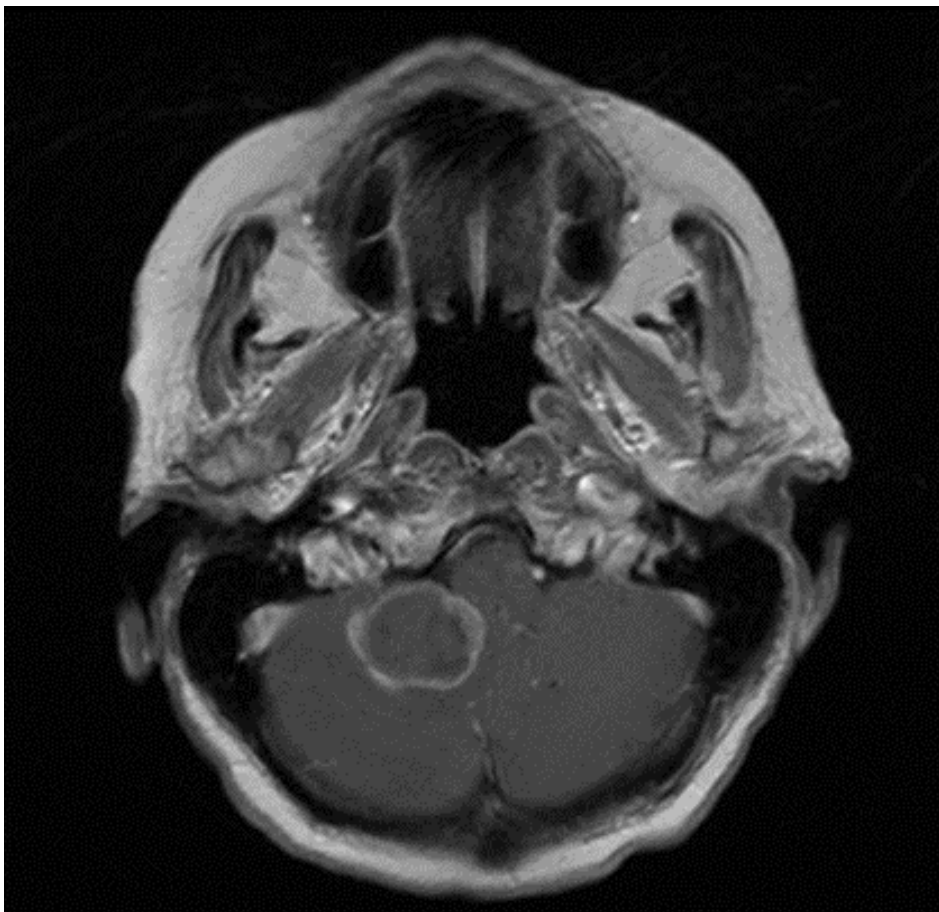


Abbildung 4: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Solid Displacing" (Universitätsklinikum Regensburg)

Subtyp *Breakout*: Diffuser, unscharfer KM-Rand zur Umgebung bei 25 % bis 75 % der Metastasen-Zirkumferenz. Der restliche Anteil ist als glatter Rand zu identifizieren. KM-anreichernde Ausläufer sind erkennbar als Ausdruck einer möglichen Infiltration (Abbildungen 5 und 6).

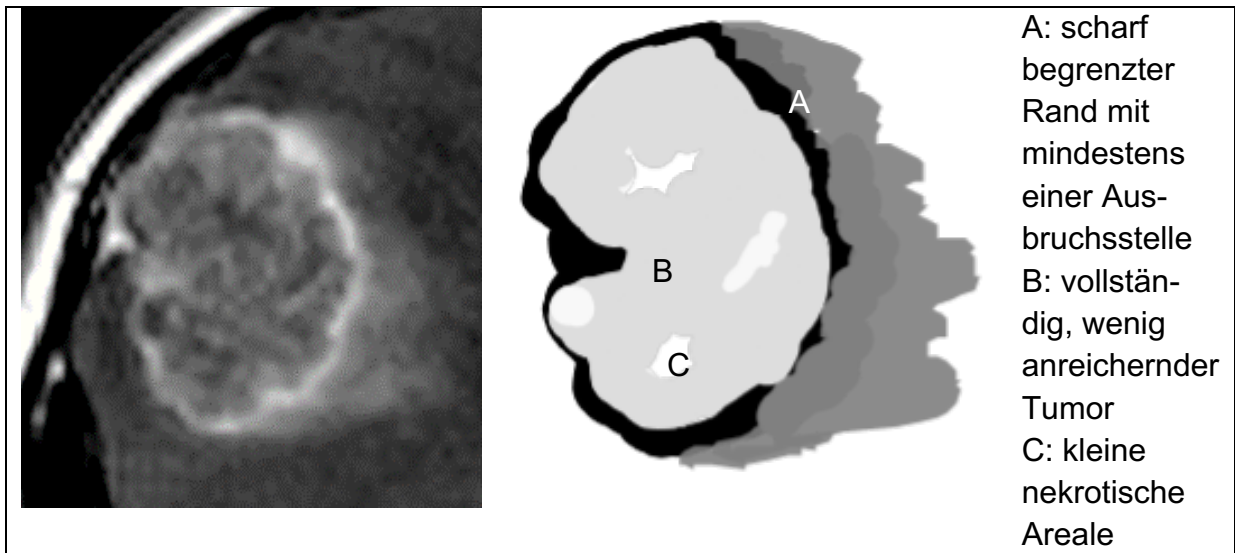


Abbildung 5: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Breakout" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102))

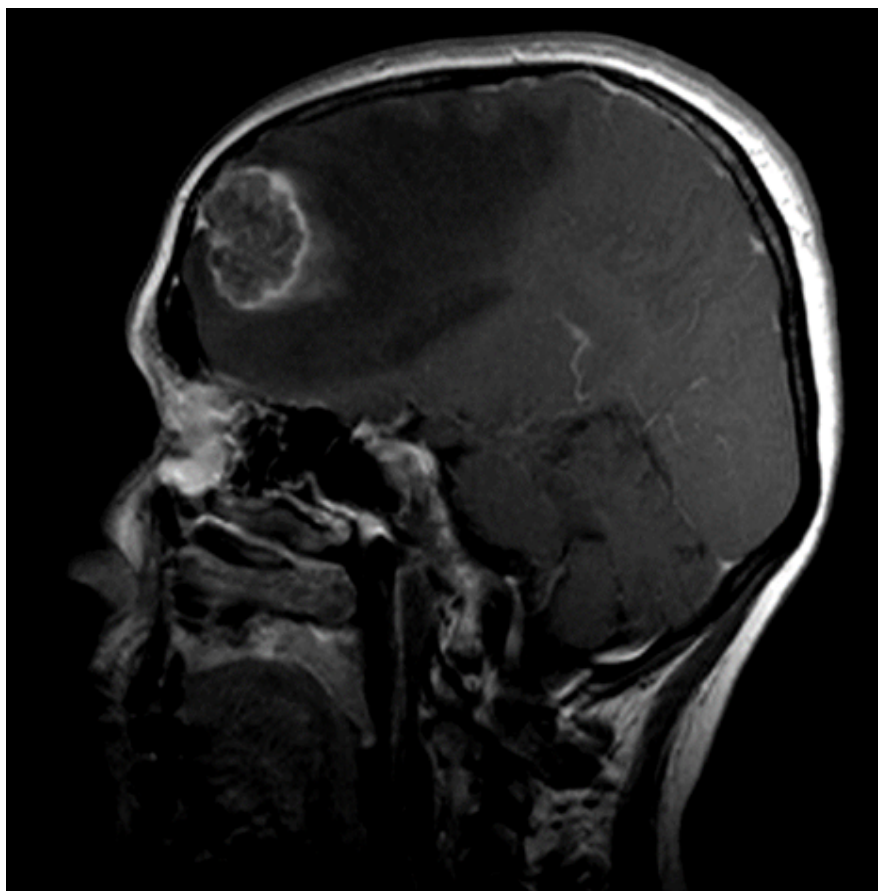


Abbildung 6: T1 se sag KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Breakout" (Universitätsklinikum Regensburg)

Subtyp *Diffuse*: Diffuser, unscharfer KM-Rand zum umgebenden Hirngewebe bei > 75 % der Metastasen-Zirkumferenz als möglicher Ausdruck eines infiltrativen Tumorzustands (Abbildungen 7 und 8).

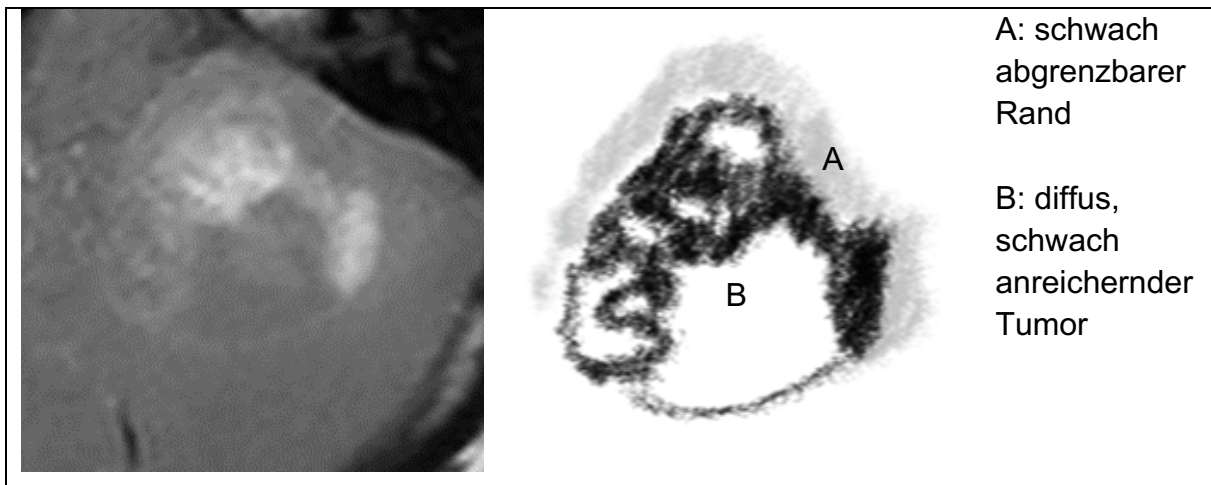


Abbildung 7: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Diffuse" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102))

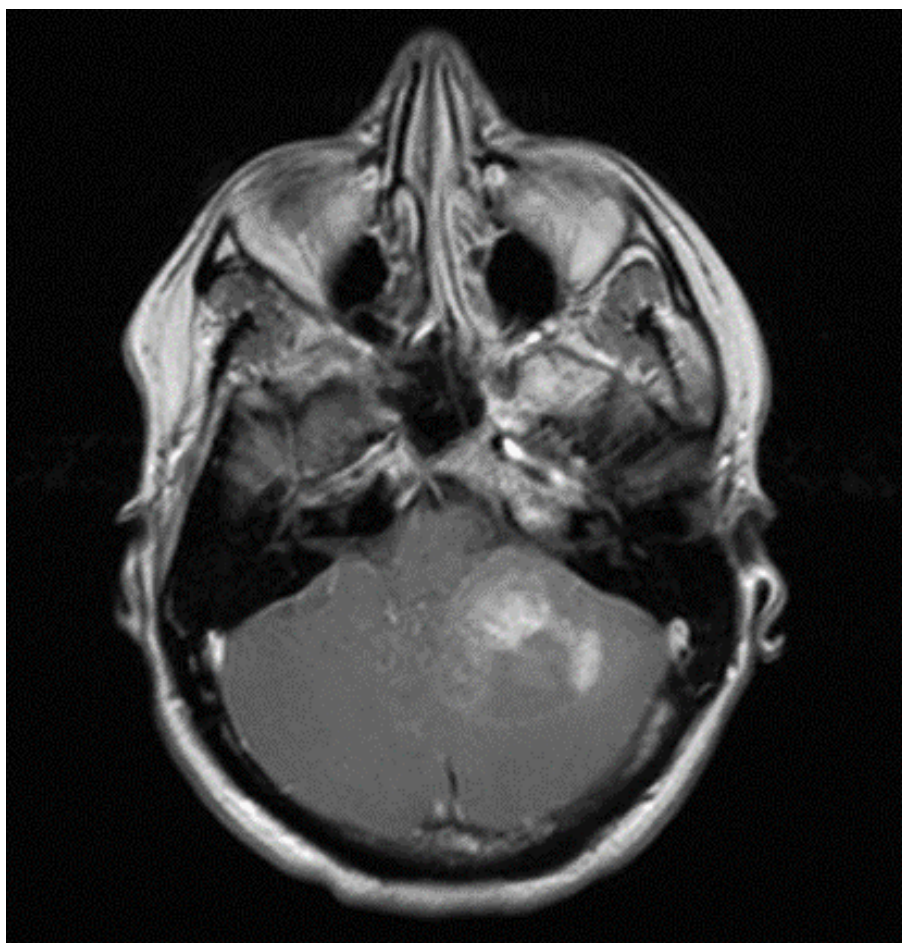


Abbildung 8: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Diffuse" (Universitätsklinikum Regensburg)

In einem nächsten Schritt vor der Auswertung der Daten wurden die vier Subtypen zu einer größeren Unterteilung in *nicht infiltrativ* und *infiltrativ* aufsummiert, wobei die Subtypen *Halo* und *Solid Displacing* als *nicht infiltrativ* gewertet wurden aufgrund der scharfen Begrenzung im KM-MRT-Bild und die Subtypen *Breakout* und *Diffuse* als *infiltrativ* bezogen auf die unscharfen Ränder in der KM-MRT-Aufnahme definiert wurden.

2.5 Ergänzung klinischer Angaben

Ergänzend zur Datenerhebung in der MRT-Diagnostik wurden die klinischen Daten der zugehörigen Betroffenen erhoben. Diese beinhalteten das Geschlecht, das Alter, den KPS-Score, den RPA Index, den Resektionsgrad (komplett, inkomplett oder Biopsieentnahme), den Zeitpunkt der Metastasen-Diagnostik (synchron oder metachron) und den Metastasen-Status (solitär, singulär oder multipel). Außerdem wurden die Überlebenszeiten der Betroffenen mittels des Gesamtüberlebens erfasst, welches der Zeit von der Diagnose bis zum Tod infolge des Tumors oder aus anderem Grund entspricht, sowie der jeweilige Primärtumor. Diese klinischen Angaben wurden dankenswerterweise von Herrn Prof. Dr. med. Martin Proescholdt zur Verfügung gestellt, dem Leiter des Forschungslabors der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Regensburg (Deutschland).

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Statistik-Software „Stata“ in der Version 14.0 durchgeführt.

Statistische Zusammenhänge wurden anhand des Chi²-Tests für zwei nominale Merkmale berechnet, dessen Voraussetzungen in dieser Arbeit gegeben sind ¹.

¹ Voraussetzung für den Chi²-Test sind erwartete Häufigkeiten, die ausreichend groß sein müssen, am besten ≥ 10 . Als nicht ausreichend sind erwartete Häufigkeiten < 1 zu betrachten. Des Weiteren gilt die Voraussetzung einer Nutzung von absoluten, nicht-kumulierten Häufigkeiten für die Berechnung von Chi². Diese Voraussetzungen sind in dieser Arbeit gegeben.

Der Chi²-Wert ist ein Maß für den Zusammenhang von nominalskalierten Merkmalen. Es lässt sich durch diesen Wert jedoch nicht schlussfolgern, wie stark die Beziehung ist und in welche Richtung der Zusammenhang erfolgt. Dieses ermöglicht der Kontingenzkoeffizient von Pearson, ein normierter Wert von Chi².

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit Hilfe des Log-Rang-Tests und des Regressionsmodells von Cox (multivariate Analyse). Der Log-Rang-Test ermöglicht es, die Überlebenszeiten von zwei Gruppen miteinander zu vergleichen. Das Regressionsmodell von Cox ist ein regressionsanalytisches Verfahren zur Modellierung von Überlebenszeiten und wird benutzt, um den simultanen Effekt von mehreren Einflussvariablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen (103). Die Voraussetzungen für die Nutzung der Cox-Regression sind in dieser Studie gegeben ². Der Regressionskoeffizient des Regressionsmodells von Cox entspricht der Hazard Ratio, die einen Quotienten aus den Sterberaten von zwei Gruppen darstellt und als Relatives Risiko gewertet werden kann. Ausschließlich Parameter mit einem p-Wert < 0,05 im univariaten Modell wurden in dem multivariaten Regressionsmodell von Cox beachtet. Dieses bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines gefundenen Unterschieds in zwei Gruppen des univariaten Modells, obwohl dieser Unterschied nicht vorhanden war, < 5 % ist. Somit wurde versucht, die Fehlerwahrscheinlichkeit in dem multivariaten Regressionsmodell von Cox zu verringern.

Die Überlebenszeitkurven wurden anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens erstellt. Eine Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier aus dieser Studie vergleicht die Wahrscheinlichkeit, den Zeitpunkt t mit und ohne infiltrativem Metastasen-Subtyp zu überleben. Eine weitere Überlebenszeitkurve dieser Studie vergleicht die Wahrscheinlichkeit, den Zeitpunkt t mit solitärer, singulärer oder multipler Metastasierung zu überleben. Der Zeitpunkt t wird in Monaten ab der Diagnose der Hirnmetastase angegeben.

Die Kaplan-Meier Kurve ist eine zensierte Überlebenskurve; jeder Todesfall ergibt eine Stufe in der Kurve. Eine Zensierung wird auf der Kurve mit einem senkrechten Strich angegeben und bedeutet, dass eine Person wegen vorzeitigem Ausschluss aus der

² Voraussetzungen für die Cox-Regression ist eine erforderliche Fallzahl von mindestens 10 Fällen pro freie Variable und eine proportionale Hazard Ratio. Unter der Annahme, dass der Einfluss der freien Variablen über die gesamte Untersuchungszeit konstant ist, sind diese Voraussetzungen in dieser Studie gegeben.

Studie, beispielsweise durch mangelnde Nachverfolgung, keine weitere Datenerhebung zuließ. Mit jeder Zensierung nimmt somit die Fallzahl ab, und die Stufenhöhe bei einem Todesfall wird im Verlauf größer. Die Kurve endet bei 0.00, wenn die letzte Person verstorben ist. Falls jedoch die am längsten beobachtete Person zensiert wird, endet die Kurve > 0.00 . Da dieses nur von einem einzigen Fall abhängt, ist somit das Kurvenende von geringer Bedeutung für die Interpretation der Kurve.

Die statistische Signifikanzgrenze wurde bei allen Tests mit $\alpha = 0,05$ (5 %) angenommen.

Die aufgeführten Tabellen und Diagramme wurden mit den Programmen „Microsoft Excel“ und „Stata“ erstellt.

In der Auswertung galt ein Testergebnis als statistisch signifikant bei einem p-Wert $< 0,05$. Dieses bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der gefundene Unterschied entdeckt wurde, obwohl er nicht vorhanden war, $< 5\%$ ist. Die Nullhypothese wird in diesem Fall verworfen. Der p-Wert gibt keine Hinweise auf die Größe und die Relevanz des Effekts.

Die folgende Tabelle (Tabelle 5) gibt eine Übersicht über die untersuchten Variablen und die verwendeten statistischen Tests.

Tabelle 5: Übersicht über die untersuchten Variablen, Merkmalsausprägungen, Skalenniveaus und statistischen Tests (eigene Darstellung)

Variable	Merkmalsausprägungen	Skalenniveau	Statistische Tests
Geschlecht	männlich, weiblich	nominal	deskriptiv (n, %)
Alter bei Diagnose	in Jahren	metrisch	deskriptiv: Mittelwert, Median, Spannweite
KPS-Score	in 10er Schritten von 0 bis 100	ordinal	deskriptiv: Median, Quartile, Spannweite
RPA Index	Klasse 1, 2, 3	nominal	deskriptiv (n, %)
Resektionsstadium	vollständige Resektion, unvollständige Resektion, Biopsie	nominal	deskriptiv (n, %)
Rezidivstatus	Rezidiv, kein Rezidiv	nominal	deskriptiv (n, %)
Diagnosezeitpunkt	synchron, metachron	nominal	deskriptiv (n, %)
Metastasen-Status	solitär, singulär, multipel	nominal	deskriptiv (n, %)
Primärtumor	Lunge, Brust, Melanom, Kolon, Niere, CUP, Prostata, Urothel, Cervix, Magen, Sonstiges	nominal	deskriptiv (n, %)
Metastasen-Durchmesser	in mm	metrisch	deskriptiv: Mittelwert, Median, Quartile, Spannweite
Einblutung	Hämorrhagie, keine Hämorrhagie	nominal	deskriptiv (n, %)
Ödem	kleines Ödem, großes Ödem	nominal	deskriptiv (n, %)
Nekrose	Vorhandensein von nekrotischen Arealen, keine Nekrose	nominal	deskriptiv (n, %)
Metastasen-Anzahl	1, 2, 3, 4, 5, ≥ 6	ordinal	deskriptiv: Median, Quartile
4 Subtypen	Halo, Solid Displacing, Breakout, Diffuse	nominal	deskriptiv (n, %)
2 Subtypen	Nicht infiltrativ, Infiltrativ	nominal	deskriptiv (n, %)
Zusammenhang Subtyp und Primärtumor		nominal	Chi ² -Test
Überlebenszeitanalyse			Kaplan-Meier-Verfahren, Log-Rang-Test, Regressionsmodell von Cox

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Betroffenenkollektiv, Geschlechts- und Altersverteilung

Insgesamt wurden bei der Studie n = 381 Betroffene erfasst. Nach Durchgehen des Betroffenenpools entsprachen n = 292 Personen den aufgestellten Kriterien. Bei diesen wurde die bildmorphologische Datenerhebung durchgeführt. Für die Auswertung wurden die klinischen Daten ergänzt. Durch das Fehlen klinischer Daten bei manchen dieser Betroffenen bestand das statistisch ausgewertete Betroffenenkollektiv aus n = 261 Personen. Davon waren n = 127 weiblich (48,66 %) und n = 134 männlich (51,34 %). Das Durchschnittsalter bei der Diagnose „Hirnmetastase“ war 60,85 Jahre und der Median lag bei 61,45 Jahren (Altersspanne von 13 bis 86 Jahren).

3.1.2 KPS-Score und RPA Index

Der KPS-Score, als Skala für die prätherapeutische Lebensqualität, lag im Median bei 90, wobei das erste Quartil 80 entsprach und das dritte Quartil 90 bei n = 260. Die Spanne ging von 20 bis 100.

Der RPA Index teilte 40 Betroffene (15,33 %) der Klasse 1, 194 (74,33 %) der Klasse 2 und 27 (10,34 %) der Klasse 3 zu.

3.1.3 Resektionsstadium und Rezidivstatus

Laut der klinischen Daten erfolgte eine komplette Resektion bei 211 Betroffenen (80,84 %), eine ausschließliche Biopsie erfolgte bei 2 Betroffenen (0,77 %). Die restlichen 48 Betroffenen (18,39 %) wurden inkomplett reseziert.

Genauere Angaben zum Rezidivstatus konnten bei 260 der erfassten Betroffenen gemacht werden. Bei 30 Betroffenen (11,54 %) kam es zu einem lokalen Rezidiv, bei den restlichen 230 (88,46 %) Personen wurden keine Rezidive diagnostiziert.

3.1.4 Verteilung nach Diagnosezeitpunkt und Status der Hirnmetastase

Im Betroffenenkollektiv waren bei 92 Betroffenen (35,25 %) die Metastasen synchron und bei 153 (58,62 %) metachron aufgetreten. Bei 16 Betroffenen (6,13 %) wurden diese Daten nicht erhoben.

Des Weiteren hatten im Betroffenenkollektiv 59 Betroffene (22,60 %) eine solitäre Hirnmetastase, 76 Betroffene (29,12 %) eine singuläre Hirnmetastase und 126 Betroffene (48,28 %) eine multiple Metastasierung.

3.1.5 Verteilung nach Primärtumor

Der Primärtumor, auch Ursprungstumor genannt, entstammte in absteigender Reihenfolge bei 94 Betroffenen (36,02 %) der Lunge, bei jeweils 40 Betroffenen (jeweils 15,33 %) einem Brusttumor und einem Melanom, bei 20 Betroffenen (7,66 %) einem Dickdarmtumor (Kolon) und bei 13 Betroffenen (4,98 %) war ein CUP vorzufinden. Metastasen unterschiedlicher Pathologien, von denen nur wenige vorhanden waren, wurden für die statistische Evaluation unter „Sonstiges“ gruppiert. Die genaue Verteilung findet sich in der folgenden Tabelle (Tabelle 6) und ist im Kreisdiagramm (Abbildung 9) veranschaulicht.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren (eigene Darstellung)

Primärtumor	Anzahl	Prozentsatz (%)
Lunge	94	36,02
Brust	40	15,33
Melanom	40	15,33
Kolon	20	7,66
Niere	14	5,36
CUP	13	4,98
Prostata	6	2,30
Urothel	5	1,92
Cervix	5	1,92
Magen	3	1,15
Sonstiges	21	8,05
Gesamt	261	100,00

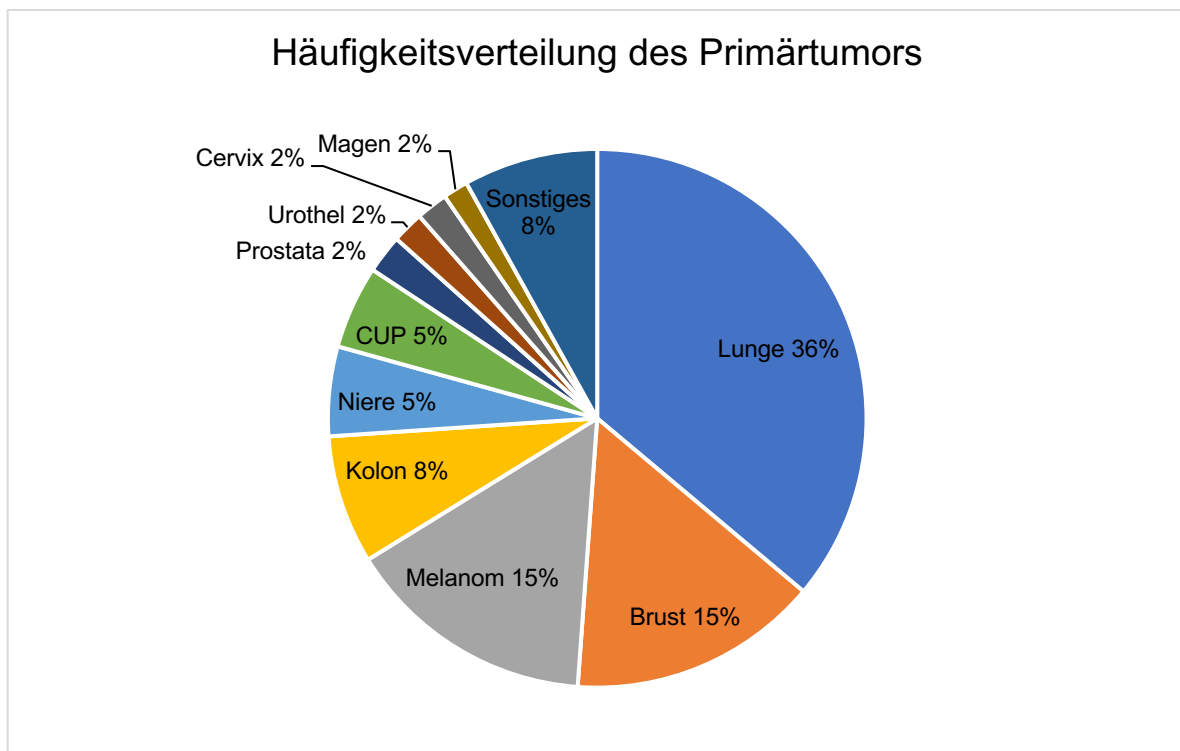


Abbildung 9: Kreisdiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Primärtumors (eigene Darstellung)

3.2 Beschreibung der bildmorphologischen Daten

3.2.1 Metastasen-Durchmesser

Die ausgewerteten Metastasen hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 29,99 mm. Das erste Quartil lag bei 19 mm, das zweite, welches dem Median entspricht, bei 29 mm und das dritte Quartil bei 37 mm. Die Spannweite ging von 6 mm bis zu 80 mm Durchmesser. Der folgende Boxplot (Abbildung 10) fasst dieses Ergebnis zusammen.

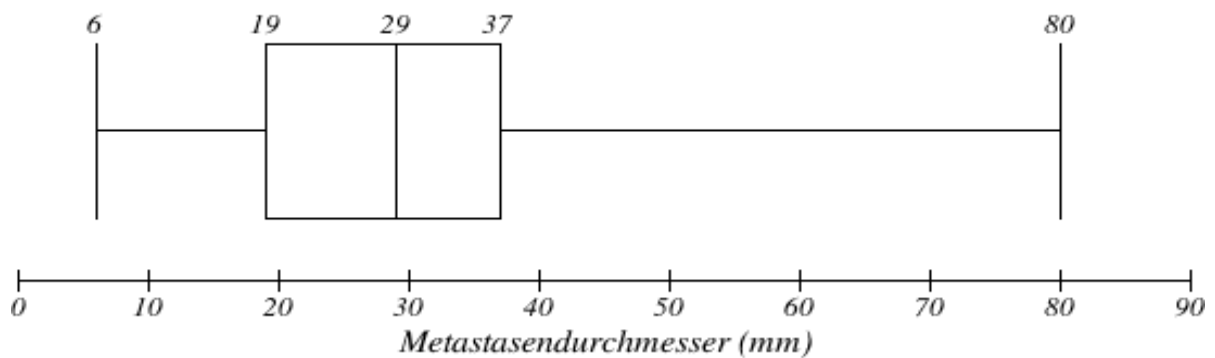


Abbildung 10: Boxplot des Metastasen-Durchmessers (eigene Darstellung)

3.2.2 Einblutung, Nekrose und Ödem

Eine Einblutung trat bei 19 (7,28 %) der ausgewerteten Metastasen auf, bei den restlichen ausgewerteten 242 Metastasen (92,72 %) waren keine erkennbaren Einblutungen auf den MRT-Bildern zu sehen.

Ein nekrotisches Areal fand sich bei 198 Metastasen (75,86 %), wohingegen 63 Metastasen (24,14 %) keine Nekrose aufwiesen.

Ein großes Ödem, initial definiert als eine Breite mit mehr als einmal dem Durchmesser der Metastase, wurde in 60,15 % der Fälle erhoben (157 Metastasen), ein leichtes oder kein Ödem in 39,85 % der Fälle (104 Metastasen).

3.2.3 Metastasen-Anzahl

Die Anzahl der Metastasen in den untersuchten MRT-Bildern des Betroffenenkollektivs lag bei einer Hirnmetastase pro Bild im Median, das dritte Quartil entsprach 2 Metastasen.

3.2.4 Definierte Subtypen

Die Häufigkeit der im Vorfeld definierten vier Subtypen *Halo*, *Solid Displacing*, *Breakout* und *Diffuse* sowie der im Vorfeld größeren Unterteilung in *nicht infiltrativ* und *infiltrativ*, findet sich in den folgenden Tabellen (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen (eigene Darstellung)

Subtypen	Häufigkeit	Prozentsatz (%)
Halo	59	22,61
Solid Displacing	129	49,43
Breakout	34	13,03
Diffuse	39	14,94
Gesamt	261	100

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen (eigene Darstellung)

Subtypen	Häufigkeit	Prozentsatz (%)
Nicht infiltrativ	188	72,03
Infiltrativ	73	27,97
Gesamt	261	100

Die nachfolgenden Balkendiagramme (Abbildungen 11 und 12) veranschaulichen dieses Ergebnis.

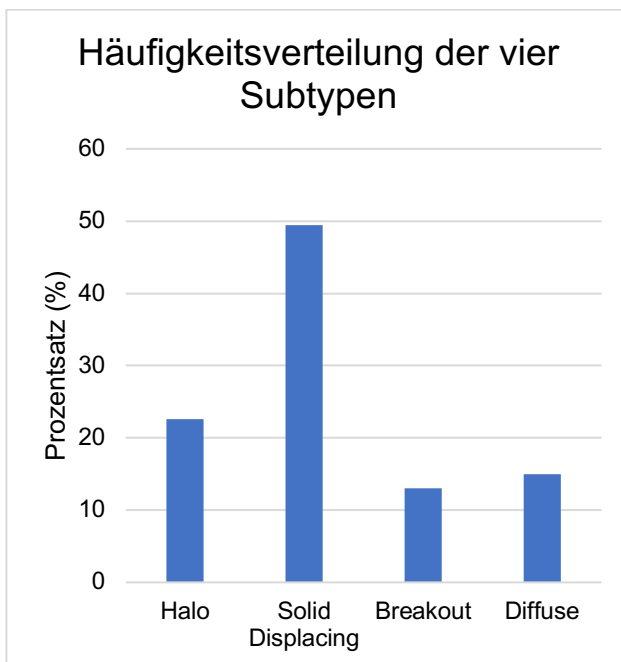


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen (eigene Darstellung)

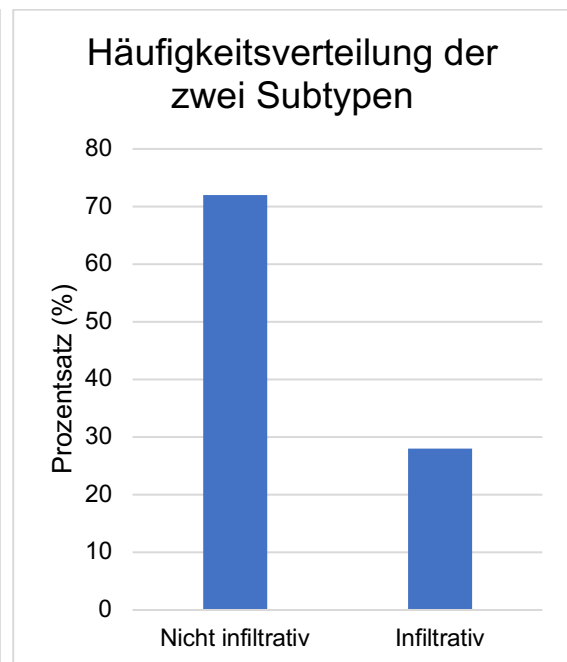


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen (eigene Darstellung)

3.3 Zusammenhang zwischen dem Primärtumor und dem Metastasen-Subtyp

3.3.1 Halo, Solid Displacing, Breakout, Diffuse

Die Subtypenverteilung in den Primärtumoren sowie die Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren in den Subtypen *Halo*, *Solid Displacing*, *Breakout* und *Diffuse* ist anhand der Diagramme (Abbildungen 13 und 14) dargestellt.

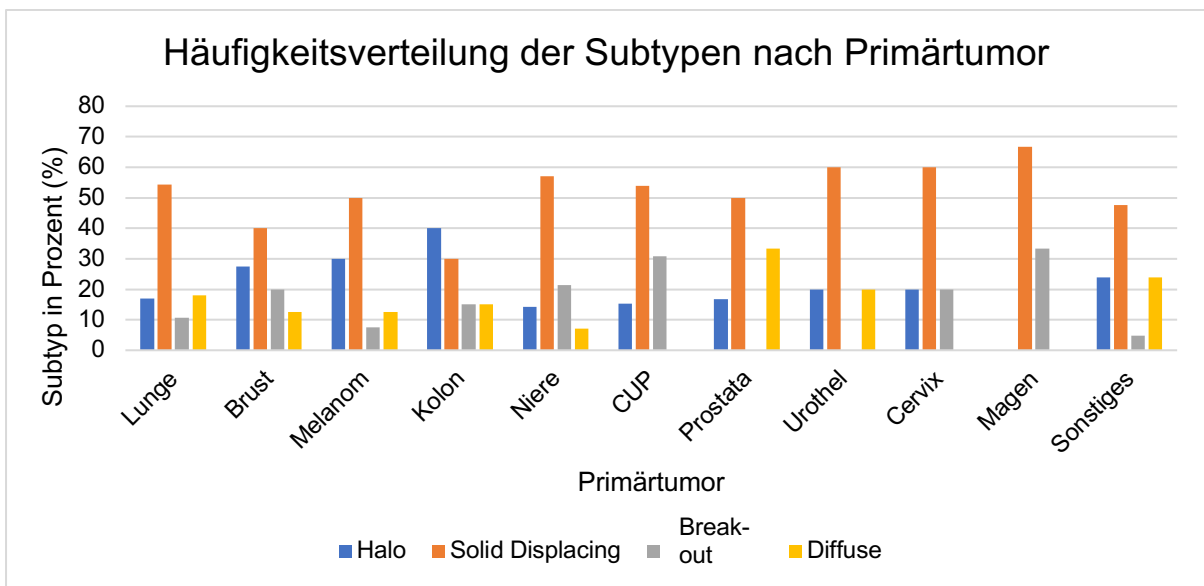


Abbildung 13: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen nach Primärtumor (eigene Darstellung)

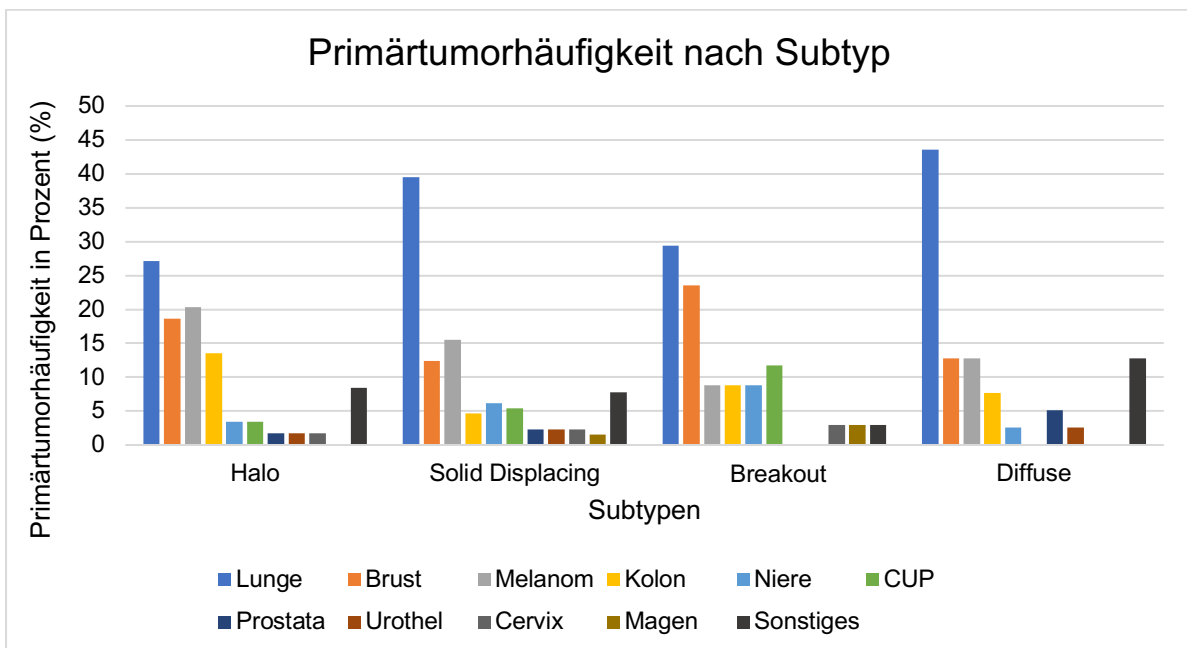


Abbildung 14: Balkendiagramm zu Primärtumorhäufigkeiten nach den vier Subtypen (eigene Darstellung)

3.3.2 Nicht infiltrativ und infiltrativ

Die Verteilung der zwei Subtypen in Abhängigkeit der Primärtumoren sowie die Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren in den Subtypen *nicht infiltrativ* und *infiltrativ* ist nachfolgend dargestellt (Abbildungen 15 und 16):

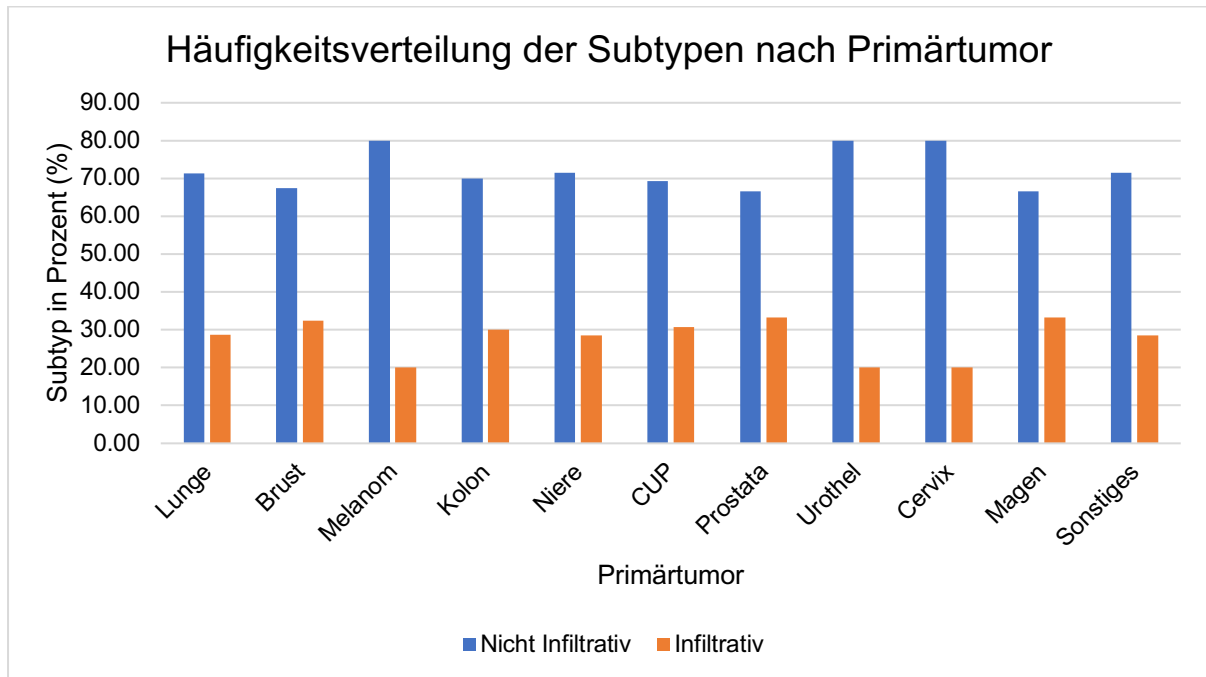


Abbildung 15: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen nach Primärtumor (eigene Darstellung)

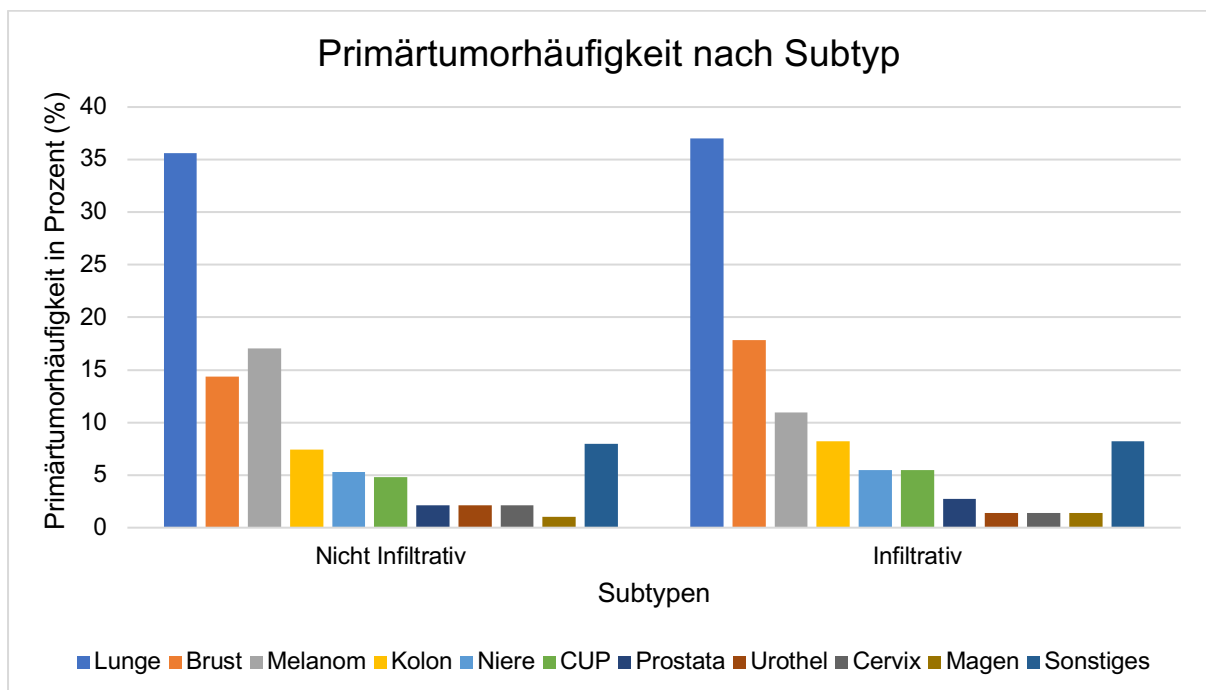


Abbildung 16: Balkendiagramm zu Primärtumorhäufigkeiten nach den zwei Subtypen (eigene Darstellung)

Eine Assoziation zwischen dem bildmorphologischen Metastasen-Subtyp und dem Primärtumor ist nach dem Chi²-Test nicht gegeben. Der Kontingenzkoeffizient von Pearson, der eine Normierung von Chi² ermöglicht, liegt bei den 4 Subtypen von Pearson Chi² (30) = 27,91 bei einem p-Wert: 0,575 und bei den 2 Subtypen von Pearson Chi² (10) = 2,24 bei einem p-Wert: 0,994. Somit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden. Daraus kann abgeleitet werden, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den aufgestellten Subtypen und der Häufigkeit des Primärtumors findet mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Dieses Ergebnis ist bei der feineren Einteilung in vier Subtypen, sowie bei der gröberen Einteilung in zwei Subtypen vorzufinden.

3.4 Überlebenszeitanalyse

3.4.1 Gesamtes Betroffenenkollektiv

Die mediane Überlebenszeit ab der Diagnose der Hirnmetastase lag bei 7,43 Monaten mit einer Spannweite von 0,10 Monaten bis 74,89 Monaten bei dem Betroffenenkollektiv n = 261.

3.4.2 Einfluss der Infiltrations-Subtypen

Die mediane Überlebenszeit lag bei dem *nicht infiltrativen* Subtyp bei 7,82 Monaten und bei dem *infiltrativen* Subtyp bei 5,72 Monaten. Dieses Ergebnis ist nach dem Log-Rang-Test signifikant mit Chi² (1) = 5,28 und einem p-Wert: 0,02. Die Nullhypothese, dass die Überlebenszeitkurven der beiden Subtypen gleich sind, kann somit verworfen werden. Das Regressionsmodell von Cox ergab eine Hazard Ratio (HR) von 1,54 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,12;2,12]. Es erwiesen sich diese zwei Subtypen als unabhängige Parameter mit einem p-Wert: 0,01. Daraus ist abzuleiten, dass der in dieser Studie aufgestellte Subtyp einen Einfluss auf die Überlebensdauer der Betroffenen hat. Bei dem *nicht infiltrativen* Subtyp sind signifikant längere Überlebenszeiten zu erwarten verglichen mit dem *infiltrativen* Subtyp.

Die Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier veranschaulicht dieses Ergebnis (Abbildung 17):

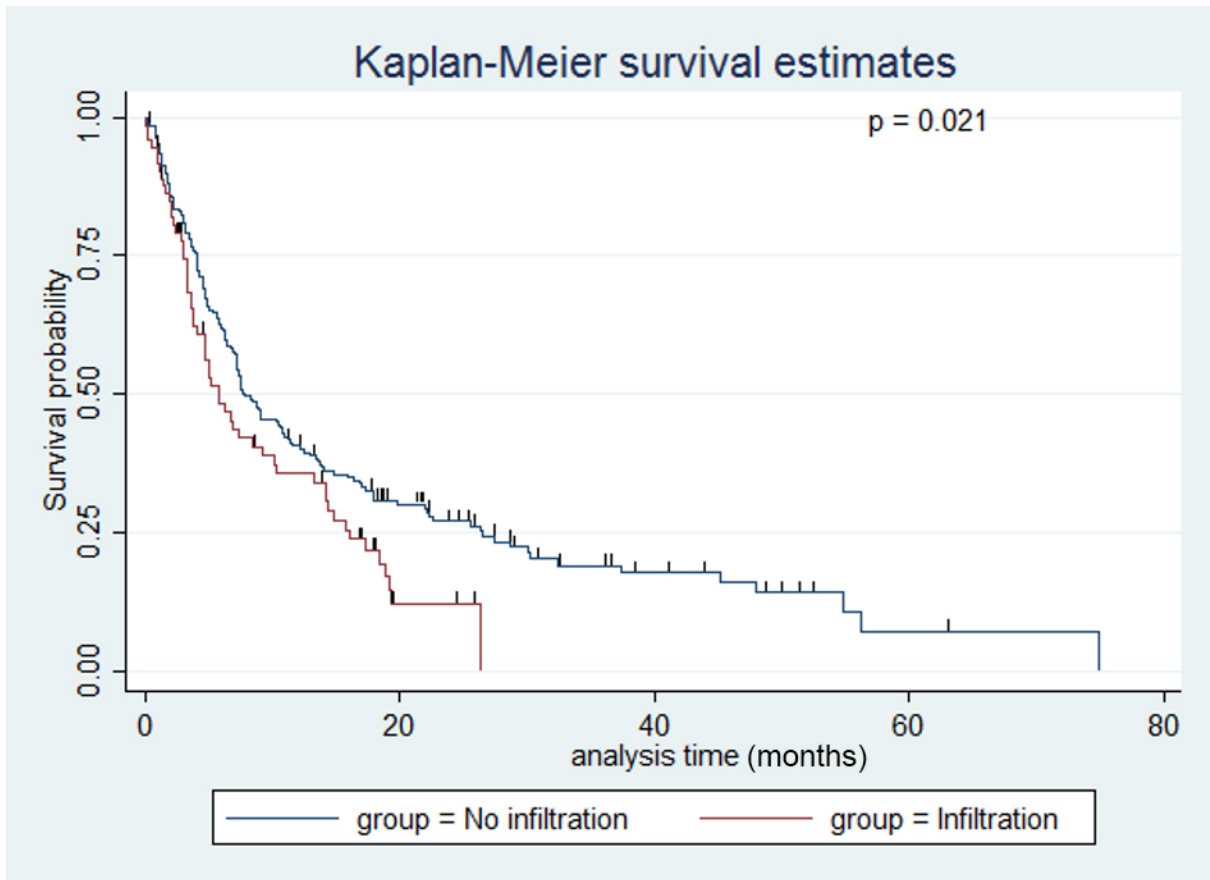


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeitschätzung bei den Subtypen „nicht infiltrativ“ und „infiltrativ“ (Prof. Dr. Proescholdt, 2019)

Der Unterschied in den Überlebenszeiten bei der Unterteilung in die vier Subtypen, die diese Studie aufstellte, war nicht signifikant unterschiedlich mit einem Log-Rang-Test von $\chi^2(3) = 6,12$ und einem p-Wert: 0,11. Er lag im Median bei dem Subtyp *Halo* bei 8,78 Monaten, bei dem Subtyp *Solid Displacing* bei 7,56 Monaten, bei dem Subtyp *Breakout* bei 7,30 Monaten und bei dem Subtyp *Diffuse* bei 5,00 Monaten.

3.4.3 Einfluss des RPA Indexes

Der Prognose-Score „RPA Index“ ist in der Einleitung genauer beschrieben worden und findet bei der Prognose der Überlebenszeit bei Hirnmetastasen Verwendung. Die Betroffenen werden anhand weiter oben aufgeführter Parameter in drei Klassen unterteilt. In dieser Studie lag die mediane Überlebenszeit bei den Betroffenen, die der Klasse 1 des RPA Indexes angehörten, bei 10,16 Monaten. Bei denen der Klasse 2 lag er bei 7,73 Monaten und bei denen der Klasse 3 bei 4,90 Monaten. Mit $\text{Chi}^2(2) = 6,22$ und einem p-Wert: 0,045 war dieses Ergebnis signifikant unterschiedlich, auch wenn der größte Teil der Betroffenen mit 74,33 % der Klasse 2 angehörte. Somit hat der RPA Index erwartungsgemäß einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer der Betroffenen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 9) veranschaulicht dieses Ergebnis.

Tabelle 9: Anzahl der Betroffenen und mediane Überlebenszeit der jeweiligen RPA Index-Klassen (eigene Darstellung)

RPA Index	Anzahl der Betroffenen	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Klasse 1	40 (15,33 %)	10,16
Klasse 2	194 (74,33 %)	7,73
Klasse 3	27 (10,34 %)	4,9

3.4.4 Einfluss des prätherapeutischen KPS-Scores

Der prätherapeutisch aufgestellte Karnofsky Performance Status, kurz KPS-Score, ergab wie zu erwarten einen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit der betroffenen Personen. Der p-Wert: 0,01 ermöglichte es, die Nullhypothese zu verwerfen. Das Regressionsmodell von Cox erwies diesen Parameter jedoch nicht als unabhängig mit einer HR von 0,99 und einem 95 %-KI von [0,98;1,00] und einem p-Wert: 0,07. Somit hat der KPS-Score prätherapeutisch eine Relevanz bezüglich der Überlebenszeit, ist aber kein unabhängiger Parameter in dieser Studie.

3.4.5 Einfluss des Metastasen-Status und der Metastasen-Anzahl

Die mediane Überlebenszeit bei Betroffenen mit solitären Hirnmetastasen lag bei 15,75 Monaten, mit singulären Hirnmetastasen bei 7,30 Monaten und mit multipler Metastasierung bei 6,84 Monaten. Dieser Einfluss stellt ein signifikantes Ergebnis dar mit $\chi^2(2) = 10,69$ und einem p-Wert: 0,005. Das Regressionsmodell von Cox stellte den Metastasen-Status als unabhängigen Parameter dar mit einer HR von 1,38, einem 95 %-KI von [1,15;1,65] und einem p-Wert: 0,001. Betroffene mit solitären Hirnmetastasen lebten signifikant länger als Betroffene mit singulären Hirnmetastasen und diese wiederum signifikant länger als Betroffene mit multiplen Metastasen. Der Metastasen-Status kann somit als unabhängiger, prognostischer Faktor betrachtet werden. Die folgende Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve gibt dieses Ergebnis wieder (Abbildung 18):

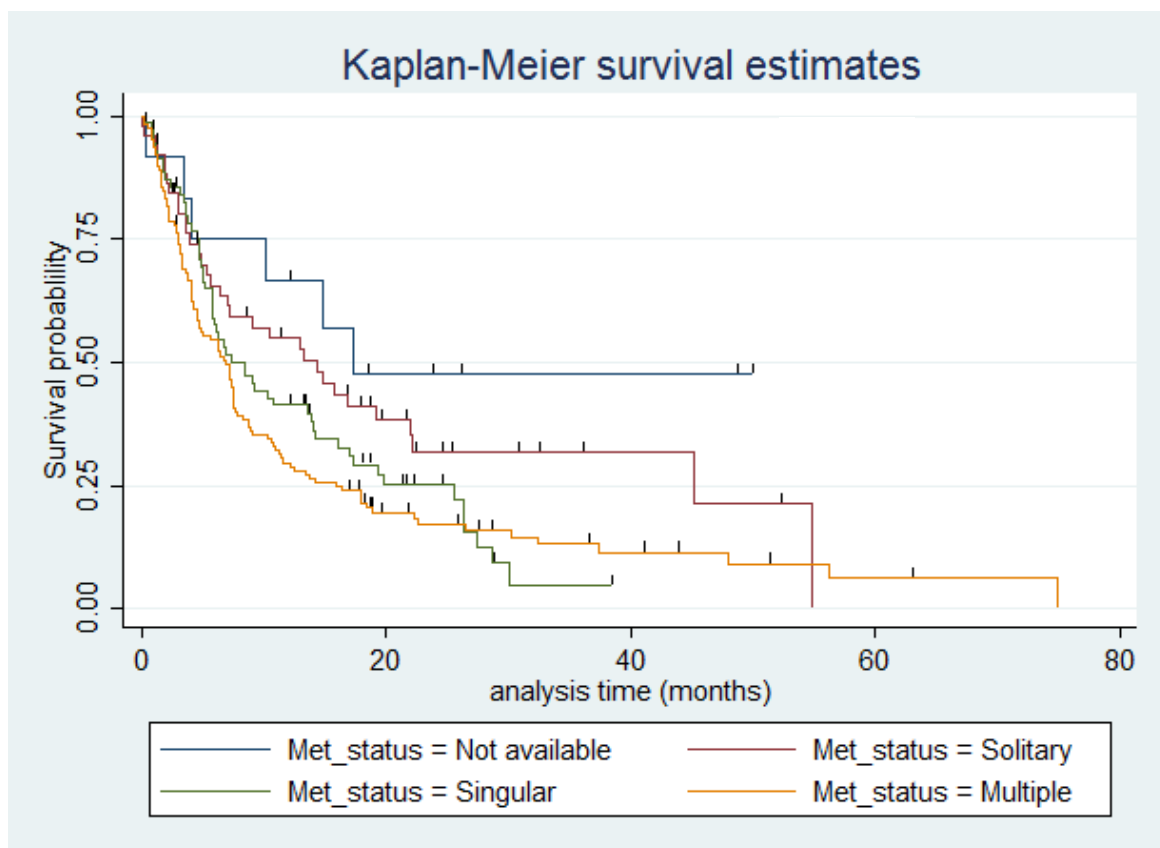


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeitschätzung bei den Metastasen-Status „solitär“, „singulär“ und „multipel“ (Prof. Dr. Proescholdt, 2019)

Die bildmorphologisch erhobene Anzahl an Hirnmetastasen ergab kein signifikantes Ergebnis bezüglich der Überlebenszeit mit einem p-Wert von $p: 0,15$.

3.4.6 Einfluss des Metastasen-Durchmessers

Der Durchmesser der größten Hirnmetastase ohne Einblutung ergab einen signifikanten Zusammenhang bezüglich der Überlebenszeit. Der p-Wert: 0,04 ermöglichte es, die Nullhypothese zu verwerfen. Das Regressionsmodell von Cox hingegen ergab eine HR von 1,01 und ein 95 %-KI von [1,00;1,02] und einem p-Wert: 0,11. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass dieser Parameter abhängig ist und nicht als prognostischer unabhängiger Faktor herangezogen werden kann.

3.4.7 Einfluss von Einblutung, Nekrose und Ödem

Die Unterschiede der Überlebenszeit bei den Merkmalen „Einblutung“ und „Nekrose“ waren mit respektiven p-Werten von p (Einblutung): 0,51, $\text{Chi}^2(1) = 0,44$ und p (Nekrose): 0,30, $\text{Chi}^2(1) = 1,08$ nicht signifikant.

Auch wenn ein geringes Ödem mit einer kürzeren Überlebenszeit von 6,77 Monaten verglichen mit 8,42 Monaten bei einem größeren Ödem assoziiert war, kann dieses Ergebnis nicht als signifikant angesehen werden ($\text{Chi}^2(1) = 1,04$, p (Ödem): 0,31). Somit haben diese drei Merkmale keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

3.4.8 Einfluss des Diagnosezeitpunktes, des Resektionsgrades und des zerebralen Rezidivs

Die Überlebenszeit bei synchronem oder metachronem Auftreten der Hirnmetastase war nicht signifikant unterschiedlich mit $\text{Chi}^2(2) = 0,11$ und einem p-Wert: 0,95. Die Unterschiede der Überlebenszeit bei den verschiedenen Resektionsstadien (vollständige Resektion, unvollständige Resektion oder ausschließliche Biopsie) waren nicht signifikant mit $\text{Chi}^2(2) = 3,80$ und einem p-Wert von p (Resektionsstadium): 0,15.

Des Weiteren gab es kein signifikantes Ergebnis bei dem Einfluss eines zerebralen Rezidivs auf die Überlebenszeit einer betroffenen Person mit $\text{Chi}^2(1) = 3,35$ und einem p-Wert: 0,07.

Somit geht in dieser Arbeit eine unvollständige Resektion oder ein zerebrales Rezidiv nicht mit einer kürzeren Überlebenszeit einher.

3.4.9 Einfluss des Primärtumors

Die Rolle des Primärtumors bei der Überlebenszeit der Betroffenen war nicht signifikant mit $\chi^2(10) = 4,99$ und einem p-Wert: 0,90. Aufgeführt in der Tabelle (Tabelle 10) sind die medianen Überlebenszeiten zu den jeweiligen Primärtumoren, sowie das erste und das dritte Quartil in Monaten.

Tabelle 10: Mediane Überlebenszeit und Quartile der jeweiligen Primärtumoren (eigene Darstellung)

Primärtumor	1. Quartil (in Monaten)	Mediane Überlebens- zeit (in Monaten)	3. Quartil (in Monaten)
Lunge	4,01	7,30	18,35
Brust	3,75	10,16	22,13
Melanom	2,83	6,84	16,44
Kolon	3,22	4,67	26,33
Niere	8,78	19,20	.
CUP	3,09	8,91	12,95
Prostata	0,95	2,17	37,41
Urothel	1,71	1,87	54,77
Cervix	7,13	14,20	17,33
Magen	4,8	14,76	16,9
Sonstiges	2,93	13,61	26,46
Gesamt	3,58	7,43	22,13

3.4.10 Einfluss des Betroffenenalters zum Zeitpunkt der Diagnose

Das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastase war nicht signifikant assoziiert mit der Gesamtüberlebenszeit. Der p-Wert lag bei $p: 0,60$ und somit konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden. Daraus kann gefolgert werden, dass kein Zusammenhang zwischen Alter der Person und Überlebenszeit besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

4 Diskussion

Diese retrospektive Studie untersucht ein Betroffenenkollektiv mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren (n= 261). Ziel der Studie ist es, eine bildmorphologische Subtypisierung von Hirnmetastasen auf Basis der Metastasen-Grenzregionen im KM-MRT zu erstellen, die eine Aussage zur Prognose ermöglicht.

Die Entscheidung in dieser Studie fiel für den Prognosemarker „Gesamtüberleben“. Generell ist dieser Marker schlechter geeignet als das tumorspezifische Überleben. Jedoch ist es retrospektiv nicht möglich, den Tod der Betroffenen sicher auf die Hirnmetastase zurückzuführen. Die erhobene Überlebenszeit stellt somit die Zeit von der Diagnose der Metastase bis zum Tod infolge der Metastase oder aus anderem Grund dar.

4.1 Zusammenhang der Metastasen-Morphologie im MRT-Bild mit der Überlebenszeit

In dieser Arbeit wird das Gesamtüberleben bei Betroffenen mit Hirnmetastasen betrachtet. Das mediane Gesamtüberleben ab der Diagnose der Hirnmetastase liegt in der ausgewerteten Kohorte bei 7,43 Monaten. Dieses stimmt mit Erkenntnissen aus anderen Studien überein (104–106).

Bestimmte bildmorphologische Parameter sind ausgewählt worden, die bereits in früheren Studien Beachtung fanden, um eine mögliche Korrelation mit der Prognose des Betroffenen zu prüfen. Diese Parameter sind die Anzahl an Metastasen und deren Größe, der Ödem-Grad, eine Hämorrhagie und eine Nekrose.

Die bildmorphologisch erhobene genaue Anzahl an zerebralen Metastasen von n= 1 bis > 6 Metastasen stellt kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Überlebenszeit fest (p-Wert: 0,15). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht weiter verwertbar, da bei > 6 Metastasen keine genaue Anzahl erhoben wurde.

Bezüglich der Parameter Ödem, Nekrose und Einblutung bei Hirnmetastasen finden sich in der Literatur kontroverse Daten im Hinblick auf den Zusammenhang mit der Überlebenszeit.

Spanberger et al. untersuchten 2013 die Korrelation zwischen dem peritumoralem Hirnödeme einer Metastase und der Prognose bei 247 Betroffenen. Sie kamen zu dem Schluss, dass in ihrer Kohorte eine signifikante Korrelation zwischen der Ödemgröße und dem Gesamtüberleben bestand. Hierzu entnahmen sie den MRT-Bildern die Anzahl, die Lokalisation und die Größe der Hirnmetastasen. Sie klassifizierten das peritumorale Ödem in drei Grade (Grad 1 < 1 cm Breite, Grad 2 > 1 cm Breite ohne Mittellinienverschiebung, Grad 3 > 1 cm Breite mit Mittellinienverschiebung). Anschließend validierten sie ihre Ergebnisse mit einer Validationskohorte mit dem Ergebnis, dass ein kleines Ödem mit einem kürzeren Gesamtüberleben korrelierte (106).

Bordia et al. und Kerschbaumer et al. kamen wiederum bei der Betrachtung von Hirnmetastasen zu einem anderen Schluss. Bei ihnen gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Ödem-Größe, der Metastasen-Größe und den metastatischen Hämorrhagien (105,107). Letztere wurden auch bei Raizer et al. mit einem Kollektiv von n= 355 Personen als unabhängig vom Gesamtüberleben der Person mit Hirnmetastasen gewertet (108).

Auch in dieser Studie ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Größe des perifokalen Ödems oder dem Vorhandensein von Hämorrhagien oder Nekrosen bei Hirnmetastasen.

4.2 Einfluss von klinischen Parametern auf die Überlebenszeit

In dieser Studie sind 22,6 % der Metastasen solitär, 29,1 % singulär und 48,3 % multipel. Dieses Ergebnis passt zu den derzeit beobachteten Verteilungen bei MRT-Studien und unterstreicht damit die Repräsentativität des hier ausgewählten Betroffenenkollektivs (41).

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Überlebenszeit und der Anzahl an Hirnmetastasen, aufgeteilt in solitäre Metastasen (15,75 Monate) einerseits und singuläre oder multiple Metastasen (jeweils 7,30 Monate und 6,84 Monate) andererseits. Diese Korrelation wurde auch in anderen Studien beobachtet. Bordia et al. untersuchten 98 Personen und fanden eine signifikant höhere mediane Überlebenszeit bei einer einzelnen Läsion (9,1 Monate) im Vergleich zu multiplen

Läsionen (4,9 Monate) (p-Wert: 0,02) (105). Sie untersuchten ausschließlich Hirnmetastasen von Melanomen, wie es auch Davies et al. taten, die 330 Betroffene analysierten und ein medianes Gesamtüberleben von 3,52 Monaten bei > 3 Läsionen ermittelten, verglichen mit 5,92 Monaten bei Betroffenen mit weniger als drei Läsionen (109).

Das Ergebnis dieser Studie deutet darauf hin, dass der positive Effekt auf das Gesamtüberleben bei solitärer Metastase verglichen zum Gesamtüberleben bei singulären Metastasen auf dem Fehlen extrakranieller Metastasen beruht. Diese Vermutung entsteht angesichts der Tatsache, dass ein großer Überlebenszeitunterschied zwischen solitärer (15,75 Monate) und singulärer (7,30 Monate) Metastase auffällt. Im Gegensatz dazu ist der Unterschied zwischen singulärer und multipler (6,84 Monate) Metastase, beide extrakraniell metastasierend, deutlich kleiner.

In Bezug auf klinische Parameter wie dem KPS-Score und dem RPA Index wurde erwartungsgemäß ein signifikanter Zusammenhang mit der Überlebenszeit festgestellt. Dieses bestätigen auch weitere Studien (50,106), und heutzutage finden der KPS-Score und der RPA Index bereits routinemäßig Verwendung zur Prognoseeinschätzung bei Hirnmetastasen (38).

Andere klinische Parameter wiederum, wie das Alter der betroffenen Person, der Diagnosezeitpunkt, der Resektionsgrad, ein potenzielles zerebrales Rezidiv oder die Art des Primärtumors ergeben einzeln betrachtet keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Bezüglich des fehlenden Einflusses des Alters weichen die Resultate dieser Studie von der derzeitigen leitlinienkonformen Meinung ab. Analog zu den hier vorliegenden Ergebnissen haben auch weitere neuere Studien einen fehlenden Einfluss des Alters auf das Überleben finden können (106,109). Nichtsdestotrotz wird ein niedriges Alter als Prädiktor für ein längeres Überleben in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weiterhin angesehen (38).

Der Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastasierung beeinflusst in dieser Studie nicht die Überlebenszeit und entspricht somit den Erkenntnissen aus univariaten und multivariaten Analysen von Shibahara et al., die keinen signifikanten Unterschied bei synchronem, metachronem oder frühzeitigem („precocious“) Diagnosezeitpunkt fanden. „Synchron“ und „metachron“ definierten sie als Nachweis einer Hirnmetastase

jeweils innerhalb von 2 Monaten oder mehr als 2 Monaten nach dem Primärtumor, „frühzeitig“ als Feststellung einer Metastase vor dem Primärtumor (110).

Weshalb eine vollständige Resektion der Hirnmetastase oder ein fehlendes lokales Metastasen-Rezidiv nicht mit einer besseren Prognose einhergehen, könnte auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass keine zwangsläufige Resektion des Primärtumors erfolgte. Dieser ist jedoch häufiger die Todesursache als die Metastase selbst (47). Inwiefern tatsächlich eine vollständige Resektion der Hirnmetastase durchgeführt wurde, ist außerdem schwierig festzustellen, da Tumorzellen auch vereinzelt in das Hirnparenchym infiltriert haben könnten und histologisch leicht bei dem untersuchten Präparat übersehen worden sein könnten, wie Baumert et al. behaupten. Dieses ist für sie auch der Grund, weshalb eine postoperative Bestrahlung, bestenfalls 1 mm über die histologisch nachweisbare Grenzregion, das Überleben signifikant verbessert (111).

Die drei häufigsten Primärtumoren der Hirnmetastasen im untersuchten Kollektiv sind Lungentumoren (36 %), Brusttumoren (15 %) und maligne Melanome (15 %). Dieses entspricht der derzeit anerkannten Primärtumor - Häufigkeitsverteilung von 20 % - 56 % Lungentumoren, 5 % - 20 % Brusttumoren und 7 % - 16 % malignen Melanomen (112). Die Herkunft des Primarius wird oft als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben der Person eingestuft. Besonders Hirnmetastasen von Melanomen werden mit einer schlechteren Prognose assoziiert (113).

Bei dieser Studie kann kein signifikanter Einfluss des Primärtumors auf das Gesamtüberleben beobachtet werden. Nichtsdestotrotz beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 40 untersuchten Melanommetastasen in diesem Kollektiv 6,84 Monate und liegt damit unter der medianen Überlebenszeit aller Tumoren von 7,43 Monaten, welches jedoch statistisch als nicht signifikant gewertet werden muss. Das mediane Gesamtüberleben ist in diesem Kollektiv bei Hirnmetastasen aus der Lunge 7,30 Monate und aus der Brust 10,16 Monate. Andere Studien gehen von kürzeren Überlebenszeiten aus. So fanden Riihimäki et al. in einer schwedischen bevölkerungsbasierten Studie 2014 ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten bei ZNS-Metastasen aus der Lunge (114) und Altundag et al. ein medianes Gesamtüberleben von 6,80 Monaten bei Hirnmetastasen aus der Brust (115).

4.3 Einfluss der Metastasen-Parenchym Grenzregion im KM-MRT-Bild auf die Überlebenszeit

Bisher wurde die Metastasen-Parenchym Grenzregion selten in Studien einbezogen. Ihre Folgen für die Prognose und Therapieansätze werden jedoch allmählich sichtbar, sodass sie bei Tumorstudien in das Blickfeld rücken sollte. Außerdem ist die Grenzregion die immunologisch aktive Region, in der der Tumor mit dem eigenen Immunsystem reagiert und dadurch den möglichen Ansatzpunkt für Immuntherapien bilden kann (116). Diese Studie ist nach aktuellem Wissensstand derzeit die Einzige, die sich mit der Metastasen-Parenchym Grenzregion an KM-MRT-Bildern und deren Beziehung zum Gesamtüberleben befasst.

Es findet sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen den zwei definierten MRT-Subtypen *nicht infiltrativ* und *infiltrativ* und der Überlebenszeit. Der *infiltrative* Subtyp einer Hirnmetastase, der das umliegende Hirnparenchym infiltriert, hat eine signifikant kürzere Überlebenszeit von 5,72 Monaten verglichen zu dem *nicht infiltrativen* Subtyp mit 7,82 Monaten. Dieses aussagekräftige Ergebnis bei einer Kohortengröße von 261 Betroffenen ist eine wichtige Erkenntnis, die in Folgestudien genauer untersucht werden sollte. Wenn sich diese Beobachtung in einem bereits geplanten Kontrollkollektiv an dem Universitätsklinikum Regensburg reproduzieren lässt, könnte dieser MRT-Parameter unter Umständen als ein neuer, unabhängiger und prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei zerebralen Metastasen etabliert werden.

Die weitere Unterteilung der *infiltrativen* und *nicht infiltrativen* Gruppen in die vier Subtypen *Breakout*, *Diffuse*, *Halo* und *Solid Displacing* erweist sich im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit der Gesamtüberlebenszeit als nicht signifikant. Auch wenn der statistische Test nicht signifikant ist, fällt ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben bei Betroffenen mit dem Subtyp *Diffuse* auf mit lediglich 5,00 Monaten Überlebenszeit, verglichen mit 7,30 Monaten bei Betroffenen mit dem Subtyp *Breakout*. Eine mögliche Ursache für diese fehlende Signifikanz im Hinblick auf die Unterteilung in vier MRT-Subgruppen könnte die unproportionale Verteilung der vier Subtypen im untersuchten Betroffenenkollektiv sein und die in Einzelfällen schwierige Zuordnung zu den Subtypen.

Es existieren bereits einige Studien, die sich mit der KM-Anreicherung von Hirnmetastasen in MRT-Aufnahmen und der Korrelation derselbigen mit der Prognose der Betroffenen befassen. Bei Goodman et al. und Peterson et al., die allerdings eher die Anreicherung in der gesamten Metastase betrachteten, fanden sich die beste lokale Kontrolle, definiert als fehlendes Fortschreiten der Hirnmetastase nach radiochirurgischer Therapie, bei einem homogenen Enhancement und die schlechteste bei einer ringförmigen Anreicherung (117,118). Die mangelnde Betrachtung des Infiltrationsmusters in das umliegende Hirnparenchym lassen diese Ergebnisse jedoch schwer mit denen aus dieser Studie vergleichen. So könnte lediglich der aufgestellte Subtyp *Halo*, der einer ringförmigen KM-Anreicherung entspricht, mit der ringförmigen Anreicherung der genannten Studien gleichgesetzt werden. Der Subtyp *Solid Displacing* entspricht nicht zwangsläufig einem homogenen Enhancement der Metastase, sodass die fehlende signifikante Differenz der Überlebenszeit der Subtypen *Halo* und *Solid Displacing* in dieser Studie einen neuen, in vorherigen Studien unbeachteten Befund darstellt.

Ähnlich zu dieser Studie gibt es eine vielversprechende Studie von Itakura et al. bezüglich der Subtypisierung bei Glioblastomen. Sie unterschieden drei phänotypische Subtypen bei Glioblastomen anhand von KM-MRT-Bildern. Der sehr irreguläre Subtyp ohne glatten Rand hatte die schlechteste Prognose, wohingegen der zentral hypointense Typ mit hyperintensem Rand, welcher ungefähr der aufgestellten Definition des *Halo* Subtyps entspräche, die längste Überlebensdauer hatte (119). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Gevaert et al., die ein besseres Gesamtüberleben bei Glioblastomen mit scharf abgrenzbarem Rand fanden verglichen mit einem unscharfen Rand (120).

4.4 Einfluss der histopathologischen Grenzregion auf die Überlebenszeit

In der Histopathologie findet die Metastasen-Parenchym Grenzregion erst seit wenigen Jahren zunehmend Beachtung. Mit der Standard Hämatoxylin-Eosin (H&E) Färbung am Lichtmikroskop ist sie gut zu betrachten (121–123).

Blazquez et al. stellten 2020 ein Konzept vor, in dem sie eine einheitliche histologische Definition der Grenzregion vorschlugen. Sie definierten 3 histologische Subtypen für Metastasen in Gehirn, Leber und Lunge: Der verdrängende Wachstumstyp („Displacing Growth Pattern“) wurde beschrieben als ein verdrängendes Wachstum von Tumorzellen ohne Infiltration in das umliegende Gewebe und mit einem scharfen Rand. Das mögliche Vorliegen einer Kapsel um die Metastase, deren Ursprung und Zusammensetzung noch unklar ist, ermöglichte eine weitere Unterteilung dieses Subtyps. Der epitheliale infiltrative Wachstumstyp („Epithelial Infiltrative Growth Pattern“) zeigte infiltrierende Tumorzellen in die Kapsel oder das umliegende Parenchym an mindestens einer Ausbruchsstelle, ohne dabei die epitheliale Zellmorphologie und die Exprimierung von epithelialen Markern zu verlieren. Meist infiltrierte dieser Typ mit einer Tiefe < 1 mm. Als Untergruppen führten Blazquez et al. die Infiltrationstypen „strangförmig“ (Kein Ablösen von der Metastase), „kohortenartig“ (Nester von abgelösten Tumorzellen), „glandulär“ (Kohorten mit innerem Lumen) und „angio-kooptiv“ (Infiltration um ein Blutgefäß herum) an. Die angio-kooptive Untergruppe fand sich auch bei dem mesenchymalen infiltrativen Wachstumstyp („Mesenchymal Infiltrative Growth Pattern“) wieder, dem dritten Subtyp, der einer tiefen Infiltration (> 2 mm) von Tumorzellen, häufig mit länglicher Form und adaptiert an das örtliche Gewebe, entsprach (10).

Bisher wurden die untersuchten Subtypen von jeder Forschungsgruppe anders definiert, wodurch der Vergleich der histologischen Studien nur eingeschränkt möglich ist. Eine Aufstellung der unterschiedlichen Unterteilungen der Metastasen-Parenchym Grenzregion in bisherigen Arbeiten findet sich in der Studie von Van Dam et al. (124).

Die histomorphologische Grenzregion einer Hirnmetastase wurde von Berghoff et al. 2013 bezüglich des Gesamtüberlebens der Betroffenen analysiert. In einer Kohorte von 37 Betroffenen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den aufgestellten Subtypen „gut abgrenzbar“, „angio-kooptiv“ und „diffus infiltrativ“ und der Überlebenszeit (125). Siam et al. fanden hingegen 2015 bei einer Kohorte von 35 Betroffenen, dass Betroffene mit einem infiltrativen Wachstum von metastatischen Tumorzellen eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (p-Wert: 0,009) mit 117 Tagen (3,9 Monate) im Vergleich zu nicht infiltrativ wachsenden zerebralen Metastasen mit 230 Tagen (7,67 Monate) hatten. Dieses Ergebnis war auch mit einem Ausschluss der zerebralen Metastasen von Melanomen, bekannt für ihre schlechte

Prognose (33), signifikant (p-Wert: 0,015) (126).

Blazquez et al. fanden eine starke Kongruenz zwischen den Subtypen von Lebermetastasen und Hirnmetastasen (10). Da die Grenzregion von Lebermetastasen bisher mehr Beachtung fand, ist es lohnenswert, diese Studien auch in dieser Arbeit über Hirnmetastasen zu betrachten.

Zum Thema Lebermetastasen führten Van Dam et al. 2017 eine Studie durch, in der sie einen Konsensleitfaden für die Klassifizierung der Metastasen-Parenchym Grenzregion bei Lebermetastasen vorschlugen, deren prognostische Signifikanz untersuchten und über die möglichen molekularen Mechanismen hinter den unterschiedlichen Subtypen mutmaßten (124).

Van Dam et al. unterteilten die Lebermetastasen in hauptsächlich drei Subtypen mit den Namen „Desmoplastisch“, „Replacement“ und „Pushing“. Der „Desmoplastische“ Subtyp beinhaltete einen desmoplastischen Saum (kollagenreiches Bindegewebe) und einen scharfen Rand. Der „Replacement“ Subtyp erfasste einen Ersatz der Hepatozyten durch Tumorzellen und einen irregulären Rand. Bei dem „Pushing Subtyp“ fand ein verdrängendes Wachstum mit scharfem Rand statt. Die geringe Fallzahl bei dem „Pushing“ Subtyp ermöglichte den Vergleich zur Überlebenszeit nur bei den zwei ersten Subtypen. Das mediane Gesamtüberleben war bei dem „Desmoplastischen“ Subtyp (183 Fälle) signifikant höher mit 64 Monaten im Vergleich zum „Replacement“ Subtyp (177 Fälle) mit 36 Monaten (p-Wert: 0,006).

Des Weiteren waren bei dem „Desmoplastischen“ Subtyp eine Angiogenese und ein starkes lymphozytäres Infiltrat vorzufinden, jedoch nicht bei dem „Replacement“ Subtyp (124). Beachtet man die Erkenntnis von Zakaria et al., die eine erhöhte T-lymphozytäre Infiltration in der Metastasen-Parenchym Grenzregion von Hirnmetastasen mit einem längeren Überleben assoziieren konnten (116), könnte diese Interaktion von Immunsystem und Metastase in Zusammenhang mit einer besseren Prognose stehen. Der Vergleich der Befunde von Van Dam et al. bei Lebermetastasen und von Zakaria et al. bei Hirnmetastasen deutet auf eine mögliche Korrelation zwischen einer längeren Überlebenszeit, einer scharf abgrenzbaren Metastasen-Parenchym Grenzregion und einem verstärkten lymphozytären Infiltrat hin.

Eine weiterführende Untersuchung der Hirnmetastasen in dieser Studie auf das Vorhandensein eines lymphozytären Infiltrats ist im Verlauf wünschenswert, um diese

Hypothese zu überprüfen. Weitere Forschungen bezüglich der Interaktion von Immunsystem und Metastase für potenzielle Immuntherapien sind notwendig.

4.5 Zusammenhang histopathologischer Grenzregionen und phänotypischer Grenzregionen im MRT-Bild

Die histomorphologischen Subtypen in Bezug auf die Metastasen-Parenchym Grenzregion auch bildmorphologisch identifizieren zu können wäre im klinischen Alltag sehr nützlich. Hirnmetastasen wurden auf MRT-Aufnahmen lange als scharf begrenzt bezeichnet im Unterschied zu zerebralen Primärtumoren (28,127). Mit den Fortschritten der Bildgebung können intrazerebrale Läsionen jedoch immer genauer untersucht werden. Die scharfe Begrenzung wird hinterfragt und die bisher vereinzelt Studien bezüglich der Überschneidung von histopathologischen und bildmorphologischen Merkmalen zeigen vielversprechende Ergebnisse.

In dieser Studie zeigen 72 % der Hirnmetastasen einen, nach den zuvor festgelegten Kriterien, *nicht infiltrativen* MRT-Phänotyp und 28 % einen *infiltrativen* Typ, die das umliegende Hirnparenchym infiltrieren. Bis dato existieren noch keine vergleichbaren Zahlen bezüglich der Häufigkeitsverteilung von *infiltrativen* und *nicht infiltrativen* Phänotypen von Hirnmetastasen in MRT-Aufnahmen.

Histomorphologische Studien kamen bei durchschnittlich 60 % der Hirnmetastasen auf einen infiltrativen Subtyp (111,125,126). Diese großen Abweichungen könnten darauf hindeuten, dass Infiltration auf einer KM-MRT-Aufnahme eher unterschätzt wird. Dabei ist zu beachten, dass bei den genannten histomorphologischen Studien die Kohorten mit 39, 48 und 76 untersuchten Hirnmetastasen deutlich geringer waren als die in dieser Studie untersuchten Kohorte von 261 Hirnmetastasen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Des Weiteren wurden bei den histologischen Studien bereits vereinzelt aufgefundene Tumorzellen in der Metastasenkapsel oder dem umliegenden Parenchym als infiltrativ gewertet (111,125,126). In einer MRT-Aufnahme können methodenbedingt einzelne Tumorzellen nicht abgebildet werden, weshalb diese Metastasen schwierig als infiltrativ zu erkennen sein dürften.

Als indirektes Zeichen eines möglichen infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen hatten Spanberger et al. die Größe des perifokalen Ödems um die Metastasen beschrieben. Sie beobachteten eine starke Korrelation zwischen der Ödemgröße und dem histopathologischen Subtyp. Ein gering ausgeprägtes Ödem in der MRT-Aufnahme fand sich häufig bei invasiven Hirnmetastasen vom infiltrativen Subtyp, wohingegen scharf begrenzte Hirnmetastasen eher mit einem größeren Ödem einhergingen (106). Als möglichen Grund nannten die Autorinnen und Autoren das angio-kooptive Verhalten des infiltrativen Subtyps und die geringe Angiogenese. Dieses führt zu einer geringeren Expression von Signalmolekülen wie HIF1a und VEGF, nötige Faktoren bei der Angiogenese, die unter anderem für die Durchlässigkeit der Metastasen-Parenchym Grenzregion zuständig sind. Das angio-kooptive Verhalten des infiltrativen Subtyps zeigte somit eine dichte Metastasen-Parenchym Schranke und weniger Flüssigkeitsverteilung in das umgebende Parenchym, welches einem Ödem entspräche (106). Die Ergebnisse dieser Studie deuten zwar auf eine kürzere Überlebenszeit von 6,77 Monaten bei geringem Ödem verglichen mit 8,42 Monaten bei einem größeren Ödem hin, jedoch ist dieses Ergebnis als nicht signifikant zu werten.

Die Hypothesen, dass ein infiltratives histomorphologisches Wachstum bei Hirnmetastasen mit der Ödemausdehnung oder Metastasengröße assoziiert ist, konnten Fiss et al. 2019 nicht bestätigen (128). Die inkongruenten Studienergebnisse heben die Relevanz weiterer Forschungen in diesem Bereich hervor.

Huang et al. konnten am Beispiel von Gliomen zeigen, dass die Erkennung eines histopathologischen Wachstumsmusters anhand KM-MRT-Aufnahmen durchaus möglich ist. Sie untersuchten das „Pseudopalisade“ Zeichen, um Gliome zu klassifizieren, und sie von anderen Läsionen wie Metastasen zu unterscheiden. Ein „Pseudopalisade“-Zeichen im MRT-Bild definierten sie als ein abgeschwächtes Signal der kernumgebenden Region im Sinne einer Nekrose, welche von einer charakteristischen girlandenförmigen KM-Anreicherung umgeben war. Sie kamen zu dem Schluss, dass die „Pseudopalisaden“, die in histopathologischen Präparaten von Glioblastomen beobachtet werden konnten, auch auf einer KM-T1-gewichteten MRT-Aufnahme sehr gut detektiert werden konnten (129). Wenn dieses bei Gliomen der Fall ist, könnte das Erkennen von histologischen Wachstumsmustern auf KM-MRT-Bildern potenziell auch bei Hirnmetastasen der Fall sein.

Derzeit ist nicht gesichert, ob eine histologische Subtypisierung der Grenzregion bei Hirnmetastasen an MRT-Bildern wiederzufinden ist. In dieser retrospektiven Arbeit lagen keine histopathologischen Präparate zur Überprüfung dieser Hypothese vor. Das Ziel dieser Studie war im ersten Schritt die Überprüfung einer Korrelation von bestimmten MRT-Mustertypen mit dem Gesamtüberleben. Weshalb eine Korrelation existiert und was genau am MRT zu erkennen ist, kann erst im weiteren Verlauf gesichert werden. Hierfür läuft zurzeit eine auf diese Arbeit aufbauende prospektive Studie mit Probengewinnung in den entsprechenden Hirnmetastasen-Parenchym Grenzregionen am Universitätsklinikum Regensburg. Die Ergebnisse dieser und weiterer Studien zu anderen tumorösen Läsionen sind diesbezüglich vielversprechend. Nachfolgende Studien sollten diese Erkenntnis überprüfen.

4.6 Metastasen-Parenchym Grenzregion bei Hirnmetastasen und Zusammenhang mit dem Primärtumor

Die Mehrzahl der untersuchten Hirnmetastasen hat ihren Ursprung in einem Lungentumor (36,02 %), einem Brusttumor (15,33 %) oder einem Melanom (15,33 %), was die angenommene statistische Verteilung widerspiegelt (34).

Es wurde entschlossen, zum einen mit zwei Subtypen (*infiltrativ* und *nicht infiltrativ*) zu arbeiten, die subjektiv eindeutig an den MRT-Bildern von Hirnmetastasen zu unterscheiden sind und somit den subjektiven Fehler möglichst gering zu halten, zum anderen mit vier Subtypen (*Halo*, *Solid Displacing*, *Breakout* und *Diffuse*) zu arbeiten, bei denen eine feinere Unterteilung möglich, jedoch auch der subjektive Fehler bei der Zuordnung höher ist. Es findet sich bei beiden Einteilungen kein signifikanter Zusammenhang zu dem Primärtumor. Eine Metastase von einem Primärtumor aus der Lunge ist zu 71,28 % *nicht infiltrativ*, aus der Brust zu 67,50 % *nicht infiltrativ*, von einem Melanom zu 80 % *nicht infiltrativ* und aus der Niere zu 71,43 % *nicht infiltrativ* entsprechend den zuvor definierten Subtypen im KM-MRT-Bild.

Andere Studien, die die Beziehung zwischen der histopathologischen Metastasen-Parenchym Grenzregion und dem Primärtumor untersuchten, unterscheiden sich von diesem Ergebnis und finden gewisse Korrelationen zwischen den beiden, so auch

Siam et al., 2015. Die Biopsien von Hirnmetastasen aus Nierenzellkarzinomen waren bei ihnen zu 100 % nicht infiltrativ in das umgebende Hirngewebe (0/20 Biopsien), wohingegen nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) zu 75 % infiltrativ (15/20), kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) zu 75 % infiltrativ (3/4), Brusttumoren zu 50 % infiltrativ (2/4) und Melanome zu 67 % angio-kooptiv infiltrierend (4/6) in das umliegende Hirnparenchym waren (126).

Die Ergebnisse von Berghoff et al. deuten auf keinen signifikanten Einfluss des Primärtumors auf den entstehenden histomorphologischen Infiltrationstypen hin, auch wenn Melanome verhältnismäßig oft (4/10) eine angio-kooptive infiltrierende Metastasierung im Gehirn aufzeigten. SCLC zeigten in 2 von 3 Fällen ein diffus infiltratives Wachstum (66,6 %), wohingegen NSCLC in 54,2 % (13/24) eher scharf abgrenzbar waren (125). Der Grund für das häufige Auftreten eines angio-kooptiven Wachstums bei Metastasen eines Melanoms könnte die starke Benutzung von bereits existierenden Gefäßen sein, wohingegen Lungentumoren eine eher frühe selbstständige Angiogenese vorweisen (11).

Des Weiteren untersuchten Baumert et al. die Tiefe der Infiltration und fanden bei zerebralen Metastasen aus einem SCLC eine signifikant tiefere Infiltration als bei Metastasen aus einem NSCLC und aus allen anderen Primärtumoren. Sie fanden außerdem signifikant mehr infiltrative Ausbruchsstellen bei Metastasen aus dem NSCLC als aus dem SCLC (111). 2019 fanden Fiss et al. wiederum keine Korrelation zwischen dem Primärtumor und dem Infiltrationsstatus (128).

Mit Fokus auf das KM-Enhancement bei Hirnmetastasen fanden Goodman et al. auch keinen Einfluss des Primärtumors (Lungentumor, Melanom, Nierentumor und Brusttumor) (117).

Die untersuchten bildmorphologischen Marker bei der MRT sind somit bisher nicht geeignet, um den Primärtumor sicher zu identifizieren, wie Pope im Review von 2018 feststellte (130).

Diese Ergebnisse zeigen, dass aktuell noch kontroverse Erkenntnisse vorliegen, inwiefern ein infiltratives Wachstum von Hirnmetastasen und das KM-Enhancement mit dem Primärtumor zusammenhängen.

4.7 Die Rolle der neuartigen MRT-Techniken

Mit Ausnahme der Metastasen-Parenchym Grenzregion werden vielfältige andere MRT-Charakteristika von Hirnmetastasen in diversen Studien mit dem Ziel erforscht, ohne invasive Biopsie den Primärtumor vorhersagen zu können oder auch sekundäre Hirntumoren von primären Hirntumoren unterscheiden zu können. Hierbei bedienen sich die neueren Studien auch neuer MRT-Techniken, um physiologische und metabolische Änderungen wahrzunehmen. Hierzu gehören unter anderem die Diffusions-MRT, die Informationen bezüglich der Zelldichte bereithalten, die Perfusions-MRT, die Informationen zur Hämodynamik in Tumoren und deren Umgebung geben und die MR-Spektroskopie mit Informationen über den Metabolismus der Hirnläsion (62,130). Diese erweiterten MRT-Techniken haben bisher jedoch noch keine verlässliche Differenzierung von Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren ermöglicht (66,99,131,132). Spekulativ könnte die Metastase morphologisch derart anders sein als ihr Primarius, dass bisher keine Gemeinsamkeiten festgestellt werden konnten.

In Zukunft könnten computer-basierte Evaluationstechniken wie die Texturanalyse benutzt werden, um eine objektive Zuordnung in die Subtypen zu erreichen. Diese ermöglicht es Algorithmen, die Textur zu erkennen wie beispielhaft Graustufen, Kontrast, Homogenität, Größe und Helligkeit (133,134). Die derzeit gängige Zuordnung durch Radiologinnen und Radiologen könnte unterstützt und die Subjektivität verringert werden. Das Potenzial dieser Methode wird bei Li et al. sichtbar, die, anhand dieser quantitativen Analyse, KM-T1-Aufnahmen von Hirnmetastasen aus Lungentumoren bezüglich ihrer histologischen Subtypen signifikant unterscheiden konnten (133). Geordiasis et al. konnten mit einem Zusammenspiel der Texturanalyse und der MR-Spektroskopie Hirnmetastasen und Meningeome zu 92,15 % voneinander differenzieren (135), sowie auch Skogen et al. per Texturanalyse Glioblastome und Hirnmetastasen durch Unterschiede im peritumoralen Ödem voneinander differenzieren konnten (136). Auch Béresová et al. konnten mit dieser quantitativen Methode Hirnmetastasen von der Lunge und der Brust differenzieren. Sie wiesen hierbei auf die Bedeutung der benutzten Methode für die Texturanalyse hin, denn die Ergebnisse variierten je nach Benutzung einer 2D oder 3D Technik (134).

Die relativ neue Forschungsdomäne der „Radiogenomics“ verbindet den Radiophänotyp mit dem Genotyp und kann somit die molekularen Tumorcharakteristika nichtinvasiv vorhersagen (120). Derzeit ist die Biopsie und der definitive histopathologische Nachweis vor Therapie häufig noch unerlässlich bei Hirnmetastasen (119). Die radiogenomische Herangehensweise hätte den Vorteil, den kompletten Tumor zu betrachten und nicht, wie bei einer Biopsie, nur einen kleinen Anteil (62). Diese diagnostische Methode könnte die Therapie noch weiter spezifizieren. Ein potenzielles Auslassen einer invasiven Biopsie zu diagnostischen Zwecken wäre dann ebenfalls denkbar (62,120).

In dieser Studie wurde sich bewusst gegen neuartige MRT-Techniken entschieden und ausschließlich auf bildmorphologische Daten aus KM-MRT-Aufnahmen Bezug genommen. Diese werden heutzutage bereits im Klinikalltag routinemäßig bei Verdacht auf zerebrale Metastasen durchgeführt. Sie sind breit verfügbar und kostengünstiger, sodass die klinische Anwendbarkeit ohne besondere Anforderungen an die Untersuchungstechnik gegeben ist. Somit könnten die klinischen Konsequenzen schneller in die Praxis umgesetzt werden. Die erweiterte MRT-Diagnostik wird derzeit hauptsächlich in der Forschung eingesetzt und Huang et al. empfehlen die flächendeckende Nutzung der erweiterten Diagnostiken in der Praxis bisher nicht (129).

4.8 Grenzen der MRT-Diagnostik und der durchgeführten Studie

Eine Limitation der Studie ist die subjektive Zuordnung der KM-MRT-Aufnahmen zu den zuvor definierten Subtypen und die hierfür herangezogenen bildmorphologischen Merkmale. Sämann wies bereits 2006 in seiner Dissertation auf das Fehlen eines anerkannten, strukturierten Befundungsvokabulars bei neuroradiologischen Befunden hin, welches eine weniger subjektive Bewertung ermöglichen würde (137).

Des Weiteren stellen die kleine Anzahl von manchen bildmorphologischen Subtypen und manchen Primärtumoren eine Grenze der Studie dar. Die geringen Fallzahlen einiger Subtypen wurden überwunden durch das Gruppieren der vier Subtypen in die Subtypen *infiltrativ* und *nicht infiltrativ*, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Das manuelle Vermessen der Metastasen und des peritumoralen Ödems sind Fehlerquellen, die durch zweimaliges Durchgehen der Daten auf das Geringste reduziert wurden.

Es wurde ermittelt, dass die Dosis und der Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe das Aussehen der Hirnmetastase am MRT-Bild beeinflusst (138–140). Je höher die Dosis (139) und je später die post KM-Aufnahme (140), desto größer war die kontrastmittelaufnehmende Läsion. So waren bei Sidhu et al. eine Volumenzunahme um 86 % der Hirnmetastase am KM-CT zu sehen, wenn das Bild zeitlich verzögert (65 Minuten später) aufgenommen wurde verglichen mit einem Bild direkt nach der Kontrastmittelgabe (140). Die Retrospektivität der Studie ermöglicht es nicht, die Dosis und den genauen Zeitpunkt jeder MRT-Aufnahme zurückzuverfolgen. Blatt et al. fanden 153 Minuten nach KM-Gabe einen weniger scharfen Läsionsrand als bei der Aufnahme direkt nach KM-Gabe (138). Die Grenzregionen, auf die in dieser Studie der Schwerpunkt liegt, sind innerhalb weniger Minuten nach der KM-Gabe aufgenommen worden. Einen Unterschied der Metastasen-Parenchym Grenzregion wegen des unterschiedlichen Zeitpunkts der Aufnahmen wie bei Blatt et al., der bei einem zeitlichen Intervall von Stunden aufkam, scheint daher unwahrscheinlich.

Die Retrospektivität bildet eine Begrenzung der Studie. Die Etablierung neuer und erfolgreicher systemischer und lokaler Therapien in den vergangenen Jahren erschweren die Korrelation der MRT-Phänotypen mit dem Überleben. So wird im ausgewerteten Betroffenenkollektiv, das aus den Jahren 2004 bis 2017 rekrutiert wurde, nicht jede Patientin und jeder Patient die gleichen Therapien erhalten haben. Dieses stellt eine Hürde bei der Interpretation des Gesamtüberlebens dar.

Zwar ist die Stichprobe mit $n = 261$ Betroffenen ausreichend groß für eine signifikante Befundinterpretation, jedoch empfiehlt sich eine Überprüfung mit einem größeren Datenpool aus weiteren Krankenhäusern. Die in dieser Studie ausgewerteten Daten beinhalten ausschließlich Daten von Betroffenen, die am Universitätsklinikum Regensburg behandelt worden sind und unterliegen mit gewisser Wahrscheinlichkeit Schwankungen, die bei derzeitigem Stand der Forschung nicht bekannt und beeinflussbar sind.

4.9 Weitere mögliche Forschungsfelder

Die Gesamtüberlebenszeit als untersuchter Prognosemarker besagt nicht, dass die oder der Betroffene an dem Primärtumor oder an der Hirnmetastase verstorben ist. Diese Erkenntnis steht bei dem derzeitigen Stand der Forschung auch weniger im Fokus der Studie. Das Ziel dieser Studie war es, durch die Untersuchung neuer bildmorphologischer Parameter die Korrelation mit der Prognose der Betroffenen zu untersuchen. Eine prospektive Studie ist im Folgenden nötig, um die neuen Erkenntnisse dieser Studie zu validieren. Dabei sollten auch einheitliche Durchführungsstandards bei der MRT gesetzt werden. Für einen histomorphologischen Vergleich ist eine prospektive Studie an dem Universitätsklinikum in Regensburg (Deutschland) bereits angelaufen mit gezielter Probenentnahme aus der Metastasen-Parenchym Grenzregion.

Falls sich die bessere Prognose bezogen auf das Gesamtüberleben des *nicht infiltrativen* Subtyps bewahrheitet, könnten Konsequenzen bezüglich der klinischen Handhabung des jeweiligen Subtyps mit personalisierten therapeutischen Pfaden entstehen. Frenzas et al. fanden bei Betroffenen mit dem infiltrativen „Replacement“ Subtyp bei Lebermetastasen keinen Benefit einer anti-angiogenen Therapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Bevacizumab. Die vaskuläre Kooptation bei diesem Subtyp ging einher mit einer klinisch relevanten Resistenz für die anti-angiogene Therapie. Hingegen hatte der nicht infiltrative „Desmoplastische“ Subtyp mit angiogenem Verhalten ein positives Ansprechen auf Bevacizumab (141). Spekulativ könnten sich solche Ergebnisse auch bei den Subtypen von Hirnmetastasen finden und somit eine personalisierte Therapie bereits vor einer invasiven Biopsie erfolgen. Wahrscheinlich ist beim *infiltrativen* Subtyp die Verteilung der Tumorzellen viel disseminierter und invasiver als angenommen, sodass eine operative Therapie die Grunderkrankung nicht heilen könnte und in diesem Fall eine medikamentöse Chemotherapie von Vorteil wäre. *Nicht infiltrative* Subtypen würden eher von einer operativen Therapie profitieren mit potenzieller Heilungsaussicht.

Des Weiteren wäre eine Korrelation von genetischen Alterationen und dem MR-Phänotyp von Hirnmetastasen anzustreben, die mit neuartigen Techniken wie der „Radiogenomic“ erleichtert wird. Diehn et al. suggerierten, dass eine Überexpression

von infiltrations-assoziierten Genen bei Glioblastomen zu einer Invasion von Tumorzellen in das umliegende Hirngewebe führen (142). Ähnliches könnte der Fall bei Hirnmetastasen sein. Bordia et al. fanden bei Hirnmetastasen von Melanomen keine direkte Korrelation zwischen Bildparametern in der MRT und der BRAF-Gen Mutation (105). Diese Genmutation ist assoziiert mit einem kürzeren Überleben und therapeutisch stehen spezifische BRAF-Inhibitoren zur Verfügung (143). Bordia et al. ermutigten dennoch zu weiteren Forschungen bezüglich der Korrelation von Phänotyp und Genotyp, die eine neue diagnostische Ära in Aussicht stellen könnte (105).

Bisher fanden folgende Merkmale mit prognostischem Wert bei Hirnmetastasen Beachtung: Alter der Person, KPS-Score, Präsenz oder Fehlen von extrakraniellen Tumormanifestationen, Intervallzeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der zerebralen Metastase, Anzahl von zerebralen Metastasen und Histologie mancher Primärtumoren (38). In ausnahmslos keinem Modell wird derzeit ein Merkmal der zerebralen Bildgebung als Prädiktor genutzt. Mit den Fortschritten der Bildgebung und den neuen Erkenntnissen scheint es jedoch potenziell möglich, bildgebende Parameter zu identifizieren, die mit der Prognose der Betroffenen korrelieren. Die Metastasen-Parenchym Grenzregion ist diesbezüglich sehr verheißungsvoll. Sie würde als zusätzliches Merkmal die Leistungsfähigkeit der prognostischen Modelle bei Hirnmetastasen verbessern.

5 Zusammenfassung

Hirnmetastasen sind die häufigsten zerebralen Tumoren bei Erwachsenen und gehen generell mit einer schlechten Prognose und einer Überlebenszeit von wenigen Monaten einher. Derzeit ist die KM-MRT die Methode der Wahl zur Diagnostik von Hirnmetastasen. Eine histologische Sicherung für die Diagnose ist zumeist noch unerlässlich. Bei der Prognose und dem therapeutischen Entschluss müssen prognostische Faktoren berücksichtigt werden, die derzeit ausschließlich klinischen und molekularhistologischen Ursprungs sind.

Ziel dieser Arbeit ist die breit verfügbare noninvasive KM-MRT zu verwenden, um bildmorphologisch neue prognostische Merkmale zu identifizieren. Hierfür wurde retrospektiv eine neue Subtypisierung von Hirnmetastasen mit Fokus auf die Metastasen-Parenchym Grenzregion erstellt sowie die bisherig bei der Bildgebung betrachteten Faktoren ermittelt, um eine Assoziation mit dem Gesamtüberleben und mit dem Primärtumor zu untersuchen.

Es sind Daten von 261 Personen mit Hirnmetastasen, für die zwischen 2004 und 2017 im PACS System des Universitätsklinikums Regensburg eine KM-MRT-Aufnahme vorlag, in die Studie eingeflossen. Die erfassten Variablen der untersuchten Metastasen beinhalten unter anderem die Anzahl, die Größe, den Ödem-Grad, eine potenzielle Hämorrhagie oder Nekrose und das KM-Muster an der Metastasen-Parenchym Grenzregion. Mit Hilfe dieser Parameter sind die Metastasen den vier Subtypen *Halo*, *Solid Displacing*, *Breakout* und *Diffuse*, sowie den zwei gruppierten Subtypen *nicht infiltrativ* und *infiltrativ* zugeordnet worden. Ergänzend wurden klinische Daten, unter anderem zur Gesamtüberlebenszeit, dem Metastasen-Status und zum Primärtumor, erhoben. Die statistischen Zusammenhänge sind anhand des Chi²-Tests berechnet, die Überlebenszeit mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens, des Log-Rang-Tests und des Regressionsmodells von Cox analysiert.

Das mediane Gesamtüberleben beträgt in der berücksichtigten Kohorte 7,23 Monate und entspricht damit den Vergleichswerten aus anderen Studien. Der *infiltrative* Subtyp (28 % der Fälle) hat eine signifikant kürzere Überlebenszeit von 5,72 Monaten verglichen zum *nicht infiltrativen* Subtyp (72 % der Fälle) mit 7,82 Monaten. Die Unterteilung in vier Subtypen stellt sich als nicht signifikant heraus bezogen auf die Überlebenszeit, auch wenn der *Diffuse* Subtyp ein auffällig schlechtes Outcome hat.

Bisher wurde die Metastasen-Parenchym Grenzregion in MRT-Aufnahmen selten in Studien einbezogen, mehr Beachtung fand sie in der Histopathologie.

Histomorphologisch lassen sich in diversen Studien infiltrative Subtypen, einhergehend mit einem angio-kooptiven Verhalten, und nicht infiltrative Subtypen mit vermehrter Angiogenese erkennen. Deren Ergebnisse deuten auf eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben hin. In Zusammenschau der in dieser Studie berücksichtigten Ergebnisse und der internationalen Literatur scheint es möglich, in KM-MRT-Aufnahmen von Hirnmetastasen, Merkmale für ein schlechteres Gesamtüberleben zu erkennen.

Es wird international intensiv diskutiert und ist nach wie vor ungeklärt, ob das peritumorale Ödem, der Diagnosezeitpunkt (metachron oder synchron), das Alter der Betroffenen und der Primärtumor mit dem Gesamtüberleben korrelieren. Die Ergebnisse dieser Studie deuten nicht darauf hin. Darüber hinaus ergibt sich in dieser Studie keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Überlebenszeit und der Nekrose oder der Einblutung bei Hirnmetastasen, dem Resektionsgrad der Metastase oder einem Hirnmetastasen-Rezidiv. Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Metastasen-Status (solitär, singulär oder multipel), des RPA Indexes und des KPS-Scores bestätigen die Verwendung dieser zur Prognoseeinschätzung bei Hirnmetastasen.

Es lässt sich keine Korrelation zwischen dem Primärtumor und den aufgestellten bildmorphologischen Subtypen nachweisen.

Limitationen der Studie sind ihre Retrospektivität, das Fehlen eines einheitlichen Durchführungsstandards der MRT und die manuelle Zuordnung in die zuvor definierten MR-Phänotypen. Eine prospektive Studie ist notwendig, um die neuen Erkenntnisse zu validieren, bestenfalls mit objektivierbaren Auswertungsmethoden wie dem maschinellen Lernen und der Texturanalyse. Eine prospektive Studie zur Assoziation der Ergebnisse mit der Histopathologie ist bereits am Universitätsklinikum Regensburg angelaufen. Es ist zu hoffen, dass weitere Forschungsbestrebungen bezüglich der Ursachen für die unterschiedlichen Wachstumsmuster bei Hirnmetastasen und deren Interaktion mit dem Immunsystem das Verständnis für die Metastasen-Parenchym Grenzregion, die bisher stark vernachlässigt wurde, verbessern. Diese könnte in Zukunft als zusätzlicher Prädiktor in Betracht gezogen werden und eine personalisierte Therapie ohne invasive Biopsie ermöglichen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Halo" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102)).....	38
Abbildung 2: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Halo" (Universitätsklinikum Regensburg).....	38
Abbildung 3: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Solid Displacing" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102)).....	39
Abbildung 4: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Solid Displacing" (Universitätsklinikum Regensburg).....	39
Abbildung 5: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Breakout" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102)).....	40
Abbildung 6: T1 se sag KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Breakout" (Universitätsklinikum Regensburg).....	40
Abbildung 7: MRT-Aufnahme und Schema des Subtyps "Diffuse" (Blazquez et al., Submitted 2021 (102)).....	41
Abbildung 8: T1 se tra KM-MRT-Aufnahme Subtyp "Diffuse" (Universitätsklinikum Regensburg).....	41
Abbildung 9: Kreisdiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Primärtumors (eigene Darstellung)	48
Abbildung 10: Boxplot des Metastasen-Durchmessers (eigene Darstellung)	49
Abbildung 11: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen (eigene Darstellung)	51
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen (eigene Darstellung)	51
Abbildung 13: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen nach Primärtumor (eigene Darstellung)	52
Abbildung 14: Balkendiagramm zu Primärtumorhäufigkeiten nach den vier Subtypen (eigene Darstellung).....	52
Abbildung 15: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen nach Primärtumor (eigene Darstellung)	53

Abbildung 16: Balkendiagramm zu Primärtumorhäufigkeiten nach den zwei Subtypen (eigene Darstellung).....	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeitschätzung bei den Subtypen „nicht infiltrativ“ und „infiltrativ“ (Prof. Dr. Proescholdt, 2019).....	55
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeitschätzung bei den Metastasen-Status „solitär“, „singulär“ und „multipel“ (Prof. Dr. Proescholdt, 2019).	57

Die Einwilligung bezüglich der Urheber- und Lizenzrechte der eingefügten Abbildungen wurden beantragt und erhalten.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich von bevölkerungsbasierten Studien zur Inzidenzrate von Hirnmetastasen (33).....	15
Tabelle 2: Prozentsatz an Hirnmetastasen von unterschiedlichen Ursprungstumoren: Ein Studienvergleich (34).....	17
Tabelle 3: Karnofsky Performance Status (eigene Darstellung).....	20
Tabelle 4: RPA Index bei Betroffenen mit Hirnmetastasen (eigene Darstellung).....	21
Tabelle 5: Übersicht über die untersuchten Variablen, Merkmalsausprägungen, Skalenniveaus und statistischen Tests (eigene Darstellung)	45
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren (eigene Darstellung)	48
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der vier Subtypen (eigene Darstellung).....	51
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der zwei Subtypen (eigene Darstellung)	51
Tabelle 9: Anzahl der Betroffenen und mediane Überlebenszeit der jeweiligen RPA Index-Klassen (eigene Darstellung).....	56
Tabelle 10: Mediane Überlebenszeit und Quartile der jeweiligen Primärtumoren (eigene Darstellung)	59

Die Einwilligung bezüglich der Urheber- und Lizenzrechte der eingefügten Tabellen wurden beantragt und erhalten.

8 Abkürzungsverzeichnis

BCRP	Breast cancer resistance protein
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
cm	Centimeter (Zentimeter)
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GPA	Graded Prognostic Assessment
GI	Gastrointestinum
Gy	Gray
H&E	Hämatoxylin-Eosin
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HIF	Hypoxia-inducible factor
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
mm	Millimeter
MPR	Multiplanare Rekonstruktion

MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
n	Number (Anzahl)
NSCLC	Non small cellular lung cancer (Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
R (0,1,2)	Resektionsgrad (0,1,2)
RIS	Radiologieinformationssystem
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Small cellular lung cancer (Kleinzelliges Bronchialkarzinom)
Se sag	Spin-Echo Sagittalebene
Se tra	Spin-Echo Transversalebene
SRS	Stereotactic Radiosurgery (Stereotaktische Radiochirurgie)
t	Time (Zeitpunkt)
TGF	Transforming growth factor
TSP	Thrombospondin
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WBRT	Whole-brain radiation therapy (Ganzhirnbestrahlung)
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Literaturverzeichnis

1. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. Wie entsteht Krebs? [Internet] [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsentstehung.php> de.
2. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2018 [updated 2018 Sep 12; cited 2018 Nov 19]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 022 - Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen - [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 7]. Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html
4. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. Metastasen bei Krebs [Internet] [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/metastasenbildung.php> de.
5. Koh. Metastasen: die tödlichen Töchter [Internet]: Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. 2018 [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/dkfz-pm-18-06-Metastasen-die-toedlichen-Toechter.php>
6. Chaffer CL, Weinberg RA. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 2011;331(6024):1559–64. doi:10.1126/science.1203543 Cited in: PubMed; PMID 21436443.
7. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(3):271–8. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.09.005 Cited in: PubMed; PMID 18977667.
8. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *The FASEB Journal*. 1994;8(6):401–7. doi:10.1096/fasebj.8.6.7513289
9. Mathenge EG, Dean CA, Clements D, Vaghar-Kashani A, Photopoulos S, Coyle KM, Giacomantonio M, Malueth B, Nunokawa A, Jordan J, Lewis JD, Gujar SA, Marcato P, Lee PWK, Giacomantonio CA. Core Needle Biopsy of Breast Cancer Tumors Increases Distant Metastases in a Mouse Model. *Neoplasia*. 2014;16(11):950–60. doi:10.1016/j.neo.2014.09.004 Cited in: PubMed; PMID 25425969.

10. Blazquez R, Sparrer D, Wendl C, Evert M, Riemenschneider MJ, Krahn MP, Erez N, Proescholdt M, Pukrop T. The macro-metastasis/organ parenchyma interface (MMPI) - A hitherto unnoticed area. *Semin Cancer Biol.* 2020;60324–33. doi:10.1016/j.semcancer.2019.10.012 Cited in: PubMed; PMID 31647982.
11. Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, Berghoff AS, Birner P, Bartsch R, Marosi C, Zielinski C, Mehta MP, Winkler F, Wick W, Deimling A v. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol.* 2012;123(2):205–22. doi:10.1007/s00401-011-0933-9 Cited in: PubMed; PMID 22212630.
12. Schackert G, Schlegel U. Metastatische Gehirntumoren: Kapitel 11. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M, editors. *Neuroonkologie.* s.l.: Thieme; 2003. p. 336–55.
13. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet.* 1889;133(3421):571–3. doi:10.1016/S0140-6736(00)49915-0
14. Schackert G, Fidler IJ. Site-specific Metastasis of Mouse Melanomas and a Fibrosarcoma in the Brain or Meninges of Syngeneic Animals. *Cancer Res.* 1988;48(12):3478–84. Cited in: PubMed; PMID 3370643.
15. Ewing J. *Neoplastic Diseases* 3rd edition: W.B. Saunders; 1928.
16. Mairbäurl H. Leistungsphysiologie: Die Verteilung des Herzzeitvolumens. In: Pape H-C, Klinke R, Brenner B, Silbernagl S, editors. *Physiologie.* s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 685–6.
17. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5–14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6 Cited in: PubMed; PMID 16215811.
18. Kurschat P, Mauch C. Mechanismen der Metastasierung. In: Garbe C, Hauschild A, Kaufmann R, editors. *Tumoren der Haut, Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie.* s.l.: Thieme; 2010. p. 11–22.
19. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):274–84. doi:10.1038/nrc2622 Cited in: PubMed; PMID 19308067.
20. Weiss L, Orr FW, Honn KV. Interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis. *The FASEB Journal.* 1988;2(1):12–21. Cited in: PubMed; PMID 3275560.
21. Cordon-Cardo C, Fuks Z, Drobnjak M, Moreno C, Eisenbach L, Feldman M. Expression of HLA-A,B,C Antigens on Primary and Metastatic Tumor Cell Populations of Human Carcinomas. *Cancer Res.* 1991;51(23 Pt 1):6372–80. Cited in: PubMed; PMID 1933900.

22. Nedeltchev K, Mattle HP. Persistierendes Foramen Ovale. In: Hermann DM, Steiner T, Diener H-C, editors. *Vaskuläre Neurologie, Zerebrale Ischämien, Hämmorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 68–70.
23. Rigatelli G, Rossi A, Dell'avvocata F, Cardaioli P. Patent foramen ovale as a preferential mechanism for increasing the likelihood of brain tumor metastasis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(1):29–33. Cited in: PubMed; PMID 22254211.
24. Hartmann M, Sartor K. Neuroradiologische Diagnostik bei Hirnmetastasen. *Der Onkologe*. 2000;(10):930–8.
25. del Regato JA. Pathways of metastatic spread of malignant tumors. *Semin Oncol*. 1977;4(1):33–8. Cited in: PubMed; PMID 841347.
26. Soffietti R, Rudā R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol*. 2002;249(10):1357–69. doi:10.1007/s00415-002-0870-6 Cited in: PubMed; PMID 12382150.
27. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):1–9. doi:10.1186/s13058-015-0665-1 Cited in: PubMed; PMID 26781299.
28. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):237–42. doi:10.1136/jcp.2003.013623 Cited in: PubMed; PMID 15735152.
29. Budde MD, Gold E, Jordan EK, Smith-Brown M, Frank JA. Phase contrast MRI is an early marker of micrometastatic breast cancer development in the rat brain. *NMR Biomed*. 2012;25(5):726–36. doi:10.1002/nbm.1786 Cited in: PubMed; PMID 21954124.
30. Küsters B, Leenders WPJ, Wesseling P, Smits D, Verrijp K, Ruiter DJ, Peters JPW, van der Kogel AJ, Waal RMW de. Vascular Endothelial Growth Factor-A(165) Induces Progression of Melanoma Brain Metastases without Induction of Sprouting Angiogenesis. *Cancer Res*. 2002;62(2):341–5. Cited in: PubMed; PMID 11809675.
31. Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola S, Sozzi G, Gasparini G, Menard S, Gatter KC, Harris AL, Fox S, Buyse M, Pilotti S, Pierotti M, Rilke F. Non-Small-Cell Lung Carcinoma Tumor Growth without Morphological Evidence of Neo-Angiogenesis. *Am J Pathol*. 1997;151(5):1417–23. Cited in: PubMed; PMID 9358768.
32. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15(6):1085-107, vii. Cited in: PubMed; PMID 11770300.

33. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):1-6. doi:10.1016/j.nec.2010.08.007 Cited in: PubMed; PMID 21109143.
34. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y Cited in: PubMed; PMID 22012633.
35. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):533–40. Cited in: PubMed; PMID 14585263.
36. Weller M. Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen: Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 46. *Im Focus Onkologie*. 2005;(12):57–60.
37. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*. 2009;101(11):1919–24. doi:10.1038/sj.bjc.6605373 Cited in: PubMed; PMID 19826419.
38. Weller M, Schlegel U, Schachert G. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5th ed.; 2014.
39. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8–10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8 Cited in: PubMed; PMID 7799047.
40. Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci*. 2011;18(1):34–8. doi:10.1016/j.jocn.2010.03.046 Cited in: PubMed; PMID 20851611.
41. Patel AJ, Lang F, Sawaya R. Metastatic Brain Tumors: Chapter 38. In: Bernstein M, Berger MS, editors. *Neuro-oncology, The Essentials*. New York: Thieme; 2015. 451-461.
42. Shuch B, La Rochelle JC, Klatter T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS. Brain metastasis From Renal Cell Carcinoma: Presentation, Recurrence, and Survival. *Cancer*. 2008;113(7):1641–8. doi:10.1002/cncr.23769 Cited in: PubMed; PMID 18671240.
43. Gerstner ER, Fine RL. Increased Permeability of the Blood-Brain Barrier to Chemotherapy in Metastatic Brain Tumors: Establishing a Treatment Paradigm. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2306–12. doi:10.1200/JCO.2006.10.0677 Cited in: PubMed; PMID 17538177.
44. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781–8. Cited in: PubMed; PMID 8859192.

45. Murray KJ, Scott C, Zachariah B, Michalski JM, Demas W, Vora NL, Whitton A, Movsas B. Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):59–64. Cited in: PubMed; PMID 10924972.
46. Boogerd W, Vos VW, Hart AA, Baris G. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 1993;15(2):165–74. Cited in: PubMed; PMID 8509821.
47. Hong N, Yoo H, Gwak HS, Shin SH, Lee SH. Outcome of Surgical Resection of Symptomatic Cerebral Lesions in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Multiple Brain Metastases. *Brain Tumor Res Treat.* 2013;1(2):64–70. doi:10.14791/btrt.2013.1.2.64 Cited in: PubMed; PMID 24904894.
48. Putora PM, Ess S, Panje C, Hundsberger T, van Leyen K, Plasswilm L, Früh M. Prognostic significance of histology after resection of brain metastases and whole brain radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(2):143–9. doi:10.1007/s10585-015-9699-0 Cited in: PubMed; PMID 25628027.
49. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745–51. Cited in: PubMed; PMID 9128946.
50. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510–4. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074 Cited in: PubMed; PMID 17931798.
51. Posner JB. Brain metastases: 1995. A brief review. *J Neuro-Oncol.* 1996;27(3):287–93. doi:10.1007/BF00165486
52. Keulers P. Zur Frage der Bedeutung der cerebralen Computertomographie bei der Diagnose von Hirnmetastasen [Dissertation]. Aachen: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen; 1986.
53. Jacobs L, Kinkel WR, Vincent RG. 'Silent' brain metastasis from lung carcinoma determined by computerized tomography. *Archives of Neurology.* 1977;34(11):690–3. Cited in: PubMed; PMID 911230.
54. Sanchez de Cos J, Sojo Gonzalez MA, Montero MV, Perez Calvo MC, Vicente MJM, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. *Lung Cancer.* 2009;63(1):140–5. doi:10.1016/j.lungcan.2008.04.013 Cited in: PubMed; PMID 18556086.

55. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 1999;44(3):275–81. Cited in: PubMed; PMID 10720207.
56. Jeyapalan SA, Batchelor TT. Diagnostic Evaluation of Neurologic Metastases. *Cancer Invest.* 2000;18(4):381–94. Cited in: PubMed; PMID 10808374.
57. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. MRT - Häufig gestellte Fragen [Internet] [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/kernspintomographie-faq.php> de.
58. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging. *Heart.* 2008;94(7):943–8. doi:10.1136/hrt.2007.125039 Cited in: PubMed; PMID 18552230.
59. Wick M. Blutliquor- und Bluthirnschranke bei metastatischen Prozessen. In: Staab H-J, Drlicek M, editors. *Hirnmetastasen, Eine interdisziplinäre Herausforderung.* Stuttgart: Thieme; 1998. p. 15–9.
60. Zhang RD, Price JE, Fujimaki T, Bucana CD, Fidler IJ. Differential Permeability of the Blood-Brain Barrier in Experimental Brain Metastases Produced by Human Neoplasms Implanted into Nude Mice. *Am J Pathol.* 1992;141(5):1115–24. Cited in: PubMed; PMID 1443046.
61. Leenders W, Küsters B, Pikkemaat J, Wesseling P, Ruiter D, Heerschap A, Barentsz J, Waal RMW de. Vascular endothelial growth factor-A determines detectability of experimental melanoma brain metastasis in GD-DTPA-enhanced MRI. *Int J Cancer.* 2003;105(4):437–43. doi:10.1002/ijc.11102 Cited in: PubMed; PMID 12712432.
62. Moton S, Elbanan M, Zinn PO, Colen RR. Imaging Genomics of Glioblastoma: Biology, Biomarkers, and Breakthroughs. *Top Magn Reson Imaging.* 2015;24(3):155–63. doi:10.1097/RMR.000000000000052 Cited in: PubMed; PMID 26049819.
63. Lemort M, Canizares-Perez AC, van der Stappen A, Kampouridis S. Progress in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(6):616–22. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f076b2 Cited in: PubMed; PMID 17906462.
64. Hermann S. Kontrastmittelunterstützte Computer- und Kernspintomographie: Diagnostik von Hirntumoren Dissertation 1995. Justus-Liebig-Universität Gießen. Gießen: Tectum Verlag Marburg; 1996.
65. Michaely HJ. Kontrastmittel. In: Michaely HJM, Reimer P, Schönberg S, editors. *Atlas der MR-Angiographie, Techniken und klinische Anwendung.* Berlin: Springer; 2014. p. 27–35.

66. Bette S, Wiestler B, Delbridge C, Huber T, Boeckh-Behrens T, Meyer B, Zimmer C, Gempt J, Kirschke J. Unterscheidung verschiedener Hirnmetastasen und primärer ZNS-Lymphome anhand morphologischer Kriterien und Diffusions-Tensor-Bildgebung [Discrimination of Different Brain Metastases and Primary CNS Lymphomas Using Morphologic Criteria and Diffusion Tensor Imaging]. *Rofo*. 2016;188(12):1134–43. doi:10.1055/s-0042-115572 Cited in: PubMed; PMID 27643802.
67. Kazner E, Lanksch W, Steinhoff H, Wilske J. Die axiale Computer-Tomographie des Gehirnschädels - Anwendungsmöglichkeiten und klinische Ergebnisse [Computerized axial tomography of the skull - diagnostic possibilities and clinical results (author's transl)]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*. 1975;43(10):487–574. ger. Cited in: PubMed; PMID 171202.
68. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, Tator CH, Fleming JF, Vanderlinden RG, Schutz H. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *J Neurosurg*. 1987;67(6):852–7. doi:10.3171/jns.1987.67.6.0852 Cited in: PubMed; PMID 3316531.
69. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of Brain Metastases. *Archives of Neurology*. 1988;45(7):741–4. doi:10.1001/archneur.1988.00520310047016
70. Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The interdisciplinary management of brain metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(24):415–21. doi:10.3238/arztebl.2016.0415 Cited in: PubMed; PMID 27380757.
71. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 1996;46(4):985–91. Cited in: PubMed; PMID 8780077.
72. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should Prophylactic Anticonvulsants Be Administered to Patients With Newly-Diagnosed Cerebral Metastases? A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol*. 1988;6(10):1621–4. doi:10.1200/JCO.1988.6.10.1621 Cited in: PubMed; PMID 3171627.
73. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Cobbs CS, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):17–32. doi:10.1007/s11060-009-0060-9 Cited in: PubMed; PMID 19960231.

74. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316–9. Cited in: PubMed; PMID 14914373.
75. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Demakas JJ, Cooke BS, Lee CM. Clinical outcomes of stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with metastatic brain tumors. *World Neurosurg*. 2011;75(5-6):673–83. doi:10.1016/j.wneu.2010.12.006 Cited in: PubMed; PMID 21704935.
76. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8CD012086. doi:10.1002/14651858.CD012086.pub2 Cited in: PubMed; PMID 30125049.
77. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, Aslam B, Minhas S, Verhoeff JJC, Kleynen CE, Smith TR, Mekary RA, Broekman ML. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2017;12:106(1):1–12. doi:10.1186/s13014-017-0840-x Cited in: PubMed; PMID 28646895.
78. Khan M, Lin J, Liao G, Li R, Wang B, Xie G, Zheng J, Yuan Y. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. *Tumor Biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2017;1-14. doi:10.1177/1010428317702903 Cited in: PubMed; PMID 28675121.
79. Chao ST, Salles A de, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, Paddick I, Régis J, Ryu S, Slotman BJ, Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2018;83(3):345–53. doi:10.1093/neuros/nyx522 Cited in: PubMed; PMID 29126142.
80. Cohen-Inbar O, Sheehan JP. The role of stereotactic radiosurgery and whole brain radiation therapy as primary treatment in the treatment of patients with brain oligometastases - A systematic review. *J Radiosurg SBRT*. 2016;4(2):79–88. Cited in: PubMed; PMID 29296432.
81. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol*. 2014;9(155):1–9. doi:10.1186/1748-717X-9-155 Cited in: PubMed; PMID 25016309.
82. Chao J-H, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-Ray Therapy of Cerebral Metastases. *Cancer*. 1954;7(4):682–9. doi:10.1002/1097-0142(195407)7:4<682:AID-CNCR2820070409>3.0.CO;2-S

83. Videtic GMM, Gaspar LE, Aref AM, Germano IM, Goldsmith BJ, Imperato JP, Marcus KJ, McDermott MW, McDonald MW, Patchell RA, Robins HI, Rogers CL, Suh JH, Wolfson AH, Wippold FJ. American College of Radiology appropriateness criteria on multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):961–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1720 Cited in: PubMed; PMID 19857783.
84. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)*. 1992;148(6-7):477–87. Cited in: PubMed; PMID 1448668.
85. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):33–43. doi:10.1007/s11060-009-0061-8 Cited in: PubMed; PMID 19960230.
86. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(7):664–72. doi:10.1056/NEJMoa071780 Cited in: PubMed; PMID 17699816.
87. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche A. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):467–74. doi:10.1016/S1470-2045(09)70101-9
88. Ruyscher D de, Dingemans A-MC, Praag J, Belderbos J, Tissing-Tan C, Herder J, Haitjema T, Ubbels F, Lagerwaard F, El Sharouni SY, Stigt JA, Smit E, van Tinteren H, van der Noort V, Groen HJM. Prophylactic Cranial Irradiation Versus Observation in Radically Treated Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III NVALT-11/DLCRG-02 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2366–77. doi:10.1200/JCO.2017.77.5817 Cited in: PubMed; PMID 29787357.
89. Albers B. Vorsorgliche Schädelbestrahlung auch beim nichtkleinzelligen Lungenkrebs?: Pressemitteilung [Internet]. Weimar: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. 2018 [cited 2018 Dec 17]. Available from: <https://www.degro.org/vorsorgliche-schaedelbestrahlung-auch-beim-nichtkleinzelligen-lungenkrebs/>

90. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A Randomized Trial to Assess the Efficacy of Surgery in Addition to Radiotherapy in Patients with a Single Cerebral Metastasis. *Cancer*. 1996;78(7):1470–6. Cited in: PubMed; PMID 8839553.
91. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494–500. doi:10.1056/NEJM199002223220802 Cited in: PubMed; PMID 2405271.
92. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR. Treatment of Single Brain Metastasis: Radiotherapy Alone or Combined with Neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583–90. doi:10.1002/ana.410330605 Cited in: PubMed; PMID 8498838.
93. Venur VA, Leone JP. Targeted Therapies for Brain Metastases from Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1–10. doi:10.3390/ijms17091543 Cited in: PubMed; PMID 27649142.
94. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. Chemotherapie: So wirkt sie gegen Krebs [Internet]. 2012 [cited 2018 Dec 14]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-einfuehrung.php> de.
95. Vries NA de, Zhao J, Kroon E, Buckle T, Beijnen JH, van Tellingen O. P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein: Two Dominant Transporters Working Together in Limiting the Brain Penetration of Topotecan. *Clin Cancer Res*. 2007;13(21):6440–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1335 Cited in: PubMed; PMID 17975156.
96. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Olson JJ, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):71–83. doi:10.1007/s11060-009-0062-7 Cited in: PubMed; PMID 19960229.
97. Tian J, Luo Y, Xiang J, Tang J. Combined treatment for non-small cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases with whole brain radiotherapy and temozolomide: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2017;135(2):217–27. doi:10.1007/s11060-017-2572-z Cited in: PubMed; PMID 28726172.

98. Yonemori K, Tsuta K, Ono M, Shimizu C, Hirakawa A, Hasegawa T, Hatanaka Y, Narita Y, Shibui S, Fujiwara Y. Disruption of the Blood Brain Barrier by Brain Metastases of Triple-Negative and Basal-Type Breast Cancer But Not HER2/neu -Positive Breast Cancer. *Cancer*. 2010;116(2):302–8. doi:10.1002/cncr.24735
99. Cha S. Perfusion MR imaging of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(5):279–89. Cited in: PubMed; PMID 15627003.
100. Ainsworth NL, McLean MA, McIntyre DJO, Honess DJ, Brown AM, Harden SV, Griffiths JR. Quantitative and Textural Analysis of Magnetization Transfer and Diffusion Images in the Early Detection of Brain Metastases. *Magn Reson Med*. 2017;77(5):1987–95. doi:10.1002/mrm.26257 Cited in: PubMed; PMID 27279574.
101. Bendini M, Marton E, Feletti A, Rossi S, Curtolo S, Inches I, Ronzon M, Longatti P, Di Paola F. Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(2):403–12. doi:10.1007/s00701-010-0833-0 Cited in: PubMed; PMID 21165751.
102. Blazquez R, Proescholdt M, Klausner M, Schebesch KM, Doenitz C, Heudobler D, Riemenschneider MJ, Bumke E, Rosengarth K, Schicho A, Schmidt NO, Brawanski A, Pukrop T, Wendl C. Breakouts - a radiological sign for poor prognosis in brain metastases. Submitted August 10, 2021. *Scientific Reports - Nature*. Forthcoming 2021.
103. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis: Part 15 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163–9. doi:10.3238/arztebl.2011.0163
104. Oertel M, Baehr A, Habibeh O, Haverkamp U, Stummer W, Eich HT, Trog D. Effect of Postoperative Radiotherapy for Brain Metastases: An Analysis. *Oncol Res Treat*. 2019;42(5):256–62. doi:10.1159/000499323 Cited in: PubMed; PMID 30995671.
105. Bordia R, Zhong H, Lee J, Weiss S, Han SW, Osman I, Jain R. Melanoma brain metastases: correlation of imaging features with genomic markers and patient survival. *J Neurooncol*. 2017;131(2):341–8. doi:10.1007/s11060-016-2305-8 Cited in: PubMed; PMID 27822597.

106. Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Hutterer M, Pichler J, Wöhrer A, Hackl M, Widhalm G, Hainfellner JA, Dieckmann K, Marosi C, Birner P, Prayer D, Preusser M. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):357–68. doi:10.1007/s10585-012-9542-9 Cited in: PubMed; PMID 23076770.
107. Kerschbaumer J, Bauer M, Popovscaia M, Grams AE, Thomé C, Freyschlag CF. Correlation of Tumor and Peritumoral Edema Volumes with Survival in Patients with Cerebral Metastases. *Anticancer Res*. 2017;37(2):871–5. doi:10.21873/anticancer.11392 Cited in: PubMed; PMID 28179345.
108. Raizer JJ, Hwu W-J, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, Althann C v., Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro-oncology*. 2008;10(2):199–207. doi:10.1215/15228517-2007-058 Cited in: PubMed; PMID 18287337.
109. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu W-J, Hwu P, Bedikian A. Prognostic Factors for Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Cancer*. 2011;117(8):1687–96. doi:10.1002/cncr.25634 Cited in: PubMed; PMID 20960525.
110. Shibahara I, Kanamori M, Watanabe T, Utsunomiya A, Suzuki H, Saito R, Sonoda Y, Jokura H, Uenohara H, Tominaga T. Clinical Features of Precocious, Synchronous, and Metachronous Brain Metastases and the Role of Tumor Resection. *World Neurosurg*. 2018;113E1-E9. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.145 Cited in: PubMed; PMID 29104152.
111. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(1):187–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.050 Cited in: PubMed; PMID 16814946.
112. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–26. doi:10.1038/s41572-018-0055-y Cited in: PubMed; PMID 30655533.
113. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol*. 2002;29(5):518–24. Cited in: PubMed; PMID 12407517.

114. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86(1):78–84. doi:10.1016/j.lungcan.2014.07.020 Cited in: PubMed; PMID 25130083.
115. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau S-W, Broglio K, Hortobagyi GN, Rivera E. Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors in 420 Metastatic Breast Cancer Patients With Central Nervous System Metastasis. *Cancer*. 2007;110(12):2640–7. doi:10.1002/cncr.23088. Cited in: PubMed; PMID 17960791.
116. Zakaria R, Platt-Higgins A, Rathi N, Radon M, Das S, Das K, Bhojak M, Brodbelt A, Chavredakis E, Jenkinson MD, Rudland PS. T-Cell Densities in Brain Metastases Are Associated with Patient Survival Times and Diffusion Tensor MRI Changes. *Cancer Res*. 2018;78(3):610–6. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-1720 Cited in: PubMed; PMID 29212855.
117. Goodman KA, Sneed PK, McDermott MW, Shiau CY, Lamborn KR, Chang S, Park E, Wara WM, Larson DA. Relationship between pattern of enhancement and local control of brain metastases after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(1):139–46. doi:10.1016/s0360-3016(00)01584-4 Cited in: PubMed; PMID 11316557.
118. Peterson AM, Meltzer CC, Evanson EJ, Flickinger JC, Kondziolka D. MR imaging response of brain metastases after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Radiology*. 1999;211(3):807–14. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn48807 Cited in: PubMed; PMID 10352610.
119. Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, Loya JJ, Liu T, Westbroek EM, Feroze AH, Rodriguez S, Echegaray S, Azad TD, Yeom KW, Napel S, Rubin DL, Chang SD, Harsh GR, Gevaert O. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):1-10. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7582 Cited in: PubMed; PMID 26333934.
120. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, Cheshier SH, Napel S, Zaharchuk G, Plevritis SK. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology*. 2014;273(1):168–74. doi:10.1148/radiol.14131731 Cited in: PubMed; PMID 24827998.
121. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, van den Heuvel E, Goovaerts G, Dirix LY, van Marck E. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol*. 2001;195(3):336–42. doi:10.1002/path.966 Cited in: PubMed; PMID 11673831.

122. Stessels F, van den Eynden G, van der Auwera I, Salgado R, van den Heuvel E, Harris AL, Jackson DG, Colpaert CG, van Marck EA, Dirix LY, Vermeulen PB. Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1429–36. doi:10.1038/sj.bjc.6601727 Cited in: PubMed; PMID 15054467.
123. van den Eynden GG, Majeed AW, Illemann M, Vermeulen PB, Bird NC, Høyer-Hansen G, Eefsen RL, Reynolds AR, Brodt P. The Multifaceted Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: Biology and Clinical Implications. *Cancer Res*. 2013;73(7):2031–43. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-3931 Cited in: PubMed; PMID 23536564.
124. van Dam P-J, van der Stok EP, Teuwen L-A, van den Eynden GG, Illemann M, Frentzas S, Majeed AW, Eefsen RL, van den Coebergh Braak RRJ, Lazaris A, Fernandez MC, Galjart B, Laerum OD, Rayes R, Grünhagen DJ, van de Paer M, Sucaet Y, Mudhar HS, Schvimer M, Nyström H, Kockx M, Bird NC, Vidal-Vanaclocha F, Metrakos P, Simoneau E, Verhoef C, Dirix LY, van Laere S, Gao Z-H, Brodt P, Reynolds AR, Vermeulen PB. International consensus guidelines for scoring the histopathological growth patterns of liver metastasis. *Br J Cancer*. 2017;117(10):1427–41. doi:10.1038/bjc.2017.334 Cited in: PubMed; PMID 28982110.
125. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, Goodman SL, Weller M, Schittenhelm J, Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-oncology*. 2013;15(12):1664–72. doi:10.1093/neuonc/not112 Cited in: PubMed; PMID 24084410.
126. Siam L, Bleckmann A, Chaung H-N, Mohr A, Klemm F, Barrantes-Freer A, Blazquez R, Wolff HA, Luke F, Rohde V, Stadelmann C, Pukrop T. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget*. 2015;6(30):29254–67. doi:10.18632/oncotarget.4201 Cited in: PubMed; PMID 26299612.
127. Neves S, Mazal PR, Wanschitz J, Rudnay AC, Drlicek M, Czech T, Wüstinger C, Budka H. Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clin Neuropathol*. 2001;20(1):38–42. Cited in: PubMed; PMID 11220694.
128. Fiss I, Hussein A, Barrantes-Freer A, Sperling S, Hernandez-Duran S, Wolfert C, Pukrop T, Ninkovic M, Bleckmann A, Rohde V, Mielke D, Schatlo B. Cerebral metastases: do size, peritumoral edema, or multiplicity predict infiltration into brain parenchyma? *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(5):1037–45. doi:10.1007/s00701-019-03842-3 Cited in: PubMed; PMID 30877471.

129. Huang BC, Geng DY, Zee CS, Ji YM, Cheng HX, Dai YM. A Unique Magnetic Resonance Imaging Feature of Glioblastoma Multiforme: the 'Pseudopalisade' Sign. *J Int Med Res.* 2010;38(2):686–93. doi:10.1177/147323001003800233 Cited in: PubMed; PMID 20515584.
130. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;14989–112. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4 Cited in: PubMed; PMID 29307364.
131. Salice S, Esposito R, Ciavardelli D, Delli Pizzi S, Di Bastiano R, Tartaro A. Combined 3 Tesla MRI Biomarkers Improve the Differentiation between Benign vs Malignant Single Ring Enhancing Brain Masses. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159047. doi:10.1371/journal.pone.0159047 Cited in: PubMed; PMID 27410226.
132. Fayed N, Modrego PJ. The contribution of Magnetic Resonance Spectroscopy and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. *J Neurooncol.* 2005;72(3):261–5. doi:10.1007/s11060-004-2180-6 Cited in: PubMed; PMID 15937650.
133. Li Z, Mao Y, Li H, Yu G, Wan H, Li B. Differentiating Brain Metastases from Different Pathological Types of Lung Cancers Using Texture Analysis of T1 Postcontrast MR. *Magn Reson Med.* 2016;76(5):1410–9. doi:10.1002/mrm.26029 Cited in: PubMed; PMID 26621795.
134. Béresová M, Larroza A, Arana E, Varga J, Balkay L, Moratal D. 2D and 3D texture analysis to differentiate brain metastases on MR images: proceed with caution. *MAGMA.* 2018;31(2):285–94. doi:10.1007/s10334-017-0653-9 Cited in: PubMed; PMID 28939952.
135. Georgiadis P, Kostopoulos S, Cavouras D, Glotsos D, Kalatzis I, Sifaki K, Malamas M, Solomou E, Nikiforidis G. Quantitative combination of volumetric MR imaging and MR spectroscopy data for the discrimination of meningiomas from metastatic brain tumors by means of pattern recognition. *Magn Reson Imaging.* 2011;29(4):525–35. doi:10.1016/j.mri.2010.11.006 Cited in: PubMed; PMID 21315534.
136. Skogen K, Schulz A, Helseth E, Ganeshan B, Dormagen JB, Server A. Texture analysis on diffusion tensor imaging: discriminating glioblastoma from single brain metastasis. *Acta Radiol.* 2019;60(3):356–66. doi:10.1177/0284185118780889 Cited in: PubMed; PMID 29860889.
137. Sämann PG. Entwicklung qualitativer Bilddeskriptoren zur Klassifikation morphologischer intrakranieller CT- und MRT-Befunde [Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg; 2006. 219 p.

138. Blatt DR, Friedman WA, Agee OF. Delayed computed tomography contrast enhancement patterns in biopsy proven cases. *Neurosurgery*. 1993;32(4):560–9. doi:10.1227/00006123-199304000-00011 Cited in: PubMed; PMID 8474647.
139. Yuh WT, Fisher DJ, Runge VM, Atlas SW, Harms SE, Maravilla KR, Mayr NA, Mollman JE, Price AC. Phase III multicenter trial of high-dose gadoteridol in MR evaluation of brain metastases. *American journal of neuroradiology*. 1994;15(6):1037–51. Cited in: PubMed; PMID 8073972.
140. Sidhu K, Cooper P, Ramani R, Schwartz M, Franssen E, Davey P. Delineation of brain metastases on CT images for planning radiosurgery: concerns regarding accuracy. *Br J Radiol*. 2004;77(913):39–42. doi:10.1259/bjr/68080920 Cited in: PubMed; PMID 14988136.
141. Frentzas S, Simoneau E, Bridgeman VL, Vermeulen PB, Foo S, Kostaras E, Nathan M, Wotherspoon A, Gao Z-H, Shi Y, van den Eynden G, Daley F, Peckitt C, Tan X, Salman A, Lazaris A, Gazinska P, Berg TJ, Eltahir Z, Ritsma L, van Rheenen J, Khashper A, Brown G, Nystrom H, Sund M, van Laere S, Loyer E, Dirix L, Cunningham D, Metrakos P, Reynolds AR. Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nat Med*. 2016;22(11):1294–302. doi:10.1038/nm.4197 Cited in: PubMed; PMID 27748747.
142. Diehn M, Nardini C, Wang DS, McGovern S, Jayaraman M, Liang Y, Aldape K, Cha S, Kuo MD. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5213–8. doi:10.1073/pnas.0801279105 Cited in: PubMed; PMID 18362333.
143. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–46. doi:10.1200/JCO.2010.32.4327 Cited in: PubMed; PMID 21343559.

Erklärung über eigenständige Anfertigung

“Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/in oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt”.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Fr. Prof.in Dr. Christina Wendl, meiner Doktormutter, die mich im Laufe der Ausarbeitung der Dissertation stets hilfsbereit und umfassend bei Fragen unterstützt hat. Sie hat immer an die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt und mich mit Ihren aufmunternden Worten motiviert, diese voranzutreiben. Besonders dankbar bin ich, dass sie bis zum erfolgreichen Abschluss der Dissertation meine direkte Ansprechpartnerin blieb, trotz eines Positionswechsel in ihrem Arbeitsbereich, der mit Arbeitszunahme verbunden war.

Des Weiteren danke ich herzlichst Hr. Prof. Dr. Martin Proescholdt für die Bereitstellung der klinischen Daten für diese Studie und für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester Charlotte sowie meinen Freundinnen und Freunden für den emotionalen Rückhalt und die inspirierenden Gespräche während dieser Zeit.

