

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. N. O. SCHMIDT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHER VERLAUF NACH RESEKTION VON HIRNMETASTASEN

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lukasz Rams

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung:
20.09.2024

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Grundlagen.....	3
1.1. Inzidenz und Outcome.....	3
1.2. Ätiologie.....	5
1.3. Lokalisation.....	5
1.4. Symptomatik.....	6
1.5. Therapie.....	7
1.6. Multiple Hirnmetastasen.....	10
1.7. Die Blut-Hirn-Schranke.....	12
1.8. Modell der zerebralen Metastasierung.....	13
1.9. Die totale Tumorresektion und die lokale Tumorprogression.....	15
1.10. Wachstumsmuster.....	15
1.11. Supramarginale Resektion.....	17
1.12. Lokalrezidive.....	17
1.13. Operativ-technische Aspekte.....	18
1.14. Intraoperative Fluoreszenz.....	19
1.15. Leptomeningeale Carcinomatose.....	20
1.16. Peritumorales Ödem.....	21
1.17. Diagnostik.....	22
1.18. Stellenwert der postoperativen MRT-Kontrolle.....	23
1.19. Wertigkeit der Bestimmung des Mutationprofils in Hirnmetastasen.....	24
1.20. Kleinhirn- und Hirnstmmmetastasen.....	27
1.21. Ziele dieser Arbeit.....	29
2. Patienten und Methoden.....	32
2.1. Studienstruktur.....	32
2.2. Patientenkollektiv.....	33
2.3. Datenerhebung.....	34
2.3.1. Beurteilung der Patienten.....	34
2.3.2. Parameter.....	35
2.3.3. Klassifikationssysteme und Scores.....	37
2.3.4. Radiologische und onkologischer Kontrolle der Patienten.....	38
2.4. Statistische Analyse der Patientendaten.....	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1. Patientencharakteristika.....	39
3.1.1. Charakteristika und Ätiologie der malignen Grunderkrankung...39	
3.1.2. RPA-Score.....	40
3.1.3. Charakteristika der zerebralen Metastasierung.....	41

3.1.3.1. Initiale Symptomatik.....	41
3.1.3.2. Lokalisation.....	41
3.1.3.3. Multiplizität.....	42
3.1.3.4. Timing.....	43
3.1.3.5. Radiologische Funde.....	43
3.1.4. Operative Aspekte.....	46
3.1.5. Adjuvante Therapie.....	46
3.2. Behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität.....	47
3.2.1. Perioperative Morbidität.....	47
3.2.2 Perioperative Mortalität.....	49
3.3. Funktionelles Outcome.....	49
3.3.1. KPS.....	49
3.3.2. MRC-NPS.....	49
3.2.3. Neurologische Symptome: Hirndruck, epileptischer Anfall, Hemiparese, Gesichtsfeldausfall, Aphasie.....	50
3.4. Onkologischer Outcome.....	53
3.4.1. Rezidivanalyse.....	53
3.4.2. Analyse des Gesamtüberlebens und der mit verkürztem Gesamtüberleben assoziierten Faktoren.....	53
4. Diskussion.....	58
4.1. Analyse der histologischen Befunde.....	58
4.2: Funktioneller Outcome: KPS.....	65
4.3: Funktioneller Outcome: MRC-NPS.....	72
5. Zusammenfassung.....	87
6. Literaturverzeichnis.....	89
7. Danksagung.....	98

1. Einleitung und Grundlagen:

Hirnmetastasen sind die häufigsten Tumore des zentralen Nervensystems [1]. Sie werden als intrakranielle Manifestation eines außerhalb des Nervensystems und seiner Umhüllungen entstandenen Krebses definiert. Man differenziert zwischen parenchymatösen, duralen, ossären und leptomeningealen Metastasen. Diese Arbeit legt den Fokus auf die parenchymatösen Hirnmetastasen.

1.1. Inzidenz und Outcome:

Die auf relativ alten epidemiologischen Studien basierende Inzidenz der Hirnmetastasen bei Krebspatienten beträgt 10 bis 40% [2],[3], [4], aber die reale Inzidenz ist wahrscheinlich höher [5]. Dahingegen sind die duralen Metastasen seltener und entwickeln sich bei 20% der Metastasenpatienten. Die Meningiosis carcinomatosa, d.h. disseminierter Befall der Leptomenigen, die sowohl die spinalen als auch kranialen Umhüllungen des Nervensystems betreffen kann, entsteht bei weiteren 8% der Krebspatienten [2]. Dies entspricht zusammen rund 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland jährlich. Die Inzidenz steigt an [2]. Rund die Hälfte aller Metastasenpatienten ist von multiplen Läsionen betroffen [6].

Die Diagnose einer Hirnmetastase ist mit einer verkürzten Lebenserwartung vereinbart, sehr gute Daten dazu liefert die Arbeit von Kavouridis et al (2029). Und wenn die mediane Überlebenszeit (median OS) der gesamten Metastasenpatienten-Kohorte beträgt 15,4 Monate, variiert die OS deutlich in Abhängigkeit von der Histologie: für den Brustkrebs sind sie vergleichsweise lang (median OS 22,1 Monate), die Patienten mit Hirnmetastasen vom Darmkrebs leben wesentlich kürzer (10,6 Monate), die mediane OS für Patienten mit Lungenkrebs (unabhängig von der Histologie) ähnelt die vom malignen Melanom und beträgt 15,3 Monate [7].

In der gesamten Kohorte 1 Jahr von der Diagnosestellung erreichen nur 10% der Patienten [8]. werden bis 50% aller Patienten an einem Rezidiv des Tumors an primären Stellen leiden [8].

Von sehr großer Bedeutung für die Prognose ist der Status der Systemerkrankung. Bei sogar 80% der onkologischen Patienten mit Hirnmetastasen ist die systemische Progression, nicht die Hirnläsion, direkt lebenslimitierend [9]. Diese Abhängigkeit wurde gut in der Arbeit von Schackert et al. dargestellt: In ihrem Patientenkollektiv zeigten die Patienten mit stabilem extrazerebralem Tumor eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten, während die progressive Grunderkrankung sie auf nur 4 Monaten [10] reduziert. Dieser Unterschied ist signifikant. Eine ähnliche Konklusion ergab sich auch aus den historischen Quellen heraus, die aus der Ära kommen, wo das optimale Therapiekonzept der Hirnmetastasen im heutigen Sinne noch nicht erstellt wurde [11].

Im Falle des Versterbens an der Hirnmetastase tritt der Tod in aller Regel aufgrund eines kritischen Anstiegs des intrakraniellen Drucks (ICP) und der daraus entstehenden Herniation des Hirnstamms im Foramen magnum und Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums auf. Die Steigerung des ICPs kann auch ein Resultat einer akuten Okklusion der Liquorwege mit konsekutivem Verschlusshydrozephalus, eines malignen Hirnödems, einer Carcinomatose oder einer intratumoralen Einblutung mit Masseneffekt sein [12].

Das Intervall zwischen Detektion des Malignoms und einer zerebralen Metastase kann unterschiedlich lang sein. Wenn beide gleichzeitig oder in kurzer Zeit nacheinander diagnostiziert werden (10% aller Fälle) [12], spricht man von einem ‚synchronen‘ Befund. Der schon bekannte Krebs kann auch mit seinem Fortschritt im Intervall metastasieren. Man würde dann über „metachrone“ Metastasen sprechen. Die metachrone Metastasierung tritt nicht selten nach Jahren oder sogar Jahrzehnten nach der Diagnose eines Krebses auf [13]. In 10% aller Fälle wird die Metastase bei Patienten ohne bisher bekannten Krebs gefunden („precocious manifestation“) und seine Diagnosesicherung gelingt manchmal erst nach Monaten. In 15% von diesen Patienten wird die Quelle der Hirnmetastasen jedoch nie festgestellt (CUP-Syndrom) [12], in einer früheren Studie (1996, van de Pol [14]) ist diese Zahl deutlich höher (bis 50%).

Es gibt mehrere Gründe dafür, dass Hirnmetastasen zunehmend häufiger diagnostiziert werden. Ihre Inzidenz ist mit einer insgesamt höheren Anzahl an Neuerkrankungen der systemischen Malignome (z.B. Bronchialkarzinom, malignes Melanom) proportional vereinbar. Ein unabhängiger Risikofaktor des Krebsleidens ist ein erhöhtes Lebensalter [15],[9], konsequenterweise prädisponiert die effektive multimodale Behandlung der onkologischen Patienten mit Verbesserung der Kontrolle der Grunderkrankung und Verlängerung der Überlebenszeit paradoxerweise zur Hirnmetastasierung, nicht selten Jahre nach definitiver Sanierung des primären Krebses [12],[13]. Ferner kann eine gewisse negative Rolle der Blut-Hirn-Schranke zugewiesen werden, die in ihrem intakten Zustand nur für diese Substanzen durchlässig ist, die das Hirn benötigt – ihre Selektivität lässt die relativ großen Partikel der Chemotherapeutika oder Antikörper wie Trastuzumab in das Hirnparenchym nicht zu diffundieren, um eine wirksame Konzentration zu erreichen [16]. Des Weiteren bietet uns die radiologische Diagnostik zudem eine Vielfalt von neurobildgebenden Methoden an, deren Verfügbarkeit und Sensitivität [12] in den letzten Jahren bei gleichzeitiger Senkung ihrer Eigenkosten deutlich besser geworden ist. Dies führt zusammen mit verbesserten Kontrollprotokollen der Krebspatienten zu einer früheren und effektiven Detektion der Hirnläsionen bei symptomatischen oder elektiv verlaufskontrollierten und sonst neurologisch beschwerdefreien Tumorpatienten [17],[18].

1.2. Ätiologie:

Zu den am häufigsten ins Hirn metastasierenden Histologien gehören: das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (Non Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) (34%), das maligne Melanom (14,5%) das Mammakarzinom (13,6%) und das klarzellige Nierenzellkarzinom (7,8%) [17],[2],[19],[20],[21], wobei die Raten in der Literatur stark voneinander abweichen. Andere Dignitäten sind selten. Bei ca. 15% der Patienten bleibt die Quelle der zerebralen Filiae, trotz aufwendiger Tumorsuche, unbekannt [13]. Man spricht hier vom sogenannten CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary). Anhand der Daten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) werden im Rahmen des CUP-Syndroms histologisch in erster Linie die Adenokarzinome (40–60%) und nicht differenzierten Karzinome (15–30%) detektiert.

Es bleibt unbestritten, dass verschiedene Krebsarten unterschiedliche Neigungen zur intrazerebralen Streuung haben. Obwohl die Inzidenz des malignen Melanoms sehr gering ist (Laut Daten des Deutschen Krebsforschungszentrums fasst es 4,5% aller extrakraniellen Tumoren bei Männer und 4,7% bei Frauen um), hat das Melanom das höchste Potenzial zerebral zu streuen [12],[22]. Beim Melanom im Endstadium, je nach Literatur, liegt die Inzidenz sogar bei 75-90% [12]. Obwohl das Bronchialkarzinom aufgrund seiner deutlich höheren Prävalenz die häufigste Metastasenquelle ist, sind nur 10 - 20% Patienten aus dieser Gruppe von Hirnmetastasen betroffen. [23]. In seiner Arbeit berichtet Rostami nach Analyse von etwa 15.000 Fälle, dass nur 10 - 16% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs im Laufe ihrer Krankheit eine zerebrale Metastase entwickeln [6]. Zerebrale Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms gehören zur Rarität (auftretend in nur 0,3-1% aller Fälle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [24],[25]). Die Gesamtinzidenz der vorher undetektierten asymptomatischen Metastasen aller Histologien in Autopsiestudien ist erstaunlich hoch und liegt bei 30% [26],[6].

1.3. Lokalisation:

Zerebrale Metastasen können sich grundsätzlich in jeder Region des Hirns absiedeln. Für klinische Zwecke gilt generell die Einteilung des Hirns in supra- und infratentorielle Kompartimente. Das Tentorium cerebelli, also die annähernd vertikale Platte der harten Hirnhaut, grenzt die beiden Räume voneinander ab. Metastasen werden dementsprechend als supratentoriell bezeichnet, wenn sie sich im Parenchym des Großhirns absiedeln. Im Gegensatz dazu lokalisieren sich die infratentoriellen Metastasen unterhalb des Tentoriums, also in der hinteren Schädelgrube im Kleinhirn. Umfassend betrachtet, treten die Metastasen im supratentoriellen Kompartiment zu 75% und infratentoriell zu 25% auf [9], Möglich ist auch eine Invasion in die Knochen der Kalotte oder der Schädelbasis. 14% der Patienten entwickeln Metastasen sowohl supra- als auch infratentoriell. Im Bereich des Großhirns gilt für singuläre Metastasen folgende Einteilung: zu 27% sind sie im Frontal-, zu 20% im Parietal-, zu 14% im

Okzipital- und zu 9% im Temporallappen zu finden. Das Zerebellum wird mit 27% genauso häufig wie der Frontallappen befallen [9]. Die Metastasen des Hirnstamms sind selten (3%) [27],[9] und weisen wegen ihrer generell schlechten Operabilität eine sehr schlechte Prognose auf. Möglich ist auch ein disseminierter Befall der Umhüllungen des ZNS in Form einer leptomeningealen Carcinomatose (15%), der durch eine Aussaat der Tumorzellen über Liquorwege oder hämatogen erfolgt [28].

1.4. Symptomatik:

Eine zerebrale Raumforderung, unabhängig von ihrer tatsächlichen Ätiologie, kann ein sehr breites Beschwerdespektrum verursachen, wobei leider kein besonderes oder pathognomisches Zeichen existiert, dass ohne Bilddiagnostik sicher eine Hirnmetastase von anderen raumfordernden zerebralen Prozessen unterscheiden lässt.

Die Metastasen verschiedener Krebsarten zeigen unterschiedliche Verhaltensweisen, [29] die unterschiedlichen Neigungen zur Bildung einer multiplen Metastasierung, intratumoralen Einblutungen sowie Wachstumsdynamik haben. Generell betrachtet entwickelt sich die Symptomatik in der Regel schleichend, ein apoplektiformer Verlauf mit Cephalgien und rasanter Eintrübung charakterisiert eine akute Tumoreinblutung. Die zum teil unreife und fragile Tumor - Vaskularisierung und folglich eine erhöhte Blutungsneigung weisen die Metastasen des malignen Melanoms, Nieren- sowie Schilddrüsenkarzinoms auf [27],[24]. Deshalb sollte, bei Patienten mit bekannter Tumorkrankheit, eine intrazerebrale Blutung grundsätzlich eine eingeblutete Hirnmetastase als Blutungsursache erwogen werden [24].

Prinzipiell können die Symptome in ‚generalisiert‘ die aufgrund von Anstieg des intrakraniellen Druckes entstehen, eingeteilt werden, sowie ‚fokale‘, denen der Läsions - bedingte Ausfall bestimmter Hirnareale zugrunde liegt.

Zu der ersten Gruppe gehörende lokale oder diffuse Kopfschmerzen werden am häufigsten (35 %) beklagt. Seltener werden Übelkeit (23%) sowie Erbrechen (26%) angegeben [6]. Der Anstieg des intrakraniellen Druckes kann auch zur Vigilanzveränderung verschiedenen Grades und unterschiedlicher Dynamik führen, ebenfalls kann er sich als Alteration des psycho-mentalen Zustandes auswirken.

In der zweiten Gruppe werden die Symptome eingruppiert, die durch das raumfordernde Wachstum einer Metastase zur Bedrängung der eloquenten Hirnstrukturen führen, diese sind auf die betroffene Hirnregion bezogen [27]. Ein Druck auf die Pyramidenbahn der Läsionen der Zentralregion geht mit motorischen Ausfallerscheinungen 21,2% bis zur kompletten Plegie hin, einher. Zeichen eines erhöhten Hirndruckes tritt bei 32,7% Patienten und zerebelläre Symptomatik bei

infratentoriellen Läsionen (führend: Gangataxie und Koordinationsstörung) bei 23,2% Patienten auf. Störungen des Sehvermögens im Sinne von Gesichtsfeld Einschränkungen zeichnen die in die Okzipitallappen einwachsenden Prozesse aus 9,3%. Sprachstörungen (führend: Aphasie) werden bei weiteren 11,3% Patienten diagnostiziert. Das Auftreten eines Krampfanfalles (13,5% der Patienten) ist charakteristisch für Prozesse der Temporallappen, zeichnet aber auch eine multiple zerebrale Metastasierung sowie eine leptomeningeale Carcinomatose aus [30]. Ein epileptischer Anfall kann die erste Manifestation der Erkrankung sein und soll immer den Verdacht auf eine Hirnläsion wecken. In diesem Fall muss immer eine adäquate bildgebende Diagnostik im Sinne einer Kernspintomographie erfolgen.

Nicht immer muss der Patient klinische Auffälligkeiten zeigen. Eine im Rahmen des Tumorstagings der Krebspatienten oder eine aus ganz anderen Gründen veranlasste Bildgebung des Kopfes lässt bei etwa 30% der asymptomatischen Patienten eine zerebrale Metastase, nicht selten auch multiple Metastasen, finden [31].

Die infratentoriell wachsenden Metastasen gehen in der Regel mit einer Koordinationsstörung der Gliedmaßen, zerebellärer Dysarthrien und Schwindel einher. Kleinhirnläsionen können, durch die unmittelbare Nachbarschaft zum Ventrikelsystem, zu einer Störung der Liquor - Passage führen und demzufolge die Entwicklung eines lebensbedrohlichen obstruktiven Hydrocephalus verursachen [32]. Dieser kann für eine Hirndrucksymptomatik mit Erbrechen, Übelkeit (12%) und Vigilanzstörung (5%) verantwortlich sein. Manchmal nimmt die Blockade der Zirkulation des Liquors an Dynamik so schnell zu, dass eine notfallmäßige chirurgische Wiederherstellung der Liquorpassage notwendig ist (Anlage einer externen Ventrikeldrainage) [33],[32], gefolgt durch die Metastasenresektion.

Ein sehr diffuses Beschwerdespektrum kennzeichnet die leptomenigeale Carcinomatose, hierfür liegt u.a. eine Schädigung der kranialen Nerven, eine Obstruktion der Nervenwasserpassage oder eine direkte Infiltration der Hirnhäute zugrunde [34].

Basierend auf Daten von Korinth et al., ist der Intervall zwischen Auftreten der ersten Symptome und Stellung der Diagnose einer Hirnmetastase sehr kurz und beträgt im Schnitt 60 Tage (Median 30 Tage). Möglich ist auch eine protrahierte Symptomenentwicklung mit Detektion der Hirnmetastase erst Jahre nach Beginn der initialen Symptomatik (in gleicher Serie betrug der längste Intervall 34 Monate) [9].

1.5. Therapie:

Die Diagnose einer zerebralen Metastase galt traditionell als Zeichen einer unkontrollierten Progression der systemischen Tumorkrankheit ins letzte, terminale

Stadium [32],[35] mit sehr schlechter Prognose. Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen befanden sich sehr oft in einem deutlich reduzierten Allgemein- und neurologischen Zustand. Dies, führend zur eingeschränkten Narkosefähigkeit und auch zusätzlich die limitierte Lebenserwartung, dürfte die Skepsis bezüglich des potenziellen Nutzens einer aggressiven Behandlung nachvollziehbar machen [36]. Die Patienten mit unbehandelter Hirnmetastase starben zwangsläufig innerhalb von 4-6 Wochen nach ihrer Feststellung [37]. Heutzutage ist diese Periode leider nicht wesentlich länger [38].

Bis in die frühen 2000er Jahre wurde eine chirurgische Resektion nur den Patienten empfohlen, die eine singuläre [37], operativ günstig zugängliche Metastase (sprich: oberflächliche) und eine kontrollierte Grunderkrankung mit einer Lebenserwartung > 2 Monate hatten [37]. Für alle anderen Hirnmetastasenpatienten verfügte man damals, außer der rein supportiven Behandlungsoption mit hochdosierten Kortikosteroiden, nur über palliative Ganzhirnbestrahlung. Die Kortisontherapie konnte zwar geringfügig durch Reduktion der Hirnschwellung und Linderung der neurologischen Ausfallerscheinungen zumindest in der Anfangsphase der Palliation die Lebensqualität und die Überlebenszeit etwas verbessern (im Schnitt um 2 Monate) [37], dennoch ihre erheblichen Nebenwirkungen, maßgeblich bedingt durch Induktion des steroidabhängigen Cushing-Syndroms, wie z.B. Gewichtszunahme, erhebliche Wasserspeicherung im Gewebe, Entgleisung des Zuckerhaushaltes und akute Psychosen [27],[39] limitierten auf lange Dauer ihre Effektivität und Einsetzbarkeit.

Beginnend ab 1954 wurde die Ganzhirnbestrahlung (WBRT, Whole Brain Radiation Therapy) durch ihre geringe Invasivität sowie den geringen Aufwand zum Behandlungsmeilenstein der nicht operablen Patienten mit zerebral metastasierendem Krebsleiden. Sie hatte jedoch keinen kurativen Charakter, trotz alledem konnte man mit Anwendung dieser Methode eine signifikante Verlängerung der gesamten Überlebenszeit - um 2 - 6 Monate bei gleichzeitiger Reduktion der Rezidivrate [38],[36]. Die Überlegenheit der Kombination der WBRT mit Cortisonpräparate gegenüber alleiniger palliativer Therapie (BSC, Best Supportive Care) bei Palliativpatienten wurde zwar vermutet, die Hypothese der Summation der Effekte beider Modalitäten konnte aber in der ECOG-Studie (1971) nicht ausreichend bewiesen werden [40]. Von der Weiterentwicklung auf dem Feld der Strahlentherapie, Optimierung der Strahlungsdosis und Ablauf der Behandlung erhoffte man sich eine weitere Besserung der Verlängerung der gesamten Überlebenszeit sowie der Lebensqualität der bestrahlten Patienten. In der gegenwärtig wiederholten randomisierten Studie (QUARTZ 2016) fand diese Hoffnung leider auch keine meritorische Grundlage [40].

Die Rolle der chirurgischen Therapie von Hirnmetastasen nahm über die Zeit an Relevanz zu. Durch die erfolgreiche Weiterentwicklung der radiologischen

Bildgebungstechniken wie Computertomographie und später Kernspintomographie war mit der Zeit eine zuverlässige Visualisierung der Hirnmetastasen möglich [21],[37]. In den letzten zwei Dekaden wurden auch die neurochirurgischen Prozeduren verbessert. Der Einsatz des OP-Mikroskops vereinfachte das Erzielen der kompletten Tumoresektion. Der Einsatz von Navigationstechniken und die Planung einer optimalen Operationstrajektorie machten eine komplikationsfreie Exstirpation kleiner, tief im Marklager sitzender oder multipler Läsionen möglich, ohne unnötige postoperative, die Lebensqualität der Patienten einschränkende Ausfallerscheinungen, riskieren zu müssen [41]. Nicht zuletzt, dank der sich ständig verbesserten Anästhesietechniken, wurde die Narkose erträglicher. Dies führte schließlich zur Reduktion der intra- und postoperativen Komplikationsrate.

Eine Resektion einer Hirnmetastase ist trotz allem mit einem erheblichen Rezidivrisiko behaftet (das Rezidivrisiko ist multifaktoriell, die Raten variieren in der Literatur zwischen 50-70%) [28]. In zwei Studien von Patchell et al (1990, 1999) wurde die Notwendigkeit der Vervollständigung der chirurgischen Resektion um eine postoperative Bestrahlung des ganzen Hirns angedeutet. Die Ergebnisse der Arbeit deuteten darauf hin, dass die Hinzufügung der postoperativen Bestrahlung zwar zu keinem Vorteil bezüglich der Verlängerung der Überlebenszeit führt, sie dennoch die lokale Rekurrenz von 70% auf 35% signifikant reduziert [42] sowie die Entstehung der sekundären Tumore in anderen Hirnregionen [26],[43] reduziert. Mit anderen Worten heißt das, dass das Überleben des Patienten nach der neurochirurgischen Behandlung im Wesentlichen von der eventuellen Progression der systemischen Grunderkrankung abzuhängen scheint [10] und umso wichtiger ist es, sie energisch zu handeln.

Im Zuge der ständigen Entwicklung auf dem Feld der Onkologie wurde auch die Verlängerung der gesamten Überlebenszeit der Krebspatienten erzielt. Es ist schnell klargeworden, dass die toxischen Langzeiteffekte der Ganzhirnbestrahlung auf das Neurogewebe nicht zu unterschätzen sind. In 1989 wurde von DeAngelis und Posner die sog. „Bestrahlung-induzierte Demenz“ bei Metastasenpatienten nach Ganzhirnbestrahlung beschrieben, wobei dieser negative neurophysiologische Effekt schon 1980 in der Arbeit von Hochberg und Slotnick (untersuchte Gruppe: Astrozytom-Patienten) [44] sowie von O’Neil 19 Jahren später (Patienten mit zerebral metastasierendem non-Hodgkin Lymphom) [45] beschrieben wurde. Der die Lebensqualität deutlich limitierende neurokognitive Abbau, besonders manifest 6-12 Monate nach der Bestrahlung, stellte den gesamten Nutzen der WBRT bei Patienten mit höherer Lebenserwartung und gutem Leistungsstatus in Frage [42]. Konsequenterweise wurde die WBRT durch die adjuvante stereotaktische Bestrahlung nur der Tumorloge ersetzt, ggf. mit Erweiterung um die in unmittelbarer Nähe sich

befindliche Umgebung. Ihre Rolle in der rein palliativen Therapie hat sich dennoch nicht verkleinert.

Die mikrochirurgische Resektion mit nachfolgender adjuvanter Bestrahlung des Tumorbettes hat eine signifikante Bedeutung in Hinblick auf Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten mit Hirnmetastase, laut unterschiedlichen Quellen kann die Überlebenszeit um 9 - 14 Monate bei Patienten mit singulären Metastasen verlängert werden [37], bei Patienten mit multiplen Läsionen ist dieser Zeitraum deutlich geringer und beträgt 6-12 Monate [10].

Sie ist aber nicht die einzige verfügbare Option der primären Behandlung der Hirnmetastasen, eine sinnvolle Alternative stellt die 1961 durch den schwedischen Neurochirurgen Leksell eingeführte und in nächsten Jahrzehnten perfektionierte stereotaktische Bestrahlung dar, derer die biophysische Grundlage die punktuelle Applikation einer hohen Dosis der hochenergetischen Strahlen ist [46]. Aufgrund von weniger invasiven Charakter kann sie sehr vorteilhaft in der Behandlung der tief in der Hirnsubstanz oder im eloquenten zentralen Kortex liegenden Läsionen sein, sie wird in der ersten Linie der Patienten empfohlen, die maximal 3 Metastasen haben, von denen die größte das maximale Durchmesser von 3 cm nicht überschreitet [47]. Da das behandelte Gebiet nach der stereotaktischen Bestrahlung erheblich, manchmal protrahiert, anschwellen kann, was zur neurologischen Verschlechterung führen kann, sollte diese Modalität für Läsionen größer als 3 cm nicht angewendet werden.

1.6. Multiple Hirnmetastasen:

Bereits mehr als 50% der Patienten haben in der Bildgebung multiple intrakranielle Läsionen [10],[19],[6],[12]. Nur anhand der klinischen Symptomatik kann man nicht sicher zwischen dem Vorliegen von singulären und multiplen Metastasen differenzieren. Patienten mit diffuser zerebraler Metastasierung sind nicht selten beschwerdearm. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der CT ist eine genaue Aussage bezüglich der definitiven Zahl der Hirnmetastasen bei den mittels dieser Modalität untersuchten Patienten nicht möglich. In der ergänzend durchgeführten Kernspintomographie lassen sich bei 20% der Patienten multiple Hirnläsionen finden [48],[37], obwohl die initiale CT nur eine einzige Läsion zeigte. Die Autopsieserien betonen deutlich das Problem der noch unzureichenden Sensitivität der kraniellen Bildgebung: in den Sektionspräparaten findet man bei bis zu 85% der Metatsasenpatienten multiple Läsionen [37]. Bezüglich der Ätiologie bleibt es unbestritten, dass das maligne Melanom und das Bronchialkarzinom besonders häufig multiple Hirnmetastasen produzieren [37],[27].

Das Vorhandensein multipler Metastasen wurde in der Literatur lange als ungünstiger prognostischer Faktor betrachtet und galt als Zeichen einer unkontrollierten

Grunderkrankung und einer sehr limitierter Lebenserwartung als eine strenge Kontraindikation für die operative Behandlung [20],[21]. Bei diesen Patienten etablierte sich historisch die Ganzhirnbestrahlung als palliative Behandlungsoption. Dies, unterstützt durch die parallel dazu verabreichten Kortikosteroiden [21],[49],[22], konnte die Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks lindern, ohne Chancen auf eine dauerhafte Heilung.

Das Behandlungskonzept der Patienten mit multiplen Metastasen ist nach wie vor ein Thema der kontroversen Diskussionen, es ist mittlerweile aber ein Paradigmenwechsel zugunsten der Resektion multipler Läsionen zu sehen. Das Management beginnt mit Evaluation des Fortschritts der systemischen Erkrankung – für Patienten, die perspektivisch nicht länger als 3 Monate leben werden, kommt die Operation nicht in Frage [37], stattdessen erscheint die alleinige Ganzhirnbestrahlung sinnvoll [22]. Bereits Entfernung der dominanten, symptomatischen Metastase bei Patienten mit multiplen Läsionen kann zur raschen symptomatischen Kontrolle führen [50]. Es muss aber betont werden, dass die Komplikations- und Rezidivrate sowie Morbidität der Patienten, bei deren multiple Kraniotomien während gleicher Operation angelegt wurden, nicht höher ist im Vergleich zu denen, deren Metastasenresektion über einen operativen Zugang geschaffen wurde. Der funktionelle Outcome in beiden Gruppen ist auch vergleichbar und favorisiert keine von beider Modalitäten [37],[51]. Wenn, aufgrund von Grad der Disseminierung oder ihrer operativ nicht zugänglicher Lage, nicht jede Läsion entfernt werden kann, sollen diese operiert werden, die am größten bzw. durch die lokale Schwellung symptomatisch sind oder einen Anstieg des Hirndrucks verursachen [37],[22]. Die Arbeit von Bindal beweist, dass die Entfernung allen Metastasen bei den selektierten, sich im guten Allgemeinzustand befindlichen Patienten mit guter systemischer Tumorkontrolle führt zur vergleichbaren Verlängerung der Überlebenszeit als bei Patienten mit vollständig entfernter singulärer Läsion (14 Monate), die Patienten, bei denen eine oder mehr Läsion verblieben ist, lebte signifikant kürzer (4 Monate) [37]. Trotzdem, es bleibt die Frage, auf wie viele Metastasen im gleichen neurochirurgischen Eingriff eingegangen werden soll, ungenügend geklärt. Die Zahl, die am häufigsten in der Literatur angegeben wird, ist 3 [22]. Patienten mit 4 und mehr Tumoren sind in der Regel von der operativen Behandlung ausgeschlossen. Für diese Patienten ist die Bestrahlung Behandlung der Wahl, allerdings bleibt die maximale Zahl der Läsionen, für den die stereotaktische Bestrahlung in Erwägung gezogen werden soll, auch kontrovers. Die stereotaktische Bestrahlung kann eine sinnvolle Behandlungsoption für Metastasen < 3cm Durchmesser darstellen [50], besonders für diesen, die nicht einfach operativ zugänglich sind. Beachtenswert ist, dass zurzeit keine Leitlinien existieren, die eine optimale onkologische Behandlung der Patienten mit 5 und mehr Hirnmetastasen definieren [20].

1.7. Die Blut-Hirn-Schranke:

Die Blut-Hirn-Schranke (Blood-Brain-Barrier, BBB) ist eine unikale, selektiv durchlässige Barriere, die das einzigartige Milieu des Hirns aufrecht hält. Mit Ausnahme bestimmter Strukturen lokalisiert um III- und IV-Ventrikel (sogenannte „Circumventricular Organs“, u.a. Zirbeldrüse, Neurohypophyse, Eminentia mediana, area postrema, lamina terminalis), wo sie komplett fehlt [52] und ein Molekülverkehr zwischen Hirnwasser und Hirnparenchym ermöglicht, ist das Zentralnervensystem von dessen Gefäßsystem praktisch komplett separiert [53]. Auf zellulärer Ebene besteht sie als Interaktion zwischen den Astrozyten und dem Endothelium der Hirngefäße [54],[55],[48],[56]. Das morphologische Substrat der Blut-Hirn-Schranke sind sog. Tight-Junctions der Endotheliumzellen, die sich mit den Fortsätze der Astrozyten in ihrem apikalen Bereich verbinden. Diese feste Zell-Zell-Verbindungen bilden eine dichte, polarisierte, nicht durchlässige Schicht um sie herum [57]. Im Vergleich zum Endothelium des Kapillarbettts anderen Organe, die die Tight-Junctions nicht besitzen, haben die Endotheliumzellen der Gehirnmikrovaskulatur eine sehr niedrigere Durchlässigkeit für Ionen, einen sehr hohen elektrischen Widerstand und eine Reihe von potenzialabhängigen Transportsystemen. So ermöglichen die Tight-Junctions eine effektive Elimination der schädlichen Stoffe des Hirnmetabolismus, ferner, durch ihre Selektivität regulieren sie die Perfusion der Nährstoffe ins Hirngewebe, blockieren eine passive Diffusion der Substanzen ins Nervensystem und so schützen sie es vor dem Hineinmigrieren der im Blut zirkulierenden Toxine bzw. Mikroorganismen und nicht zuletzt, ermöglichen eine Kommunikation zwischen den Zellen [58]. Die niedrige Permeabilität verhindert auch die Migration der Leukozyten und Monozyten außerhalb des Hirngewebes [48].

Obwohl mehr als 40 verschiedene Proteine die Tight-Junctions bilden [59], ist für ihre Stabilisierung und Erhalt der Blut-Hirn-Schranken-Struktur das Membranprotein Claudin zuständig. Alternationen in ihrer Expression führen dazu, dass sich die Tight-Junctions lockern, die Ultrastruktur der Barriere porös wird, ihre Integrität verloren geht und das Hirn nicht mehr so effektiv vor äußeren Faktoren geschützt ist [55],[54],[60]. In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Degradation der Blut-Hirn-Schranke bereits 4 Tage nach Injektion von in-vitro kultivierten Krebszellen in die Carotiden der Mäuse beginnt. Durch Freisetzung und Aktivierung einer Reihe von spezifischen Mediatoren tragen die Tumorzellen zu Alteration der Interaktionen zwischen Endothelium und Astrozyten bei. Die Zerstörung der Zell-Zell-Verbindungen führt schließlich zur Verstärkung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Barriere. Weitere Faktoren, die für die Degradation der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle zu spielen scheinen, sind die Tumorgöße, der lokale Druck, den der Tumor während seines Wachstums aufs Hirngewebe ausübt, und die zu einer weiteren Veränderung des lokalen biochemischen Milieus führende Ischämie. Laut Gerstner et al weisen Mikrotumore, die etwas größer als 0,5 mm im Durchmesser (oder $> 0,2 \text{ mm}^2$ Volumen)

und an der Detektionsgrenze moderner MRT-Geräte sind, einen qualitativen Funktionsverlust der Blut-Hirn-Schranke auf [56].

Wenn man die Blut-Hirn-Schranke als hochselektiven Filter betrachtet, wird es verständlich, warum Hirnmetastasen generell nicht sehr sensibel auf eine systemische Therapie ansprechen. Die Partikel der Zytostatika haben in der Regel ein hohes molekulares Gewicht und zeichnen sich durch einen sehr komplexen dreidimensionalen Aufbau aus. Dies führt dazu, dass sie die Blut-Hirn-Schranke nicht penetrieren[17],[16] und die erforderliche Sättigung für das effektive Wirken im Liquor und Hirngewebe nicht erreichen können [56],[61]. Z.B. die Konzentration der Inhibitoren der Thyrosin-Kinase (Gefitinib, Erlotinib), die im fortgeschrittenen Bronchialkarzinom eingesetzt werden, erreicht im Liquor lediglich 1,3-2,7% der Serumkonzentration. Beide Wirkstoffe haben ein Molekulargewicht von ca. 400Da, wobei die BBB eine Selektivität bereits für Molekülen größer als 180-200Da aufweist [62],[55].

1.8. Modell der zerebralen Metastasierung:

Obwohl der systemische Krebs täglich ca. 1 Million Tumorzellen in die Blut- oder Lymphbahnen pro jeden Gramm seiner Masse freisetzt, ist die zerebrale Metastasierung ein sehr komplizierter und uneffektiver Prozess [48, 63]. Er besteht aus einer Serie von Etappen, die alle komplett beendet werden müssen, um eine makroskopische Läsion im Hirn bilden zu können. Der Prozess erfolgt hämatogen. Nach Abtrennen vom Primärtumor und Invasion kleiner Venülen gelangen die Krebszellen in den Blutkreislauf, wo sie überleben müssen. Durch Expression bestimmter Proteine locken sie die Blutplättchen an und umhüllen sich mit ihnen, was einen ausreichenden Schutz gegen Phagozyten des Immunsystems gewährleistet [64]. Das erste Kapillarbett, dass sie mit dem Blutstrom erreichen, befindet sich in der Lunge, demzufolge ist dieses Organ gewöhnlich früher als das Hirn mit Metastasen befallen [27]. Nach Erreichen des zerebralen Kreislaufs, der Endstation ihrer Route, heften sich die Tumorzellen an das Endothelium der kleinen arteriellen Gefäße vom langsamen Blutfluss an, entwickeln, ähnlich wie die Makrophagen, Pseudopodium-ähnliche Vorwölbungen der Zellmembran [64],[65], durch den direkten Kontakt oder Sekretion von proteolytischen Substanzen [65] lockern die Tight-Junctions der zerebralen Endothelium und schließlich migrieren sie in die perivaskuläre Räume durch (sog. Extravasation) [66],[55],[67]. Die sehr komplexen molekularen Mechanismen der Kolonisation des Hirngewebes sind noch unzureichend verstanden [68], dennoch wurden multiple Proteine identifiziert, die einerseits die Interaktion mit Rezeptoren der Endotheliumzellen (vor allen Dingen Kadherinen) [65] und Invasion des Neuroparenchyms ermöglichen und zweitens, den Verlust der Integrität und Schutzfunktion der Blut-Hirn-Schranke durch Lockerung der Tight-Junctions verursachen (u.a. Selektinen, VEGF, Integrinen, Chemokinen) [13],[65].

In der anfänglichen Wachstumsphase gewinnt der Tumor den Sauerstoff aus dem extrazellulären Kompartiment, in dem er eingeschränkt frei diffundieren kann. Die Distanz einer effektiver Diffusion nach Verlassen eines Mikrogefäßes beträgt nur 100-200µm [56]. Die Proliferation der Tumorzellen wirkt lokal raumfordernd auf die Mikrogefäßnetze, was schließlich zu ihrer Degradation führt. Dadurch wird die Sauerstoffaufnahme des Tumors limitiert und in seinem hypoxisch veränderten Zentrum wird die Zellenapoptose induziert. Leider bleibt der am meist proliferativ aktive Tumorrand dabei intakt. Die lokale Hypoxie löst außerdem eine Reihe von biologischen Effekten aus: Sie zerstört das transmembranöse Protein Klaudin und lockert die Struktur der Blut-Hirn-Schranke [54]. Dies bedeutet eine weitere Expansionserleichterung für den Tumor [69]. Eine hypoxiebedingte Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke wurde am besten in der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls verstanden [54], im Mikromaßstab wiederholt es sich in der zerebralen Metastasierung. Ferner trägt sie zur Hochregulation der VEGF-Expression (Vascular Endothelial Growth Factor) [70] bei. VEGF ist ein der wichtigsten und stärksten Induktoren der Angiogenese, durch seine Aktivierung [13],[68],[70] und Rekrutierung eines Gefäßnetzes etablieren sich die Tumorzellen eine konstante Nahrungs- und Sauerstoffquelle. Bereits die Läsionen von 200µm Durchmesser können ein gut entwickeltes Gefäßnetz besitzen [71], obwohl die Etablierung desselben von entscheidender Bedeutung für Läsionen ist, die die Mikrotumorphase verlassen und in das Makrotumorstadium (das heißt, erreichen diese die Größe von Minimum 1-2mm) übergehen [48]. Es sind bereits Medikamente bekannt, die durch eine selektive Blockade von VEGF auf das Wachstum der Hirnmetastasen hemmend wirken [13]. Nach Abschluss der Ausbaustappe der Neovaskulatur können die Tumorzellen relativ ungestört proliferieren, bis sie eine makroskopische Metastase bilden.

Die Art und Weise wie die Krebszellen ins Neurogewebe eintreten, ist dennoch für unterschiedliche Tumorentitäten auch unterschiedlich. Wenn das maligne Melanom durch eine direkte Zerstörung der Tight-Junctions in die parazelluläre Räume migrieren kann, scheinen die hirnmetastasierende Zellen des Mammakarzinoms in der Lage zu sein, eine direkt transzelluläre Route für sich schaffen zu können [65].

Eine sog. Spätmetastasierung kennzeichnet die Malignome wie Mammakarzinom, malignes Melanom [10] sowie Schilddrüsenkarzinom [25] und ist sogar mehrere Jahre [10] nach definitiver Bekämpfung des Primarius und Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle möglich [13]. Ein langes Intervall zwischen Detektion des Krebses und seiner Hirnmetastase ist mit einer guten Prognose vereinbart [10]. Eine Erklärung des Phänomens der Spätmetastasierung sei die intensive Streuung des Tumors in der initialen Wachstumsphase, in der sein Potential zu metastasieren am größten ist, das Primum noch nicht bekannt ist und die antitumoröse Behandlung nicht eingeleitet wurde. Die Mikrometastasen sind nach Durchbruch durch die Blut-Hirn-Schranke in

das Hirngewebe fähig, durch die parakrine Neuromodulation das lokale Milieu dermaßen zu verändern, dass sie nicht als fremd erkannt und eliminiert werden können. Die einzelnen Tumorzellen können in perivaskuläre Räume in einen ‚dormienten Zustand‘ geraten. Ein entsprechender Auslöser kann sie re – aktivieren und erneute Proliferation induzieren. [13]. Der Abstand zwischen Betreten des Hirns und Aufwachen aus der Hibernation kann unterschiedlich lange sein und beträgt manchmal mehrere Jahrzehnte [9]. Beispielweise beträgt diese Zeit für das Schilddrüsenkarzinoms im Schnitt 10 Jahre [25], für Metastasen des Her2neu-positiven Brustkrebses ist der Intervall wesentlich kürzer – sie werden im Schnitt 5 Jahre nach Detektion des Primärtumors diagnostiziert [72],[42].

1.9. Totale Tumorresektion und lokale Tumorprogression:

Die totale Tumorresektion (Gross Total Resection, GTR) bedeutet die Entfernung aus dem Situs der gesamten Tumormasse, die in der präoperativen MRT-Aufnahme vom Kontrastmittel aufgewiesen wurde. Die lokale Tumorprogression bedeutet das Wiederkommen des Tumors anstelle der vorherigen totalen Resektion [28] oder Volumenvergrößerung eines unvollständig entfernten Tumors. Die Rate der lokalen Progression von Hirnmetastasen ist hoch und kann, trotz der als Ergänzung zur mikrochirurgischen Exstirpation eingesetzten postoperativen Bestrahlung, bis 50% aller Betroffenen betreffen [8]. Ein möglicher Grund dieses Phänomens hängt möglicherweise mit einem infiltrativen Wachstumsmuster der Hirnmetastasen zusammen [73].

1.10. Wachstumsmuster:

Man hat lange behauptet, dass Hirnmetastasen, im Gegenteil zu malignen Gliomen, durch eine gliale Kapsel scharf vom ‚gesunden‘ Hirnparenchym abgegrenzt sind [74]. Laut dieser über Jahrzehnte als Dogma akzeptierten Theorie, wird das Hirngewebe durch die Umfangsvergrößerung einer wachsenden Metastase nur verdrängt und weggedrückt, aber nicht infiltriert. Mehrere Untersuchungen in Folge, in denen die gegenseitige Interaktion zwischen der Tumoroberfläche und dem Hirnparenchym exakt mikroskopisch untersucht wurden, haben bewiesen, dass auch andere Wachstumsformen möglich sind.

Neben der ‚klassischen‘ Form mit klarer Abgrenzung der glialen Tumorkapsel vom Hirngewebe, unterscheidet man auch die Situation, wo man im Gesunden sich von der Metastase abgetrennte Satelliten bzw. mit dem Tumor in Verbindung stehende zapfenförmige Formationen findet [75]. In diversen Arbeiten wurde interessanterweise berichtet, dass Metastasen, ähnlich wie maligne Gliome, auch infiltrativ wachsen können [13],[66],[2]. Das Hirngewebe wird, durch die aus der Metastasenoberfläche herauswachsenden fingerförmigen Ausläufer, unterschiedlich tief penetriert. Die Tiefe der Infiltration des umgebenden Gewebes ist weniger ausgeprägt als bei Gliomen und

ist kleiner als 5mm [76]. Ein infiltratives Wachstumsmuster ist die typische Eigenschaft der ‚kleinzelligen‘ Tumore (z.B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC) [13]. In Arbeiten der Gruppe um Kamp aus Düsseldorf wurde der Einfluss des Metastasenwachstums auf die lokale Tumorprogression untersucht. Das infiltrative Wachstumsmuster zerebraler Metastasen kann eine Erklärung sein, warum diese nach durch den Chirurgen optisch bestätigter totaler Resektion mit auch in der postoperativen Bildgebung nicht mehr nachweisbarem Tumorrest, im Laufe der Erkrankung lokal wiederkehren können [2]. Die sich in der periläsionären Umgebungszone befindlichen, unter dem Mikroskop keinesfalls identifizierbaren Nester des Tumorgewebes sind zu winzig, um in der postoperativen Kontrolle in das KM hineinreichen zu können. Unter permissiven Bedingungen werden sie dann in der Lage, eine Rezidivmetastase zu bilden [77],[28]. Dies würde bedeuten, dass möglicherweise eine Änderung der aktuellen operativen Resektionstechnik der Metastasen erforderlich ist (siehe Kapitel ‚Supramarginale Resektion‘).

Eine Hirnmetastase kann prinzipiell in zweierlei Weise aus dem Hirnparenchym reseziert werden. In einer en-bloc-Resektion wird die Schicht zwischen dem Tumor und Hirnparenchym identifiziert und verfolgt, der Tumor wird zirkumferentiell mit einem Instrument herauspräpariert und schließlich im Ganzen entfernt. Die Kontinuität der Tumorkapsel wird hier nicht unterbrochen [78]. Die Methode hat Salvati als Erster beschrieben [79]. Die en-bloc-Resektion ist leider nicht in jedem Fall einsetzbar, der limitierende Faktor ist in der Regel die Größe der Läsion, Konsistenz, Durchblutung, Adhärenz zum gesunden Gewebe (z.B. Dura der Schädelbasis oder venöser Blutleiter) und Bezug zu eloquenten Regionen [80] oder Gefäße und Hirnnerven. Der en-bloc-Resektion gegenüber steht eine sog. piecemeal-Resektion. Hier wird der Tumor Stück für Stück zerkleinert und aus dem Hirnparenchym entfernt [22]. Die zystenbildenden Metastasen benötigen auch eine besondere operative Strategie, zunächst wird der flüssige Inhalt der Metastase abgesaugt und ihre leere Kapsel, ggf. mit verbliebenen knotigen Anteilen, wird dann im letzten operativen Schritt entfernt.

Die Methode, mithilfe derer der Tumor entfernt wird, hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf das lokale Tumorrezidiv: Es wurde bewiesen, dass die piecemeal-Resektion mit einem erhöhtem Rezidivrisiko einhergeht [2]. Als mögliche Erklärung dieses Phänomens wird angenommen, dass die stückweise Elimination des Tumors aus dem Situs durch sein Fragmentieren zu einer mikroskopischen Aussaat der Tumorzellen in der Umgebung führt. Dies hat eine besondere Bedeutung bei Läsionen, die in der Nähe des Ventrikelsystems gelegen sind, vor allen Dingen infratentoriell. Durch eine zufällige Eröffnung der Hirnkammern gelangen die Krebszellen in den Liquor und über die intrathekale Route können sie sich weiter nach zerebral oder spinal ausbreiten.

1.11. Supramarginale Resektion:

Bis zu 60% aller Hirnmetastasen zeigen mikroskopisch eine irreguläre Interaktion mit umgebendem Hirngewebe. In der Regel können die zungenartigen Ausläufer [15] und solitären Tumorsatelliten nicht tiefer als 5 mm über die Ränder der Metastase hinaus aufgefunden werden [76]. Diese Infiltration ist nicht so erheblich wie bei malignen Gliomen, nichtsdestotrotz wird vermutet, dass sie im Phänomen des lokalen Rezidivs eine entscheidende Rolle spielen. Mittels präoperativer Bildgebung lässt sich dennoch die genaue Art der Interaktion des Tumors mit der Umgebung nicht definieren, des Weiteren, trotz erreichter mikroskopischer totaler Resektion, bleibt eine Ungewissheit bestehen, ob eine residuelle Infiltration des umgebenden Hirngewebes nicht belassen wurde.

Deshalb propagieren mehrere Autoren (u.a. Kamp und Yoo) eine Modifikation der bisherigen mikrochirurgischen Resektionstechniken. Grundlage für das Erreichen einer besseren lokalen Tumorkontrolle soll der Verzicht auf klassisches zirkumferenzielles Stripping der Metastase von der Umgebung sein und stattdessen, eine sog. supramarginale Resektion vorgenommen werden. Die Technik ist aus der Gliomchirurgie bekannt. Analog dazu wird nicht nur der solide Tumor entfernt, sondern der Resektionsumfang um das Tumorbett umhüllende, mikroskopisch allerdings normal aussehende und radiologisch außerhalb der KM-aufnehmender Region liegende Gewebe mit Sicherheitssaum von ca. 5 mm Tiefe erweitert [28],[76],[74]. Die Resektion wird am günstigsten mit einem sog. Ultraschall-Aspirator durchgeführt. In Verbindung mit der postoperativen Bestrahlung des Tumorbettes, soll dieses Vorgehen die lokale Tumorprogression senken und die 2-Jahres-Überlebenszeit verlängern [28],[2]. In einer 2009 publizierten koreanischen Studie von Yoo war die 1-Jahres-Rekurrenzzrate in der Patientengruppe, die sich einer supramarginalen Resektion unterzogen hatte, signifikant niedriger (29,1% vs. 58.6%) [76],[28]. Dieser therapeutische Ansatz kann laut vielen Autoren begrenzt auch in eloquenten Hirnbereichen wie z.B. der Zentralregion oder des Sprachzentrums sicher angewendet werden. Um Funktionsverluste nach Resektion eloquenter Metastasen nicht zu riskieren, soll deren Entfernung mit elektrophysiologischem Monitoring oder kortikalem Mapping kombiniert werden, eine weitere Alternative wäre eine Operation bei vollem Bewusstsein des Patienten (Awake Surgery) [74].

1.12. Lokalrezidive:

Die Rate der Rekurrenz nach totaler Resektion ist hoch [8]. Diesbezüglich kann man in der Literatur diskrepante Daten finden, die Rate variiert abhängig von der Publikation und liegt im Bereich zwischen 23 und 46% [79]. In 85% der Fälle handelt es sich um ein Lokalrezidiv [8]. Es wurden unterschiedliche, das Wiederkommen des Tumors beeinflussende, Variablen vermutet, diese wurden am besten in der Arbeit von Patel et al (2010) zusammengefasst:

- Es wird der Einfluss der Tumorresektionsmethode unterstrichen, hierin wird nur kurz erinnert, dass die en-bloc im Vergleich zum piecemeal-Methode durch Vermeidung der lokalen Ausbreitung der Tumorzellen beim Zerkleinern der Läsion in situ mit signifikant niedrigerem Rezidivrisiko einhergeht [2],[49],[21],[19],[81].
- Die Größe des Tumors, wie man intuitiv vermuten würde, soll alleinig ein weiterer Faktor der erhöhten Rezidivrate sein. Für die Tumoren, größer als 9,71 cm³, ist das Rezidivrisiko (allerdings unabhängig von der eingesetzten Exstirpationsmethode!) 2,1-mal größer als für die Tumoren, die dieses kritische Ausmaß nicht erreicht haben [79].
- Die Patienten, deren Grunderkrankung in der progressiven Phase ist, leiden signifikant seltener an einem Rezidiv. Obwohl es etwas paradox klingen mag, wegen des Fortschreitens der systemischen Erkrankung überleben diese Patienten nicht lange genug, um ein lokales Rezidiv entwickeln zu können [79].
- Die Arbeit von Patel et al liefert keine statistisch signifikanten Daten dafür, dass die Lage der Läsion in der eloquenten Region mit einer erhöhten lokalen Rezidivrate einhergeht [79]. Man würde eher das Gegenteil unter Beachtung der Tatsache vermuten, dass das Erreichen einer Resektionsradikalität nicht auf Kosten des Funktionsverlustes des eloquenten Areals gehen darf und im Zweifelsfall, die eloquente Region nicht zerstört, muss der Neurochirurg eine aggressive Extirpation frühzeitig aufgeben.
- Es gibt Hinweise auf das Vorliegen einer histologieassoziierten Rezidivhäufigkeit [79]. Als Grundregel soll angenommen werden, dass die strahlenresistenten Histologien (malignes Melanom, klarzelliges Nierenzellkarzinom, Sarkom) durch ein schlechtes Ansprechen der adjuvanten Bestrahlung mit einem deutlich erhöhtem Rezidivrisiko einhergehen.

Die Datenlage zur therapeutischen Vorgehensweise bei Patienten mit Rezidivmetastasen ist in der Literatur mangelhaft, hierdurch gibt es heutzutage keine allgemein akzeptierten Behandlungsprotokolle für diese Patientengruppe. Häufig befinden sie sich im Endstadium ihrer systemischen Krankheit, was die Vorteile einer Re-Operation in Frage stellt. Sollte es nicht der Fall sein, besonders bei Patienten im guten Allgemeinzustand, erscheint es jedoch sinnvoll sie vorzunehmen, besonders wenn die Metastase operativ gut zugänglich [8].

1.13. Operativ-technische Aspekte:

Das Behandlungsprinzip der Hirntumoren, abgesehen von ihrer faktischen Ätiologie, soll immer ihre maximale Volumenreduktion mit gleichzeitiger weitgehender Schonung des umherliegenden Hirngewebes sein. Der Erhalt der Funktion der eloquenten Hirnareale soll die oberste Priorität jeder neurochirurgischen Operation sein [21]. Um den Eingriff so gewebeschonend wie möglich und ohne unnötige Risiken von Auftreten

neurologischer Ausfallerscheinungen durchführen zu können, soll als generelles Prinzip angenommen werden, dass jede Hirnmetastase unter operativem Mikroskop operiert werden soll. Das OP-Mikroskop ermöglicht, neben einer optimalen Vergrößerung des Operationsgebietes, auch eine gute Ausleuchtung des Operationsfelds. Mit dem Einsatz der intraoperativen Neuronavigation kann die Hirnläsion sowie seine Nachbarshaft und wichtige anatomische Landmarke präzise, sicher und schnell identifiziert werden. Die Navigation dient auch dazu, die Lage der Kraniotomie sowie die optimale Präparationstrajektorie exakt zu bestimmen und, nicht zuletzt, verbessert sie die räumliche Orientierung des Operateurs im Operationsfeld. In Folge dessen wird das Hirngewebe weniger traumatisiert, was einen sehr großen positiven Einfluss auf die postoperative Morbidität, Erhalt der neurologischen Funktion und nicht zuletzt, Verkürzung der Rekonvaleszenz hat [81]. Diese Tendenz wurde in der Arbeit von Schackert et al allerdings nicht belegt, die Anwendung der Navigationstechniken führte zur besseren intraoperativen Tumordarstellung, hatte aber keinen positiven Effekt auf ein längeres progressionsfreies Intervall [10].

1.14. Intraoperative Fluoreszenz:

Für Patienten mit hirneigenen Tumoren verbessert eine präoperative Gabe von 5-Aminolevulinsäure (5-ALA) die intraoperative Visualisierung des Tumors. 5-ALA, ein Häm-Vorprodukt, wird in Mitochondrien in das unter Blaulicht sichtbares Molekül, Protoporphyrin IX (PPIX), umgewandelt [82],[77]. Obwohl das PPIX sich in Zellen der Gliome unterschiedlicher Malignitätsgrade kumulieren kann, wurden besonders starke Fluoreszenzeffekte dieser Substanz beim Glioblastoma multiforme beobachtet (bis zu 96%) [83]. Eine ‚radikale‘ mikroskopische Resektion der Glioblastome unter Zuhilfenahme der 5-ALA-Fluoreszenz, dokumentiert durch eine postoperative MRT-Kontrolle ohne Hinweis auf residuelles KM-aufnehmendes Gewebe, kann mit einer Erfolgsrate von 63% erreicht werden [84].

Demgegenüber, da das Ausmaß der zellulären Aufnahme vom 5-ALA nicht nur in Abhängigkeit von der Histologie der Hirnmetastasen, sondern auch von der Expression der spezifischen molekularen Tumormarkern stark variiert, setzte sich das 5-ALA wegen seiner mangelhaften Sensitivität und Spezifität in der Chirurgie der Hirnmetastasen als potentiell hilfreiches Mittel bisher breiter kaum durch [85]. In einer Schweizer Studie (Marbacher et al, 2014) wurde ein positiver Fluoreszenzeffekt nach Gabe von 5-ALA insgesamt nur bei 52% operierten Metastasen dokumentiert [83]. Unter Blaulicht ließ sich im Operationsfeld jede SCLC-Metastase darstellen (100%), etwas schlechter die Metastasen der Tumore des gastrointestinalen Trakts (86%) und eines malignen Melanoms (76%). Metastasen des bronchialen Adenokarzinoms leuchteten nur in 20% aller Fälle auf [83]. Das andere Problem, das die klinische Einsetzbarkeit von 5-ALA in der Metastasen Chirurgie limitiert, ist der falsch positive Fluoreszenzeffekt im gesunden Hirnparenchym, was ein Beweis einer unspezifischen

und unkontrollierten Migration von 5-ALA in das ödematös veränderte peritumorale Gewebe ist [86]. Dieses Phänomen ist in Gliomchirurgie bekannt. Dies kann im Endeffekt zur irrtümlichen Resektion des gesunden, tumorfreien Hirngewebe führen und das funktionelle Ergebnis der neurochirurgischen Behandlung gefährden. Einen sehr interessanten Fallbericht publizierte im Jahre 2011 Schuht et al [87]: Er beschrieb die Resektion einer frontalen Masse mit typischem für ein Glioblastom MRT-Erscheinungsbild, die sich histologisch als Metastase eines malignen Melanoms erwiesen hat. Erstaunlich war eine kräftige und homogene 5-ALA-Fluoreszenz, die sich auch 5mm tief im gesunden Parenchym verteilt hat. Obwohl dieser vereinzelte Report etwas Hoffnungen weckte, hat sich nach unserem besten Wissen eine routinemäßige Anwendung von 5-ALA bei Patienten mit v.a. zerebrale Melanometastase nicht etabliert.

Während das 5-ALA wegen seines unberechenbaren Verhaltens in Situ soweit keine Anwendung in der Metastasen Chirurgie gefunden hat, wäre der Einsatz eines seit längerer Zeit bekanntes Farbstoffes, Fluorescein, eine vielversprechende Alternative [3]. Prinzipiell ähnelt der Mechanismus der Kumulation im Tumor dem von 5-ALA: Sie tritt durch die geschädigte und durchlässige Blut-Hirn-Schranke ein und verteilt sich im Tumor. Fluorescein wirkt nicht selektiv und sie weist, unabhängig von der Tumorphistologie, eine bereits vor der Kortikotomie sichtbare, sehr starke Fluoreszenz unter Gelblicht (560nm) auf, was die Lokalisation des Tumors bereits vom Beginn der eigentlichen mikrochirurgischen Präparation deutlich vereinfacht [15]. Unsere Klinik machte mit Fluorescein gute Erfahrungen: Schebesch et al berichtete über insgesamt 30 unter Fluorescein durchgeführten Resektionen, wobei nur bei 3 Patienten (10%) eine unzureichende oder gar keine Fluoreszenz dokumentiert wurde. Eine GTR wurde in 83,3% der Fälle erreicht und es wurden nach Fluoresceingabe keine nennenswerten Nebenwirkungen dokumentiert. Eine 2 Jahre später veröffentlichte Arbeit von Höhne et al (2017) liefert auf dem Boden der Analyse von insgesamt 95 Patienten sogar noch bessere Ergebnisse hinsichtlich der Fluoreszenz des Fluorescein (bei 95% Patienten positiv) und mit ihrer Hilfe eine erreichte totale Resektion (erreicht bei 86% Patienten) [3]. Obwohl das Mittel ein sehr großes Potential zu haben scheint, sein Einsatz in der Neurochirurgie ist immer noch off-label, die mögliche Kumulation in der tumorfreien Umgebung (ähnlicher Effekt wurde für 5-ALA beschrieben), ist ein Grund zur Vorsicht bei der Anwendung dieses Fluoreszenzfarbstoffes [15].

1.15. Leptomeningeale Carcinomatose:

Leptomeningeale Carcinomatose bedeutet eine Aussaat der Tumorzellen per Kontinuum bzw. hämatogen und Befall des subarachnoidalen Raums des Gehirns betrifft 5% aller Patienten mit Hirnmetastasen und ist ein Zeichen einer unkontrollierten Grunderkrankung. Möglich ist auch eine Ausbreitung über die Liquorwege. Die Diagnose der leptomeningealen Carcinomatose wird anhand der Kombination aus

typischem MRT-Bild und der Laboruntersuchung des Liquors mit intrathekalen Lymphozytose und Anstieg des gesamten Proteingehalts gestellt. Charakteristisch ist in der KM-verstärkten T1-Wichtung die noduläre Verdickung der Arachnoidea mit partieller tumoröser Füllung der Sulci der Konvexität. Manchmal sieht man mantelförmige Verdickungen um die kranialen Nerven herum sowie eine KM-Verstärkung an der Basis des Hirnstamms. Die Patienten beklagen ein unspezifisches Beschwerdespektrum mit Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit und radikuläre Beschwerden. Die Okklusionen der Zisternen der Arachnoidea führen zur Liquorabflussstörung und schließlich zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit konsekutiven Vigilanzstörungen. Möglich sind Ausfälle der kranialen Nerven, fokale neurologische Defizite und, bei spinaler Disseminierung, ein Verlust der motorischen Kraft und eine Gefühllosigkeit der Extremitäten sowie eine progrediente Gangstörung [72]. Die leptomeningeale Carcinomatose wird am häufigsten bei Patienten mit Melanom (23%), Lungen- (9-25%) und Brustkrebs (5%) diagnostiziert [12] und kann parallel zur oder ohne solide Hirnmetastase einhergehen. Sie ist mit einer sehr schlechten Prognose vereinbar [18], welche nur 4-11 Wochen beträgt [88]. Eine kurative Therapie existiert zurzeit nicht [18], die Effekte der palliativen Ganzhirnbestrahlung sind wegen ihrer nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Leukoencefalopathie, Demenz) limitiert. Der höheren Inzidenz der leptomeningealen Carcinomatose könnte, ähnlich wie bei einer Spätmetastasierung, eine bessere Kontrolle der Grunderkrankung zugrunde liegen [12]. Bei Patienten mit guter systemischen Tumorkontrolle kann eine intrathekale Chemotherapie (z.B. mit Metotrexat, Thiotepa, Cytarabine) über ein Ventrikelreservoir durchgeführt werden, trotz Anwendung von multimodaler Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit selten mehr als 12 Wochen [48].

1.16. Peritumorales Ödem:

Durch tumorbedingte Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke und Zunahme ihrer Permeabilität wird es für die intrazelluläre Flüssigkeit einfacher, sich in die extrazellulären Kompartimente zu verlagern [60] und sich dort zu kumulieren. Diese Erscheinung wird als Perifokalödem definiert, das zunimmt, umso rasanter die Metastase an Größe gewinnt. Im nativen CT stellt sich das Perifokalödem im Vergleich zum Hirngewebe hypodens dar. Die Kernspintomographie, insbesondere ihre T2-gewichteten- und FLAIR-Sequenzen, ist ein wertvolles Mittel, die periläsionale Schwellung darzustellen.

Das Missverhältnis zwischen Größe einer Hirnmetastase und das Ausmaß des Perifokalödems reicht nicht selten weit über die Grenze des betroffenen Lappens hinaus. Das Perifokalödem verstärkt nicht nur den raumfordernden Effekt der Metastase aber ist meist, durch die Bedrängung der eloquenten Hirnareale, direkt für das Auftreten der klinischen fokalen Symptomatik verantwortlich [89]. Die Gabe von

Kortikosteroiden kann, durch ihre antiödematöse Wirkung und Rückbildung der perifokalen Schwellung, die Symptome bei etwa 75% der Patienten rasch reduzieren. Den Maximaleffekt erwartet man innerhalb 24-72 Stunden nach seiner Gabe [90]. Dexametason, wegen seines minimalen Einfluss auf die Nebennieren und der relativ langen Halbwertszeit ist ein Steroid der Wahl, obwohl andere Analoge in equipotenter Dosierung verabreicht werden können [64]. Die Normalisierung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke kann auch die Hirnschwellung reduzieren [91]. Eine solche Eigenschaft zeigt der Bevacizumab [72],[89], ein rekombinierter, monoklonaler, humanisierter, VEGF bindender Antikörper [92],[68], der in der Therapie des zerebral metastasierenden nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms seine Anwendung gefunden hat.

1.17. Diagnostik:

Die Kernspintomographie (Magnetrezonantomographie, MRT), zum ersten Mal klinisch angewendet in den 80ziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts verdrängte praktisch komplett die Computertomographie (CT) als bildgebende Methode bei Patienten mit Hirntumoren aller Art [93]. Trotzdem, die CT spielt eine große Rolle als Screeningmethode bei Patienten mit akuten neurologischen Defiziten, wo mindestens eine grobe Diagnose rasch gestellt werden muss.

Die Kernspintomographie bietet eine exzellente Darstellung der Hirnanatomie sowie liefert eine detaillierte Information bezüglich der anatomischen Lage der Metastase [93]. In der T1-Wichtung sind sie iso- bis hypointens und variabel in der T2-Sequenz [93]. Die Blut-Hirn-Schranke ist in Hirnmetastasen zerstört [93],[54],[55], daher weisen sie nach intravenöser Applikation eines nicht-Jod-haltigen Kontrastmittels eine sehr gute Kontrastierung auf [93]. Das Enhancement kann entweder heterogen oder ringförmig sein [94] mit hypointensem Signal einer zentralen Nekrose. Sie stellen sich typischerweise als eine rundliche, umschriebene, gut vom Hirnparenchym abgegrenzte Struktur dar [94]. In der Regel lokalisieren sie sich direkt am Übergang der grauen Substanz in die weiße [94],[13]. Möglich ist eine zystische dünnwandige Läsion mit einem soliden Knoten, die sehr voluminös sein kann [95]. Die FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) ist sehr hilfreich, um das Ausmaß der vasogenen Hirnschwellung visualisieren zu können. Das hyperintense Ödemsignal penetriert tief in die weiße Substanz unter Schonung der Kortex und sein Ausmaß steht nicht selten im Missverhältnis zur Metastasengröße [93].

Das MRT kann bereits Metastasen, die kleiner als 3mm sind, nachweisen. Deshalb, steht, bezüglich der definitiven Aussage zur endgültigen Zahl der intrakraniellen Metastasen, das MRT im Vergleich zum CT wegen seiner Sensitivität in der Hierarchie deutlich höher [48],[37]. Darüber hinaus, werden die sich ständig

verbesserte MRT-Techniken dazu beitragen, dass die Hirntumore häufiger und schneller diagnostiziert werden [94],[93],[96].

Obwohl die Sensitivität der CT-graphischen Untersuchung des Kopfes schlechter als die der MRT ist [94],[93], wird diese Untersuchungsmethode sogar unter Verzicht auf KM-Applikation aufgrund ihres relativ geringen Aufwandes, schneller Akquisition binnen Sekunden, niedriger Kosten und der ubiquitären Verfügbarkeit bevorzugt, wenn die neurologische Symptomatik rasch progredient ist und die Diagnose schnell gesichert werden muss [94],[93]. In der nativen CT stellen sich die Hirnmetastasen zum Hirngewebe meist iso- oder leicht hypodens dar, in der KM-verstärkten Aufnahme weisen sie ähnliche wie im Kernspinn intratumorale Verteilung des Kontrastmittels auf. Manchmal kann eine Metastase nur anhand eines Ödems von niedriger Dichte ohne sichtbare Läsion detektiert werden [93].

Die Annahme, dass bei einem Tumorpatienten eine KM-aufnehmende, im Hirnparenchym liegende Läsion in der Tat histologisch einer Hirnmetastase entspricht, ist in den meisten Fällen korrekt. Nichts desto trotz, kann ein Patient mit systemischem Primärtumor synchron ein Gliom bzw. Hirnabszess (sog. Tandembefund) haben [27]. Die Behandlung dieser Entitäten ist selbstverständlich diametral anders. In der Studie von Patchell et al wurde die Inzidenz falsch positiver Diagnosen als 11% eingeschätzt (6 von 54: zwei Glioblastome, 1 niedergradiges Astrozytom, 2 Abszesse und 1 unspezifisches entzündliches zerebrales Prozess) [19],[12],[97],[17]. Es bleibt unbestritten, dass um die optimale Therapie wählen zu können, auf einen Gewebsakquise nicht verzichtet werden darf. Wenn die mikrochirurgische Resektion nicht vorgenommen werden kann, sollte die Gewebeprobe im Rahmen einer stereotaktischen Nadel-Biopsie gewonnen werden. Unverzichtbar sind eine richtige Anamneseerhebung sowie die genaue klinische Untersuchung des Patienten. Differentialdiagnostisch muss vor allen Dingen bei immunsupprimierten (HIV, Hepatitis, Leukämie) Patienten an einen zerebralen Abszess gedacht werden. Klinisch fällt, neben lokalisationsbedingten und für das betroffene Hirnareal charakteristischen Symptomen, eine erhöhte Körpertemperatur, manchmal mit Schüttelfrost, auf. In der Laboruntersuchung stellt man erhöhte Leukozytenwerte fest. Eine CRP-Erhöhung muss nicht zwangsläufig vorliegen.

1.18. Stellenwert der postoperativen MRT-Kontrolle:

Die Signifikanz einer frühen postoperativen MRT-Kontrolle wurde in der Neuroonkologie längerfristig in Frage gestellt [98]. Eine subjektive Aussage des Neurochirurgen, dass es ihm gelungen ist, den Tumor komplett zu reseziieren, ist nicht zu verwerten. Bei 10-20% von an einer Hirnmetastase operierten Patienten, findet man einen residuellen Tumor trotz subjektiven intraoperativen Einschätzung einer KomplettresektionGefühls des Erreichen einer Resektionsvollständigkeit, [98],[43].

Aufgrund dessen dient das postoperative MRT als Grundlage für die einfache Identifizierung dieser Patienten, bei denen eine nicht vollständige Tumorresektion erfolgte und ggf. an eine Revision gedacht werden soll. Darüber hinaus hat es einen prädiktiven Stellenwert und ist behilflich, diese von Patienten herauszufinden, bei denen man mit einer Progression rechnen soll [99]. Ferner ist die MRT-Kontrolle eine der wichtigsten Voraussetzungen für die effektive und sichere postoperative Bestrahlung und ermöglicht genau auf die ehemalige Metastasenregion zu fokussieren, ohne gesundes Gewebe unnötig zu bestrahlen.

Die MRT-Kontrolle soll nicht später als 72 Stunden postoperativ durchgeführt werden, idealerweise in den ersten postoperativen 48 Stunden, sonst machen die narbig-gliotischen Veränderungen oder Bereiche einer lokalen Ischämie in der Resektionshöhle eine sichere Identifizierung des Resttumors schwierig.

Fortschritte im Verständnis der Tumorbilogie sowie der Immunpathogenese der Tumorentstehung auf molekularer Ebene haben dazu beigetragen die unterschiedliche Tumorentitäten nicht als homogene, sondern als sehr heterogene Gruppen zu betrachten. Dafür werden Unterschiede der Expression, einiger Proteine bzw. Rezeptoren auf der Zellfläche sowie spezifischen Genommutationen untersucht. Ein entsprechendes molekulares Profil in der aus den extrazerebralen Lokalisationen entnommenen Tumorproben steht vor einer großen prädiktiven Bedeutung bzgl. der möglichen Invasion des Zerebrums im weiteren Fortschreiten der Grunderkrankung. Umgekehrt, bei resezierten Hirnmetastasen, kann dies in der Einschätzung der Prognose sehr hilfreich sein.

Mit Einsatz der systemischen Chemotherapie kann sogar eine komplette Tumorremission und eine gute lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Dennoch: Ihre Wirksamkeit in der Behandlung der Hirnmetastasen entspricht nicht der initialen Erwartungen [80]: Erstens, durch die intakte Blut-Hirn-Schranke können die Chemotherapeutika ins Hirngewebe nicht migrieren und dort eine Konzentration erreichen, die zur Initiierung der Tumortoxizität benötigt wird. Die Blut-Hirn-Schranke wird erst porös und durchlässig für die Chemotherapie, wenn der Tumor makroskopisch und symptomatisch wird und um die Symptome rasch zu lindern, muss man ihn schnellstmöglich operativ entfernen. Zum anderen ist es nicht ausgeschlossen, dass die Hirnmetastasen eine intrinsische Resistenz gegen Chemotherapeutika aufweisen. Die Daten zur Effektivität der Chemotherapie in der primären Behandlung der zerebralen Metastasen (ohne vorige Operation) sind in der Literatur mangelhaft. In der Studie von Twelves et al zeigten 9 von 14 untersuchten Patienten mit zerebral metastasierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die 3-fache Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Etoposid [100]. Rustin et al. berichtet über das

Erreichen von einer zerebralen Tumorregression bei 72% Patienten mit Choriokarzinom, bei denen eine Kombination von mehr als zwei Medikamenten verwendet wurde [101]. Eine gewisse Erfolgshoffnung bringt die Identifikation der molekularen Angriffspunkte für die maßgeschneiderte Immuntherapie. Da das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und der maligne Melanom zu denen am häufigsten zerebral metastasierenden Malignome gehören, wurden ihre immunhistologische Eigenschaften und derer Anomalitäten als potentieller Entry-Point für die Chemotherapeutika am intensivsten untersucht, die Auswertung der Daten folgt [80],[101].

Die Hirnmetastasen treten mit Fortschreiten des Krebsleiden bei ca. 30 - 40% der Patienten mit Bronchialkarzinom auf [102],[62]. Die Bronchialkarzinome, als eine heterogene Entität, können vor allem in kleinzellige (SCLC) und nichtkleinzellige (NSCLC) Bronchialkarzinome unterteilt werden, wobei der erste, der deutlich seltener vorkommt, eine deutlich höhere Rate der Hirnmetastasierung sowie eine sehr hohe Radiosensitivität demonstriert, als der nicht-kleinzellige Subtyp [103]. Das biologische Verhalten und die molekularen Besonderheiten des häufigeren nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom sind relativ gut etabliert. In der Subpopulation von NSCLC wurde eine Überexpression von mutierten EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor of Tyrosin-Kinase, auch als HER1 bekannt) [104],[103],[105] festgestellt. In normalen Zellen wird die extrazelluläre Domäne dieses Rezeptors durch die unterschiedlichen Liganden erregt. Der aktivierte EGFR reguliert die molekulare Signalwege und schaltet die Differenzierungs-, Proliferations- und Wachstumskaskaden unterschiedlicher Zellen ein [104],[106]. Die Mutation der ATP-bindenden Fragments des EGFR-Rezeptors ist bei 10-25% der NSCLC anwesend und zeigt eine sehr starke ethnische Variabilität [106]. Die höchste Prävalenz dieser genetischen Anomalie stellt man bei weiblichen, nie rauchenden Patienten ostasiatischer Abstammung fest (bis zu 63%) [107],[103],[62],[105],[23],[13]. Ein Korrelat zwischen der Überexpression von EGFR und erhöhtem Risiko zerebraler sowie leptomeningealer Metastasierung [103] und sich daraus ergebender schlechterer Prognose wurde nachgewiesen [108],[104], dahingegen spielt der positive EGFR-Mutationsstatus eine entscheidende Rolle bei den Einsatzmöglichkeiten einer Therapie mit niedermolekularen, relativ gut die Blut-Hirn-Schranke penetrierenden [103],[105],[107],[109],[88] Inhibitoren der Thyrosin-Kinase (TKI; Erlotinib und Gefitinib) [110],[88],[103]. In der Population des EGFR-mutierten NSCLC zeigen die Studien eine sehr hohe Ansprechrate der Hirnmetastasen auf die TKI mit signifikanter Verlängerung der gesamten sowie progressionsfreien Überlebenszeit [103]. Komplette Remissionen wurden ebenfalls berichtet. Zusätzlich unterstützen die antiproliferative und proapoptotische Effekte der EGFR-Inhibition die Wirksamkeit der adjuvanten Bestrahlung [102] und haben einen positiven Einfluss auf die Kontrolle der leptomeningealen Carcinomatose [109].

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt stetig, besonders in der jüngeren Population [111]. Annähernd die Hälfte der Melanompatienten entwickeln eine Hirnmetastase. Die mediane Überlebenszeit in dieser Patientengruppe beträgt nur 4 - 5 Monate [64]. 50% der Melanompatienten entwickeln eine Tumorvariante mit einer punktuellen Veränderung der Sequenz eines Genes, die die Serin/Threonin-Kinase (BRAF) kodiert [111],[64],[112]. Bemerkenswert ist dabei, dass die BRAF-Mutation in vielen anderen Tumoren des ZNS gefunden werden kann, nämlich in Glioblastomen, Gangliogliomen sowie pleomorphen Xantoastrozytomen, darüber hinaus auch extrazerebral im Colon-, Schilddrüsen- und Lungenkarzinom [113],[106],[112],[64]. Im Melanom ist es zu 90% die Substitution von Valin durch Glutaminsäure auf Codon600 (BRAF V600E). BRAF V600E ist in multiplen molekularen Mechanismen involviert und im mutierten Zustand beschleunigt die Teilungsrate der Krebszellen [112],[106]. Sie ist am meisten verbreitet bei Patienten, dessen Tumore auf Hautregionen ohne sonneninduzierten Schäden entstanden ist [106],[112]. Die klinische Wichtigkeit des Produkts der BRAF-Mutation führte zur Entwicklung seiner selektiven Inhibitoren, mittlerweile in zweiter Generation (Dabrafenid, Vemurafenib), die initial für Patienten mit Melanom in disseminierter Phase vorgesehen waren [62],[109]. Die klinischen Daten suggerieren dennoch, dass sie alleine oder in Verbindung mit angiogenesehemmenden Medikamenten sowie Ganzhirnbestrahlung eine mindestens partielle tumorhemmende Aktivität intrakraniell zeigen können [109],[111],[64] und potentiell in der Zukunft eine alternative Therapieoption bei Patienten mit operativ nicht zugänglichen oder diffusen Hirnmetastasen bieten würden.

Ein sehr kompliziertes Mutationsprofil weist der Brustkrebs auf, wo man immunohistochemisch sehr heterogene Tumorsubtypen unterscheiden kann. Zwischen 10 bis 30% aller Brustkrebspatientinnen entwickeln eine Hirnmetastase. [114]. Die Diagnose einer Hirnmetastase im Zuge des Brustkrebses wird häufig trotz exzellenter lokaler Tumorkontrolle oder nach vielen Jahren Tumorfreiheit gestellt [115]. Die mediane Überlebenszeit im zerebral metastasierenden Brustkrebs hängt von mehreren Variablen ab. Gegenwärtig verstehen wir, dass der Nachweis eines entsprechenden Mutationsprofils, neben dem jungen, prämenopausalen Alter, Organmetastasen und höheren Grad des Primärs, ein prognostisch ungünstiger Faktor in diesem Krebs ist [116]. Der Tumorsubtyp, bevorzugt den Her2-Neu-Mutant und der triple – negative Typ, d.h. Krebs ohne Überexpression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie mit fehlender Her2-Neu-Mutation korreliert zwar stark mit einer kürzeren Zeitspanne zwischen Diagnose des Krebses und der Entwicklung einer Hirnmetastase, [114], eine Schlussfolgerung, ob die Expression o.g. Rezeptoren dazu treibt, ihn präferentiell ins Hirn zu metastasieren, lässt sich soweit nicht ziehen [116]. Die Vorstellung eines Her2-Inhibitors, Trastuzumab, im Jahre 2000 verbesserte die onkologische Behandlungsoptionen und das Überleben der Patienten mit Brustkrebs, war aber wegen seiner mangelhaften Penetration durch die Blut-Hirn-

Schranke unwirksam in der Behandlung dieser Patienten, die eine Hirnmetastase entwickelt haben [117].

1.20. Kleinhirn- und Hirnstmmmetastasen:

Sehr interessant ist Betrachtung der Hirnmetastasen in Bezug auf die Lokalisation supra- oder infratentoriell und deren Auswirkung der Lage auf die Prognose des betroffenen Patienten. Obwohl das Kleinhirn im Vergleich zum Großhirn ein deutlich kleineres Volumen hat, circa 25% der Hirnmetastasen sind in der hinteren Schädelgrube lokalisiert [9], was mit einer außergewöhnlich guten Blutversorgung des Kleinhirns durch die Äste der paarigen Arteria vertebralis bzw. Arteria basilaris in Zusammenhang stehen kann [6]. Interessanterweise liegen Beweise dafür vor, dass bestimmte Tumorhistologien besonders gerne nach infratentoriell streuen – das Kleinhirn wird präferenziell von Metastasen des Nierenzellkarzioms und Tumoren des gastrointestinalen Traktes sowie des kleinen Beckens befallen[27]. Typischerweise, geht eine infratentoriell liegende Raumforderung mit einer charakteristischen Symptomentrias mit Kopfschmerzen, zerebellärer Koordinationsstörung, Übelkeit sowie Erbrechen einher [6]. Eine dysarthrische Sprachstörung ist auch möglich. Schnell wachsende oder akut eingeblutete Läsionen führen durch die Okklusion der Liquorwege und die Entwicklung eines akuten obstruktiven Hydrocephalus als Folge, zu einer rapiden Komaentwicklung und, wenn unbehandelt, durch Kompression des ventral liegenden Hirnstammes, zwangsläufig zum Tode. Nur eine sofortige Tumorsektion durch Wiedereröffnung der okkludierten Liquorpassage [19] und somit Reduktion des Masseneffekts führt zur Druckentlastung [62]. Wenn die Resektion der Metastase wegen dynamischer Eintrübung des Patienten primär nicht gewährleistet werden kann, muss die Anlage eines passageren Liquorkatheters den Seitenventrikel im Vorfeld erfolgen und Operation des Tumors sekundär. Eine Resektion einer Kleinhirnmastase genügt in der Regel, um die Entwicklung des Hydrocephalus zu stoppen, eine behandlungsbedürftige Liquorzirkulationsstörung und der Bedarf einer permanenten Ableitung mittels ventrikuloperitonealen Liquorshunts ist nur in Ausnahmefälle nötig.

Metastasen der hinteren Schädelgrube sind, verglichen mit supratentoriellen Metastasen (tatsächlich unabhängig vom initialen neurologischen und Allgemeinzustand des Patienten), mit einer schlechteren Prognose assoziiert [118],[32]. In der Arbeit von Sunderland, wurden 92 Patienten mit Kleinhirnmastase mikrochirurgisch behandelt. Die mediane Überlebenszeit in der infratentoriellen Kohorte betrug 6,1 Monate, die gleiche Variable betrug im Vergleich zur supratentoriellen Gruppe 9,3 Monate. Eine der wichtigsten Prädiktoren des schlechteren Outcomes war die postoperative subkutane Liquorfistel mit eitrigen Komplikationen, Meningeo-Encephalitis sowie eine Obstruktion der Liquorwege mit Hydrocephalus. Da die Aussaat der Tumorzellen in den subarachnoidalen Raum des

Zerebrums oder nach spinal [12],[19],[21],[49],[119] durch eine Eröffnung des in der unmittelbaren Nähe liegenden Ventrikelsystems möglich ist, wird immer streng empfohlen, die Kleinhirnmetastasen, wenn möglich, en toto zu entfernen. Die Problematik der Entwicklung einer leptomenigealen Carcinomatose nach piecemeal-Resektion ist nicht zu unterschätzen – durch die drastische Reduktion der PFS und aufgrund von fehlenden wirksamen therapeutischen Möglichkeiten, ist sie mit einer erheblicher Morbidität und einer insgesamt schlechter Prognose vereinbart [18].

Suki et al (2008) untersuchte 260 Patienten nach mikrochirurgischer Metastasenresektion aus der hinteren Schädelgrube [49],[21],[19],[81] und kam zu den Ergebnissen, dass das Risiko der leptomeningealen Disseminierung signifikant niedriger ist, wenn der Tumor en bloc entfernt wird (5,6% vs.13,8% in der piecemeal-Gruppe) [20]. In der piecemeal-Technik wird der Tumor vorerst zerkleinert, bevor er Stück für Stück aus dem Parenchym entfernt wird. Die pseudogliale Tumorkapsel, die vor der mikroskopischen Aussaat der Tumorzellen schützt, wird dabei eröffnet. In der en-bloc Technik wird der Tumor zirkumferentiell aus dem Hirngewebe herauspräpariert, ohne seine Kapsel zu verletzen [33]. Die Größe der Metastase spielt natürlich eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Auswahl der Resektionsmethode, deshalb können sie in funktionell eloquenter Region nicht immer en bloc reseziert werden [33],[42]. Infratentoriell, ist die Gefahr einer Ausbreitung der Tumorzellen entlang der Neuroaxis mit dem Liquor besonders groß. Vielen Autoren raten von der Anwendung der piecemeal-Technik und Eröffnung des Liquorsystems in der Chirurgie des Kleinhirns ab [20, 110].

Nur bei ca. 5% Patienten können Hirnstammmetastasen diagnostiziert werden [6]. Wegen ihrer geringen Inzidenz, auch im unseren Patientenkollektiv, wird das Thema in dieser Arbeit nicht ausführlich beschrieben, hierunter nur die wichtigsten Überlegungen zu diesem Thema.

Eine komplette Resektion wegen kritischer Lokalisation der Hirnstammmetastasen im diesem sehr eloquenten und sensiblen Bereich und erheblichen Risiken einer Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums sowie Verletzung der sensomotorischen Bahnen im ventralen Stamm ist nur in Ausnahmefällen möglich, eine mögliche Alternative zur Verbesserung der Lebensqualität stellt eine hochpräzise radiochirurgische Behandlung mit Gamma-Knife dar. Dabei werden durch den Zerfall des radioaktiven Cobalt-60 entstandene hochdosierte Gammastrahlen millimetergenau im Zentrum des Tumors appliziert. Die neusten Ergebnisse, die Sinclair et al 2018 lieferte [81], sind vielversprechend: das Gamma-Knife soll auch die Behandlung in Situationen mit akuter neurologischer Verschlechterung, zum Beispiel beim Verschluss der Liquorwege, ermöglichen. Der Vorgang wird mit dem Begriff ‚Rapid Rescue Radiosurgery‘ oder 3R genannt. Sinclairs Arbeit zur Folge, wurden 4

Patienten mit raumfordernd wachsender und nicht operabler Hirnstammläsion in drei separaten Sitzungen radiochirurgisch behandelt. Nach dem Therapieabschluss wurde MRT-graphisch in jedem Fall eine deutliche Regression des Tumorzvolumens mit gleichzeitiger Wiederherstellung der Liquorpassage und Zunahme der IV-Ventrikelweite bis zum Erreichen einer normalen Dimension dokumentiert. Lokale Schwellungen wurde nicht observiert und die Behandlung wurde im Allgemeinen gut toleriert, neue neurologische Defizite traten nicht auf [81].

1.21. Ziele dieser Arbeit:

Die Hirnmetastasen sind mit Abstand die häufigsten Hirntumoren und sind für eine signifikante Morbidität sowie Mortalität der onkologischen Patienten verantwortlich. Historisch gesehen bedeutete die Diagnose einer Hirnmetastase für den betroffenen Patienten eine katastrophale Nachricht. Die Prognose war fatal mit einer medianen Überlebenszeit ab Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger als 6 Monaten [35]. Grundsätzlich waren für Patienten mit Hirnmetastasen, die fast immer im prä-terminalen Stadium ihrer Erkrankung waren, die Therapiemöglichkeiten sehr limitiert [32]. Die letzten 3 Dekaden zeichneten sich mit Besserung der therapeutischen Effekte der Systembehandlung der Krebserkrankungen, auch im fortgeschrittenen Stadium, sowie der Änderung des multimodalen Therapiekonzepts der Hirnmetastasen aus [66]. Da die heutigen Metastasenpatienten, nicht selten Menschen im sehr gutem Allgemeinzustand ohne oder mit wenig medizinisch relevanten Ko-Morbiditäten und mit Grunderkrankungen unter onkologischer Kontrolle sind, eine lange Lebenserwartung haben, erwarten sie eine angemessene und effektive neurochirurgische Behandlung, damit sie nach deren Abschluss wieder normal und kompromisslos leben können. Diese Erwartung gründet sich zusätzlich auf die Tatsache, dass nur bei etwa 20% diesen Patienten die Hirnmetastase direkt für den Tod verantwortlich ist [10]. Mit anderen Worten wird der onkologische Patient mit einer Hirnmetastase heutzutage nicht mehr als Patient im terminalen Stadium gesehen, der in absehbarer kurzer Zeit sterben wird, sondern als einer, den der Neurochirurg heilen kann. Wir stoßen somit auf Paradigmenwechsel in der modernen Behandlung der Hirnmetastasen: jetzt, mit Resektion einer Hirnmetastase, verschieben wir den Sterbezeitpunkt unseren Patienten nicht mehr nur um einige Wochen, sondern versuchen wir im vollen Umfang die prä-morbide Funktionalität im Alltag und im beruflichen Leben wiederherzustellen sowie das Leben des Betroffenen deutlich zu verlängern.

Diese Studie untersucht den klinischen Verlauf nach mikrochirurgischer Resektion einer supratentoriellen und/oder infratentoriellen Hirnmetastase in der Universitätsklinik Regensburg. Sie soll helfen zu verstehen, welchem der Patienten mit einer Hirnmetastase die neurochirurgische Behandlung des Tumors eine Symptombesserung, eine Erholung von neurologischen Ausfällen und eine Besserung

der Lebensqualität sowie Besserung der Prognose, mit Verlängerung der Überlebenszeit erbracht hat.

Die heutige Medizin betrachtet häufig die Hirnmetastasen immer noch als eine Entität, obwohl das ein sehr heterogener Krankheitsprozess ist. Daher liegt diese Studie auch einen Fokus auf Behandlungsstrukturen und beleuchtet die Beziehung zwischen mikrochirurgischen Entfernung der Hirnmetastasen und dem funktionellen und onkologischen Patientenoutcome.

Im Fokus dieser Arbeit steht die Erstellung eines schlüssigen und kohärenten Therapiekonzeptes für einen Patienten, der mit der Diagnose einer Hirnmetastase zur Behandlung in unserer Klinik erscheint mit Berücksichtigung aller für die Überlebenschancen prognostisch relevanten Nuancen wie z.B. Stadium, Behandlungstaus und histologische Genese seines Primärtumors.

Die Hirnmetastasen sind eine sehr heterogene Entität und eine Manifestation einer im anderen Körperorgan sich befindlichem Krebs. Die Chancen einer Heilung und somit ein längeres Überleben hängt im Wesentlichen von Fortschritt und Behandlungseffizienz der Grunderkrankung ab. Diese Tendenz zeigten mehrfache Studien. Wir möchten auch in der Lage sein, den onkologischen Patienten eine Wahrscheinlichkeitsaussage zu geben, welche ihre Beschwerden, z.B. die neurologischen Ausfallerscheinungen nach einer neurochirurgischen Behandlung, das Potential haben, sich zu verbessern und welche nicht.

Ferner soll diese Arbeit dem Neurochirurgen die Frage beantworten, wie sich ein operatives Vorgehen auf das onkologische Outcome im Sinne vom progressionsfreien Überleben sowie das Gesamtüberleben auswirkt. Ferner ist es nicht immer ganz klar, wie aggressiv überhaupt operiert werden soll, Die oberste Priorität sämtlicher neurochirurgischer Operationen unabhängig von der Ätiologie des operierten Prozesses ist der Erhalt der neurologischen Funktion, von welcher eine sonst sehr schlecht messbare „Funktionalität“ abhängt. In anderen Worten, es wäre ideal, wenn der Patient im verbesserten, oder zumindest nicht schlechteren neurologischen Zustand als der initiale in die Hände seines Onkologen übergeben werden würde.

Zum Beispiel soll der neurochirurgische Dienstarzt eine 70-jährige Frau mit neu diagnostizierten multiplen Hirnmetastasen, wobei die zwei größten links frontal und rechts temporal sich lokalisieren, den Durchmesser von knapp 3 cm erreichen, von einem massiven Perifokalödem umgeben sind, aus dem peripheren Krankenhaus zur weiteren Versorgung übernehmen. Die etwas somnolente und verwirrte Patientin ist mit einem stattgehabten Krampfanfall und progredienter Hemiparese rechts aufgefallen. Vor 7 Jahren wurde sie radikal an einem Brustkrebs operiert und

nachfolgend fand eine adjuvante Behandlung statt. Bis dato wurde keine Tumorprogression festgestellt. Nun stellt man sich die Frage, welche oder besser, wie viele von ihren zerebralen Herden operiert werden sollen? Welche sind symptomatisch? Ob die operative Behandlung überhaupt bei dieser komplexer Beschwerdesituation (Kombination von Hirndruckzeichen, epileptischen Anfällen und fokale-neurologischen Ausfallerscheinungen) eine Symptombefreiung verspricht? Haben wir hier überhaupt ein prädiktives Messmittel um zu sagen, ob diese konkrete Patientin überhaupt eine Chance hat, durch eine grundsätzlich belastende und keineswegs risikofreie operative Behandlung, ihre prämorbidie Leistungsfähigkeit in vollen Umfang wieder zu gewinnen? Wie bewirkt sich die Metastasenoperation auf die Verlängerung des Lebens ohne Wiederkehren der kranialen Tumore aus? Ferner, in Kenntnisnahme der trotz kunstgerechter Operationsdurchführung immer möglichen Komplikationen, soll es das Ziel sein, möglichst viel (bzw. alle) Metastasen radikal zu resektieren?

Unabhängig von obigen Erwägungen, ist das Ziel der chirurgischen Tumoresektion das Gewinnen der Gewebeproben zur histopathologischen Aufarbeitung und Bestimmung der Krankheitsätiologie, raschen Reduktion des intrakraniellen Drucks, Wiederherstellung der normalen Liquorzirkulation bei infratentoriellen Läsionen und Entlastung der eloquenten Hirnregionen.

Wie kann objektiv die Qualität der chirurgischen Behandlung gemessen werden? Am einfachsten kann man sie mit Erreichen einer totaler Tumoresektion (GTR) ohne postoperative Komplikationen definieren. Die Komplikationen kann man in die chirurgische sowie allgemeine Komplikationen eingruppiieren. Zur ersten Gruppe gehören die beatmungsbedingte Pneumonie sowie Gefäßverschlüsse thrombotischer oder embolischer Genese. Zu den chirurgischen gehört ein Anstieg des intrakraniellen Druckes in Folge einer Schwellung oder Verlegung der Liquorwege, Früh- oder Spätinfektionen, Liquorfistel oder sämtliche Verschlechterung der Patienten-neurologie im Vergleich zum präoperativ erhobenen Status. So ein ideales neurochirurgisches Behandlungsergebnis ist eine vollständig resezierte Metastase bei minimaler postoperativer Morbidität.

In der statistischen Aufarbeitung der gesammelten Patientendaten sollen diese von den Faktoren hervorgehoben werden, die die Prognose bezüglich der längeren Überlebenszeit der Metastasenpatienten verschlechtern. Als das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) versteht man die Zeit, die zwischen Metastasendetektion und dem Zeitpunkt des Todes des Patienten oder letzter Follow-up gemessen wird [116]. Diese Zeit ist sehr variabel - man darf nicht vergessen, dass sich die Patienten mit einer Hirnmetastase epidemiologisch und demographisch sehr stark voneinander unterscheiden. Die Diskrepanzen beginnen schon bei der Betrachtung ihrer malignen Grunderkrankung, das ganz unterschiedliche biologische Verhalten und die naturliche

Historie. Sowie zum Beispiel, die Antwort auf die Frage, wer von zwei Patienten wird länger leben, klingt anders bei einer jungen Brustkrebspatientin, deren Tumor, ohne Nachweis einer Her2neu Positivität, vor 5 Jahren geheilt wurde und bei einem älteren Herrn mit multiplen Begleiterkrankungen, dessen Lungenkrebs eine EGFR-Positivität aufweist und bereits in die Leber gestreut hat.

Anhand dieser Beispiele zeigt sich wieder, dass das Gesamtüberleben von vielen Variablen abhängt, wobei die „positive“, die am häufigsten in der Literatur erwähnt wird, eine totale Tumoresektion ohne nachweisbaren KM-aufnehmenden Rest mehr in der MRT-Kontrollbildgebung (Gross Total Resection, GTR) und ein geheilter Status der Grunderkrankung ist. Klar ist, dass in der Neuroonkologie die totale Tumoresektion positiv auf die progressionsfreie Überlebenszeit sich auswirkt (Progression Free Survival, PFS) [120],[15], egal ob man die gutartigen oder malignen Hirntumore betrachtet. Sie hat aber in beiden Gruppen eine ganz andere Bedeutung: zum Beispiel, ein 0,5 cm in Durchmesser messender Resttumor eines Meningeoms an der Schädelbasis mit knapp nachweisbarer Kompression des Hirnstamms, der eine ganz andere, langsame Wachstumscharakteristik hat [121], wird sich sehr spät wieder klinisch bemerkbar machen. Wohingegen schnell wachsendes Gewebe einer unvollständig resezierten Metastase eine erhebliche tumorassoziierte Morbidität hervorrufen kann, die auch schnell lebenslimitierend sein kann. Mit anderen Worten: Eine Progression bei gutartigen Neoplasien muss keine klinischen Implikationen haben, bei Hirnmetastasen kann ein Tumorezidiv schicksalhaft sein. Die PFS kann verlängert werden durch Ansetzen von Ganzhirnbestrahlung, da sie aber neurotoxisch wirkt und ein Risiko strahleninduzierten Gedächtnisstörungen sowie dementieller Entwicklungen deutlich erhöht [122], findet sie grundsätzlich keine Anwendung in der standardmäßigen adjuvanten Behandlung der Patienten nach Metastasenresektion mehr. Dennoch ist sie weiterhin ein essentieller Bestandteil der palliativen Therapie von Patienten, die für eine radikale Operation oder Radiochirurgie nicht geeignet sind. Sie bietet eine gute Linderung der neurologischen Symptome und Verbesserung der PFS ohne fassbare Auswirkung auf die OS [123].

Hier werden noch einmal die Hauptfragestellungen dieser Arbeit aufgelistet:

- Wie ist die Behandlungsstruktur?
- Wie ist die Behandlungsgüte?
- Wie ist das onkologische Behandlungsergebnis?
- Wie ist das funktionelle Behandlungsergebnis?

2. Patienten und Methoden:

2.1. Studienstruktur:

Wir haben eine retrospektive Analyse am Universitätsklinikum Regensburg gesammelter Daten durchgeführt, um die Frage nach Struktur und Güte der

neurochirurgischen Behandlung der Patienten mit Hirnmetastasen sowie dem funktionellen und onkologischen Outcome beantworten zu können.

2.2. Patientenkollektiv:

Für Zwecke dieser Studie wurden Daten von diesen Patienten erhoben, die sich im Zeitraum von Januar 2005 bis Mai 2017 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie zur Behandlung einer intrakraniellen Karzinommetastase befanden. Von diesen Patienten wurden diese herausgesucht, bei denen eine rein intrazerebrale Metastase mikrochirurgisch entfernt wurde. Aus der Studie ausgeschlossene Patienten waren:

- (1) diese, bei denen trotz histopathologischer Sicherung einer Hirnmetastase der Tumor aufgrund von ungünstiger Lage nur stereotaktisch biopsiert worden war (also keine Resektion),
- (2) Patienten mit Metastasen der Schädelkalotte und
- (3) Patienten mit intraorbitalen Metastasen.

Insgesamt wurden in oben genanntem Zeitraum in der Klinik 461 Patienten mit einer Hirnmetastase behandelt, von denen 95 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben. In die Studie wurden 366 Patienten eingeschlossen. Es ergaben sich 173 (47,3%) weiblichen und 193 (52,7%) männlichen Patienten (1:1,1). In die Studie wurden Patienten mit infra- und supratentoriellen Metastasen aufgenommen. Die Hirnstammlage war an sich kein Ausschlusskriterium, jedoch wurde nur bei einem Patienten eine Resektion durchgeführt, alle anderen Patienten erhielten lediglich eine Biopsie mit Navigationsunterstützung durchgeführt. Obwohl wir das erwachsene Patientenkollektiv behandelt haben, ein Alter unter 18 Jahren war an sich kein Ausschlusskriterium. Der jüngste Patient wurde mit einem Alter von knapp 13 Jahren operiert. Das durchschnittliche Alter lag bei 60,9 Jahren (12,9 – 86 J, SD 12,1). Es erfolgte keine weitere Selektion.

Als Beginn der Studie wurde das Jahr 2005 gewählt. 2003 wurden die Unterlagen der in der Klinik behandelten Patienten sowie den Dokumenten der Nachsorge und des Therapieverlaufs digitalisiert, was die Datenerhebung deutlich vereinfachte. Der erste Patient aus unserem Datenkollektiv wurde am 17.01.2005 und der letzte am 29.05.2017 operiert. Die Bestimmung des ausreichenden Zeitraums für den Follow-Up (FU) erfolgte analog zu anderen Studien aus selbiger Klinik haben wir den Zeitraum von 18 Monaten bis zum Beginn der Datenerhebung für Zwecke der Studie am 13. Februar 2018 als minimaler Follow-Up-Zeit bestimmt. Die Datenerhebung wurde am 26. Oktober 2018 abgeschlossen.

2.3. Datenerhebung:

Die Datenerhebung erfolgte in den Räumlichkeiten des Forschungslabors der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Regensburg im Zeitraum vom 13. Februar 2018 bis 26. Oktober 2018. Es wurde eine Datenbank erstellt (FileMaker Pro Version 8.5 Advanced), welche alle Datenparameter enthielt. Die datenbank wurde verschlüsselt und vor unberechtigtem Zugang geschützt auf einem Server des Rechenzentrums der Universitätsklinik Regensburg abgelegt. Die Dateneingabe und Auswertung erfolgte gemäß dem Datenschutzkonzept der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Regensburg. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Regensburg freigegeben (Protokoll: 19-1546-101).

2.3.1. Beurteilung der Patienten:

In der Studie wurden 3 Kern-Beurteilungszeitpunkte bestimmt:

- Präoperative Aufnahmeuntersuchung
- Postoperativ - letzte dokumentierte neurologische Patientenuntersuchung nach Behandlungsabschluss und vor Entlassung nach Hause oder Verlegung in weiterbehandelnde Einrichtungen (Strahlentherapie, Hospiz, ggf. Rehabilitationsbehandlung.). Wenn der Patient im Rahmen der stationären Behandlung verstorben war, zählte der Sterbezeitpunkt als der Beurteilungszeitpunkt.
- Follow-Up - letzter uns vorhandener Arztbrief, in dem die neurologische Untersuchung dokumentiert wurde und der Erkrankungsstatus sich eruieren lässt

Jedes präoperative Symptom (z.B. Hemiparese, Aphasie, Krampfanfall, Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks etc.) wurde mit einem numerischen System („0“ für vorhanden, „1“ für nicht vorhanden), ohne sonderliche Berücksichtigung seiner subjektiven oder objektiven Ausprägung, dokumentiert. Postoperativ und im Rahmen des Follow-Ups wurde der Patient erneut bewertet und die Änderung der Symptomatik nach der Operation wurde mit ähnlichem, allerdings extendierten Zifferncode gekennzeichnet:

- 0 - Patient weiterhin symptomfrei
- 1 - Verbesserung der Symptomatik
- 2 – unveränderte Ausprägung der Symptome im Vergleich zum präoperativen Status
- 3 – Symptomatik verschlechtert

In die Datenbank wurde nur das Ergebnis der letzten bei uns dokumentierten neurologischen FU-Untersuchung aufgenommen, ohne sonderliche Differenzierung um die wievielte FU-Untersuchung es sich handelte. Bei einigen Patienten, die sich im Rahmen der Nachsorge nicht mehr in der Klinik vorgestellt haben, wurde nur das Ergebnis der Abschlussuntersuchung vor Entlassung/Verlegung dokumentiert.

2.3.2. Parameter:

Die Krankheitsverläufe und für uns relevante Patientenparametern wurden im KrankenhausInformationssystem (SAP) digital gespeichert. Um eine Datenbank erstellen zu können, wurden die archivierten Arztbriefe, OP-Berichte, Protokolle der interdisziplinären Tumorkonferenz, radiologische und pathologische Befunde sowie das präoperative und postoperative radiologische Bildmaterial analysiert. Analysiert wurde die gesamte Krankheitsgeschichte der Patienten, bis zum letzten FU-Bericht. Nicht für jeden Patienten waren ausreichende FU-Information verfügbar, z.B. wenn die Verlaufskontrolle auf Wunsch des Patienten hin gar nicht oder in einem peripheren Krankenhaus heimatnah durchgeführt worden war. Ein Tod des Patienten resultierte mit definitivem Abschluss der Datenerhebung. Nach Abfrage im Tumorzentrum wurde zusätzlich ermittelt, dass insgesamt 283 Patienten in untersuchtem Zeitraum verstorben waren, davon 278 tumorbedingt. Für 5 weitere Patienten konnten keine Angaben bezüglich des Sterbegrunds gemacht werden.

Wir haben folgenden Parametern in die Datenbank aufgenommen:

- Geburtsdatum/Alter
- Geschlecht
- Merkmale der Grunderkrankung
 - ❖ Histologie des Primärtumors
 - ❖ Diagnosedatum der Grunderkrankung
 - ❖ Grunderkrankungskontrolle (ja/nein)
- Adjuvante (ggf. Neoadjuvante) Therapie in Bezug auf die Hirnmetastase. (Neo)Adjuvante Therapie des Primärtumors war nicht Gegenstand der Analyse:
 - ❖ Systemische Chemotherapie präoperativ (ja/nein)
 - ❖ Systemische Chemotherapie postoperativ (ja/nein)
 - ❖ Hirnbestrahlung (Ganzhirnbestrahlung/stereotaktische Bestrahlung des Tumorbettes) präoperativ (ja/nein)
 - ❖ Hirnbestrahlung (Ganzhirnbestrahlung/stereotaktische Bestrahlung des Tumorbettes) postoperativ (ja/nein)
- Patientenstatus (präoperativ, postoperativ, FU)
 - ❖ Karnofsky-Performance-Score (KPS)
 - ❖ RPA
 - ❖ MRC-NPS
 - ❖ Sterbedatum
 - ❖ Überlebenszeit (definiert als Intervall zwischen der ERSTEN Resektion der Hirnmetastase und Sterbezeitpunkts)
 - ❖ Gesamtes Überleben (definiert als Intervall zwischen Diagnose des Krebses und Sterbezeitpunkts)
 - ❖ Todesursache (tumorbedingt/nicht tumorbedingt)
- Merkmale der Hirnmetastasierung:

- ❖ Datum der Metastasendiagnose
- ❖ Datum der Metastasenresektion
- ❖ Intervall zwischen Diagnose des Krebses und Diagnose der Metastase
- ❖ Datum der Diagnose eines Metastasenrezidivs
- ❖ Progressionsfreies Überleben (PFS, definiert als Intervall zwischen Resektion der Metastase bis zum Auftreten eines Rezidivs)
- ❖ Seite (links/rechts)
- ❖ Lokalisation (frontal, parietal, temporal, okzipital, infratentoriell = Kleinhirn, Hirnstamm, multipel = mehrere Lokalisationen parallel)
- ❖ Tumorgroße (in Zentimetern, anhand des radiologischen CT/MRT-Befundes)
- ❖ Timing (synchron/metachron)
- ❖ Metastasenstatus (solitär, singulär, multiple)
- ❖ Einblutung in die Metastase (ja/nein)
- ❖ Notfallmäßige Resektion (ja/nein)
- Operative Aspekte:
 - ❖ Art der Resektion (total/subtotal)
- Symptomatik präoperativ (0-1) und postoperativ (0-3), siehe oben
 - ❖ Krampfanfall
 - ❖ Hemiparese
 - ❖ Sehstörung
 - ❖ Sprachstörung
 - ❖ Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Vigilanzminderung)
- Postoperative Komplikationen:
 - ❖ Intrakranielle Nachblutung (ja/nein)
 - ❖ Infektion der Wunde und Liquorfistel (ja/nein)
 - ❖ Ventrikulitis/Meningitis (ja/nein)
 - ❖ Pneumatocephalon (ja/nein)
 - ❖ Lungenarterienembolie (ja/nein)
 - ❖ Myokardinfarkt (ja/nein)
 - ❖ Krampfanfall (ja/nein)
 - ❖ Zerebrale Ischämie (ja/nein)
- Präoperative nicht pausierte gerinnungshemmende Medikamente (ja/nein)

2.3.3. Klassifikationssysteme und Scores:

Mithilfe von **Karnofsky Performance Score (KPS)** kann man die onkologischen Patienten anhand deren funktionellen Einschränkung einstufen [124]. Sie beschreibt die Fähigkeit der Patienten, die Aufgaben und Tätigkeiten des Alltags zu bewältigen. Die Skala hat sich als sehr hilfreiches Scoring System zur Prognostizierung des Patientenoutcomes bewährt. Je niedriger die Zahl ist, desto schlechter das

Ansprechen auf die angewandte Therapie und auch die langfristige Prognose, die der Patient hat (siehe Tabelle 1.).

Tabelle 1: Karnofsky Performance Score (KPS):

KPS	Definition:
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

Ein anderes System der Patientenklassifikation, das in dieser Arbeit benutzt wurde, ist die **RPA-Klassifikation** nach RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Es wird aus 4 Variablen gebildet (KPS, Alter, Kontrolle der Grunderkrankung, vorhandene oder nicht vorhandene extrakranielle Metastasen) und macht 3 prognostische Klassen aus (siehe Tabelle 2.) [120],[125],[126], wobei die erste Klasse prognostisch am besten ist und die dritte, in die alle Patienten mit Karnofsky-Score kleiner als 70% unabhängig von anderen Variablen automatisch aufgenommen werden, die schlechteste ist.

Tabelle 2: RPA-Klassifikation nach RTOG:

Klasse:	Charakteristik:
I	KPS 70 oder mehr, Alter 65 oder weniger, Grunderkrankung unter Kontrolle, keine extrakranielle Metastasen
II	Alle anderen
III	KPS < 70

Ein weiterer Score, der in dieser Studie verwendet wurde, ist das MRC-NPS (Medical Research Council Neurological Performance Status). Es ermöglicht die tumorbedingte Defizit-Symptome zu quantifizieren und die neurologische Autonomie der Patienten in 5 verschiedenen Klassen einzuordnen. Dies stellt die Tabelle 3. dar:

Tabelle 3: MRC-NPS:

Klasse:	Charakteristik:
1	Kein neurologisches Defizit
2	Neurologische Defizite, doch funktionelle Eignung, die Extremitäten für Tätigkeiten zu benutzen
3	Moderate funktionelle Einschränkung durch ein neurologisches Defizit wie eingeschränkte Funktion der Extremitäten, moderate Dysphasie, moderate Parese und visuelle Störungen wie Gesichtsfeldeinschränkungen
4	Ausgeprägte funktionelle Einschränkung durch ein neurologisches Defizit
5	Funktionsunfähigkeit – bewusstes Antworten nicht möglich

2.3.4. Radiologische und onkologischer Kontrolle der Patienten:

Nach Resektion einer Hirnmetastase bei jedem von unseren Patienten wurde innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt. Die Follow-Up-Bildgebung ist relevant für die Dokumentation des Ausmasses der Resektion und frühe Darstellung eines Resttumors, da eine nicht vollständige Tumoresektion alleinig ein wichtigster Faktor einer lokaler Tumorprogression ist [127]. Ein Kontrollalgorithmus sah folgendermaßen aus: Nach Abschluss der Behandlung in unserer Klinik wurde jeder Patient im Intervall von 3 Monaten zur klinischen Kontrolle in der neuro-onkologischen Sprechstunde mit einem dann aktuellen MRT-Bild des Kopfes einbestellt. Wenn das Kontrollbild kein Tumorrezidiv bzw. Progress des bekannten Resttumors (bei operativ unvollständiger Resektion) zeigte, haben wir die Nachsorgeintervalle auf 6 Monaten verlängert. Wenn wir in den MRT-Kontrollen ein klares Tumorrezidiv an primärer Stelle oder neue zerebrale Metastasierung gesehen haben, wurde der Patient gemäß dem Votum der interdisziplinären neuroonkologischen Tumorkonferenz ggf. zur Nachresektion einbestellt.

2.4. Statistische Analyse der Patientendaten:

Wir haben eine EDV-Datenbank im Programm Filemaker Pro erstellt und in sie die relevanten Patientendaten aufgenommen. Zum Datenschutz haben wir die Patientendaten pseudonymisiert und sie nur als SAP-Identifikationsnummer aufgeführt. Zur weiteren statistischen Analyse und Auswertung haben wir dann die Daten aus Filemaker Pro Programm in Microsoft Excel zur Validitätskontrolle transferiert. Die eigentliche statistische Analyse erfolgte mittels Stata/IC für Windows, Version 16.1. Für stetige Merkmale wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung bestimmt, für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten. Die vergleichende Statistik wurde mit dem Programm Stata (Version 16.1; Stata Corporation, College Station, USA) durchgeführt. Für den Vergleich der

nicht-normalverteilten Scores für das funktionelle Patientenoutcome (KPS und MRC-NPS) wurde der Friedman-Test mit wiederholten Messungen auf Rangniveau durchgeführt. Anschließend wurden multiple paarweise VergleichsprozEDUREN nach Dunn's Methode angestellt, um die sich unterscheidenden Gruppen zu isolieren und für multiples testen zu korrigieren. Kategoriale Variablen wurden in ihrer Häufigkeitsverteilung anhand des Chi-Quadrat-Tests auf stochastische Unabhängigkeit hin geprüft.

Der Einfluss verschiedener Variablen (Alter, Geschlecht, Ätiologie, Lokalisation, Tumorgröße, KPS) auf eine permanente Verschlechterung, das Rezidivaufreten, PFS, tumorbedingtes Überleben und OS wurde durch eine univariate Analyse ermittelt und für die kategoriellen Variablen mit einem Chi-Quadrat Test verglichen, für die stetigen Variablen mittels logistischer Regression. Um eine mögliche Beeinflussung durch Confounder zu minimieren, folgte die Überprüfung aller Variablen, die sich im univariaten Vergleich als signifikant erwiesen hatten, in einer geordneten logistischen Regressionsanalyse. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) als Parameter des onkologischen Outcomes wurden sowohl berechnet als auch mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen geschätzt. Um die verschiedenen tumor- und therapierelevanten Variablen auf ihren prognostischen Wert bezüglich des PFS und OS zu prüfen, wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden schliesslich in einer multivariaten Cox-Regressionsanalysen untersucht.

3. Ergebnisse:

3.1. Patientencharakteristika:

3.1.1. Charakteristika und Ätiologie der malignen Grunderkrankung:

In unserem Kollektiv von insgesamt 366 Patienten wurde mit Abstand am häufigsten das Bronchialkarzinom als Quelle der zerebralen Metastasierung diagnostiziert (124 Patienten, 33,9%), gefolgt vom malignen Melanom (59 Patienten, 16,1%) und Mammakarzinom (51 Patienten, 13,9%). Unsere Ergebnisse spiegeln sich mit den in der Literatur angegebenen Zahlen im Wesentlichen wider [2],[17],[19],[20, 21]. Die weiteren histologischen Diagnosen waren deutlich seltener: Während eine Hirnmetastase vom Colonkarzinom noch relativ häufig diagnostiziert wurde (29 Patienten, 7,9%), war die zerebrale Metastasierung beim Magenkrebs eine Rarität (4 Patienten, 1%). Die Neoplasien der genitalen Organe waren ebenfalls selten (insgesamt 3 verschiedene Entitäten bei 18 Patienten beider Geschlechter, 4,9%). Bei unseren Patienten wurde am seltensten Metastasen vom Endometriumkrebs gefunden (2 Patientinnen, 0,55%). Bei 24 Patienten (6,5%) konnte die Metastasenquelle im Körper nicht definiert werden (CUP-Syndrom, Cancer of

Unknown Primary). Interessanterweise gibt die ausgewählte Literatur sogar zweimal eine höhere Prävalenz des CUP-Syndroms an als unsere Daten [13]. Diese Charakteristika wurden in der Tabelle 4. abgebildet:

Tabelle 4: Prävalenz und Inzidenz jeweiligen Krebs histologien:

Histologie:	Anzahl:	%:
Bronchialkarzinom	124	33,9%
Malignes Melanom	59	16,1%
Mammakarzinom	51	13,9%
Colorektales Karzinom	29	7,9%
CUP	24	6,6%
Klar. Nierenzellkarzinom	23	6,3%
Andere: Sarkom, Lymphom, hepatozelluläres Karzinom	23	6,3%
Prostatakarzinom	10	2,7%
Urothelkarzinom	7	1,9%
Cervixkarzinom	6	1,6%
Seminom	4	1,1%
Magenkarzinom	4	1,1%
Endometriumkarzinom	2	0,5%
Total	366	100%

3.1.2. RPA-Score:

Am häufigsten wurden unsere Patienten in die RPA-Klasse II kategorisiert (279 Patienten, 76,9%). Die RPA Klasse I (KPS 70 oder mehr, Alter 65 oder weniger, systemischer Krebs unter Kontrolle, keine extrakranielle Metastasen) haben nur 44 (12,1%) Patienten erfüllt. Interessanterweise wurden nur minimal weniger Patienten (40, 11,0%) in die schlechteste, dritte RPA-Klasse (in die automatisch alle Patienten mit Karnofsky-Score kleiner als 70% geraten sind, unabhängig von anderen Variablen) aufgenommen. Für insgesamt 3 Patienten wurde aufgrund von Informationsmangel zur Systemerkrankung die RPA-Klasse nicht berechnet. Dies wurde in der Tabelle 5. dargestellt:

Tabelle 5: RPA-Score der in die Studie aufgenommenen Patienten:

RPA-Klasse:	Anzahl:	%:
I	44	12,1%
II	279	76,9%
III	40	11,0%
Total	363	100%

3.1.3. Charakteristika der zerebralen Metastasierung:

3.1.3.1. Initiale Symptomatik:

Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wiesen 131 (35,8%) Patienten auf, was ihn zur häufigsten klinischen Manifestation der Hirnmetastasen in unserer Serie macht. Das zweithäufigste Symptom, das unsere Patienten präsentierten haben, war ein epileptischer Anfall (fokaler oder generalisierter). Dieses klinische Erscheinungsbild wurde bei 61 (16,7%) Patienten gesehen. Hemiparese, das häufigste fokale Ausfallsbild, wurde bei 54 Patienten diagnostiziert (14,75%). Eine vergleichbar große Patientengruppe wiesen Sehstörungen auf, am meisten Gesichtsfeldausfälle unterschiedlicher Qualität (nicht spezifisch differenziert), bei in okzipital gelegenen Metastasen (49 Patienten, 13,4%). Von unterschiedlichen Formen der Sprachstörung, worunter die motorische und sensorische Aphasie führend war, waren insgesamt 35 Patienten betroffen (9,6%). Manche Patienten haben Kombination von o.g. Symptome gezeigt. Asymptomatisch zum Zeitpunkt der Anfertigung der kraniellen Bildgebung waren 36 (9,8%) Patienten. Die initiale Symptompräsentation wurde in die Tabelle 6. aufgeführt:

Tabelle 6: Initiale Symptomatik der Hirnmetastasen:

Symptom	Anzahl:	%:
Hirndruck	131	35,8%
Epileptischer Anfall	61	16,7%
Hemiparese	54	14,75%
Sehstörung	49	13,4%
Aphasie	35	9,6%
Asymptomatisch	36	9,8%
Total:	366	100%

3.1.3.2. Lokalisation

Metastasen in unserer Serie kamen an jeder Stelle des Zerebrums vor, supra- und infratentoriell und auch im Hirnstamm. Es lag eine multiple Metastasierung bei 155 Patienten vor. Zusammengefasst wurden bei 366 unseren Patienten insgesamt 573 Hirnmetastasen diagnostiziert. Am häufigsten (bei 164 Patienten, 28,6%) war das Frontalhirn befallen, im Vergleich zu anderen Lappen. Gleich häufig wurden die Metastasen in Okzipital- (112 Patienten, 19,5%) sowie Temporallappen (110 Patienten, 19,5%) diagnostiziert. Im Kleinhirn konnten die Metastasen bei weiteren 77 (13,4%) und in der Parietalregion bei 61 (10,6%) Patienten diagnostiziert werden. In Einzelfällen, besonders bei großen, am Übergang des Frontal- und des Nachbarlappens liegenden Tumoren, war ihre genaue Topografie schwierig zu definieren: Wir haben dann solche Metastasen als Frontoparietale (31 Patienten, 5,4%) und Frontotemporale (18 Patienten, 3,1%) klassifiziert. Metastasen am

Übergang des Temporo- in das Parietal- und Okzipitallappen sowie parietookzipitale Metastasen kamen in der Serie nicht vor. Dies wurde in der Tabelle 7. abgebildet.

Tabelle 7: Lokalisation der Hirnmetastasen:

Lokalisation:	Anzahl:	%:
Frontal	164	28,6%
Okzipital	112	19,5%
Temporal	110	19,2%
Zerebellar	77	13,4%
Parietal	61	10,6%
Frontoparietal	31	5,4%
Frontotemporale	18	3,1%
Temporookzipital	0	0%
Temporoparietal	0	0%
Parietookzipital	0	0%
Total	573	100%

3.1.3.3. Multiplizität:

Eine solitäre Metastase ist definiert als diese einzelne Hirnmetastase ohne extrakranielle Metastasen. Wir haben eine solitäre Metastase bei 87 Patienten (23,8%) diagnostiziert. Eine singuläre Hirnmetastase ist eine einzelne Hirnmetastase, bei der auch die extrazerebrale Metastasierung vorliegt. Anzahl und Lokalisation der extrazerebralen Metastasen spielt hier keine Rolle. Diese Situation lag bei ca. einem Drittel unseren Patienten (124, 33,9%) vor. Am häufigsten lag eine multiple Metastasierung vor (155 Patienten, 42,3%). Laut Literatur ist die multiple Metastasierung liegt besonders häufig beim Bronchialkarzinom und malignem Melanom vor. Diese Tendenz wurde in unserer Studie auch nachgewiesen. Die höchste Prävalenz der multiplen Metastasen zeichneten in unserer Serie solche seltene Histologien wie Urothel- (57,1%) sowie Cervixkarzinom (50%) aus. Der Endometriumkrebs hat ausschließlich solitär zerebral gestreut (100%), diese Art der Metastasierung war häufig bei Magenkrebs (75% der Magenkrebspatienten) zu beobachten. In der Tabelle 8. wird die Verhaltensweise allen histologischen Tumortypen in Hinblick auf Bildung der solitären, singulären und multiplen Metastasen dargestellt.

Tabelle 8. Metastasierungstyp der unterschiedlichen Tumorhistologien:

Histologie:	Solitär:	Singular:	Multiple:	Total:
CUP	8 33,3%	7 29,2%	9 37,5%	24 100%
Colorektales Karzinom	3 10,3%	1 55,2%	10 34,5%	29 100%
Cervixkarzinom	0	3	3	6

	0%	50%	50%	100%
Seminom	2	1	1	4
	50%	25%	25%	100%
Bronchialkarzinom	30	37	57	124
	24,2%	29,8%	46%	100%
Mammakarzinom	16	14	21	51
	31,4%	27,4%	41,2%	100%
Malignes Melanom	9	25	25	59
	15,2%	42,4%	42,4%	100%
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	6	6	11	23
	26,1%	26,1%	47,8%	100%
Urothelkarzinom	3	0	4	7
	42,9%	0%	57,1%	100%
Andere:	4	10	9	23
	17,4%	43,5%	39,1%	100%
Endometriumkarzinom	2	0	0	2
	100%	0%	0%	100%
Magenkarzinom	3	0	1	4
	75%	0%	25%	100%
Prostatakarzinom	1	5	4	10
	10%	50%	40%	100%
Total	87	124	155	366
	23,8%	33,9%	42,3%	100%

3.1.3.4. Timing:

Zum Zeitpunkt der Metastasendetektion bei 235 von unseren Patienten (64,2%) war bereits die maligne Grunderkrankung bekannt, diese Situation wird als metachrone Metastasierung definiert. Beim Rest der Patienten lag eine synchrone Metastasierung vor (131 Patienten, 35,8%), d.h. die Krebserkrankung wurde nahezu gleichzeitig mit der Detektion einer Hirnmetastase diagnostiziert. Aus pragmatischen Gründen haben wir in die „synchrone Kohorte“ auch die 24 CUP-Patienten eingeschlossen, bei denen die zugrunde liegende Systemerkrankung tatsächlich nicht festgestellt wurde. Die weitere Analyse des Metastasentimings ist sehr interessant, da mit Ausnahme der Patienten mit CUP-Syndrom, nur die Lungenkrebspatienten sich mit überwiegend synchroner Metastasierung auszeichneten (81 Patienten (65,3%) synchron vs. 43 (34,7%) metachron), was bedeutet, dass bei fast zwei Drittel dieser Patienten die erste Manifestation der Krebserkrankung die Hirnmetastase war, da der Lungentumor angefangen hat zu streuen, wenn er selbst klein und oligo- oder gar asymptomatisch war. In allen anderen Ätiologien, die Krebsdiagnose praktisch bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Feststellung der Hirnmetastasen bekannt war und die Zahlen hoch waren (am niedrigstem für Cervixkarzinom, 83% metachroner Metastasierung, die

Hoden- und Urotheltumoren weisen sogar 100% metachrone Metastasierung auf). Dies wurde in der Tabelle 9. zusammengefasst:

Tabelle 9: Vergleich von 2 Metastasierungstypen in unterschiedlichen Tumorhistologien:

Histologie:	Synchron:	Metachron:
Bronchialkarzinom	81 (65,3%)	43 (34,7%)
Malignes Melanom	7 (11,9%)	52 (88,1%)
Mammakarzinom	5 (9,8%)	46 (90,2%)
Colorektales Karzinom	4 (13,8%)	25 (86,2%)
CUP	24 (100%)	0 (0%)
Klar. Nierenzellkarzinom	4 (17,4%)	19 (82,6%)
Andere	2 (8,7%)	21 (91,3%)
Prostatakarzinom	3 (30%)	7 (70%)
Urothelkarzinom	0 (0%)	7 (100%)
Cervixkarzinom	1 (16,7%)	5 (83,3%)
Seminom	0 (0%)	4 (100%)
Magenkarzinom	0 (0%)	4 (100%)
Endometriumkarzinom	0 (0%)	2 (100%)
Total	131 (35,8%)	235 (64,2%)

3.1.3.5. Radiologische Funde:

Die CT- oder MRT-Aufnahmen zeigten eine Einblutung in die Metastase bei 68 (18,6%) unseren Patienten. 293 Metastasen (79,8%) zeigten keine radiologischen Zeichen einer hämorrhagischen Transformation und für weitere 6 konnte wegen diesbezüglich fehlender Dokumentation keine Angabe gemacht werden.

Die Analyse der Tumoreinblutungen in Hinblick auf die Histologie des Primums zeigt sich wie folgt: Die intratumorale Einblutung war in Melanom- sowie Metastasen des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (entsprechend 29 von 59, 49,1% und 5 von 23, 21,7%) besonders häufig diagnostiziert. Diese Ergebnisse überlappen sich mit Literaturdaten. Unerwartet jedoch war, dass eine besondere Prädisposition zum Einbluten die Metastasen des seminomatösen Hodenkarzinoms auszeichneten: Unter dieser sehr seltener Histologie in unserer Serie (nur 4 Fälle) waren alle Metastasen hämorrhagisch transformiert. Metastasen der Tumore des gastrointestinalen Traktes bluteten nicht ein (0 Fälle mit Einblutung), diese Eigenschaft wurde in Metastasen des Endometriumkarzinoms ebenfalls nicht nachgewiesen. Dies wurde in der Tabelle 10. aufgeführt.

Praktisch bei jedem Patienten wurde in T2- und FLAIR-Aufnahme eine perifokale Hyperintensität nachgewiesen (perifokales Ödem). Als Hirnödeme wurde die Situation definiert, in der die perifokale Schwellung zur Verlagerung der Mittellinie zur

Gegenseite bzw. zur ödematösen Auftreibung des gesamten Lappens führte (dann mit oder ohne Mittellinienverlagerung). Diese Situation wurde bei 131 (35,8%) Patienten nachgewiesen.

Tabelle 10: Intratumorale Eiblutungen in unterschiedlichen Histologien:

Histologie:	Einblutung:	Keine Einblutung:	Keine Daten:	Total:
Seminom	4 100%	0 0%	0 0%	4 100%
Malignes Melanom	29 49,1%	29 49,1%	1 1,8%	59 100%
Cervixkarzinom	2 33,3%	4 66,7%	0 0%	6 100%
Klar. Nierenzellkarzinom	5 21,7%	18 78,3%	0 0%	23 100%
Prostatakarzinom	2 20%	8 80%	0 0%	10 100%
Bronchialkarzinom	19 15,4%	103 83%	2 1,6%	124 100%
Urothelkarzinom	1 14,3%	6 85,7%	0 0%	7 100%
Andere	2 8,7%	19 82,6%	2 8,7%	23 100%
CUP	2 8,33%	21 87,5%	1 4,17%	24 100%
Mammakarzinom	2 3,9%	49 96,1%	0 0%	51 100%
Colorektales Karzinom	0 0%	29 100%	0 0%	29 100%
Magenkarzinom	0 0%	4 100%	0 0%	4 100%
Endometriumkarzinom	0 0%	2 100%	0 0%	2 100%
Total	68 18,6%	292 79,8%	6 1,64%	366 100%

3.1.4. Operative Aspekte:

Die oberste Priorität unseren Eingriffen war das Erreichen einer kompletten Tumorsektion (Gross Total Resection, GTR). Das Ergebnis der Operation wurde mittels einer MRT-Kontrolle unter Gabe von Kontrastmittel spätestens 72 Stunden nach der Operation beurteilt. Eine totale Resektion, definiert als Fehlen sämtlicher KM-

aufnehmenden Areale im operierten Gebiet, wurde bei 303 (82,8%) Patienten erreicht. Wohingegen eine subtotale Resektion bei 59 (16,1%) Patienten erreicht wurde. Für die übrigen 4 (1,1%) Patienten lag uns zum Ausmaß der Resektion keine Information vor.

Alle Operationen wurden mit Einsatz der mikrochirurgischen Techniken durchgeführt. Die Anwendung von intraoperativer Fluoreszenz (Natrium-Fluorescein, YELLOW mit Einsatz vom 560nm Filter für Pentero Mikroskop) zur besseren Visualisierung der Metastase und genauerer Bestimmung der Hirn-Tumor-Grenze war die individuelle Entscheidung des Operateurs. Wo es möglich war, wurde eine en-bloc Resektion angestrebt: Läsionen, mit gut definierter Pseudokapsel wurden zirkumferentiell aus dem Hirnparenchym herauspräpariert und am Stück entfernt. Sehr weiche, zystische oder regressiv veränderte Tumore und auch diese, die Zeichen einer Hirninfiltration zeigten oder in der ödematösen Umgebung lagen, mussten zuerst zerkleinert und Stück für Stück reseziert werden (sog. Piecemeal Resection). Bei sehr großen Läsionen war zunächst ein internes Tumorbulking, also eine interne Reduktion des Volumens mit Sauger oder mit Ultraschallaspirator CUSA (Cavitron-Ultrasonic-Surgical-Aspirator) (CUSA) notwendig. Die Entscheidung zum CUSA-Einsatz war individuell und wurde vom Operateur getroffen,

3.1.5. Adjuvante Therapie:

Ein Goldstandard der multimodalen Behandlung der Hirnmetastasen ist, neben der chirurgischen Resektion, die Anwendung der postoperativen Bestrahlung, die üblicherweise, bei ausreichendem KPS und fehlenden Kontraindikationen in Form einer fokalen Bestrahlung des Tumorbettes erfolgte, die Ganzhirnbestrahlung als adjuvante Ergänzung wurde in unserer Serie bei disseminierter Hirnmetastasierung durchgeführt. In unserer Studie wurde zwischen Ganzhirn- und stereotaktischer Bestrahlung nicht differenziert. Ein Großteil (223 Patienten, 60,1%) der Patienten wurden adjuvant bestrahlt. Bei 94 Patienten (25,7%) war keine Bestrahlung erfolgt. Es lagen diverse Gründe dafür vor: Individuelle Entscheidung und kein weiterer Therapiewunsch seitens des Patienten, zu schlechter Allgemeinzustand mit schlechtem KPS, der Nutzen der Bestrahlungsoption war limitiert und bedeutete einen Wechsel des Therapiekonzepts auf palliative Behandlung. Anamnestisch vorliegende Bestrahlung der gleichen Hirnregion mit Applikation der erlaubten Maximaldosis (Standard: 60 Gy) in diesem Bereich (für Rezidivmetastasen, unabhängig davon, ob zuvor chirurgisch oder mithilfe des einer fokalen Bestrahlung initial behandelt). Für den Rest der Patienten (49, 13,4%) lag uns die Information bezüglich der stattgehabten Bestrahlung nicht vor, die Kohorte, die zur FU nicht erschien (kein Kontrollwunsch, Übernahme des Patienten in auswärtige Kliniken, Exitus letalis des Patienten).

Seltener (146 Patienten, 39,95%) wurde die adjuvante systemische Chemotherapie durchgeführt. Bemerkenswert ist, dass die Chemotherapie nicht als Vervollständigung der Hirnmetastasenbehandlung sondern als Therapie des systemischen Krebses durchgeführt wurde. Ähnlich große Patientengruppen (138 Patienten, 37,7%) haben keine Chemotherapie absolviert, für 82 Patienten (22,4%) konnte keine Angabe gemacht werden.

3.2. Behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität:

3.2.1. Perioperative Morbidität:

Wir unterschieden zwei verschiedene Formen von perioperativen Komplikationen: die chirurgische, die als direkt mit der Operation vereinbarte Folgeerkrankung definiert wurde und die neurologische, die als neu aufgetretene neurologische Ausfallerscheinung bzw. weitere Verschlechterung des präoperativ bekannten neurologischen Defizits definiert wurde. Als „perioperativ“ haben wir den Zeitraum bis zu 30 Tagen nach den Operationen definiert. Das neurologische Ergebnis der letzten dokumentierten klinischen Untersuchung in diesem Zeitraum wurde für die Datenerhebung berücksichtigt, was in den meisten Fällen die Abschlussuntersuchung vor Entlassung in die Häuslichkeit oder anschließende Verlegung in die weitere medizinische bzw. pflegerische Einheit war.

In o.g. Zeitraum wurden insgesamt 64 (17,5%) chirurgische Komplikationen dokumentiert. Am häufigsten wurden Komplikationen der Wundheilung (lokale Wundheilungsstörung, subdurales Empyem, Hirnabszess oder in Kombination), die eine antibiotische Behandlung und/oder chirurgische Revision notwendig machten (37 Patienten, 10,1%) festgehalten. Am zweithäufigsten waren die hämorrhagischen Komplikationen in Form einer Nachblutung in die Tumorloge oder extraaxial (akutes subdurales Hämatom), die bei 15 Patienten auftraten (4,1%). Eine Liquorfistel bzw. ein subkutanes Liquorkissen wurde bei weiteren 4 Patienten (1,1%) diagnostiziert. Andere chirurgische Morbiditäten (Pneumatocephalon, Lungenarterienembolie, kardiale bzw. zerebrale Ischämie) waren sehr selten. Die chirurgischen Komplikationen fasst die Tabelle 11. Zusammen:

Tabelle 11. Chirurgische Komplikationen:

Komplikation:	Anzahl:	%:
Wundheilungsstörung	37 von 366	10,1%
Einblutung	15 von 366	4,1%
Liquorfistel/Liquorkissen	4 von 366	1,1%
Lungenarterienembolie	3 von 366	0,8%
Akuter Myokardinfarkt	2 von 366	0,55%
Zerebrale Ischämie	2 von 366	0,55%

Pneumatocephalon	1 von 366	0,3%
Total	64 von 366	17,5%

Nach Analyse der neurologischen Morbiditäten fällt sofort die sehr niedrige Zahl der postoperativ neu aufgetretenen bzw. Verschlechterung der bekannten neurologischen Ausfallerscheinungen (18 Patienten, 4,9%) ohne Besserungstendenz im kurzfristigem Zeitraum nach der Tumorsektion ins Auge. Bei 95,1% der operierten Patienten konnte die neurologische Funktion nach der Operation auf unverändertem oder sogar besserem Niveau dokumentiert werden. Besonders bemerkenswert ist, dass Paresen der Extremitäten bzw. die motorische Funktion des Gesichtsnervs nur bei 6 von 366 (1,6%) postoperativ schlechter war, als vor der Metastasenresektion. Bei 2 von diesen Patienten war die Parese die Folge eines Schlaganfalls. Eine postoperative Hirndrucksymptomatik war bei 4 Patienten nachweisbar, sie trat aber nicht bei präoperativ hirndruckfreien Patienten auf, sondern hat sich nach der operativen Behandlung unzureichend erholt. Für diese Patienten war eine Erhöhung der Steroidtherapie notwendig. Die neurologischen Komplikationen wurden detailliert in der Tabelle 12. aufgeführt.

Tabelle 12: Neurologische Morbidität:

Komplikation:	Anzahl:	%:
Parese	6 von 366	1,6%
Aphasie	4 von 366	1,1%
Gesichtsfeldausfall	4 von 366	1,1%
Hirndrucksymptome	4 von 366	1,1%
Total	18 von 366	4,9%

Die Gesamtmorbidität berechnet sich dementsprechend aus der Summe der chirurgischen und neurologischen Komplikationen. In unserer Serie waren insgesamt 82 Patienten (22,4%) mit postoperativer Morbidität betroffen (davon waren 64 chirurgische Komplikationen (78%) und 18 (22%) permanente neurologische Defizite).

3.2.2 Perioperative Mortalität:

Im postoperativen Zeitraum von 30 Tagen ist keiner von unseren 366 Patienten ist verstorben.

3.3. Funktionelles Outcome:

3.3.1. KPS:

Das oberste Ziel einer neurochirurgischen Operation ist die Beseitigung der Erkrankung (hier: totale Metastasenentfernung) und Linderung ihrer Effekte für die Patienten, ohne neue neurologischen Funktionseinschränkungen zu verursachen.

Den neurologischen Performancestatus kann man mithilfe des Karnofsky-Performance-Score numerisch abbilden. Ziel der Operation ist es, den Karnofsky-Score nicht zu verschlechtern und wenn möglich – zu verbessern.

In unserer Serie betrug der mediane KPS präoperativ 80% (20-100%). Ein identischer medianer Wert wurde nach der Operation erreicht, wobei von 366 Patienten nur bei 355 Patienten der postoperative KPS gemessen wurde. 37 Patienten (10,4%) haben sich nach der Operation der Metastase funktionell verschlechtert. Die neurochirurgische Therapie hat bei insgesamt 318 (89,6%) Patienten den KPS-Score nicht verschlechtert. Die Operation konnte bei 158 (44,5%) Patienten den präoperativen KPS-Wert nicht beeinflussen (idem postoperativ im Vergleich zur präoperativen Situation). Bei beinahe identischer Menge der Patienten (160, 45%) hat sich die auf die Erkrankung bezogene Einschränkung der Aktivität und Selbstbestimmung gebessert. Die Änderungen des KPS-Indexes wurden in der Tabelle 13. dargestellt:

Tabelle 13: KPS-Änderung postoperativ:

KPS	Anzahl:	%:
Gebessert	160	45,1%
Stabil	158	44,5%
Verschlechtert	37	10,4%
Total	355	100%

3.3.2. MRC-NPS:

Durchschnittlich lag der NPS-Score präoperativ bei 1,5 und postoperativ bei 1,6. Durch die Metastasenresektion konnte bei 70 (19,1%) Patienten eine Besserung der neurologischen Performance erzielt werden. Bei 217 (59,4%) Patienten konnte keine Änderung des NPS-Scores dokumentiert werden. In diesen beiden Gruppen findet man zusammen 287 (78,6%) Patienten, bei denen sich die neurologische Performance nach der Operation nicht verschlechtert hat. 78 (21,4%) Patienten sind postoperativ in die schlechtere NPS-Klasse im Vergleich zu präoperativ gefallen. Dies bildet die Tabelle 14. ab:

Tabelle 14: NPS-Änderung postoperativ:

NPS	Anzahl:	%:
Gebessert	70	19,1%
Stabil	217	59,4%
Verschlechtert	78	21,4%
Total	365	100%

3.2.3. Neurologische Symptome: Hirndruck, epileptischer Anfall, Hemiparese, Gesichtsfeldausfall, Aphasie:

Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, wie Kopfschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen und Schwankungen der Vigilanz wiesen präoperativ 131 (35,8%) der Patienten auf, was sie zur häufigsten klinischen Manifestationen in unserer Serie macht. Von diesen Patienten haben sich nur 4 (3%) klinisch von der Hirndrucksymptomatik nicht erholt. 127 (97%) Patienten waren nach der Operation von dieser Präsentation komplett frei. In der Tabelle 15. wurde die prä- und postoperative Hirndrucksituation präsentiert:

Tabelle 15. Einfluss der Operation auf Linderung des erhöhten Hirndrucks:

Hirndruck:	Anzahl:	%:
Präoperativ	131 von 366	35,8%
Gebessert	127 von 131	97%
Nicht gebessert	4 von 131	3%

Die zweithäufigste Symptompräsentation war ein Krampfanfall, hiervon waren 61 Patienten präoperativ (16,7%) betroffen. Die besten Ergebnisse nach Operation in Hinblick auf Erholung der initialen Symptomatik wurde in dieser Gruppe beobachtet. Nur bei einem Patienten (1,6%) trat postoperativ ein Krampfanfall wieder auf. Bei initial anfallfreien Patienten wurde kein neuer postoperativer Krampfanfall beobachtet. Der Outcome von epileptischen Anfalle postoperativ zeigt die Tabelle 16.:

Tabelle 16. Einfluss der Operation auf Beseitigung der Krampfanfälle:

Krampfanfall:	Anzahl:	%:
Präoperativ	61 von 366	16,7%
Gebessert	60 von 61	98,4%
Nicht gebessert	1 von 61	1,6%

In der neurologischen Aufnahme-Untersuchung wurde die Hemiparese bei 54 Patienten (14,8%) nachgewiesen. Der neurologische Outcome bei diesem Ausfallbild präsentiert sich wie folgt: Bei 13 (24,1%) Patienten konnte die Metastasenresektion die Hemiparese komplett eliminieren und bei weiteren 15 (27,8%) Patienten war sie postoperativ zwar noch nachweisbar, aber weniger manifest als vor der Operation. 26 (48,1%) Patienten haben von der Operation im Hinblick auf die Hemiparese nicht profitiert, davon blieb diese Einschränkung bei 20 (37%) unverändert und weitere 6 (11,1%) Patienten haben sich klinisch sogar verschlechtert. Die Tabelle 17. veranschaulicht den klinischen Verlauf von Patienten mit Hemiparese:

Tabelle 17. Einfluss der Operation auf die Hemiparese:

Hemiparese:	Anzahl:	%:
Präoperativ	54 von 366	14,8%
Komplette Remission	13 von 54	24,1%
Gebessert	15 von 54	27,8%
Stabil	20 von 54	37%
Verschlechtert/neu	6 von 54	11,1%

In die Klinik wurden 49 Patienten mit Sehstörung infolge einer okzipital gelegene Tumormasse aufgenommen. Das Erholungspotential dieses Ausfalles stellt sich am ungünstigsten im Vergleich zu allen anderen dar, nur bei 11 (22,4%) Patienten konnte die Metastasenresektion die Hemianopsie verbessern, davon bildete sich die Sehstörung nur bei weniger als der Hälfte (5 von 11, 10,2% insgesamt) komplett zurück und bei weiteren 6 (12,2%) war eine partielle Rückbildung dokumentiert. Bei 34 Patienten (69,4%) konnte subjektiv und/oder objektiv in der ophthalmologischen Follow-Up-Untersuchung keine Besserung des Sehvermögens dokumentiert werden und 4 Patienten (8,2%) konnten nach dem Eingriff schlechter sehen bzw. es trat eine neue, präoperativ nicht dokumentierte Sehstörung auf. Zusammengefasst ist für diese Gruppe festzuhalten, dass mehr als dreiviertel Patienten keinen funktionellen Benefit nach der Operation erzielten (38 von 49 Patienten, 77,6%). Diese Situation wurde in der Tabelle 18. dargestellt:

Tabelle 18. Einfluss der Operation auf die Sehstörung:

Sehstörung:	Anzahl:	%:
Präoperativ	49 von 366	13,4%
Komplette Remission	5 von 49	10,2%
Gebessert	6 von 49	12,2%
Stabil	34 von 49	69,4%
Verschlechtert/neu	4 von 49	8,2%

Bei 35 Patienten war die Hirnmetastase für eine Sprachstörung verantwortlich. Diese Ausfallerscheinung war in unserer Serie am seltensten diagnostiziert. Der therapeutische Benefit der Metastasenresektion im Hinblick auf die Aphasie war nur moderat: Die Proportion der gebesserten und nicht gebesserten Sprachstörung stellt sich praktisch wie 1 zu 1 dar und ist ähnlich wie bei der Hemiparese: Bei 54,3% dieser Patienten (19 von 35) bildete sich die Sprachstörung vollständig oder partiell zurück. Bei 11 Patienten (31,4%) konnte die Operation die präoperative Aphasie komplett beheben und bei weiteren 8 (22,9%) sie etwas lindern. Bei den restlichen Patienten (45,7%) blieb die Sprachstörung unverändert (12 Patienten, 34,3%) oder verschlechterte sich sogar. 4 Patienten wiesen eine verschlechterte bzw. neue Klinik auf (11,4%). Dies wurde in der Tabelle 19. aufgeführt:

Tabelle 19. Einfluss der Operation auf die Aphasie:

Aphasie:	Anzahl:	%:
Präoperativ	35 von 366	9,6%
Komplette Remission	11 von 35	31,4%
Gebessert	8 von 35	22,9%
Stabil	12 von 35	34,3%
Verschlechtert/neu	4 von 35	11,4%

Die Zusammenschau der Änderungen der initialen Symptompräsentation nach der Operation stellt die Tabelle 20. dar:

Tabelle 20. Änderungsraten der initialen Symptomatiken nach der Operation:

	ICP N	ICP %	Anfall N	Anfall %	Hemi N	Hemi %	GF N	GF %	Aph N	Aph %
Präoperativ	131/366	35,8%	61/366	16,7%	54/366	14,8%	49/366	13,4%	35/366	9,6%
Nicht mehr nachweisbar	127/131	97%	60/61	98,4%	13/54	24,1%	5/49	10,2%	11/35	31,4%
Gebessert	X	X	X	X	15/54	27,8%	6/49	12,2%	8/35	22,9%
Stabil	X	X	X	X	20/54	37%	34/49	69,4%	12/35	34,3%
Verschlechtert/neu	4/131	3%	1/61	1,6%	6/54	11,1%	4/49	8,2%	4/35	11,4%
Profitiert	127/131	97%	60/61	98,4%	28/54	51,9%	11/49	22,4%	19/35	54,3%
Nicht profitiert	4/131	3%	1/61	1,6%	26/54	48,1%	38/49	77,6%	16/35	45,7%

Man kann auch die Patienten im Hinblick auf Änderung der initialen Beschwerdesymptomatik sehr einfach in zwei Gruppen einordnen: Diejenigen, die nach der Operation profitiert haben (gebesserte bzw. nicht mehr nachweisbare Symptomatik) und diejenigen, die von dem Eingriff keinen funktionellen Benefit auf Hinblick auf das Initialsymptom erreicht haben (unveränderte Symptomatik, Verschlechterung des präoperativen Defizits bzw. neu aufgetretenen Ausfälle). In Zusammenschau zeigt sich, dass beste funktionelle Resektionsergebnis wurde bei Patienten mit Krampfanfällen sowie Hirndrucksymptomatik erreicht. In diesem Kollektiv war die Symptomatik postoperativ fast bei 100% der Patienten rückläufig. Wohingegen man die schlechtesten Ergebnisse im Hinblick auf postoperative Besserung der Gesichtsfeld – Defizit sah: Nur bei einem Viertel unseren Patienten hat sich der Gesichtsfeldausfall gebessert. Die Tabelle 21 zeigt, wie sich die Initialsymptome postoperativ verbessert haben:

Tabelle 21: Besserungsraten der initialen Symptome nach der Operation:

Symptom:	Krampfanfall	Hirndruck	Aphasie	Hemiparese	Sehstörung
Besserung:	98,4%	97%	54,3%	51,9%	22,4%

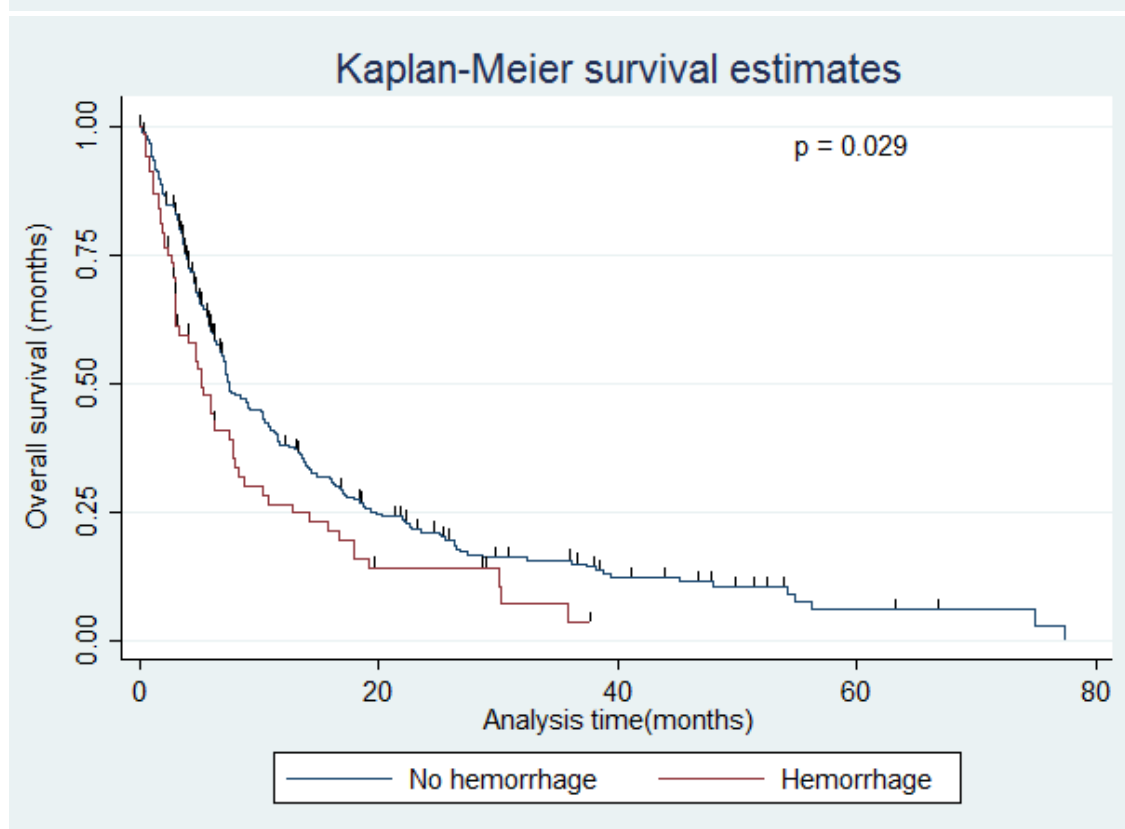
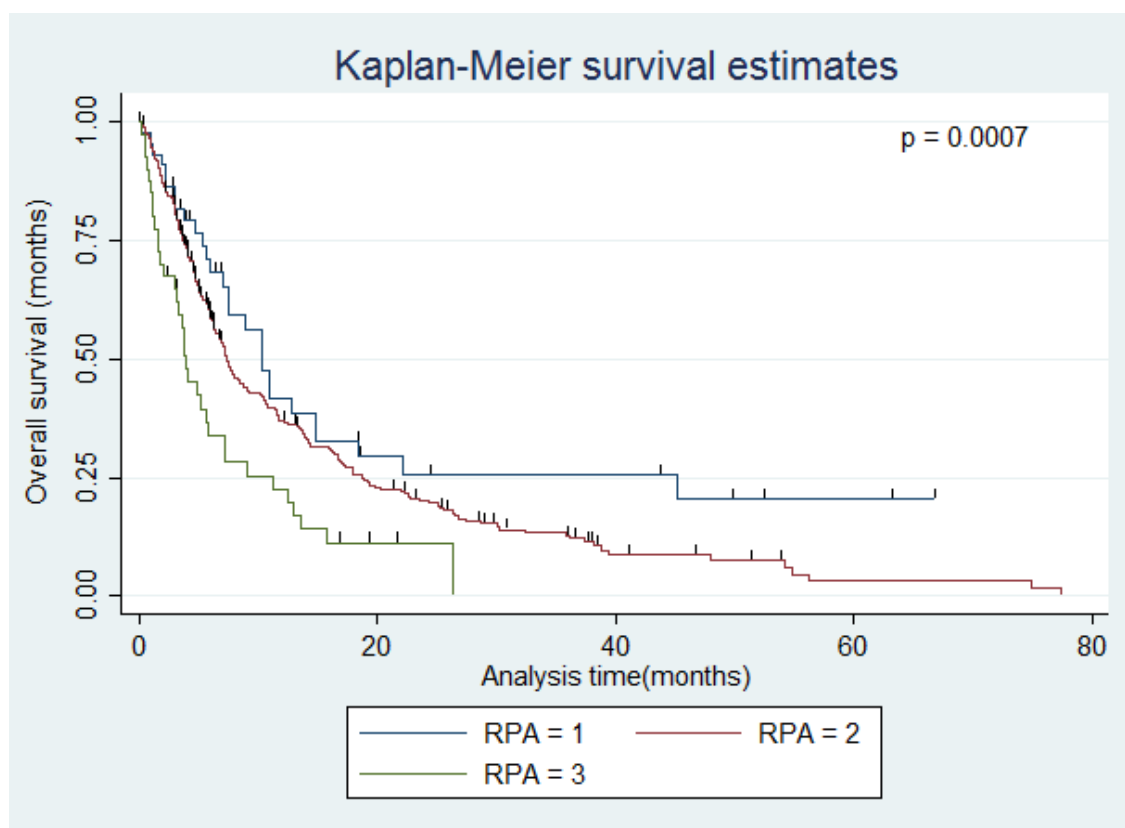
3.4. Onkologischer Outcome:

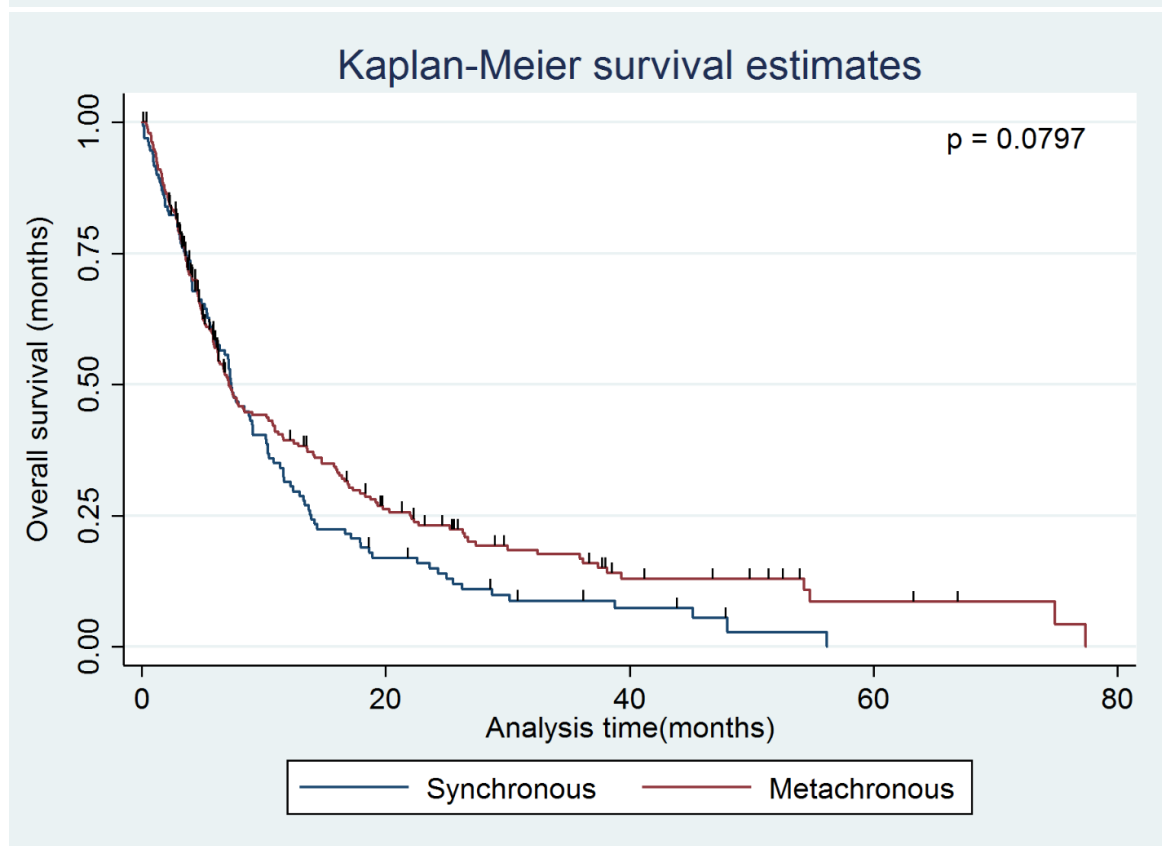
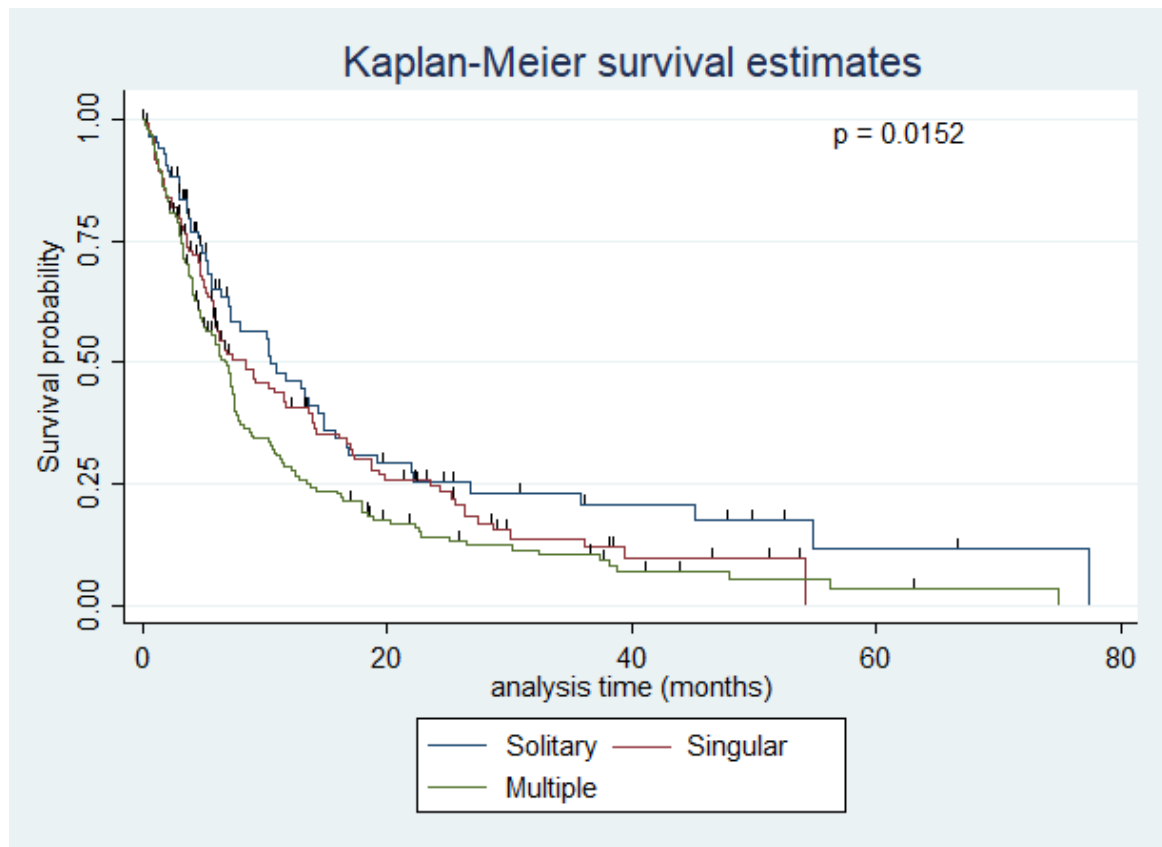
3.4.1. Rezidivanalyse:

In der Zeit vom 17.01.2005 bis 29.05.2017 wurden 366 Patienten in der Uniklinik Regensburg an einer zerebralen Metastase operiert. In diesem Zeitraum traten 59 Rezidive auf (16,1%). Unter den Betroffenen betrug die durchschnittliche progressionsfreie Zeit 11,1 Monaten. Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei 5,9 Monaten. Das bedeutet, dass nach dieser Zeit ein zerebrales Tumorrezidiv bei der Hälfte aller Patienten auftrat. Bei einem Patienten konnte eine lokale Progression schon nach 3 Tagen beobachtet werden (0,1 Monaten), in diesem Fall erbrachte die MRT-Resektionskontrolle zwar eine totale Tumorentfernung, zeigte aber eine neue Tumormasse angrenzend der Resektionsregion. Die längste Zeit, nach dem der Tumor wiederkehrte, betrug 77,3 Monaten.

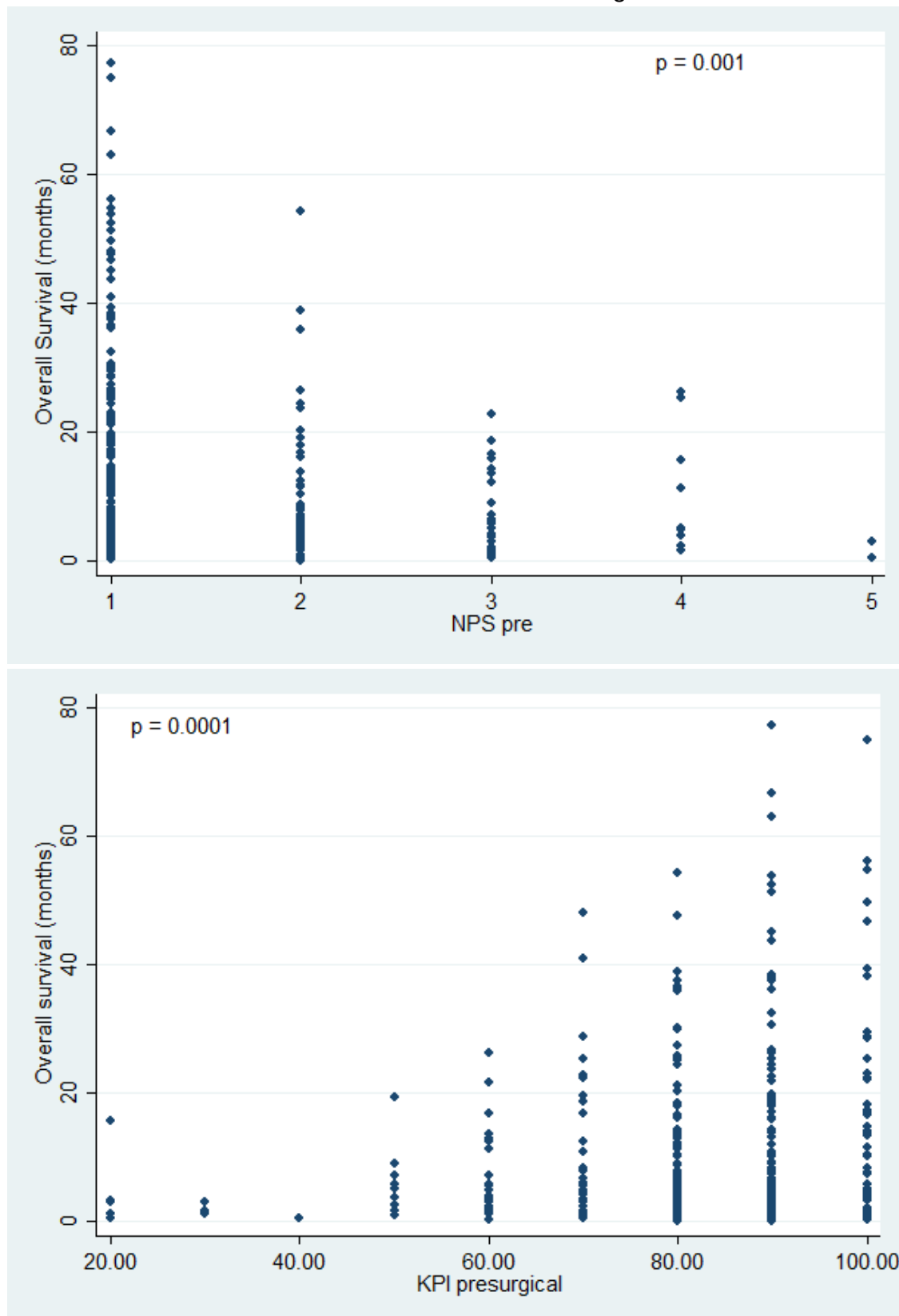
3.4.2. Analyse des Gesamtüberlebens und der mit verkürztem Gesamtüberleben assoziierten Faktoren:

Das mediane Überleben der im beobachteten Zeitraum verstorbenen Patienten betrug 5,9 Monate. Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern (RPA präoperativ, intratumorale Blutung, Multiplizität, Metastasenstatus) und dem Gesamtüberleben wurde in folgenden 4 Kaplan-Meyer-Kurven verdeutlicht:





Auf zwei weiteren Abbildungen wurde die Korrelation zwischen dem präoperativen NPS- und KPS-Score und dem Gesamtüberleben dargestellt:



Um zu identifizieren, welche Variablen der Patienten, die im beobachteten Zeitraum verstorben waren, mit verkürztem Gesamtüberleben korrelieren, war die Durchführung einer univariaten logistischen Regressionsanalyse notwendig. Die Analyse bewies, dass der Vorhandensein multipler Hirnmetastasen (n=155, p=0,015), RPA-Wert höher als 1 (2 und 3, n=254, p=0,0007), Tumoreinblutung (n=68, n=0,029), NPS größer als 2 (3-5, p=0,001) und KPS kleiner als 70% (0-60%, p=0,0001) mit erhöhtem Sterberisiko ($p < 0,05$) korrelieren. Der synchrone Metastasenstatus (n=110) geht auch mit erhöhter Mortalität einher, mit $p=0,079$ hatte er aber keine formale statistische Signifikanz.

Obwohl nach einer totalen Metastasenentfernung die Patienten länger überleben als diejenigen, bei denen nur eine subtotale Resektion möglich war, (n=228 vs. n=52) konnte eine statistische Signifikanz der Operationsradikalität auf die gesamte Überlebenszeit ($p=0,278$) in unserer Serie nicht nachgewiesen werden.

Die im Anschluss durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse, der in der univariaten Berechnung signifikanten Faktoren verdeutlichte, dass nur die Faktoren die ein synchroner Metastasenstatus ($p=0,031$), präoperatives KPS ($p=0,001$) und intratumorale Blutung ($p=0,095$) einen unabhängigen signifikanten Korrelat mit erhöhtem Sterberisiko aufweisen. Der präoperative NPS-Wert sowie RPA wiesen keinen unabhängigen Einfluss auf ($p=0,958$ und $p=0,409$). Die Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalysen wurden in der Tabelle 22. und 23. aufgeführt:

Tabelle 22: Univariate Regressionsanalyse für verkürztes Gesamtüberleben:

Faktor	P
Synchroner Metastasenstatus	p=0,079
Multiple Metastasierung	p=0,015
Praoperatives RPA>1	p=0,0007
Tumoreinblutung	p=0,029
Praoperatives NPS>2	p=0,001
Praoperatives KPS<70%	p=0,0001
Radikalität der Operation	p=0,278

Tabelle 23: Multivariate Regressionsanalyse für verkürztes Gesamtüberleben:

Faktor	Koeff.	95% CI		P
Synchroner Metastasenstatus	1,184	1,015	1,381	p=0,031
Praoperatives KPS<70%	0,981	0,971	0,992	p=0,001
Tumoreinblutung	1,270	0,959	1,681	p=0,095
Praoperatives NPS>2	1,069	0,911	1,254	p=0,958
Praoperatives RPA>1	1,008	0,739	1,374	p=0,409

4. Diskussion:

4.1. Analyse der histologischen Befunde:

In unserer Studie war die häufigste Histologie mit Abstand das Bronchialkarzinom. (n=124 von 366, 33,9%), etwa zwei Mal seltener wurde eine Metastase des malignen Melanoms (n=59, 16,1%) und Mammakarzinoms (n=59, 13,9%) diagnostiziert. Seit Dekaden ist das Bronchialkarzinom die führende Ursache der krebisbedingten Sterblichkeit, unabhängig vom Geschlecht. Schätzungsweise etwa 20-40% Patienten mit Lungenkrebs entwickeln eine Hirnmetastase im Laufe ihrer Erkrankung. Nur im Jahre 2012 wurden 182 Millionen neuen Erkrankungen an Lungenkrebs weltweit gemeldet. Das mediane Überleben beträgt leider nur 3-6 Monate [40].

Der Literaturresearch bringt unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der jeweiligen Krebs histologien in Beteiligung in die zerebralen Metastasenbildung. In den letzten 30 Jahren scheint sich die Inzidenz vom Bronchialkarzinom in Beteiligung mit der Hirnmetastasierung zu verringern. In der hochrelevanten randomisierter Studie von Patchell et al (1990), in der die Effektivität der chirurgischen Metastasenresektion mit anschließender Ganzhirnbestrahlung mit der Ganzhirnbestrahlung ohne Resektion verglichen wurde, war in seinem Patientenkollektiv die Inzidenz von Bronchialkarzinom sehr hoch und mit 84% angegeben (37 von 48 Patienten) [97]. Ein 8 Jahre später durch den gleichen Autor durchgeführter Vergleich bezüglich der Überlebensdauer der operierten und anschließend bestrahlten Gruppe mit nur operierter Kohorte, sank die Beteiligung des Bronchialkarzinoms unterschiedlichen Typs (kleinzellig und nichtkleinzellig) in der Hirnmetastasierung auf 60% (57 von 95 Patienten) [128]. In der neueren türkischen Studie von Ekici et al, 2016 wurden die Daten von 315 Patienten mit Hirnmetastasen, eingeschlossen im Jahre 2004-2014 zur Ganzhirnbestrahlung ohne voriger operativer Metastaseresektion, evaluiert. Im diesem Kollektiv stammten 68% Metastasen vom Bronchialkarzinom [129]. Die Erklärung, der sich im Laufe der Zeit verringerten Inzidenz des Bronchialkarzinoms in Beteiligung der Hirnmetastasierung ist nicht die niedrigere Inzidenz der Neuerkrankungen an Bronchialkarzinom in der Bevölkerung, sondern die stets steigende Inzidenz dieser

Histologien, die in der Geschichte der Neuroonkologie als seltene Quelle für Hirnmetastasen beschrieben waren, wie z.B. Nierenzellkarzinom oder Karzinome des gastrointestinalen Traktes. Die Diagnose dieser Malignome galt historisch als katastrophale Nachricht und hatte eine besonders schlechte Prognose. Heutzutage, in der Ära der modernen Onkologie, Verbesserung der präonkologischen Prophylaxe und Diagnostik sowie Entwicklung der multimodalen Tumorthérapien mit strengen Nachsorgekonzepten konnte eine bessere, jahrelange Kontrolle des systemischen Tumors und Verschiebung des Sterbezeitpunktes der Krebspatienten erreicht werden. Das längere Gesamtüberleben der onkologischen Patienten wirkt sich wiederum auf Steigerung des Entwicklungsrisikos einer Hirnmetastase aus. Obwohl die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms mit ca. 89.000 Neuerkrankungen jährlich nur in Europa, das bessere Verstehen der biologischen Grundlagen, die zu seiner Entstehung führen, revolutionierten es seine Behandlung. Mit einer früheren Nephrektomie und molekulare Blockade der VEGF- und mTOR-anhängigen Tumorpromotionswege kann eine gute Tumorkontrolle erreicht werden. 1984 gab Decker ein medianes Überleben nach Diagnose einer Hirnmetastase von Nierenzellkarzinom mit von 3 bis 4 Monaten [130] an. In der Studie von Du (2016), in der nur Patienten mit zerebral metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht wurden, hat sich diese Zeit bis 5,8 Monaten (95% CI- 4,3-7,2) verlängert, der Intervall zwischen Diagnose des Primums und Entwicklung einer Hirnmetastase ist aber lang und betrug 15,8 Monate (95% CI, 11,6-20,0) [131]. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hirnmetastase 93,1% (108/116) waren die Patienten im guten Allgemeinzustand mit günstigem Karnofsky-Score $\geq 70\%$. Die mediane Überlebenszeit hing vom Hirntumor selbst nicht ab: Bei 114 von 116 Patienten war die erste dokumentierte Progression extrazerebral. Alle 116 Patienten sind an einer Progression der systemischen Erkrankung verstorben. Der signifikante Unterschied der medianen Überlebenszeit der Patienten nur mit Hirnmetastase und Patienten mit begleitenden extrakraniellen Metastasen verdeutlicht die Wichtigkeit der guten systemischen Tumorkontrolle in der onkologischen Behandlung (23,4 vs. 4,8 Monaten, $p=0,002$). In Du's Studie Resektion einer Hirnmetastase wurde bei diese 33 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterium für die Operation war eine solitäre Hirnmetastase. In der operierten Kohorte konnte ein mediane Überlebenszeit von 24,7 (95% CI 9,4-48,0) erreicht werden, im Vergleich dazu lebten die nicht operierten Patienten mit Hirnmetastasen signifikant kürzer (3,7 Monate, 95% CI 2,4-4,9).

Das Nierenzellkarzinom war mit 6,3% die sechsthäufigste Histologie in unserem Kollektiv (23/366). Auch in der Studie von Rotta (2014) illustriert sich die zunehmende Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in der Gesamtpopulation der Hirnmetastasenpatienten (7%, 5/71) [132]. Demgegenüber wurde in der aktuell 30 Jahren alten Studie von Patchell kein Patient mit Hirnmetastase vom Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien für seine Studie war z.B. Nachweis eines leptomeningealen Tumorbefalls, schwierige anatomische Lage der

intrakraniellen Metastase, die ihre komplette Resektion unmöglich machen konnte, anamnestischer Zustand nach einer Hirnbestrahlung und bestimmte Komorbiditäten, aber nicht die Histologie des Primums, was vermuten lässt, dass das zerebral metastasierte Nierenzellkarzinom extrem selten war in der damaligen Epoche.

Eine sehr seltene Quelle der Hirnmetastasen ist das Magenkarzinom. Mit einer Inzidenz ca. 1.000.000 Neuerkrankungen pro Jahr [133], stellt dieser Tumor den vierthäufigsten Krebs dar. Die jährliche Sterblichkeitsrate ist sehr hoch und beträgt ca. 75%. Obwohl die Organmetastasierung nicht selten ist (bei 40% der Patienten entwickeln sich die Metastasen, meist in der Leber (48%), im Peritoneum (32%) und in der Lunge (15%)) [134], Beispiele einer zerebralen Streuung in das zentrale Nervensystem werden in der Literatur nur sporadisch gefunden. Laut Kostoglu et al. (2019), beträgt die Inzidenz weniger als 1 Prozent. Die meisten Literaturberichte haben die Form eines Case Reports, dennoch haben sich zwei große retrospektive Studie mit dieser Thematik beschäftigt: Die Studie bei M.D. Anderson Cancer Center (Houston, USA, 1999) schloss 3320 Patienten mit Magenkrebs aus dem Zeitraum 1957-1997 ein. Eine Hirnmetastase wurde nur bei 24 Patienten (0,7%) gefunden. Diese Zahl scheint die reale Inzidenz der Hirnmetastasen im Verlauf des Magenkrebses darzustellen, da in die erwähnte Studie auch die Daten aus den Autopsien eingeschlossen wurden. Die Studie aus Japan, in der der Zeitraum von 1980 bis 1998 untersucht wurde, identifizierte Hirnmetastasen bei 11 von 2322 Patienten (0,47%) mit Magenkrebs [133]. Im 1960 publizierten japanischen Autopsiereport (Yoshida, Nagoya City University) demonstrierten die Autoren die Detektion Fund einer subkortikalen Hirnmetastase im rechtem Hirn beim verstorbenen Patienten mit terminalen Magenkrebs mit multiplen Organmetastasen, der vor seinem Exitus neurologische Auffälligkeiten aufwies[135].

Unsere Ergebnisse zeigen tendenziell eine höhere Inzidenz als die, die o.g. Studien liefern. In unserer Serie haben wir 4 Metastasen des Magenkrebses gefunden (1%). Unsere Inzidenz ist zwar nur minimal höher (1% vs. 0,7%), als die, die in der amerikanischen Studie von J.E. York angegeben wurde, signifikant ist aber, dass wir nur diese Patienten mit radiologisch nachweisbarer Hirnmetastase eingeschlossen haben, die sich einer operativen Behandlung in unserer Klinik unterzogen haben. Dahingegen waren die Einschlusskriterien in die oben zitierte amerikanische Studie deutlich breiter und konsekutiv bestand das untersuchte Kollektiv aus:

- 1) Patienten mit einer Hirnmetastase, die operativ sowie adjuvant mit Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden.
- 2) Patienten mit radiologisch nachweisbarer Hirnmetastase, die eine Tumoresektion nicht absolviert haben, sowie

3) an Magenkrebs verstorbene Patienten, derer bisher unbekannte und asymptomatische Hirnmetastase erst in der Sektionsuntersuchung gefunden wurde. Unsere Inzidenz ist ca. 2x höher als die, die in der japanischen Serie (1% vs. 0,47%) angegeben wurde.

Besonders diskussionsbedürftig ist die in den letzten Dekaden stets zunehmende Inzidenz des zerebral metastasierenden malignen Melanoms. Die aktuellen Daten beweisen, dass das maligne Melanom immer häufiger diagnostiziert wird, besonders in der Population älter als 65 Jahren aber auch unter jungen Frauen [136]. Die Ätiologie des Melanoms ist immer noch Gegenstand der intensiven Forschung. Basis der Entstehung dieses Krebses ist ein UV-bedingter DNA-Defekt der Melanozyten [137]. Folgende Faktoren scheinen seine Entwicklung zu unterstützen: Exposition auf Ultraviolett-Licht, besonders UV-B, lange und häufige Exposition gegenüber Sonnenlicht, genetische Prädisposition und positive familiäre Anamnese sowie sehr seltene genetische Syndrome wie Xeroderma pigmentosum und Retinoblastoma und helle Hautfarbe mit Sommersprossen und Muttermalen [136]. Obwohl in der Histologie „Melanom“ sich ein enormer Anzahl der Subtypen unterscheiden lässt, wurde bewiesen, dass die genomische Mutation und Substitution der Valin auf das Glutaminsäure auf Codon 600 des BRAF-Genes (BRAF V600E), die entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der unkontrollierten Zellproliferation spielt, der wichtigste Gendefekt ist [137].

Eine Hirnmetastase werden 45-50% Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium IV) entwickeln. Aus der Literatur heraus ergibt sich ein folgender Trend: Noch in 1990 wurden in der mehrfach in dieser Arbeit zitierter Studie von Patchell nur 2 Patienten mit malignen Melanom eingeschlossen (2 von 48, 4,2%) [97], 11 Jahren später wurde seine Inzidenz in der großen retrospektiven deutschen Arbeit von Schackert mit 10% angegeben [10]. In der großen epidemiologischen Studie von Barnholtz-Sloan et al. vom 2004 wurde die Metropolregion Detroit im Zeitraum von 28 Jahren von 1973 bis 2001 untersucht. Die Zahl 169.187 repräsentiert 46,9% aller Patienten, die in diesem Zeitraum an Krebs erkrankten und umfasst die 5 häufigsten (Lunge, Brust, Melanom, Kolon und Niere) Krebslokalisationen. Zusammenfassend betrachtet Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System, neben den oben fünf erwähnten, 51 weiteren Krebstypen kategorisiert. Von 169.187 Patienten mit systemischem Krebs hatte eines von diesen fünf Typen, 8.229 ein malignes Melanom. Bei 6,9% von diesen Patienten hat sich eine Hirnmetastase entwickelt [138]. Diese Zahlen aus Barnholtz-Sloan's Arbeit können tatsächlich von realen Werten abweichen, da sie auch Patienten mit bekanntem Krebs beinhalten, bei denen nachfolgend eine Hirnläsion gefunden wurde (entweder radiologisch nachweisbar, oder entdeckt in der post-mortem Untersuchung), ohne sie chirurgisch zu behandeln bzw. ohne die Histologie bioptisch zu sichern. Im Endeffekt kann man nicht ausschließen, dass bei einigen von diesen

Patienten, bei denen eine pathologische Masse im Hirn diagnostiziert wurde, es sich nicht um einen hirneigenen Tumor, Abszess oder Metastase eines anderen, bisher nicht bekannten Krebstumor handelt, der sich parallel entwickelt hat.

Noch einmal auf die Analyse von Barnholtz-Sloan zurückkommend, von diesen 169.187 hatten etwa ein Drittel (51.898) einen Brustkrebs (30,7%), was deutlich höher war (6x), als die Zahl für Melanome (4,9%, 8.229 Patienten) [138].

6,9% (566 Patienten, 95% CI 6,3-7,4) der Melanompatienten hatten eine zerebrale Metastase entwickelt, für Brustkrebs war diese Tendenz etwas kleiner (5,1%, 2.636 von 51.898 Patienten, 95% CI 4,9-5,3). Von insgesamt 16.211 diagnostizierten Hirnmetastasen in dieser Serie stammten nur 566 (3,5%) vom Melanom, das Ergebnis war 5x höher für den Brustkrebs (16,2%). Die Melanominzidenz in dieser Arbeit ist vergleichbar mit der Zahl aus historischer Studie von Patchell et al.

Die in der obigen Literatur angegebene Inzidenz des Melanoms in Bildung gesamt Hirnmetastasierung ist deutlich kleiner als die Zahlen aus in unserer Serie: Bei 59 unseren Patienten (16,1%) wurde feingeweblich eine Metastase eines malignen Melanoms diagnostiziert. Erstaunlicherweise ist das Ergebnis des Melanoms höher als erwartet und überholte die Inzidenz des Mammakarzinoms (51 Patienten, 13,9%). Aus dieser Tendenz kann man eine klar steigende (im Zeitraum von 30 letzten Jahren vervierfacht) Beteiligung des malignen Melanoms in Hirnmetastasierung ableiten (4,2% Patchell et al 1990 vs. 16,1% in unserer Serie, 2021).

Der mögliche Grund des sehr hohen Potential des Melanoms, zerebral zu streuen, wurde in Arbeit von Herman et al. versucht herzufinden und scheint mehr mit dem Typ der Migration aus dem Kapillargefäß durch die Blut-Hirn-Schranke ins Parenchym zu tun zu haben als tatsächlich mit der Anzahl der Zellen, die sich täglich vom Primartumor abtrennen und in den Kreislauf oder ins Lymphsystem gelangen [65]. Allerdings hängt diese Menge stark von Größe und Volumen des Tumors ab (es werden ca. 1.000.000 Tumorzellen pro 1g Tumorgewicht täglich freigesetzt [48]) und ist bei vergleichsweise kleinen Läsionen, die das Melanom bildet (manchmal wenige mm), auch gering. Im Melanom-spezifischen Typ der Extravasation migrieren die Tumorzellen zwischen zwei nebeneinander liegenden Zellen des Endotheliums durch die zerstörten endothelialen Tight Junctions. Obwohl die Interaktion zwischen Tumorzellen und Endothelium passiv ist, sie ist sehr schnell und effektiv. Im Vergleich hierzu: Die Extravasation der Zellen des Mammakarzinoms erfolgt durch Kreation eines temporären transzellulären Korridors im Zell des Endotheliums. Sie setzt gleichzeitige Freisetzung und Interaktion multiplen Mediatoren voraus, was zeitlich aufwendig ist und dadurch Ihre Effektivität auch geringer ist [65]. Ferner bleibt nach Abschluss der transzellulären Migration der Zelle eines Mammakarzinoms die Struktur

der Blut-Hirn-Schranke im Wesentlichen intakt, sodass die Extravasation weiterer Zellen die genaue Wiederholung der gleichen zeitaufwendigen Etappe erfordert. Die Aggressivität der Melanommetastasierung äußert sich auch durch das rapide Wachstum der Metastase nach Gründung einer Nische im Hirnparenchym. Ein wesentlicher Bestandteil eines effektiven Gewinns der Nahrungselemente durch den schnell wachsenden Tumor ist die Etablierung einer ständigen Blutzufuhr (Neoangiogenese). Es wurde experimentell bewiesen, dass auch das Muster der Vaskulatur sich voneinander unterscheidet in Abhängigkeit von Primärhistologie der Hirnmetastase [71]. Wenn z.B. die Metastasen des Brustkrebses neue Gefäße durch Freisetzung der Mediatoren der Angiogenese rekrutieren, verankern sich die Zellen des malignen Melanom an die Wand des schon existierenden kleinkalibrigen Haargefäßes und wachsen - zunächst initial, linear entlang seines Stamms. Dieser Prozess wird durch die Integrinen kontrolliert und nimmt weniger Zeit im Anspruch, um eine suffiziente und dauerhafte Nahrungsquelle zu gründen. Im Endeffekt werden die Metastasen eines Melanoms durch wenige dilatierte Arterien gespeist, wobei die Dichte des Gefäßnetzes im Melanom bis 20x geringer als im angrenzenden Hirnparenchym [56] ist. Die Ektasie der Gefäße und Schwächung derer Struktur verursacht auch intratumorale Blutungen, die bei Melanommetastasen besonders häufig vorkommen.

Die besondere klinische und diagnostische Herausforderung stellt ein Patient mit Hirnmetastase dar, derer Ursprung mindestens in initialer Phase unklar bleibt (CUP, Cancer of Unknown Primary Origin).

Mit 6 bis 12 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist die kumulative Inzidenz des CUP-Syndroms in Deutschland ähnlich, wie die Inzidenz von Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die durch die Metastasierung im CUP-Syndrom am häufigsten betroffene Organe sind die Lymphknoten (40-45%), die Leber (30-40%), das Skelett (25-35%) und die Lunge (30-40%), das zentrale Nervensystem ist selten betroffen (10%). Die disseminierte Metastasierung wird in den meisten Fällen festgestellt (75-85%). In 15 bis 50% der Patienten mit symptomatischer Hirnmetastase bleibt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der systemische Krebs unbekannt. Fast die Hälfte der Patienten (43%) geben begleitende Beschwerden an, die auf Lokalisation der zugrundeliegenden Malignität hinweisen können [14], und am häufigsten sind das pulmonale Beschwerden, wie Heiserkeit, Dyspnoe und Husten. Im ersten Follow-Up (meistens erste 3 Monate nach Diagnosestellung) gelingt es in ca. 80% der Fälle das Primum zu bestimmen, wobei noch in den 80ziger Jahren des letzten Jahrhunderts, wegen den limitierenden diagnostischen Mitteln, vor allen Dingen weit seltener Gebrauch der Staging-Diagnostik, es nur bei ca. 60% der CUP-Patienten [139] gelang. Die Obduktion garantiert auch nicht, das Primum endgültig zu finden, in einer älterer Studie von de Pol (1996) konnte der Primärtumor nur bei 4 von 5 obduzierten Patienten

gefunden werden, diese Zahl muss allerdings nicht dem realen Wert entsprechen und kann tatsächlich niedriger sein, da nur 5 von 19 Patienten, bei denen der Krebs vorm Ableben nicht gefunden wurde, obduziert wurden [14].

Wenig überraschend ist die Analyse bei den Histologien, die in Abklärung des CUP-Syndroms diagnostiziert werden. Gute Daten dazu liefert noch einmal von de Pol. Die Analyse der damals (1996) aktuellen Literatur zeigt eindeutig, dass wenn das CUP-Syndrom histologisch abgeklärt wird, stammt es am häufigsten aus der Lunge. In weiteren 7 Arbeiten anderen Autoren, in der insgesamt 752 Patienten mit CUP-Syndrom und einer Hirnmetastase eingeschlossen wurden (Zeitraum von 1959-1989), konnte das Primum bei 527 Patienten nachgewiesen werden (70%), die Tumorphistologie blieb schließlich bis zum Tode des Patienten bei 225 (30%) Patienten unklar. Ein Nachweis eines pulmonalen Primartumors gelang bei 318 Patienten (42%) und bei knapp 10% wurde ein colonrektaler Krebs diagnostiziert. Unterrepräsentiert ist hier das maligne Melanom mit nur 10 bestätigten Fällen (1,32%). Der Zeitpunkt der endgültigen Festlegung der Histologie des für das CUP-Syndroms ursächlichen Tumors wurde in diesen Arbeiten nicht angegeben, sodass sich letztendlich keine Aussage treffen lässt, ob es sich bei der CUP-Diagnose analog zu unseren Ergebnisse um eine synchrone (gleichzeitige Diagnose der Hirnmetastase und des Primums mit Toleranz +/- eines Monats) oder metachachrone Metastasierung handelt. Wenn wir aus pragmatischen Gründen diese Patienten doch als Patienten mit synchronem Metastasierungstyp betrachten, fällt sofort eine deutliche Diskrepanz zwischen prozentuale Beteiligung der synchronen Metastasierung des malignen Melanoms in unserer Serie (11,9%) ins Auge, verglichen mit etwa einer 10x geringeren Inzidenz dieses Tumors (1,32%) bei den CUP-Patienten. Obwohl bis 60% der CUP-Metastasen histologisch Zeichen eines Adenokarzinoms aufweisen, kann das bedeuten, dass viele CUP-Patienten an einem nichtdetektierten Melanom leiden können, das entweder übersehen wurde oder zum Zeitpunkt der Metastasendetektion einer spontanen Regression unterlag. Daher muss sich jeder CUP-Patient mit negativem CT-Staging unbedingt einer dermatologischen Untersuchung unterziehen, idealerweise durch einem Dermatologen mit Schwerpunkt Dermatoonkologie und ausgezeichnetem Dermoskopie-Kenntnissen [140]. Für das Bronchialkarzinom und colorektalen Karzinoms sind unsere Zahlen mit Zahlen aus der Arbeit von Ruda [139] nahezu ähnlich (für Bronchialkarzinom: 65,3% synchrone Metastasierung in unserer Arbeit vs. 42% Inzidenz dieses Tumors in Arbeit von Ruda, für den Darmkrebs entsprechend 13,8% und 10%).

4.2. Funktioneller Outcome: KPS:

Obwohl im Jahre 1949 als Evaluationsmittel der Wirksamkeit der Chemotherapie, entwickelt, setzte sich der Performance Status, später Karnofsky-Performance-Status (KPS) genannt, zunehmend in der Onkologie als Mittel zur Beurteilung des

Ausgangszustandes der onkologischen Patienten vor Einleitung der Therapie durch. Im Status wird die Einschränkung der Aktivität, der Selbstversorgung und der Selbstbestimmung miterfasst. Weiterer Zweck des KPSs ist es, anhand der Erhebung des Initialstatus, die Einschätzung der Prognose zu erfassen und er ist behilflich um die Therapieziele zu erfassen und Behandlungspläne zu erstellen [124]. Der maximale Wert von Karnofsky ist 100% und bedeutet eine volle funktionelle Unabhängigkeit des Patienten. Kontrovers ist Bestimmung des Wertes, ab dem man noch von einer guten Lebensqualität des Patienten sprechen kann. Meistens wird sie mit 70% angegeben [42],[95] Chaichana et al [141] hat jedoch in seiner Studie mit 544 Glioblastoma-Patienten die funktionelle Unabhängigkeit und somit gute Lebensqualität mit 60% KPS definiert.

Manche Autoren betonen zwar die Wertigkeit des KPS als guten Parameter zur Beurteilung des potentiellen klinisch-onkologischen Benefits der Metastasektomie, aus vielen Gründen machen sie die Indikationsstellung zur Metastasenentfernung wenig oder gar nicht von diesem Score abhängig. Erstens kann der präoperative KPS durch viele potentiell reversible Krankheitserscheinungen beeinflusst sein, wie z.B. das Hirnödeme oder epilepsie- bzw. ödeminduzierte fokale Defizite, die sich nach Einleitung der Steroid- oder antiepileptischen Therapie schnell zurückbilden können. Zum anderen hat die Bestimmung des präoperativen KPS keinen praktischen Wert im neurochirurgischen Notfall bei z.B. einer Liquorpassage okkludierten Läsion der hinteren Schädelgrube mit plötzlicher Eintrübung – hier kann die Entfernung der raumfordernden Läsion, Normalisierung der Liquorzirkulation und Rückbildung des Hydrozephalus dramatisch schnell den Status den Patienten verbessern.

Bei Patienten mit einer Hirnmetastase mit Karnofsky unter 50%, was praktisch die Inanspruchnahme der Hilfe von anderen Personen auf täglicher Basis bedeutet, ist meistens die moderate bis hochgradige Hemiparese dafür verantwortlich. In der Studie von Chernov (Tokio, 2006) wurde der Outcome nach Gamma-Knife-Behandlung der Patienten mit Hirnmetastase und sog. „schlechtem Karnofsky“, bei denen die chirurgische Option nicht möglich war, untersucht. Der gemessene KPS-Wert von 50% und kleiner, der das einzige Einschlusskriterium in die Studie war, hatten 40 mit intrakranieller(n) Metastase(n). Von diesen 40 Patienten, war bei 28 die Hirnmetastase die direkte Ursache des schlechten klinischen Zustandes. Bei weiteren 12 Patienten mit schlechtem KPS war eine nicht tumorbedingte Ursache, wie Demenz oder anderwärtig als durch die Metastase erworbene Hemiparese, vorhanden. In der „zerebralen Gruppe“ (n=28) war das Leitsymptom eben die Hemiparese (18 von 28, 64%). Andere Symptome, wie erhöhter intrakranieller Druck (3 von 28, 10%), zerebellare Gangataxie und Dysphagie (jeweils 2 von 28, 7%) sowie eine Sprachstörung und Krampfanfälle (jeweils 1 von 28, 3,5%) führten deutlich seltener zur signifikanten Behinderung der analysierten Patienten [142]. Die Analyse des

Outcomes der Gamma-Knife Behandlung mit Verwendung der multivariater Cox-Regressionsanalyse zeigt eine statistisch signifikante Assoziation mit verkürztem OS der extrazerebralen Ursache des schlechten KPS ($p=0,0173$) sowie einer Diagnose synchroner extrazerebraler Metastasierung ($p=0,0308$, OS 3,3 Monate vs. 6 Monate). Das erste Phänomen wird durch die Tatsache erklärt, dass durch die Behandlung der Hirnmetastase bei nicht metastasenbedingt beeinträchtigten Patienten es zu keinerlei relevanter Besserung des KPS (somit des klinischen Zustandes) führte, was auch keinen Benefit in Hinblick auf das Gesamtüberleben haben wird. Das zweite Phänomen ist in der Neuroonkologie bekannt: Die Erstdiagnose eines zerebral metastasierenden Krebses geht mit schlechter Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens einher.

In multiplen Arbeiten wurde die positive Auswirkung der Resektion einer Hirnmetastase auf Verbesserung des postoperativen KPS-Werts belegt. Lee in 2013 hat in seine Studie 157 Patienten mit solitären (96) und multiplen (51) Hirnmetastasen (Zeitraum von 1995-2011) eingeschlossen. Der durchschnittliche präoperative KPS betrug 81,3% (40-100%) Bei allen Patienten wurde eine Metastasenresektion durchgeführt. Das operative Ergebnis hinsichtlich des Ausmaßes der Resektion wurde mit dem postoperativem MRT dokumentiert: Eine totale Resektion (GTR) konnte bei 119 (75,8%) erreicht werden und ein residuelles Tumorgewebe (subtotale Resektion, SR) wurde bei 38 Patienten (24,2%) nachgewiesen. Die Natur der Metastase (zystisch vs. solide vs. gemischt) beeinflusste nicht die Radikalität der Resektion: Die GTR-Rate war relativ gleich in jeder Gruppe, entsprechend 73,8%, 74,3%, 80,6%, ($p=0,720$). Der postoperative KPS in der gesamten Kohorte hat sich bei 36,3% Patienten gebessert und bei mehr als der Hälfte der Patienten (54,8%) hat sich die Performance nicht verschlechtert. Nur bei 8,9% wurde eine postoperative funktionelle Verschlechterung dokumentiert. Die GTR-Gruppe zeichnete sich signifikant mit verbessertem KPS postoperativ aus (Besserung von 82,3% auf 87,0%, $p=0,001$), wohingegen bei Patienten, bei denen eine subtotale Resektion der Metastase durchgeführt wurde, sich der postoperative funktionelle Outcome (von 79,2% auf 77,1%, $p=0,001$) [95] verschlechterte. Gründe für die schlechteren präoperativen KPS-Werte in der SR-Gruppe vergleichend mit GTR (82,3% vs. 79,2%) sowie des postoperativen KPS-Abfalls (um 2,1%) bei Patienten mit subtotal resezierten Metastasen wurden jedoch von Autoren der Studie nicht ermittelt, könnte aber mit der eloquenten Lage der operierten Metastase, z.B. in motorischer Rinde oder im Sprachzentrum, korrelieren. Die eloquente Lage der Metastase würde die Neigung zur weniger aggressiven Extraktionsstrategie des Operateurs und zur Akzeptanz des Risikos einer nicht kompletten Metastasenresektion erklären, nichtsdestotrotz schließt die vorsichtige Tumorpräparation und das Belassen eines Tumorrests die postoperative Verschlechterung (und KPS-Abfall) leider nicht aus.

Aus der Arbeit von Schoedel vom 2013 können wir auch den Einfluss auf die Metastasenresektion auf die Besserung der postoperativen KPS-Werte ableiten: Hierin haben sich insgesamt 54,9% Patienten postoperativ gebessert, meistens aufgrund von rascher Linderung der Symptome des erhöhten Hirndrucks. Wenn in vielen Arbeiten die Hemiparese als Leitsymptom und Ursache der klinischen Verschlechterung der Metastasenpatienten angegeben wird, war interessanterweise in Schoedels Gruppe der erhöhte Hirndruck das häufigste klinische Symptom der Hirnmetastasierung (84 Patienten, 40,8%), möglicherweise weil die häufigste Lokalisation der Metastasen in o.g. Studie infratentoriell war (keine prozentuelle Angabe). Der funktionellen Benefit nach Metastasenresektion wurde auch in der Arbeit von Schoedel belegt: die Zeichen des Hirndrucks bildeten sich bei 82 von 84 Patienten (97,6%) vollständig zurück [17].

Während in o.g. Arbeiten die Patienten mit multiplen und singulären Metastasen als ein Kollektiv analysiert wurden, betrachtet Iwadata diese Kollektive separat. In der Gruppe mit multiplen Metastasen (61 Patienten) unterschiedlicher primärer Histologie, stellte sich der KPS-Mittelwert postoperativ mit 76% dar, die mediane Überlebenszeit nach der Resektion betrug 9,2 Monaten. Die Information, wie viele Metastasen insgesamt reseziert wurden, wurde in dieser Publikation nicht berichtet. Bei 78% Patienten wurde mindestens eine Metastase nicht reseziert. Nicht überraschend, waren die Prädiktoren der kürzeren Überlebenszeit: Schlechter präoperativer KPS-Wert (hier noch einmal 60% und weniger), das Alter größer als >60 Jahren, aber auch nicht komplette Tumorsektion, die allein in dieser Arbeit als ein Risikofaktor für die lokale Rezidivierung war und mit schlechtem OS korrelierte. Die progressive systemische Erkrankung korrelierte auch mit schlechter Prognose bzgl. des OSs. Im Übrigen waren die Daten in dieser Gruppe bezüglich des OS sogar minimal besser (Unterschied statistisch irrelevant), wie in der parallel behandelte Kohorte mit singulärer Hirnmetastase (OS = 8,7 Monate) [143].

Auch die multivariate Analyse der OS-beeinflussenden Faktoren in einer anderen Arbeit von Paek (2005) [144] mit Serie von 208 Patienten mit singulären und multiplen Hirnmetastasen, die sich einer operativen Behandlung unterzogen haben, bestätigt, dass der „gute“ präoperative KPS einer der relevantesten Faktoren eines besseren Outcomes nach Operation ist. Aus dieser Arbeit lernen wir allerdings, dass nicht die kumulative Zahl der gleichzeitig entfernten Metastasen, aber die Zahl der resezierten klinisch symptomatischen Metastasen ein positiver prognostischer Faktor für OS der Patienten mit multiplen Läsionen ist. Von Peaks Patienten mit multiplen Läsionen, bei wurde bei 78% nur die dominante, klinisch relevante Läsion entfernt und die übrigen nicht. Der OS betrug 11 Monate in dieser Gruppe, was erstaunlicherweise auch etwas besser war als in singulärer Kohorte (hier 132 Patienten, OS = 8 Monate, $p=0,7701$).

Sivasanker (2018), [145] untersuchte postoperativ 124 Patienten nach Resektion einer oder mehrerer Hirnmetastasen (2007 bis 2015). Der mittlere präoperative KPS in dieser Gruppe war 80%. Bei 118 Patienten (95,2%) wurde der Tumor entfernt ohne Nachweis eines KM-aufnehmenden Tumorrests in der postoperativen MRT-Kontrolle. Bei 60 Patienten (48,4%) blieb der neurologische Status und auch der KPS postoperativ unverändert, 21 Patienten (16,9%) entwickelten ein neues neurologisches Defizit, der sich bei 11 von diesen 21 (52,4%) in der direkten postoperativen Beobachtungszeit gebessert hat (<2 Wochen). Ein so guter klinischer Outcome, definiert als entweder Besserung oder Nichtverschlechterung, der präoperativ beklagten Symptome konnte bei 92,7 % der dortigen Patienten bei Entlassung beobachtet werden. Für diese Gruppe wurden folgende Faktoren als prognostisch günstig bezüglich des Gesamtüberlebens ermittelt: weibliches Geschlecht (Frauen OS = 12,78 Monaten vs. Männer = 7,07 Monaten, $p=0,2165$), jüngeres Alter (<60 JA OS = 11,07 Monaten vs. > 60 JA OS = 6 Monaten, $p=0,0291$) und ein hoher präoperativer KPS, allerdings prognostisch günstig waren nur die Werte größer als 90% (<90% 8,26 Monaten, >90% 9,34 Monaten, $p=0,856$).

Der Impact der chirurgischen Resektion einer singulären Hirnmetastase auf die Funktionalität der Patienten wurde in seiner 2015 veröffentlichter Arbeit von Patel et al. (Texas M.D. Anderson Cancer Center) untersucht. Es wurde untersucht, ob die Methode der Tumoresektion (sog. Piecemeal- und En-Bloc-Resektion) auf die postoperative Morbidität Einfluss hat [33]. Die Aufnahmekriterien in die Studie erfüllten 1033 Patienten, bei denen zwischen 1993 und 2012 Diagnose einer Hirnmetastasierung mit singulärer und operabler Metastase gestellt wurde. Das mediane Alter der Patienten betrug 58 Jahren, 858 Patienten (83%) hatten einen günstigen KPS größer als 70%. Der mediane KPS betrug 90% (20-100%). 838 Patienten (81%) hatten eine symptomatische Metastase. Interessant ist die Analyse der postoperativen KPS-Änderungsraten: Unabhängig von der Art der Tumorentfernung in einem einmonatigem Beobachtungszeitraum war der postoperative KPS nur bei 5% (52 Patienten) schlechter. Bei 95% (976 Patienten) hat die Operation keinen negativen Einfluss auf Patienten, allerdings konnten nur 52 von diesen 976 Patienten ihren KPS postoperativ bessern (5% des gesamten Kollektivs), was bedeutet, dass bei beinahe 90% der KPS prä- und postoperativ identisch war. Obwohl der operationsbedingte KPS-Abfall in beiden Gruppen vergleichbar war (6% in Piecemeal- und 5% in En-Bloc-Gruppe), eine statistisch signifikante postoperative KPS-Besserung wurde nur in der Piecemeal-Gruppe beobachtet (8% vs. nur 3% in En-Bloc-Gruppe, $p<0.001$), was überrascht: Die univariate Analyse bewies, dass die Piecemeal-Resektion eine größere Rate aller Komplikationen (Overall Complications, OC) sowie der sog. großen Komplikationen (Major Complications, MC), wie bspw. irreversible Paresen oder Sprachstörungen als die En-Bloc-Resektion hatte (OC in Piecemeal und En-Bloc entsprechend 19% vs. 10%, MC in Piecemeal und En-Bloc

entsprechend 13% vs. 7%, $p=0,007$). Eine mögliche Erklärung dieser Operationsergebnisse können auch statistisch signifikante Unterschiede in den Charakteristiken in beiden Gruppen sein: Die Patienten, bei denen die Piecemeal-Technik angewendet wurde, waren häufiger präoperativ neurologisch auffällig (87% vs. 78% in En-Bloc-Kohorte, am ehesten wegen des deutlich größeren Tumolvolumen und der Lage in oder in der Nähe der eloquenten Regionen) und derer präoperativ gemessene KPS war tendenziell auch schlechter, daher war, trotz manchmal nicht unerheblichen Operationskomplikationen, das observierte Resektionsergebnis in dieser Gruppe höher.

Zum Schluss dieses Kapitels präsentieren wir unsere Ergebnisse des Effekts der Metastasenresektion auf Änderung des KPS-Wertes. Unser Patientengut beinhaltete Patienten sowohl mit singulärer als auch multiplen Metastasen. Das durchschnittliche Alter lag bei 60,9 Jahren (12,9 – 86 J, SD 12,1). Von unseren 366 Patienten wurde nur bei 355 sowohl der postoperative als auch der postoperative KPS-Wert dokumentiert. Der mittlere KPS lag präoperativ bei 80% vor (20-100%). Der identische mittlere Wert wurde nach der Operation ermittelt. Die Metastasenresektion konnte bei 160 Patienten (45%) durch Reduktion der Paresen, Sprachstörung sowie/oder Linderung der Zeichen eines erhöhten Hirndruckes den KPS-Wert erhöhen. Wiederum konnte bei der beinahe identischen Menge der Patienten (158, 44,5%) die Metastasenresektion den initialen KPS-Wert nicht beeinflussen (idem postoperativ im Vergleich zur präoperativen Situation). Dafür haben wir 3 mutmaßliche Gründe identifiziert: Erstens, 36 Patienten hatten eine asymptomatische Hirnmetastase. Nach ihrer Entfernung war zwar die Verbesserung des PFS und OS zu erwarten, die Resektion einer klinisch nicht apparenten Metastase konnte logischerweise den KPS-Wert nicht weiter positiv beeinflussen, wenn die präoperative Funktion ungestört war. Zweitens, bei 61 Patienten wurde die Hirnmetastase nach einem erstmaligen Krampfanfall diagnostiziert, der tendenziell nicht zum permanenten Funktionsverlust und somit zum permanenten KPS-Abfall führte. Dies führte dazu, dass die Betroffenen asymptomatisch und defizitfrei (und somit mit KPS 100%) bereits vor dem chirurgischen Eingriff wurden. Nur bei einem von 61 Patienten trat ein Krampfanfall postoperativ wieder auf. Dieser Patient wurde in die Gruppe „KPS-postoperativ schlechter“ aufgenommen. Drittens: In der Kohorte mit präoperativ nachweisbaren fokal-neurologischem Defizit (Hemi- oder Monoparese, Gesichtsfeldeinschränkung und Aphasie, entsprechend 54, 49 und 35, und insgesamt 138 Patienten), konnten bei 66 Patienten eine postoperative Störung in identischem Ausmaß dokumentiert werden. Für den Rest der Patienten konnte kein Grund des fehlenden Operationsprofits identifiziert werden.

Bei 37 unserer Patienten (10,4%) hat sich der KPS verschlechtert. Als KPS-negativ beeinflussende Faktoren sehen wir in erster Linie die postoperativen

behandlungsbedürftigen Komplikationen. Die Gesamtmorbidität berechnete sich aus der Summe der chirurgischen sowie der neurologischen Komplikationen. Sie wurde in der Tabelle 26. abgebildet:

Tabelle 26. Kumulative postoperative Morbidität:

Komplikation:	Anzahl:	%:
Wundheilungsstörung	37 von 366	10,1%
Nachblutung	15 von 366	4,1%
Parese	6 von 366	1,6%
Aphasie	4 von 366	1,1%
Gesichtsfeldausfall	4 von 366	1,1%
Hirndrucksymptome	4 von 366	1,1%
Liquorfistel/Liquorkissen	4 von 366	1,1%
Lungearterienembolie	3 von 366	0,8%
Akuter Myokardinfarkt	2 von 366	0,55%
Zerebrale Ischämie	2 von 366	0,55%
Pneumatocaphalon	1 von 366	0,3%
Total	82 von 366	22,4%

Wir haben die Komplikationen in „kleine Komplikationen“ und „große Komplikationen“ eingruppiert. Das Hauptkriterium solcher Unterteilung war die Tatsache, ob (1) die Komplikation zum permanenten Defizit und somit (2) zum KPS-Abfall führte und/oder (3) ob, um die Komplikation behandeln zu können, aufwändige Behandlungsmaßnahmen (Operation mit Revision der Situs oder Intensivbehandlung) notwendig waren. Dementsprechend gehörten zu „kleinen Komplikationen“ (n=41): Wundheilungsstörungen (n=37) und Liquorfistel (n=4). Diese, obwohl sie entweder eine antibiotische Behandlung (Infektion) oder die Anlage einer lumbalen Liquordrainage mit Anordnung einer 7-tägiger Bettruhe (Liquorfistel) benötigten, nicht zum permanenten KPS-Abfall führten. Operative Situsrevision mit Entfernung des infizierten Knochendeckels und/der Ausräumung des Infektfokus oder Fistelreparatur, auch dies korrelierte nicht mit einer KPS-Verschlechterung. Zu „großen Komplikationen“ gehörten alle weiteren chirurgischen Komplikationen, wie hämorrhagische Komplikationen in Form einer Nachblutung in die Tumorloge oder extraaxialer Blutungen mit Raumforderung und Anstieg des intrakraniellen Drucks (n=15), Lungenarterienembolie (n=3), Myokardinfarkt und Schlaganfall (jeweils n=2) und Pneumatocephalon (n=1) sowie alle neurologischen Komplikationen. Diese haben wir als postoperativ neu aufgetretene Ausfallerscheinungen oder Verschlechterung der präoperativ bestehenden Neurodefizite definiert (n=18), ohne Besserungstendenz im kurzfristigem Beobachtungszeitraum. Alle neurologischen Komplikationen (Paresen, n=6, Aphasie, Gesichtsfeldeinschränkung sowie erhöhter Hirndruck, jeweils n=4) waren mit einer erheblichen funktionellen Störung und somit mit Verschlechterung des

KPS-Werts vereinbar, nicht alle von anderen „großen Komplikationen“ verschlechterten den funktionellen Outcome. Obwohl die Patienten mit postoperativen LAE und Herzinfarkt eine spezifische Behandlung bzw. Überwachung auf der Intensivstation benötigten, führten diese Komplikationen nicht zu permanenten Schäden und hatten in unserer Serie keinen Einfluss auf den postoperativen KPS-Wert. Sehr seltene, aber mit erheblichem Sterberisiko korrelierende Komplikationen in Form von einem Pneumatocephalon (zu erheblicher Raumforderung und Anstieg des Hirndrucks führende Luftansammlung unter harter Hirnhaut) haben wir nur einmal dokumentiert. Der Patient, auffällig mit einer deutlichen Vigilanzstörung und Abfall des GCS-Werts, wurde umgehend chirurgisch versorgt. Sein postoperativer, durch den beinahe bewusstlosen Zustand verschlechterter KPS, erreichte in Folge der Operation den präoperativ gemessenen Wert. Wir haben deshalb diese Komplikation zwar als „große“, aber KPS nicht beeinflussende Komplikation klassifiziert. Von 18 Patienten mit permanenter neurologischer Einschränkung, waren 2 die Folge eines postoperativen Infarkts des Resektionsgebietes angrenzenden Hirngewebes, der am ehesten durch Verschluss eines durch den Tumor ziehenden arteriellen Gefäßes oder zu einem langen Einsatz einer selbsthaltenden Spatel, der durch das mechanische Druck zur Perfusionsminderung im Hirngewebe führte. 16 weitere sind die Folge der chirurgischen Metastasenexstirpation.

Gründe der postoperativen neurologischen Morbidität haben wir spezifisch nicht untersucht, wir vermuten jedoch, dass sie mit der Größe des Tumors und seiner Lage in oder in der Nähe eines eloquenten Hirnareals zu tun haben kann. Inwiefern die Verschlechterung auf die Anwendung spezifischer chirurgischer Exstirpationstechnik (Piecemeal vs. En-Bloc) Auswirkungen hat, wurde in unserer Serie nicht untersucht und bleibt schließlich unklar. Zusammenfassend, für die 37 dokumentierten Fälle mit verschlechtertem KPS-Wert postoperativ haben wir in unserer Serie 34 Komplikationen identifiziert. Für 3 Patienten mit permanentem KPS-Abfall wurde die Ursachen nicht ermittelt. Dies bildet die Tabelle 27 ab:

Tabelle 27. Kumulative Ursachen des verschlechterten postoperativen KPS-Werts:

Komplikation:	Anzahl:	%:
Nachblutung	15 von 366	4,1%
Parese	6 von 366	1,6%
Aphasie	4 von 366	1,1%
Gesichtsfeldausfall	4 von 366	1,1%
Hirndrucksymptome	4 von 366	1,1%
Pneumatocaphalon	1 von 366	0,3%
Unklar	3 von 366	0,3%
Total	37 von 366	22,4%

4.3. Funktioneller Outcome: MRC-NPS:

In unserer Studie haben wir auch den Einfluss der Metastasenresektion auf die postoperative MRC-NPS-Änderung (Medical Research Council Neurological Performance Status) analysiert. Dieser Score ermöglicht die krankheitsbedingten Defizite und die neurologische Autonomie der Patienten in 5 verschiedenen Klassen einzuordnen: je höher die Klasse ist, desto höher ist der Schweregrad der tumorbedingten Defizite höher, somit ist auch die Autonomie und die Selbstversorgungsfähigkeit der Betroffenen geringer. Die Klasse 1 umfasst die neurologisch völlig intakten Patienten, in der Klasse 2 werden Patienten mit geringem Defizit eingeschlossen, derer Funktionalität und Alltagsaktivität (Vorbereitung der Mahlzeiten, An- und Auskleiden, Arbeiten etc.) keineswegs sich von einer gesunden Person unterscheiden lässt. Die Klasse 3 umfasst Patienten mit „moderater“ und die Klasse 4 mit „ausgeprägter“ Störung. Da diese Begriffe etwas unpräzise sind und individuell betrachtet werden können: Die Eingruppierung der Patienten in die jeweilige Gruppe basiert tatsächlich auf die subjektive Beurteilung des Schweregrades des Defizites durch den Untersucher. Die Klasse 5 umfasst die bettlägerigen Patienten, mit denen keine Art von Kommunikation möglich ist [146].

MRC-NPS kann ein nützlicher Score sein, um das Ergebnis der Metastasenentfernung auf die neurologische Performance des Patienten beurteilen zu können. Im Gegenteil zum KPS benutzen wenige Autoren MRC-NPS standardmäßig. KPS wurde original für den hämato-onkologischen und nicht für den neurologischen Bereich konzipiert und dieser Faktor wird als größte Schwäche dieses Scores bei der Beurteilung der Patienten in der Neurowissenschaft betrachtet: So lässt sich zum Beispiel aus dem konkreten KPS-Wert keineswegs ableiten, ob die Aktivität des Patienten durch ein neurologisches Problem, wie Hemiplegie oder ein anderes, wie dekomponierte Herzinsuffizienz oder Dialysepflicht bei terminaler Niereninsuffizienz beeinträchtigt wird. Ebenfalls erlaubt MRC-NPS einen numerischen Anhaltspunkt über den Gesamtzustand zu bestimmen, ohne präzise zu nennen, was die Einschränkung verursacht hat, aber da seine Zielgruppe nur die Patienten mit neurologischer Erkrankung sind, eliminiert er aus dem Scoring die anderen als die neurologischen Faktoren.

Dem Autor dieser Arbeit ist es nicht gelungen, in der Literatur Arbeiten zu identifizieren, in denen die Hirnmetastasenresektion in Bezug auf die Änderung der MRC-NPS-Score untersucht wurden. Arbeiten wie von Scheitzach et al [147] (Outcome nach mikrochirurgischer Resektion der Schädelbasismeningeome, 2013) oder aus Leipzig von Kasper et al [148] (MRT-Volumetrie als prädiktiver Prognosefaktor bei Patienten mit Glioblastoma multiforme, 2021) können aufgrund von unterschiedlichen Tumorentitäten, die untersucht wurden, zum Vergleichszwecke nicht verwendet werden. Die Kollegen aus Leipzig haben im Jahre 2019 das MRC-NPS-Score als

unabhängigeren, prognostischer Faktor bei Patienten mit GBM neben den gut bekannten Faktoren wie Alter, MGMT Methylierungsstatus, postoperativen KPS-Wert und Resekabilität des Tumors vorgeschlagen. Laut der Autoren führen erhebliche postoperative Defizite (ausgedrückt mit MRC-NPS >4) zum signifikanten Abfall der Überlebenszeit. Ferner bewies die Kaplan-Meier-Analyse, dass die milden und moderaten prä- und postoperativen Defizite (MRC-NPS 2 und 3) ebenfalls mit reduziertem OS assoziiert sind. Des Weiteren beeinflusst die Verschlechterung des MRC-NPS postoperativ die potentiellen Benefite einer kompletten Tumorresektion oder unilobaler Tumormanifestation negativ. Die zusätzlich angewendete multivariate Analyse zeigte die Verschlechterung von MRC-NPS als unabhängig negativen prognostischen Marker, unabhängig von anderen prognostischen Faktoren wie Alter, EOR, Lokalisation des Tumors, Alter, MGMT-Status und Anwendung der adjuvanten Therapie [146].

Nach intensiver Recherche in der Literatur scheint eine ähnliche Bestimmung der prädiktiven Rolle des MRC-NPS-Score bei Patienten mit Hirnmetastasen bisher nicht durchgeführt worden zu sein.

In unserem Kollektiv lag der durchschnittliche präoperative MRC-NPS-Score bei 1,5 und postoperativ bei 1,6. Durch die Metastasenresektion konnte bei 70 (19,1%) Patienten eine Besserung der neurologischen Performance erzielt werden. Bei 217 (59,4%) Patienten konnte keine Änderung des MRC-NPS-Scores dokumentiert werden. In diesen beiden Gruppen findet man zusammen 287 (78,6%) Patienten, bei denen sich die neurologische Performance nach der Operation nicht verschlechtert hat. Wohingegen 78 (21,4%) der Patienten postoperativ in die schlechtere als präoperativ MRC-NPS-Klasse gefallen sind.

Es gibt kein pathognomisches Zeichen einer zerebralen Raumforderung. Zerebrale Metastasen haben ein sehr diffuses Beschwerdespektrum, das sowohl Ausdruck der Lage des Tumors im konkreten Hirnbereich als auch Folge des rapiden oder langsamen Anstiegs des intrakraniellen Drucks ist. Ein Mischbild von o.g. Situationen ist auch möglich. Die klinische Manifestation in der ersten Situation ist das Auftreten eines neurologischen Defizits, dass in Anhängigkeit davon, welche Hirnregion betroffen ist, sich meistens mit (Halbseiten)Lähmung und unterschiedlichen Formen von Seh- oder Sprachstörungen ausdrückt. Zerebrale Metastasen, vor allem temporale durch ihre reizende Wirkung, führen sehr oft zu einem epileptischen Anfall. In der zweiten Situation, der Monro-Kellie-Doktrin entsprechend [149], führt die meist sehr schnell wachsende Metastase zur Akkumulation der interstitiellen Flüssigkeit im benachbarten Hirngewebe und konsekutiv zum Anstieg des intrakraniellen Drucks, initial nur lokal. Der Hirndruckanstieg führt zur Vigilanzveränderung verschiedenen Grades und unterschiedlicher Dynamik, zeichnet sich auch mit Übelkeit/Erbrechen und

Kopfschmerzen aus. In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der Symptome, die die Hirnmetastasen verursachen. Sehr gute Daten liefert die Metaanalyse von Rostami et al. Nach Ausschluß von Case Reports analysierte der Autor 106 zwischen den 01/1979 und den 06/2015 veröffentlichten Studien über Hirnmetastasen vom Mammakarzinom (n=14599 Patienten). Die Hemiparese/Hemiplegie trat bei 22%, Sehstörungen bei 13% und ein epileptischer Anfall bei 12% der Patienten auf. Zeichen des gesteigerten Hirndrucks in Form von Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen beklagten entsprechend 23, 26 und 36% der Patienten. In seiner Review gibt Rostami keine Information über Häufigkeitsraten der tumorassoziierten Aphasie an [6]. In einer kleinen Serie von Kamp (2015, 34 Patienten) war doch die Dys- oder Aphasie, genauso wie ein epileptischer Anfall, eine der häufigsten Erscheinungen der zerebralen Metastasierung (7/34, 20%). Die Gangataxie machte zusammen mit Koordinationsstörungen der Extremitäten 23% der initialen Symptome aus, die Halbseitensymptomatik mit 5 Fällen (17%) war prozentual ähnlich häufig wie beim Rostami. Gedächtnisstörung, beim Rostami nicht vermerkt, war in der Kamp-Serie bei 3 (11%) Patienten nachweisbar [28]. Eine detaillierte Analyse der tumorbedingten Klinik der 198 mit Hirnmetastasen liefert Lee, allerdings weichen die Zahlen von oben angegeben ab. Auch hier wurde die homogene Gruppe der Patienten mit Mammakarzinom als Primum eingeschlossen. In der Arbeit von Lee war die hirndruckbedingte Cephalgie mit Abstand die häufigste klinische Manifestation (n=114, 58%), gefolgt von Hemisymptomatik (n=26, 13%), Krampfanfall (n=10, 5%) und Ataxie, psychischen Auffälligkeiten und Sehstörung (jeweils n=8, 4%) [116]. Es imponiert eine sehr große Anzahl von asymptomatischen Patienten, die die Diagnose einer Hirnmetastase im Rahmen einer zerebralen CT/MRT-Screeningsdiagnostik bekommen haben. Obwohl Rostami dazu keine Zahlen angibt, umfasst die Anzahl von symptomfreien Patienten in Studie von Kamp und Lee mehr als ein Fünftel des gesamten Kollektivs (22%, entsprechend n=6 und n=24). Das sind alarmierende Zahlen, die eine erneute Diskussion über die Erweiterung der Screeningdiagnostik bei onkologischen Patienten mindestens über eine Computertomographie des Schädels notwendig machen. Für Deutschland hat sich der Trend soweit nicht etabliert, das cCT und/oder cMRT gehört immer noch nicht zum diagnostischen Standardprogramm bei Patienten mit einer neu diagnostizierten Krebserkrankung, sie wird auch nicht standardmäßig als Nachsorge bei neurologisch unauffälligen Patienten angewendet. Für unsere Serie stellten sich die Initialsymptome der Hirnmetastasierung folgendermaßen dar: Am häufigsten entwickelten die Patienten Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (Kopfschmerzen, Übelkeit oder/und Erbrechen, n=131, 35,8%). Ein epileptischer Anfall (fokaler oder generalisierter) wurde bei 61 (16,7%) Patienten gesehen. Hemiparese, das häufigste fokale Ausfallbild, wurde bei 54 Patienten diagnostiziert (14,75%). 49 Patienten (13,4%) hatten irgendeine Form von Gesichtsfeldeinschränkung, mit der Aphasie waren insgesamt 35 Patienten betroffen (9,6%). Asymptomatisch waren 36 Patienten.

Für die Analyse des neurologischen Outcomes nach Resektion einer Hirnmetastase müssen die beeinflussenden Faktoren identifiziert werden. Diese haben wir im Rahmen der perioperativen Komplikationen besprochen. Und so haben wir zwei perioperative Morbiditätsformen unterschieden: die chirurgische, die als direkte, mit der Operation vereinbarte Folgeerkrankung, definiert wurde und die neurologische, die als neu aufgetretene neurologische Ausfallerscheinung bzw. weitere Verschärfung des präoperativ bekanntes neurologisches Defizits definiert wurde. Als „perioperativ“ haben wir den Zeitraum bis zu 30 Tagen nach den Operationen definiert. Wir haben nur diese Komplikationen dokumentiert, die relevant waren (Behandlungsnotwendigkeit, egal ob operativ oder medikamentös). Die chirurgischen Komplikationen (64 von 366, 17,5%) waren in Bezug auf die permanente Verschlechterung des neurologischen Outcomes nicht wirksam.

Die chirurgischen Komplikationen haben zwar, mindestens vorübergehend, das KPS und NPS der betroffenen Patientengruppe verschlimmert, sie waren in Hinblick auf die permanente Verschlechterung der neurologischen Performances jedoch nicht relevant. Die internistischen Komplikationen (LAE und AMI, insgesamt 5 von 366, 1,35%) mussten fachgerecht mit antithrombotischen Therapien und mit Thrombozytenhemmer (ggf. auch intensivmedizinisch) behandelt werden. Wundheilungsstörungen und eitrige Infektionen, samt Liquorfisteln (insgesamt 41 von 366, 11,2%), machten eine Revision notwendig, gingen ggf. mit systemischen Infekterscheinungen, aber nicht mit zunehmenden bzw. neuen Neurodefiziten einher. Ein Fall von Pneumatocephalon (0,3%) wurde klinisch durch prolongierte Weaningsphase nach Narkosebeendigung detektiert, nach sofortiger Reaktion war die Aufwachreaktion regelrecht. Ein neues/verschlechtertes Neurodefizit trat im Endeffekt nicht auf. Hinweise auf eine postoperative Nachblutung (intra- und extraaxial) wurde bei 15 Patienten (4,1%) durch eine Vigilanzstörung oder neue Hemisymptomatik gestellt und mit sofortigem cCT nachgewiesen, ähnlich wie bei Pneumatocephalon, wirkte sich die notfallmässige operative Revision und Blutungsausräumung in Hinblick auf die neurologischen Defizite positiv aus.

Trotz relativ hoher Rate der hämorrhagischen Komplikationen, wurden keine spezifischen Faktoren als Ursache für ihr Auftreten detektiert. Bei jedem Patienten erfolgte präoperativ eine Gerinnungsanalyse. Das Vorliegen einer okkulten, nach Analyse der Gerinnungsstandardparametern (INR, PTT, Quick-Wert, Thrombozytenzahl) nicht nachvollziehbaren Gerinnungsstörungen lässt sich mit letzter Sicherheit nicht ausschließen. Als zweiten Risikofaktor wird die hypertensive Entgleisung in der Weaningsphase vermutet. Die gerinnungshemmende Medikation stellte als Blutungstrigger in unserer Serie keinen relevanten Risikofaktor dar: bei Patienten, die eine Indikation für Antikoagulation hatten, wurde sie vor dem elektiven Eingriff pausiert. Der optimale Pausenzeitpunkt wurde gemäß der Produktinformation

des Herstellers bestimmt. Mit einer prophylaktischen Low-Dose-Gabe der niedermolekularen Heparine wurde frühestens 24h nach der Operation begonnen und erst nach Durchführung einer kraniellen Kontrollbildgebung zum Ausschluss einer relevanten postoperativen Nachblutung.

In unserer Serie wurde nur bei 2 Patienten eine behandlungsrelevante ischämische Komplikation dokumentiert, klinisch mit manifester (Hemi)Parese einhergehend. Die reale Anzahl der ischämischen Komplikationen wird wahrscheinlich immer noch unterschätzt. Unsere Zahlen stehen in deutlicher Diskrepanz zu den Zahlen von Gempt (2013). In seiner Serie mit 122 Patienten (01/2009-05/2012) wurde jede postoperative MRT-Kontrolle um DWI-Sequenz (Diffusion-Weighted-Imaging) sowie ADC-Mapping (Apparent-Diffusion-Coefficient) erweitert, die bei 44 Patienten eine postoperative ischämische Läsion nachwies. Insgesamt 20 Patienten (16,4%) verschlechterten sich neurologisch nach der Operation, es wurde dabei ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Ischämie und der neurologischen Verschlechterung gefunden: die letzte trat bei 13 von 44 (29,5%) Patienten mit Ischämie und nur 7 von 78 (9%) ohne Ischämie auf ($p=0,003$). Das permanente neurologische Defizit (insgesamt 12, 9,8%) trat größtenteils in der ischämischen Gruppe auf (8 von 44, 18,2% vs. 4 von 78, 5,1% $p=0,02$). Die Form des neurologischen Defizits war durch die Lage der ischämischen Areale erklärbar. Am ehesten lag die operative Technik mit langer lokaler Anwendung des selbsthaltenden Instrumentariums, welche zur venösen Stauung und Minderperfusion des angrenzenden Hirnparenchyms führte, der Ischämie zugrunde. Der Autor identifizierte zwei patientenbedingte Faktoren für die postoperative Ischämie: das höhere Alter (1) und die präoperative Radiotherapie der Metastase. Faktor (1) erklärt sich durch die höhere Inzidenz der atherosklerotischen Veränderungen der zerebralen Gefäße in älterer Population sowie geringer Minderdurchblutungstoleranz des Hirngewebes, die Bestrahlung (2) verändert und schwächt die Struktur der zerebralen Mikrovaskulatur ab [99]. Wir haben zwei potentielle Gründe der niedrigen Inzidenz der ischämischen Ereignisse in unserer Population identifiziert. Erstens, während der gesamten Laufzeit der Studie (17.01.2005 bis 29.05.2017) haben wir nur die klinisch relevanten, mit neuem Neurodefizit, einhergehende zerebrale Ischämie dokumentiert. Radiologisch nachweisbare, aber klinisch stumme fokale Infarkte wurden in unsere Datenbank nicht aufgenommen. Zweitens, während der ersten Jahre nach Beginn der Studie gehörte das Diffusion-Programm nicht zum Standard der postoperativen MRT-Kontrolle, somit konnten die potentiellen, auch klinisch relevanten, möglicherweise nicht detektiert werden.

Die häufigste Tumormanifestation in unserer Serie war die Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit breitem Spektrum der Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen und Schwankungen der Vigilanz. Diese Klinik wiesen

präoperativ 131 (35,8%) Patienten auf. In dieser Gruppe haben sich nur 4 (3%) Patienten klinisch von Hirndrucksymptomatik nicht erholt. 127 (97%) Patienten waren nach der Operation von dieser Einschränkung komplett frei. In der Tabelle 29 wurden die prä- und postoperative Hirndrucksituation präsentiert:

Tabelle 29. Einfluss der Operation auf intrakraniellen Druck:

Hirndruck:	Anzahl:	%:
Profitiert	127 von 131	97%
Nicht profitiert	4 von 131	3%

Die Metastasenresektion brachte einen hervorragenden Effekt auf die Kontrolle der Krampfanfälle. Mit dieser Tumormanifestation waren 61 Patienten präoperativ betroffen (16,7% des Gesamtkollektives). Durch die Tumorresektion kann man zwei zu einem Krampfanfall führende Mechanismen kontrollieren: Erstens, durch Entfernung der Raumforderung, wird ihre direkte reizende epileptogene Wirkung beseitigt. Zweitens, die Metastasenentfernung wirkt sich positiv auf die Reduktion des Perifokalödems aus, welches sogar bei weit von der Temporalregion liegenden Tumoren indirekt den temporalen Kortex reizen kann. In der Krampfanfall-Gruppe haben 98,4% der Patienten von der Operation profitiert und das war der beste therapeutische Effekt in Hinblick auf neurologisches Defizit in unserer Serie. Nur bei einem Patienten (1,6%) trat postoperativ ein Krampfanfall wieder auf, bei initial anfallfreien Patienten wurde ein neuer Krampfanfall postoperativ nicht beobachtet. Der Outcome in Hinblick auf die epileptischen Anfälle zeigt die Tabelle 30.:

Tabelle 30. Einfluss der Operation auf die epileptischen Anfälle:

Krampfanfall:	Anzahl:	%:
Profitiert	60 von 61	98,4%
Nicht profitiert	1 von 61	1,6%

Vierthäufigstes Defizit in unserer Serie war die Sehstörung in Form von kontralateraler partieller oder kompletter Hemianopsie, präoperativ dokumentiert bei 49 Patienten. Im Gegenteil, z.B. zu Symptomen des Hirndrucks oder epileptischen Anfällen, war der Outcome nach der Operation in Hinblick auf dieses Defizit schlecht. Nur bei 11 (22,4%) Patienten besserte sich die Gesichtsfeldeinschränkung, davon bildete sich bei weniger als die Hälfte (5 von 11, 10,2% insgesamt) die Sehstörung komplett zurück und bei weiteren 6 (12,2%) war nur eine partielle Rückbildung dokumentiert. 38 Patienten (77,6%) haben nicht profitiert (Sehstörung gleich oder sogar schlechter als präoperativ). Von diesen 38 Patienten konnten 4 Patienten (8,2%) nach dem Eingriff schlechter sehen bzw. es trat eine neue, präoperativ nicht dokumentierte Sehstörung auf. Insgesamt hatten nur etwa ein Drittel der Patienten mit Sehstörung einen therapeutischen Benefit. Diese Situation wurde in der Tabelle 31. dargestellt:

Tabelle 31. Einfluss der Operation auf die Sehstörung:

Sehstörung:	Anzahl:	%:
Profitiert	11 von 49	22,4%
Nicht profitiert	38 von 49	77,6%

Etwa jeder zehnte Patient litt an einer Sprachstörung im Sinne einer Aphasie (35 von 366). Bei 54,3% (19 von 35) dieser Patienten haben wir einen therapeutischen Benefit beobachtet, die Aphasie bildete sich entweder vollständig (11, 31,4%) oder partiell (8, 22,9%) zurück. Bei den restlichen Patienten (16, 45,7%) blieb die Sprachstörung nach der Operation unverändert (12 Patienten, 34,3%) oder verschlechterte sich sogar (4, 11,4%). Dies wurde in der Tabelle 32. aufgeführt:

Tabelle 32. Einfluss der Operation auf die Aphasie:

Aphasie:	Anzahl:	%:
Profitiert	19 von 35	54,3%
Nicht profitiert	16 von 35	45,7%

Der neurologische Outcome nach der Metastasenresektion fasst die Tabelle 33. zusammen:

Tabelle 33. Neurologisches Outcome: Besserungsraten der Neurodefizite nach der Metastasenresektion:

Symptom:	Krampfanfall	Hirndruck	Aphasie	Hemiparese	Sehstörung
Besserung:	98,4%	97%	54,3%	51,9%	22,4%

Sivasanker et al berichtet in seiner bereits mehrfach zitierten Arbeit (2018, 124 Patienten mit unterschiedlichen Histologien) über eine ähnliche Menge der Patienten, die nach einer Metastasenresektion neurologisch entweder gleich geblieben (keine Verschlechterung, keine Besserung) sind oder ein Benefit in Hinblick auf ihre präoperative Störung erreicht haben (92,7% -> 50,8% mit Besserung, 41,9% unverändert) [145]. Der Autor betrachtete die Änderung der Initialbeschwerden kumulativ, ohne spezifisch zu differenzieren, um welche Defizite sich präoperativ handelte.

Eine akribische Analyse der Änderungsraten der neurologischen Symptomatik nach Metastasenresektion liefert Schoedel [17] im Jahre 2013, auch bereits zitiert. Der Vergleich mit dieser Arbeit ist besonders interessant in Hinblick auf die Tatsache ihrer Durchführung im gleichen Institut, aber vor ca. einer Dekade. Das Patientenkollektiv umfasst 206 Fälle um. Die postoperative neurologische Gesamtmorbidität (Auftreten von neuen Neurodefizit) betrug 6,3% (Sivasanker 7,3%, in unserer Serie 4,9%). Im letzten Follow-Up (+/- 6 Monate nach der Operation in Arbeit von Schoedel) litt nur 1

Patient unverändert an intensiven hirndruckassoziierten Kopfschmerzen (präoperativ 84 Patienten, 40,8%, $p=0,01$). Nur bei 9 von 21 von einer Hemiparese betroffenen Patienten, brachte die Operation ein funktionelles Benefit (komplette Rückbildung $n=3$ und gebessert $n=6$, $p=0,014$). Die Besserungsrate war etwas schlechter als in unserer Serie (komplett zurückgebildet $n=9$, gebessert $n=6$, insgesamt 42,9% Schoedel vs. entsprechend $n=15$ und $n=13$, insgesamt 51,9% Rams) in unserer Serie hat sich bei 6 (11,1%) Patienten die Hemiparese postoperativ verschlechtert. Diese Verschlechterung wurde bei Schoedel nicht dokumentiert. Bezüglich der Aphasie waren unsere Ergebnisse besser als bei Schoedel: Erstaunlich ist eine sehr hohe Frequenz der postoperativen Verschlechterung dieses Defizits mit 28% aller dokumentierten Fälle ($p=0,334$, in unserer Serie war dieser Wert beinahe 3x niedriger - 11,4%), ebenso war die Anzahl der Patienten niedriger, bei denen die Aphasie im postoperativen Follow-Up nicht mehr nachweisbar war (16% Schoedel vs. 31,4% Rams). Dieses Phänomen benötigt weitere Analysen, um die Gründe dafür zu identifizieren, wir vermuten aber, dass es mit der Verbesserung der präoperativen Bildgebung und operativen Techniken in den letzten 10 Jahren in engem Zusammenhang steht (MR-Traktographie, regelmäßiger Einsatz intraoperativer Sonographie, kortikaler Mapping, ggf. Wachkraniotomie etc).

Das Erholungspotential der Sehstörungen nach Metastasenresektion ist schlecht, in unserer Serie nur etwa jeder Zehnte der Patienten erholte sich postoperativ von diesem Defizit wieder (10,2%), bei Schoedel war nur bei 1 Patienten die kortikale Anopsie nicht mehr nachweisbar (4,8%). Bei entsprechend 12,2% und 0% der Patienten besserte sich diese Störung postoperativ. Während in unserer Serie für 77,6% die Operation der Patienten keinen positiven Effekt auf die Visusstörung brachte (unverändert 69,4% und verschlechtert 8,2%), erreicht der Wert erstaunliche 95,2% (entsprechend 85,7% und 9,5%).

4.4. Rezidivanalyse:

Die Rate der Rezidivrezidiv nach Resektion einer Hirnmetastase ist hoch, die Rate variiert jedoch stark abhängig von der Publikation und liegt im Bereich zwischen 23 und 46% und sogar 60% [127]. Bei 85% der Patienten handelt es sich um ein Rezidiv an primärer Stelle, der Rest entwickelte einen Progress an distanten, vorher nicht operierten Stellen [8], gemäß der Definition soll die Distanz zwischen dem Rand der Resektionshöhle und dem rezidiv-verdächtigen Areal nicht kleiner sein, als 2cm [127]. In der Zeit vom 17.01.2005 bis 29.05.2017 wurden 366 Patienten in der Uniklinik Regensburg an einer zerebralen Metastase operiert. Während dieser Zeit haben wir 59 Rezidive operiert (16,1%), die reale Rezidivrate ist jedoch höher, da nicht jedes Rezidiv operiert wurde. In der Regel galten als Ausschlusskriterium ein schlechter Allgemeinzustand und eine ungünstige Prognose des Patienten. Die durchschnittliche progressionsfreie Zeit betrug knapp 1 Jahr (11,1 Monaten), die mediane

progressionsfreie Zeit lag bei 5,9 Monaten, die schnellste lokale Progression konnte schon nach 3 Tagen beobachtet werden (0,1 Monaten, der Casus bereits vorher beschrieben). Die längste Zeit, nach dem der Tumor wiederkehrte, betrug 77,3 Monaten. In unserer Studie haben Risikofaktoren eine lokale Progression identifiziert. Patel et al identifizierte mittels multivariater Analyse folgende Variablen, die mit einem erhöhten lokalen Rezidivrisiko einhergehen: die Piecemeal-Resektionsmethode der Metastase ($p=0,03$, 1,7x größeres Risiko einer Lokalrezidiv verglichen mit en toto Gruppe) und Tumolvolumen größer als 9,71 cm³ ($p=0,02$, Faktor unabhängig von Methode der Tumorentfernung). Umstritten ist, ob die Histologie der Metastase die lokale Rekurrenz beeinflusst, es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die Patienten mit strahlenresistenten Histologien (malignes Melanom, klarzelliges Nierenzellkarzinom, Sarkome) wegen des eingeschränkten Effekts der adjuvanter Tumorbettbestrahlung ein erhöhtes Rekurrenzzisiko aufweisen. Die beste Prognose bezüglich des progressionsfreien Intervalls haben Patienten mit einem kleinem Tumor, bei dem eine en-toto Resektion angewandt wurde. Interessant ist, dass in die Patels-Gruppe nur Patienten ohne adjuvante Bestrahlung eingeschlossen wurden und trotz dessen nur 84 (15%) vom Gesamtkollektiv 570 Patienten ein Rezidiv entwickelten. Im Hinblick auf die Tumorphistologie war die Gruppe jedoch inhomogen und fasste alle möglichen Entitäten um [79]. Al-Zabin (2010) ermittelt wiederum, dass 43% Patienten (78 von 181) mit einer operierten und bestrahlten singulärer Hirnmetastase vom Bronchialkarzinom später ein Rezidiv entwickelten, was tatsächlich auf eine Relevanz der Tumorphistologie in Hinblick auf die Rezidivrate hinweisen kann [8].

Einen besonderen Kommentar benötigt die Auswahl der besten Behandlungsmethode der Rezidiv-Metastasen und wir verweisen hierfür auf Arbeiten von Perrakis et al [31] und Juratli et al [22]. Der Stellenwert der chirurgischen Behandlung – sowie der anderen Therapiemodalitäten – ist bei Rezidivmetastasen aufgrund fehlender randomisierter Studien nicht klar. Da die lokale adjuvante Bestrahlung (seltener: Ganzhirnbestrahlung) bereits nach der ersten Operation erfolgt, kann sie in der Regel bei fehlender Strahlenreserve in der Rezidivsituation als erste Option nicht mehr angewandt werden, eine Reoperation einer bereits operierten Metastase ist bei oberflächlicher Lage in nicht eloquenten Arealen des Gehirns aus Sicht der o.g. Autoren, aber auch aus unseren, immer möglich, sofern der Zustand (Karnofsky-Status) des Patienten dies erlaubt. Die Lage der Rezidiv-Metastase im eloquenten Hirn geht mit einer erheblichen Gefahr einer postoperativen Funktionsschädigung einher und stellt in der Regel eine Kontraindikation für die Re-Operation dar. Problematisch ist die Einschätzung, ob die morphologisch darstellbaren Veränderungen im MRT der zuvor adjuvant bestrahlten Patienten eine Strahlennekrose zeigen oder tatsächlich ein erneutes Tumorwachstum vorliegt. Hier ist die Exstirpation des Herdes und histologische Sicherung angezeigt. Diese Frage wird uns zunehmend beschäftigen. Im Falle einer Rezidiv-Situation nach primärer Radiochirurgie, da die Rate der

Radionekrose nach der Radiochirurgie bei 10 % liegt und der Trend zu dieser schonenden Modalität deutlich zunimmt. Bei zuvor radiochirurgisch behandelten Metastasen ist eine erneute lokale Radiochirurgie im Prinzip machbar, sie ist jedoch mit einer nicht unerheblichen Rate an Strahlennekrosen (bis zu 19 %) verbunden. Daher erscheint die operative Resektion der zuvor radiochirurgisch behandelten Metastasen eine sinnvolle Alternative [22, 31].

Ähnliche Schlussfolgerungen in Hinblick auf positive Effekte einer Re-Metastasektomie auf den allgemeinen und neurologischen Zustand der Patienten liefert Al-Zabin: Bei 25 Patienten mit Rezidiv - Metastasen eines Bronchialkarzinoms, die sich einer Re-Operation unterzogen haben, wurde keine KPS-Verschlechterung beobachtet. Zusätzlich konnte bei 18 (72%) Patienten der KPS-Wert durch die Operation gebessert werden (bei 90% Patienten Besserung mindestens um 10 Punkte, $p=0,02$). Morbidität und Mortalität wurde nicht dokumentiert. Die Progression-unterstützenden Faktoren wurden in der Arbeit von Al-Zabin auch nicht identifiziert, in der multivariaten Cox-Regression-Analyse, die potentiell OS-beeinflussende Faktoren ermittelt, dass nur das verkürzte Intervall zwischen Diagnose des Bronchialtumors und Entwicklung der Hirnmetastase ($p=0,02$) und das verlängerte Intervall zwischen 1. Resektion und Operation des Rezidivs ($p=0,001$) beeinflussen negativ die Überlebenszeit nach zweiter Resektion. Alter, Geschlecht, präoperativer KPS-Wert vor 1. und vor 2. Operation, Lage supra/infratentoriell sowie histologischer Subtyp des Bronchialkarzinoms sind statistisch in Bezug auf die Überlebenszeit irrelevant [8].

Einige Variablen, die in der Studie von Al-Zabin als nicht überlebenszeit-relevante Faktoren ermittelt wurden, vereinbart Bindal in seiner alten Arbeit (1995) doch mit einer verkürzten Überlebenszeit. Sein kleines Kollektiv umfasste 48 Patienten mit unterschiedlichen Histologien, die von Januar 1984 bis April 1993 bei Rezidivmetastasen reoperiert wurden. Die Mehrheit (30 Patienten) entwickelte eine lokale Progression, bei weiteren 16 war der Progress an distanten Stellen observiert und bei 2 Patienten traten beide Szenarien auf. Die mediale Überlebenszeit war 11,5 Jahren (bei Al-Zabin 8,3 Monate, der Unterschied ist am ehesten histologiebedingt, Al-Zabin hat eine heterogene Bronchialkarzinom-Patientengruppe untersucht, Bindal arbeitete mit diversen Histologien), Bei Bindal waren die negativ OS-beeinflussende Faktoren: unkontrollierte Systemerkrankung ($p=0,008$), $KPS < 70$ ($p=0,007$) und Alter über 40 Jahren ($p=0,51$). Bei beiden Autoren ging ebenfalls ein verkürztes Intervall zwischen der Diagnose einer Metastase und des Rezidivs mit verkürzter Überlebenszeit einher ($p=0,008$) [150].

Geschlecht, Lage des Tumors in eloquentem/nicht eloquentem Hirnbereich, Multiplizität, präoperativer quantitativer Patientenzustand, gemessen mit KPS, histologischer Typ der Metastase, Art der Resektion oder Ansetzen der postoperativen

adjuvanter Therapie ($p>0,05$) konnte als Risikofaktor für die lokale (und distante) Rezidivrezidiv in der Arbeit von Munoz-Benedict et al. (2019) nicht identifiziert werden. Die Autoren haben allerdings mit einer sehr spezifischen Patientengruppe gearbeitet, eines der Selektionskriterien war $\text{Alter}>65$ Jahren. Eingeschlossen wurden 78 Patienten, die Geschlechtsverteilung war 1 zu 1, das mediane Alter war 71 J. (66-83 J.), die postoperative MRT-Kontrolle zeigte die komplette Resektion bei 41 Patienten (52,6%), ein Tumorrest wurde bei 15 Patienten (19,2%) nachgewiesen und bei den übrigen (22 Patienten, 28,2%) konnte zwischen einem Resttumor oder Blutresiduum im Resektionsbett nicht sicher unterschieden werden. Im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhielten 37 Patienten (47,4%) WBRT, 26 Patienten eine stereotaktische/kombinierte Form der Bestrahlung und 15 (19,2%) wurden nicht bestrahlt.

Die Analyse der Rezidivrezidiv stellt sich folgendermaßen dar: Insgesamt 56 Patienten (71,8%) entwickelten einen Rezidivrezidiv im Follow-Up-Zeitraum (74 Monate), wobei nur bei 20 Patienten eine lokale Progression (mit medianer Progressionszeit 3 Monate, SD 2,9 Monate) auftrat. Weitere 23 Patienten (29,4%) entwickelten eine Rezidiv-Metastase an anderer Stelle im Hirn und weitere 13 Patienten (16,6%) hatten eine leptomeningeale Progression.

Nach der statistischen Datenbearbeitung konnte nur 1 unabhängiger Risikofaktor für die lokale Progression nachgewiesen werden: Nachweis einer nicht vollständigen Tumorresektion im postoperativen Kontroll-MRT ($p=0,00005$). Welche Faktoren die Rezidivrezidiv an distanten Hirnbereichen und die leptomeningeale Progression begünstigen, wurden in der Arbeit nicht ermittelt [127]. In der Tabelle 35 wurden die durch die ausgewählten Autoren ermittelten Risikofaktoren für ein Metastasenrezidiv zusammengefasst:

Tabelle 35. Rezidiv-Risikofaktoren:

Autor, Jahr:	Faktor:	Signifikanz:
Rams, 2024	Nicht untersucht	Keine Daten
Munoz-Benedict, 2019	Resttumor nach 1 Resektion	+++
Al-Zabin, 2010	Histologie: Bronchialkarzinom	++
Patel, 2010	Piece-Meal-Resektion	+++
	Tumorzvolumen $> 9,71 \text{ cm}^3$	+++
	Strahlenresistente Histologie	?

Viele Studien wurden durchgeführt, um die potentiellen Faktoren zu identifizieren, die die postoperative Morbidität und Mortalität der Patienten nach Resektion einer Hirnmetastase negativ beeinflussen. Die Identifikation dieser Faktoren ist wichtig, um zu konkreten Patienten eine Aussage über ihre Überlebensprognose treffen zu können

und aus dem generell sehr inhomogenen Kollektiv der Metastasenpatienten diese zu selektieren, bei denen ein eindeutiges Therapiebenefit der Operation zu erwarten ist.

Rotta et al, 2018, [132] schloss 71 Patienten mit singulären oder multiplen Hirnmetastasen (Status der extrazerebralen Metastasen war kein Ausschluss- oder Einschlusskriterium) ein. Bei Patienten mit multiplen Metastasen stellte das Ziel der Resektion die größte oder die eindeutig symptomatische Metastase dar. Die palliativen Patienten oder Patienten mit sehr schlechtem funktionellem Status (hier: Karnofsky < 40%) wurden als Kandidaten für eine Operation nicht betrachtet. Der mediane Follow-Up betrug 30,5 +/- 13,6 Monate (1-47 Monate), die mediane Überlebenszeit betrug laut Autoren 11 Monate, nach 1 Jahr lebten nur noch 42% Patienten. Die univariate Analyse, gefolgt von einer multivariaten Analyse ermittelte, dass die einzige Variable von statistischer Signifikanz, die das Überleben negativ beeinflusst ist, das männliche Geschlecht (Männer: 12,9 Monate vs. Frauen: 19,2 Monate, $p=0,008$). Dieses Ergebnis ist in unserer Studie nicht nachvollziehbar, in unserem Kollektiv lebten beide Geschlechter aus statistischer Sicht gleich lange nach der Operation. Faktoren, wie Alter > 60 J., KPS <70%, adjuvante Chemotherapie für die extrazerebrale Erkrankung sowie Bestrahlung des Tumorbetts, singuläre Läsionen, gleichzeitig supra- und infratentorielle Tumorage, Läsionen und Histologie andere, als Metastasen eines Mamma-Karzinoms, beeinflussten negativ das Gesamtüberleben, allerdings statistisch nicht signifikant (alle Faktoren mit $p>0,05$). Interessanterweise war die postoperative Radiotherapie ein limitierender Faktor in Rotta's Gruppe (medianes Überleben in dieser Gruppe: 14,5 Monate mit und 17,7 Monate ohne), genauso wie die Vorhandensein einer singulären Läsion (Unterschied singulär vs. multipel war minimal zugunsten der zweiten Gruppe: 16,7 vs. 16,8 Monate). Ein signifikant längeres Überleben in der weiblichen Gruppe kann auch histologisch bedingt sein: die Patienten mit Mamma-Karzinom lebten wesentlich länger als die Patienten mit anderen Krebsarten (18,6 vs. 12,2 Monate) [132].

Eine Studie mit ähnlichem Design zu Rottas Studie mit heterogenem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Primum-Histologien führte 2016 Ekici durch. Er schloss in die Studie 315 Patienten ein (2004-2014). Die mediane Überlebenszeit war deutlich kürzer als in der vorher analysierten Arbeit von Rotta (6,7 Monate), die 1- und 2-Jahre-Überlebenszeit betrug entsprechend 17 und 4,7%. Während Rotta nur einen statistisch relevanten OS-reduzierenden Faktor identifiziert hat (männliches Geschlecht), ermittelte Ekici nach Durchführung einer univariaten Analyse insgesamt 7 solcher Faktoren mit $p<0,05$:

- KPS<70 (3,5 Monate vs. 7,5 Monate bei KPS>70)
- unstable Disease (5,9 Monate vs. 9,7 Monate bei Patienten mit stable disease)

- multiple Metastase (6,7 Monate vs. 9,7 Monate bei Patienten mit singulären Metastasen)
- Diagnose extrakraniellen Metastasen (5,3 Monate vs. 9,5 Monate bei Patienten mit reiner zerebraler Metastasierung)
- leptomeningeale Carcinomatose (1,1 Monate vs. 6,9 ohne diese Komplikation)
- RPA Klasse 3 (4,2 vs. 13,4 bei Patienten mit RPA Klasse 1) [129]

Die Patienten mit Hirnmetastasen sind wegen histologischer Unterschiede der unterschiedlichen zerebral metastasierenden Krebsarten eine sehr heterogene Gruppe, sodass es möglicherweise Sinn macht, in jeder Histologie die das Überleben beeinflussende Faktoren einzeln zu untersuchen. In der Arbeit von Sperduto et al (2010) wurden prognostische Faktoren für das Überleben mit Hilfe von der Kaplan-Meyer-Methode separat für jede Histologie untersucht. Daten von 4529 Patienten mit Neudiagnose einer Hirnmetastase erhoben aus 11 Institutionen wurden analysiert (Behandlungszeitraum der Patienten 1985-2007) und nur die statistisch signifikanten Variablen ermittelt. Interessanterweise variiert die Anzahl dieser Faktoren abhängig vom Typ des Krebses: für das Bronchialkarzinom (unabhängig ob histologisch NSCLC oder SCLC) wurden vier ungünstige Faktoren gefunden: (Alter $\Rightarrow$ 60, KPS $<$ 70, Präsenz der extrakraniellen und multiple intrakranielle Metastasen), für das maligne Melanom und das Nierenzellkarzinom signifikant waren jeweils zwei Faktoren (schlechter KPS, multiple kraniale Metastasen), für Metastasen des Brustkrebses und der Tumoren des gastrointestinalen Traktes war das nur der schlechte KPS. Für jede Histologie die Variable von extrem großer Bedeutung in Hinblick auf das Überleben war der KPS $<$ 70 [29].

Leone legte im Jahre 2015 einen Fokus auf die Bestimmung der für das Überleben limitierende Faktoren bei Frauen mit zerebral metastasiertem Mammakarzinom. Die Einschlusskriterien in die Studie erfüllten 542 Patientinnen (Alter 24-74 J., median 51 J.). Die mediane Überlebenszeit nach der Krebsdiagnose betrug 5,74 Jahre und nach Diagnose der Hirnmetastase nur 1,33 Jahre. Die angewendete Regression-Cox-Analyse konnte wiederum einen schlechten KPS nicht als für das Überleben limitierenden Faktor ermitteln, dies konnte nur für das erhöhte Alter zum Zeitpunkt der Detektion einer Hirnmetastase ermittelt werden [151].

Der bereits zitierte Sivasanker (2018) ermittelt die Ganzhirnbestrahlung als Faktor, der nicht nur das Überleben signifikant verlängert (durch die Verlängerung der progressionsfreien Zeit), die Ganzhirnbestrahlung sinkt drastisch die Rate der lokalen und distanten Progression [145]. Aus multiplen historischen Arbeiten wissen wir jedoch, dass die zum deutlichen neurokognitiven Abbau führende langfristige neurotoxischen Effekte der Ganzhirnbestrahlung den gesamten Nutzen dieser Bestrahlungsform bei Patienten mit langer Lebensprognose und guter Performance in

Frage stellt [42] und deshalb wird sie routinemäßig in der adjuvanten Therapie nicht mehr angewendet.

In unserer Serie betrug die mediane Überlebenszeit 5,9 Monaten. Wir haben folgende Faktoren identifiziert, die statistisch signifikant das Überleben beeinflussen: RPA präoperativ, intratumorale Blutung, Multiplizität und Metastasenstatus.

Um zu identifizieren, welche Parameter der Patienten, die im beobachteten Zeitraum verstorben waren, mit dem verkürzten Gesamtüberleben korrelieren, erforderte die Durchführung einer univariaten logistische Regressionsanalyse. Die Analyse hat bewiesen, dass der synchrone Metastasenstatus ($n=110$, $p=0,079$), das Vorhandensein multipler Hirnmetastasen ($n=155$, $p=0,015$), der RPA-Wert höher als 1 (2-3, $n=254$, $p=0,0007$), eine Tumorblutung ($n=68$, $p=0,029$), NPS größer als 2 (3-5, $p=0,001$) und KPS kleiner als 70% (0-60%, $p=0,0001$) mit einem erhöhtem Sterberisiko ($p<0,05$) korrelieren. Die Radikalität der Operation war statistisch nicht signifikant: nach einer totalen Tumorentfernung lebten die Patienten etwas länger als diejenigen, bei denen eine subtotale Resektion vorgenommen wurde ($n=228$ vs. $n=52$) eine statistische Signifikanz der Radikalität der Operation ($p=0,278$) konnte nicht nachgewiesen werden.

Die im Anschluss durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse, der in der univariaten Berechnung signifikanten Faktoren verdeutlichte, dass nur die Faktoren synchroner Metastasenstatus ($p=0,031$), präoperativer KPS ($p=0,001$) und intratumorale Blutung ($p=0,095$) ein unabhängiges signifikantes Korrelat mit erhöhtem Sterberisiko aufwiesen. Der präoperative NPS-Wert sowie RPA wiesen einen unabhängigen Einfluss auf, aber ohne statistische Signifikanz ($p=0,958$ und $p=0,409$).

Die Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalysen wurden in der Tabelle 36 und 37 aufgeführt:

Tabelle 36: Univariante Regressionsanalyse für verkürztes Gesamtüberleben:

Faktor	P
Synchroner Metastasenstatus	$p=0,079$
Multiple Metastasierung	$p=0,015$
Praoperatives RPA>1	$p=0,0007$
Tumoreinblutung	$p=0,029$
Praoperatives NPS>2	$p=0,001$
Praoperatives KPS<70%	$p=0,0001$
Radikalität der Operation	$p=0,278$

Tabelle 37: Multivariate Regressionsanalyse für verkürztes Gesamtüberleben:

Faktor	Koeff.	95% CI		P
Synchroner Metastasenstatus	1,184	1,015	1,381	p=0,031
Praoperatives KPS<70%	0,981	0,971	0,992	p=0,001
Tumoreinblutung	1,270	0,959	1,681	p=0,095
Praoperatives NPS>2	1,069	0,911	1,254	p=0,958
Praoperatives RPA>1	1,008	0,739	1,374	p=0,409

5. Zusammenfassung:

Retrospektiv wurden 366 Patienten mit Hirnmetastasen untersucht, die in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Regensburg operativ behandelt. In unserem Patientenkollektiv wurde mit Abstand am häufigsten das Bronchialkarzinom als Quelle der zerebralen Metastasierung diagnostiziert (33,9%), gefolgt vom malignen Melanom (16,1%) und Brustkrebs (51 Patienten, 13,9%), andere Ätiologien waren deutlich seltener. In unserer Institution wurde bereits 2013 eine Studie durchgeführt (Schoedel), die sich sowohl mit der Behandlungsgüte als auch dem funktionellen und onkologischen Outcomeprofil der Patienten mit Hirnmetastasen nach mikrochirurgischer Resektion befasst, allerdings es wurden nur 206 Patienten untersucht.

Bezüglich der Behandlungsgüte konnte eine Morbiditätsrate von 22,4% erfasst werden, wir haben genauso viele „kleinen Komplikationen“ (41) wie „großen Komplikationen“ dokumentiert. Das Einschlusskriterium in die zweite Gruppe war ein permanentes postoperatives Defizit, postoperativer KPS-Abfall oder Notwendigkeit einer aufwändigen Behandlung, wie z.B. operative Revision des Situs oder Intensivbehandlung. Den Großteil der ‚kleinen Komplikationen‘ (37/41) machten die Wundheilungsstörungen aus.

Im postoperativen Zeitraum von 30 Tagen ist keiner von unseren 366 Patienten ist verstorben.

Die Patienten wurden mittels RPA-Klassifikation nach RTOG eingestuft, welche 3 prognostische Klassen ausmacht, wobei die erste Klasse prognostisch am besten ist. Am häufigsten wurden unsere Patienten in die RPA-Klasse II kategorisiert (279 Patienten, 76,9%).

Die vorliegende Studie konnte beweisen, dass die Metastasenentfernung durch die Operation zu signifikanter funktioneller Besserung der Patienten, ausgedrückt durch Besserung der KPS-Wert, führen konnte. Der KPI spiegelt die Alltagsfunktionalität und

Lebensqualität der Patienten wider und ist dafür von bedeutendem Wert. Auch der neurologische Benefit konnte nach der Metastasenentfernung dokumentiert werden: durch die chirurgische Intervention konnte eine signifikante Reduktion der durch den MRC-NPS erfassten neurologischen Symptomlast erzielt werden. In Hinblick auf das neurologische Outcome zeigten die Krampfanfälle mit 98,4%, die Hirndruckzeichen mit 97%, gefolgt von Aphasie mit 54,3% und Hemiparese mit 51,9% die stärksten Verbesserungstendenzen präoperativer Ausfallsbilder, während bei der Sehstörung sehr selten (22,4%) eine Besserung auftrat.

Im beobachteten Zeitraum lag die Rezidivrate bei 16,1 %. Wir haben die Risikofaktoren für die lokale Progression nicht explizit untersucht, in Arbeiten anderer Autoren konnten die radiologische Resttumorbestätigung nach der 1. Operation, Diagnose eines Bronchialkarzinoms, Operation in sog. Piece-Meal-Resektion, großer Tumorzellen und die strahlenresistente Histologie als Rezidiv-begünstigende Faktoren ermittelt werden. Unter den Betroffenen betrug die durchschnittliche progressionsfreie Zeit 11,1 Monate.

In Bezug auf das verkürzte Gesamtüberleben offenbarten sich, wie zu erwarten, die multiple Hirnmetastasierung und RPA größer als 1, aber auch die intratumorale Einblutung, NPS größer als 2 und KPS kleiner als 70% als die Faktoren, die mit erhöhtem Sterberisiko korrelierten. Statistische Vorteile der totalen Resektion gegenüber der subtotalen Resektion konnten in Hinblick auf die gesamte Überlebenszeit nicht nachgewiesen werden.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich die Resektion der Hirnmetastasen als primäre Behandlung empfehlen, wobei ein gutes operatives, klinisches, neurologisches und onkologisches Outcome dieser Patienten erwartet werden kann.

6. Literaturverzeichnis:

1. Stelzer, K.J., *Epidemiology and prognosis of brain metastases*. Surg Neurol Int, 2013. **4**(Suppl 4): p. S192-202.
2. Kamp, M.A., et al., *The impact of cerebral metastases growth pattern on neurosurgical treatment*. Neurosurg Rev, 2018. **41**(1): p. 77-86.
3. Hohne, J., et al., *Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases-an update*. Acta Neurochirurgica, 2017. **159**(2): p. 363-367.
4. Gallego Perez-Larraya, J. and J. Hildebrand, *Brain metastases*. Handb Clin Neurol, 2014. **121**: p. 1143-57.
5. Nayak, L., E.Q. Lee, and P.Y. Wen, *Epidemiology of brain metastases*. Curr Oncol Rep, 2012. **14**(1): p. 48-54.
6. Rostami, R., et al., *Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review*. Journal of Neuro-Oncology, 2016. **127**(3): p. 407-14.
7. Kavouridis, V.K., et al., *Survival and prognostic factors in surgically treated brain metastases*. J Neurooncol, 2019. **143**(2): p. 359-367.
8. Al-Zabin, M., et al., *Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation*. Acta Neurochirurgica, 2010. **152**(11): p. 1887-1892.
9. Korinith, M.C., et al., *Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases*. Onkologie, 2002. **25**(5): p. 420-425.
10. Schackert, G., et al., *Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study*. Onkologie, 2001. **24**(3): p. 246-55.
11. Sundaresan, N., J.H. Galicich, and E.J. Beattie, Jr., *Surgical treatment of brain metastases from lung cancer*. Journal of Neurosurgery, 1983. **58**(5): p. 666-671.
12. Alexandru, D., D.A. Bota, and M.E. Linskey, *Epidemiology of central nervous system metastases*. Progress in Neurological Surgery, 2012. **25**: p. 13-29.
13. Preusser, M., et al., *Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies*. Acta Neuropathol, 2012. **123**(2): p. 205-22.
14. van de Pol, M., et al., *Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **61**(3): p. 321-3.
15. Schebesch, K.M., et al., *Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases-experience with the first 30 patients*. Acta Neurochirurgica, 2015. **157**(6): p. 899-904.
16. Lockman, P.R., et al., *Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer*. Clin Cancer Res, 2010. **16**(23): p. 5664-78.
17. Schodel, P., et al., *Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(5): p. 8708-18.
18. Ranasinghe, M.G. and J.M. Sheehan, *Surgical management of brain metastases*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(3): p. E2.
19. Ferguson, S.D., et al., *Neurosurgical management of brain metastases*. Clin Exp Metastasis, 2017. **34**(6-7): p. 377-389.
20. Mut, M., *Surgical treatment of brain metastasis: a review*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2011. **114**(1): p. 1-8.
21. Al-Shamy, G. and R. Sawaya, *Management of brain metastases: the indispensable role of surgery*. Journal of Neuro-Oncology, 2009. **92**(3): p. 275-282.

22. Juratli, T.A., Kirsch, Schackert, *Hirnmetastasen Stellenwert der chirurgischen Therapie*. Aerzteblatt, 2016(16/2016).
23. Song, Z. and Y. Zhang, *Gefitinib and erlotinib for non-small cell lung cancer patients who fail to respond to radiotherapy for brain metastases*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(4): p. 591-5.
24. McWilliams, R.R., et al., *Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years*. Cancer, 2003. **98**(2): p. 356-62.
25. Gomes-Lima, C.J., et al., *Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes*. J Endocr Soc, 2019. **3**(2): p. 359-371.
26. Claus, E.B., *Neurosurgical management of metastases in the central nervous system*. Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(2): p. 79-86.
27. Biswas, G., et al., *Brain metastasis--evidence based management*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2006. **2**(1): p. 5-13.
28. Kamp, M.A., et al., *Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases*. Acta Neurochirurgica, 2015. **157**(6): p. 905-10; discussion 910-1.
29. Sperduto, P.W., et al., *Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. **77**(3): p. 655-61.
30. Schodel, P., et al., *Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment*. Cancer Med, 2020. **9**(20): p. 7503-7510.
31. Perrakis, A., et al., *[Surgery for metastases, anatomical and ethical limits. Special aspect: oligometastases]*. Chirurg, 2016. **87**(3): p. 208-15.
32. Sunderland, G.J., M.D. Jenkinson, and R. Zakaria, *Surgical management of posterior fossa metastases*. Journal of Neuro-Oncology, 2016. **130**(3): p. 535-542.
33. Patel, A.J., et al., *Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis*. Journal of Neurosurgery, 2015. **122**(5): p. 1132-43.
34. Grossman, S., Krabak MJ, *Leptomeningeal carcinomatosis*. Cancer Treat Rev., 1999. **Apr;25(2): 103-19**.
35. Arvold, N.D., et al., *Updates in the management of brain metastases*. Neuro Oncol, 2016. **18**(8): p. 1043-65.
36. Kondziolka, D., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1999. **45**(2): p. 427-34.
37. Bindal, R.K., et al., *Surgical treatment of multiple brain metastases*. Journal of Neurosurgery, 1993. **79**(2): p. 210-6.
38. Li, B., et al., *Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer*. International Journal of Cancer, 2000. **90**(1): p. 37-45.

39. Komosinska, K., et al., *Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status*. Acta Oncologica, 2010. **49**(3): p. 382-8.
40. Mulvenna, P., et al., *Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial*. Lancet, 2016. **388**(10055): p. 2004-2014.
41. Orringer, D.A., A. Golby, and F. Jolesz, *Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends*. Expert Rev Med Devices, 2012. **9**(5): p. 491-500.
42. Siu, T.L., R.L. Jeffree, and J.W. Fuller, *Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence-based review*. Journal of Clinical Neuroscience, 2011. **18**(11): p. 1429-1434.
43. Kocher, M., et al., *Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(2): p. 134-41.
44. Hochberg, F.H. and B. Slotnick, *Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors*. Neurology, 1980. **30**(2): p. 172-7.
45. O'Neill, B.P., et al., *The consequences of treatment and disease in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma: cognitive function and performance status*. North Central Cancer Treatment Group. Neuro Oncol, 1999. **1**(3): p. 196-203.
46. Shinde, A., et al., *Shifting paradigms: whole brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery for brain metastases*. CNS Oncol, 2019: p. FSO366.
47. Pintea, B., et al., *Early motor function after local treatment of brain metastases in the motor cortex region with stereotactic radiotherapy/radiosurgery or microsurgical resection: a retrospective study of two consecutive cohorts*. Radiat Oncol, 2017. **12**(1): p. 177.
48. Arshad, F., et al., *Blood-brain barrier integrity and breast cancer metastasis to the brain*. Patholog Res Int, 2010. **2011**: p. 920509.
49. Soffietti, R., R. Ruda, and E. Trevisan, *Brain metastases: current management and new developments*. Current Opinion in Oncology, 2008. **20**(6): p. 676-684.
50. Lim, L.C., et al., *Management of brain metastases*. Intern Med J, 2004. **34**(5): p. 270-8.
51. Salvati, M., et al., *Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective*. Neurol Sci, 2018. **39**(4): p. 671-677.
52. Bentivoglio, M., K. Kristensson, and M.E. Rottenberg, *Circumventricular Organs and Parasite Neurotropism: Neglected Gates to the Brain?* Front Immunol, 2018. **9**: p. 2877.
53. Nyul-Toth, A., et al., *Differences in the molecular structure of the blood-brain barrier in the cerebral cortex and white matter: an in silico, in vitro, and ex vivo study*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016. **310**(11): p. H1702-14.
54. Gerstner, E.R. and R.L. Fine, *Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm*. J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2306-12.

55. Nduom, E.K., et al., *Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms*. Journal of Neurosurgery, 2013. **119**(2): p. 427-33.
56. Fidler, I.J., *The role of the organ microenvironment in brain metastasis*. Seminars in Cancer Biology, 2011. **21**(2): p. 107-112.
57. Villabona-Rueda, A., et al., *The Evolving Concept of the Blood Brain Barrier (BBB): From a Single Static Barrier to a Heterogeneous and Dynamic Relay Center*. Front Cell Neurosci, 2019. **13**: p. 405.
58. Luissint, A.C., et al., *Tight junctions at the blood brain barrier: physiological architecture and disease-associated dysregulation*. Fluids Barriers CNS, 2012. **9**(1): p. 23.
59. Anderson, J.M. and C.M. Van Itallie, *Physiology and function of the tight junction*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009. **1**(2): p. a002584.
60. Long, D.M., *Capillary ultrastructure in human metastatic brain tumors*. J Neurosurg, 1979. **51**(1): p. 53-8.
61. Daphu, I., et al., *In vivo animal models for studying brain metastasis: value and limitations*. Clinical and Experimental Metastasis, 2013. **30**(5): p. 695-710.
62. Renfrow, J.J. and G.J. Lesser, *Molecular subtyping of brain metastases and implications for therapy*. Curr Treat Options Oncol, 2013. **14**(4): p. 514-27.
63. Kienast, Y., et al., *Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation*. Nat Med, 2010. **16**(1): p. 116-22.
64. Franchino, F., R. Ruda, and R. Soffietti, *Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 161.
65. Herman, H., et al., *Paracellular and transcellular migration of metastatic cells through the cerebral endothelium*. J Cell Mol Med, 2019.
66. Hardesty, D.A. and P. Nakaji, *The Current and Future Treatment of Brain Metastases*. Front Surg, 2016. **3**: p. 30.
67. Saunus, J.M., et al., *Integrated genomic and transcriptomic analysis of human brain metastases identifies alterations of potential clinical significance*. Journal of Pathology, 2015. **237**(3): p. 363-78.
68. Mathews, M.S., et al., *The effect of bevacizumab (Avastin) on neuroimaging of brain metastases*. Surgical Neurology, 2008. **70**(6): p. 649-52; discussion 653.
69. Liu, W.Y., et al., *Tight junction in blood-brain barrier: an overview of structure, regulation, and regulator substances*. CNS Neurosci Ther, 2012. **18**(8): p. 609-15.
70. Bhaskara, A. and C. Eng, *Bevacizumab in the treatment of a patient with metastatic colorectal carcinoma with brain metastases*. Clin Colorectal Cancer, 2008. **7**(1): p. 65-8.
71. Preusser, M., et al., *Brain metastasis: opportunity for drug development?* Current Opinion in Neurology, 2012. **25**(6): p. 786-94.
72. Takahashi, H. and M. Isogawa, *Management of breast cancer brain metastases*. Chin Clin Oncol, 2018. **7**(3): p. 30.
73. Berghoff, A.S., et al., *Invasion patterns in brain metastases of solid cancers*. Neuro Oncol, 2013. **15**(12): p. 1664-72.
74. Kamp, M.A., Marion Rapp, Michael Sabel, *Die Behandlung von zerebralen Metastasen: Aktueller Stand und Herausforderungen*. Trillium Krebsmedizin, 2015. **24**(5): p. 304-308.

75. Baumert, B.G., et al., *A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(1): p. 187-194.
76. Yoo, H., et al., *Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection*. Journal of Neurosurgery, 2009. **110**(4): p. 730-736.
77. Kamp, M.A., et al., *5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression*. Oncotarget, 2016. **7**(41): p. 66776-66789.
78. Elliott, R.E., et al., *Neurological complications and symptom resolution following Gamma Knife surgery for brain metastases 2 cm or smaller in relation to eloquent cortices*. Journal of Neurosurgery, 2010. **113 Suppl**: p. 53-64.
79. Patel, A.J., et al., *Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis*. Journal of Neurosurgery, 2010. **113**(2): p. 181-189.
80. Ahluwalia, M.S., et al., *Brain metastasis and treatment*. F1000Prime Rep, 2014. **6**: p. 114.
81. Sinclair, G., et al., *The role of radiosurgery in the acute management of fourth ventricle compression due to brain metastases*. Surg Neurol Int, 2018. **9**: p. 112.
82. Utsuki, S., et al., *Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study*. Brain Tumor Pathology, 2007. **24**(2): p. 53-5.
83. Marbacher, S., et al., *Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases*. Neurosurg Focus, 2014. **36**(2): p. E10.
84. Kremer, P., et al., *Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin*. Neurosurgery, 2009. **64**(3 Suppl): p. ons53-60; discussion ons60-1.
85. Kamp, M.A., et al., *5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study*. Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(2): p. 223-8; discussion 228.
86. Kamp, M.A., *The tumour is not enough or is it? Problems and new concepts in the surgery of cerebral metastases*. ecancermedicinescience, 2012.
87. Schucht, P., et al., *Paradoxical fluorescence after administration of 5-aminolevulinic acid for resection of a cerebral melanoma metastasis*. Acta Neurochirurgica, 2011. **153**(7): p. 1497-9.
88. Weber, B., et al., *Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(7): p. 1287-9.
89. Zustovich, F., et al., *Bevacizumab as front-line treatment of brain metastases from solid tumors: a case series*. Anticancer Research, 2013. **33**(9): p. 4061-5.
90. Binder, D., et al., *[Brain metastases of lung cancer]*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2006. **131**(4): p. 165-171.
91. Yamamoto, D., et al., *Bevacizumab in the treatment of five patients with breast cancer and brain metastases: Japan Breast Cancer Research Network-07 trial*. Onco Targets Ther, 2012. **5**: p. 185-9.
92. Socinski, M.A., et al., *Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases*. J Clin Oncol, 2009. **27**(31): p. 5255-61.
93. Pope, W.B., *Brain metastases: neuroimaging*. Handb Clin Neurol, 2018. **149**: p. 89-112.

94. Zhang, X., et al., *A review of current management of brain metastases*. Annals of Surgical Oncology, 2012. **19**(3): p. 1043-1050.
95. Lee, C.H., et al., *The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(3): p. 389-97.
96. Kim, H.J., et al., *Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment*. Journal of Neuro-Oncology, 2012. **106**(2): p. 303-13.
97. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(8): p. 494-500.
98. Kamp, M.A., et al., *Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases*. Acta Neurochirurgica, 2015. **157**(9): p. 1573-80.
99. Gempt, J., et al., *Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Journal of Neurosurgery, 2013. **119**(6): p. 1395-400.
100. Twelves, C., et al., *The Place of Chemotherapy in The Evolving Treatment Landscape for Patients With HR-positive/HER2-negative MBC*. Clin Breast Cancer, 2022. **22**(3): p. 223-234.
101. Lee, S.H., *Role of chemotherapy on brain metastasis*. Progress in Neurological Surgery, 2012. **25**: p. 110-4.
102. Papadatos-Pastos, D. and U. Banerji, *Revisiting the role of molecular targeted therapies in patients with brain metastases*. Journal of Neuro-Oncology, 2011. **105**(3): p. 467-74.
103. Burel-Vandenbos, F., et al., *EGFR mutation status in brain metastases of non-small cell lung carcinoma*. Journal of Neuro-Oncology, 2013. **111**(1): p. 1-10.
104. Melisko, M.E., M. Glantz, and H.S. Rugo, *New challenges and opportunities in the management of brain metastases in patients with ErbB2-positive metastatic breast cancer*. Nat Clin Pract Oncol, 2009. **6**(1): p. 25-33.
105. Italiano, A., et al., *Comparison of the epidermal growth factor receptor gene and protein in primary non-small-cell-lung cancer and metastatic sites: implications for treatment with EGFR-inhibitors*. Ann Oncol, 2006. **17**(6): p. 981-5.
106. Davies, M.A., *Targeted therapy for brain metastases*. Advances in Pharmacology, 2012. **65**: p. 109-42.
107. Fan, Y., et al., *Chemotherapy and EGFR tyrosine kinase inhibitors for treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: survival analysis in 210 patients*. Onco Targets Ther, 2013. **6**: p. 1789-803.
108. Daniele, L., et al., *Epidermal growth factor receptor gene in primary tumor and metastatic sites from non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(6): p. 684-8.
109. Lin, N.U., *Targeted therapies in brain metastases*. Curr Treat Options Neurol, 2014. **16**(1): p. 276.
110. Soffietti, R., E. Trevisan, and R. Ruda, *Targeted therapy in brain metastasis*. Current Opinion in Oncology, 2012. **24**(6): p. 679-86.
111. Papadatos-Pastos, D., A. Soultati, and M. Harries, *Targeting brain metastases in patients with melanoma*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 186563.

112. Ascierto, P.A., et al., *The role of BRAF V600 mutation in melanoma*. J Transl Med, 2012. **10**: p. 85.
113. Alvarez, J.G.B. and G.A. Otterson, *Agents to treat BRAF-mutant lung cancer*. Drugs Context, 2019. **8**: p. 212566.
114. Sperduto, P.W., et al., *The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer*. Journal of Neuro-Oncology, 2013. **112**(3): p. 467-72.
115. Lin, N.U. and E.P. Winer, *Brain metastases: the HER2 paradigm*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(6): p. 1648-55.
116. Lee, S.S., et al., *Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management*. Breast Cancer Research and Treatment, 2008. **111**(3): p. 523-30.
117. Bachelot, T., et al., *Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study*. Lancet Oncol, 2013. **14**(1): p. 64-71.
118. Sawaya, R., et al., *Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors*. Neurosurgery, 1998. **42**(5): p. 1044-55; discussion 1055-6.
119. Sinclair, G., et al., *The role of radiosurgery in the acute management of fourth ventricle compression due to brain metastases*. Surg Neurol Int, 2018.
120. Tendulkar, R.D., et al., *RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2006. **66**(3): p. 810-7.
121. Kundi, M., *The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer*. Cien Saude Colet, 2010. **15**(5): p. 2415-30.
122. Soon, Y.Y., et al., *Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **3**: p. CD009454.
123. Chira, C., et al., *Preliminary experience of whole-brain radiation therapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases previously treated with bevacizumab-based chemotherapy*. Journal of Neuro-Oncology, 2011. **105**(2): p. 401-8.
124. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P.A. Ganz, *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines*. J Clin Oncol, 1984. **2**(3): p. 187-93.
125. Agboola, O., et al., *Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1998. **42**(1): p. 155-9.
126. Gaspar, L., et al., *Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1997. **37**(4): p. 745-51.
127. Munoz-Bendix, C., et al., *Risk factors for in-brain local progression in elderly patients after resection of cerebral metastases*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 7431.

128. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial*. JAMA, 1998. **280**(17): p. 1485-1489.
129. Ekici, K., et al., *Survival and prognostic factors in patients with brain metastasis: Single center experience*. J BUON, 2016. **21**(4): p. 958-963.
130. Decker, D.A., et al., *Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment*. J Clin Oncol, 1984. **2**(3): p. 169-73.
131. Du, Y., et al., *Impact of resection and systemic therapy on the survival of patients with brain metastasis of metastatic renal cell carcinoma*. Journal of Neuro-Oncology, 2016. **130**(1): p. 221-228.
132. Rotta, J.M., et al., *Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2018. **64**(8): p. 717-722.
133. Kostoglou, A., et al., *Solitary cerebellum metastasis from gastric adenocarcinoma. A rare case report*. Int J Surg Case Rep, 2019. **57**: p. 110-112.
134. Karamchandani, M.M., et al., *A Rare Occurrence of Isolated Brain Metastases from Gastric Cancer*. Case Rep Med, 2019. **2019**: p. 8075421.
135. Yoshida, K. and T. Matsuoka, *A case of cancer of the stomach with peculiar metastasis to the brain*. Folia Psychiatr Neurol Jpn, 1960. **14**: p. 81-94.
136. Kozovska, Z., V. Gabrisova, and L. Kucerova, *Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells*. Neoplasma, 2016. **63**(4): p. 510-7.
137. Fonkem, E., et al., *Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies*. Expert Rev Neurother, 2012. **12**(10): p. 1207-15.
138. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2865-72.
139. Ruda, R., et al., *Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study*. J Neurol, 2001. **248**(5): p. 394-8.
140. Marghoob, N.G., K. Liopyris, and N. Jaimes, *Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection*. J Am Osteopath Assoc, 2019. **119**(6): p. 380-390.
141. Patel, C.K., et al., *Trends in peri-operative performance status following resection of high grade glioma and brain metastases: The impact on survival*. Clin Neurol Neurosurg, 2017. **164**: p. 67-71.
142. Chernov, M.F., et al., *Outcome after radiosurgery for brain metastases in patients with low Karnofsky performance scale (KPS) scores*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(5): p. 1492-8.
143. Iwadata, Y., H. Namba, and A. Yamaura, *Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases*. Anticancer Res, 2000. **20**(1B): p. 573-7.
144. Paek, S.H., et al., *Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques*. Neurosurgery, 2005. **56**(5): p. 1021-34; discussion 1021-34.

145. Sivasanker, M., et al., *Surgery for brain metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival*. Clin Neurol Neurosurg, 2018. **168**: p. 153-162.
146. Dietterle, J., et al., *The prognostic value of peri-operative neurological performance in glioblastoma patients*. Acta Neurochir (Wien), 2020. **162**(2): p. 417-425.
147. Scheitzach, J., et al., *Skull base meningiomas: neurological outcome after microsurgical resection*. J Neurooncol, 2014. **116**(2): p. 381-6.
148. Kasper, J., et al., *On the Prognosis of Multifocal Glioblastoma: An Evaluation Incorporating Volumetric MRI*. Curr Oncol, 2021. **28**(2): p. 1437-1446.
149. Wilson, M.H., *Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure*. J Cereb Blood Flow Metab, 2016. **36**(8): p. 1338-50.
150. Bindal, R.K., et al., *Reoperation for recurrent metastatic brain tumors*. J Neurosurg, 1995. **83**(4): p. 600-4.
151. Leone, J.P., A.V. Lee, and A.M. Brufsky, *Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy*. Cancer Med, 2015. **4**(7): p. 989-94.

7. Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Martin Proesholdt, der es mir ermöglichte, diese Arbeit unter seiner Betreuung durchzuführen. Dies verdient besondere Anerkennung, da ich zuvor weder als Student noch als Mitarbeiter mit der Medizinischen Universität Regensburg, insbesondere mit der Klinik für Neurochirurgie, verbunden war. Als jemand, der ihm zunächst fremd war, hat er mich bei jedem Schritt dieser komplexen Aufgabe unterstützt. Trotz der räumlichen Distanz, bedingt durch meinen Aufenthalt zuerst in Nürnberg und später in Hamburg, war er stets für mich erreichbar. Besonders hervorheben möchte ich seine Toleranz bezüglich des zeitlichen Rahmens dieses Projekts, das deutlich länger dauerte als üblich für das Verfassen einer Doktorarbeit unter seiner Leitung. Herzlichen Dank!

Ich möchte auch meinen Eltern meinen tiefsten Dank aussprechen, die mir, unabhängig von den Herausforderungen, die in meinem Leben auftraten, stets eine unglaubliche moralische Unterstützung waren und es immer sein werden.

Ein ganz besonderer und tiefer Dank gilt meinem größten Unterstützer und treuesten Freund, der zugleich meine Ehefrau ist, Kate Switka-Rams. Seit unserer Begegnung kurz vor dem Beginn dieser Dissertation war sie in jeder Lebensphase und insbesondere beim Schreiben dieses Projekts eine unverzichtbare moralische Stütze. Ihre Unterstützung war besonders in der Zeit, als uns 650 Kilometer trennten, von unschätzbarem Wert. Ohne sie wäre das Erreichen dieses Ergebnisses wesentlich schwieriger gewesen. Durch ihre konstruktiven Fragen und Anmerkungen konnte ich diese Arbeit kontinuierlich weiterentwickeln. Für all das danke ich Dir zutiefst und liebe Dich!