

Einflussfaktoren auf die Prognose cerebraler Metastasen

Eine retrospektive Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Nadine-Viola Goebel

aus Haiger

Gießen 2009

Aus dem Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Neurochirurgische Universitätsklinik
Leiter: Prof. Dr. med. D.-K. Böker
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Winking

Gutachter: Frau PD Dr. I. Reuter

Tag der Disputation: 06.08.2010

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Nadine-Viola Goebel, geb. Bräuer

Bad Nauheim, den 3.10.2009

1	Einleitung.....	1-1
1.1	Allgemeines	1-1
1.2	Metastasierung	1-1
1.2.1	Metastasierungswege	1-2
1.2.1.1	Lymphogene Metastasierung.....	1-2
1.2.1.2	Hämatogene Metastasierung.....	1-3
1.2.1.3	Kavitäre Metastasierung	1-5
1.2.1.4	Kanalikuläre/ intraluminale Metastasierung.....	1-5
1.2.1.5	Impfmetastasen	1-5
1.2.2	Intrakranielle Metastasierung	1-5
1.3	Anatomische Grundlagen des ZNS.....	1-6
1.3.1	Die Gliederung des ZNS.....	1-6
1.3.2	Das Liquor- und Ventrikelsystem.....	1-7
1.3.3	Die Blutversorgung des Gehirns.....	1-7
1.3.3.1	Arterien	1-7
1.3.3.2	Venen	1-8
1.3.3.3	Blut-Hirn-Schranke.....	1-8
1.3.3.4	Blut-Liquor-Schranke	1-9
1.4	Grundlagen zu intrakraniellen Raumforderungen	1-10
1.4.1	Pathomechanismen	1-10
1.4.1.1	Störungen der Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke.....	1-10
1.4.1.2	Hirnödem	1-11
1.4.1.3	Hydrocephalus	1-11
1.4.1.4	Intrakranielle Drucksteigerung	1-12
1.4.1.5	Einklemmung (Herniation).....	1-12
1.4.2	Klinische Symptomatologie.....	1-12
1.4.2.1	Allgemeine Symptome	1-13
1.4.2.2	Fokale Symptome	1-14
1.4.3	Diagnostik.....	1-15
1.4.3.1	Klinisch-neurologische Untersuchung.....	1-15
1.4.3.2	Neurologische und ophthalmologische Zusatzuntersuchungen.....	1-16
1.4.3.3	Bildgebende Verfahren und instrumentelle Diagnostik.....	1-16
1.4.3.4	Biopsie	1-17

1.5	Intrakranielle Metastasen	1-18
1.5.1	Epidemiologie intrakranieller Metastasen	1-18
1.5.2	Metastasenhistologie.....	1-18
1.5.3	Staging bei Metastasen	1-19
1.5.4	MRT-Diagnostik bei Hirnmetastasen	1-19
1.5.5	Differentialdiagnose.....	1-20
1.6	Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor.....	1-21
1.7	Therapieformen der intrakraniellen Metastasen	1-23
1.7.1	Therapieoptionen bei singulären und multiplen cerebralen Metastasen...1-24	
1.7.2	Symptomatische Therapie.....	1-25
1.7.2.1	Kortikosteroide	1-25
1.7.2.2	Antikonvulsiva.....	1-26
1.7.3	Definitive Therapie	1-26
1.7.3.1	Operation	1-26
1.7.3.2	Strahlentherapie	1-28
1.7.3.3	Chemotherapie	1-29
1.7.3.4	Radiochirurgie	1-30
1.7.3.5	Kombinationen.....	1-33
2	Fragestellungen	2-1
3	Patienten und Methoden	3-1
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	3-1
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	3-1
3.2	Dokumentation und Auswertung.....	3-1
3.2.1	Datenerhebung	3-1
3.2.2	Dokumentation.....	3-1
3.2.3	Statistische Auswertung.....	3-2
4	Ergebnisse	4-1
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	4-1
4.2	Zahl und Lokalisation der Hirnmetastasen	4-1
4.3	Intervall.....	4-1
4.4	Primärtumorverteilung.....	4-2
4.5	Extrakranielle Metastasierung	4-3
4.6	Therapie	4-3

4.7	Prognose und Überlebenszeit.....	4-4
4.7.1	Primärtumorhistologie	4-6
4.7.2	Alter und Überleben.....	4-6
4.7.3	Metastasenzahl und Überleben	4-7
4.7.4	Metastasengröße und Überleben.....	4-9
4.7.5	Bestrahlung und Überleben	4-9
4.7.6	Chemotherapie und Überleben	4-13
4.7.7	Rezidive und Zweitmetastasen	4-13
4.8	Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor.....	4-16
4.9	Das kleinzellige Bronchialkarzinom.....	4-17
4.9.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	4-17
4.9.2	Lokalisation der Metastasen	4-18
4.9.3	Therapie	4-18
4.9.4	Prognose und Überlebenszeit.....	4-18
4.9.5	Alter und Überleben.....	4-19
4.9.6	Metastasenanzahl und Überleben	4-19
4.9.7	Metastasengröße und Überleben.....	4-19
4.9.8	Bestrahlung und Überleben	4-20
4.9.9	Metastasen bei unbekanntem Primärtumor.....	4-20
5	Diskussion.....	5-1
5.1	Allgemeines	5-1
5.2	Primärtumorverteilung.....	5-1
5.3	Prognose und Überlebenszeit.....	5-1
5.4	Therapieformen und Überleben	5-2
5.4.1	Symptomatische Therapie.....	5-2
5.4.2	Operative Resektion von Hirnmetastasen.....	5-2
5.4.3	Alleinige Strahlentherapie	5-3
5.4.4	Radiochirurgie	5-4
5.4.5	Chemotherapie	5-4
5.5	Vergleich postoperativ nachbestrahlter Patienten mit Patienten ohne postoperative Strahlentherapie.....	5-5
5.5.1	Überlebenszeitvergleich.....	5-5
5.5.2	Vergleich singuläre und multiple Metastasen.....	5-5

5.5.3	Todesursachenvergleich.....	5-5
5.5.4	Rezidive mit und ohne postoperative Strahlentherapie	5-6
5.6	Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor.....	5-7
5.7	Das kleinzellige Bronchialkarzinom.....	5-8
5.8	Kritische Bewertung der Methodik.....	5-9
6	Schlussfolgerung.....	6-1
7	Zusammenfassung	7-1
8	Literaturverzeichnis	8-1
9	Danksagung	9-1
10	Lebenslauf.....	10-1
11	Anhang.....	11-1
11.1	Patientenbogen.....	11-1
11.2	Antwortbogen	11-2
11.3	Karnofski-Index [Junginger].....	11-3

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Jeder auftretende Primärtumor besitzt die Fähigkeit zur Metastasierung. Als möglicher Metastasierungsort kommt auch das Gehirn in Frage.

Die Anzahl der Hirnmetastasen nimmt aufgrund des Anstieges der mittleren Lebenserwartung der Bevölkerung und dem damit gehäuften Vorkommen von Malignomen zu (Patchell 1995). Ebenso kommt es durch bessere Verfahren auf den Gebieten der Diagnostik und Therapie zu einer längeren Überlebenszeit der Tumorpatienten (Patchell 1995), was auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Tumorkomplikationen wie der lokalen Destruktion durch den Tumor, Gefäßkompressionen, pathologische Frakturen oder der Metastasierung des Primärtumors erhöht (Kim und Bernstein 1996, Noordijk et al. 1994, Shahidi und Kvale 1996).

Hirnmetastasen stellen die häufigste neurologische Komplikation eines systemischen Karzinoms dar (Patchell 1995, Patchell und Posner 1985) und können sich auch bereits vor Diagnose des Primärtumors klinisch besonders in Form von allgemeinen Hirndruckzeichen oder fokalen Symptomen manifestieren.

Von daher sollte bei allen Tumorpatienten beim Auftreten von neurologischen Symptomen direkt an eine zerebrale Metastasierung gedacht werden (Kim und Bernstein 1996).

Durch eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung können die Symptome häufig beseitigt werden (Winking et al. 2002) wobei jedoch die Patienten mit intrakraniellen Metastasen insgesamt eine eher schlechte Prognose aufweisen (Patchell und Posner 1985, Zimm et al. 1981), da oft eine disseminierte Erkrankung vorliegt und die Hälfte der Patienten einen nicht mehr kontrollierbaren Primärtumor aufweisen (Weller 2003).

Die zunehmende Anzahl an Therapieoptionen eröffnet auch neue Behandlungsmöglichkeiten cranieller Metastasen.

1.2 Metastasierung

Der Begriff Metastasen (griech. metastasis Wanderung) wird in zweierlei Richtungen verwendet. Zum einen versteht man darunter die Verschleppung eines Krankheitsprozesses von einer Körperstelle an eine andere. Der am neuen Ort entstandene Prozess wird als Metastase bezeichnet. Zum anderen umfasst der Begriff der Metastasierung alle Prozesse, die an der Verschleppung maligner Zellen oder infektiöser Keime beteiligt sind und das

An- und Weiterwachsen in anderen Körperregionen ermöglichen (Müller 1995, Riede et al. 1995).

In der Tumorpathologie bezeichnet die Metastasierung ein komplexes Geschehen, das zu sekundären (vom Primärtumor ausgehend) oder tertiären (von sekundären Absiedelungen ausgehend) Tumorzellabsiedelungen in benachbarte oder entfernte Organe führt (Müller 1995).

Von daher gilt die Metastasierungsfähigkeit als eindeutiges Malignitätszeichen eines Tumors (Hermanek et al.1998, Riede et al. 1995).

Folglich ist auch das Risiko der Metastasierung vom Tumortyp abhängig, wie z.B. die unterschiedliche Metastasierungsneigung der verschiedenen Lungenkarzinomtypen beweist (Mennel 1998).

Der Vorgang der Metastasierung ist ausgesprochen selektiv, da von den vielen von einem Tumor abwandernden Zellen nur wenige und diese manchmal erst nach Jahren zu einer Metastase führen (Mennel 1998, Riede et al. 1995).

Die Voraussetzung für die Entwicklung einer Tumormetastase ist die Durchdringung von Endothel, Basalmembranstrukturen und äußeren Gefäßwandschichten. Des weiteren ist sie abhängig von der Ausbildung neuer Blutgefäße (Neoangiogenese) - bestimmt durch den Tumorangioenesefaktor (TAF) - und der allgemeinen Stoffwechselsituation im jeweiligen Organ (Müller 1995).

1.2.1 Metastasierungswege

Anhand der verschiedenen anatomische Strukturen, innerhalb derer die Metastasierung erfolgen kann, unterscheidet man folgende fünf verschiedene Metastasierungswege (Hermanek et al.1998, Müller 1995, Riede et al. 1995).

1.2.1.1 Lymphogene Metastasierung

Die Tumorzellen werden nach dem Einbruch in das Lymphgefäßsystem auf dem Lymphweg verschleppt. Von daher sind die Art und die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung sowohl vom Tumortyp als auch von der Infiltrationstiefe des Tumors abhängig (Junginger 1999). Eine besondere Rolle spielen die toporegionalen Lymphknoten, die dem Primärtumor am nächsten liegen und zuerst befallen werden (lymphonoduläre Metastasierung) (Riede et al. 1995). Das Tumorgewebe durchwuchert den Lymphknoten, kann die Kapsel durchbrechen und extranodal weiterwachsen.

Ebenso werden die Tumorzellen aus den ersten Lymphknoten weiter verschleppt und bilden Fernmetastasen in mehreren hintereinander geschalteten Lymphknoten.

Genauso ist es möglich, dass sich die Tumorzellen bereits in den Lymphgefäßen vermehren, diese verstopfen und an ihnen entlangwachsen (Lymphangiosis carcinomatosa) oder über den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen und Ausgangspunkt für eine hämatogene Metastasierung werden (Hermanek et al. 1998, Müller 1995).

1.2.1.2 Hämatogene Metastasierung

Die Tumorzellverschleppung erfolgt hierbei über den Blutweg. Von daher setzt sie den Anschluss des Tumors an die Blutgefäße voraus (Junginger 1999).

Die hämatogene Metastasierung unterliegt zahlreichen komplexen immunologischen Faktoren, Gerinnungs- und anderen Mechanismen (Junginger 1999) und lässt sich in vier Stadien unterteilen (Müller 1995).

Die erste Phase stellt die Invasionsphase dar. Während dieser wachsen die Tumorzellen direkt in die Wände kleiner präkapillärer Gefäße und gelangen so ins Blutssystem. Dies setzt eine erhöhte Ablösebereitschaft benachbarter Tumorzellen voraus, welche nur über wenig ausgebildete Interzellulärverbindungen verfügen. Lytische Enzyme wie Katepepsin, Kollagenasen und Plasminogenaktivatoren spielen hierbei eine große Rolle.

In der zweiten Phase, der Embolisationsphase, werden die intravasalen Tumorzellen in andere Organe verschleppt und bilden Tumoremboli indem die Tumorzellen miteinander verklumpen und eine Fibrinumantelung ausbilden. Weniger als 0,1 % der in die Gefäßbahn gelangten Tumorzellen überleben und führen zur Ausbildung von Metastasen.

Die Tumorimplantation stellt das dritte Stadium dar. Diese erfolgt durch Ausbrechen von Tumorzellen aus dem Embolus und durch deren Adhäsion im Bereich der Gefäßendothelien.

Im vierten Stadium kommt es zur Entwicklung der Tumormetastase. Die Voraussetzung hierfür stellt das Durchdringen der Endothelzellen, der Basalmembran und der äußeren Gefäßwandschichten dar. So brechen die Tumorzellen ins Organewebe ein, veranlassen mit Angiogenesefaktoren den Aufbau eines Gefäßsystems und können so zu einer Tochtergeschwulst heranwachsen (Riede et al.1995).

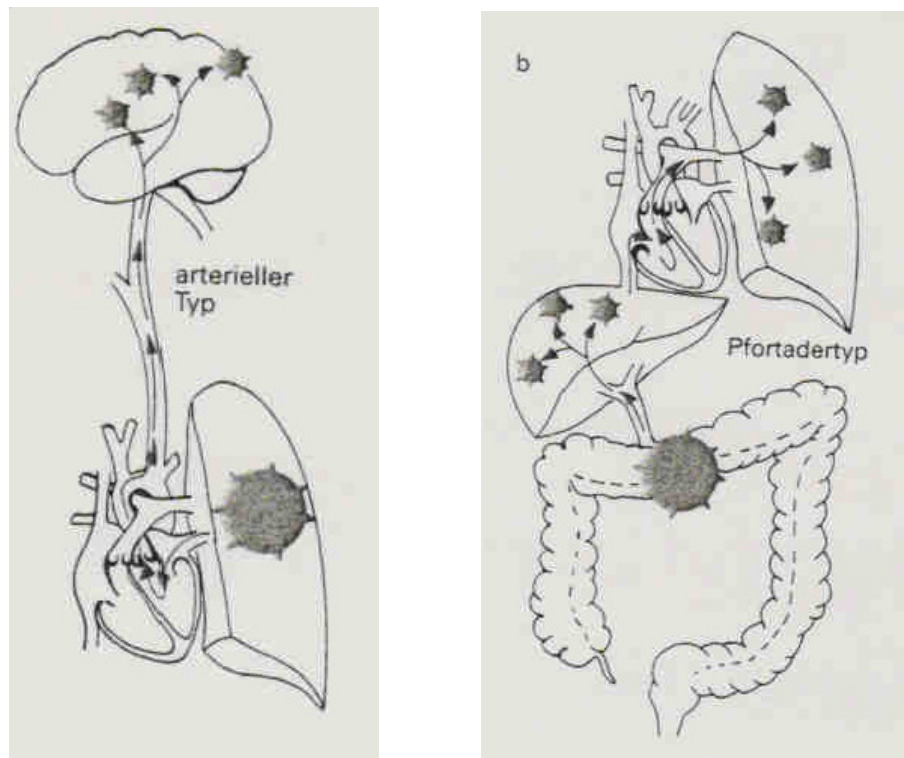
Die Lokalisation der auf hämatogenem Weg entstandenen Metastasen wird unter anderem von der anatomischen Situation des Primärtumors, das heißt von dessen Lage als auch von dessen venösem Abfluss bestimmt (Hermanek et al.1998).

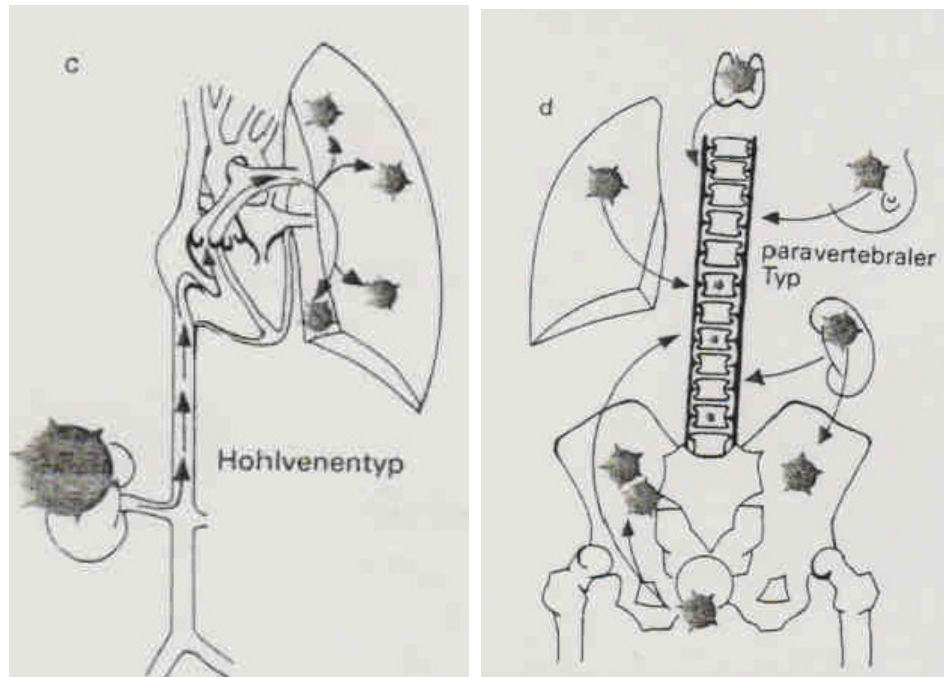
HERMANEK 1998 und MÜLLER 1995 unterteilen die hämatogene Metastasierung weiterhin in vier Grundtypen (**Abbildung 1-1**)(Hermanek et al. 1998, Müller 1995).

1. Der arterielle Typ (Lungentyp) (a), bei dem die Tumorzellausbreitung von einem Primärtumor in der Lunge ausgeht, über die Lungenvenen in den linken Vorhof gelangt und von dort die Organe des großen Kreislaufs (Gehirn, Leber, Knochen, Nieren) erreicht.
2. Der Pfortadertyp (b), der für fast alle Darmtumoren zutrifft. Die Tumorzellen gelangen hierbei über die Pfortader in die Leber, über die Lebervenen in die Hohlvene und letztendlich in die Lunge.
3. Der Hohlvenentyp (Kavatyp) (c). Der Primärtumor befindet sich im Abflussgebiet der Hohlvene (Nieren, Schilddrüse, Knochen). Die Tumorzellverschleppung erfolgt zum rechten Herzen und anschließend in die Lunge.
4. Der Wirbelvenentyp (paravertebraler Typ) (d). Bei diesem breiten sich die Metastasen über das paravertebrale Venengeflecht aus. Dies erklärt die häufigen Knochenmetastasen bei Tumoren von Niere, Brustdrüse, Lunge, Prostata und Schilddrüse.

RIEDE et al. 1995 benennt außerdem noch den Lebertyp, bei dem sich der Primärtumor in der Leber befindet, in die Lebervenen einbricht und zunächst die Lunge, später den großen Kreislauf besiedelt.

Abbildung 1-1 Hämatogene Metastasierungstypen, K.-M. Müller, 1995





1.2.1.3 Kavitäre Metastasierung

Durchbricht ein Tumor die Serosa, können sich die Tumorzellen in der Pleura-, Peritonealhöhle, im Liquorraum oder in Sehnenscheiden ausbreiten. So erfolgt z.B. die Entstehung eines Krukenberg-Tumors als Abtropfmetastase eines Magenkarzinoms auf das Ovar (Riede et al. 1995).

1.2.1.4 Kanalikuläre/ intraluminal Metastasierung

Darunter versteht man die Metastasierung innerhalb eines epithelial ausgekleideten kanalikulären Systems oder in der Lichtung eines Hohlorgans (Riede et al. 1995).

1.2.1.5 Impfmetastasen

Hier werden die Tumorzellen entlang eines Stichkanals verschleppt und abgesiedelt. Eine weitere Form dessen ist die iatrogene Implantation, bei der es zur intraoperativen örtlichen Dissemination von Tumorzellen kommt, von denen ein Teil zu einem lokoregionären Rezidiv führen (Riede et al. 1995).

1.2.2 Intrakranielle Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung spielt für die intrakraniellen Prozesse keine Rolle. Die wichtigste Art der Metastasierung ist für die meisten zerebralen Metastasen die hämatogene Aussaat. Ebenso spielen die Tumorzellverschleppung auf dem Liquorweg und die direkte kontinuierliche Ausbreitung von Strukturen des Schädels, der Orbita, des

Nasopharynx und die direkte Metastasierung aus den Wirbelkörpern mit Übergang auf das Rückenmark eine Rolle (Albert et al.1998, Mennel 1998).

Die folgende Übersicht von MENNEL 1998 stellt die Metastasierungswege, die zur intrakraniellen Absiedelung führen, ausführlich dar.

Ausbreitungswege von Geschwülsten auf das ZNS:

1. Invasion auf hämatogenem Weg
 - a) arterielle Strombahn:
 - Invasion/ Infiltration von Gefäßen (lokal, Lungenvenen)
 - Passage des Lungen-, Leberkappilarfilters
 - Paradoxe Embolie
 - Intrakardiale Implantation
 - b) paravertabrale Venenplexus
2. Direkte (kontinuierliche) Invasion
 - a) Einwachsen aus Nachbarstrukturen
 - b) Invasion von Knochenmetastasen
 - Foramina in Schädel und Wirbelsäule
 - Transdural –meningeal
 - Perivasalräume (Venen)
 - Peri- und endoneural (Wurzeln)
 - Lymphkanäle
3. direkter lymphogener Weg
4. Liquorweg
 - a) direktes Einwachsen
 - b) Einbruch hämatogener Metastasen
 - c) Lymphkanäle der Nervenwurzeln

1.3 Anatomische Grundlagen des ZNS

1.3.1 Die Gliederung des ZNS

Das Zentrale Nervensystem umfasst Gehirn und Rückenmark, die einer gemeinsamen embryonalen Anlage entstammen und anatomisch und funktionell untrennbar miteinander verbunden sind.

Das ZNS wird von den Knochen des Schädels und der Wirbelsäule geschützt und ist von den Hirnhäuten (Meningen) umhüllt und in ein Flüssigkeitskissen, den Liquor cerebrospinalis, eingebettet.

Der Liquor cerebrospinalis befindet sich auch in einem Hohlraumssystem des Gehirns, dem sogenannten Ventrikelsystem (Trepel 1995).

1.3.2 Das Liquor- und Ventrikelsystem

Das Liquorsystem gliedert sich in ein äußeres und ein inneres Liquorsystem. Das äußere umgibt das Gehirn und das Rückenmark, das innere Liquorsystem findet man in Form von vier Ventrikeln im Gehirn.

Mit seinem Gesamtvolumen von ca. 130 bis 150 ml klarer Flüssigkeit wirkt es schützend auf Gehirn und Rückenmark, indem es Erschütterungen dämpft, die von Stürzen oder Schlägen verursacht werden.

Die vier Ventrikel bilden ein hintereinandergeschaltetes Liquortransport- und Liquorbildungssystem, wobei die Liquorproduktion in allen vier Ventrikeln und der Transport von den ersten beiden in Richtung des vierten Ventrikels erfolgt. Vom vierten Ventrikel aus gelangt der Liquor in den äußeren Liquorraum.

Eine Schwankung des Soll-Volumens von 150 ml äußert sich in Über- oder Unterdruck und kann je nach Ausmaß zu erheblichen Funktionseinschränkungen des Gehirns führen (Trepel 1995).

1.3.3 Die Blutversorgung des Gehirns

Alle das Gehirn versorgenden Arterien und Venen verteilen sich an der Oberfläche des Gehirns und laufen in den Sulci und anderen Furchen entlang. Sie dringen von allen Seiten aus zentripetal ins Innere des Gehirns.

Sie bilden ein Kapillarnetz, das in der grauen Substanz extrem dicht, in der weißen Substanz eher relativ weitmaschig angelegt ist (Trepel 1995).

Diese Kapillaren im ZNS sind am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke beteiligt (Schiebler et al. 1995).

1.3.3.1 Arterien

Das Gehirn wird aus vier großen extrakraniellen Arterien mit Blut versorgt:

- rechte und linke A. carotis interna
- rechte und linke A. vertebralis

Die Stromgebiete der Gefäße und beider Seiten werden durch die A. communicans posterior (paarig) und die A. communicans anterior (unpaarig) zu einem Anastomosenkreis, dem Circulus anteriorus cerebri (Willisi), an der Schädelbasis miteinander verbunden.

Die A. carotis interna teilt sich auf in die A. cerebri anterior und A. cerebri media. Das Versorgungsgebiet umfasst den vollständigen Frontal- und Parietallappen, das Septum und die basalen Vorderhirnstrukturen, das Striatum und Pallidum, ein Teil der Capsula interna, die Inselrinde und Anteile des Frontal-, Parietal- und Temporallappens.

Zum Versorgungsgebiet der A. vertebralis und ihrer Äste zählen der Okzipital- und z.T. der Temporallappen, der Hirnstamm, das Kleinhirn, mediale Anteile von Medulla oblongata und Pons (Schiebler et al. 1995, Trepel 1995).

1.3.3.2 Venen

Wie die gesamten Venen des Kopfes haben auch die Hirnvenen keine Klappen. Desweiteren sind ihre Wände frei von Muskelgewebe. Sie durchqueren auf dem Weg zu ihrem Mündungsort, den Sinus durae matris, den Subarachnoidealraum und bohren sich durch die Arachnoidea.

Die Sinus sind von der Dura mater gebildete, starrwandige Blutleiter, die untereinander in Verbindung stehen und das Blut über die V. jugularis interna der oberen Hohlvene und damit dem Herzen zuleiten (Schiebler et al. 1995, Trepel 1995).

1.3.3.3 Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke schützt das ZNS vor dem Eintreten der meisten im Blut gelösten Moleküle. Dadurch wird das interne Milieu des Nervengewebes geschützt (Schiebler et al. 1995).

Sie beschreibt die Grenzfläche zwischen Hirnkapillaren und Hirnparenchym und ist in den Endothelien der Hirnkapillaren lokalisiert (Wick 1998).

Die Blut-Hirn-Schranke wird aus verschiedenen Strukturen aufgebaut.

Zum einen aus den Kapillaren des Gehirns, die durch Tight junctions dicht miteinander verbunden sind, wodurch ein parazellulärer Stoffwechsel nicht möglich ist (Poeck und Hacke 1998, Schiebler et al. 1995).

Tight junctions sind schmale Bänder aus Membranproteinen, die die Epithelzellen vollständig umgürten und mit den Bändern der Nachbarzellen in enger Verbindung stehen. So verschließen sie den Zellzwischenraum und bilden eine Diffusionsbarriere aus, die den

freien parazellulären Verkehr von Molekülen und die Diffusion von Lipiden und Proteinen verhindern. Ebenso erhalten sie die Polarität der Zellen aufrecht.

Zum anderen befinden sich Enzyme in den Endothelzellen, die an der lumengerichteten Seite eine Barriere errichten, die den Transport von Molekülen aus dem Blut in das Nervensystem kontrolliert (Schiebler et al. 1995).

Sauerstoff kann die Barriere ungehindert passieren, während andere niedermolekulare Substanzen wie Glukose und Aminosäuren nur über ein spezifisches Transportsystem in das Nervengewebe gelangen können (Poock und Hacke 1998, Schiebler et al. 1995). Polare Substanzen und Moleküle größer als 200 Dalton dagegen können eine intakte Blut-Hirn-Schranke kaum überwinden (Wick et al. 1992).

Den dritten Anteil der Blut-Hirn-Schranke bildet die Basalmembran, die durch Fortsätze von Astrogliazellen lückenlos bedeckt ist (Schiebler et al. 1995).

Die hier filtrierte interstitielle Flüssigkeit ist in ihrer Zusammensetzung dem Liquor sehr ähnlich und gelangt teilweise in den Liquor und wird im Subarachnoidalraum resorbiert (Wick et al. 1992). Diese Schrankenfunktion fehlt allerdings in einigen Gebieten des Hypothalamus, der Area postrema der Medulla oblongata, der Epiphyse und im Stroma der Plexus coroidei (Schlote et al. 1995).

1.3.3.4 Blut-Liquor-Schranke

Als Blut-Liquor-Schranke werden alle Grenzflächen bezeichnet, an denen eine Liquorfiltration aus dem Blutplasma stattfindet. Dies sind vor allem die choroidalen Plexus im Ventrikelsystem. Ebenso gelangt interzelluläre Flüssigkeit aus den ventrikelnahen Strukturen in die Ventrikel und trägt somit zur Liquorbildung bei (Wick 1998).

Die Plexus- und Ependymzellen bilden die Barriere zum Liquorraum (Wick 1998).

Sie weisen ebenso wie die Kapillaren der Blut-Hirn-Schranke Tight junctions auf, die auch hier den Übertritt größerer polarer Substanzen in den Liquor verhindern (Roosen et al. 1999).

Polare bzw. makromolekulare Substanzen werden entweder durch Transportmechanismen oder durch lokale Synthese in den choroidalen Plexus bereitgestellt (Wick et al. 1992).

1.4 Grundlagen zu intrakraniellen Raumforderungen

1.4.1 Pathomechanismen

Intrakranielle und intrazerebrale Raumforderungen greifen auf vielgestaltige Art und Weise in die Funktionseinheiten des Gehirns und seiner umgebenden Strukturen ein.

1.4.1.1 Störungen der Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke

Zahlreiche pathologische Prozesse im zentralen Nervensystem wie Traumen, Entzündungen und Tumoren bzw. Metastasen können zu einer Störung der Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke führen.

Sie verlieren ihre Schutzfunktion und größere Moleküle können passieren (Poeck und Hacke 1998).

Das Ausmaß der Schrankenstörung in Form von erhöhter Permeabilität ist je nach Art, Größe und Lage der Raumforderung sehr variabel (Wick et al. 1992).

In der Regel ist die Permeabilität um das 5 bis 10fache gesteigert, kann aber auch in einzelnen Fällen eine bis zu 100fache gesteigert sein (Reiber und Felgenhauer 1974, Reiber et al. 1998, Shapiro 1993, Wick et al. 1992).

Die Störung der Blut-Hirn-Schranke durch Tumorzellen wird durch vasoaktive Faktoren wie Cytokinen bedingt, die zum einen die Tight junctions zwischen den Endothelzellen aufbrechen (Poeck und Hacke 1998, Wick et al. 1992) und zum anderen eine vermehrte Fenestrierung der Endothelzellen hervorrufen (Shapiro 1993). Ebenso kommt es durch Tumoremboli zur Zerstörung der Bluthirnschranke (Krauseneck 1998).

Ein Grund für Störungen der Blut-Liquor-Schranke ist eine verminderte Liquorzirkulation. Diese führt zu einer verlängerten Austauschzeit zwischen Blut- und Liquorraum (Reiber und Felgenhauer 1974, Reiber et al. 1986, Rosenberg et al. 1983). Ursachen für eine verminderte Liquorzirkulation sind zum einen die direkte raumfordernde Wirkung des Tumors und zum anderen das den Tumor begleitende Hirnödem (Wick et al. 1992).

Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ist vor allem im Rahmen der bildgebenden Diagnostik von Bedeutung, da Kontrastmittel dort, wo die Bluthirnschranke geschädigt ist, in das Parenchym austreten kann und es zur Anreicherung und somit zur Darstellung des geschädigten Bezirkes kommt (Poeck und Hacke 1992, Shapiro 1993).

Eine Störung auf Ebene der Blut-Hirn-Schranke kann am ehesten mit funktionellen bildgebenden Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET), der CT oder MRT festgestellt werden (Wick et al. 1992).

Eine Blut-Liquor-Schrankenstörung kann durch die Gesamteiweißbestimmung im Liquor und durch die Ermittlung des Konzentrationsgradienten eines definierten Einzelproteins diagnostiziert werden. In der Klinik wird vor allem die Bestimmung des Liquorserum-Albuminquotient verwendet, da Albumin nicht im ZNS synthetisiert wird und gut bestimmt werden kann.

1.4.1.2 Hirnödem

Unter dem Begriff des Hirnödems wird eine Flüssigkeitsvermehrung in den intra- und/oder extrazellulären Räumen des Gehirns verstanden, die zu einer Volumenzunahme des Hirngewebes und zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes führen kann (Gratzl et al. 1998, Schlote et al. 1995).

Man unterscheidet drei Formen: das vasogene, das interstitielle, hydrozephale und das zytotoxische Hirnödem, wobei Mischformen vorkommen können (Poeck und Hacke 1998, Schlote et al. 1995).

Im Rahmen der zerebralen Metastasierung spielt vor allem das vasogene Hirnödem eine Rolle. Es ist das am häufigsten vorkommende und beruht auf einer primären Schädigung der Blut-Hirn-Schranke in der Umgebung von Herdprozessen wie z.B. zerebralen Metastasen, Hirntumoren, Hirninfarkten, Massenblutungen und Abszessen. Ursächlich ist ein Austritt von Plasma durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke in den Extrazellulärraum. Von dort breitet es sich kontinuierlich auf die gesamte Hirnsubstanz aus (Poeck und Hacke 1998, Schlote et al. 1995).

Als Komplikationen des Hirnödems sind Erhöhung des intrakraniellen Druckes bis hin zur intrakraniellen Massenverschiebung mit möglicher Herniation und Einklemmung von Hirngewebe sowie eine Verminderung der Hirndurchblutung, die bei länger bestehendem Hirnödem zu Marknekrosen führen kann, zu erwähnen (Gratzl et al. 1998, Schlote et al. 1995).

1.4.1.3 Hydrocephalus

Neoplastische intrakranielle Prozesse können auf verschiedenen Wegen zur Entstehung eines Hydrocephalus führen. Zum einen können die Raumforderungen das Ventrikelsystem von außen komprimieren und so die Liquorzirkulation unterbrechen.

Ebenso besteht die Möglichkeit, dass der Tumor durch intraventrikuläres oder großflächiges Wachstum den Liquorabfluss behindert. Die großflächige Tumorausbreitung wird auch als Menigeosis carcinomatosa bezeichnet.

Ein weiterer pathogenetischer Weg, der zur Entstehung eines Hydrocephalus führt, ist die Liquorbildung durch den Tumor selbst (Gottschalk 1995).

1.4.1.4 Intrakranielle Drucksteigerung

Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, die Ausbildung eines Hirnödems und /oder eines Hydrocephalus sowie Größe und Lage der intrakraniellen Raumforderung selbst führen innerhalb der starren Schädelkapsel zu einer lokalen und auch allgemeinen Druckerhöhung im Kopf (Gottschalk 1995, Poeck und Hacke 1998, Schirmer 1994).

Aufgrund seiner Plastizität kann das Gehirn einen langsamen Anstieg des intrakraniellen Druckes noch längere Zeit kompensieren, indem es z.B. die Liquorräume verdrängt und/oder verkleinert. Dies erklärt, dass Raumforderungen relativ groß werden können, bevor es zu Symptomen kommt und birgt die Gefahr einer schnellen Dekompensation der Ausgleichsmechanismen mit plötzlich auftretenden Hirndrucksymptomen (Schirmer 1994).

1.4.1.5 Einklemmung (Herniation)

Sobald der Kompensationsraum im Rahmen eines Hirndruckanstieges aufgebraucht ist, kommt es zu einer Verlagerung von Ödem und Hirngewebe. Diese kann in einer Einklemmung (Herniation) enden.

Dabei werden drei verschiedene Formen unterschieden: Die transtentorielle Herniation, die tonsilläre Herniation von Kleinhirnantteilen ins Foramen magnum und die subfalkäre Herniation (Schirmer 1994).

1.4.2 Klinische Symptomatologie

Die Symptome cerebraler Raumforderungen sind vielgestaltig. Sie können sich entweder als Zeichen des erhöhten intrakraniellen Druckes oder je nach Tumorage als Zeichen lokalisationspezifischer Veränderungen manifestieren (Gottschalk 1995, Gratzl et al. 1998, Poeck und Hacke 1998, Roosen et al. 1999, Sawaya und Bindal 1995). In Tabelle 1-1 sind die wichtigsten Symptome dargestellt.

Die wichtigsten Frühsymptome einer intrakraniellen Raumforderung sind neu aufgetretene, v.a. morgendliche Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, welche bei ca. 30 % der Patienten als Erstsymptom auftreten, sowie Wesens- und Verhaltensänderungen, die vor allem bei Kindern und Jugendlichen oft das einzige Frühsymptom darstellen (Roosen et al. 1999).

Im weiteren Verlauf entwickeln sich je nach Lokalisation der Raumforderung zerebrale Herdsymptome und Zeichen der intrakraniellen Drucksteigerung, die sich in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Stauungspapille und einer durch Druck auf den N. oculomotorius bedingten weiten Pupille manifestieren können (Gottschalk 1995, Gratzl et al.1998, Poeck und Hacke 1998, Roosen et al.1999).

Tabelle 1-1 Symptome intrazerebraler Metastasen (n=243) [Hamann, 1993]

Allgemeine Hirndruckzeichen	
- Kopfschmerzen	49%
- Übelkeit, Erbrechen	19%
- Schwindel	19%
Fokal-neurologische Ausfälle	
- Lähmungen	45%
- Sprachstörungen	18%
- Gangstörungen	15%
- Sehstörungen	14%
Wesensänderung	27%
Anfälle	16%

1.4.2.1 Allgemeine Symptome

Kopfschmerz stellt das häufigste Symptom intrakranieller Raumforderungen dar. Dieser Schmerz wird durch Dehnung der durch den sensiblen Ast des N. trigeminus versorgten Meningen verursacht und durch Schwankungen des intrakraniellen Druckes, z.B. beim Aufrichten, Bücken oder Pressen verstärkt (Poeck und Hacke 1998).

Eine Stauungspapille entsteht dann, wenn wegen des erhöhten intrakraniellen Druckes die Vena centralis retinae gestaut werden und so zu einer Vorwölbung der Sehnervenpapille führen. Diese Stauungspapille kann, ebenso wie die direkte Schädigung der Sehnervenbahn durch den Tumor, zu Sehstörungen führen (Schirmer 1994).

Übelkeit und Erbrechen treten anfangs nur morgens auf und werden durch Druckwirkung auf die in der Medulla oblongata gelegenen Vestibulariskerne verursacht. Mit zunehmendem Anstieg des Hirndruckes kann es ohne vorausgegangene Übelkeit bei jedem Aufrichten und bei Kopfbewegungen aufgrund der Druckschwankungen zu Erbrechen kommen (Poeck und Hacke 1998).

Als weiteres Zeichen eines erhöhten intrazerebralen Druckes findet man bei den Patienten Wesensveränderungen in Form von zunehmender Antriebsarmut, affektiver Verflachung

sowie eingeeengte Interessen. Die Persönlichkeit erscheint vergrößert und weniger differenziert (Poeck und Hacke 1998).

Merkfähigkeitsstörungen, Sprachstörungen kombiniert mit Schreibstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit und affektive Labilität sind weiter wichtige Symptome (Poeck und Hacke 1998, Schirmer 1994).

1.4.2.2 Fokale Symptome

Hierunter fallen Symptome, die durch umschriebene pathologische Veränderungen des Gehirns verursacht werden (Hildebrandt 1994). Hierzu zählen fokale Epilepsien, Hemiplegie, Aphasie, Apraxie usw.

Meist entwickeln sich die Herdsymptome langsam, können aber auch im Rahmen einer Tumorblutung apoplektiform auftreten (Roosen et al. 1999).

Je nach Lokalisation des pathologischen Prozesses, kommt es zu unterschiedlichsten Formen epileptischer Anfälle, psychischer Veränderungen und auch neurologischen Symptomen.

So finden sich vor allem als häufigste Ursache für Spätepilepsie, die erstmals zwischen dem 25. und 60. Lebensjahr auftritt, intrakraniellen Raumforderungen. Diese Spätepilepsie kann bei Lage des pathologischen Prozesses im Stirnhirn in Form von generalisierten Krampfanfällen oder motorischen Jackson-Anfällen auftreten.

Ist der Schläfenlappen betroffen, so kommen bei ca. 50 % der Patienten psychomotorische und generalisierte Anfälle vor. Sensible Jackson-Anfälle weisen auf einen Prozess im Parietallappen und Anfälle mit optischer Aura weisen auf Prozesse im Okzipitallappen hin. Die psychischen Veränderungen sind vielgestaltig. So kommt es zu Veränderungen von Antrieb und Affektivität mit gleichzeitigem Auftreten von Echosymptomen, und evtl. einer Broca-Aphasie (Stirnhirn).

Die Patienten können reizbar, verstimmbar, ängstlich, depressiv oder enthemmt im affektiven und sexuellen Verhalten (Schläfenlappen), verlangsamt mit gesteigertem Schlafbedürfnis (Okzipitallappen), euphorisch (Kleinhirn) oder verlangsamt (Hirnstamm) auftreten.

Ein ebenso buntes Bild liefern die neurologischen Symptome. Diese reichen von sensiblen und motorischen Hemiparesen über Quadranten- und Hemianopsien, Pupillenstörungen und Augenmuskellähmungen bis zu sprachabhängigen Leistungsstörungen wie Aphasie und Apraxie.

Besonders hervorzuheben sind die neurologischen Symptome im Rahmen eines pathologischen Prozesses im Kleinhirn. Hierbei kommt es zu ipsilateraler Ataxie der Extremitäten mit Gang- und Standataxie, skandierendes Sprechen, Gleichgewichtsstörungen und frühzeitig zu Kopfschmerz und Stauungspapille (Poeck und Hacke 1998).

Im Rahmen einer drohenden Einklemmung stellt die ipsilaterale Pupillenerweiterung ein frühes Zeichen dar. Diese entsteht durch die Massenverschiebung bedingte ipsilaterale Dehnung des N. Okulomotorius im Tentoriumschlitz. Ebenso kommt es durch Druck gegen die Felsenbeinkante zur Abduzensparese (Poeck und Hacke 1998).

Ipsilaterale pathologische Reflexe und zentrale Paresen entstehen durch Verlagerung des gegenseitigen Hirnschenkels gegen des Randes des Tentoriums. Zunächst kommt es durch die Hypoxie des Hirns und des Druckes auf die Medulla oblongata zu einem Erfordernishochdruck, später durch die Schädigung der regulativen Zentren zu einem Blutdruckabfall und einem langsamen Puls (Poeck und Hacke 1998).

1.4.3 Diagnostik

Da sich die Manifestation intrakranieller Raumforderungen sehr unterschiedlich darstellt und auch zahlreiche differentialdiagnostische Überlegungen getroffen werden müssen, erfordern sie eine zielgerichtete, rasch zum Ziel vordringende Diagnostik. Im Mittelpunkt dieser Diagnostik stehen vor allem die bildgebenden Verfahren wie Computer- und Magnetresonanztomographie (Albert et al. 1998).

1.4.3.1 Klinisch-neurologische Untersuchung

Bei einem Verdacht auf einen raumfordernden intrakraniellen Prozess muss eine genaue Erhebung der Anamnese erfolgen. Diese ist bezüglich der zeitlichen und qualitativen Symptomentwicklung, der Anfalls-Charakteristik, des Auftretens von klinischen Hirndruckzeichen und früherer oder aktueller Tumorerkrankungen vom Patienten selbst oder der Angehörigen zu erfragen (Albert et al. 1998).

Die anschließende neurologische Untersuchung beschränkt sich auf die präzise und zielgerichtete Prüfung der entscheidenden Funktionssysteme wie Bewusstseinslage, Hirnnervenfunktion, Motorik, Sensibilität, Reflexstatus, Sprache und zerebellarer Funktionen (Albert et al. 1998).

Eine körperliche Untersuchung und die Erhebung einfacher klinischer Parameter können weiteren Aufschluss über die Art der Tumorerkrankung und über das Ausmaß der intrakraniellen Drucksteigerung geben (Albert et al. 1998).

1.4.3.2 Neurologische und ophthalmologische Zusatzuntersuchungen

EEG:

Ein positives EEG kann diagnostisch entscheidende Hinweise geben, wobei ein normales EEG keine Krankheit ausschließt. Pathologische Veränderungen sind Herdbefunde, Allgemeinveränderungen und Krampfpotentiale. Es wird heutzutage für die Diagnostik von Hirntumoren und Schlaganfällen nachgeordnet verwendet und besitzt eher Bedeutung bei der Behandlung symptomatischer Epilepsien und Tumoren.

Fundoskopie und Gesichtsfeld:

Die Fundoskopie dient der Beurteilung der Sehnervenpapille und kann so wichtige Hinweise über das Vorliegen einer chronischen intrakraniellen Drucksteigerung liefern. Anhand der Bestimmung von Gesichtsfeldeinschränkungen können Rückschlüsse auf die Lokalisation der intrakraniellen Raumforderung gezogen werden (Albert et al. 1998).

Evozierte Potentiale:

Anhand von evozierten Potentialen lassen sich zentrale sensible und sensorische Bahnen durchmessen. Im Rahmen der Diagnostik intrakranieller Raumforderungen sind sie unspezifisch und wenig sensibel. Sie kommen im Bereich des Hirnstammes als frühe akustische Hirnstammpotentiale zum Einsatz. Diese können auch zur Überwachung von Operationen in der hinteren Schädelgrube genutzt werden.

1.4.3.3 Bildgebende Verfahren und instrumentelle Diagnostik

Die **Röntgen-Übersichtsaufnahme** des Schädels wurde weitgehend durch die CT abgelöst. Sie ist nur noch im Rahmen der Diagnostik von Knochenmetastasen von Bedeutung.

Computertomographie:

Die Computertomographie ist vor allem für die Notfallmedizin von Bedeutung, da sie ein schnell durchführbares breit verfügbares Verfahren darstellt. Ebenso kommt sie dann in Betracht, wenn ein Patient nicht durch die MRT untersucht werden kann (z.B. Herzschrittmacher) (Speer und Schumacher 1998, Weller 2005).

Sie stellt die intrakraniellen Strukturen wie graue und weiße Substanz, Liquorräume, Plexus choroideus und pathologische Veränderung durch Hirntumoren, Hirnödem,

Kontusionsherde, Infarkte und Blutungen anatomisch genau dar. Allerdings liegt die Nachweisgrenze pathologischer Strukturen in Abhängigkeit der gewählten Schichtdicke bei etwa einem Zentimeter.

Kleinere Metastasen v.a. in knochenahnen Randstrukturen des Gehirns und im Bereich der hinteren Schädelgrube können so der nativen Computertomographie entgehen (Mennel et al. 2004).

Aufgrund des geringen Weichteilkontrastes der CT die Gabe von Kontrastmittel entscheidend. Durch die Störung der Bluthirnschranke im Bereich der Metastase kommt zu einer Anreicherung von Kontrastmittel (Enhancement) und zentrale Nekrosen stellen sich häufig ring- oder girlandenförmig dar (Speer und Schumacher 1998).

Magnetresonanztomographie:

Die MRT weist eine außerordentlich große Empfindlichkeit gegenüber abnormen Gewebsveränderungen aus und liefert Sequenzen hoher Detail- und Kontrastaufösungen mit und ohne Kontrastmittel bei Metastasen im gesamten ZNS (Speer und Schumacher 1998). Da sie durch die bessere Weichteildifferenzierung, v.a. nach Gabe von Kontrastmittel eine höhere Sensitivität als die CT aufweist, ist sie vor allem für die Suche nach kleinen und in der hinteren Schädelgrube gelegenen Metastasen geeignet (Seute et al. 2008). Ebenso ist eine Größenbestimmung der Metastasen nach Kontrastmittellgabe möglich, da aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke im Bereich der Metastase Ödem und Metastasengewebe voneinander differenziert werden können (Speer und Schumacher 1998). Somit spielt sie auch eine entscheidende Rolle in der Therapieplanung und in der Verlaufskontrolle.

Angiographie:

Auch die Angiographie wurde durch bildgebende Verfahren weitgehend verdrängt (Albert et al.1998) und wird heute oft nur noch zur unmittelbaren OP-Vorbereitung z.B. zur Embolisation stark vaskularisierter Tumoren, zur Darstellung der Lagebeziehungen und hämodynamische Reserven v.a. bei Meningeomen und Schädelbasistumoren angewandt (Poeck und Hacke 1998).

1.4.3.4 Biopsie

Die Biopsie ist indiziert bei Verdacht auf einen Tumor mit primärer Bestrahlungsindikation wie z.B. bei einem Lymphom oder einer Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber nicht-tumorösen Läsionen (Hirnabszess, Enzephalitis) oder aber zur Absicherung

alternativer Therapieentscheidungen bei Hirntumoren, die nach Lage, Größe und Anzahl nicht komplett operabel zu sein scheinen (Albert et al. 1998, Poeck und Hacke 1998).

Durch computertomographisch oder magnetresonanztomographisch gesteuerte Biopsiemethoden können mit hoher Präzision Gewebeproben entnommen werden. Diese Gewebeproben sollten eine repräsentative histopathologische Aussage ermöglichen (Albert et al. 1998, Poeck und Hacke 1998).

1.5 Intrakranielle Metastasen

1.5.1 Epidemiologie intrakranieller Metastasen

Die Häufigkeit von Hirnmetastasen wird sehr unterschiedlich angegeben. Die meisten Studien geben eine Inzidenz für Hirnmetastasen an, die im Bereich primärer Hirntumore liegt (Winking et al. 2002). So schätzt man die Inzidenz von Metastasen auf 6-8/ 100 000 und Jahr (Poeck et Hacke 1998) und geht für die USA von ca. 170 000 Neuerkrankungen pro Jahr und 65 000 Todesfällen mit symptomatisch gewordenen Hirnmetastasen pro Jahr aus (Boring et al. 1991, Cairncross und Posner 1983). Das bedeutet, dass sich bei ca. 20% aller Tumorpatienten in ihrem Krankheitsverlauf eine Hirnmetastase findet (Flentje und Oppitz 1998). Autopsien zeigen sogar, dass Metastasen noch häufiger sind (Walker et al. 1985). In diesen wird von einem Auftreten von 45% Hirnmetastasen bei Malignompatienten berichtet (Flentje und Oppitz 1998, Sawaya et al.1994).

1.5.2 Metastasenhistologie

Die häufigsten Tumoren, die ins Gehirn metastasieren sind Tumoren der Lunge, der Mamma, der Niere, des Gastrointestinaltraktes und maligne Melanome (Berlit und Gänshirt 1985, Mennel 1998). Diese Relationen sind im Wesentlichen abhängig von der Häufigkeit der Primärtumoren in der Bevölkerung und weniger abhängig von der Metastasierungstendenz des Primärtumors (Berlit und Gänshirt 1985).

Es lässt sich jedoch beobachten, dass Bronchialkarzinome eine Metastasierungsrate von ca. 50 %, Mammakarzinome von etwa 40 % und Harnwegstumore von etwa 20 % ins Hirn aufweisen (Mennel 1998).

In Tabelle 1-2 sind verschiedene Metastasierungshäufigkeiten aus der Literatur aufgeführt.

Tabelle 1-2 Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Primärtumore

	Berlit 1985	Mennel 1998	Patchell 1995
Bronchial-Ca	26,6 %	48,2 %	64 %
Mamma-Ca	19,5 %	10,9 %	14 %
Melanom	7,7 %	5,4 %	4 %
Nierenzell-Ca	5,7 %	5,1 %	k. A.
Gastrointestinales Ca	8,8 %	6,8 %	3 %
Urogenitales Ca	4,3 %	k. A.	2 %
sonstige	9,8 %	12,8 %	5 %
undifferenziert	17,6 %	k.A.	8 %
Gesamt	100 %	100 %	100 %

1.5.3 Staging bei Metastasen

Das Staging bei Metastasen umfasst vor allem eine Röntgenuntersuchung des Thorax, ein Abdomensonogramm, eine Skelettszintigraphie sowie ein Abdomen- und/oder Thorax-CT. Wichtig ist dies zum einen für die weitere Therapieplanung und zum anderen auch für die Bestimmung des Ausmaßes der Tumorerkrankung.

1.5.4 MRT-Diagnostik bei Hirnmetastasen

Die MRT ist der CT bei der Diagnostik von Metastasen im ZNS aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität (Sawaya 1999) eindeutig überlegen und ist daher als Untersuchungsverfahren der ersten Wahl anerkannt (Balderiaux und Lemort 1992, Sartor 1992, Sze et al. 1990). Gelegentlich kann bei einem positiven MRT-Befund eine ergänzende CT zum Nachweis ossärer Destruktionen oder intratumoraler Verkalkungen sinnvoll sein (Speer und Schumacher 1998).

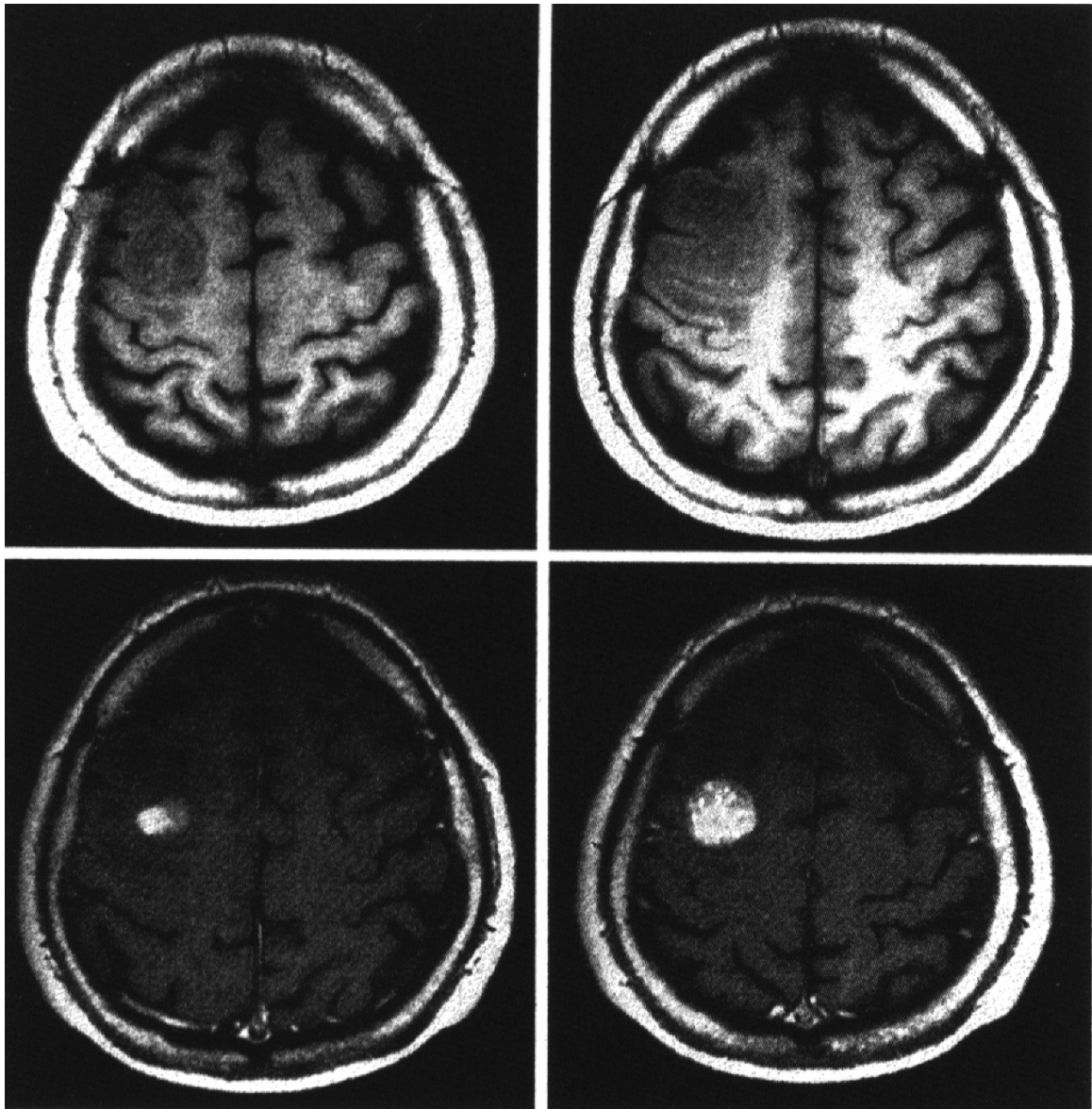
Auch, wenn es prinzipiell nicht möglich ist, allein auf neuroradiologische Befunde zerebrale Läsionen eindeutig als Metastasen zu charakterisieren, so gibt es doch einige Charakteristika, die den Verdacht auf zerebrale Filiae lenken oder einen Verdacht verstärken (Speer und Schumacher 1998).

Metastasen imponieren als multiple, gegen die Umgebung scharf demarkierte, häufig sphärische Raumforderungen mit perifokalem Ödem und kräftigem Enhancement nach Kontrastmittelgabe (Speer und Schumacher 1998). Siehe dazu auch Abbildung 1-2. Die Filiae können in sämtlichen Abschnitten des ZNS auftreten. Zu den bevorzugten

Lokalisationen gehören die supratentoriellen Hirnabschnitte und hier v.a. die Rinden-Mark-Grenze (Sartor 1992).

Letztlich aber handelt es sich um eine histologische Diagnose, die nur durch Biopsie geklärt werden kann (Speer und Schumacher 1998).

Abbildung 1-2 T1-gewichtete MRT bei rechts frontaler Metastase. Nach i.v. Kontrastmittelapplikation kräftige Anreicherung der Metastase aufgrund gestörter Blut-Hirn-Schranke (Bilder untere Reihe) [Speer und Schumacher 1998]



1.5.5 Differentialdiagnose

Die wichtigste differentialdiagnostische Überlegung ist die, ob es sich um eine Metastase oder um einen hirneigenen malignen Tumor handelt.

Weiterhin kommen das primäre zerebrale Lymphom, anämische oder hämorrhagische Insulte, Hirnabszesse und Granulome spezifischer, parasitärer oder mykotischer Genese in Betracht.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom muss neben einer möglichen Metastase auch an ein Meningeom gedacht werden, da bei diesen Patientinnen überdurchschnittlich häufig Meningeome diagnostiziert werden (Albert et al. 1998).

Bei Veränderungen im Bereich des Schädeldaches kann es sich neben Metastasen auch um eosinophile Granulome und benigne sowie maligne Knochenprozesse handeln.

Sind die Meningen befallen, muss eine bakterielle oder aseptische Meningitis ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnostische Überlegungen müssen außerdem berücksichtigen, dass bei ca. 15% aller Patienten mit einem malignen Tumorleiden zeitgleich oder zeitverschieden multiple Primärtumoren auftreten können. Tritt bei Patienten mit einem bekannten Malignom nun eine intrakranielle Raumforderung auf, bestehen drei verschiedene Deutungsmöglichkeiten: Zum einen kann es sich um die Metastase des bekannten Malignoms, zum zweiten um die Metastase eines bislang unbekanntes Zweitmalignoms oder aber auch drittens um einen malignen hirneigenen Tumor handeln (Albert et al. 1998).

1.6 Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Unter einer Metastase eines unbekanntes Primärtumors versteht man ein histologisch oder zytologisch gesichertes Malignom, wobei der Primärtumor am Ort der Biopsie ausgeschlossen oder sehr unwahrscheinlich ist und die übliche erste Abklärung keinen Hinweis für seinen Sitz ergeben hat (Jungi und Osterwalder 1990).

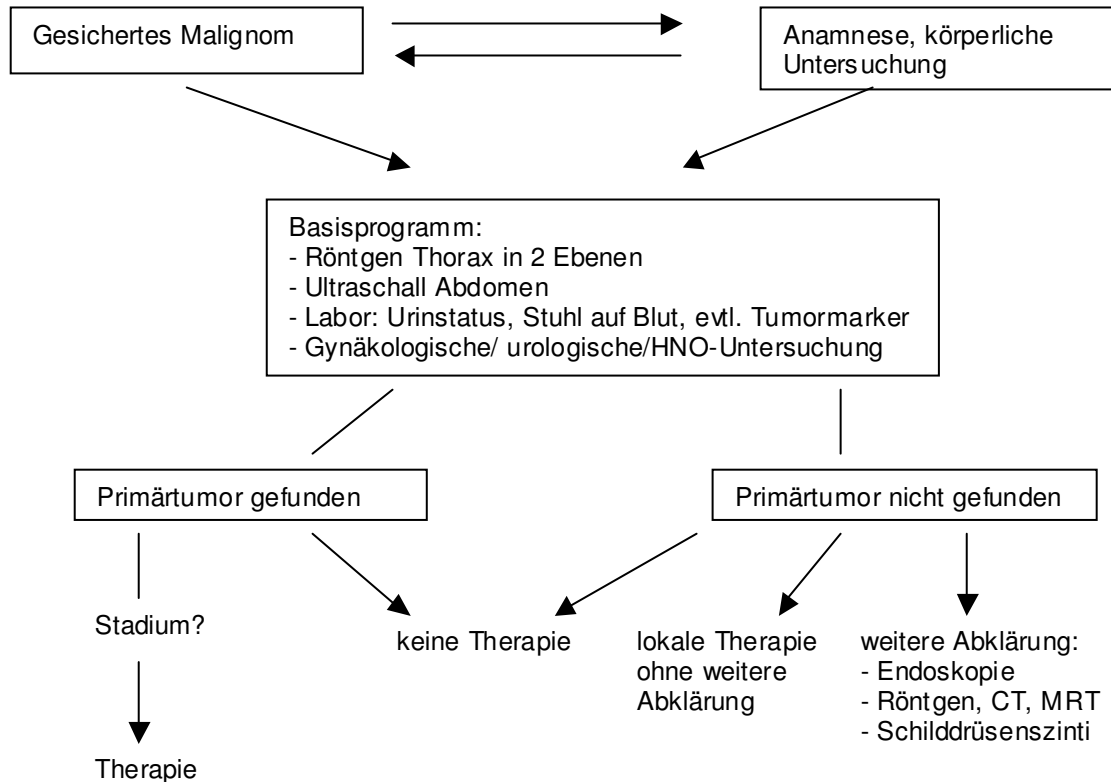
Diese Metastasen bei unbekanntem Primärtumor sind häufig (5-10%) und finden sich vor allem in Lymphknoten, Lunge und Skelett (Jungi und Osterwalder 1990).

Oft können sie als Ursache einer akut aufgetretenen neurologischen Symptomatik in CT oder MRT nachgewiesen werden, obwohl bislang kein Tumorleiden bekannt ist (Eapen et al. 1988, Poeck und Hacke 1998). In der Literatur findet man Angaben darüber, dass bei einem Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen der Primärtumor nicht bekannt ist und dass sich diese Metastase als Erstmanifestation des Primärtumors darstellt (Yardeni et al. 1984, Zimm et al. 1981).

Da Metastasen häufig schnell wachsen, sollte in kurzer Zeit eine umfassende Tumorsuche durchgeführt werden.

Vor allem Röntgen und CT des Thorax sind sehr hilfreich bei der Diagnose bisher unbekannter Primärtumore, da die Bronchialkarzinome die Gruppe der häufigsten Primärtumore darstellen (Van de Pol et al. 1996).

Abbildung 1-3 Vorschlag zur Abklärung von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor [Jungi und Osterwalder 1990]



Bei der weiteren Diagnostik ist es wichtig darauf zu achten, welche Untersuchungen am raschesten, sichersten und schonendsten zum Ziel führen und welche therapeutischen Konsequenzen sich daraus ergeben, wenn der Primärtumor gefunden wird (Jungi und Osterwalder 1990).

In Abbildung 1-3 ist ein Vorschlag zur Abklärung von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor dargestellt.

Eine weitere wichtige Rolle in der Diagnostik des Primärtumors spielt die histologische, zytologische und immunhistochemische Untersuchung des Metastasengewebes. So können immunhistochemische Analysen von Differenzierungsmarkern wertvolle Informationen zur Art und Lokalisation des Primärtumors liefern (Flensberg und Reifenberger 2000, Kaufmann und Dietel 1997).

Analysen von Lymphknotenmetastasen haben gezeigt, dass in mehr als einem Drittel der Fälle die Verdachtsdiagnosen der Pathologen bezüglich des Ursprungs und der Dignität des Tumors aufgrund der angewendeten verschiedenen Untersuchungsverfahren richtig

waren (Staub et al. 1982). Dieses wiederum ermöglicht eine gezielte Primärtumorsuche und eröffnet bereits Therapieoptionen auch ohne den eigentlichen Primarius.

Anhand der histologischen Untersuchungen wurden vor allem Primärtumoren mit Ursprung in der Lunge (72%- 54,8%) gefunden, gefolgt von einer weitaus geringeren Anzahl an Mamma-Karzinomen (4,2%- 2,7%), Melanomen (2,7%-1,4%) und Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt (1,4%). 38,4%- 25% der Primärtumoren blieb unbekannt (Debevec 1990, Van de Pol et al. 1996).

Insgesamt haben Patienten mit Hirnmetastasen eines unbekanntes Primärtumors eine schlechte Prognose (Nguyen et al.1998). Die mediane Überlebenszeit wird zwischen 13,4 (Nguyen et al. 1998) und 4,6 Monaten (Hamann et al.1993) angegeben.

1.7 Therapieformen der intrakraniellen Metastasen

Ohne Therapie führen Hirnmetastasen infolge der tumor- und ödembedingten intrakraniellen Raumforderung innerhalb weniger Wochen nach klinischer Manifestation zu einem deutlichen Verlust von Lebensqualität (Fuller et al. 1992), zur progredienten zerebralen Funktionsverschlechterung, Bewusstseinsbeeinträchtigung und schließlich zum Tode durch Einklemmung (Albert et al. 1998).

Von daher ist eine schnelles, aktives therapeutisches Vorgehen indiziert (Albert et al. 1998, De Angelis 1994), vor allem dann, wenn das Gehirn den einzigen Metastasierungsort darstellt und wenn der Primärtumor als kontrollierbar erscheint.

Es stehen zahlreiche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die oft untereinander kombiniert werden.

In der Literatur werden zahlreiche Kriterien zur Festlegung der geeignetsten Therapie genannt.

Zu den wichtigsten Kriterien gehören:

- neurologischer Status des Patienten (Cairncross et al. 1980, Kim und Bernstein 1996, Sawaya et al. 1994, West et al. 1980)
- Lokalisation und Anzahl der Hirnmetastasen (Albert et al. 1998, Cappuzzo et al. 2000, Kim und Bernstein 1996, Noordijk et al. 1994, Sawaya et al. 1994, Weller 2003)
- Stadium des primären Tumorleidens und dessen Kontrollierbarkeit (Albert et al. 1998, Cappuzzo et al. 2000, Galicich und Arbit 1990, Wick et al. 1992)
- Compliance des Patienten (Cappuzzo et al. 2000)

- Histologische Klassifikation – bekannt?, strahlensensibel-, resistent (Albert et al.1998)

Die Art der Therapie sollte in jedem Einzelfall individuell entschieden werden. Gerade bei Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung, bei welchen innerhalb von wenigen Wochen ein schnell progredientes Metastasierungsgeschehen in mehreren Organen aufgetreten ist sollte in der Regel eine symptomatische medikamentöse Therapie erfolgen (Mennel et al. 2002, Ransohoff und Smith 1995, Sawaya et al. 1994).

Haben die Patienten dagegen eine Überlebenszeit von über 3-4 Monaten und geht man davon aus, dass der Metastasierungsstatus stabil ist, können auch neben der symptomatischen medikamentösen Therapie aggressive Therapien zum Beispiel in Form einer operativen Metastasenresektion, einer radiochirurgischen Intervention, einer Radio- oder Chemotherapie in Betracht gezogen werden (Sawaya et al.1994, Mennel et al. 2002). Aufgrund der Tatsache, dass metastasierte Tumoren in der Regel nicht endgültig heilbar sind, sollte die Wahl der Therapie vor allem eine effektive Behandlung von Symptomen darstellen, da dadurch im Falle eines Ansprechens eine Besserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens möglich ist.

1.7.1 Therapieoptionen bei singulären und multiplen cerebralen Metastasen

Ein wichtiger Punkt bei der Entscheidungsfindung der geeigneten Therapieform ist die Anzahl der cerebralen Metastasen.

Liegt eine singuläre Hirnmetastase vor sollte das operative Vorgehen oder die Radiochirurgie die Therapie der Wahl sein, sofern die extrazerebrale Metastasierung nicht progredient ist und der Tumor an einer gut zugänglichen Stelle lokalisiert ist (Mennel et al. 2002, Schackert 2005). Für Metastasen in schwer zugänglichen Bereichen kommt die Radiochirurgie in Betracht (Schackert 2005).

Eine postoperativen Strahlentherapie kommt oft als adjuvante Therapie zum Einsatz, wird jedoch kontrovers diskutiert, da sie zwar die lokale Tumorkontrolle im Gehirn verbessert, aber die mediane Überlebenszeit nicht verbessert (Patchell et al. 1998, Weller 2003).

Das therapeutische Vorgehen bei multiplen cerebralen Metastasen stellt sich vielgestaltiger dar und es lässt sich schwieriger eine adäquate Therapie anwenden (Schackert 2005).

Befindet sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand (KI >70%), besteht eine stabile extrazerebrale Metastasierung und liegen die Metastasen an gut zugänglichen Stellen oder sind die Metastasen durch Hirnstammkompression oder Verschlußhydrocephalus

verlaufsbestimmend kann eine operative Entfernung durchaus in Betracht gezogen werden (Mennel et al. 2002, Schackert 2005).

Für die Entscheidung zur radiochirurgischen Therapie sollte die Metastasengröße 3 cm im Durchschnitt nicht überschreiten, kommt allerdings auch bei Metastasen an schwer zugänglichen Regionen in Frage (Schackert 2005).

Oft befinden sich die Patienten mit multiplen cerebralen Metastasen in einem schlechten Allgemeinzustand und der Primärtumor zeigt eine deutliche periphere Progression. In diesen Fällen ist oft nur eine Strahlentherapie als Primärtherapie möglich (Weller 2003).

Ebenso stellt sich noch die Frage der Therapie des Hirnmetastasenrezidivs. Prinzipiell gelten die gleichen Therapiemöglichkeiten wie bei der primären intrakraniellen Filialisierung (Albert et al. 1998, Weller 2005). Jedoch wird bei der Wahl der Therapie die körperliche Verfassung der Patienten und die Gesamtprognose bei systemischem Progress höher eingestuft als bei der Primärmanifestation der zerebralen Metastasierung (Albert et al. 1998, Weller 2005).

Als Entscheidungskriterien für eine operative Therapie gelten, dass die Resektion der ersten cerebralen Metastase mindestens 4 Monate zurückliegt, der Karnofski-Index mindestens einen Wert von 60 aufweist und dass der Patient nicht älter als 70 Jahre ist (Schackert 2005). Eine postoperative Strahlentherapie kommt ebenfalls in Betracht und sollte in ihrer Dosis reduziert werden, es sei denn in der initialen Metastasenbehandlung hatte keine Strahlentherapie stattgefunden (Albert et al. 1998, Weller 2005).

1.7.2 Symptomatische Therapie

Zur sogenannten symptomatischen Therapie gehört vor allem die Therapie des oftmals ausgeprägten perifokalen Begeleitödems, welches durch eine auftretende Hirndrucksymptomatik in Erscheinung tritt, sowie die Therapie der zerebralen Krampfanfälle.

Durch die symptomatische Therapie kann häufig eine deutliche Verbesserung des klinischen Status eines Patienten erreicht werden.

1.7.2.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide werden als erste therapeutische Intervention zur Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen eingesetzt. Kortikosteroide reduzieren dabei nicht die eigentliche Tumormasse sondern das Umgebungsödem, wodurch es zu einer Reduktion der Kompression auf das Gehirn kommt (Albert et al. 1998, De Angelis 1994, Sauer 1984,

Schultze et al. 2000). Der Hirndruck sinkt, eine drohende Einklemmung kann verhindert werden.

Oftmals kommt es schon innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem deutlichen Wirkungseintritt (De Angelis 1994).

Im fortgeschrittenen Stadium des Primärtumorleidens, ohne Indikation zur Operation oder Bestrahlung der Hirnmetastase, kann eine alleinige Kortikoidtherapie die Überlebenszeit noch um mehrere Wochen (Albert et al. 1998) bis hin zu 2 Monaten verlängern (Wen et al. 2007).

Komplikationen der Kortikosteroidtherapie sind unter anderem Diabetes mellitus, Depressionen, Gewichtszunahme und eine Steroidmyopathie.

1.7.2.2 Antikonvulsiva

Als häufigste Antikonvulsiva werden vor allem Phenytoin und Carbamazepin eingesetzt (De Angelis 1994).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Dexamethason den Metabolismus von Phenytoin und Phenobarbital beeinflussen kann, sodass mit steigender Dexamethasondosis die Wirkung von Phenytoin und Phenobarbital geringer wird (Chalk et al. 1984, Haque et al. 1972, Mc Lelland und Jack 1978).

Ebenso kann Phenytoin zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit von Dexamethason führen, indem es die Clearance von Dexamethason erhöht. Daraus ließe sich eine subakut auftretenden neurologische Symptomatik bei Patienten unter gleichzeitiger Phenytoin- und Dexamethasontherapie erklären, welche zum Teil als Progression der Hirnmetastasen fehlgedeutet wird (Chalk et al. 1984, Haque et al. 1972, Mc Lelland et und Jack 1978).

Zu den Nebenwirkungen einer antikonvulsiven Therapie zählen Sedation, Konzentrationsstörungen, Knochenmarksdepression (Carbamazepin), Rheuma und Frozen shoulder (Phenobarbital) (Dellatre et al. 1988, Hoang-Xuan et al. 1989, Taylor und Posner 1989).

1.7.3 Definitive Therapie

Die definitive Therapie umfasst Therapieformen, die der Reduktion der Tumormasse, der Zerstörung des Tumors und der Vorbeugung eines Rezidives dienen. Das Ergebnis der definitiven Therapieformen kann von einer reinen Palliation bis hin zur vollständigen Heilung reichen. Eine Kombination der verschiedenen Therapieformen untereinander und mit einer symptomatischen Therapieform kommt häufig zum Einsatz.

1.7.3.1 Operation

Die operativen Hirnmetastasenentfernung zählt heute zu den Routineeingriffen. Entscheidend zur Planung eines Eingriffes ist vor allem die Frage, ob die zerebrale Metastase von ihrer Lokalisation her erreichbar ist und ob sie resektabel ist (Moser und Johnson 1989).

Eine operative Therapie kommt in Frage, wenn es sich um oberflächlich gelegene, einzelne Metastasen handelt, wenn der Primärtumor unter Therapie kontrolliert ist und somit eine ausreichende Überlebenszeit besteht (Sawaya et al. 1994, Young und Becker 1985).

Auch haben die Entwicklung des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings, welches eine Tumorentfernung mit geringen postoperativen neurologischen Defiziten ermöglicht und des Op-Mikroskops zu einer deutlich verringerten Morbidität und Mortalität geführt (Sawaya 1999).

Es sind jedoch weniger als 25% der Patienten mit bekannten Hirnmetastasen geeignete Kandidaten für eine operative Therapie (Herrmann 1998). Meistens liegt es an einer bereits disseminierten Grunderkrankung und der oftmals damit verbundenen Unkontrollierbarkeit des Primärtumors (Herrmann 1998) oder an den multiplen intracerebralen Metastasen.

Kommt die Operation als Therapie in Frage, ist das Ziel der operativen Hirnmetastasenentfernung zum einen eine Verbesserung der neurologischen Funktion durch oftmals Beseitigung einer vital bedrohlichen Raumforderung (Albert 1998, Sawaya et al. 1994, Young und Becker 1985) und damit auch eine Verlängerung der Überlebenszeit mit einem verbesserten Allgemeinzustand (Herrmann 1998, Kim und Bernstein 1996, Posner 1990, Ransohoff und Smith 1995). Zum anderen dient die Operation der Histologiegewinnung sowie bei Patienten mit solitären Metastasen und einem therapeutisch kontrollierten Primärtumor sicher auch der Palliation (Albert et al. 1998, Noordijk et al. 1994, Sawaya et al. 1994, Stevens et al. 1992).

Eine günstige Überlebensprognose haben vor allem Patienten mit einem Karnofski-Index zwischen 70 und 100, einem entfernten bzw. behandelten Primärtumor, einem Alter unter 60 Jahren und dem Vorhandensein von nur einer singulären Hirnmetastase.

Auch die Resektion von mehreren Metastasen in einer Sitzung ist möglich, wenn diese gut zugänglich sind (Sawaya et al. 1994, Young und Becker 1985) und sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Metastasen eine lebensbedrohliche Größe erreicht haben (Sawaya et al. 1994). In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten nach operativer

Entfernung multipler Metastasen ähnliche Prognosen bezüglich ihrer Überlebenszeit und ihres neurologischen Status aufweisen, wie Patienten nach operativer Resektion einer Singulärmetastase (Kim und Bernstein 1996, Sawaya 1999).

Die Op-Indikation sollte bei Patienten mit einem unkontrollierten Primärtumor und einer damit verbundenen ungünstigen Überlebensprognose nur zögerlich gestellt werden (Albert et al. 1998).

Die Überlebenszeit nach operativer Hirnmetastasenentfernung einer Hirnmetastase wird mit 10-14 Monaten angegeben (Bindal et al. 1993, Ferrara et al. 1990, Patchell 1991). Diese ist vor allem von der peripheren Tumorausbreitung abhängig, da die Patienten zumeist nicht an der cerebralen Metastasierung versterben.

1.7.3.2 Strahlentherapie

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlen im Bereich therapeutischer Dosen ist vor allem die Inaktivierung von Zellen (Flentje und Oppitz 1998). Die geschieht vor allem durch die Proliferationshemmung der Tumorzellen (Lindner und Kneschaurek 1996). Die Strahlentherapie kann daher bei Tumoren mit geringer Proliferation und langer Zellzyklusdauer eine spätere Wirkung zeigen (Lindner und Kneschaurek 1996).

Die Strahlensensibilität ist aus diesem Grunde abhängig von der Zellzykluszeit, der Größe der Wachstumsfraktion, der Zahl der zu inaktivierenden Zellen, dem Anteil hypoxischer Zellen, der Qualität des umgebenden Gewebes sowie der Fähigkeit der Zellen zur Reoxygenierung und Repopulation (Flentje und Oppitz 1998, Lindner und Kneschaurek 1996).

Die fraktionierte Strahlentherapie kommt am häufigsten zur Anwendung, da bei dieser eine wiederholte Bestrahlung mit niedrigen Einzeldosen über eine längere Zeit erfolgt und somit kritisches Normalgewebe z.B. in Lunge, Herz, Niere, Gehirn oder Rückenmark eine bessere Erholung von der Strahlentherapie zeigt als das Tumorgewebe (Flentje und Oppitz 1998, Lindner und Kneschaurek 1996).

Die Strahlentherapie stellt eine effektive Palliativmaßnahme dar, da ca. 80% der symptomatische Patienten ein initiales Ansprechen auf die Therapie zeigen und so durch sie die Lebenserwartung verlängert und die Lebensqualität verbessert werden kann (Flentje und Oppitz 1998, Schultze et al. 2000, West et al. 1980). Sie wird häufig bei Patienten mit nicht kontrollierter extrazerebraler Tumorerkrankung angewandt, da die Therapie kurz und auch wenig belastend ist (Flentje und Oppitz 1998, West et al. 1980) und Patienten mit kurzer Lebenserwartung zumindest für einen begrenzten Zeitraum in ein nicht durch die

neurologischen Symptome bestimmtes Leben zurückkehren können (Cairncross et al. 1980).

Bis zu 80% der Patienten mit Kopfschmerzen, Hirndrucksteigerung und Krampfanfällen zeigen nach Strahlentherapie einen Rückgang der Symptomatik (Flentje und Oppitz 1998, Schultze et al. 2000, Sneed et al. 1996). 30% der Patienten mit neurologischen Symptomen wie Lähmungen sprechen ebenfalls auf die Strahlentherapie an (Flentje und Oppitz 1998).

Die mediane Überlebenszeit nach Ganzhirnbestrahlung wird zwischen 4-5 Monaten (Flentje und Oppitz 1998) und 3-6 Monaten (Cairncross et al. 1980, West et al. 1980) angegeben. Den hauptsächlichsten Einfluss auf das Überleben hat jedoch die extrakranielle Tumormanifestation, da die Patienten vor allem an den systemischen Folgen der Tumorerkrankung versterben (Cairncross et al. 1980, De Angelis et al. 1989). In 52 % der Patienten mit Hirnmetastasen unter 0,5 ccm zeigte sich eine komplette Remission nach einer Bestrahlung mit einer Dosis von 30 Gy (Flentje und Oppitz 1998).

Zu den akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie zählen Kopfschmerzen, Übelkeit und eine Steigerung des Hirndrucks, welche oft nach den ersten Behandlungstagen auftreten und von der Höhe der Einzeldosis abhängig sind (Flentje und Oppitz 1998, Lindner und Kneschaurek 1996). Sie spielen jedoch erst ab einer Dosis von über 7,5 Gy eine Rolle. Durch Kortikosteroide lässt sich der Rückgang der neurologischen Symptome beschleunigen (Flentje und Oppitz 1998).

Zu den charakteristischen Strahlenfolgen am ZNS, die ca. 2-3- Monaten nach Bestrahlung auftreten, zählen eine vorübergehende Demyelinisierung, eine umschriebene Strahlennekrose sowie eine diffuse Leukencephalopathie (Flentje und Oppitz 1998). Die Inzidenz einer Strahlennekrose bei lokalen Bestrahlungsdosen und konventioneller Fraktionierung um 60 Gy liegt allerdings bei unter 5 % (Komaki et al. 1996). Die symptomatische Leukencephalopathie tritt nach Ganzhirnbestrahlungen mit Bestrahlungsdosen von 50 Gy auf und ist vor allem durch die veränderte Mikrozirkulation bedingt (van der Kogel 1991).

1.7.3.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird noch nicht routinemäßig zur Therapie von Hirnmetastasen eingesetzt (Kim und Bernstein 1996) und ist bis heute in ihrer Rolle noch nicht klar definiert (Korfel et Thiel 2000).

Aufgrund des falschen Verständnisses der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen der zerebralen Metastasierung kommt es oft zu Vorurteilen bezüglich der Wirksamkeit von Chemotherapie bei Hirnmetastasen (Krausenek 1998).

Beim Befall des Hirnparenchyms durch Metastasen kommt es zum einen durch Tumoremboli oder zum anderen durch spezielle genetische Ausstattung der invadierenden Zellen zur Zerstörung der Bluthirnschranke (De Angelis 1994, Krausenek 1998). Diese hat dann aufgrund der gestörten bzw. aufgehobenen Funktion und aufgrund der neu gebildeten tumoreigenen, fenestrierten Blutgefäße keine Bedeutung mehr. Somit ist das betroffene Gebiet der Hirnmetastase für chemische Substanzen und auch große Moleküle zugänglich (Krausenek 1998).

Von daher ist die wichtigste Eigenschaft eines zur Chemotherapie geeigneten Wirkstoffes nicht die Liquorgängigkeit sondern die Wirkung auf den Primärtumor (Krausenek 1998).

Die Liquorgängigkeit der Chemotherapeutika spielt jedoch im Rahmen der Prophylaxe von Hirnmetastasen und im Stadium der Mikrometastasierung eine entscheidende Rolle, da hier die Bluthirnschranke noch intakt ist (De Angelis 1994, Krausenek 1998).

Werden in diesen Stadien Substanzen verwendet, die nicht liquorgängig sind, lässt sich daraus der Rückgang der Primärtumorerkrankung peripher und die Progression der zerebralen Metastasierung erklären (De Angelis 1994, Lester et al. 1994).

In der Literatur wird vor allem von einer Effektivität der Chemotherapie bei Hirnmetastasen von chemosensitiven Tumoren, wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (Lee et al. 1989), dem Mammakarzinom (Boogerd et al. 1992) und den Keimzelltumoren und Chorionkarzinomen (Rustin et al. 1989) gesprochen (De Angelis 1989, Kim et Bernstein 1996, Krausenek 1998, Sawaya et al. 1994). Ebenso wird beschrieben, dass die Ansprechrate der Metastasen der des Primärtumors entspricht und dass die Chemotherapie der zerebralen Metastasen mit dem selben Regime durchgeführt werden soll wie die des Primärtumors (van den Bent 2003).

Die Ansprechrate der Hirnmetastasen ist bei diesen Tumoren mit der von Metastasen an anderen extrazerebralen Lokalisationen gleichzusetzen (Krausenek 1998, Lee et al. 1989, Rosner et al. 1986, Van den Bent 2003).

Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Chemotherapie sind demnach:

- ein chemosensibler Primärtumor (Cappuzzo et al. 2000, Krausenek 1998)
- die Verfügbarkeit von effizienten Zytostatika (Krausenek 1998)
- ein ausreichender Allgemeinzustand des Patienten (Krausenek 1998)

Zu den Vorteilen einer Chemotherapie gehörten der unverzügliche ambulante Therapiestart, die simultane intra- und extrakranielle Tumorthherapie (De Angelis 1994, Korfel und Thiel 2000) sowie die Möglichkeit beim Nichtgreifen der Therapie das Wechseln der Therapie auf z.B. Strahlentherapie (Magillan et al. 1976).

1.7.3.4 Radiochirurgie

Unter dem Begriff der Radiochirurgie wird eine extrem präzise, hochdosierte (15-20 Gy in einer Fraktion), kleinräumige Bestrahlung verstanden, welche das Skalpell oder den Laser in der Therapie der Hirnmetastasen ersetzt (Alexander et al. 1995, Coffey et al. 1991, De Angelis et al. 1989, Kim et al. 1997, Leoffler und Shrieve 1994, Pirzkall et al. 1992, Winking et al. 2002).

Das Zielvolumen wird durch ein externes Koordinatensystem mittels CT oder MRT stereotaktisch festgelegt (Fuller et al. 1992, Maesawa et al. 2000, Pirzkall et al. 1992). Anhand der bestimmten Daten kann die Dosisplanung erfolgen (Maesawa et al. 2000).

Während der Therapie mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-knife wird der Patient durch ein spezielles Halterungssystem sehr exakt gelagert, um die Zielpunktabweichung unter einem Millimeter zu halten (Kim et al. 1997, Pirzkall et al. 1992).

Vor allem Hirnmetastasen sind für eine Therapie mittels Radiochirurgie geeignet, da sie wegen ihres Kontrastuptakes gut radiologisch darstellbar sind, histologisch eine gut definierte Grenze besitzen und meist sphärisch strukturiert sind (Maesawa et al. 2000, Maor et al. 2000).

In der Praxis wird die Radiochirurgie vor allem bei inoperablen Metastasen, bei bis zu drei Metastasen gleichzeitig und bei Läsionen kleiner als 3 Zentimeter Durchmesser und einem Volumen von weniger als 25 cm³ eingesetzt (Engenhardt et al. 2006, Gross et al. 2000, Pirzkall et al. 1992). Die Größe der Metastasen stellt einen limitierenden Faktor dar, da sich mit ansteigender Metastasengröße die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von radiogenen Komplikationen deutlich erhöht (Engenhardt et al. 2006).

Ziel der Therapie ist auch wie bei den anderen Therapieformen die Reduzierung der neurologischen Symptome und die Verbesserung der klinischen Situation des Patienten (Fuller et al. 1992, Maor et al. 2000).

Die mediane Überlebenszeit nach Radiochirurgie wird mit 7 bis 15 Monate angegeben (Fuller et al. 1992, Maor et al. 2000, Schmid et al. 2002).

Der oftmals limitierende Faktor ist nicht der Progress der zerebralen Metastasierung sondern das Voranscheitern der extrakraniellen Erkrankung (Maor et al. 2000, Pirzkall et al. 1992).

Die Vorteile der Radiochirurgie sind folgende:

- Hohe Zielfeldbestrahlung ohne Schädigung des umgebenden Gewebes (Engenhardt et al. 2006, Fuller et al. 1992, Gross et al. 2002, Kim et al. 1997, Sawaya 1999, Schmid et al. 2000)
- Therapie von Metastasen auch in funktionell inoperablen Regionen möglich (Auchter et al. 1996, Engenhardt et al. 2006, Flickinger et al. 1994, Maor et al. 2000, Pirzkall et al. 1992, Smalley et al. 1992)
- Therapie nicht von der Primärtumorhistologie abhängig (Adler et al. 1992, Engenhardt et al. 1993, Flickinger et al. 1996, Fuller et al. 1992, Kim et al. 1997, Loeffler et al. 1990, Mori et al. 1998)
- Therapie von mehreren Läsionen in unterschiedlichen Regionen in einer Sitzung mit nur geringer Dosisüberlappung (Auchter et al. 1996, Engenhardt et al. 1993, Flickinger et al. 1996, Fuller et al. 1992, Loeffler et al. 1990)
- Die Wahrscheinlichkeit der Tumorbeherrschung entspricht in etwa der einer kompletten neurochirurgischen Exstirpation (Pirzkall et al. 1998)
- Die Wahrscheinlichkeit nicht betroffenes Gewebe bei zuvor bereits erfolgter Ganzhirnbestrahlung zu schädigen ist sehr gering (Fuller et al. 1992, Sawaya 1999)
- Therapie an einem Tag durchführbar, was den Patienten viel Zeit verschafft und wenig Kosten verursacht (Engenhardt et al. 2006, Fuller et al. 1992, Sawaya 1999, Schmid et al. 2000)
- Zur Durchführung ist keine Vollnarkose nötig

Nach einer radiochirurgischen Therapie sollte eine Ganzhirnbestrahlung erfolgen, da auch diese Form der Therapie, ebenso wie die Therapie durch radikale operative Exzision, durch das Risiko des Auftretens von Hirnmetastasen an anderen Lokalisationen limitiert ist (Deutsch et al. 1974, Fuller et al. 1992, Kondziolka et al. 1999, West et al. 1980).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine anschließende Ganzhirnbestrahlung das Auftreten von Metastasen an anderen Lokalisationen deutlich vermindert (Sneed et al. 1999).

Auch Patienten mit Hirnmetastasen von bislang unbekanntem Primärtumoren sind dieser Art der Therapie zugänglich, da die Radiochirurgie von der Primärtumorhistologie nicht abhängig ist (Maesawa et al. 2000).

Nach Erreichen der Kontrolle über die zerebrale Erkrankung sollte die kontinuierliche Suche nach dem Primärtumor erfolgen (Maesawa et al. 2000).

Nach erfolgter Radiochirurgie ist oftmals eine Reduktion oder sogar das Absetzen von Kortikosteroiden möglich, ohne dass es zum erneuten Auftritt von neurologischen Symptomen kommt (Fuller et al. 1992).

Die Komplikationen der Radiochirurgie sind sehr gering. Die Patienten beklagen zum Teil einen vorübergehenden Kopfschmerz nach Abnahme des Kopfgestelles (De Angelis et al. 1989, Fuller et al. 1992), gelegentlich Übelkeit und Erbrechen (Sawaya et al. 1994). Selten kommt es zum Auftreten von Strahlennekrosen (Fuller et al. 1992, Sawaya et al. 1994). Das Strahlennekrosenrisiko steigt jedoch mit der Metastasengröße ab ca. 3 Zentimeter Durchmesser (Engenhart et al. 2006, Sawaya et al. 1994).

1.7.3.5 Kombinationen

Oftmals kombinierte Therapieformen sind operative Entfernung einer Solitärmetastase mit anschließender adjuvanter fraktionierter Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und kontrolliertem Primärtumor sowie die Kombination von Steroiden und Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit multiplen cerebralen Absiedelungen und nur noch geringer Lebenserwartung.

Bei letzterer Kombination ist das Ziel vor allem eine Kurz-Zeit-Palliation mit wenigen neurologischen Symptomen, sodass den Patienten die Rückkehr in ein normales Leben – wenn auch oft nur kurz – ermöglicht werden kann (Dosoretz et al. 1980, Ransohoff et al. 1995, Sawaya et al. 1994).

Bei der ersten Kombination erhofft man eine Heilung sowie eine lokale Tumorkontrolle mit geringer Rezidivbildung, da man eine Eradikation von mikroskopischen Tumoranteilen erhofft (De Angelis et al. 1989).

In der Literatur wird sowohl beschrieben, dass es durch die Kombination von Operation und anschließender Strahlentherapie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit kommt (Bindalo et al. 1996, De Angelis et al. 1989, Sneed et al. 1999) als auch, dass es keinen Unterschied in der Überlebenszeit gibt (Dosoretz et al. 1980, Patchell et al. 1990).

2 Fragestellungen

Ziel der Arbeit ist es verschiedene Faktoren wie Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation, Größe der Hirnmetastase oder postoperative Strahlentherapie auf ihren Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit hin zu überprüfen um aus diesen Ergebnissen weitere Rückschlüsse bezüglich der Vorgehensweisen bei zerebralen Metastasen ziehen zu können.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie groß ist die mediane Überlebenszeit der Patienten nach operativer Hirnmetastasenentfernung?
2. Wie ist die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Primärtumoren?
3. Wie ist die Verteilung der verschiedenen Todesursachen? -> allgemeine Tumorprogredienz, Hirnmetastase, perioperativ (= innerhalb 4 Wo nach OP)
4. Wie groß ist die Latenz zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Metastasenoperation? Gibt es Unterschiede bezüglich der Primärtumorhistologie?
5. Wie ist das Verhältnis der Lebensqualitäten bemessen nach dem Karnofski-Index zu fest definierten Zeitpunkten? -> Zeitpunkte: vor Beginn einer antiödematösen Therapie, zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, nach 9 Monaten und zuletzt feststellbar.
6. Welchen Einfluss haben die Faktoren Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation, Größe und Anzahl der Hirnmetastase/n auf die Überlebenszeit der Patienten?
7. Wie ist die Verteilung der Langzeitüberlebenden (Überlebenszeit > 2 Jahre) in Bezug auf die verschiedenen Primärtumorarten?
8. Wie oft war die Metastasenhistologie bei der Suche nach einem unbekanntem Primärtumor richtungsweisend?
9. Bringt die postoperativ durchgeführte adjuvante fraktionierte Strahlentherapie einen additiven Nutzen in Bezug auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Patienten?

3 Patienten und Methoden

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen die radiologisch vollständige operative Entfernung einer oder mehrerer cerebraler Metastasen in einer Sitzung erfolgte.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die histologische und immunhistochemische Untersuchung des entnommenen Gewebes eindeutig einen primär hirngewebeeigenen Tumor, ein cerebrales Lymphom oder ein cerebral metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom ausschloss.

Ebenso blieben die Daten zu stereotaktischen Biopsien zwecks Histologiegewinnung ohne folgende chirurgische Therapie unberücksichtigt.

3.2 Dokumentation und Auswertung

3.2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfasst den Zeitraum zwischen dem 1.1.1994 und dem 31.12.2000. Sie erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten des Archivs der Neurochirurgischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Giessen, aus histologischen Befunden, aus der bildgebenden Diagnostik und aus schriftlicher und telefonischer Korrespondenz mit den nachbetreuenden Institutionen und Hausärzten der Patienten (Formular siehe Anlage).

3.2.2 Dokumentation

Die erhobenen Daten wurden nach den Kriterien persönliche Daten des Patienten, Angaben zum Primärtumor, Angaben zu der/n Hirnmetastase/n und Angaben zu Rezidiven unterteilt.

Die persönliche Daten des Patienten wurden aufgeteilt in Angaben über das Alter zum Zeitpunkt der Hirnmetastasenoperation, in Angaben zum Geschlecht, zum Karnofski-Index zu fest definierten Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung und in Angaben zum „Überlebensstatus“ mit Angabe der Todesursache. Der Karnofski-Index wurde gewählt, da dadurch reproduzierbare Aussagen mit leichterem Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen gemacht werden können.

Die Datenerfassung zum Primärtumor bezog sich auf dessen Lage, der histologischen Klassifikation und auf die angewendeten Therapieformen: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die Angaben zu den Hirnmetastasen wurden unterteilt in Latenz des Diagnosezeitpunkts der zerebralen Metastasierung zur Primärtumordiagnose, Anzahl der diagnostizierten und Anzahl der operierten Hirnmetastasen, Größe, Lage, postoperative Strahlen- und Chemotherapie.

Die Rezidive wurden in ihrer zeitlichen Latenz zum/r Primärtumor/ Hirnmetastase, ihrer Lage, Größe und ihrer Therapieform erfasst.

3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm **SPSS für Windows**.

Zur Auswertung verwendet wurden Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen, Mittelwertberechnungen und der Student-t-Test für paarige und unpaarige Stichproben. Des weiteren wurde ein Log-Rank-Test mit bis zu 3 Freiheitsgraden durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Hilfestellungen von Herrn W. Pabst, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Giessen.

4 Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Laufe der 6 Jahre wurden 139 Patienten zwischen 24 und 79 Jahren erfasst. 55 Patienten waren weiblich und 84 Patienten waren männlich.

Von diesen 139 Patienten wurden 32 in einem Alter unter 50 Jahren, 40 in einem Alter zwischen 51 und 60 Jahren, 43 in einem Alter zwischen 61 und 70 Jahren und 24 Patienten in einem Alter von über 70 Jahren behandelt. Der Altersgipfel lag somit zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr mit 83 Patienten. Der Altersdurchschnitt insgesamt lag mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren bei 59,04.

4.2 Zahl und Lokalisation der Hirnmetastasen

Insgesamt wurden singuläre Hirnmetastasen (79,1%) häufiger diagnostiziert als multiple (20,9%). Bei 68,4% fanden sich supratentorielle, bei 20,1% infratentorielle und bei 11,5 % diffus verteilte Metastasen.

Die supratentoriellen Metastasen waren mit abnehmender Häufigkeit parietal (25,9%), frontal (20,9%), okzipital (15,8%) und temporal (5,8%) lokalisiert (Tab.4-1).

Tabelle 4-1 Lokalisation der Hirnmetastasen

	Häufigkeit	Prozent
frontal	29	20,9
parietal	36	25,9
temporal	8	5,8
okzipital	22	15,8
cerebellär	28	20,1
diffus	16	11,5
Gesamt	139	100

4.3 Intervall

Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom wiesen ein wesentlich kürzeres Intervall zwischen Primärtumordiagnose und Diagnose einer Hirnmetastase auf als Patienten mit Mamma-, gastrointestinalem Karzinom oder Melanom (Tab. 4-2).

Tabelle 4-2 Intervall bis zur Diagnose einer/mehrerer Hirnmetastase/n

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
nicht-kleinzell. Bronchial-Ca	58	147,71	- 1,50	-392	3205	505,03
Mamma-Ca	13	1824,54	1108,00	347	6575	1712,23
Melanom	10	1640	1605,50	589	2961	679,50
Nierenzell-Ca	15	483,33	358	-22	2489	620,86
Gastrointestinales Ca	18	1284,89	1063,50	0	3084	884,89
Urogenitales Ca	7	438,29	271	-57	1715	601,01
Sonstige	5	1538	1583	469	2627	1026,24

4.4 Primärtumorverteilung

Nach operativer Entfernung der zerebralen Raumforderung erfolgte die histologische Untersuchung des gewonnenen Gewebes im Institut für Neuropathologie der Justus-Liebig-Universität in Giessen.

Aufgrund dieser histologischen Auswertung konnte die folgende Häufigkeitsverteilung für zerebrale Metastasen erstellt werden.

Tabelle 4-3 Herkunft der zerebralen Metastasen nach Primärtumor

	Anzahl		gesamt
	1 Hirnmetastase	mehr als 1 Hirnmetastase	
nicht-kleinzell. Bronchial-Ca	44	14	58
Mamma-Ca	11	2	13
Melanom	10	4	14
Nierenzell-Ca	13	2	15
Gastrointestinales Ca	14	4	18
Urogenitales Ca	6	1	7
sonstige	4	1	5
undifferenziert	8	1	9
Gesamt	110	29	139

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom bildete mit 58 Patienten (41,7%) mehr als ein Drittel aller cerebraler Metastasen. An zweiter Stelle folgte die Gruppe der Metastasen gastrointestinaler Tumoren mit 18 Patienten (12,95%) (Tab.4-3).

Die Verteilung der Primärtumorarten war in der Gruppe der Singulärmetastasen und der multipler Metastasen gleich (Tab.4-3).

4.5 Extrakranielle Metastasierung

Bei 51,1% der Patienten waren extrakranielle Absiedelungen bereits bekannt oder wurden im Rahmen der durchgeführten Diagnostik entdeckt. Häufigste Lokalisationen der extrakraniellen Metastasierung waren Lunge (35,2%), Leber (16,9%) und Lymphknoten (12,6%) (Tab.4-4).

Tabelle 4-4 Lokalisation extrazerebraler Metastasen

	Häufigkeit	Prozent
Wirbelsäule	4	5,6
Lunge	25	35,2
Leber	12	16,9
Lymphknoten	9	12,7
Skelettsystem ohne WS	6	8,5
sonstige	15	21,1
Gesamt	71	100

4.6 Therapie

Von den insgesamt 139 Patienten wurde bei 110 eine zerebrale Singulärmetastase diagnostiziert und diese wurde operativ entfernt. Bei 29 Patienten wurden mehrere Hirnmetastasen diagnostiziert.

58 Patienten (41,7%) wurden postoperativ nachbestrahlt. Bei 45 dieser Patienten erfolgte eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung und bei 8 Patienten erfolgte die Nachbestrahlung der Metastase.

Eine postoperative Chemotherapie erfolgte bei nur 10 Patienten mit einer singulären Hirnmetastase (7,2%).

4.7 Prognose und Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug unabhängig der Differenzierung nach Größe, Anzahl und Therapie der Metastasen, Alter und Todesursache der Patienten 327 Tage (Abb. 4-1).

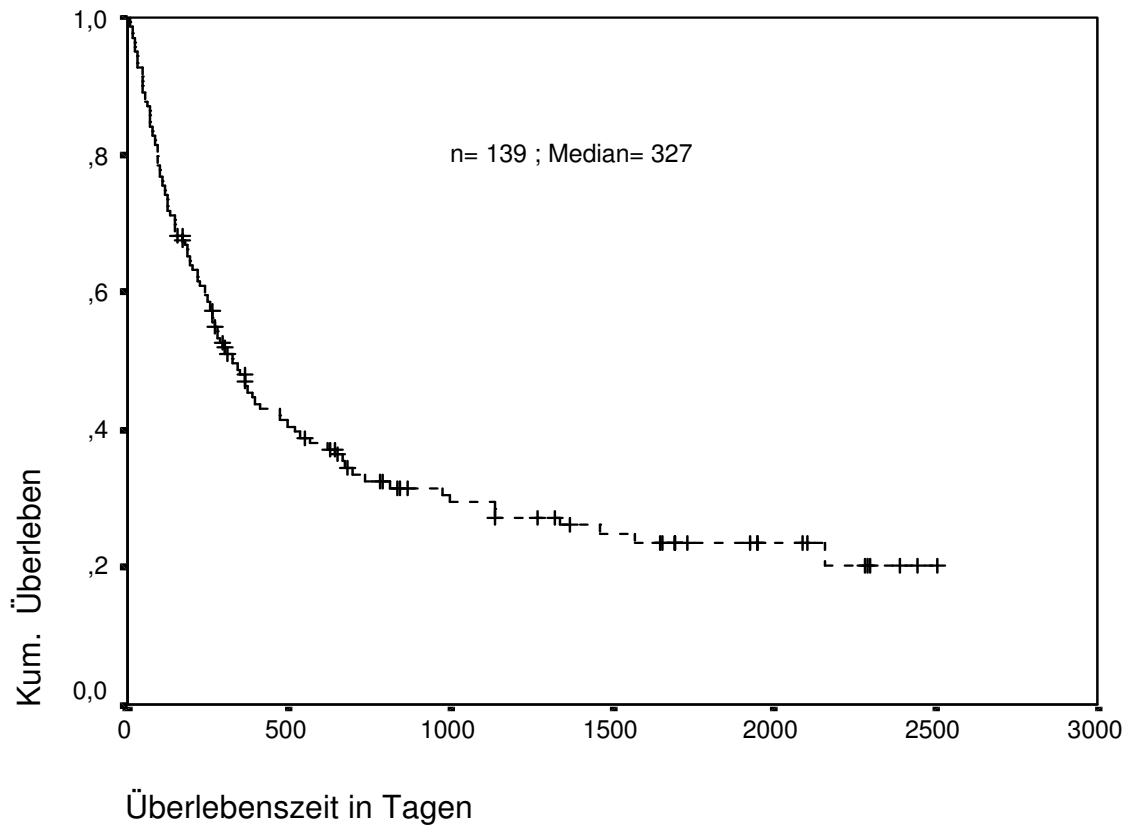


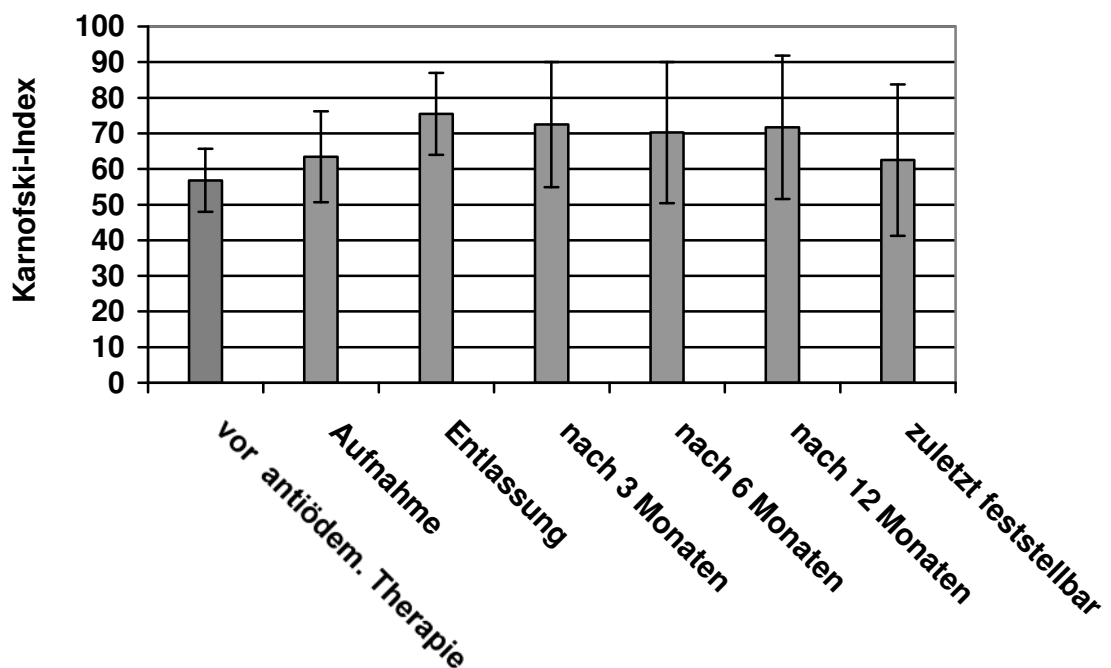
Abbildung 4-1 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

48,9% der Patienten waren zum Abschluss der Datenerhebung an den Folgen der peripheren Tumorausbreitung und 18,0% an den Folgen der zentralen Metastasierung verstorben. 3,6% der Patienten verstarben perioperativ, d.h. innerhalb der ersten 21 postoperativen Tage; 14,4% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung vital. Bei 15,1% der Patienten konnte kein vollständiger Datensatz erhoben und ausgewertet werden (Tab 4-5). Diese unvollständigen Datensätze wurden als LOST (Lost to follow up) bezeichnet.

Tabelle 4-5 Verteilung der Todesursachen

	Häufigkeit	Prozent
Lebt	20	14,4
Perioperativ	5	3,6
Neurologisch	25	18,0
Peripher	68	48,9
LOST	21	15,1
Gesamt	139	100

Ein weiteres Augenmerk galt dem klinischen Zustand der Patienten. In Abbildung 4-2 ist die Einschätzung des klinischen Zustandes der Patienten nach dem Karnofski-Index (Anhang) dargestellt. Die Auswertung berücksichtigt den längsten auswertbaren Zeitraum. Der Ausgangswert befindet sich unter einem Wert von 60. Die antiödematöse Therapie mit Dexamethason führte bereits zu einem Rückgang des peritumoralen Ödems und damit auch zu einer Besserung des klinischen Zustandes der Patienten. Die Patienten profitierten durch die operativen Metastasenentfernung um weitere 10 Punkte. Im weiteren Krankheitsverlauf lag der Wert für den Karnofski-Index um die 70 und fiel abhängig vom Krankheitsverlauf wieder ab.

**Abbildung 4-2** Karnofsky-Index (KI) während Therapie intrazerebraler Metastasen (n=139)

4.7.1 Primärtumorhistologie

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier differenziert nach Primärtumorhistologie zeigte, dass Patientinnen mit Mammakarzinom und einer medianen Überlebenszeit von 668 Tagen eine scheinbar längere Überlebenszeit und Patienten mit Melanometastasen und mit Metastasen eines gastrointestinalen Karzinoms eine kürzere mediane Überlebenszeit aufweisen, als die übrigen Patienten (Tab. 4-6).

Tabelle 4-6 Mediane Überlebenszeit der Patienten differenziert nach Primärtumorhistologie

Primärtumorhistologie	Anzahl	mediane Überlebenszeit
nicht-kleinzell. Bronchial-Ca	58	325
Mamma-Ca	13	668
Melanom	14	149
Nierenzell-Ca	15	302
Gastrointestinales Ca	18	187
Urogenitales Ca	7	287
sonstige	5	1337
undifferenziert	9	368
Gesamt	139	327

Es konnte jedoch statistisch kein signifikanter Einfluss der Primärtumorhistologie auf die mediane Überlebenszeit gefunden werden (Log Rank, $p=0,7497$).

4.7.2 Alter und Überleben

Die Aufteilung der Patienten in die Altersgruppen bis 60 Jahre ($n = 71$) und über 60 Jahre ($n = 68$) ergab keinen signifikanten Unterschied für die Überlebenszeit nach Hirnmetastasenoperation (Log Rank, $p = 0,3248$).

Während der ersten 900 Tage verlief die Überlebenszeitkurve bei der Gruppe der jüngeren Patienten diskret flacher als bei den älteren Patienten. Der Überlebenszeitmedian der unter 60-jährigen Patienten zeigte mit 387 Tagen eine um 118 Tage längere Überlebenszeit nach operativer Hirnmetastasenentfernung als bei den älteren Patienten mit einem Überlebenszeitmedian von 269 Tagen (Abb. 4-3).

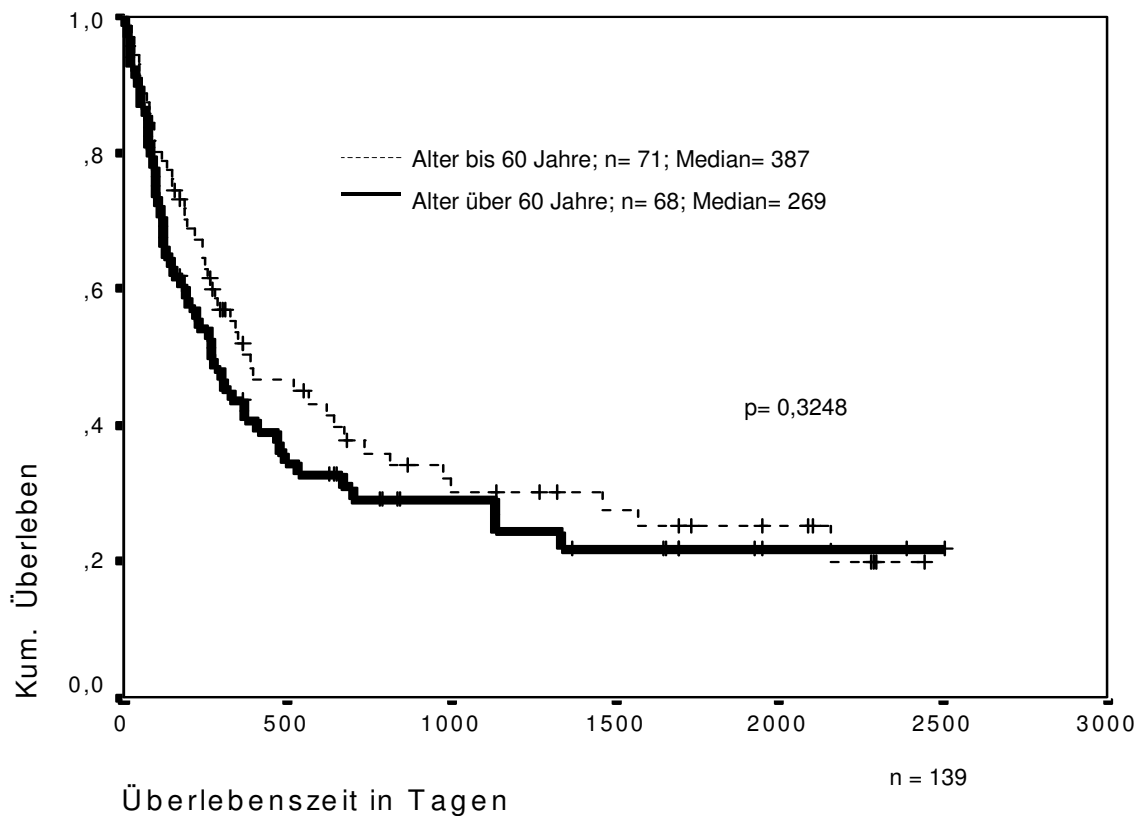


Abbildung 4-3 Überlebenszeitanalyse differenziert nach Alter

4.7.3 Metastasenzahl und Überleben

Insgesamt wurde bei 110 Patienten eine singuläre Metastase diagnostiziert und operativ entfernt. Bei 29 Patienten wurden multiple Hirnmetastasen diagnostiziert. Daraufhin erfolgte bei 18 Patienten die operative Entfernung von einer und bei 11 Patienten die Entfernung von zwei Metastasen. Patienten aus der Gruppe der Singulärmetastase hatten eine mediane Überlebenszeit von 361 Tagen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit mehr als einer Hirnmetastase war mit 266 Tagen 95 Tage kürzer. Da die Kurve der Patienten mit singulären Metastasen flacher verlief, konnte man einen Trend derart beobachten, dass diese Patienten länger überleben als Patienten mit mehreren Metastasen, auch wenn direkt kein signifikanter Einfluss der Metastasenzahl auf die mediane Überlebenszeit festgestellt werden konnte (Abb.4-4).

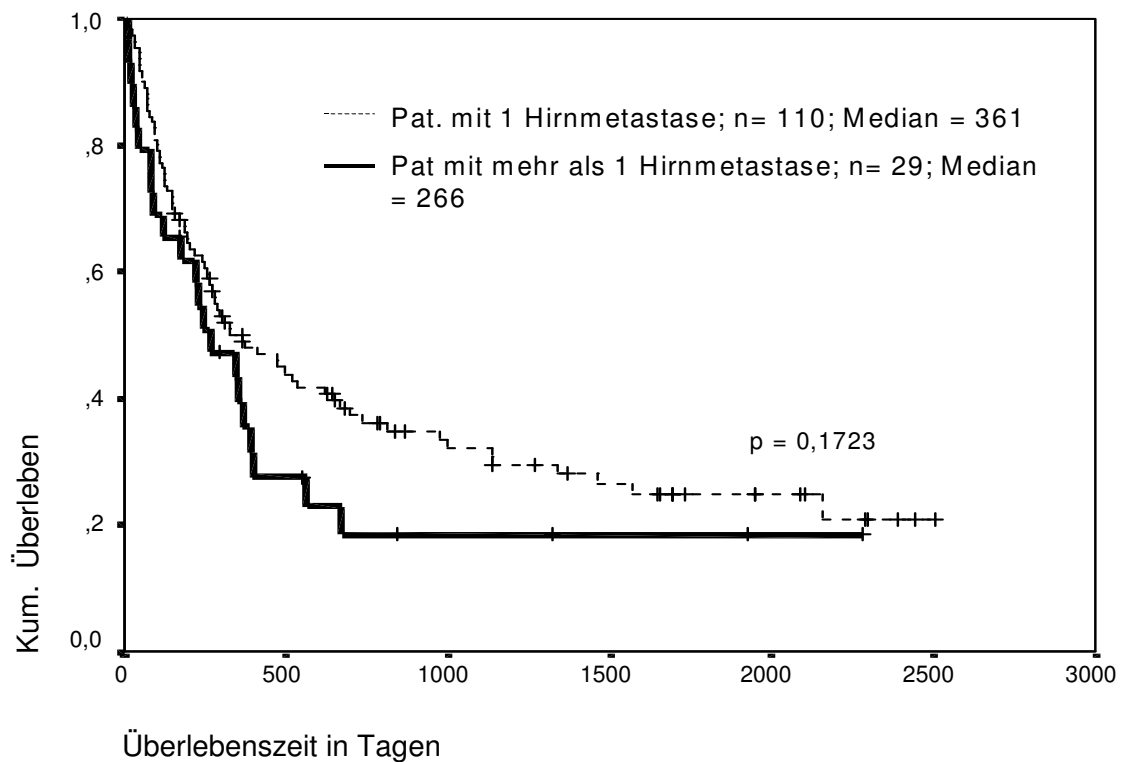


Abbildung 4-4 Überlebenszeitanalyse nach Behandlung intrazerebraler Metastasen, differenziert nach Metastasenzahl (n=139)

Betrachtete man die Verteilung der Todesursachen differenziert nach der Anzahl der zerebralen Metastasen, so konnte man erkennen, dass sich diese weitgehend gleich in beiden Gruppen verteilen. Die häufigste Todesursache in beiden Gruppe war die Folge der peripheren Tumormetastasierung (Tab. 4-7).

Tabelle 4-7 Todesursachen differenziert nach Anzahl der zerebralen Metastasen

	1 Hirnmetastase		mehr als 1 Hirnmetastase	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Lebt	19	17,3	1	3,4
Perioperativ	2	1,8	3	10,3
Neurologisch	20	18,2	5	17,2
Peripher	54	49,1	14	48,3
LOST	15	13,6	6	20,7
Gesamt	110	100	29	100

4.7.4 Metastasengröße und Überleben

Die Größenbeurteilung der zerebralen Metastasen erfolgte anhand von T1-gewichteten MRT Bildern mit Kontrastmittel und anhand der histologischen Auswertung des operativ gewonnenen Materials.

Zur statistischen Auswertung wurden zwei Größengruppen gebildet (bis 3 cm Durchmesser und über 3 cm Durchmesser). Die Gruppe der Patienten mit einem Metastasendurchmesser von bis zu 3 cm (n=75) zeigte eine mediane Überlebenszeit von 325 Tagen und die Gruppe mit einem Metastasendurchmesser von über 3 cm eine mediane Überlebenszeit von 368 Tagen.

Es konnte kein signifikanter Einfluss der Metastasengröße auf die Überlebenszeit der Patienten gefunden werden (Log Rank, $p=0,8041$) (Abb. 4-5).

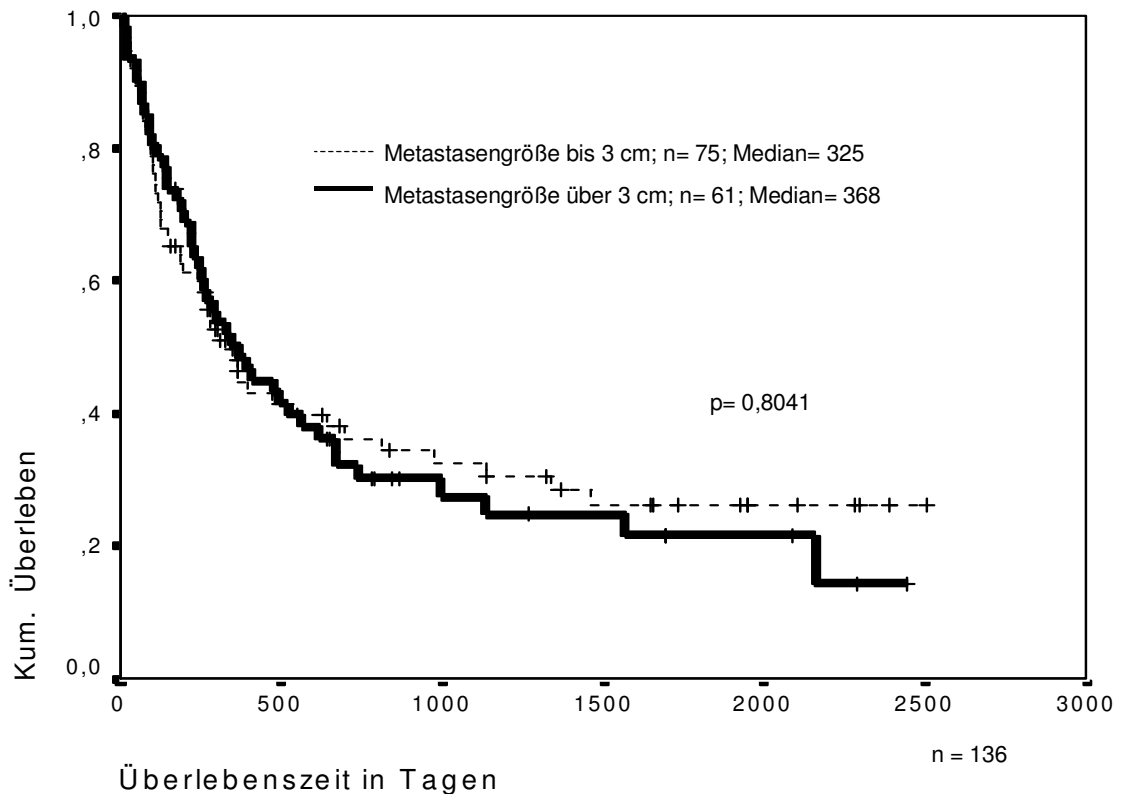


Abbildung 4-5 Überlebenszeitanalyse nach Differenzierung nach Metastasengröße

4.7.5 Bestrahlung und Überleben

Ein besonderer Augenmerk galt der Auswertung der Daten bezüglich postoperativ nachbestrahlter und nichtnachbestrahlter Patienten.

Insgesamt erfolgte bei 58 Patienten eine postoperative Nachbestrahlung. In 45 Fällen wurde eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis

von 21-40 Gray durchgeführt und in 8 Fällen wurde das Operationsgebiet (Metastase) nachbestrahlt.

Tabelle 4-8 Bestrahlungsdosis und Zielgebiet der postoperativen Nachbestrahlung

	Hirnschädel	Metastase	Unbekannt	Gesamt
0 – 20 Gy	1	3		4
21 – 40 Gy	28	1		29
41 – 60 Gy	10	4		14
Unbekannt	6	-	5	11
Gesamt	45	8	5	58

In 5 Fällen konnte nur der Vermerk einer stattgefundenen Nachbestrahlung ohne nähere Angaben in der Krankenakte gefunden werden (Tab. 4-8).

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenszeit postoperativ nachbestrahlter und nicht nachbestrahlter Patienten (Log Rank, $p=0,2981$) (Abb. 4-6).

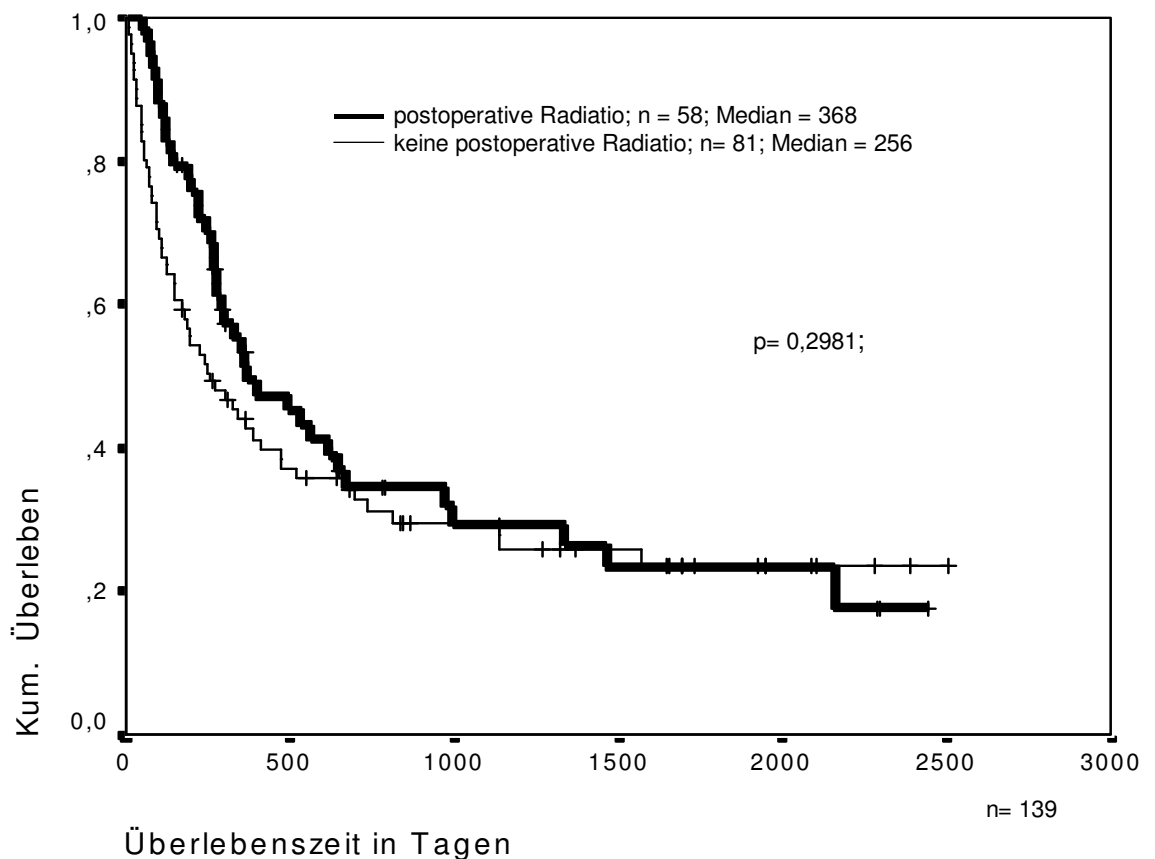


Abbildung 4-6 Überlebenszeitanalyse abhängig von der Indikation zur Bestrahlung

Es wurden zur weiteren statistischen Differenzierung die zwei Subgruppen „Singulärmetastase“ und „mehrere Metastasen“ gebildet.

Betrachtete man die Subgruppe der Singulärmetastasen, so konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten mit und ohne postoperative Ganzhirnbestrahlung festgestellt werden (Log Rank, $p=0,2871$) (Abb. 4-7). Den gleichen Trend zeigte die Subgruppe der multiplen zerebralen Metastasen (Log Rank, $p=0,25$).

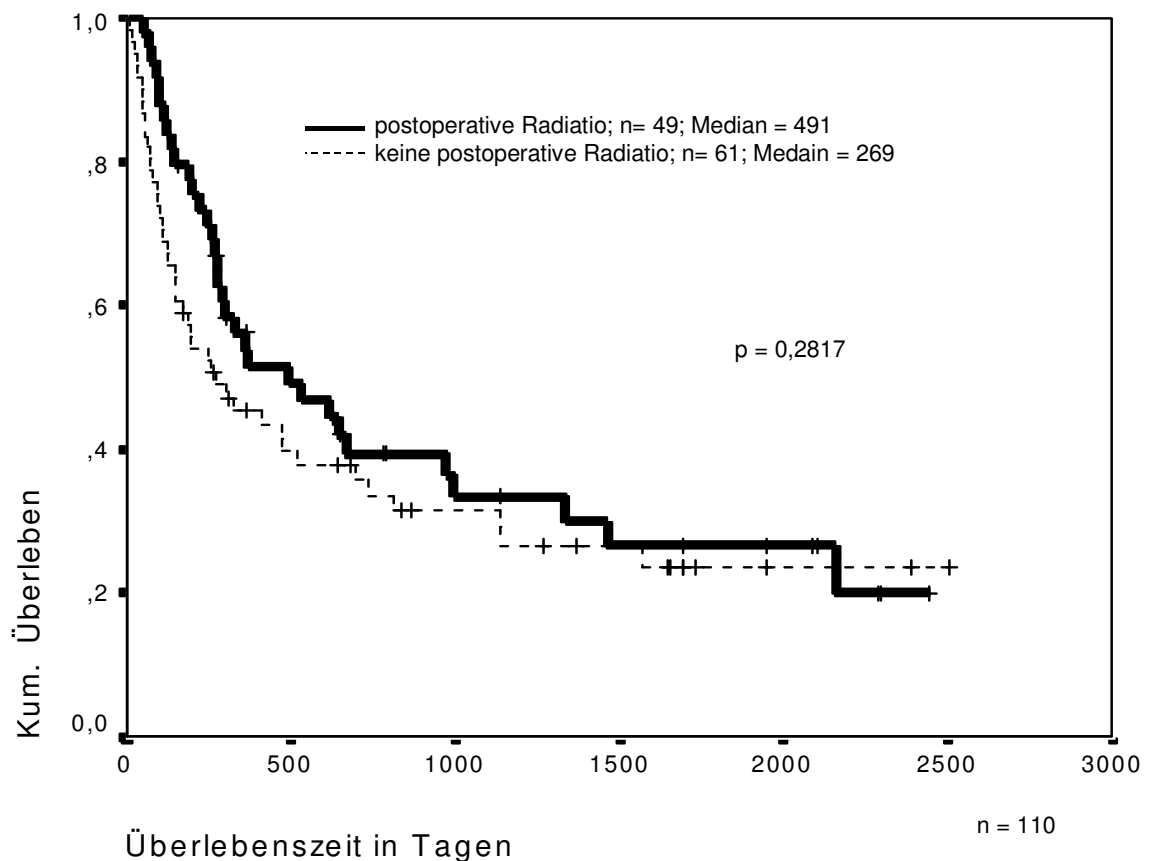


Abbildung 4-7 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse von Patienten mit singulärer Hirnmetastase differenziert nach postoperativer Ganzhirnbestrahlung

Bei der weiteren Auswertung konnte ein Trend derart beobachtet werden, dass nachbestrahlte Patienten mit einer singulären zerebralen Metastase mit 492 Tagen eine längere mediane Überlebenszeit aufweisen als nachbestrahlte Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen (mediane Überlebenszeit = 350 Tage).

Es ließ sich jedoch kein signifikanter Einfluss feststellen (Log Rank, $p=0,0983$) (Abb. 4-8). Dies erklärt sich zum einen in der geringen Fallzahl der Patienten mit multiplen Metastasen und zum anderen darin, dass Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen mehr als doppelt so häufig an den Folgen neurologischer Tumorkomplikationen verstarben als Patienten mit einer singulären zerebralen Metastase.

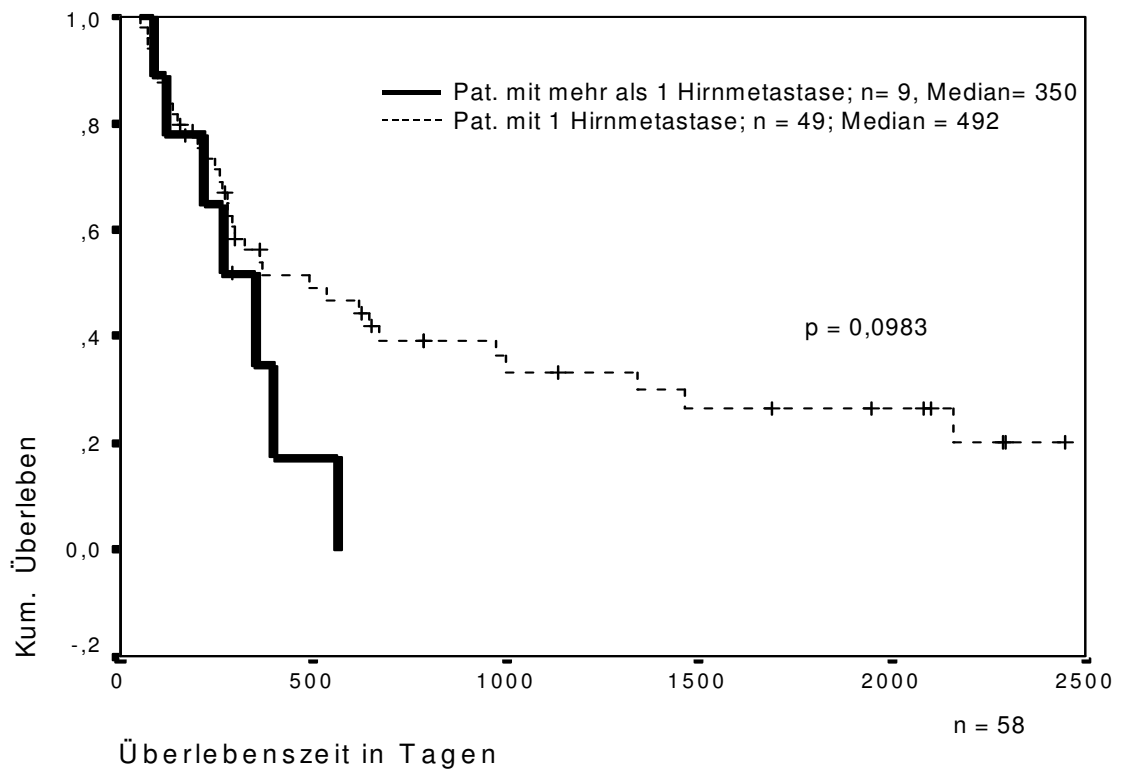


Abbildung 4-8 Überlebenszeitanalyse nachbestrahlter Patienten differenziert nach Anzahl der zerebralen Metastasen

Tabelle 4-9 stellt die verschiedenen Todesursachen in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Nachbestrahlung dar.

Tabelle 4-9 Todesursachen differenziert nach Metastasenanzahl und Nachbestrahlung

	1 Hirnmetastase				mehr als 1 Hirnmetastase			
	Radiatio		keine Radiatio		Radiatio		keine Radiatio	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Lebt	13	26,5	6	9,8	1	11,1	0	0
Perioperativ	0	0	2	3,3	0	0	3	15
Neurologisch	5	10,2	15	24,6	2	22,2	3	15
Peripher	28	57,1	26	42,6	5	55,6	9	45
LOST	3	6,1	12	19,7	1	11,1	5	25
Gesamt	49	100	61	100	9	100	20	100

Betrachtet man diese Auswertung genauer, zeigt sich, dass nachbestrahlte Patienten deutlich weniger an zentralen Todesursachen verstarben als Patienten ohne postoperative Strahlentherapie (nachbestrahlt 12,07%, nicht nachbestrahlt 22,23 %). Gerade Patienten mit einer singulären Hirnmetastasen verstarben ohne postoperative Radiatio über doppelt so häufig (24,6 %) an zentralen Todesursachen wie Patienten mit Radiatio (10,2%). Somit war der Anteil der zentralen Todesursachen in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Strahlentherapie geringer, beeinflusste aber insgesamt nicht die Überlebenszeit.

4.7.6 Chemotherapie und Überleben

Eine postoperative Chemotherapie wurde nur bei 10 Patienten (7,2%) durchgeführt. Die chemotherapierten Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 325 Tagen. Patienten, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wurde, hatten eine mediane Überlebenszeit von 344 Tagen. Insgesamt korrelierte die postoperative Chemotherapie nicht mit der Überlebenszeit nach Hirnmetastasenoperation (Log Rank, $p=0,8219$).

4.7.7 Rezidive und Zweitmetastasen

In 15,1% (21) der Fälle kam es zu einem Rezidiv der bereits operativ entfernten Hirnmetastase und in 25,2 % (35) der Fälle entwickelten die Patienten eine oder mehrere neue Hirnmetastasen an anderer Lokalisation (Tab. 4-10 und 4-11).

Tabelle 4-10 Häufigkeitsverteilung der Zweitmetastasen

Anzahl Zweitmetastasen	Häufigkeit	Prozent
1	18	51,4
2	3	8,6
mehr als 2	14	40,0
Gesamt	35	100

Tabelle 4-11 Lokalisation der zweiten Hirnmetastase

	Häufigkeit	Prozent
frontal	6	17,1
parietal	2	5,7
temporal	4	11,4
occipital	6	17,1
cerebellär	1	2,9
diffus	16	45,7
Gesamt	35	100

Die vorwiegend diffuse Lage der Zweitmetastasen (45,7%) kommt dadurch zustande, dass bei den Patienten oft mehrere Zweitmetastasen zum gleiche Zeitpunkt diagnostiziert wurden und diese eine unterschiedliche intrazerebrale Lokalisation aufwiesen.

Der Mittelwert bis zum Auftreten eines Hirnmetastasenrezidivs betrug 155,05 Tage (\pm 163,08) und der Mittelwert bis zum Auftreten einer Zweitmetastase war mit 175,43 Tagen (\pm 259,26) nur unwesentlich länger.

Es zeigte sich, dass Patienten, bei denen bereits nach der operativen Entfernung der ersten Hirnmetastase eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde, im Vergleich zu unbestrahlten Patienten nur zu ca. 1/3 ein Rezidiv oder eine Zweitmetastase entwickelten (Tab. 4-12 und 4-13).

Tabelle 4-12 Risiko einer Rezidiv-/ Zweitmetastase in Bezug auf die postoperative Strahlentherapie

Risikoschätzer Kohortenanalyse	
Rezidivmetastase trotz Bestrahlung	0,783
Rezidivmetastase ohne Bestrahlung	1,542
Zweitmetastase trotz Bestrahlung	0,799
Zweitmetastase ohne Bestrahlung	1,438

Somit zeigte der höhere Anteil von Rezidivmetastasen in der Gruppe der postoperativ nicht nachbestrahlten Patienten die Wirkung der Strahlentherapie in Form einer lokalen Tumorkontrolle. Rezidive können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch zeigt das Auftreten von Rezidivmetastasen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (Log Rank, $p=0.862$).

Tabelle 4-13 Rezidiv-/ Zweitmetastasenbildung in Bezug zu postoperativer Nachbestrahlung der ersten Hirnmetastase

	Rezidivmetastase		Zweitmetastase	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Nachbestrahlung	6	28,6	11	31,4
keine Nachbestrahlung	15	71,4	24	68,6
Gesamt	21	100	35	100

Betrachtet man jedoch weiter die Latenzzeiten bis zum Auftreten eines Hirnmetastasenrezidivs oder einer Zweitmetastase differenziert nach postoperativ nachbestrahlten und nicht nachbestrahlten Patienten, so zeigt sich deutlich, dass diese bei den nachbestrahlten Patienten mehr als doppelt so lang sind (Korrelation nach Spearman Rezidivmetastase = 0,279, Zweitmetastase = 0,201) (Tab. 4-14).

Tabelle 4-14 Latenzzeiten der Rezidiv-/ Zweitmetastasen differenziert nach Bestrahlung der Primärmetastase

	Rezidivmetastase	Zweitmetastase
Nachbestrahlung	259,8 ± 254,4	279,9 ± 353,4
keine Nachbestrahlung	113,13 ± 91,1	127,54 ± 193,5

In Bezug auf die verschiedenen Todesursachen der Patienten mit Rezidiv-/ Zweitmetastase differenziert nach Bestrahlung der Primärmetastase kann man sagen, dass die Patienten insgesamt vor allem an den peripheren Folgen der Tumorausbreitung versterben. Lediglich in der Gruppe der Zweitmetastasen, bei welchen die Primärmetastase nicht nachbestrahlt wurde, ist die Zahl der infolge neurologischer Komplikationen verstorbener Patienten (8, 33,33%) genau so groß wie die der an der peripheren Tumorausbreitung verstorbenen Patienten (Tab. 4-15).

Tabelle 4-15 Todesursachenvergleich bei Rezidiv-/ Zweitmetastasen differenziert nach Bestrahlung der Primärmetastase

	Rezidivmetastase				Zweitmetastase			
	Radiatio Primärmetastase		keine Radiatio		Radiatio Primärmetastase		keine Radiatio	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Lebt	1	16,7	-	-	2	18,18	1	4,17
Perioperativ	-	-	-	-	-	-	1	4,17
Neurologisch	1	16,7	3	20	1	9,09	8	33,33
Peripher	4	66,6	10	66,7	7	63,64	8	33,33
LOST	-	-	2	13,3	1	9,09	6	25
Gesamt	6	100	15	100	11	100	24	100

Die Größe der Rezidivmetastasen verteilte sich mit jeweils 9 Fällen gleichmäßig auf die Gruppen von bis zu 3 cm Größe und von über 3 cm Größe. Wegen der oft diffusen Metastasierung der Zweitmetastasen wurde radiologisch keine Größenbestimmung der

Einzelmetastasen mehr durchgeführt. Dies erklärt die hohe Anzahl der fehlenden Größenangaben (Tab. 4-16).

Tabelle 4-16 Häufigkeitsverteilung der Größenangaben von Rezidiv- und Zweitmetastasen

	Rezidivmetastase	Zweitmetastase	Gesamt
bis 3 cm	9	10	19
größer als 3 cm	9	3	12
fehlende Angaben	3	22	25
Gesamt	21	35	56

In 16 Fällen (76,2%) wurde die Rezidivmetastase und in 9 Fälle (25,7%) die Zweitmetastase operativ entfernt. In zwei der 9 Fälle wurden in einer Sitzung zwei Metastasen entfernt. Die mediane Überlebenszeit nach operativer Entfernung des Hirnmetastasenrezidivs betrug 214,5 Tage ($\pm 530,59$), die nach Zweitmetastasenoperation 506 Tage ($\pm 868,07$). Insgesamt erfolgte bei 4 operierten und einem nichtoperierten Patienten (insgesamt 23,8%) mit Hirnmetastasenrezidiv und bei drei operierten und 13 nichtoperierten Patienten (insgesamt 45,7%) mit Zweitmetastase eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung.

4.8 Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Bei 43 Patienten (30,9%) wurde die Diagnose einer Hirnmetastase gestellt, bevor der Primärtumor bekannt war. Anhand der histologischen Auswertung des operativ gewonnenen Materials konnte in 28 Fällen (65,1%) eine Vermutung bezüglich des Ursprungsgewebes des Primärtumors getroffen werden. In 21 Fällen wurde daraufhin ein Primärtumor im Bereich der Lunge, in drei Fällen ein Tumor im Bereich der Nieren und in einem Fall ein Tumor aus dem Urogenitaltrakt diagnostiziert. In drei Fällen konnte trotz richtungsweisender Histologie kein Primärtumor diagnostiziert werden.

In den übrigen 15 Fällen (34,9%) konnte die histologische Auswertung des gewonnenen Materials keine Hinweis über den möglichen Primärtumor geben. Hier wurde der Tumor als undifferenziert bezeichnet, da keine eindeutige Gewebszuordnung gelang. In 9 der 15 Fälle wurde nach ausführlicher Diagnostik ein Tumor im Bereich der Lunge diagnostiziert. In 6 Fällen blieb die Suche nach dem Primärtumor ohne Ergebnis (Tab. 4-17).

Tabelle 4-17 Zusammenhang der histologischen Auswertung des operativ gewonnenen Materials mit der Lokalisation des Primärtumors

	Erstdiagnose Primärtumor		Erstdiagnose Hirnmetastase		unbekannter zeitlicher Zusammenhang		Gesamt
	Pos. Histo	Neg. Histo	Pos. Histo	Neg. Histo	Pos. Histo	Neg. Histo	
	nicht-kleinzell. Bronchial-Ca	26	2	21	9		
Mamma-Ca	12	1					13
Melanom	10				4		14
Nierenzell-Ca	12		3				15
Gastrointestinales Ca	17	1					18
Urogenitales Ca	5	1	1				7
sonstige	5						5
undifferenziert			3	6			9
Gesamt	87	5	28	15	4	0	139

4.9 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Die Auswertung der Daten von Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom erfolgte getrennt von den übrigen Daten, da diese Patientengruppe eine eigene Entität darstellt.

Die operative Metastasenresektion erfolgte bei diesen Patienten entweder, weil es sich bei dem Eingriff um eine operativ interventionswürdige Notfallindikation darstellte, was vor allem Patienten mit multiplen Metastasen betraf. Zum anderen, weil es sich um eine günstig gelegene einzelne zerebrale Metastase handelte und zum dritten, weil in 9 Fällen die Hirnmetastasen der erste Hinweis auf eine Tumorerkrankung darstellte und der Primärtumor erst nach der histologischen Auswertung sicher als kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert werden konnte.

4.9.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurde bei 16 Patienten eine zerebrale Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms gefunden. Drei Patienten waren weiblich und 13 Patienten männlich.

Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den weiblichen Patienten 54,67 Jahre ($\pm 6,66$ Tage) und bei den männlichen Patienten 58,92 Jahre ($\pm 8,04$ Tage).

4.9.2 Lokalisation der Metastasen

Die meisten Metastasen wurden cerebellär gefunden (31,3%). Frontal und okzipital waren jeweils 25% der Metastasen lokalisiert. Bei drei Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bereits eine diffuse Metastasierung vor (Tab. 4-18).

4.9.3 Therapie

In 12 Fällen hatten die Patienten eine singuläre zerebrale Metastase, welche auch operativ entfernt wurde. In 4 Fällen wiesen die Patienten mehrere zerebrale Metastasen auf, wovon nur in einem Fall zwei Metastasen in einer Sitzung operativ entfernt wurden. Bei den übrigen drei Patienten wurde jeweils nur eine Metastase entfernt.

Tabelle 4-18 Lageverteilung zerebraler Metastasen bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

	Häufigkeit	Prozent
frontal	4	25
parietal	0	0
temporal	0	0
okzipital	4	25
cerebellär	5	31,3
diffus	3	18,8
Gesamt	16	100

In 6 Fällen erfolgte eine postoperative fraktionierte Ganzhirnbestrahlung und in drei der 16 Fällen eine postoperative Chemotherapie. Es wurde nicht bei allen Patienten eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt, da es sich bei den meisten um eine einzelne zerebrale Metastase handelte und die Strahlentherapie oftmals erst bei zerebraler Progression als Therapiereserve zur Anwendung kommen sollte.

4.9.4 Prognose und Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit betrug unabhängig von der Behandlungsstrategie 337 Tage. Die häufigste Todesursache war auch in dieser Primärtumorgruppe mit 75 % die periphere Tumorausbreitung (Tab. 4-19).

Tabelle 4-19 Häufigkeitsverteilung der Todesursachen bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

	Häufigkeit	Prozent
Lebt	2	12,5
Perioperativ	1	6,3
Neurologisch	1	6,3
Peripher	12	75
LOST	0	0
Gesamt	16	100

4.9.5 Alter und Überleben

9 Patienten waren in der Altersgruppe bis 60 Jahre und hatten eine mediane Überlebenszeit von 337 Tagen. Die restlichen 7 Patienten befanden sich in der Altersgruppe über 60 Jahre und hatten eine mediane Überlebenszeit von 563 Tagen. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (Log Rank, $p=0,6207$).

4.9.6 Metastasenanzahl und Überleben

Bei der Auswertung des Einflusses der Metastasenanzahl auf die Überlebenszeit der Patienten zeichnete sich ein Trend derart ab, dass die Patienten mit einer singulären zerebralen Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine mit 563 Tagen um 450 Tage längere Überlebenszeit aufwiesen, als die Patienten mit mehreren zerebralen Metastasen (mediane Überlebenszeit 113 Tage) (**Abb. 4-9**). Dies ist auch an dem deutlich flacheren Verlauf der Überlebenszeitkurve der Patienten mit Singulärmetastase zu erkennen. Die statistische Signifikanz lag bei $p= 0,0907$ (Log Rank).

4.9.7 Metastasengröße und Überleben

Insgesamt fanden sich 6 Metastasen von einem Durchmesser bis zu drei Zentimeter und 8 Metastasen von einem Durchmesser über drei Zentimeter. Patienten mit dem kleineren Metastasendurchmesser hatten eine mediane Überlebenszeit von 162 Tagen, die mit dem größeren Metastasendurchmesser eine mediane Überlebenszeit von 337 Tagen. Es zeigte sich statistisch kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen (Log Rank, $p= 0,4934$).

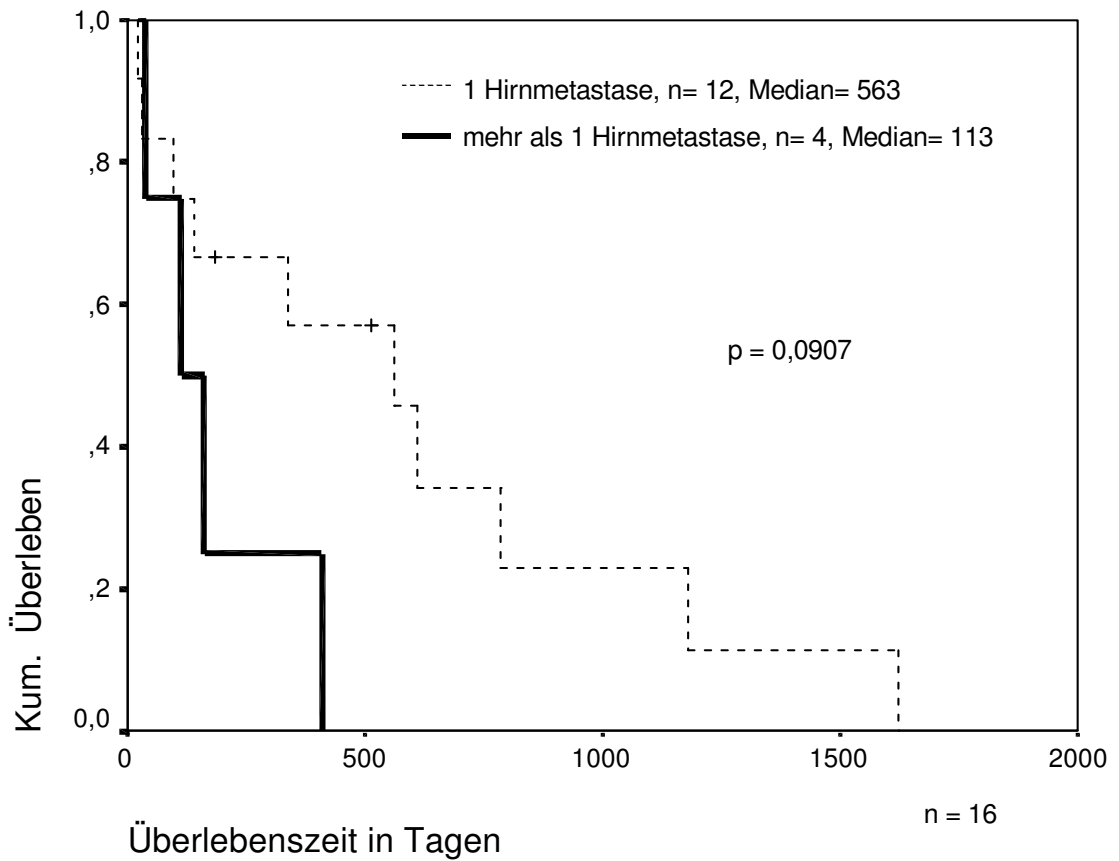


Abbildung 4-9 Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom differenziert nach Metastasenanzahl

4.9.8 Bestrahlung und Überleben

Obwohl die 6 Patienten, bei denen eine postoperative fraktionierte Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurden, im Vergleich zu den 10 nicht nachbestrahlten Patienten mit 142 Tagen eine um 195 Tage kürzere mediane Überlebenszeit hatten, konnte kein signifikanter Einfluss der postoperativen Nachbestrahlung auf die Überlebenszeit nach Operation festgestellt werden (Log Rank, $p=0,9852$).

4.9.9 Metastasen bei unbekanntem Primärtumor

In 9 Fällen war die zerebrale Metastase der erste Hinweis auf einen peripheren Tumor. In 7 der 9 Fälle konnte die histologische Auswertung des operativ gewonnenen Metastasengewebes einen Hinweis auf den Sitz des Primärtumors im Bereich der Lunge geben. In den übrigen zwei Fällen wurde der Primärtumor im Bereich der Lunge nach ausführlicher Diagnostik ohne richtungsweisenden histologischen Befund gefunden.

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Eine Metastasierung von Tumoren in das zentrale Nervensystem wird immer häufiger beobachtet und beeinflusst vor allem die Lebensqualität der Patienten durch das Auftreten von neurologischen Ausfällen und/oder Krampfleiden.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Frage der die Lebenserwartung beeinflussenden Faktoren und auf die Differenzierung der Patienten mit und ohne postoperative Nachbestrahlung gerichtet. Als spezielle Fragestellung diesbezüglich ist sicher noch zu klären, ob eine grundsätzliche Nachbestrahlung des Neurokraniums sinnvoll ist.

5.2 Primärtumorverteilung

Vergleicht man die Daten der Primärtumorverteilung der vorliegenden Arbeit mit den Angaben in der Literatur, lassen sich keine großen Unterschiede feststellen. Das Bronchialkarzinom liegt jeweils an erster Stelle, wobei in dieser Arbeit das kleinzellige Bronchialkarzinom als eigenen Entität betrachtet wurde, da dieses in der Regel strahlen- und chemosensitiv ist und zu disseminierter Aussaat neigt. Somit wird nach Diagnosesicherung auf eine operative Exstirpation verzichtet, es sei denn diese sei aus vitaler Indikation notwendig. Gefolgt wird das Bronchialkarzinom von Metastasen Gastrointestinaler Tumoren, den Nierenzelltumoren, dem malignen Melanom und dem Mammakarzinom. Diese Übereinstimmungen spiegeln die allgemeine Tumorverteilung in der Bevölkerung wider.

5.3 Prognose und Überlebenszeit

Bezogen auf die Überlebenszeit der Patienten ist die Kontrolle des Primärtumors ein wichtiger Faktor. So hat sich in zahlreichen Studien gezeigt, dass gerade das Voranschreiten der extrakraniellen Tumormanifestation hauptsächlich zum Tode des Patienten führt (Bindal et al. 1996, Cairncross und Posner 1983, De Angelis 1994, Sawaya und Bindal 1995).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in dieser Arbeit wider. Bei 51,1% der Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der operativen Resektion der zerebralen Metastase weitere, extrakranielle Absiedelungen bekannt. Insgesamt verstarben 48,9 % der Patienten bis zum

Abschluss der Datenerhebung an den Folgen der peripheren Tumorausbreitung, dagegen 18,0% an den Folgen der zentralen Metastasierung.

Ebenso konnte übereinstimmend festgestellt werden, dass das Alter der Patienten, die Primärtumorhistologie, die Größe und die Lage der Hirnmetastase keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatten (De Angelis 1994). Entgegen der Literatur zeigte sich jedoch ein Trend derart ab, dass Patienten mit singulären Metastasen länger überleben als Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen. Es ließ sich allerdings auch hier kein signifikanter Einfluss nachweisen.

5.4 Therapieformen und Überleben

5.4.1 Symptomatische Therapie

Unter der präoperativ eingeleiteten Therapie mit Dexamethason zeigte sich eine deutliche Besserung des klinischen Zustandes der Patienten. Dies war auf den Rückgang des perifokalen Ödems zurückzuführen und spiegelte sich in einem Anstieg des Karnofski-Index um einen Punktwert von ca. 10 wider. Dies wird auch in den vorliegenden Arbeiten von CAIRNCROSS und POSNER 1983, YOUNG und BECKER 1985, SCHULTZE et al. 2000 und SAUER 1984 beschrieben.

5.4.2 Operative Resektion von Hirnmetastasen

Nach der operativen Entfernung einer singulären oder mehrerer, operativ gut zugänglicher zerebraler Metastasen zeigte sich ein erneuter Anstieg des Karnofski-Index um 10 Punkte auf einen postoperativen Wert von ca. 70. Dieser hielt auch über einen längeren Zeitraum an und fiel erst kurz vor dem Tode der Patienten wieder ab. Dies bedeutet, dass es durch die operative Metastasenentfernung zu einer deutlichen Besserung des klinischen Zustandes der Patienten kommt. Ähnliche Beobachtungen in Bezug auf eine Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten durch postoperativ verminderte neurologische Symptome machten KIM und BERNSTEIN 1996. In unserer Studie lag die mediane Überlebenszeit der Patienten bei 10.9 Monaten. In der Literatur werden ebenfalls postoperative Überlebenszeiten von 9-14 Monaten beschrieben (Bindal et al. 1996, Ferrara et al. 1990, Patchell 1991). Es zeigt sich in zwei klinischen Studien eine Überlegenheit der operativen Entfernung der Hirnmetastasen im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie in Form eines Zugewinns an Überlebenszeit (Patchell et al. 1990, Vecht et al. 1993), während eine dritte Studie dies nicht bestätigt (Mintz et al. 1996).

Auch das angestrebte Therapieziel der von SAWAYA 1999 angesprochenen Heilung beim Vorliegen einer singulären zerebralen Metastase und einem kontrollierten Primärtumor konnte in unserer Studie in einem Fall erreicht werden. In diesem Fall handelte es sich um einen jungen Patienten mit einer solitären Hirnmetastase eines Hodentumors (Teratom). Zum Abschluss der Datenerhebung hatte der Patient einen Karnofski-Index von 100, keine Anzeichen einer zerebralen oder extrazerebralen Tumoraktivität. Des weiteren übte er seinen Beruf als Lehrer wieder zu 100 % aus.

Auch beschreiben etliche Autoren, übereinstimmend mit der von uns durchgeführten Studie, dass die operative Therapie bei selektierten Patienten mit multiplen Metastasen genau so effektiv sein kann, wie bei Patienten mit nur einer solitären zerebralen Absiedelung (Bindal et al. 1993, Kim et al.1997, Sawaya 1999). Die Selektion bezieht sich hierbei auf Lage der cerebralen Metastasen, Allgemeinzustand des Patienten und periphere Tumorprogression.

5.4.3 Alleinige Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird oft als obligate Therapie intrazerebraler Metastasen und zum Teil als der alleinigen Operation überlegen angesehen.

Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger fraktionierter Strahlentherapie bei zerebraler Metastasierung beträgt 3-7 Monate (Bindal et al. 1996, Cairncross et al. 1980, Flentje und Oppitz 1998, Kondziolka et al.1999, Noordijk et al.1994). Oftmals bewirkt die Strahlentherapie einen Rückgang der zerebralen Symptomatik und ermöglicht somit eine Kurz-Zeit-Palliation (Bindal et al. 1996, De Angelis et al. 1989, Schultze et al.2000).

Allerdings zeigen einige Studien, dass eine Ganzhirnbestrahlung keinen langanhaltenden effektiven Schutz bietet (Kondziolka et al. 1999) und die Patienten trotzdem zu fast 50 % an einer zerebralen Tumorprogression versterben (Flentje und Oppitz 1998).

Weitere vergleichende Studien haben gezeigt, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten nach operativer Resektion einer zerebralen Metastase und anschließender fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu ausschließlich bestrahlten Patienten eine mediane Überlebenszeit von 40 Wochen aufweisen, wohingegen die mediane Überlebenszeit der nur bestrahlten Patienten bei nur 15 Wochen liegt (Pirzkall et al. 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch SAWAYA et al.1994 und De ANGELIS et al. 1989.

So finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben darüber, dass eine alleinige Strahlentherapie vor allem bei Patienten mit einem unkontrollierten systemischen

Karzinom (Sawaya et al. 1994) und bei Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen und einem schlechten Allgemeinzustand als palliative Therapie angewandt werden sollte (Bindal et al. 1996, Kim und Bernstein 1996), um vor allem den neurologischen Status der Patienten mit diesem kurzen, nur wenig belastenden Vorgehen (Flentje und Oppitz 1998, Sneed et al. 1996) zu verbessern.

5.4.4 Radiochirurgie

Einige Studien haben gezeigt, dass Patienten nach radiochirurgischer Behandlung ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die mediane Überlebenszeit aufweisen, wie Patienten nach operativer Metastasenresektion (Auchter et al. 1996, Bindal et al. 1996, Sneed et al. 1999). So wird auch hier die mediane Überlebenszeit mit 7 bis 15 Monate angegeben (Fuller et al. 1992, Maor et al. 2000). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Ganzhirnbestrahlung nach radiochirurgischen Eingriffen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit oder die intrakranielle Tumorkontrolle hat (Sneed et al. 1999, Suh et al. 1997). Somit ist die Radiochirurgie vor allem als alternative Therapie zur operativen Resektion zerebraler Metastasen bei Patienten mit Metastasen in funktionell inoperablen Regionen oder aber eben auch mit multiplen Metastasen zu sehen, sofern die einzelne Metastase eine Größe von 3 cm Durchmesser nicht überschreitet (Engenhart et al. 2006, Schmid et al. 2002).

5.4.5 Chemotherapie

Insgesamt wurde nur bei 10 Patienten eine postoperative Chemotherapie durchgeführt, so dass das Patientenkollektiv sicher zu klein ist um statistisch signifikante Aussagen zu erwarten. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv konnte bei den Patienten kein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebenszeit festgestellt werden. In der Literatur wird von einer guten Effektivität der Chemotherapie bei Hirnmetastasen chemosensitiver Tumoren wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (Lee et al. 1989), dem Mammakarzinom (Boogerd et al. 1992) und den Keimzelltumoren und Chorionkarzinomen (Rustin et al. 1989) gesprochen (De Angelis et al. 1989, Kim et al. 1997, Krauseneck 1998, Sawaya et al. 1995). In der vorliegenden Literatur wurden jedoch keine Aussagen bezüglich des Einflusses der Chemotherapie auf die mediane Überlebenszeit der Patienten getroffen.

5.5 Vergleich postoperativ nachbestrahlter Patienten mit Patienten ohne postoperative Strahlentherapie

5.5.1 Überlebenszeitvergleich

In der vorliegenden Studie erfolgte in 58 Fällen eine fraktionierte postoperative Strahlentherapie. Die mediane Überlebenszeit betrug 12,3 Monate. Die im Vergleich dazu nicht nachbestrahlten 81 Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 8,5 Monaten. Diese ist scheinbar kürzer. Allerdings bestand statistisch kein signifikanter Unterschied in der medianen Überlebenszeit nachbestrahlter und nicht nachbestrahlter Patienten.

In der vergleichenden Literatur finden sich viele zum Teil auch sehr widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Auswirkungen der postoperativen Strahlentherapie auf die mediane Überlebenszeit der Patienten.

So wird in den Studien von NOORDIJK et al. 1994 und SNEED et al. 1996 davon gesprochen, dass postoperativ nachbestrahlte Patienten im Vergleich zu nicht nachbestrahlten Patienten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit aufweisen wohingegen Studien von SAWAYA und BINDAL 1995, FLENTJE und OPPITZ 1998 und DOSORETZ et al. 1980 ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss der postoperativen Strahlentherapie auf die mediane Überlebenszeit erkennen.

5.5.2 Vergleich singuläre und multiple Metastasen

Der Überlebenszeitvergleich von Patienten mit singulären zerebralen Metastasen zu denen mit multiplen zerebralen Metastasen nach Resektion und Nachbestrahlung ergab im Kollektiv keinen signifikanten Unterschied. BINDAL et al. 1993 und 1996 kommen nach operativer Resektion aller erkennbaren zerebralen Metastasen und adjuvanter Nachbestrahlung zu gleichen Ergebnissen.

In einer Studie von SMALLEY et al. 1992 zeigten Patienten mit einer solitären zerebralen Metastase und ohne erkennbare periphere Tumorausbreitung einen Vorteil von einer Kombinationstherapie aus operativer Resektion der zerebralen Metastase und anschließender Nachbestrahlung in Bezug auf die Überlebenszeit, welcher sich jedoch beim Nachweis einer peripheren Tumorausbreitung nicht mehr nachweisen ließ.

5.5.3 Todesursachenvergleich

Betrachtet man die Todesursachen der Patienten mit und ohne postoperative Strahlentherapie zeigt sich, dass gerade Patienten mit einer postoperativen fraktionierten

Nachbestrahlung weniger häufig an zentralen Ursachen versterben als nicht nachbestrahlte Patienten. Im Falle der Patienten mit einer singulären zerebralen Metastase versterben nachbestrahlte Patienten im Vergleich zu den nicht nachbestrahlten Patienten sogar halb so oft an zentralen Todesursachen. Die Gesamtüberlebenszeit der Metastasenpatienten wurde jedoch im Gruppenvergleich nicht beeinflusst. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Untersuchungen (De Angelis et al. 1989, Patchell et al. 1986, Patchell et al. 1998). Es finden sich ebenfalls Hinweise darauf, dass sich der neurologische Status der Patienten ohne postoperative Strahlentherapie schnell verschlechtert und die Patienten an zerebralen Symptomen versterben (Patchell et al. 1990, Patchell et al. 1998).

5.5.4 Rezidive mit und ohne postoperative Strahlentherapie

Durch eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung soll eine lokale Tumorkontrolle im Sinne einer Proliferationshemmung zerebraler Mikrometastasen und eine Verhinderung von Lokalrezidiven erfolgen.

Es zeigte sich, dass Patienten, bei denen bereits nach operativer Entfernung der ersten Metastase eine fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt wurde, im Vergleich zu nicht nachbestrahlten Patienten nur 17 von 56 Patienten eine Rezidiv- oder Zweitmetastase entwickelten. Dies sind weniger als 1/3 der Patienten mit Rezidiv- oder Zweitmetastasen. Dies verdeutlicht in Bezug auf die Rezidivbildung die Wirksamkeit der postoperativen Strahlentherapie im Sinne der lokalen Tumorkontrolle. Metastasenrezidive sind jedoch nicht ausgeschlossen und deren Auftreten haben keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. In einer vergleichenden Studie konnte gezeigt werden, dass nach einem Zeitraum von 1 Jahr nach radiochirurgischer Tumorbehandlung Rezidivfreiheit in 80% pro Läsion bestand. Nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung stieg dieser Wert auf 86% an (Sneed et al. 1999) was auch hier die lokale Tumorkontrolle einer postoperativ durchgeführten Strahlentherapie belegt. In einer vergleichenden Studie von PATCHELL et al. 1998 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass nachbestrahlte Patienten mit 1/3 deutlich weniger Rezidivmetastasen zerebral entwickelten.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich ebenfalls zeigen, daß die Latenzzeit bis zum Auftreten eines Metastasenrezidivs oder einer Zweitmetastase bei den Patienten mit einer postoperativen Strahlentherapie der Primärmetastase mehr als doppelt so lange ist wie bei Patienten ohne Nachbestrahlung der Primärmetastase. Auch dies bestätigt die lokale Tumorkontrolle durch eine postoperative Strahlentherapie.

Beim Vergleich der Todesursachen konnte gezeigt werden, dass die Patienten insgesamt vor allem an den Folgen der peripheren Tumorausbreitung versterben. Lediglich in der Gruppe der Zweitmetastasen, bei denen die Primärmetastase nicht nachbestrahlt wurde zeigten sich gleiche Werte der durch neurologische Komplikationen verstorbenen und der infolge der peripheren Tumorausbreitung verstorbenen Patienten. Dies deutet zum einen auf die fehlende lokale Tumorkontrolle durch die nicht erfolgte Strahlentherapie der Primärmetastase als auch auf die generelle Tatsache der weitgehend unbeeinflussbaren peripheren Tumorausbreitung hin.

Die Indikation zur Strahlentherapie nach Komplettresektion ist jedoch in der Literatur insgesamt umstritten, weil es auch denkbar ist, dass der Aufschub der Ganzhirnbestrahlung bis zum Rezidiv Vorteile bezüglich Überlebenszeit und therapieassoziiierter Morbidität, insbesondere Neurotoxizität, erbringt (Weller 2003). Dies konnte jedoch in dieser Arbeit anhand der oben genannten Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Insgesamt besteht zum einen kein signifikanter Einfluss der postoperativen Strahlentherapie auf die Überlebenszeit der Patienten und zum anderen zeigt sich, dass die Patienten mit einer postoperativen Strahlentherapie der Primärmetastase weniger Rezidive entwickeln, dass diese im Vergleich zu den nicht nachbestrahlten Patienten eine längere Latenzzeit aufweisen und dass die nachbestrahlten Patienten in dieser Studie - entgegen den Aussagen der Literatur - nicht häufiger an neurologischen Komplikationen versterben als nicht nachbestrahlte Patienten.

Somit kann man die generelle postoperative Strahlentherapie als durchaus sinnvoll betrachten.

5.6 Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Bei 43 Patienten (30,9%) wurde die Diagnose einer Hirnmetastase gestellt, ohne dass ein Primärtumor bekannt war. Bereits anhand des operativ gewonnenen Materials konnte in 21 Fällen der Primärtumor im Bereich der Lunge gefunden werden, weitere 9 Primärtumoren fanden sich nach ausführlicher Diagnostik ebenfalls im Bereich der Lunge.

Somit zeigt sich die operative Histologiegewinnung bei unbekanntem Primärtumoren als wichtiges Diagnostikum.

In der Literatur wird ebenfalls davon ausgegangen, dass bei einem Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen der Primärtumor nicht bekannt ist und dass sich diese Metastase als Erstmanifestation des Primärtumors darstellt (Yardeni et al. 1984, Zimm et al. 1981).

Nach der histologischen Begutachtung wurden auch in den anderen Untersuchungen vor allem Primärtumoren im Bereich der Lunge (72%- 54,8%) gefunden. Diese wurden gefolgt von einer weitaus geringeren Anzahl an Mamma-Karzinomen (4,2%- 2,7%), Melanomen (2,7%-1,4%) und Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt (1,4%). 38,4%- 25% der Primärtumoren blieb unbekannt (Debevec 1990, Van de Pol et al. 1996).

5.7 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Prognosen des zerebral metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms ebenfalls schlecht sind. Die mediane Überlebenszeit lag unabhängig der postoperativ durchgeführten Therapie bei 11,2 Monaten. Weder das Alter noch die postoperative fraktionierte Strahlentherapie hatten einen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. Es zeichnete sich lediglich ein Trend derart ab, dass Patienten mit einer singulären Metastase eine längere mediane Überlebenszeit haben, als Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Auffällig war jedoch, dass in 9 von 16 Fällen (56,25%) die zerebrale Absiedelung der erste Hinweis auf eine periphere Tumorerkrankung war. In 7 der 9 Fällen war das operativ gewonnene Gewebe hinweisend auf einen Tumor im Bereich der Lunge.

In einer Studie von BAOSHENG et al. 2000 konnte gezeigt werden, dass Patienten nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung eine mediane Überlebenszeit von 5,7 Monaten hatten. Patienten nach Therapie durch die Radiochirurgie alleine und in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung zeigten hingegen eine mediane Überlebenszeit von bis 10,6 Monate. In einer bereits 1986 durchgeführten Studie von SARMA und WEILBÄCHER mit Patienten nach operativer Resektion einer zerebralen Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zeigte, dass die operative Therapie die Therapie der Wahl ist, wenn man eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit der Patienten zum Ziel hat.

In einer retrospektiven Studien von SERIZAWA et al. 2002 zeigte sich eine gute lokale Kontrollrate von 94,5% ein Jahr postoperativ bei einem medianen Überleben von 9,1 Monaten.

In einzelnen Kasuistiken wird nach operativer Resektion einer Einzelmetastase sogar von Langzeitüberlebenden berichtet (Quan et al. 2004). Dies bedeutet dann letztendlich auch, dass im Rahmen der Therapie der Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms – wie auch bei den anderen Primärtumoren- die alleinige Strahlentherapie nicht die Therapie der Wahl darstellen sollte, wenn eine aggressive Therapie erfolgversprechend ist (Binder et al. 2006). Sie wird sogar von BUNN et al. 2004 empfohlen.

5.8 Kritische Bewertung der Methodik

Am Ende des Abschnittes sei erwähnt, dass es sicher von Vorteil ist, wenn eine solche Studie nicht retro- sondern prospektiv durchgeführt wird, da dann die Datenerhebung oftmals noch durch bzw. mit dem Patienten selbst erfolgen kann und somit auch vollständiger und genauer wird.

In dieser retrospektiven Studie erwies es sich als Problem, dass der klinischen Zustand der Patienten nicht mehr genau erfasst werden konnte, da die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung fast alle verstorben waren und die Patienten kurz vor ihrem Tod nicht mehr in der Neurochirurgischen Poliklinik nachuntersucht werden konnten. Die Daten über den klinischen Zustand der Patienten wurden somit mit Hilfe der Hausärzte und einem zuvor standardisierten Fragebogen erhoben. Leider konnten jedoch auch so nicht alle Datensätze vervollständigt werden und 15,1% der Patienten mussten als LOST (lost to follow up) gewertet werden.

6 Schlussfolgerung

Da die mediane Überlebenszeit der Patienten unserer Studie nur 327 Tagen postoperativ beträgt, ist es wichtig bei der Wahl der Therapie das Alter, den Allgemeinzustand der Patienten, das Stadium der extrazerebralen Karzinomerkrankung sowie die intrazerebrale Metastasierung zu berücksichtigen.

Therapieziel sollte eine verbesserte Lebensqualität für den noch verbleibenden, relativ kurzen Lebenszeitraum der Patienten darstellen, damit diese ein möglichst unabhängiges, symptomfreies Leben führen können.

Dies bedeutet vor allem die Reduzierung der neurologischen Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Krampfanfällen, da die Haupttodesursache der Patienten nach wie vor die extrazerebrale Tumorprogression darstellt, welche therapeutisch kaum zu beeinflussen ist.

Diese Therapiezeile können durch eine Kombination aus präoperativer symptomatischer Therapie mit Dexamethason und Antikonvulsiva, einer operativen Hirnmetastasenresektion und einer postoperativen fraktionierten Strahlentherapie erreicht werden, verlängern jedoch nicht die mediane Überlebenszeit der Patienten.

Eine alleinige Strahlentherapie als Therapie der Wahl ist sicher nur bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und multiplen cerebralen Metastasen in Betracht zu ziehen, um den Patienten eine Kurz-Zeit-Palliation zu ermöglichen.

Die Strahlenchirurgie dagegen stellt eine weitere gute Therapiemöglichkeit dar, da sie in der Literatur vergleichbare Ergebnisse wie die operative Resektion cerebraler Metastasen erzielt.

In Bezug darauf lassen die Ergebnisse unserer Studie folgende Beobachtungen zu:

Bei 139 Patienten wurden eine oder mehrere Hirnmetastasen operativ entfernt. Dadurch besserte sich das Allgemeinbefinden der Patienten, welches sich in einem Anstieg des Karnofski-Index auf einen Wert um ca. 70 widerspiegelte und auch bereits präoperativ durch eine symptomatische Therapie positiv beeinflusst wurde.

Alter der Patienten, Größe und Lage der Hirnmetastasen sowie Primärtumorhistologie zeigten keinen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit von 327 Tagen.

Postoperativ wurde bei 58 von 139 eine Strahlentherapie durchgeführt. Im Vergleich der nachbestrahlten zu den nicht nachbestrahlten Patienten konnte kein signifikanter Einfluss der Strahlentherapie auf die mediane Überlebenszeit festgestellt werden.

Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten nach einer postoperativen Strahlentherapie weniger Lokalrezidive nach einer fast doppelt so langen Latenzzeit entwickelten und weniger häufig an zentralen Todesursachen verstarben als Patienten ohne postoperative Strahlentherapie. So scheinen die Patienten in unserer Studie von der postoperativen Strahlentherapie zu profitieren, da durch diese eine lokale zerebrale Tumorkontrolle erreicht werden kann.

Als Therapieregime lässt sich somit ableiten, dass obwohl die postoperative Strahlentherapie keinen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit hat, sie aufgrund des großen Nutzens für den Patienten im Bereich der Lebensqualität durchgeführt werden sollte, da durch sie weniger Lokalrezidive auftreten und die Patienten weniger oft an den neurologischen Komplikationen versterben.

7 Zusammenfassung

Hirnmetastasen werden häufig bei Patienten mit stationären systemischen Karzinomen als Zeichen eines neuen Wachstumsschubs beobachtet. Treten Hirnmetastasen auf, wird besonders die Lebensqualität der betroffenen Patienten durch neurologische Ausfälle oder ein Krampfleiden eingeschränkt. Nach Diagnosestellung wird eine frühzeitige Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität, aber auch der Überlebenszeit angestrebt.

Als Therapie akzeptiert sind heute die operative Metastasenentfernung oder die Radiochirurgie sowie eine postoperative fraktionierte Ganzhirnbestrahlung, häufig verbunden mit einer am Primärtumor orientierten systemischen Chemotherapie.

In dieser retrospektiven Studie wurden 139 Patienten (mittleres Alter $59 \pm 2,3$ Jahre, m:w = 84 : 55) mit zerebralen Metastasen untersucht, die während des Zeitraums vom 1.1.1994 bis zum 31.12.2000 wegen zerebraler Metastasen operiert wurden. Besonderes Augenmerk galt dem Vergleich von postoperativ nachbestrahlten zu nicht nachbestrahlten Patienten.

Auch wenn sich insgesamt kein signifikanter Einfluss der postoperativen Strahlentherapie auf die mediane Überlebenszeit der Patienten zeigt, kann man in unserem Kollektiv belegen, dass Patienten mit singulären cerebralen Metastasen, die eine postoperative fraktionierte Strahlentherapie erhielten zu einem Drittel weniger Rezidiv- oder Zweitmetastasen nach einer deutlich längeren Latenzzeit entwickelten und auch weniger häufig an zerebralen Todesursachen verstarben als Patienten ohne postoperative Strahlentherapie.

Obwohl über den Zusammenhang zwischen Nutzen und Strahlenschäden gerade bei Langzeitüberlebenden kaum Daten vorliegen, ist die Indikation zur fraktionierten postoperativen Strahlentherapie anhand der vorliegenden Daten sinnvoll, da die Patienten in dieser Studie nicht häufiger an durch die Strahlentherapie verursachten neurologischen Komplikationen verstarben. Im Gegenteil: die Strahlentherapie verhindert sogar in einem gewissen Ausmaß das Auftreten von neurologischen Komplikationen indem sie die zerebrale Rezidivrate der Metastasen senkt und somit die Lebensqualität positiv beeinflusst.

Cerebral metastases are frequently observed in patients with systemic carcinoma as indication for a new progress of the disease. Neurological deficits or seizures indicating cerebral metastases reduce the disease-related quality of life.

The treatment after the diagnosis of cerebral metastases should be started immediately to improve the quality of life and the survival time.

The current treatment includes surgical or radiosurgical removal of the cerebral metastases followed by whole brain irradiation and in some cases additional systemic chemotherapy for the primary tumor.

A total of 139 patients (mean age $59 \pm 2,3$ years, m:f = 84:55) with cerebral metastases who underwent a surgical resection of the metastases were examined in this retrospective study from January 1, 1994 to December 31, 2000.

Special focus was directed towards the comparison between patients who had received postoperativ irradiation against surgery alone. Even if the whole brain irradiation showed no influence on the survival time less than one third of the patients with singular metastases developed recurrent metastases after a prolonged time interval. The mortality rate was rather influenced by peripheral tumorprogression than by the cerebral metastases. In spite of the limited knowledge of complications for long-term survivors the indication for a whole brain irradiation should be reviewed as efficient. The patients in this studie showed rather a general benefit for the mortality rate related on neurological complications by the cerebral metastasis. In general we can conclude that the postoperative brain irradiation shows a general benefit due to a limited number of recurrent brain metastases and low neurological complication rates combined to a positive influence on their quality of life.

8. Literaturverzeichnis

1. **Adler, J., Cox, R., Kaplan, I., et al**
Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J. Neurosurg.* 1992; 76:444-449.
2. **Albert, Priv.-Doz. Dr. F. K., Engenhardt-Cabillic, Prof. Dr. R., Kunze, Prof. Dr. S., Kiessling, Prof. Dr. M., Sartor, Prof. Dr. K.**
Hirntumoren: Gliome und Metastasen; Schriftenreihe des Tumorzentrums Heidelberg/ Mannheim. 1998
3. **Alexander, E., Moriarty, T. M., Davis, R. B., et al**
Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995; 87:34-40
4. **Auchter, R. M., Lamond, J., Alexander, E., et al**
A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;35:27-35
5. **Baleriaux, D., Lemort, M.**
How can metastatic extension be assessed in the brain? *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9 (4): 277- 280
6. **Baosheng, L., Jinming, Y., Suntharalingam, M. et al**
Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int. J. cancer* 2000; 90: 37-45
7. **Berlit, P., Gänshirt, H.**
Metastasen des Nervensystems. *Nervenarzt* 1985; 56: 410-416
8. **Bindal, A.K., Bindal, R.K., Hess, K.R., Shiu, A., Hassenbusch, S.J., Shi, W.M., Sawaya, R.**
Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84: 748 - 754
9. **Bindal, R.K., Sawaya, R., Leaves, M.E., Lee, J.J.**
Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg* 1993; 79:210-216
10. **Binder, D., Temmelsfeld-Wollbrück, B., Wurm, R. et al**
Hirnmetastasen beim Lungenkarzinom. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006; 131: 165-171
11. **Boogerd, W., Dalesio, O., Bais, E., van der Sande, J.**
Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69: 972-980
12. **Boring, C.C., Squires, T.S., Tong, T.**
Cancer statistics 1991. *Cancer* 1991; 41: 19-36
13. **Bunn, P.a., Witta, S.e., Kavanagh, B.**
Brain metastases in small cell lung cancer – The Quan/ Videtic/Suh article reviewed. *Oncology (Huntingt)* 2004; 18: 974-979
14. **Cairncross, J.G., Kim, J.-H., Posner, J.B.**
Radiation therapy for brain metastases. *Ann. Neurol.* 1980; 7: 529-541
15. **Cairncross, J.G., Posner, J.B.**
The management of brain metastases. In: Walker MD (Hrsg.). *Oncology of the Nervous System.* Martinus Nijhoff, Higham, MA 1983; 341 – 378
16. **Cappuzzo, F., Mazzoni, F., Maestri, A., Di Stefano, A., Calandri, C., Crinò, L.**
Medical treatment of brain metastases from solid tumors. *Forum (Genova)* 2000 Apr-Jun; 10(2): 137-148

17. **Chalk, J. B., Ridgeway, K., Brophy, T. R., et al**
Phenytoin impairs the bioavailability of dexamethasone in neurological and neurosurgical patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 1087-1090
18. **Coffey, R. J., Flickinger, J. C., Bissonette, D. J., et al**
Radiosurgery for brain metastases using the Cobalt-60 gamma unit: Methods and results in 24 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 915-917
19. **DeAngelis, MD L. M.**
Management of Brain Metastases. *Cancer Invest.* 1994; 12(2): 156-165
20. **DeAngelis, MD L.M., Mandell, MD L.R., Thaler, H.T. et al**
The Role of Postoperative Radiotherapy after Resection of Single Brain Metastases. *Neurosurgery* 1989; 24: 798-805
21. **Debevec, M.**
Management of patients with brain metastases of unknown origin. *Neoplasma* 1990; 37 (5): 601-6
22. **Delattre, Y-V., Safai, B., Posner, J.B.**
Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in Patients receiving cranial irradiation and Phenytoin. *Neurology* 1988; 38:194-198
23. **Deutsch, M., Parsons, J. A., Mercado, R.**
Radiotherapy for intracranial metastases. *Cancer* 1974; 34:1607-1611
24. **Dosoretz, D.E., Blitzer, P.H., Russel, A.H., Wang C.C.**
Management of solitary metastasis to the brain: the role of elective brain irradiation following complete surgical resection. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1727-1730
25. **Eapen, L., Vachet, M., Catton, G., Danjoux, C., McDermont Bhayani Nair, R., Girard, A., Genest, P., Stewart, D., Gerig, L.**
Brain metastases with an unknown primary: a clinical perspective. *Journal of Neuro-oncology* 1988; 6: 31-35
26. **Engenhart, R., Kimmig, B. N., Hover, K. H., et al**
Long term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* 1993; 71:1353-1361
27. **Engenhart, R., Kortmann, R.-D., Mehdorn, M. et al**
Zerebrale Metastasen In: *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.*, 2006: 379-393
28. **Felsberg, J., Reifenberger, G.**
Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. *Onkologe* 2000; 6: 919-929
29. **Ferrara, M., Bizzozzero, L., Talamonti, G., D'Angelo, V.A.**
Surgical treatment of 100 single brain metastases: analysis of the results. *J. Neurosurg. Sci.* 1990; 34:303-8
30. **Flentje, M., Oppitz, U.**
Differenzierte Strahlentherapie von Hirnmetastasen In: H.-J. Staab, P. Krausenek (Hrsg.) *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung/ 5. Salzburger Symposium.* Stuttgart; New York: Thieme, 1998: 72- 76
31. **Flickinger, J. C., Lunsford, L.D., Somaza, S., et al**
Radiosurgery: Its role in brain metastasis management. *Neurosurg. Clin. North. Am.* 1996; 7: 497-504
32. **Flickinger, J. C., Kondoziolka, D., Lunsford, L. D., et al**
A multiinstitutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28:797-802

33. **Fuller, B. G., Kaplan, I. D., Adler, J., Cox, R. S., Bagshaw, M. A.**
Stereotactic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 413-418
34. **Galicich, J., Arbit, E.**
Metastatic brain tumors. In: Youmans J., ed. *Neurological surgery*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990
35. **Gottschalk, J.**
Gehirn und Rückenmark: Tumoren. In: Blümcke, Prof. Dr. S., *Pathologie*. Berlin; New York, de Gruyter-Verlag, 1995
36. **Gratzl, O., Rem, J. A., Wasner, M.**
Nervensystem. In: Siewert, Prof. Dr. R. (Hrsg.) *Chirurgie*. Springer-Verlag, 6. Auflage, 1998
37. **Gross, M., Klauss, H., Engenhardt, R.**
Strahlentherapeutisches Management von Hirnmetastasen. *Onkologe* 2000; 6: 948-58
38. **Hamann, G., Meier, T., Schimrigk, K.**
Hirnmetastasen als Erstmanifestation einer Tumorerkrankung. *Der Nervenarzt* 1993; 64: 104-107
39. **Haque, N., Thrasher, K., Werk, E. E. Jr., et al**
Studies on dexamethasone metabolism in man: Effect of diphenylhydantoin. *J. Clin. Endocrinol* 1972 ; 34:44
40. **Hermanek, P., Hohenberger, W., Wittekind, Ch.**
Klassifikation und Behandlung von Tumoren. In: Siewert, Prof. Dr. R. (Hrsg.) *Chirurgie*. Springer-Verlag, 6. Auflage, 1998
41. **Herrmann, H.-D.**
Neurochirurgische Therapie der Hirnmetastasen In: H.-J. Staab, P. Krausenek (Hrsg.) *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung/ 5. Salzburger Symposium*. Stuttgart; New York: Thieme, 1998: 53-65
42. **Hildebrandt, H.**
Psyhyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. Berlin; New York: de Gruyter Verlag, 257. Auflage, 1994.
43. **Hoang-Xuan, K., Delattre, J-Y., Poisson, M.**
Stefens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology* 1989; 40:1144-1145
44. **Jungi, W.F., Osterwalder, B.**
Vorgehen bei Metastasen mit unbekanntem Primärtumor. *Schweiz. Med. Wschr.* 1990; 120 (35): 1273-1279
45. **Junginger, T.**
Chirurgische Onkologie. In: Koslowski, L., A. Bushe, T. Junginger, K. Schwemmler (Hrsg.) *Die Chirurgie*. Schattauer Verlag, 4. Auflage, 1999: 183-200
46. **Kaufmann, O., Dietel, M.**
Pathologische Diagnostik bei Karzinommetastasen eines unbekanntem Primärtumors. *Onkologe*, 1997; 3:342-349
47. **Kim, M., Bernstein, M.**
Current treatment of cerebral metastasis. *Curr. Opin. Neurol.* 1996 Dec; 9(6): 414-418
48. **Kim, Y. S., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Lundsford, L. D.**
Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. *Cancer* 1997; 80: 2075-83

49. **Komaki, R., Scott, C.B., Sause, W.T. et al**
Induction cisplatin/vinblastine decreased distant metastasis in unresectable squamous cell lung cancer: Failure patterns in RTOG 88-08/ECOG 4588. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1996; 36 (1): 206
50. **Kondziolka, D., Patel, A., Lunsford, I. D., Kassam, A., Flickinger, J. C.**
Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for Patients with multiple brain metastases. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45(2):427-434
51. **Korfel, A., Thiel, E.**
Chemotherapie zerebraler Metastasen solider Tumoren. *Onkologe* 2000; 6: 959-965
52. **Krauseneck, P.**
Chemotherapie bei Hirnmetastasen solider Tumoren. In: H.-J. Staab, P. Krauseneck (Hrsg.) *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung/ 5. Salzburger Symposium.* Stuttgart; New York: Thieme, 1998: 77- 84
53. **Lee, J., Murphy, W., Glisson, B., Dhingra, H., Holoye, P., Hong, W.**
Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncology* 1989; 7: 916-922
54. **Lester, M. II, Hornback, J. G., et al**
Brain metastases and testicular tumors: Need for aggressive therapy. *J. Neurooncol.* 1984; 2:1397-1403
55. **Lindner, Prof. Dr. H., Kneschaurek, PD Dr. rer. Nat. P.**
Grundlegende Prozesse durch Strahlenwirkung, *Radioonkologie*, Schattauer – Verlag 1996: 22-40
56. **Loeffler, J. S., Kooy, A. M., en, P. Y., et al**
The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990; 8:576-582
57. **Loeffler, J. S., Shrieve, D. C.**
What is appropriate therapy for a patient with a single brain metastasis? *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29:915-917
58. **Maesawa, S., Kondziolka, D., Thompson, T., P., Flickinger, J. C., Lunsford, L. D.**
Brain metastases in patients with no known primary tumor. *Cancer* 2000 ; 89 (5): 1095-1101
59. **Magillan, D. J., Rogers, J. S., Knighton R. S., et al**
Pulmonary neoplasm with solitary cerebral metastasis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1976; 72: 690-696
60. **Maor, M. H., Dubey, P., Tucker, S. L., Shiu, A., et al**
Stereotactic radiosurgery for brain metastases: results and prognostic factors. *Int. J. Cancer* 2000; 90: 157-162
61. **McLelland, J., Jack, W.**
Phenytoin/dexamethasone interaction: a clinical problem. *Lancet* 1978 ; 1:1096-1097
62. **Mennel, H. D.**
Metastasierungsweg und Inzidenz von ZNS-Metastasen. In: H.-J. Staab, P. Krauseneck (Hrsg.) *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung/ 5. Salzburger Symposium.* Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 1998: 1-14
63. **Mennel, H.D., Böker, D.-K. et al**
Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen. *Interdisziplinäre Leitlinien der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft*, 2004

64. **Mintz, A.H., Kestle, J., Rathbone M.P. et al.**
A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470-6
65. **Müller, K.-M.**
Tumoren: Metastasierung. In: Blümcke, Prof. Dr. S. Pathologie. de Gruyter-Verlag, 1995
66. **Mori, Y., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Logan, T., Lundsford, L. D.**
Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83:344-52
67. **Mori, Y., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Kirkwood, J. M., Agarwala, S., Lunsford, L. D.**
Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 581-589
68. **Moser, R.P., Johnson, M.L.**
Surgical management of brain metastases: how aggressive should we be? *Oncology* 1989;3:123-7
69. **Nguyen, L.N., Maor, M.H., Oswald, M.J.**
Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 1998, Nov. 15; 83 (10): 2181-4
70. **Noordijk, E.M., Vecht, C. J., Haaxma-Reiche, H., Padberg, G. W., Voormolen, J. H. C., Hoekstra, F. H., Tans, J. Th. J., Lambooi, N., Metsaars, J. A. L., Wattendorf, A. R., Band, R., Hermans, J.**
The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1994, 29(4) 711-717
71. **Patchell, R.A.**
Brain metastases. *Neurol. Clin.* 1991; 9:817-24
72. **Patchell, R.A.**
Metastatic brain tumors. *Neurol clin* 1995 Nov; 13 (4):915-25
73. **Patchell, R.A., Cirrincione, C., Thaler, H.T., Galicich J.H., Kim, J.H., Posner, J.B.**
Single brain metastases: Surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 1986; 36: 447-453
74. **Patchell, R.A., Posner, J.B.**
Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol. Clin.* 1985 Nov; 3 (4): 729-750
75. **Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Walsh, J.W., Dempsey, R.J., Maruyama, Y., Kryscio, R.J., Markesbery, W.R., Mac Donald, J.S., Young, B.**
A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New Engl. J. Med.* 1990; 322: 494- 500
76. **Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Regine, W.F., Dempsey, R.J., Mohiuddin, M., Kryscio, R.J., Markesbery, W.R., Foon, K.A., Young, B.**
Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-1489
77. **Pirzkall, A., Debus, J., Lohr, F., et al**
Radiochirurgie von Hirnmetastasen. In. *Fo. Onkologie* 1992; 2: 100-101
78. **Pirzkall, A., Debus, J., Lohr, F., Fuss, M., Rhein, B., Engenhardt-Cabillic, R., Wannemacher, M.**
Radiosurgery alone or in combination with wholebrain radiotherapy for brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3563-3569

79. **Poeck, Prof. Dr.K., Hacke, Prof. Dr.W.**
Neurologie, Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 10.Auflage 1998
80. **Posner, J.B.**
Surgery for metastases to the brain. N. Engl. J. Med. 1990; 322:544-545
81. **Posner J.B.**
Management of brain metastases. Rev. Neurol. (Paris), 1992; 148: 6-7, 477-487
82. **Quan, A.L., Videtic, G.M.M., Suh, J.h.**
Brain metastases in small cell lung cancer. Oncology (Huntingt) 2004; 18: 961-972
83. **Ransohoff, MD J., Smith, MD D.**
Surgical treatment of metastatic brain tumors. Cancer control 1995,;July, 2 (4): 315-319
84. **Reiber, H. O., Felgenhauer, K.**
Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. Klin. Wschr. 1974; 52: 1158-1164
85. **Reiber, H. O., Jacobi, C., Felgenhauer, K.**
Sensitive quantitation of carcinoembryonic antigen in the cerebrospinal fluid and its barrier-dependent differentiation. Clin. Chim. Acta 1986;156: 259-270
86. **Riede, U.-N., Wiestler, O.D., Müller, H.J.**
Störungen des Zellwachstums: Metastasierung. In: U.-N. Riede, H.-E. Schaefer (Hrsg.) Pathologie, allgemeine und spezielle. Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 1995: 373- 391
87. **Roosen, K., Meixensberger, J., Sörensen, N.**
Kopf, Gehirn, Rückenmark, spinale Nervenwurzeln und periphere Nerven: Raumfordernde Prozesse des Schädels und des Gehirns. In: Die Chirurgie. Schattauer, 1999
88. **Rosenberg, G.A., Wolfson, L.H., Katzmann, R.**
Disorders of cerebrospinal fluid circulation. In: Rosenberg, G.A., Grossman, R.G. (Hrsg.): The clinical neurosciences, vol. 1. Churchill Livingstone, New York 1983: 285-300
89. **Rosner, D., Nemoto, T., Lane, W. W.**
Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986;58 (4): 832-839
90. **Rustin, G., Newlands, E., Begent, R., Dent, J., Bagshawe, K. D.**
Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. J. Clin. Oncology 1989, 7: 900-903
91. **Sauer, R.**
Strahlentherapie von Hirnmetastasen. Akt. Onkologie 1984; 13: 157-166
92. **Sarma, MD D.P., Weilbacher, MD, T.G.**
Long-term survival after brain metastasis from lung cancer. Cancer 1986; 58: 1366-1370
93. **Sartor, K.**
Metastases. In: Sartor, K. (Hrsg.): MR imaging of the skull and brain. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1992: 317-326
94. **Sawaya, MD R.**
Surgical treatment of brain metastases. Clinical neurosurgery 1999; 45: 41-47

95. **Sawaya, MD R., Lee Ligon, PhD B., Bindal, BS R.K.**
Management of Metastatic Brain Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 1994; 1(2): 169-178
96. **Sawaya, MD R., Bindal, BS R.K.**
Metastatic brain tumors. In Kaye, A. H., E. R. Laws: *Brain tumors*. Churchill Livingstone, New York 1995: 923-946
97. **Schackert, Prof. Dr. G.**
Neurochirurgische Therapie der Hirnmetastasen, Dresden 2005
98. **Schiebler, Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. H., Schmidt, Prof. Dr. med. W., Zilles, Prof. Dr. med. K.**
Anatomie. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 6. Auflage, 1995
99. **Schirmer, Prof. Dr. M**
Neurochirurgie. Urban und Schwarzenberg, 8. Auflage, 1994
100. **Schlote, W., Riede, U.-N., Wiestler, O. D.**
Zentralnervensystem. In: U.-N. Riede, H.-E. Schaefer (Hrsg.) *Pathologie, allgemeine und spezielle*. Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 1995
101. **Schmid, U.D., Honegger, H.P., Pescia, R.**
Chirurgie der Hirnmetastasen, *Schweiz. Med. Forum* 2002; 50: 1187-94
102. **Schultze, J., Kaya, A., Kimming, B.**
Ergebnisse der Strahlentherapie bei Hirnmetastasierung, *Röntgenpraxis* 2000; 53: 102-109
103. **Serizawa, T., Ono, J., Iichi, T. et al.**
Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 484-488
104. **Seute et al**
Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequence of changing imaging techniques (CT versus MRT). *Cancer* 2008 (Epub ahead of print). PMID 18311784
105. **Shahidi, H., Kvale, P.**
Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Chest* 1996; 109:271-276
106. **Shapiro, W. R.**
Therapeutic implications of permeation of barriers in neoplasia of the central nervous system. In: Felgenhauer, K., Holzgraefe, M., Prange, H. (Hrsg.): *CNS barriers and modern CSF diagnostics*. VCH, Weinheim 1993: 103-109
107. **Smalley, S. R., Laws, E.R., O'Fallon J. R., et al**
Resection for solitary brain metastasis: Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J. Neurosurg.* 1992; 77:531-540
108. **Sneed, P. K., Lamborn, K. R., Forstner, . M., McDermott, M. W., et al**
Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physy.* 1999; 43: 549-558
109. **Sneed, P.K., Larson, D.A., Wara, W.M.**
Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg. Clin. North. Am.* 1996, 7: 505-515
110. **Spreer, J., Schumacher, M.**
Neuroradiologische Diagnostik von ZNS-Metastasen. In: H.-J. Staab, P. Krauseneck (Hrsg.) *Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung / 5*. Salzburger Symposium. Stuttgart; New York: Thieme, 1998: 20-34

111. **Staub, E. , Jungi, W.F. et al**
Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor. Sinn und Unsinn einer breiten Abklärung. Schweiz. med. Wschr. 1982; 111: 1298-1300
112. **Stevens, G., Firth, I., Coates, A.**
Cerebral metastases from malignant melanoma. Radiother. Oncol. 1992; 23:185-191
113. **Suh, J.H., Barnett, G.H., Miller, D.W.**
Is whole brain radiation therapy needed for all patients with newly diagnosed brain metastases undergoing stereotactic radiosurgery? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 39: 226
114. **Sze, G., Milano, E., Johnson, C. et al.**
Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. AJNR 1990; 11: 785-791
115. **Taylor, L. P., Posner, J. B.**
Phenobarbital rheumatism in patients with brain tumor. Ann. Neurol. 1989; 25: 92-94
116. **Trepel, M.**
Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1. Auflage, 1995
117. **van den Bent**
The role of chemotherapy in Brain metastases. European journal of cancer 2003; 19 (15): 2114-2120
118. **van de Pol, M., van Aalst, V.C., Wilmink, J.T., Twijnstra, A.**
Brain metastases from an unknown primary tumor: which diagnostic procedures are indicated? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996 Sept; 61 (3):321-3
119. **van der Kogel, A.J.**
Central nervous system radiation injury in small animal models. In: Gutin, P.H., S.A. Leibel, G.E. Sheline: Radiation injury to the nervous system. Raven Press, New York 1991: 91-112
120. **Vecht, C.J., Haamax-Reiche, H., Noordijk, E.M., et al.**
Treatment of single brain metastasis : radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann. Neurol. 1993; 33: 583-90
121. **Walker, A.E., Robins, M., Weinfeld, F.D.**
Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. Neurology 1985; 35: 219 – 226
122. **Weller, Prof. Dr. M.**
Hirnmetastasen solider extracerebraler Tumoren. In: Brandt, T., Dichgans, J., Diener, H.C.: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, München 2003: 829-847
123. **Weller, Prof. Dr. M.**
Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen. Im Focus Onkologie 2005; 12: 57-60
124. **Wen et al**
Treatment of brain metastases in favorable prognosis patients. UpToDate August 2007
125. **West, MD J., Maor, MD M., Moshe, MD M.**
Intracranial metastases: Behavioral Patterns Related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1980; 6: 11-15

126. **Wick, M.**
Blutliquor- und Bluthirnschranke bei metastatischen Prozessen. In: H.-J. Staab, P. Krauseneck (Hrsg.) Hirnmetastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung / 5. Salzburger Symposium. Stuttgart; New York: Thieme, 1998: 15- 19
127. **Wick, M., Hubert, M., Einhäupl, K., Jehn, U., Fateh-Moghadam, A.**
Sensitive determination of CEA-Synthesis in cerebrospinal fluid (CSF) compared with CSF cytology in detection of carcinoma infiltration of the central nervous system. In: Klapdor, R. (Hrsg.): tumor associated antigens, oncogenes, receptors, cytokines in tumor diagnosis and therapy at the beginning of the nineties. Zuckschwerdt Verlag, München 1992: 223-226
128. **Winking, PD Dr. M., Bräuer, N., Lücke, M., Nestler, Dr. U., Böker, Prof. Dr. D.-K.**
Einfluss der postoperativen Nachbestrahlung zerebraler Metastasen auf Überlebenszeit und krankheitsbedingte Lebensbedingungen der Patienten. Zentralblatt Neurochirurgie 2002; 63: 163-169. J.A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
129. **Yardeni D., Reichenthal, E., Zucker, G., Rubinstein, A., Cohen, M., Israeli, V., Shalit, M.N.**
Neurosurgical management of single brain metastasis. Surg. Neurol. 1984; 21: 377-384
130. **Young, MD H. F., Becker, MD D. P.**
Indications for Resektion of intracranial metastasis. Surgical Rounds 1985; 8 (3):42-51
131. **Zimm, S., Wampler, G.L., Stablein, D., Hazar, T., Young, H.F.**
Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. Cancer 1981; 48: 384-394

9 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Winking und Herrn Prof. Dr. D.-K. Böker für die Überlassung des Themas, Herrn M. Lücke für die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Fragestellungen sowie Herrn Papst vom Institut für medizinische Informatik der JLU Gießen für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Ein weiteres Dankeschön richte ich an meine Familie, die mich immer in jeglicher Form unterstützt und motiviert hat und immer daran geglaubt hat, dass diese Arbeit doch noch fertig wird.

11 Anhang

11.1 Patientenbogen

Name:
Vorname:

KI Auf:
KI Ent:
KI 3:
KI 6:
KI 12:
KI letzt:

Geb.Dat:
Tod.Dat:
Todesurs:
Überlebenszeit:
Alter:
Latenz:

Primärtumor:

Datum:
Art:
Histologie:
PTNM:

OP:
Rad:
Organ:
Dosis:
Chemo:

Metastase/n:

Datum:
Lokal:
Größe:
Histo rw:

OP:
Rad:
Organ:
Dosis:
Chemo:

Weitere Metastasen:

Datum:
Lokal.:
Größe:

OP:
Rad:
Organ:
Dosis:
Chemo:

Rezidiv/e:

Datum:
Lokal.:
Größe:

OP:
Rad:
Organ:
Dosis:
Chemo:

Hausarzt:

Überweisender Arzt:

11.2 Antwortbogen

An die
Neurochirurgische Klinik
z.Hd M. Lücke
Klinikstraße 29

35392 Gießen

Antwortbogen

Name:.....Vorname:.....
Geburtsdatum:.....

1. aktueller Gesundheitszustand:

- Patient/in ist völlig beschwerdefrei / arbeitsfähig 0
- Pat. hat einige Symptome und kann normale Aktivitäten mit einiger Anstrengung bewältigen 0
- Pat. benötigt gelegentlich Hilfe 0
- Pat. benötigt beträchtliche Hilfe und ständige Pflege 0
- Pat. ist schwer erkrankt, bettlägerig 0

2. falls inzwischen verstorben:

- Todesdatum:.....
- Todesursache:.....

3. falls vorhanden bitte noch Informationen über:

- Art des Primärtumors:.....
- Diagnosedatum (oder ungefährender Zeitraum) des Primärtumors:.....
- Therapie des Primärtumors :.....
.....
.....
- Strahlentherapie/n:
 - wann:.....
 - bestrahltes Organ:.....
 - Gesamtdosis:.....
- Chemotherapie/n:
 - wann:.....
 - Medikament:.....

11.3 Karnofski-Index [Junginger]

	Bewertung	WHO-Skala
<ul style="list-style-type: none"> • Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung 	100%	0
<ul style="list-style-type: none"> • normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome • normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome 	90% 80%	1
<ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Selbstversorgung möglich, keine normale Aktivität 	70%	2
<ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Pat. braucht gelegentlich fremde Hilfe 	60%	
<ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Patient braucht krankenschwägerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig 	50%	3
<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege 	40%	
<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig 	30%	4
<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen sind notwendig 	20%	
<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch voran 	10%	
<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist tot 	0%	5