

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. J. Oertel

**Zum klinischen Outcome nach operativer Therapie von
Hirnmetastasen in eloquenten Arealen – eine retrospektive
Analyse operierter Patienten von 2006–2018**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2024

vorgelegt von: Hazem Alshaheen
geb. am 22.04.1987 in Swaida, Syrien

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1 Zusammenfassung	7
1.1 Kurzreferat	7
1.2 Abstract	9
2 Einleitung.....	11
2.1 Theoretische Grundlagen	12
2.1.1 Epidemiologie	12
2.1.2 Bronchialkarzinom	14
2.1.3 Mammakarzinom	14
2.1.4 Malignes Melanom.....	14
2.1.5 Kolorektales Karzinom	15
2.1.6 Metastasierung	15
2.2 Anatomischer Überblick	16
2.2.1 Das Gehirn.....	16
2.2.2 Liquorzirkulation.....	18
2.2.3 Eloquenten Areale	18
2.3 Klassifikation	21
2.4 Klinische Manifestation	21
2.5 Diagnostik	21
2.6 Therapie	23
2.6.1 Operative Exstirpation.....	24
2.6.2 Andere Therapien	28
2.7 Fragestellung	29

3	Material und Methoden.....	30
3.1	Patienten.....	30
3.2	Quellen und Parameter.....	30
3.3	Diagnostik.....	31
3.3.1	Neurologische Symptome.....	31
3.3.2	Bildgebung.....	32
3.3.3	Histopathologie.....	32
3.4	Verlaufskontrolle.....	32
3.5	Verwendete Hard- und Software.....	32
3.6	Statistische Methoden.....	33
4.	Ergebnisse.....	36
4.4	Kohorte.....	36
4.5	Primarius.....	36
4.6	Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen.....	38
4.7	Indikation der Operation.....	39
4.8	Hemiparese als Hauptsymptom.....	39
4.8.1	Übersicht der gesamten Kohorte.....	40
4.8.2	Leichtgradige Hemiparese.....	42
4.8.3	Mittelgradige Hemiparese.....	44
4.8.4	Hochgradige Hemiparese.....	47
4.8.5	Multiple Hirnmetastasen mit unerwarteter längerer Überlebenszeit.....	49
4.9	Karnofsky-Index.....	50
4.9.1	Entwicklung Karnofsky-Index in der gesamten Kohorte.....	50
4.9.2	Entwicklung der Hemiparese bei Karnofsky-Index ≤ 50	52
4.9.3	Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≥ 60	53
4.10	Komplikationen.....	55

5.	Diskussion.....	56
5.4.	Gab es Besonderheiten in Bezug auf Alter und Geschlechtsverteilung?.....	56
5.5.	Gab es Besonderheiten im Hinblick auf den Primarius?	56
5.6.	Wie war das Zeitintervall zwischen Diagnose des Primarius Diagnose der symptomatischen Hirnmetastase?	57
5.7.	Anzahl der Hirnmetastasen	57
5.8.	Was ist bei der operativen Resektion von Hirnmetastasen in eloquenten Arealen zu bedenken?	57
5.9.	Wirkt sich das Vorliegen einer präoperativen Hemiparese im Rahmen einer operativen Metastasenresektion nachteilig auf den weiteren Krankheitsverlauf aus?	58
5.9.1.	Leichtgradige Hemiparese.....	58
5.9.2.	Mittelgradige Hemiparese	59
5.9.3.	Hochgradige Hemiparese	59
5.10.	Multiple Hirnmetastasen	59
5.11.	Operationsrelevante Komplikationen.....	60
5.12.	Wie wirkt sich die operative Resektion von Metastasen eloquenter Areale auf die Lebensqualität aus?	60
5.13.	Einschränkung der vorliegenden Studie.....	61
6.	Fazit	62
7.	Anhang.....	63
8.	Veröffentlichung	64
10.	Danksagung	65
11.	Literaturverzeichnis	66
12.	Eidesstattliche Erklärung	72

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomografie
CUP	Karzinom unbekannter primärer Lokalisation
ICB	intrazerebrale Blutung
GPA	Graded Prognostic Assessment
KRK	kolorektales Karzinom
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PET	Positronen-Emissionstomografie
QUARTZ	Quality of Life after Treatment for Brain Metastases-Studie
RANO	Response-Assessment-Neuro-Oncology
SMA	Supplementary-Motor-Area
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Standardabweichung
SRS	stereotaktische Radiochirurgie
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebserkrankungsrate und Sterberate in den letzten 20 Jahren in Deutschland	12
Abbildung 2: Verteilung von Krebserkrankungen weltweit nach Region und Krebsart 2020	13
Abbildung 3: Schematischer Aufbau des Gehirns	16
Abbildung 4: Anatomische Lage des Tentorium.....	17
Abbildung 5: Historische architektonische Hauptregionen des Menschen.....	19
Abbildung 6: Brodmann-Areal	19
Abbildung 7: Magnetresonanztomografie des Neurokraniums	22
Abbildung 8: 3D-Rekonstruktion von Diffusion-Tensor-Imaging einer Kernspintomografie	26
Abbildung 9: Operative Entfernung einer Hirnmetastase	27
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Alterskategorien.....	36
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der primär diagnostizierten Tumorerkrankungen	37
Abbildung 12: Häufigkeiten Erstdiagnosen innerhalb Altersklassen	37
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Hirnmetastasen	38
Abbildung 14: Entwicklung Hemiparese in Kohorte in Zahlen.....	40
Abbildung 15: Entwicklung Hemiparese präoperativ leichtgradig.....	42
Abbildung 16: Entwicklung Hemiparese präoperativ mittelgradig	44
Abbildung 17: Perizentral liegende Hirnmetastase links mit symptomatischer mittelgradiger Hemiparese rechts	46
Abbildung 18: Entwicklung Hemiparese präoperativ hochgradig.....	47
Abbildung 19: Entwicklung Karnofsky-Index der Gesamtpatientengruppe.....	50
Abbildung 20: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≤ 50	52
Abbildung 21: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≥ 60	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Karnofsky-Index	24
Tabelle 2: Items der Datenbank der Patientenkollektiv (2006 bis 2018).....	34
Tabelle 3: Lokalisation der operierten Metastase	38
Tabelle 4: Zusammenhang der Kraftgrade der Hemiparese mit den täglichen Aktivitäten	39
Tabelle 5: Entwicklung Hemiparese in Kohorte	40
Tabelle 6: Entwicklung Hemiparese präoperativ leichtgradig	42
Tabelle 7: Entwicklung Hemiparese präoperativ mittelgradig	44
Tabelle 8: Entwicklung Hemiparese präoperativ hochgradig	47
Tabelle 9: Verlauf von acht Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und Überlebenszeit von mindestens einem Jahr	49
Tabelle 10: Entwicklung Karnofsky-Index der Gesamtpatientengruppe	50
Tabelle 11: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index	52
Tabelle 12: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index	53
Tabelle 13: Häufigkeiten Erstdiagnosen innerhalb Altersklassen.....	63

1 Zusammenfassung

1.1 Kurzreferat

Zweck dieser Arbeit: Hirnmetastasen als Folge einer Krebserkrankung führen häufig zu neurologischen Ausfällen, wie Hemiparese und Aphasie. Trotz der signifikanten Verbesserung der systemischen Krebstherapie ist die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen häufig schlecht. Das Risiko von Hirnmetastasen variiert erheblich zwischen den primären Krebsarten. Lungenkrebs, Mammakarzinom und das maligne Melanom sind die häufigsten primären Krebsarten mit einer Neigung zur Hirnmetastasierung. Die chirurgische Resektion ist eine Standardbehandlung bei Hirnmetastasen. In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, inwieweit die operative Therapie bei Patienten mit Hirnmetastasen und symptomatischer Hemiparese eine unmittelbare und langfristige positive Auswirkung hinsichtlich des neurologischen Outcomes hat.

Patienten und Methoden: Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dafür wurden die Daten von 135 Patienten erfasst, die in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes an Hirnmetastasen operiert wurden. Der Zeitraum der Datenerfassung war vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2018.

Ergebnisse: In der Studie wurden insgesamt 135 von 675 Patienten, die in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes an Hirnmetastasen behandelt wurden, eingeschlossen, wobei es sich bei 70 Patienten (51,9 %) um weibliche Patienten und bei 65 Patienten (48,1 %) um männliche Patienten handelte. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $m = 63,81$ Jahre (Standardabweichung (SD) = 12,42) mit einer Spanne von 23 bis 87 Jahren. Die Auswertung des Primärtumors (Primarius) zeigte, dass bei 51,9 % der Patienten ($n = 70$) etwas mehr als die Hälfte der Patienten der Kohorte als Erstdiagnose ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) aufwies, während weitere 14 Patienten (10,4 %) an einem malignen Melanom litten. Weitere zwölf Patienten (8,9 %) wiesen ein kolorektales Karzinom auf. Insgesamt litten sieben Patientinnen (5,2 %) an einem Mammakarzinom, während bei weiteren drei Patienten (2,2 %) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) diagnostiziert wurde. Jeweils vier Patienten (3,0 %) litten als Grunderkrankung an einem Prostatakarzinom, CUP bzw. Nierenzellkarzinom. Ein Magenkarzinom als Primärtumor lag bei drei Patienten (2,2 %) vor. Weitere Tumorerkrankungen waren nur selten vertreten. Die mittlere Anzahl der Hirnmetastasen präoperativ lag bei 2,33 ($SD = 2,32$), wovon bei vier Patienten zwei Metastasen operiert wurden und bei den übrigen immer eine.

Bei 76/135 Patienten (56,3 %) führte die Hemiparese zu einer Verschlechterung der Feinmotorik und einer Gehbehinderung, die Patienten benötigten jedoch keine Unterstützung. In dieser Gruppe verbesserten sich die Symptome bei 38 Patienten (52 %) postoperativ. Vierzig/135 Patienten (29,6 %) hatten eine mittelschwere Hemiparese, die ständige Unterstützung und das Gehen mithilfe eines

Rollators erforderte. Postoperativ verbesserte sich die Hemiparese bei 62,5 % der Patienten. Neunzehn Patienten (14,1 %) hatten eine schwere Hemiparese und benötigten ständige Pflege bzw. konnten nicht gehen. Nach der Tumorsektion verbesserte sich die Hemiparese bei zehn Patienten (52,6 %).

Peri- und postoperative Komplikationen traten bei sieben/135 Patienten (5,2 %) auf. In der zwei- und sechsmonatigen Nachbeobachtung lag der Anteil der Patienten mit verbesserter Hemiparese nach der Operation bei 60 %.

Der präoperative Karnofsky-Index von ≤ 50 war bei 80 Patienten (59,3 %) festzustellen, diese Patientengruppe zeigte sich bei 33 Patienten postoperativ gebessert, mit einem Karnofsky-Index von ≥ 60 . In einem Zwei-Monats-Follow-up haben 79 Patienten weiterhin einen Karnofsky-Index von ≥ 60 .

Fazit: Patienten mit Hirnmetastasen können auch bei Vorliegen einer symptomatischen Hemiparese von einer chirurgischen Behandlung profitieren. In fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung ermöglicht die chirurgische Resektion den Patienten mehr Unabhängigkeit in ihren täglichen Aktivitäten und kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

1.2 Abstract

Aim: Brain metastases because of cancer frequently lead to neurological deficits such as hemiparesis and aphasia. Despite significant improvement in systemic cancer therapy, the prognosis of patients with brain metastases is often poor. The risk of brain metastasis varies significantly among primary cancers. Lung cancer, breast cancer, and malignant melanoma are the most common primary cancers to metastasize to the brain. Surgical resection is considered as a standard treatment for brain metastases. This study aims to investigate the extent to which surgical therapy in patients with brain metastases and symptomatic hemiparesis has an immediate and long-term positive effect on the neurological outcome.

Patients and methods: Data of 135 patients who underwent a surgery on in the Department of Neurosurgery of the Saarland University Medical Center on brain metastases in eloquent Regions were obtained and analyzed retrospectively. The data collection period was from 01/01/2006 to 12/31/2018.

Results: Of 135 out of 675 patients treated at the Department of Neurosurgery, 70 patients (51.9%) were female, and 65 patients (48.1%) were male. The Patients' medium age was $M = 63.81$ years ($SD = 12.42$) with a range of 23 to 87 years. The analysis of the cancer diagnoses revealed that 70 patients (51.9%) were diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC), whereas 14 patients (10.4%) had malignant melanoma. Moreover, 12 patients (8.9%) had colorectal cancer as their underlying disease. Breast cancer was diagnosed in seven patients (5.2 %), whereas small cell lung cancer (SCLC) was diagnosed in five patients (3.2 %). CUP, renal cell carcinoma, and prostate carcinoma were each identified as the primary tumor in four patients (3 %). Gastric cancer was the primary tumor in three patients (2.2 %). Other tumors rarely occurred. The median number of brain metastases was $M = 2.33$ ($SD = 2.32$). Four patients had surgical removal of two metastases and the remaining patients had surgical removal of the symptomatic metastasis.

In 76 out of the 135 patients (56.3%), hemiparesis led to the deterioration of fine motor skills and walking disability; however, patients did not need support. In this group, symptoms improved in 38 patients (52%) postoperatively. Forty / 135 patients (29.6%) had moderate hemiparesis that required constant support and walking with the aid of a walker. Postoperatively, hemiparesis improved in 62.5% of the patients. Nineteen patients (14.1%) had severe hemiparesis and needed constant care or were unable to walk. Following tumor resection, hemiparesis improved in 10 patients (52.6%).

Peri- and postoperative complications occurred in seven out of the 135 patients (5.2%). At the 2- and 6-month follow-up, regarding patients who were lost to the follow-up, the proportion of patients with improved hemiparesis after surgery was 60%.

The preoperative Karnofsky index of ≤ 50 was found in 80 patients (59.3%). Postoperative, neurological symptoms improved in 33 patients with a Karnofsky index of ≥ 60 . At the 2-month follow-up, 79 patients continued to have a Karnofsky index of ≥ 60 .

Conclusions: Patients with brain metastases can benefit from surgical treatment even in the presence of symptomatic hemiparesis. In advanced stages of cancer, surgical resection enables patients to be more independent in their daily activities and may contribute to an improvement in quality of life.

2 Einleitung

Bei Hirnmetastasen handelt es sich um die Absiedelung von Tumorzellen eines Primärtumors, der außerhalb des Gehirns liegt. War früher die Absiedelung eines Primärtumors in das Gehirn immer mit einer schlechten Prognose verbunden, konnten im Laufe der vergangenen Jahre die chirurgisch-therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Hirnmetastasen verbessert werden (Bhangoo, Linskey & Kalkanis, 2011).

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in der westlichen Welt. Geschätzt wird, dass jedes Jahr bei 1,4 Millionen Amerikanern Krebs diagnostiziert wird (Bhangoo *et al.*, 2011). In den Niederlanden erkranken jährlich mehr als 54 000 Patienten¹ an Krebs und jedes Jahr sterben etwa 35 000 Menschen daran (van der Sanden, Coebergh, Schouten, Visser & Leeuwen, 1995; Schouten, Rutten, Huveneers & Twijnstra, 2002). Weltweit wird die Zahl der Krebstoten im Jahr 2020 auf 9,96 Millionen geschätzt (Radtko, 2023a). Bei etwa 30–40 % aller Krebspatienten metastasiert der Primärtumor in das zentrale Nervensystem (ZNS) (Zimm, Wampler, Stablein, Hazra & Young, 1981; Kim *et al.*, 2020). Allerdings variieren die Inzidenzraten von Hirnmetastasen je nach Primärtumortyp und Untersuchungsmethode. Das kolorektale Karzinom (KRK) z. B. metastasiert selten in das Gehirn und berichtet wird eine Inzidenzrate von nur einem Prozent. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge eine Inzidenzrate von 54 % für Hirnmetastasen berichtet (Cox & Yesner, 1979; Ko *et al.*, 1999).

Nach Delattre, Krol, Thaler und Posner (1988) ist eine singuläre Hirnmetastase bei ungefähr 50 % der Patienten vorhanden, bei den restlichen 50 % sind zwei oder mehr Hirnmetastasen vorhanden. Dabei hat das maligne Melanom die höchste Inzidenz zur Hirnmetastasierung. In ungefähr 10 % der Diagnose einer Hirnmetastase ist der Primärtumor nicht bekannt. Die neurologischen Komplikationen sind demnach die ersten Symptome, die einen Patienten beim Arzt vorstellig werden lassen (Delattre *et al.*, 1988; Schouten *et al.*, 2002; Al-Shamy & Sawaya, 2009).

Das Risiko von Hirnmetastasen variiert erheblich zwischen den primären Krebsarten. Bisher sind Lungenkrebs (50–60 %), das Mammakarzinom (15–20 %) und das maligne Melanom (5–10 %) die häufigsten primären Krebsarten mit einer Neigung zur Hirnmetastasierung, gefolgt von Nieren-, Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs sowie urologischen und gynäkologischen Krebsarten

¹ Eine geschlechtergerechtere Sprache, die alle Geschlechter einschließt, ist essenziell. In dieser Studie werden aber aus Gründen der Lesbarkeit und des Stils der Arbeit eine einheitliche maskuline Formulierung zur Vereinfachung der Bezeichnung sowohl der Patientinnen als auch Patienten verwendet.

(Schouten *et al.*, 2002). Die Entwicklung leptomeningealer Metastasen tritt häufig beim metastasierenden Mammakarzinom auf (Tewarie *et al.*, 2021).

Hirnmetastasen treten bei etwa 20 % aller Patienten mit Lungenkrebs, 7 % aller Patienten mit malignem Melanom, 7 % aller Patienten mit Nierenzellkarzinom, 5 % aller Patienten mit Mammakarzinom und 2 % aller Patienten mit Darmkrebs auf (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2004). Im Alter von 20 bis 39 Jahren treten gehäuft Mammakarzinome auf, im Alter von 40 bis 49 Jahren maligne Lungentumore, im Alter von 50 bis 59 vermehrt Nierenzellkarzinome, maligne Melanome und kolorektale Karzinome (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2004).

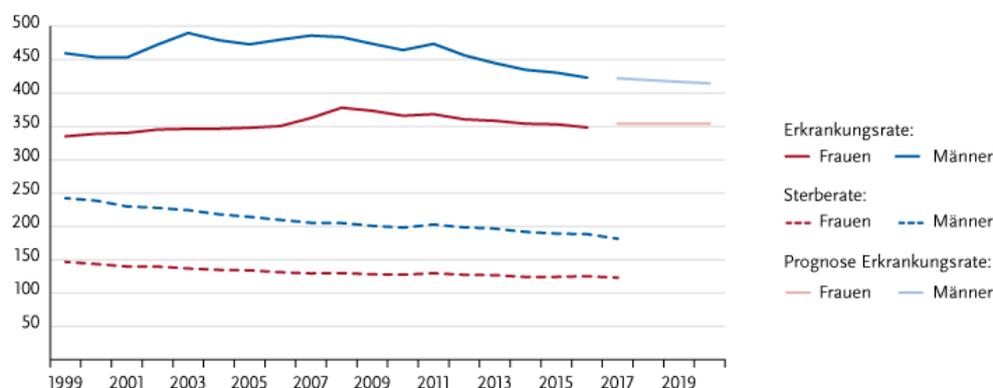
Eine allgemeine Prognose bei Hirnmetastasen ist zum Teil weiterhin nicht klar definiert. Vielmehr hängen die Überlebenszeiten vom Subtyp des Karzinoms ab (Bublak, 2019).

2.1 Theoretische Grundlagen

2.1.1 Epidemiologie

Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) wurden im Jahr 2017 in Deutschland insgesamt 489 000 Krebserkrankungen erstmals diagnostiziert (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Bei Männern traten ungefähr 259 000 Neuerkrankungen auf, bei Frauen etwa 230 000. Nahezu die Hälfte der Neuerkrankungen betrafen die Mamma, die Prostata, den Dickdarm und die Lunge. Zwar ist v. a. bei den Männern ein Rückgang der Erkrankungsrate innerhalb der letzten zehn Jahre zu beobachten, da jedoch mit zunehmendem Alter das Erkrankungsrisiko steigt und zudem die Bevölkerung immer älter wird, ist zukünftig von einer höheren Krebserkrankungsrate auszugehen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2021). Abbildung 1 zeigt die Krebserkrankungsrate einschließlich der Sterberate in Deutschland innerhalb der letzten 20 Jahre.

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C00 – C97 ohne C44, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020
je 100.000 (alter Europastandard)



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 1: Krebserkrankungsrate und Sterberate in den letzten 20 Jahren in Deutschland

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (2021)

(eine freundliche Genehmigung vom Zentrum für Krebsregister Deutschlands zur Verwendung der Abbildung ist vorhanden)

Multiethnische Kohortenstudien zeigten, dass es eine ungleiche Verteilung bei der Entstehung bestimmter Krebsarten gibt (Kolonel, Altshuler & Henderson, 2004). Dabei existiert wohl eine Korrelation zwischen Umwelt- und Verhaltensbelastungen, genetischen Variationen sowie ethnischer Gruppenzugehörigkeit. So ist mittlerweile bekannt, dass bei Hawaiianern und Japanern die Brustkrebserkrankungsraten am höchsten sind, ebenso wie die Prostatakrebsrate bei Afroamerikanern am höchsten ist (Kolonel *et al.*, 2004; Schmid, Engeler, Pummer & Schmitz-Dräger, 2007). Dies zeigt sich auch in der weltweiten Verteilung von Krebsarten und Neuerkrankungen (siehe Abbildung 2).

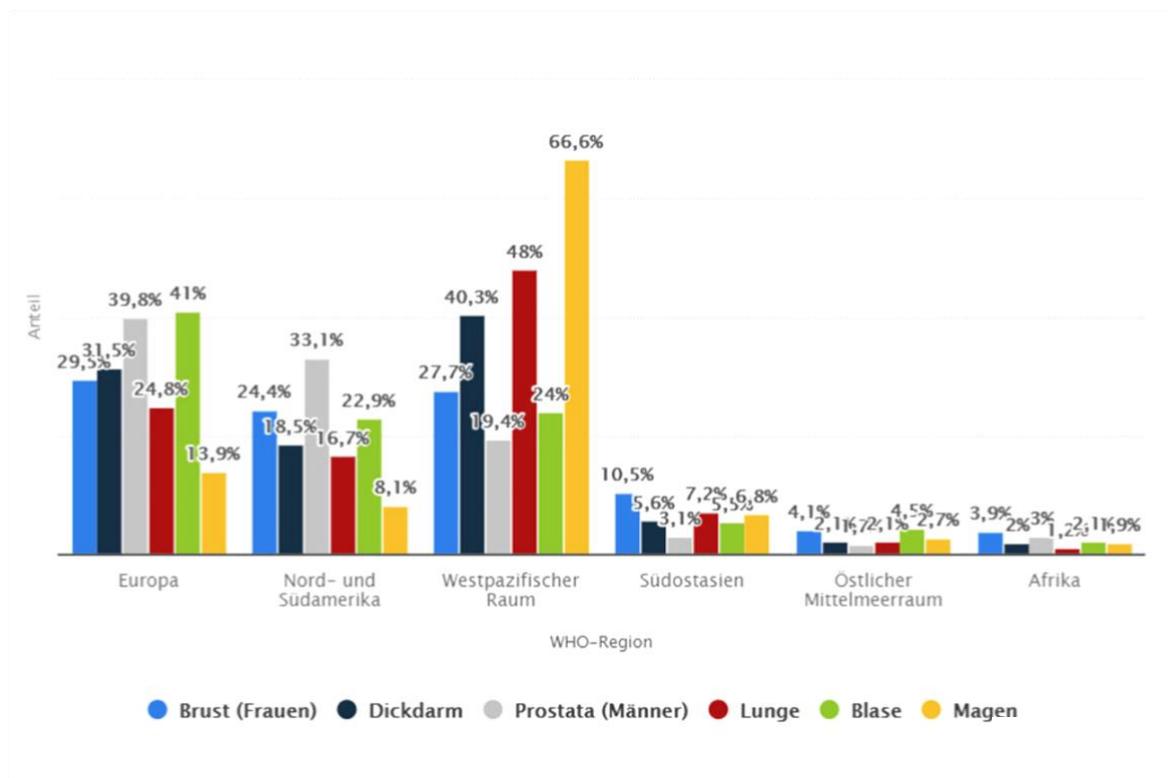


Abbildung 2: Verteilung von Krebserkrankungen weltweit nach Region und Krebsart 2020

Quelle: Radke (2023b)

Nachfolgend werden einige Karzinomarten hinsichtlich ihrer Entstehung und Epidemiologie besprochen.

2.1.2 Bronchialkarzinom

Bei der Erstdiagnose befindet sich bei 85 % der Patienten die Tumorerkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei etwa 30 % blockiert der Tumor ein großes Bronchiallumen und verursacht lebensbedrohliche Symptome (Hammerschmidt & Wirtz, 2009).

Unterschieden werden nach der Histologie vier Typen des Bronchialkarzinoms (Kenfield, Wei, Stampfer, Rosner & Colditz, 2008; Hammerschmidt & Wirtz, 2009): Plattenepithelkarzinom (NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; 30–40 %), Adenokarzinom (NSCLC; 25–30 %), großzelliges Karzinom (NSCLC; weniger als 10 %) und kleinzelliges Karzinom (SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom; 15–20 % der Lungenkarzinome).

Die Absiedelung von Tumorzellen aus der Lunge in das Gehirn wird unterschiedlich angegeben. Nach Barnholtz-Sloan et al. (2004) treten Hirnmetastasen bei ungefähr 20 % der Patienten mit einem Lungenkarzinom auf, nach Müller (2018) treten Hirnmetastasen bei 40–60 % der Patienten auf.

2.1.3 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Des Weiteren ist es weltweit die zweithäufigste Todesursache bei Frauen (Mahvi, Liu, Grinstaff, Colson & Raut, 2018). Die Inzidenz ist in den Jahren bis 2009 zunächst stetig gestiegen. Insbesondere aufgrund der vermehrten Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchungen (Starker, Kraywinkel & Kuhnert, 2017) fällt die Neuerkrankungsrate wie auch die Brustkrebssterblichkeit mittlerweile kontinuierlich ab. Hinzu kommen verbesserte therapeutische Möglichkeiten, die auch die Überlebenschancen betroffener Patientinnen deutlich verbessert haben (Mahvi *et al.*, 2018). Die Rezidivrate des Mammakarzinoms fällt je nach Operationsmodus unterschiedlich aus (Fisher *et al.*, 2002). Mahvi et al. (2018) identifizierten verschiedene Risikofaktoren zur Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs.

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Ursache von Hirnmetastasen. Es bilden 15–20 % der Mammakarzinome Metastasen im Gehirn (Müller, 2018). Oftmals sind Hirnmetastasen der begrenzende Faktor bei Krebskrankheiten, da nach ihrer Entstehung das Überleben normalerweise nur wenige Monate beträgt (Bublak, 2019).

2.1.4 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein frühzeitig metastasierender Tumor, der von Melanozyten ausgeht (Hawryluk & Fisher, 2011). Die Häufigkeit der Neuerkrankung beträgt mittlerweile 26,5 Fälle bei Männern pro 100 000 Einwohner und 25,3 Fälle bei Frauen pro 100 000 Einwohner und Jahr (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Die höchsten Inzidenzen weltweit wurden in Australien und Neuseeland beschrieben (50 bis 60 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr).

Die hohe Metastasierungsrate des malignen Melanoms führt dazu, dass bei nahezu der Hälfte der Patienten klinisch manifeste Metastasen im Gehirn festzustellen sind (Lenzen-Schulte, 2017).

2.1.5 Kolorektales Karzinom

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit etwa 60 000 Neuerkrankungen und ca. 25 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumore (Cardoso *et al.*, 2021). Weltweit zählt das KRK zu den häufigsten Krebsarten. Für die Früherkennung stehen verschiedene Arten des Tumorscreenings zur Verfügung, die zu einer Senkung der Inzidenz und Mortalität von KRK nicht nur in Deutschland führten (Cardoso *et al.*, 2021).

Das KRK wächst sehr langsam. Eine Symptomatik fehlt im Frühstadium. Ein tumorbedingter Ileus wird eher bei einer Tumorlokalisierung im Colon descendens auftreten (Müller-Schilling & Hacker, 2015).

Hirnmetastasen sind beim KRK selten. Die Zahlen schwanken zwischen 3,2 und 5 % (Soffiatti, Rudā & Mutani, 2002; Patchell, 2003; Go, Klaassen, Meadows & Chamberlain, 2011).

2.1.6 Metastasierung

Prinzipiell werden zwei verschiedene Theorien zur Entstehung von Metastasen unterschieden: die Seed-and-Soil-Theorie nach Paget aus dem Jahr 1889 (Paget, 1889) sowie die Kaskadentheorie nach Ewing aus dem Jahr 1928 (Schackert & Schlegel, 2003).

Nach Paget wird die Ausbreitung von Tumorzellen durch die Interaktion und Kooperation zwischen den Krebszellen (Seed) und dem Wirtsorgan (Soil) gesteuert. Mittlerweile ist auch bekannt, dass die Zielorgane durch die Entwicklung prämetastasierender Nischen auf metastatische Ablagerungen vorbereitet werden können. Diese spezialisierte Mikroumgebung ist an der Förderung des Zielorts von Tumorzellen, der Kolonisierung und dem anschließenden Wachstum am Zielorgan beteiligt. Die prämetastatische Nische besteht aus der Akkumulation aberranter Immunzellen und extrazellulärer Matrixproteine in Zielorganen (Akhtar, Haider, Rashid & Al-Nabet, 2019; vgl. auch Izraely & Witz, 2021).

Die Kaskadentheorie geht davon aus, dass Tumorzellen über Blutstrom und Lymphsystem migrieren und die anderen Organe besiedeln. Die Filterorgane sind in erster Linie die Lunge, danach das Gehirn und die Leber. Die Kaskadentheorie wird dadurch gestützt, dass die meisten Hirnmetastasen von Bronchialtumoren stammen. Ebenso sind bei extrapulmonalen Tumoren vielfach auch pulmonale Metastasen vorhanden bzw. nachweisbar (Schackert & Schlegel, 2003).

2.2 Anatomischer Überblick

2.2.1 Das Gehirn

Das menschliche Gehirn ist in fünf verschiedene Bereiche aufzuteilen (Benninghoff & Drenckhahn, 2004):

- Endhirn (Telencephalon),
- Zwischenhirn (Diencephalon),
- Kleinhirn (Cerebellum),
- Mittelhirn (Mesencephalon) sowie
- Nachhirn (Myelencephalon bzw. Medulla oblongata).

Zusätzlich wird auch noch der Pons – zwischen Medulla oblongata und Mesencephalon gelegen – als eigenständiger Bereich hinzugezählt (Benninghoff & Drenckhahn, 2004).

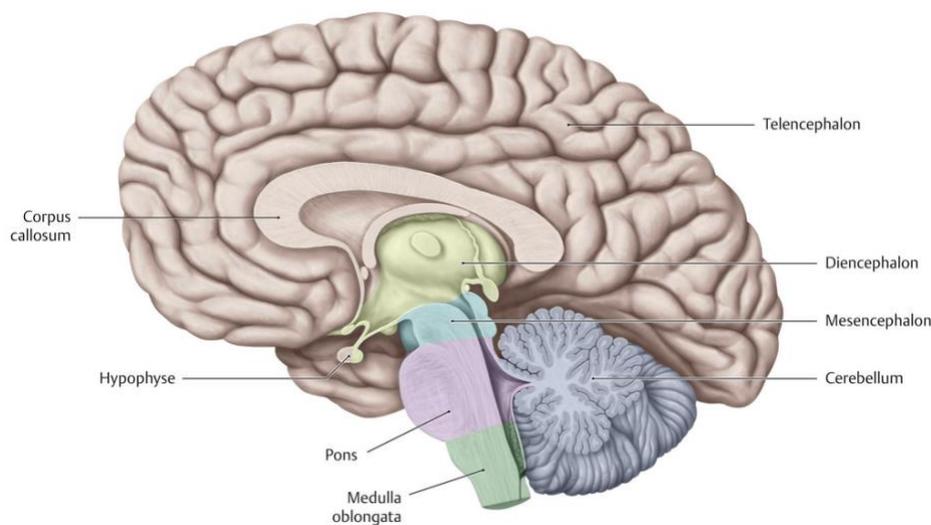


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des Gehirns

Quelle: Schünke et al., Thieme eRef 2018

(Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags)

Eine besondere Struktur bildet das Tentorium cerebelli – das Kleinhirnzelt –, das sich dachartig über die hintere Schädelgrube legt (siehe Abbildung 4). Nach der Lage weiterer Strukturen und Hirnmetastasen wird unterschieden in infra- und supratentorielle Lage. Diese Unterscheidung ist insofern von Bedeutung, als infratentorielle Tumore in einem sehr beengten Raum wachsen. Die Folgen sind sich

schnell entwickelnde Hirnstammkompressionszeichen mit entsprechender akuter neurologischer Verschlechterung (Juratli, Kirsch & Schackert, 2016). Metastasen sind in bis zu 80–85 % der Fälle im supratentoriellen Bereich des Gehirns lokalisiert, in 15 % der Fälle sind die Metastasen infratentoriell gelegen und in 1–3 % im Hirnstamm (Delattre *et al.*, 1988).

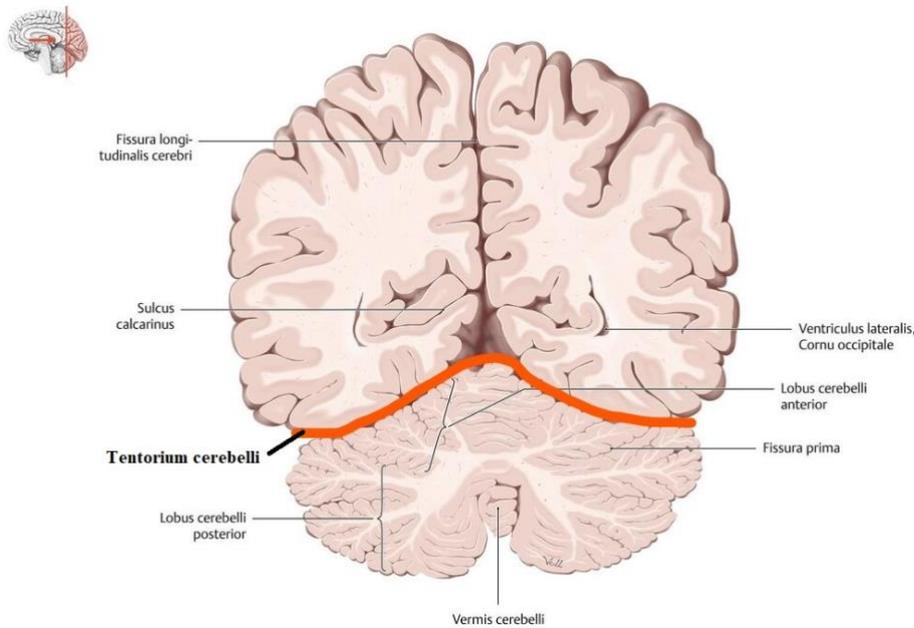


Abbildung 4: Anatomische Lage des Tentoriums

Quelle: Modifiziert von Schünke et al., Thieme eRef 2018

(Mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags)

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine selektiv durchlässige Barriere zwischen Hirnsubstanz und Blutstrom, die den Stoffaustausch im Zentralnervensystem kontrolliert. Stoffe, die nicht in das Zentralnervensystem gelangen sollen, werden am Durchtritt durch die Kapillarwand gehindert (Wolf, Seehaus, Minol & Gassen, 1996). Metastasierende Tumorzellen, speziell von Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen und malignen Melanomen, sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und zerebrale Metastasen zu bilden (van den Heuvel, 2012).

Bei Defekten durch einen malignen Prozess in diesen Strukturen kann es zu fokalen Ödemen im Bereich einer Metastase kommen. Dann kommt es zu einem vasogenen Hirnödem durch Auspressen von Plasma in den Extrazellulärraum (van den Heuvel, 2012).

Das Gehirn oder auch Zentralnervensystem (ZNS) ist innerhalb des knöchernen Schädels allseitig von einer Flüssigkeit umgeben, dem Liquor. Die sich innerhalb des Gehirns befindenden Hohlräume (Hirnkammern oder Hirnventrikel) sind ebenfalls mit Liquor gefüllt. Die Flüssigkeit wirkt als Puffer

gegen plötzliche Stöße und schützt das Gehirn vor schädlichen Einwirkungen von außen. Neben dieser mechanischen Schutzwirkung hat der Liquor auch eine Ernährungsfunktion. Er transportiert Nährstoffe aus dem Blut zum Nervengewebe, Stoffwechselprodukte werden abgeleitet (Tallen, 2015).

2.2.2 Liquorzirkulation

Der Liquorfluss kann durch Hirntumore behindert werden. Die Folge ist ein Hydrocephalus, ein Aufstau von Liquor, der zu lebensgefährlich erhöhtem Hirndruck führen kann. Hirnmetastasen können sich grundsätzlich in jedem Bereich des Gehirns ansiedeln, jedoch scheinen einige Bereiche des Gehirns dafür prädestiniert zu sein. Nussbaum et al. fanden heraus, dass 36 % der Metastasen frontal angesiedelt waren, 24 % parietal, 18 % zerebellär, 11 % occipital, 9 % temporal und 2 % im Hirnstamm. Kolorektale Karzinome, das Prostatakarzinom wie auch das Uteruskarzinom metastasieren sehr häufig in das Kleinhirn (Nussbaum, Djalilian, Cho & Hall, 1996).

Der äußere Liquorraum wird von den drei bindegewebigen Hirnhäuten gebildet, die das Gehirn sowie das Rückenmark umhüllen. Die drei Hirnhäute sind – von außen nach innen – Dura mater oder harte Hirnhaut, Arachnoidea bzw. mittlere Hirnhaut und Pia mater bzw. weiche Hirnhaut, welche direkt der Oberfläche des Gehirns anliegt (via medici, 2021).

Das normale Volumen des Liquorraumes beträgt zwischen 120 bis 200 ml. Pro Tag werden ungefähr 700 ml Liquor produziert. Der überwiegende Teil wird resorbiert. Durch die Resorptionsvorgänge bleibt der Liquorspiegel konstant. Bei einer Abflussstörung – z. B. Resorptionsstörung oder Tumore – steigt der Hirndruck und es kommt zu einem Hydrocephalus (Berger & Brumback, 1978).

2.2.3 Eloquente Areale

Als relevantes Thema dieser Arbeit werden die eloquenten Areale, v. a. die präzentralen Regionen des Gehirns erläutert, insbesondere der motorische und prämotorische Kortex. Im Jahr 1909 veröffentlichte der Anatom Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909) Karten von kortikalen Arealen bei Menschen, Affen und anderen Tierarten, auf denen die Großhirnrinde in einzelne Areale definiert und unterteilt wurde. Brodmann teilte die Großhirnrinde anhand des histologischen Erscheinungsbildes von sechs Zellschichten, die im Allgemeinen mit der Funktion korrelieren, in nummerierte Areale ein. Die Brodmann-Areale 1, 2 und 3 sind der primäre somatosensorische Kortex, der Bereich 4 ist der primäre motorische Kortex, der Bereich 6 der prämotorische Kortex (siehe Abbildungen 5 und 6).

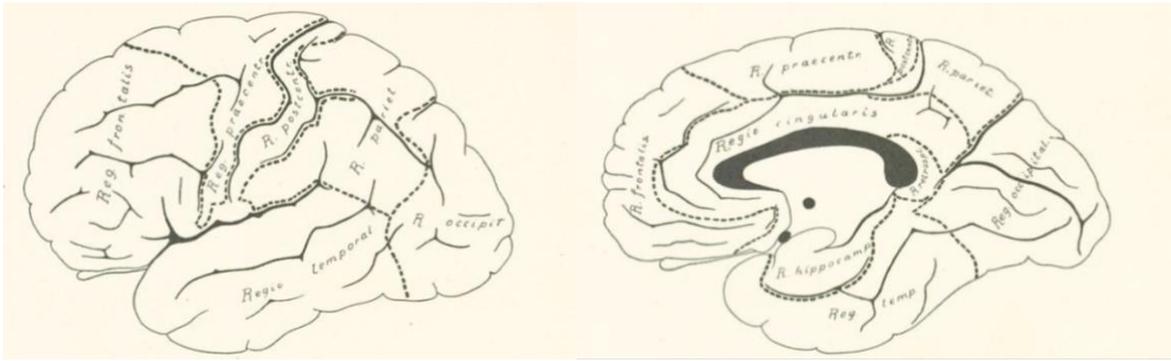


Abbildung 5: Historische architektonische Hauptregionen des Menschen

Quelle: Brodmann (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth: Leipzig

(Mit freundlicher Genehmigung des Autors)

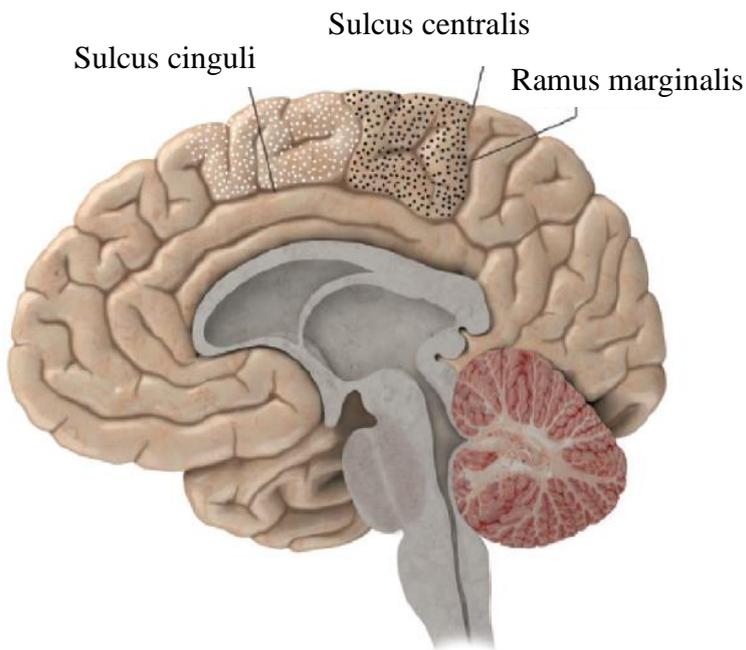


Abbildung 6: Brodmann-Areal (schwarz gepunktet) und Brodmann-Areal 6 (weiß gepunktet)

Quelle: Modifiziert nach Shah *et al.* (2015)

(Mit freundlicher Genehmigung des Autors)

Das Brodmann-Areal 6 befindet sich in den medialen und lateralen Bereichen der Hemisphäre. Im medialen Anteil befindet sich die sog. Supplementary-Motor-Area (SMA), die somatotopisch organisiert ist und sich an der Planung, Einstudierung, Programmierung und Initiierung komplexer kontralateraler Bewegungsabläufe beteiligt. Der ergänzende motorische SMA-Bereich der dominanten Hemisphäre spielt eine große Rolle bei der Sprachinitiation. Das postoperative Supplementary motor area Syndrom (SMA-Syndrom) führt zu vorübergehenden motorischen und sprachlichen Defiziten. Defizite, die den prämotorischen Kortex oder das laterale Brodmann-Areal 6 betreffen, können sich als Apraxie manifestieren; in der dominanten Hemisphäre kann das Defizit die Sprache betreffen (Shah *et al.*, 2015).

Der auf die mediale Oberfläche der Großhirnhemisphäre beschränkte Anteil des Brodmann-Areals 6 hat insofern klinische Relevanz, als ein Teil dieser Kortikalis eine bereicherte Region ist, die motorische Funktionen und rhythmische Bewegungen plant. In der dominanten Hemisphäre leitet der vordere Teil dieses Bereichs die Sprache ein. Der mittlere Teil des ergänzenden motorischen SMA-Bereichs vermittelt die Initiierung und Programmierung der Gesichtsbewegungen und der oberen Extremitäten und der hinterste Teil vermittelt die gleichen Funktionen für die unteren Extremitäten (Duus, 1990; Shah *et al.*, 2015).

Im primären motorischen Kortex werden willkürliche Muskelbewegungen generiert. Eine Hemiparese infolge von Hirnmetastasen kann auftreten, wenn es infolge der Metastase und deren Lokalisation in unmittelbarer Nähe des motorischen Kortex zu einem verdrängenden Wachstum kommt, einer intrakraniellen Blutung und perifokaler Ödembildung (Nomura, Yoshida, Kim, Kobayashi & Teramoto, 2009; Seki *et al.*, 2016).

Motorische Dysfunktionen einschließlich Dysphagie, Hemiparese und Gangstörungen sind wichtige Aspekte der Aktivitäten des täglichen Lebens und beeinträchtigen das langfristige psychosoziale Wohlergehen. Während viele Patienten nach sechs Monaten eine Selbstständigkeit in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens erreichen, erfolgt die signifikanteste Erholung der motorischen Funktion innerhalb des ersten Monats, und zwar unabhängig von der anfänglichen Schwere des Schlaganfalls. Patienten mit einem leichten bis mittelschweren Schlaganfall erholen sich innerhalb des ersten Monats, während sich Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Schlaganfall über einen längeren Zeitraum nach einem Schlaganfall erholen (Duncan, Goldstein, Matchar, Divine & Feussner, 1992; Otsuka, Miyashita Krieger & Naritomi, 2013).

2.3 Klassifikation

Innerhalb der WHO-Klassifikation werden Hirnmetastasen in einer gesonderten Kategorie aufgeführt. Die Metastasen werden nach ihrer Anzahl kategorisiert (Delattre *et al.*, 1988; Schmid *et al.*, 2007):

- Solitär: eine einzelne Hirnmetastase; zusätzlich zum Primärtumor gibt es keine weitere systemische Metastasierung.
- Singulär: eine einzelne Hirnmetastase; zusätzlich zum Primärtumor sind weitere systemische Metastasen vorhanden.
- Multipel: mehrere intrazerebrale Metastasen:
 - Oligometastasen: \leq als drei Metastasen;
 - multipel: mehr als drei Metastasen; ungefähr ein Drittel aller diagnostizierten Hirnmetastasen; Vorkommen überwiegend bei Lungenkarzinomen und malignen Melanomen.

2.4 Klinische Manifestation

Die Symptomatik, die durch Hirnmetastasen verursacht wird, hängt u. a. von der Lokalisation, aber auch von der Größe der Metastase ab. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, neurologische Ausfallerscheinungen, wie Wortfindungsstörungen, Lähmungen und Ausbildung einer Hemiparese. Bildet sich ein Ödem in der Umgebung der Metastase, können Schwindel, Übelkeit und Erbrechen ein deutlicher Hinweis auf eine Hirnmetastase sein. Seltener ist ein hirnorganisches Psychosyndrom mit Verwirrtheit des Patienten und Wesensveränderung. Epileptische Anfälle treten bei ungefähr 20 % der Patienten mit einer Hirnmetastase auf. Infolge der Ödembildung kann es zu Hirnnervenpareesen oder Hirndruckzeichen kommen (Ostrom, Wright & Barnholtz-Sloan, 2018). Eine Differenzierung aufgrund der Symptomatik in Hirntumor oder Metastase ist nicht möglich (Schmieder, Keilholz & Combs, 2016).

2.5 Diagnostik

Neben der allgemeinen Diagnostik, wie Anamneseerhebung, Fragen zu Vorerkrankungen, psychische Veränderungen und Erfragung von Risikofaktoren, sind spezifische neurologische Untersuchungen erforderlich: klinisch-neurologische Untersuchung, allgemeinkörperliche Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen sowie bildgebende diagnostische Verfahren. Hier zeigt die Kernspintomografie eine bessere Weichteildifferenzierung, insbesondere bei der Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel. Im Vergleich mit der CT-Diagnostik zeigt die Kernspintomografie eine höhere Sensitivität auf (Seute, Leffers, ten Velde & Twijnstra, 2008). Unterschieden wird auch je nach gewählten Messbedingungen und nach unterschiedlichen Sequenzen. Die wichtigsten Bilder sind das T1-gewichtete und das T2-gewichtete Bild (siehe Abbildung 7).

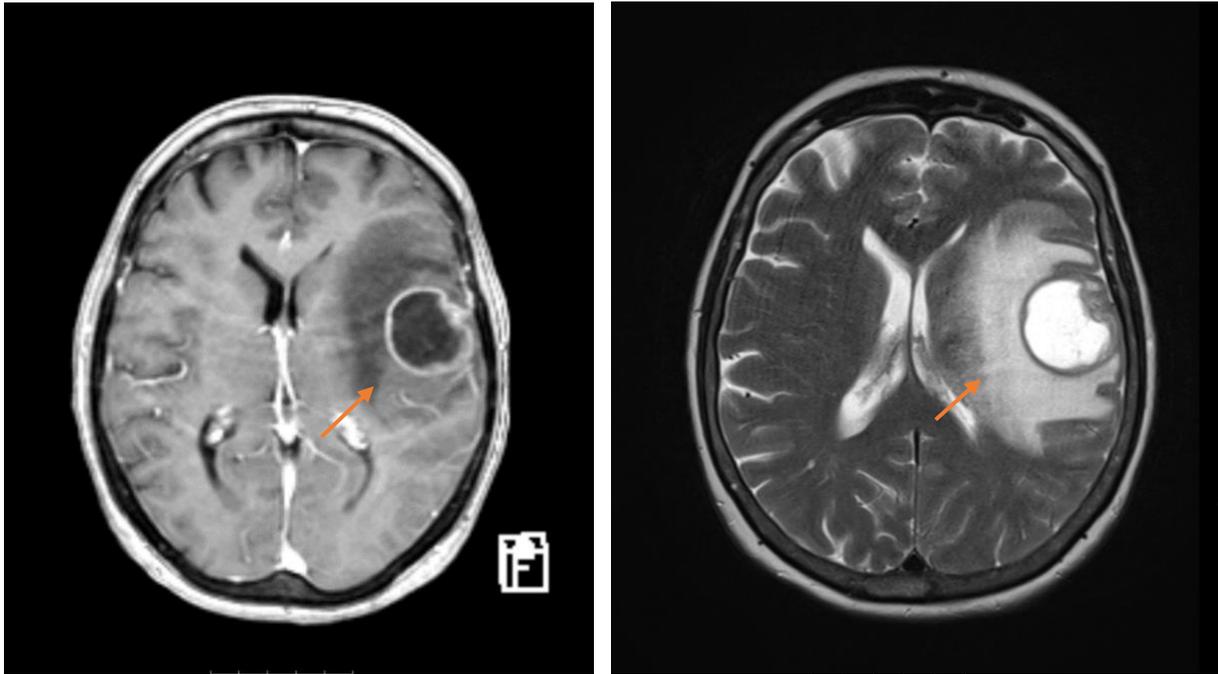


Abbildung 7: Magnetresonanztomografie des Neurokraniums (MRT, T1 + KM links, T2 rechts) zeigte eine zystische Hirnmetastase links hemisphärisch (Pfeil) mit großem perifokalem Ödem und Mittellinienverlagerung

Quelle: Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 2018

Eine andere bildgebende Diagnostik, wie die Positronen-Emissionstomografie (PET), gilt als funktionelles bildgebendes Verfahren und erlaubt die Beantwortung spezieller Fragen, z. B. die Unterscheidung eines lokalen Rezidivs von einer Strahlennekrose (Chen, 2007; Kickingereder *et al.*, 2015).

Eine histologische Diagnosesicherung bei einer schlechten Prognose ist erstrebenswert. Auch bei einer bekannten Tumorerkrankung handelt es sich insbesondere um die Feststellung der Tumortypen und die Anpassung der kombinierten Behandlung (Nussbaum *et al.* 1996).

2.6 Therapie

Nach Schmieder et al. (Schmieder *et al.*, 2016) ist es jedoch durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz möglich, die Anzahl von Patienten mit Hirnmetastasen zu steigern, die erfolgreich einer Operation unterzogen werden. Das Vorgehen bei der Therapie muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Eine allgemeingültige Therapierichtlinie, die für alle Patienten Gültigkeit haben könnte, ist aufgrund der Individualität jedes Patienten kaum zu erstellen (Sperduto et al., 2020).

Bei der Therapieentscheidung sind mehrere unterschiedliche Faktoren entscheidend (Schmieder *et al.*, 2016; Sperduto *et al.*, 2020):

- patientenspezifische Kriterien: biologisches Alter, Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-Index);
- gesamte Prognose nach Graded-Prognostic-Assessment-Score (GPA);
- Anzahl der Hirnmetastasen;
- extrakranielle Metastasierung;
- bisherige Vorbehandlung – weitere Therapiemöglichkeiten;
- zeitliches Auftreten der Hirnmetastase im Verhältnis zur Erstdiagnose des Primärtumors;
- Histologie des Primärtumors sowie
- Lokalisation / Resektabilität des Tumors im Gehirn.

Der Karnofsky-Index wurde Ende der Vierzigerjahre des letzten Jahrhunderts zur Einstufung der Lebensqualität der Patienten mit Krebserkrankungen vorgeschlagen (Karnofsky, Abelmann, Craver & Burchenal, 1948; Karnofsky & Burchenal, 1949). Mithilfe des Index sollen die Einschränkungen, die Aktivität, die Selbstversorgung und die Selbstbestimmung der Patienten mit malignen Tumoren besser eingeschätzt werden. Der Index reicht absteigend von 100 % (keine Beschwerden und keine Krankheitszeichen) bis 0 % (Tod) – siehe Tabelle 1.

Yoshida und Takahashi (2009) konnten nachweisen, dass insbesondere bei Patienten mit einem Karnofsky-Index von > 70 die Überlebenszeit nach Resektion und anschließender Ganzhirnbestrahlung 22,1 Monate betrug, im Vergleich zu 13,4 Monaten bei Patienten mit einem Index von < 70 . Insgesamt betrug die mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion und anschließender Strahlentherapie 35,5 Monate im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion (20,5 Monate).

Ein weiterer Index zur Errechnung der Lebensqualität ist der ECOG-Index (Eastern Cooperative Oncology Group), der nur fünf Abstufungen auflistet (Oken *et al.*, 1982). Die beiden Indizes lassen sich nur bedingt miteinander vergleichen.

Tabelle 1: Karnofsky-Index

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

Modifiziert nach Karnofsky & Burchenal 1949

2.6.1 Operative Exstirpation

Für Patienten mit Hirnmetastasen ist eine Operation eine sinnvolle Option. Insbesondere Patienten mit großen Tumoren und massivem Effekt profitieren eher als solche mit multiplen Hirnmetastasen und/oder unkontrollierter systemischer Erkrankung (Vogelbaum et al., 2022). Eine anschließende Ganzhirnbestrahlung ist zur Erzielung einer besseren Überlebenschance anzustreben (Kalkanis *et al.*, 2010). Außerdem verbessert eine chirurgische Resektion der Hirnmetastase die Symptome und die Überlebenszeit. Diese sollte möglichst komplett reseziert werden (Winther *et al.*, 2022). Diese kombinierte und interdisziplinäre Behandlung führte in den letzten drei Jahrzehnten, abhängig von der Entität des Primarius, zu einer Besserung des medianen Überlebens der Patienten mit Hirnmetastasen von fünf Monaten auf ein Zeitintervall von sieben bis 16 Monaten (Steindl et al., 2022).

Die operative Entfernung einer Hirnmetastase ist ein sicheres Verfahren und wird heutzutage nicht mehr als aggressiv bezeichnet. Daher sollte die operative Behandlung als erste Option gesehen werden (D`Andrea *et al.*, 2017; Schmieder *et al.*, 2016).

Es bestehen zwei chirurgische Techniken, eine Hirnmetastase zu resezieren: die En-bloc-Resektion, wo der Tumor in einem Stück abgelöst und entfernt werden kann, sowie die Piecemeal-Resektion, wo der

Tumor in mehreren Teilen entfernt werden muss. Diese Technik sollte jedoch wegen Liquoraussaat vermieden werden (Tewarie *et al.*, 2021). Die En-bloc-Resektion könnte die chirurgischen Komplikationen reduzieren und einen besseren neurologischen Outcome erreichen (Al-Holou, Wildrick & Sawaya, 2019). Ein Lokalrezidiv ist bei der Piecemeal-Resektion signifikant höher dokumentiert (Patel *et al.*, 2010).

Mithilfe der navigationsgestützten Tumorentfernung und der mikrochirurgischen Technik sind die Ergebnisse der operativen Resektion der Hirnmetastasen im Sinne von gutem neurologischem Outcome und Überlebenszeit heutzutage besser zu erreichen (Wadley, Dorward, Kitchen & Thomas, 1999).

Vor allem infratentoriell gelegene Hirnmetastasen sollten zur Vermeidung eines Verschlusshydrozephalus mit dem Risiko einer sich rasch entwickelten Hirndruckerhöhung primär reseziert werden (Yoshida & Takahashi, 2009).

Eine operative Resektion wird empfohlen bei

- singuläre oder solitäre Metastasen;
- gutem Allgemeinzustand;
- geringen neurologischen Defiziten;
- keine oder stabile (> drei Monate) extrakranielle Tumormanifestationen;
- Metastasen strahlenresistenter Tumoren;
- unbekanntem Primärtumor;
- neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnender Läsion;
- operativ gut zugänglicher Läsion;
- raumforderndem (Durchmesser > 3 cm) oder symptomatischer Metastase, v. a. bei Hirndrucksymptomatik;
- wenig Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation sowie
- infratentoriellen Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression.

Liegt die 30-Tage-Mortalität bei der Operation von Hirnmetastasen unter 5 %, so sind als limitierender Faktor internistische Komplikationen zu sehen (Schmieder *et al.*, 2016). So berichten Schmieder *et al.* (2016) über 51 % internistische Komplikationen.

Ein weiterer Vorteil der operativen Behandlung ist die Möglichkeit der histologischen Diagnosesicherung. Der Vorteil des radiochirurgischen Vorgehens ist die ambulante Durchführbarkeit bzw. ein kurzer stationärer Aufenthalt (Kocher *et al.*, 2011; Kocher *et al.*, 2014).

Im Falle einer operativen Entfernung einer Hirnmetastase in eloquentem Areal werden die Patienten mit besonderer Sequenz der Kernspintomografie (Diffusion-Tensor-Imaging) präoperativ untersucht. In dieser wird die Bewegung von Wasserstoffteilchen in 3D entlang der motorischen Nervenfasern

registriert. Somit besteht die Möglichkeit, die Nervenbahnen gut zu identifizieren und während der Operation Schaden zu vermeiden (Abbildung 8).

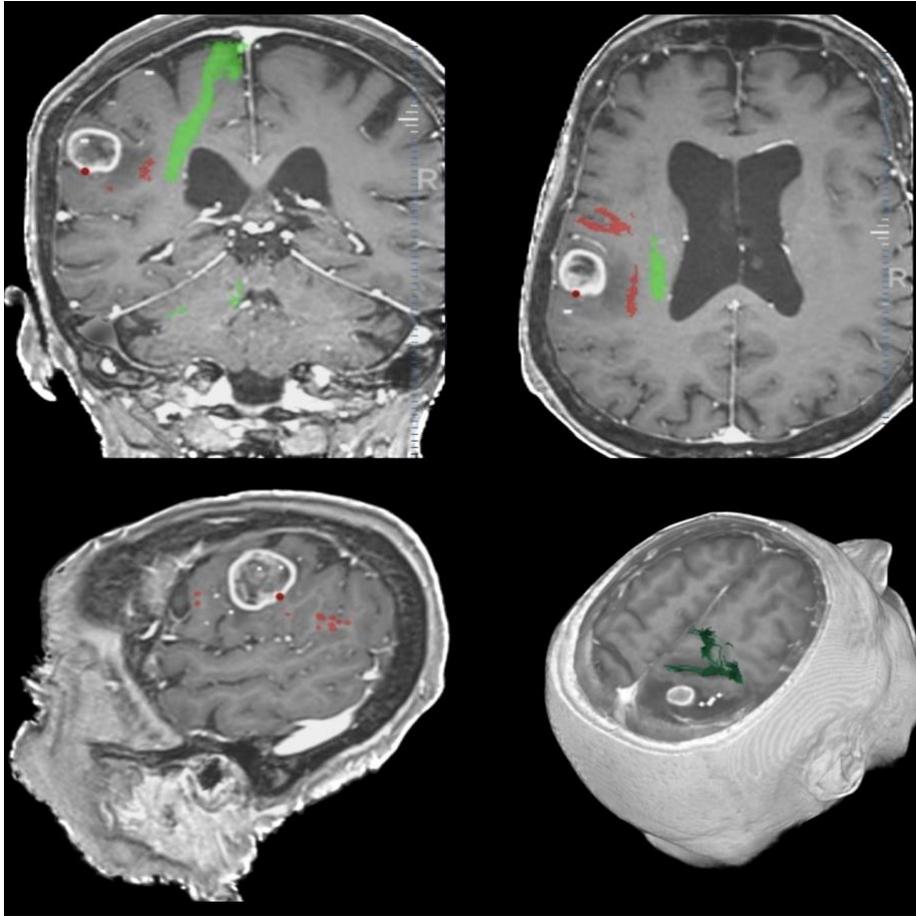


Abbildung 8: 3D-Rekonstruktion von Diffusion-Tensor-Imaging einer Kernspintomografie, motorische Nervenfasern (grün) und Tumorgewebe (weiß). Die präoperative Darstellung der motorischen Fasern hilft der Operateur sich für einen geeigneten Zugang zu entscheiden, in dem eine eventuelle Schädigung der motorischen Fasern vermieden bzw. postoperative motorische Defizite minimiert wird.

Quelle: Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Die Patienten werden i. d. R. in Vollnarkose in Rückenlage operiert. Der Kopf wird in angepasster Stellung mittels Kopfklemme fixiert. Danach werden die Neuronavigation und das intraoperative Neuromonitoring eingerichtet. Es wird dann der Zugang angezeichnet. Die Haare werden teilrasiert. Nach einer Kraniotomie und Duraeröffnung wird der Tumor unter mikroskopischer Sicht reseziert. Anschließend wird der Knochendeckel wiederangesetzt und fixiert.

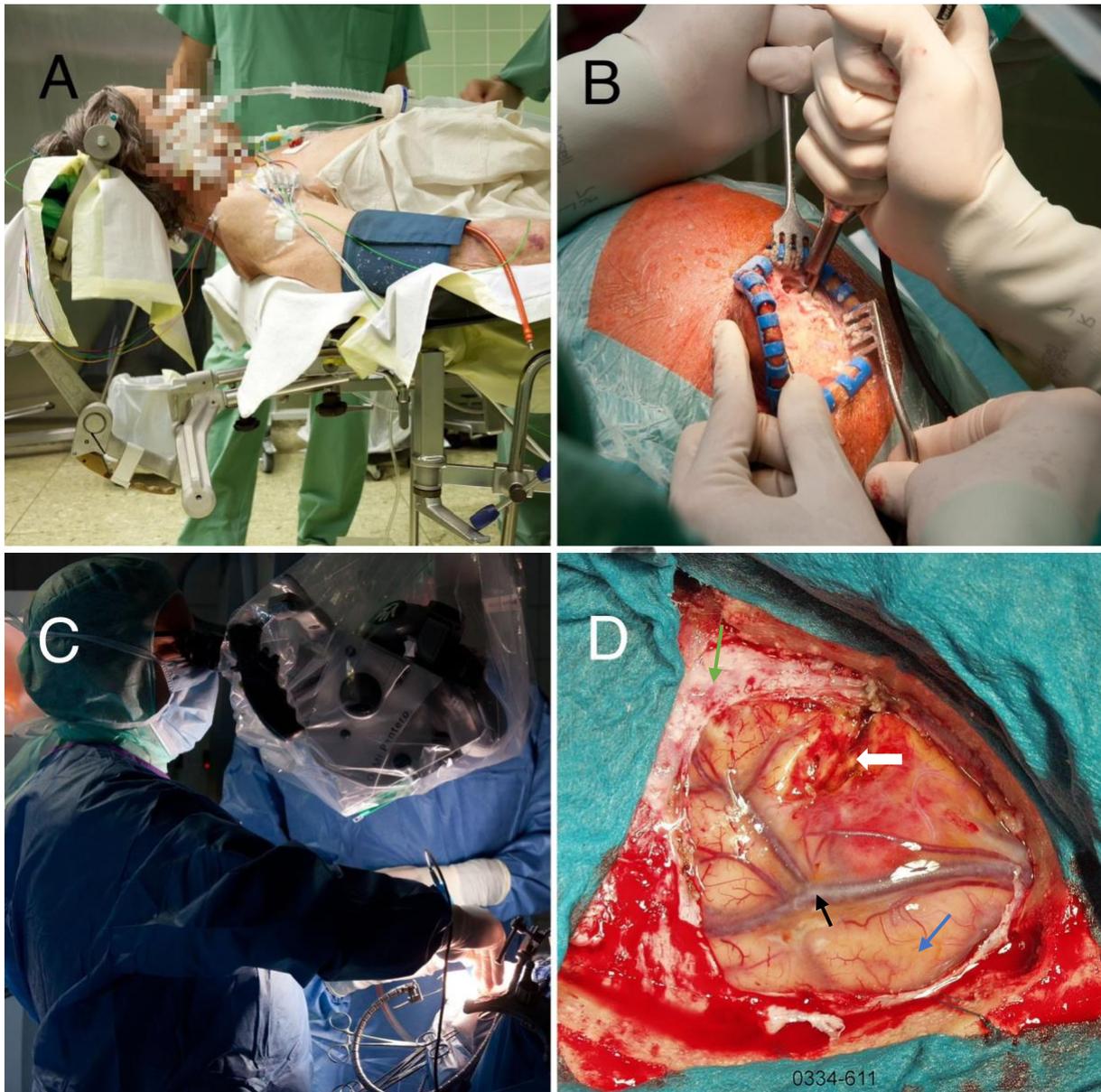


Abbildung 9: Operative Entfernung einer Hirnmetastase. Neutrale Lagerung mit Fixierung des Kopfes in einer MAYFIELD-Klemme (A). Durchführung einer Bohrlochtrepanation und einer Kraniotomie (B). Einschwenken des Operationsmikroskops und Position des Operateurs (C). Sicht auf den Kortex (blauer Pfeil) nach Durotomie (Dura; grüner Pfeil) mit Darstellung der kortikalen Venen (schwarzer Pfeil) und des Tumorgewebes (weißer Pfeil; D).

Quelle: Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes

2.6.2 Andere Therapien

Für die meisten Patienten mit Hirnmetastasen sollte eine systemische Pharmakotherapie unter Berücksichtigung der histologischen und molekularen Merkmale des Primärtumors sowie der vorherigen Behandlung in Betracht gezogen werden (Le Rhun et al., 2017).

Zwar können einige Chemotherapeutika die Blut-Hirn-Schranke relativ gut passieren, v. a. bei einem Primärtumor im Bereich der weiblichen Brust, der Lunge und den Ovarien (Mehta *et al.*, 2010), insgesamt gesehen bleibt aber die Wirkstoffkonzentration innerhalb der Hirnläsion immer noch unzureichend. Mehta et al. (2010) kommen deshalb auch zu der Schlussfolgerung, dass die intrakraniellen Ansprechraten auf Chemotherapeutika deutlich niedriger sind als im extrakraniellen Bereich. Eine alleinige chemotherapeutische Therapie ist deshalb nicht empfehlenswert.

Einschränkungen zum Einsatz der Radiochirurgie (Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Radiochirurgie) beziehen sich auf die Größe der Metastase und den Karnofsky-Index. Die Läsionen sollten einen maximalen Durchmesser von 3 cm haben (Linskey *et al.*, 2010). Bei einem Karnofsky-Index von ≥ 70 führt die Radiochirurgie mit einer anschließenden Ganzhirnbestrahlung zu einem signifikant längeren Patientenüberleben im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung allein (Linskey *et al.*, 2010). Es wird heutzutage empfohlen, eine postoperative SRS der Resektionshöhle, sowohl nach einer vollständigen als auch nach einer unvollständigen Resektion von Hirnmetastasen, durchzuführen (Le Rhun et al., 2017). Die maximal eingesetzte Dosis beträgt bei einer Einzelbestrahlung zwischen 15 und 24 Gy (Shaw *et al.*, 2000).

Eine zusätzliche Therapiemöglichkeit ist die Immuntherapie, die derzeit überwiegend bei Hirnmetastasen des malignen Melanoms zum Einsatz kommt. Unter den primären Krebserkrankungen bei Erwachsenen hat das Melanom eine der höchsten Neigungen, in das Gehirn zu metastasieren. Mehr als ein Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hat zum Zeitpunkt der Diagnose Hirnmetastasen und bis zu 75 % zum Zeitpunkt des Todes (Cagney *et al.*, 2017).

2.7 Fragestellung

Hirnmetastasen führen i. d. R. im Rahmen ihrer Größenzunahme zu neurologischen Komplikationen. Die Prognose unbehandelter Hirnmetastasen ist sehr schlecht. Eine zeitnahe Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen hat aufgrund der hohen Inzidenz und der durch den kontinuierlichen Fortschritt der systemischen Therapie verbesserten Kontrolle der Tumorerkrankung an Bedeutung gewonnen (Al-Shamy & Sawaya, 2009). Bei kleinen Hirnmetastasen ohne neurologische Symptomatik ist nach Koo et al. (2021) die Strahlentherapie oder Radiochirurgie eine tragende Säule der Behandlung. Auch die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) erwies sich bei Patienten mit einer Hirnmetastase bis zehn Hirnmetastasen als Überlebensvorteil (Yamamoto *et al.*, 2014). Die Arbeitsgruppe um Sperduto et al. (Sperduto *et al.*, 2020) hat das Graded Prognostic Assessment (GPA) entwickelt, um das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen abzuschätzen. Das Überleben und die Faktoren, die das Überleben vorhersagen, variieren je nach Diagnose und dem Profil des Tumors.

Die chirurgische Resektion ist die Standardbehandlung für eine singuläre Hirnmetastase, insbesondere wenn sie groß ist, einen raumfordernden Effekt hat und/oder einen obstruktiven Hydrozephalus verursacht (Bhangoo *et al.*, 2011).

Mittlerweile gibt es Fortschritte bei der molekularen zielgerichteten Therapie sowie der Therapie mit Immuninhibitoren, die das Überleben einiger Krebspatienten deutlich verbessern. Der Lebensqualität von Krebspatienten wird damit größere Bedeutung zugeschrieben als noch in der Vergangenheit (Kim *et al.*, 2020).

Die Fragen dieser Arbeit wurden daher wie folgt formuliert:

- 1 Inwieweit hat die operative Therapie bei Patienten mit Hirnmetastasen und symptomatischer Hemiparese eine unmittelbare und langfristige positive Auswirkung hinsichtlich des neurologischen Outcomes?
- 2 Wie wirkt sich die chirurgische Behandlung eloquent gelegener Metastasen auf den Alltag der Patienten aus?

3 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Im Rahmen der Studie wurde das Votum der Ethikkommission der Ärztekammer unter der Studiennummer 27/20 eingeholt.

3.1 Patienten

Von 2006 bis 2018 wurden in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes insgesamt 675 Patienten mit Hirnmetastase/en operativ behandelt. Die Behandlung bestand ausschließlich aus einer Resektion der Hirnmetastase. Bei 169 Patienten (25 %) waren multiple Hirnmetastasen festgestellt worden. Bei 95 Patienten (14 %) waren zwei Hirnmetastasen entdeckt worden und bei 411 Patienten (61 %) war eine Metastase diagnostiziert worden. Aus diesem Kollektiv wurden die Daten von 135 Patienten, bei denen eine Hemiparese im Rahmen der Diagnose auftrat, näher betrachtet.

Es gab keine Begrenzung des Alters, um in die Studie einzuschließen. Des Weiteren wurden keine Einschränkungen bezüglich möglicher zusätzlicher Krankheiten oder zweiter Tumoren vorhanden. Alle operierten Patienten, unabhängig von ihrem Primärtumor, der Größe der Metastasen oder ihrer Anzahl, wurden in die Studie eingeschlossen, sofern sie die Diagnose Hirnmetastase erhalten hatten.

3.2 Quellen und Parameter

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte retrospektiv durch Auswertung der Patientenstammdaten aus den Krankenhausakten, bestehend aus der elektronischen Patientendatei inkl. interner und externer Arztbriefe, Verlegungsberichte aus anderen Krankenhäusern und den OP-Berichten. Alle operierten Patienten wurden im Rahmen der Suche im elektronischen OP-Plan in dem o. g. Zeitraum erfasst. Dabei wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnose, Erstdiagnose der Hirnmetastasen, Anzahl der Metastasen, endgültige Histologie des entfernten Tumors sowie Staging, Lokalisation der Hirnmetastasen, Therapiedatum, Radiochemotherapie und Follow-up zusammengestellt.

Die Operation musste in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt worden sein. Die Diagnose musste histologisch gesichert sein.

Patienten mit primären Hirntumoren und Lymphomen wurden aus der Erhebung ausgeschlossen. Weiterhin wurden Biopsien ohne anschließende Operation der Metastase nicht in die Erhebung eingeschlossen.

3.3 Diagnostik

3.3.1 Neurologische Symptome

Es muss ein akuter Auftritt der Hemiparese stattgefunden haben. Neurologische Symptome wie Feinmotorikstörungen wurde anhand der subjektiven Angaben der Patienten erhoben. Die objektive Bewertung der Kraftminderung bei Hemiparese erfolgte mithilfe der Pareseskala des Medical Research Council (MRC), die in sechs Stufen von 0 bis 5 eingeteilt ist, sowie Anhand des Armhalteversuchs und Beinhalteversuchs.

- Die leichtgradige Hemiparese (KG 4/5 oder Pronation bzw. langsames Absinken bei Armhalteversuch und/oder Beinhalteversuch) manifestiert sich als geringfügige Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten, wobei die Betroffenen immer noch in der Lage sind, selbstständig zu agieren.
- Die mittelgradige Hemiparese (KG 3/5 oder schnelles Absinken bei Armhalteversuch und/oder Beinhalteversuch) hingegen führt zu einer moderaten Einschränkung der motorischen Funktionen, sodass Betroffene auf Hilfe angewiesen sein können, beispielsweise durch die Nutzung eines Rollators.
- Bei einer hochgradigen Hemiparese (KG 0-2/5 oder sofortiges Absinken bzw. Plegie im Armhalteversuch und Beinhalteversuch) kommt es zu einer nahezu vollständigen Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten, was dazu führen kann, dass die Betroffenen entweder bettlägerig sind oder auf einen Rollstuhl angewiesen sind, um sich fortzubewegen.

3.3.2 Bildgebung

Alle Patienten erhielten präoperativ ein MRT des Neurokraniums nativ und mit Kontrastmittel. Die Bilder waren koronare, sagittale und axiale Schnittbilder. Postoperativ erhielten alle Patienten während des stationären Aufenthalts eine postoperative cCT-Kontrolle. Die Lokalisation der Hirnmetastase war präzentral, zentral oder postzentral und hat durch den direkten Maßeffect oder das perifokale Ödem eine kontralaterale Hemiparese verursacht.

3.3.3 Histopathologie

Zur Sicherung der Diagnose und Feststellung des Primarius erfolgte bei allen Patienten eine histopathologische Begutachtung der resezierten Metastase. Die Patienten, die einen hirneigenen Tumor und ein Lymphom haben wurde von der Studie ausgeschlossen.

3.4. Verlaufskontrolle

Die Patienten wurden nach Entlassung im ambulanten Rahmen nachuntersucht. Die Verlaufskontrolle wurde in der vorliegenden Studie nach 2 Monaten und 6 Monaten bei der Entwicklung der Hemiparese und nach 2 Monaten bezüglich der Entwicklung des Karnofsky-Index erfasst. Die Datenerhebung erfolgte mittels poststationärer neurochirurgischer ambulanter Briefe und teilweise durch Verlaufsberichte der Strahlentherapeuten und Onkologen. Eine telefonische Befragung der Patienten war aus ethischen Gründen nicht möglich.

3.5. Verwendete Hard- und Software

Die für die vorliegende Arbeit verwendete Hard- und Software umfasste das Betriebssystem Windows 10, die Textverarbeitungssoftware Microsoft Word, das Literaturverwaltungsprogramm Citavi® und das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, USA). Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS (IBM, Armonk, USA) verwendet.

3.6. Statistische Methoden

Das Patientenkollektiv wurde für die statistische Auswertung nach dem Kraftgrad der Hemiparese in drei Gruppen aufgeteilt:

In der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit leichtgradiger Hemiparese erfasst. Die zweite Gruppe umfasste die Patienten mit mittelgradiger Hemiparese, und die dritte Gruppe umfasste alle Patientin mit hochgradiger Hemiparese.

Die Patienten wurden auch nach Karnofsky-Index in zwei Gruppen unterteilt:

- In der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit einem Karnofsky-Index ≥ 60 erfasst. Diese Patienten waren selbstständig gehfähig und haben wenig Hilfe im Alltag benötigt.
- Die zweite Gruppe umfasste Patienten mit einem Karnofsky-Index ≤ 50 . Diese Patienten waren nur mit Hilfe mobil und auf Hilfe angewiesen oder pflegebedürftig.

Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0.05$ verwendet.

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle verwaltet (Tabelle 2) und mit der Statistiksoftware SPSS 27 ausgewertet. Die Grundlagen der Statistik, wie Mittelwerte, Varianz und Häufigkeitsverteilungen, wurden ermittelt.

Tabelle 2: Items der Datenbank der Patientenkollektiv (2006 bis 2018)

Item	Attribute
Geburtsdatum	-
Alter bei Erstdiagnose- Metastase	23J-87J
Alter bei Operation	In Jahren
Datum der Operation	-
Geschlecht	Weiblich, männlich
Aufenthaltsdauer	In Tagen
Latenz (ED Primarius- ED Metastase)	In Tagen
Latenz (ED Primarius- ED Metastase)	In Monaten
Primarius	NSCLC, Malignes Melanom, Kolorektales Karzinom, Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, CUP, Sonstiges
Hemiparese Präoperativ	Leichtgradig, mittelgradig, hochgradig
Hemiparese Postoperativ	Leichtgradig, mittelgradig, hochgradig
Follow up Hemiparese nach 2 Monaten	Leichtgradig, mittelgradig, hochgradig
Follow up Hemiparese nach 6 Monaten	Leichtgradig, mittelgradig, hochgradig
Karnofsky-Index Präoperativ	$\leq 50, \geq 60$
Karnofsky-Index Postoperativ	$\leq 50, \geq 60$
Karnofsky-Index follow up nach 2 Monaten	$\leq 50, \geq 60$
Anzahl der Hirnmetastasen	1, 2, 3, 4, ≤ 5

Anzahl der operierten Hirnmetastasen	1, 2
OP relevante Komplikationen	Blutung, Nachblutung, Lungenembolie, Pneumonie, Tod
Dringlichkeit der OP	Notfall, elektiv
Lokalisation der operierten Metastase	Präzentral, zentral, postzentral
Symptomatische Epilepsie	Ja, nein
Perioperative Therapie mit Dexamethason	Ja, nein
Chemotherapie	Ja, nein
Radiatio	WBRT, SRS, Keine, unklar
Art der Operation	Resektion, Teil-Resektion, Biopsie
Intraoperatives Monitoring	Ja, nein
Rezidiv der operierten Metastase	Ja, nein
Todesdatum	-

4. Ergebnisse

4.4.Kohorte

In die Studie wurden insgesamt 135 Personen eingeschlossen; 70 Patientinnen (51,9 %) und 65 Patienten (48,1 %). Das mittlere Alter betrug 63,81 Jahre ($SD = 12,42$) einer Spannweite von 23 bis 87 Jahren. Für eine bessere Darstellung der Ergebnisse werden die Patienten für die weitere Datenanalyse in Alterskategorien mit einem Intervall von zehn Jahren eingeteilt. Die Häufigkeitsverteilung der Alterskategorien ist in Abbildung 10 ersichtlich.

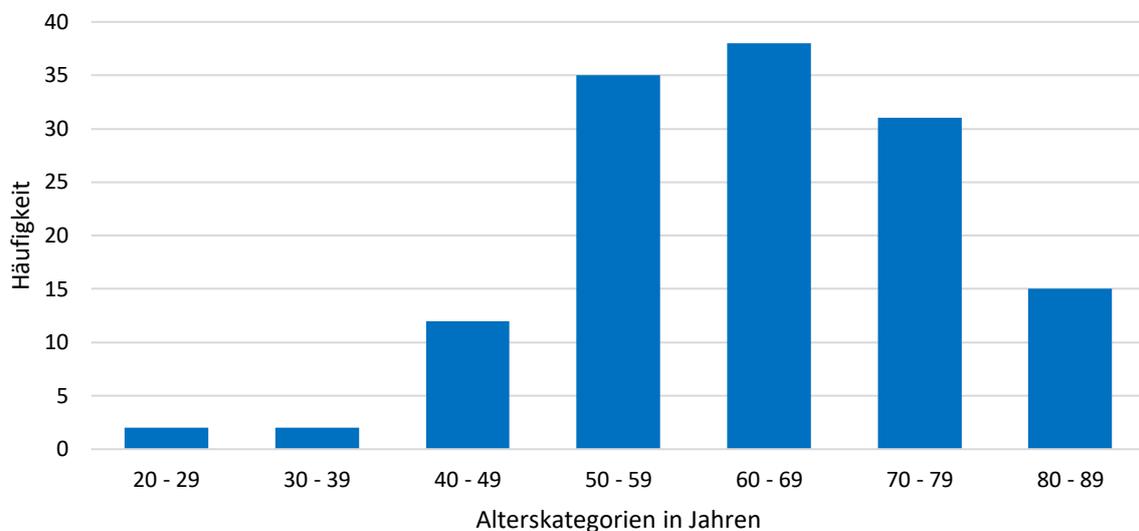


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Alterskategorien; Häufigkeit (n)

4.5.Primarius

Die Auswertung des Primarius zeigte, dass mit 70 Patienten (51,9 %) etwas mehr als die Hälfte der Kohorte ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) aufwies, während weitere 14 Patienten (10,4 %) an einem malignen Melanom litten. Zwölf Patienten (8,9 %) wiesen ein kolorektales Karzinom auf. Insgesamt wurde bei sieben Patientinnen (5,2 %) ein Mammakarzinom diagnostiziert, während bei weiteren drei Patienten (2,2 %) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) diagnostiziert wurde. Jeweils vier Patienten (3,0 %) litten als Grunderkrankung an einem Prostatakarzinom, einem CUP bzw. einem Nierenzellkarzinom. Ein Magenkarzinom als Primärtumor lag bei drei Patienten (2,2 %) vor, während jeweils zwei Patienten (1,5 %) an einem Ovarialkarzinom, einem Urothelkarzinom, einem Ösophaguskarzinom oder einem Osteosarkom litten. Ein Basalzellkarzinom, ein maligner metastasierter peripherer Nervenscheidentumor (MPNST), ein Schilddrüsenkarzinom, ein Synovialsarkom, ein Uterus- sowie ein Vulvakarzinom waren bei jeweils einem/r Patienten/-in (0,7 %) als Primärtumor diagnostiziert worden (Abbildung 11).

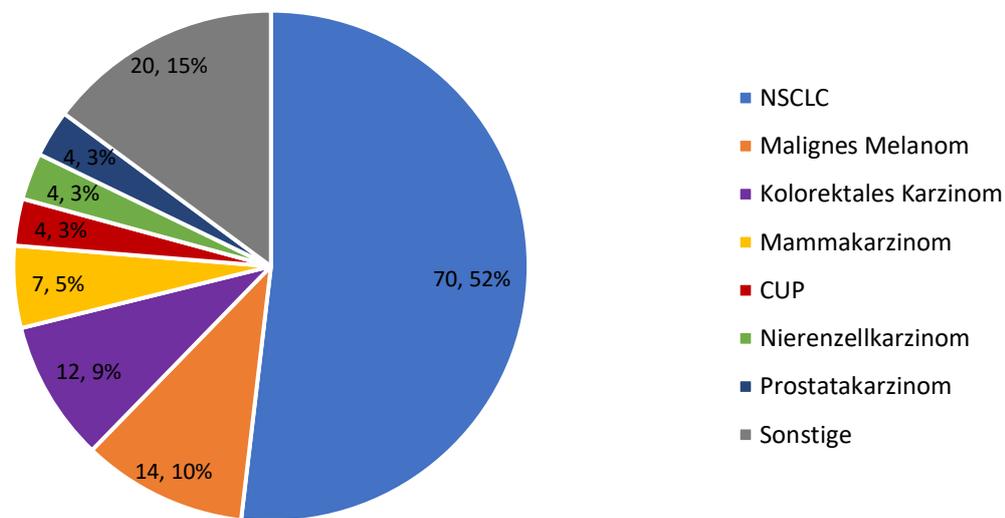


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der primär diagnostizierten Tumorerkrankungen; NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, CUP = Erkrankung mit unbekanntem Primärtumor

In der folgenden Auswertung werden die Tumorentitäten mit $n \leq 3$ als „Sonstige“ zusammengefasst. Die Verteilung der Erstdiagnosen innerhalb der Altersklassen kann Abbildung 12 entnommen werden. Um zu untersuchen, ob sich die Verteilung der Diagnosen zwischen den Altersgruppen unterschied, wurde ein χ^2 -Test durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen in Bezug auf die Verteilung der Erstdiagnosen.

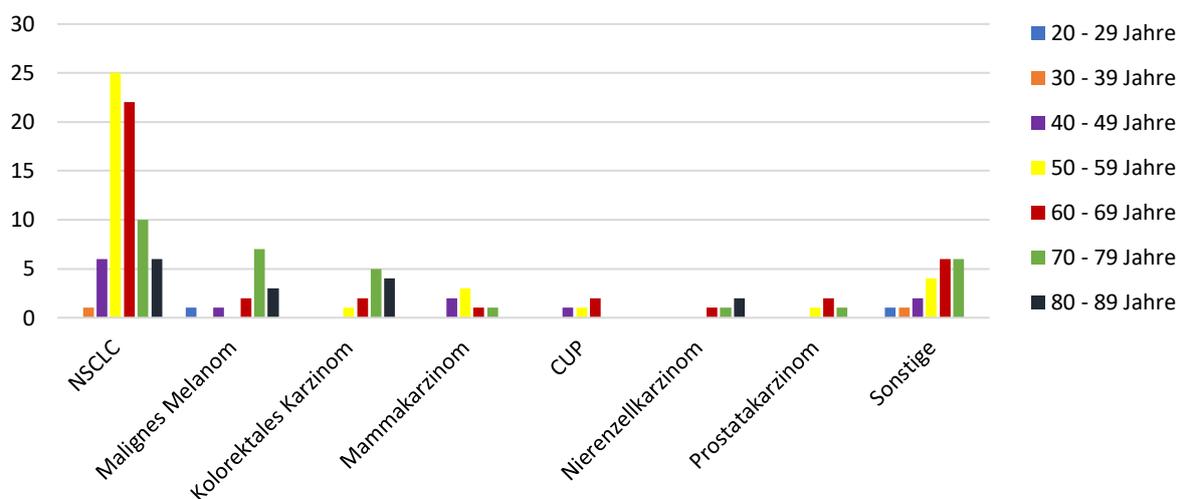


Abbildung 12: Häufigkeiten Erstdiagnosen innerhalb Altersklassen; NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, CUP = Erkrankung mit unbekanntem Primärtumor

4.6. Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen

In der untersuchten Kohorte betrug die Anzahl der im Rahmen der ersten MRT-Bildgebung des Kраниums diagnostizierten Metastasen/Patient eine Metastase bis zwölf Metastasen; der Mittelwert betrug 2,33 ($SD = 2,32$).

Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Hirnmetastasen

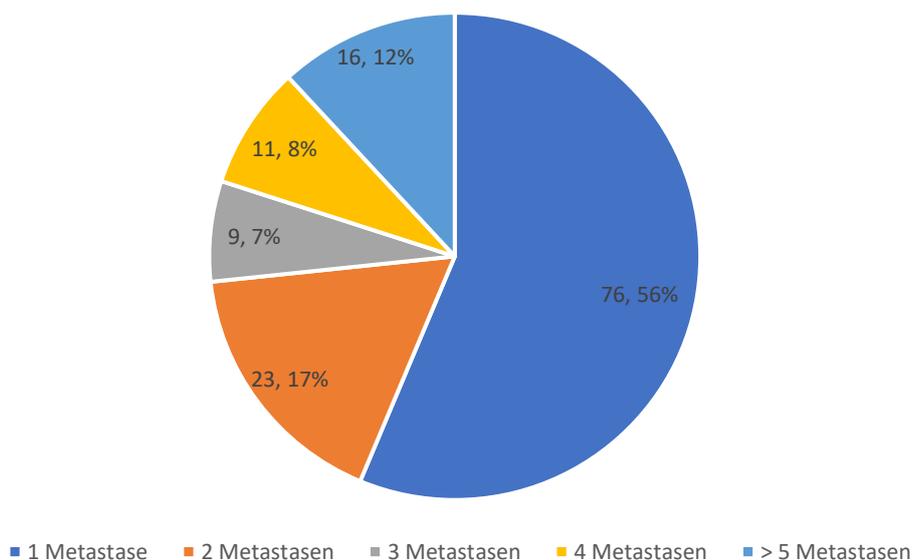


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Hirnmetastasen

Bei vier Patienten wurden zwei Hirnmetastasen reseziert und bei den übrigen Patienten mit > 1 Metastase wurde die symptomatische Metastase reseziert. Die Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen ist in Tabelle 3 ersichtlich. Die Dauer zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Diagnose der Hirnmetastase lag zwischen 0 und 7300 Tagen mit einem Durchschnitt von 953,93 ($SD = 1581,43$) Tagen.

Tabelle 3: Lokalisation der operierten Metastase

	n	Anteil
zentral	9	6,7 %
präzentral	75	55,6 %
postzentral	51	37,8 %

Anmerkung: n = Patientengröße

4.7. Indikation der Operation

Bei 128 Patienten (94,8 %) erfolgte die Operation elektiv, während die Entfernung der Metastasen bei sieben Patienten (5,2 %) notfallmäßig durchgeführt wurde. Eine symptomatische Epilepsie lag bei 39 Patienten (28,9 %) vor. Die Dauer des stationären Aufenthalts lag zwischen einem Tag und 35 Tagen mit einem Durchschnitt von 13,98 ($SD = 6,70$) Tagen. Alle 135 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren entsprechend der Evaluation von einer Hemiparese betroffen.

4.8. Hemiparese als Hauptsymptom

Von 675 an Hirnmetastasen operierten Patienten hatten 135 Patienten eine Hemiparese. Eine akute Symptomatik von weniger als zwei Tagen wurde bei acht Patienten beobachtet; 129 Patienten wurden innerhalb von 1–2 Wochen nach dem Auftreten von Symptomen operiert. Eine bereits bestehende relevante Hemiparese wurde nicht dokumentiert.

Eine ‚leichte Hemiparese‘ wurde durch eine Störung der Feinmotorik charakterisiert, eine latente Hemiparese mit einer Pronation oder einem langsamen Absinken im Arm-Halte-Versuch oder Bein-Halte-Versuch bei einem dokumentierten Kraftgrad von 4/5 und selbstständigem Laufen. Eine ‚mittelgradige Hemiparese‘ wurde durch rasches Absinken im Arm-Halte-Versuch oder Bein-Halte-Versuch, einen Kraftgrad von 3/5 und die Mobilisation mit Rollator charakterisiert. Eine ‚schwere Hemiparese‘ war charakterisiert durch hochgradige Hemiparese mit Immobilität oder Hemiplegie und die Bewegung nur mit Rollstuhl.

Tabelle 4: Zusammenhang der Kraftgrade der Hemiparese mit den täglichen Aktivitäten

Kraftgrad der Hemiparese	Feinmotorik	Pflegebedürftigkeit	Mobilität
leichtgradige Parese	beeinträchtigt	keine	selbstständig
mittelgradige Parese	beeinträchtigt	mäßige	mit Hilfe (z. B. Rollator)
hochgradige Parese	beeinträchtigt	absolute	bettlägerig oder mit Rollstuhl mobil

4.8.1. Übersicht der gesamten Kohorte

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung der Hemiparesen prä- und postoperativ sowie zu zwei Follow-up-Zeitpunkten betrachtet. Tabelle 5 und Abbildung 14 zeigen die Entwicklung für die Gesamtkohorte:

Tabelle 5: Entwicklung Hemiparese in Kohorte

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	46 (34,85)	48 (46,6)	15 (55,6)
leichtgradig	76 (56,3)	55 (41,7)	36 (35)	6 (22,2)
mittelgradig	40 (29,6)	18 (13,6)	9 (8,7)	1 (3,7)
hochgradig	19 (14,1)	13 (9,85)	10 (9,7)	5 (18,5)
verstorben	-	3	3	3
Dropout	-	-	29	105
gesamt	135 (100)	132 (100)	103 (100)	27 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengruppengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

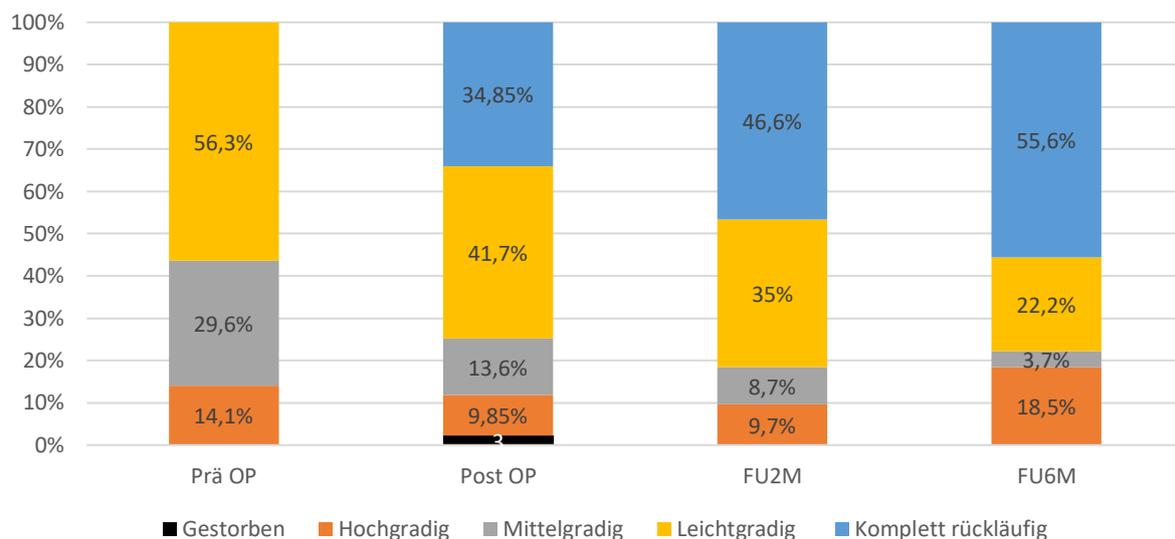


Abbildung 14: Entwicklung Hemiparese in Kohorte; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

Von den 135 eingeschlossenen Patienten hatten erwartungsgemäß 0 (0%) KEINE Hemiparese. Postoperativ hatten 46 Patienten (34,85%) eine vollständige Rückläufigkeit der präoperativ beschriebenen Hemiparese. Nach 2 Monaten wiesen aus dem verbliebenen Kollektiv 48/103 Patienten (46,6%) weiterhin eine vollständige Rückläufigkeit der Hemiparese auf und nach 6 Monaten wiesen 15/27 der in der Klinik vorstelligen Patienten (55,6%) eine vollständige Rückläufigkeit der Hemiparese auf.

Von den 76 Patienten (56,3 %) mit leichtgradiger präoperativer Hemiparese verbesserten sich die Symptome bei 38 Patienten (52 %) postoperativ. Vierzig Patienten (29,6 %) hatten präoperativ eine mittelschwere Hemiparese. Postoperativ verbesserte sich die Hemiparese bei 62,5 % dieser Patienten.

Neunzehn Patienten (14,1 %) hatten eine schwere Hemiparese und benötigten ständige Pflege/konnten nicht gehen. Nach der Tumorsektion verbesserte sich die Hemiparese bei zehn Patienten (52,6 %). Zu den genaueren Details wird folgend jede Patientengruppe im Einzelnen untersucht.

4.8.2. Leichtgradige Hemiparese

Die Tabelle 6 und die Abbildung 15 zeigen die Entwicklung der leichtgradigen Hemiparese bei 76 operierten Patienten.

Tabelle 6: Entwicklung Hemiparese präoperativ leichtgradig

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	38 (52)	38 (63,3)	13 (81,3)
leichtgradig	76 (100)	33 (45,3)	21 (35)	2 (12,5)
mittelgradig	-	-	-	-
hochgradig	-	2 (2,7)	1 (16,7)	1 (6,2)
verstorben	-	3	-	-
Dropout	-	-	13	57
gesamt	76 (100)	73 (100)	60 (100)	16 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

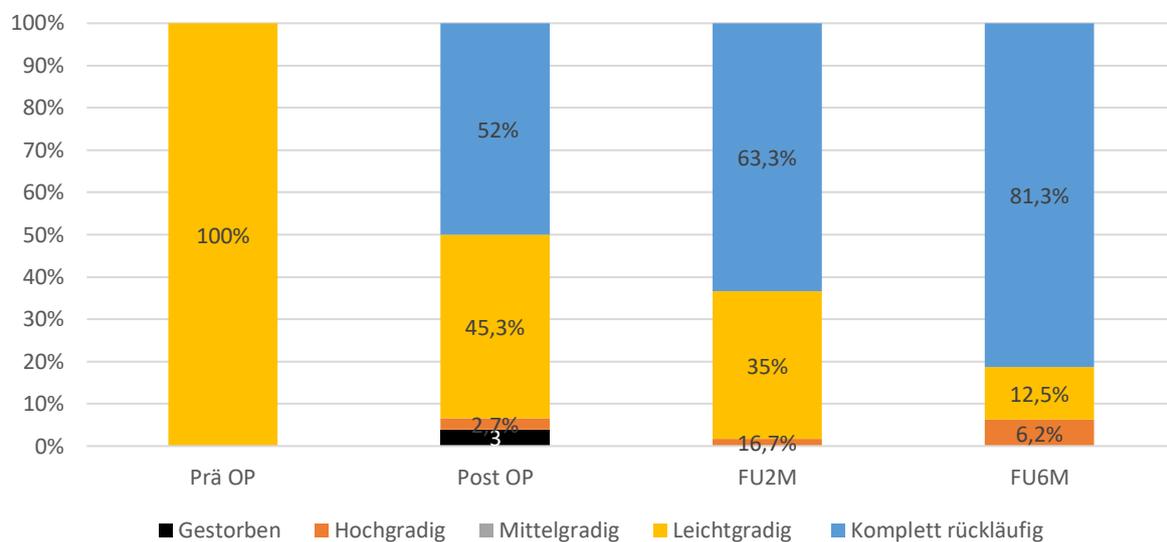


Abbildung 15: Entwicklung Hemiparese präoperativ leichtgradig; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

In der Gruppe von 76 Patienten mit präoperativer leichtgradiger Hemiparese konnte nach der operativen Resektion der symptomatischen Hirnmetastase bei 52 % der Patienten (38 Patienten) eine vollständige Rückläufigkeit der Symptomatik erreicht werden. Bei 33 Patienten (45,3 %) blieb die Hemiparese leichtgradig unverändert und bei zwei Patienten verschlimmerte sich die Symptomatik. Drei Patienten verstarben.

Zwei Monate nach der Operation profitierten immer noch 38 Patienten (63,3%) von dem Eingriff. Bei 21 Patienten (35%) war die Hemiparese unverändert. Der Verlauf von 13 Patienten stand nicht mehr zur Verfügung (Dropout).

Nach 2 Monaten konnten 13 Patienten (81,3%) aus dem verbliebenen Kollektiv 13/16 von der Operation profitieren. Bei zwei Patienten blieb die Parese unverändert. Der Verlauf von dem größten Teil der Patienten war nicht nachvollziehbar (Dropout).

4.8.3. Mittelgradige Hemiparese

In diesem Abschnitt wird gezeigt, wie die Entwicklung der mittelgradigen Hemiparese präoperativ und postoperativ verlief.

Tabelle 7: Entwicklung Hemiparese präoperativ mittelgradig

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	8 (20)	9 (31,1)	1 (16,7)
leichtgradig	-	17 (42,5)	12 (41,4)	3 (50)
mittelgradig	40 (100)	13 (32,5)	7 (24,1)	-
hochgradig	-	2 (5)	1 (3,4)	2 (33,3)
verstorben	-	-	-	-
Dropout	-	-	11	34
gesamt	40 (100)	40 (100)	29 (100)	6 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengruppengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

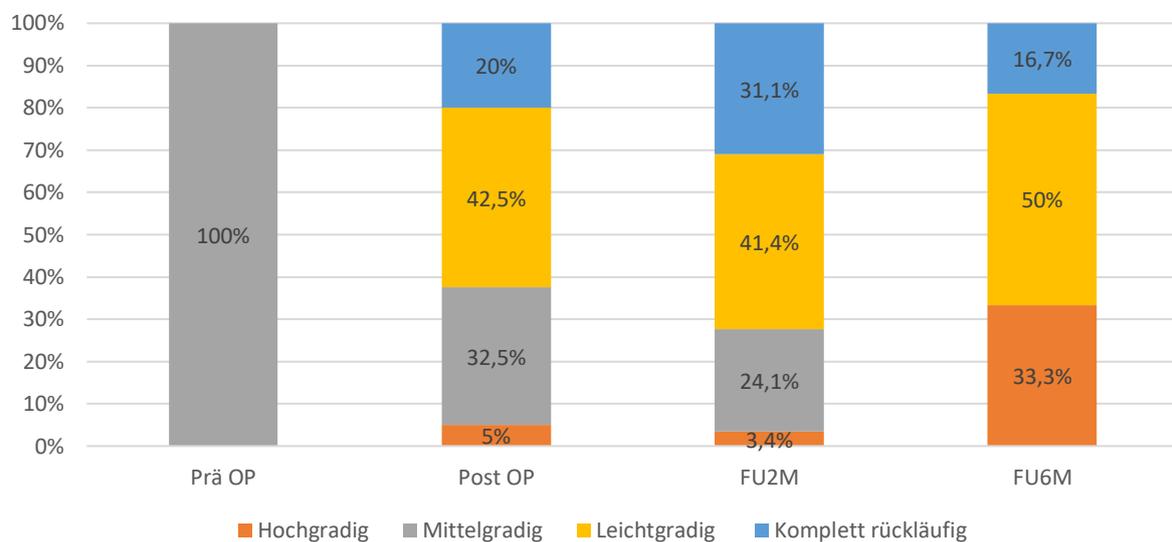


Abbildung 16: Entwicklung Hemiparese präoperativ mittelgradig; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

Die vorliegende Studie untersuchte insgesamt 40 Patienten mit präoperativer mittelgradiger Hemiparese, die sich einer Operation der symptomatischen Metastase unterzogen hatten.

Bei acht Patienten (20 %) war die Hemiparese komplett rückläufig. Bei 17 dieser Patienten (42,5 %) konnte nach der Operation eine Verbesserung der Hemiparese auf leichtgradig erreicht werden. Die o. g. Patienten waren in der Lage, sich selbstständig zu bewegen und benötigten im Alltag nur noch mäßige Hilfe. Es zeigte sich auch, dass sich bei zwei Patienten die Hemiparese postoperativ auf eine hochgradige Parese verschlechtert hatte. Bei 13 Patienten blieb die mittelgradige Hemiparese unverändert.

Bei der Verlaufskontrolle nach zwei Monaten profitierten weiterhin 21 Patienten (52,5%) von der Operation. Sieben Patienten (24,1%) zeigten keine Veränderung der Kraftgrads der Hemiparese. Elf Patienten konnten nicht mehr nachverfolgt werden (Dropout).

Bei der Untersuchung nach sechs Monaten konnte bei vier Patienten (66,7%) aus dem verbliebenen Kollektiv 4/6 eine Verbesserung ihrer präoperativen Hemiparese dokumentiert werden. Bei zwei Patienten war die Hemiparese hochgradig. Der Verlauf vom Rest der Patienten war nicht mehr verfügbar.

In Abbildung 17 sieht man das Beispiel eines 55-jährigen Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und präoperativ bestehender mittelgradiger Hemiparese rechts, der nach der totalen Resektion und einem Jahr Follow-up eine komplett rückläufige Parese hatte.

Der Patient berichtete im Rahmen der Aufnahmeanamnese über eine seit sieben Tagen bestehende Schwäche des rechten Armes, eine deutliche Störung der Feinmotorik sowie eine Gangunsicherheit. Es erfolgte eine neuronavigierte Exstirpation der zentral liegenden Metastase links. Histologisch wurde eine NSCLC festgestellt.

Postoperativ war die Hemiparese komplett regredient. Das postoperative cMRT (B und D), das innerhalb von 48 Stunden durchgeführt wurde, zeigte die vollständige Entfernung der Hirnmetastase (oranger Pfeil). Nach einem Jahr Follow-up war die Hemiparese weiterhin komplett rückläufig.

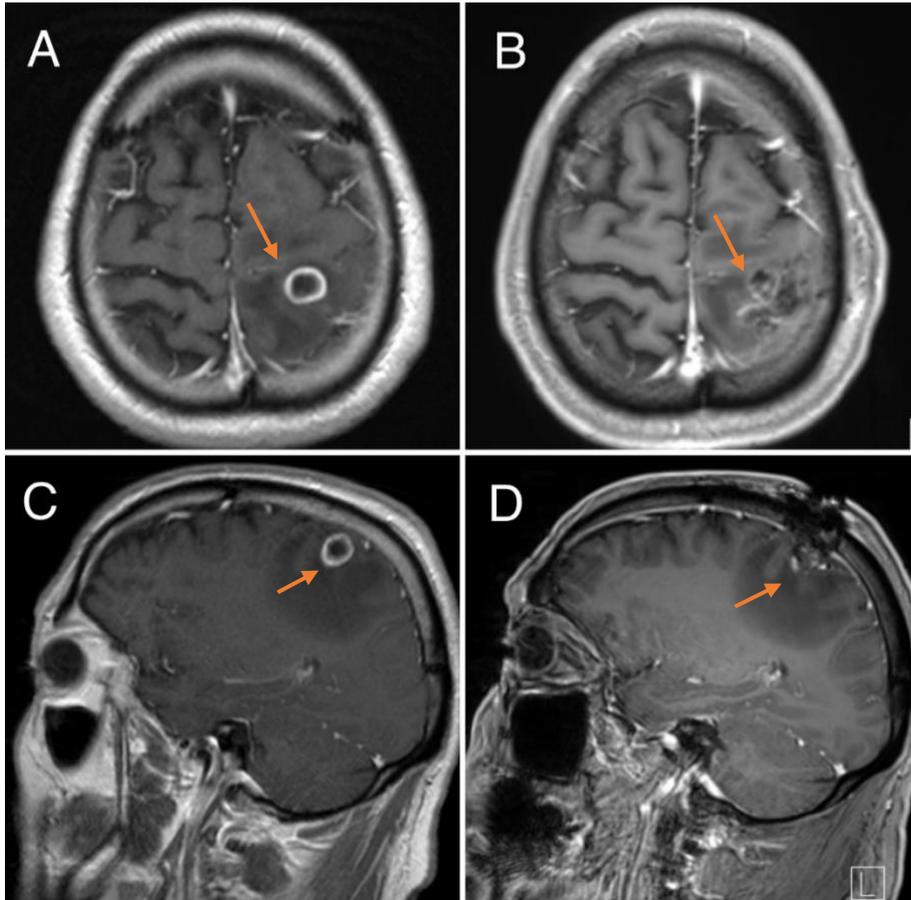


Abbildung 17: Perizentral liegende Hirnmetastase links (oranger Pfeil) mit symptomatischer mittelgradiger Hemiparese rechts (präoperatives MRT T1 mit Kontrastmittel axial (A), Postoperatives MRT T1 mit Kontrastmittel axial (B), Präoperatives MRT T1 mit Kontrastmittel sagittal (C), Postoperatives MRT T1 mit Kontrastmittel sagittal (D).

4.8.4. Hochgradige Hemiparese

In der Tabelle 8 und Abbildung 18 wird die Entwicklung der hochgradigen Hemiparese gezeigt.

Tabelle 8: Entwicklung Hemiparese präoperativ hochgradig

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	-	1 (7,2)	1 (20)
leichtgradig	-	5 (26,3)	3 (21,4)	1 (20)
mittelgradig	-	5 (26,3)	2 (14,2)	1 (20)
hochgradig	19 (100)	9 (47,4)	8 (57,2)	2 (40)
verstorben	-	-	-	-
Dropout	-	-	5	14
gesamt	19 (100)	19 (100)	14 (100)	5 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengruppengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

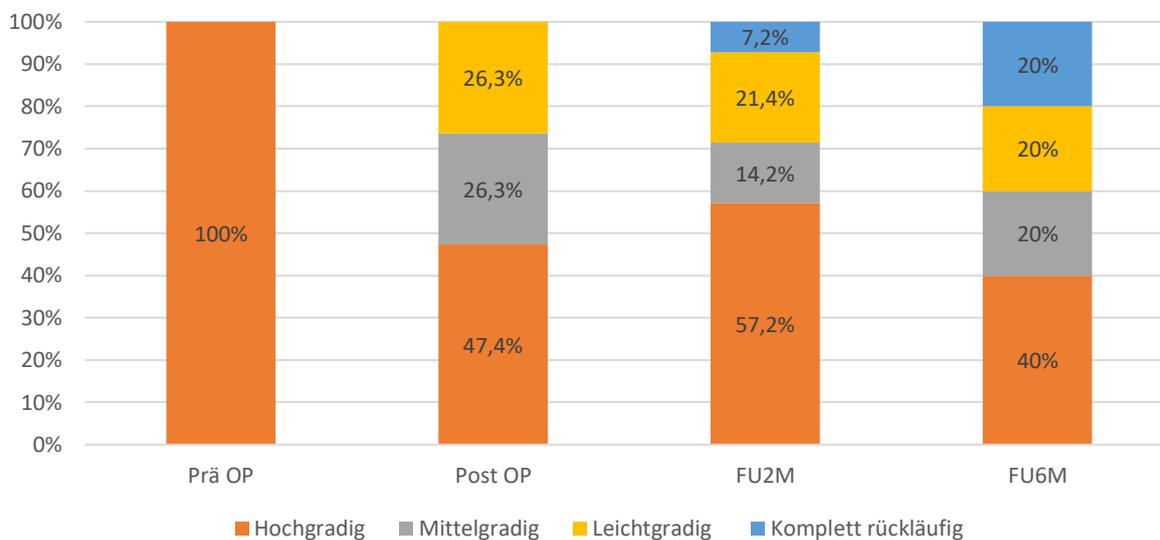


Abbildung 18: Entwicklung Hemiparese präoperativ hochgradig; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

Die vorliegenden Ergebnisse befassten sich mit 19 Patienten, die an einer präoperativen hochgradigen Hemiparese litten und sich einer operativen Resektion der symptomatischen Hirnmetastase unterzogen hatten. Von diesen Patienten konnte bei fünf Patienten eine Verbesserung der Symptomatik auf mittelgradig und bei anderen fünf Patienten auf leichtgradig erreicht werden, was bedeutet, dass sie nach dem Eingriff nicht mehr ein absoluter Pflegefall im Alltag waren. Fünfzehn Patienten blieben in Bezug auf ihre Hemiparese unverändert.

Ein Zwei-Monats-Follow-up zeigte, dass sechs Patienten aus dem verbliebenen Kollektiv 14/19 weiterhin von der Operation profitierten. Bei acht Patienten war die Hemiparese hochgradig unverändert. Es war bei fünf Patienten keine Nachverfolgung möglich.

Beim Sechs-Monats-Follow-up konnte bei drei Patienten (60%) aus dem verbliebenen Kollektiv eine Verbesserung der Hemiparese dokumentiert werden. Bei zwei Patienten war die Hemiparese unverändert. Der Verlauf von 14 Patienten stand nicht mehr zur Verfügung.

4.8.5. Multiple Hirnmetastasen mit unerwarteter längerer Überlebenszeit

Der Krankheitsverlauf von acht Patienten der Kohorte mit multiplen Hirnmetastasen, operativer Therapie einer Hirnmetastase und Überlebenszeit von mindestens einem Jahr ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verlauf von acht Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und Überlebenszeit von mindestens einem Jahr

Alter	Geschlecht	Primarius	F-U	Hemiparese Prä-OP	Hemiparese Verlauf	Lokalisation Metastase	Anzahl Metastasen
42	m	NSCLC	19	leichtgradig	rückläufig	postzentral	4
58	m	NSCLC	13	leichtgradig	rückläufig	postzentral	4
61	w	NSCLC	14	leichtgradig	rückläufig	präzentral	6
64	w	NSCLC	12	leichtgradig	rückläufig	präzentral	4
27	m	malignes Melanom	12	hochgradig	unverändert	präzentral	4
58	w	NSCLC	27	leichtgradig	rückläufig	postzentral	6
61	w	sarcmatoides Karzinom	12	leichtgradig	rückläufig	postzentral	4
55	m	NSCLC	13	leichtgradig	rückläufig	postzentral	4

Anmerkung: FU = Follow-up in Monaten, m = männlich, w = weiblich, NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Tabelle 9 zeigt acht Patienten mit symptomatischer Hemiparese und multiplen Hirnmetastasen (vier bis sechs Hirnmetastasen), bei denen die symptomatische Hirnmetastase reseziert worden ist. Trotz der bekannten schlechten Prognose überlebten diese Patienten zwischen zwölf und 19 Monaten. Die Hemiparese war bei sieben Patienten komplett regredient. Bei einem Patienten war die Hemiparese unverändert.

4.9.Karnofsky-Index

4.9.1. Entwicklung Karnofsky-Index in der gesamten Kohorte

Die Häufigkeiten und die Entwicklung des Karnofsky-Index in der Gesamtpatientengruppe sind in Tabelle 10 und Abbildung 19 dargestellt.

Tabelle 10: Entwicklung Karnofsky-Index der Gesamtpatientengruppe

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)
Index \leq 50	80 (59,3)	44 (33,3)	24 (23,3)
Index \geq 60	55 (40,7)	88 (66,7)	79 (76,7)
verstorben	-	3	-
Dropout	-	-	29
gesamt	135 (100)	132 (100)	103 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, n = Patienten, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

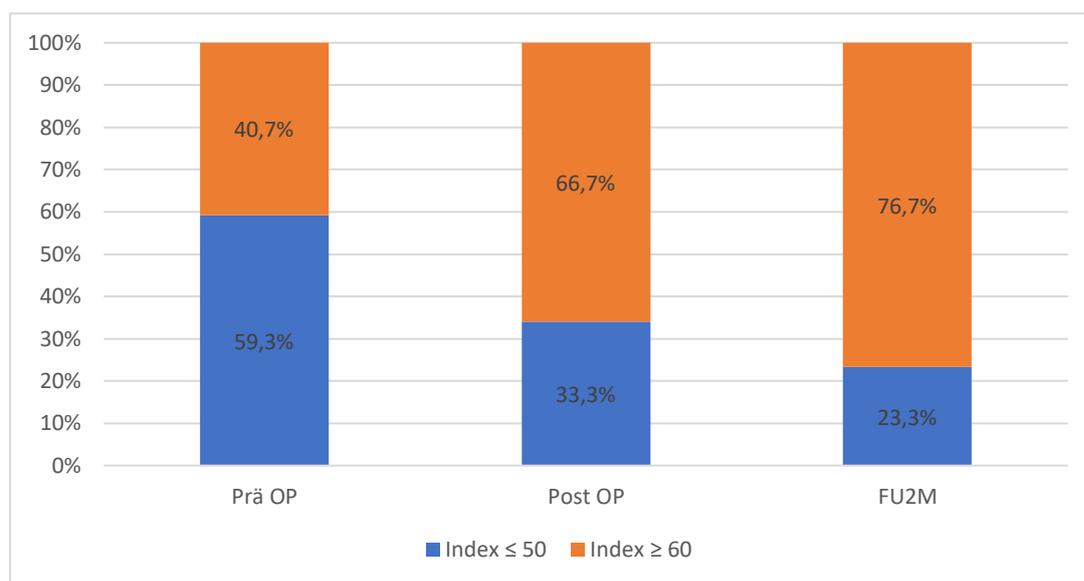


Abbildung 19: Entwicklung Karnofsky-Index der Gesamtpatientengruppe; FU2M = Follow-up zwei Monate

Bei denjenigen Patienten, die präoperativ einen Karnofsky-Index \leq 50 aufwiesen, stieg der Index postoperativ deutlich an. Diese Patienten konnten der Gruppe mit einem Karnofsky-Index \geq 60 zugeordnet werden. Neunundzwanzig Patienten waren nach zwei Monaten lost to Follow-up.

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index von ≤ 50 nach der operativen Resektion der Hirnmetastasen einen signifikanten Anstieg des Karnofsky-Index zeigten. Von 55 Patienten mit präoperativem Karnofsky-Index von ≥ 60 stieg die Zahl auf 88 Patienten. Dieser positive Einfluss auf die körperliche Verfassung dieser Patienten führte zur Besserung der Selbstständigkeit und Reduzierung der Pflegebedürftigkeit.

4.9.2. Entwicklung der Hemiparese bei Karnofsky-Index ≤ 50

In diesem Abschnitt wurde die Entwicklung der präoperativen Hemiparese im Zusammenhang mit dem präoperativen Karnofsky-Index von ≤ 50 untersucht:

Tabelle 11: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≤ 50

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	20 (25,7)	20 (33,9)	6 (40)
leichtgradig	28 (35)	31 (39,7)	21 (35,6)	4 (26,7)
mittelgradig	33 (41,2)	15 (19,2)	8 (13,6)	1 (6,6)
hochgradig	19 (23,8)	12 (15,4)	10 (16,9)	4 (26,7)
verstorben	-	2	-	-
Dropout	-	-	19	63
gesamt	80 (100)	78 (100)	59 (100)	15 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengruppengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

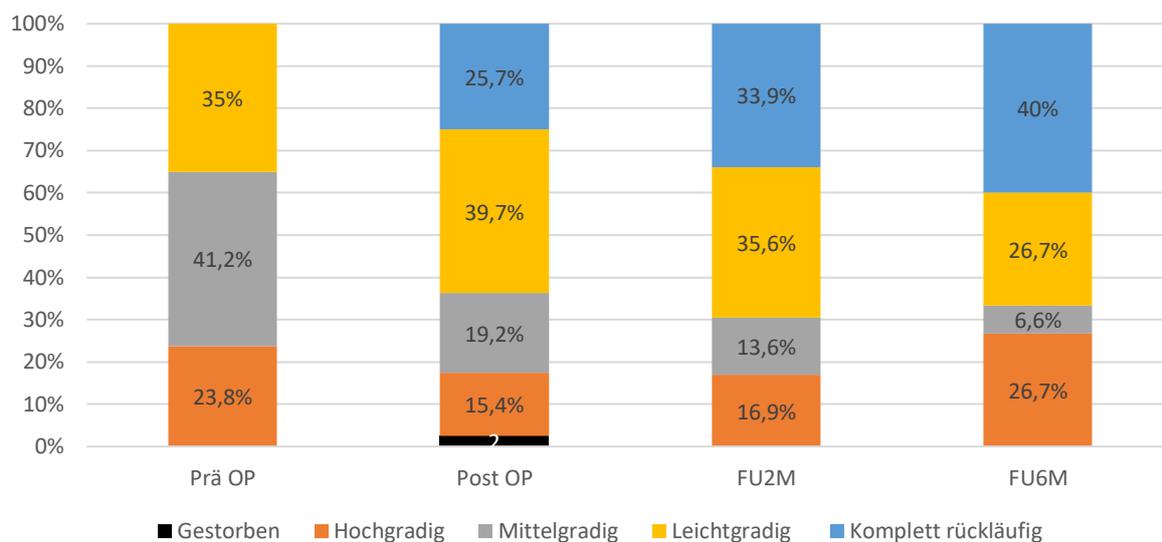


Abbildung 20: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≤ 50 ; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

Insgesamt 80 Patienten gehörten zu dieser Gruppe. Es wurde festgestellt, dass unabhängig vom präoperativen Kraftgrad die Hemiparese bei diesen Patienten verbessert wurde.

Von den 80 Patienten mit einem Karnofsky-Index von ≤ 50 hatten 20 Patienten (25,7%) keine Parese mehr nach der Operation.

Des Weiteren wurde eruiert, dass die Anzahl der Patienten mit mittelgradiger und hochgradiger Hemiparese nach der Operation rückläufig war. Vor der Operation hatten 33 Patienten eine mittelgradige Hemiparese und 19 Patienten eine hochgradige Hemiparese. Nach der Operation waren es nur noch 15 Patienten mit leichtgradiger und zwölf Patienten mit hochgradiger Hemiparese. Zwei Patienten waren gestorben.

Nach zweimonatiger Verlaufskontrolle war bei 20 Patienten (33,9%) aus dem verbliebenen Kollektiv eine komplette Rückläufigkeit der Hemiparese zu sehen. Einundzwanzig Patienten hatten eine leichtgradige Hemiparese gehabt.

4.9.3. Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≥ 60

In diesem Abschnitt wurde die Entwicklung der präoperativen Hemiparese im Zusammenhang mit dem präoperativen Karnofsky-Index von ≥ 60 untersucht:

Tabelle 12: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≥ 60

	Prä-OP n (%)	Post-OP n (%)	FU2M n (%)	FU6M n (%)
komplett rückläufig	-	26 (48,1)	28 (63,6)	9 (75)
leichtgradig	48 (87,3)	24 (44,4)	15 (34,1)	2 (16,7)
mittelgradig	7 (12,7)	3 (5,6)	1 (2,3)	-
hochgradig	-	1 (1,9)	-	1 (8,3)
verstorben	-	1	-	-
Dropout	-	-	10	42
gesamt	55 (100)	54 (100)	44 (100)	12 (100)

Anmerkung: FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate, n = Patientengruppengröße, Dropout: stand nicht mehr zur Verfügung

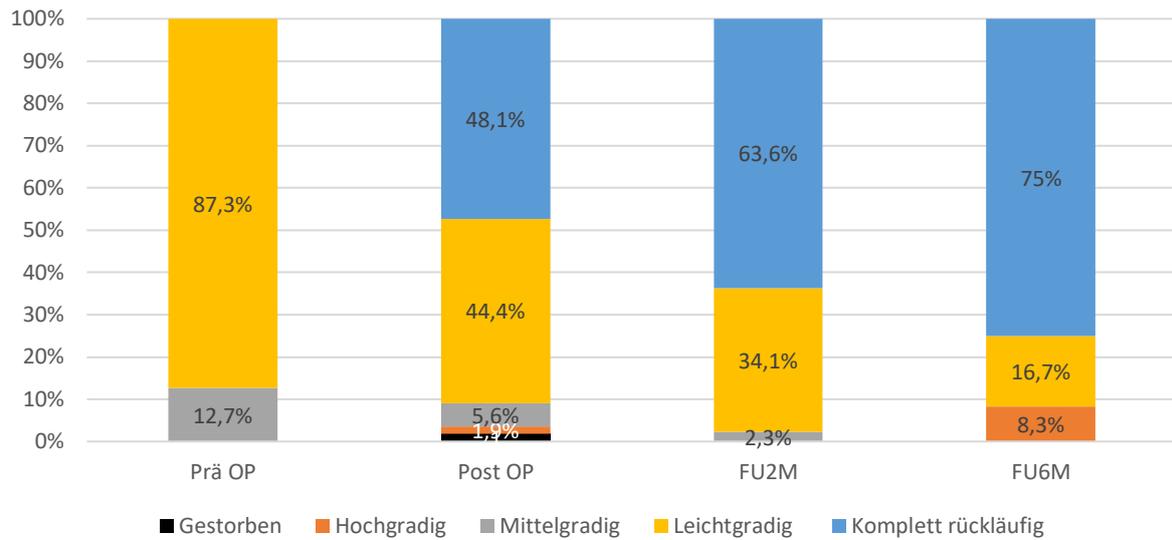


Abbildung 21: Entwicklung Hemiparese Karnofsky-Index präoperativ ≥ 60 ; FU2M = Follow-up zwei Monate, FU6M = Follow-up sechs Monate

Auch bei den Patienten, die präoperativ einen Karnofsky-Index ≥ 60 aufwiesen (55 Patienten), verbesserte sich die Hemiparese unabhängig vom präoperativen Kraftgrad.

Sechszwanzig Patienten hatten eine komplette Rückläufigkeit der Hemiparese. Diese war sogar nach zweimonatiger Verlaufskontrolle auf 28 Patienten angestiegen.

4.10. Komplikationen

Die Auswertung OP-relevanter Komplikationen zeigte, dass bei 125 Patienten (92,6 %) keine Komplikation vorlag, wohingegen bei vier Patienten (3 %) eine Blutung, bei einem Patienten (0,7 %) eine Lungenembolie, bei einem Patienten (0,7 %) eine Pneumonie und bei einem Patienten (0,7 %) eine Sepsis vorlag. Der Anteil der postoperativ Verstorbenen lag bei drei Patienten (2,2 %). Die Ursachen des Todes waren postoperative schwere Nachblutung, Multiorganversagen und schwere Sepsis.

Die zehn Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, wurden im Durchschnitt 14,16 ($SD = 6,61$) Tage stationär versorgt (ein Tag bis 35 Tage), wohingegen die 125 Patienten ohne Komplikationen im Durchschnitt 11,70 ($SD = 7,68$) Tage stationär versorgt wurden (fünf bis 30 Tage). Hier zeigte sich zwischen den Kohorten kein signifikanter Unterschied.

Eine getrennte Betrachtung der Komplikationen hinsichtlich Dringlichkeit der Operation ergab, dass von 128 elektiv behandelten Patienten bei 119 Patienten (93 %) keine Komplikation auftrat und dass bei vier Patienten (3,1 %) eine intrazerebrale Blutung (ICB), bei einem Patienten (0,8 %) eine Lungenembolie, bei einem Patienten (0,8 %) eine Sepsis und bei zwei Patienten (1,6 %) der Tod auftrat.

Von sieben notfallmäßig behandelten Patienten traten bei sechs Patienten (85,7 %) keine Komplikationen und bei einem Patienten (14,3 %) der Tod auf. Ein signifikanter Unterschied bei den Komplikationen zwischen elektiv und notfallmäßig wurde nicht gesehen.

5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 135 Patienten mit intrazerebralen Metastasen und der klinischen Manifestation einer Hemiparese im Hinblick auf die Entwicklung der Hemisymptomatik vor und nach der operativen Resektion der symptomatischen Hirnmetastase untersucht. Alle Patienten wurden wegen singulärer und multipler Hirnmetastasen in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes operiert. Bei 58 der Patienten (42,3 %) führte eine Hemiparese zur weiterführenden Diagnostik und somit schlussendlich zum Nachweis der Hirnmetastase bei entsprechender Tumorerkrankung. Ein Augenmerk lag insbesondere darauf, zu analysieren, ob das Vorliegen einer Hemiparese zu einem möglicherweise ungünstigerem Verlauf mit weiterhin schweren Symptomen führte als bei Patienten ohne Beeinträchtigung eloquenter Areale.

5.4. Gab es Besonderheiten in Bezug auf Alter und Geschlechtsverteilung?

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 23 und 87 Jahre alt mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 50 bis 89 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten lag mit 73 Jahren deutlich höher als in anderen Studien. Patel et al. (Patel et al., 2015) berichteten in ihrer Studie über ein mittleres Alter von 58 Jahren. Der Anteil von Patienten der Altersklasse 60 bis 89 Jahre betrug in der vorliegenden Studie 62 % (85 Patienten). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung stimmen die Daten mit den Daten der aktuellen Literatur überein (Vuong, Rades, Vo & Busse, 2011).

5.5. Gab es Besonderheiten im Hinblick auf den Primarius?

Die Häufigkeit von Hirnmetastasen wird sehr unterschiedlich angegeben. Während in der vorliegenden Studie bei 70 Patienten (51,9 %) NSCLC- und bei drei Patienten (2,2 %) SCLC-Hirnmetastasen diagnostiziert wurden, sind in der Literatur Anteile bei Lungenkarzinom (NSCLC und SCLC) zwischen 9 % und 46 % angegeben. Wang et al. berichten 2017 über 25 % der Patienten mit Hirnmetastasen (Wang *et al.*, 2017). Goncalves et al. berichten 2016 über einen Anteil von 9 % Hirnmetastasen bei Patienten mit einem NSCLC, bei Patienten mit einem SCLC lag der prozentuale Anteil mit Hirnmetastasen bei 18 % (Goncalves *et al.*, 2016). Schmieder et al. 2016 wiederum berichten von insgesamt 54 Hirnmetastasen der Lunge bei einem Patientenkollektiv von 100 Patienten (Schmieder *et al.* 2016). In der vorliegenden Studie waren Hirnmetastasen beim NSCLC (70 Patienten) häufiger vertreten als beim SCLC (drei Patienten) dokumentiert.

Die Inzidenzrate der Melanom-assoziierten Hirnmetastasen wird zwischen 6,9 % und 18,5 % mit einem signifikanten Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht, jungem Alter und dem Vorliegen extrakranieller Metastasen angegeben (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2004; Cagney *et al.*, 2017; Samlowski *et al.*, 2017). Bei dem dieser Studie zugrunde liegenden Patientenkollektiv lag das maligne Melanom mit 14 Patienten (10,4 %) im Mittelfeld der angegebenen Statistiken. Nur ein Patient konnte einem jüngeren

Alter zugeordnet werden. Die übrigen 13 Patienten waren in den oberen Altersklassen (70 bis 99 Jahre). Davon waren die meisten Patienten in der Altersklasse zwischen 80 und 89 Jahren. Insgesamt deckt sich die Verteilung der zugrunde liegenden häufigsten Primärtumoren mit Hirnmetastasierung im vorliegenden Kollektiv mit der Literatur.

5.6. Wie war das Zeitintervall zwischen Diagnose des Primarius Diagnose der symptomatischen Hirnmetastase?

Das mittlere Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und der symptomatischen Hirnmetastase lag bei dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes bei 31 Monaten. Zu beachten ist dabei, dass die meisten Hirnmetastasen – über 80 % – bereits im ersten Monat nach der Detektion des Primärtumors diagnostiziert wurden. Bei einem Patienten traten Hirnmetastasen 20 Jahre nach Diagnose des Primärtumors auf. Ein Grund kann eine sehr späte Entwicklung von zerebralen Metastasen sein, ebenso kann die durchgeführte bildgebende Darstellung des Gehirns ein Grund sein. So verweisen Cagney et al. (2017) darauf, dass bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, Brustkarzinom oder Hodenkarzinom ein Screening nicht durchgeführt wurde, obwohl bei den genannten Karzinomarten Hirnmetastasen in 7,6–10,8 % nachgewiesen werden können. Eine Beteiligung des Gehirns wird oft nur bei Auftreten von neurologischen Symptomen entdeckt, mit der Folge eines neurochirurgischen Eingriffs oder der Verwendung umfangreicher Strahlungsfelder (Cagney et al., 2017).

5.7. Anzahl der Hirnmetastasen

Bei insgesamt 119 Patienten wurden zwischen einer Metastase bis vier Metastasen, bei den übrigen 16 Patienten zwischen fünf und zwölf Hirnmetastasen diagnostiziert. Sechszwanzig Patienten (55,5 %) wiesen eine singuläre Hirnmetastase auf. Dies ist im Vergleich zur Literatur (Posner, 1992; Tsukada, Fouad, Pickren & Lane, 1983) eine sehr hohe prozentuale Verteilung. Grund für diese Auffälligkeit kann eine frühere intrakranielle bildgebende Diagnostik aufgrund der Hemisymptomatik der selektierten Kohorte sein.

5.8. Was ist bei der operativen Resektion von Hirnmetastasen in eloquenten Arealen zu bedenken?

Das Gehirngewebe ist sehr empfindlich durch lokalen Druck im Rahmen des intrazerebralen Tumorwachstums. Häufig führt die operative Entfernung eines metastasierten Tumors, insbesondere, wenn er in einem eloquenten Bereich des Gehirns lokalisiert ist, zu einer Entlastung des Druckeffekts und zur Verbesserung fokaler neurologischer Defizite. Schödel et al. zeigten, dass Patienten mit Hirnmetastasen Sprachstörungen und Anzeichen einer zerebellären Dysfunktion aufweisen (Schödel et al., 2020). Die neurologischen Defizite führten zu einer reduzierten funktionellen Selbstständigkeit, die

nach chirurgischer Resektion signifikant verbessert wurde. Die neurologischen Defizite haben auch einen Einfluss auf die Gesamtprognose bei Patienten mit Hirnmetastasen (Steindl *et al.*, 2020).

Die Entwicklung der operativen Techniken und des intraoperativen Monitorings haben den Outcome der neurologischen Symptomatik verbessert. In einer retrospektiven Studie von Walter *et al.* 2011 wurden 20 Patienten mit operierter symptomatischer subkortikaler Hirnmetastase parazentral untersucht. Diese zeigte, dass trotz der eloquenten Lokalisation des Tumors eine Besserung des klinischen Outcomes und der Lebensqualität der Patienten durch eine moderne mikrochirurgische Operation erreicht werden kann (Walter, Kuhn, Waschke, Kalff & Ewal, 2011).

Nach Amidei und Kushner 2015 manifestieren sich Hirnmetastasen bei bis zu 47 % aller Fälle durch eine Hemiparese (Amidei & Kushner, 2015). In einer anderen Studie von Rosetto *et al.* im Jahr 2016 wurden 47 Patienten retrospektiv analysiert. Die Studie zeigte, dass eine operative Resektion unter neurophysiologischem Monitoring von Metastasen im motorischen Areal den funktionellen und motorischen Zustand bei den ausgewählten Patienten verbessern kann (Rosetto *et al.*, 2016).

Infolge der Operation verstarben drei Patienten (je ein Patient mit Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und NSCLC). Insofern ergab sich auch, dass mindestens 103 Patienten (76,3 %) das Follow-up von zwei Monaten überlebten.

5.9. Wirkt sich das Vorliegen einer präoperativen Hemiparese im Rahmen einer operativen Metastasenresektion nachteilig auf den weiteren Krankheitsverlauf aus?

Ein Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Evaluation des postoperativen Verlaufs insbesondere im Hinblick auf die neurologische Situation, bei Vorliegen einer präoperativen Hirnmetastase in eloquenten Arealen. Mit einer Anzahl von 135 Patienten wurde im Vergleich zur vorliegenden Literatur eine recht große Patientenkohorte analysiert. Der postoperative Verlauf gestaltete sich insgesamt positiv.

5.9.1. Leichtgradige Hemiparese

Die vorliegende Studie ergab eine Verbesserung der Hemiparese in allen Graden – von leichtgradig über mittelgradig bis hin zu hochgradig – im postoperativen Zeitraum und im Verlauf.

Bei der Gruppe der Patienten mit einer leichtgradigen Hemiparese (76 Patienten) zeigte sich postoperativ bei 38 Patienten (52 %) eine vollständige Rückläufigkeit der Hemiparese. Bei 33 Patienten (45,3 %) war die Hemiparese leichtgradig unverändert. Bei zwei Patienten (2,7 %) hat sich die Hemisymptomatik verschlechtert. Drei Patienten waren verstorben. Beim Zwei-Monats-Follow-up profitierten weiterhin 38 Patienten (63,3 %) aus der verbliebenen Kohorte von der Operation. Bei 13 Patienten war der Verlauf nicht mehr nachvollziehbar. Im Sechs-Monats-Follow-up profitierten

weiterhin 13 Patienten (81,3 %) aus dem verbliebenen Kollektiv mit komplettem Rückgang der präoperativen Hemiparese.

5.9.2. Mittelgradige Hemiparese

Bei den Patienten mit einer präoperativ mittelgradigen Hemiparese (40 Patienten) verbesserte sich diese postoperativ bei 25 Patienten (44,5 %), sodass die Patienten selbstständig mobil waren und mäßige Hilfe im Alltag brauchten. Bei zwei Patienten (5 %) verschlechterte sich die Symptomatik. Bei 13 Patienten (32,5 %) blieb die Hemiparese unverändert. Beim Zwei-Monats-Follow-up profitierten 72,5 % der Patienten weiterhin von der Operation. Elf Patienten waren nicht mehr vorstellig gewesen. Im Sechs-Monats-Follow-up konnten 66,7 % der Patienten mit verbesserter Hemiparese dokumentiert werden.

5.9.3. Hochgradige Hemiparese

Bei der letzten Gruppe mit einer präoperativ hochgradigen Hemiparese (19 Patienten) verbesserte sich die Symptomatik postoperativ bei zehn Patienten (52,6 %), sodass die Patienten keine absolute Pflegebedürftigkeit mehr aufwiesen. Bei neun Patienten (47,4 %) war die Hemiparese mit entsprechender Pflegebedürftigkeit unverändert. Beim Zwei-Monats-Follow-up profitierten 42,8 % weiterhin von der Operation. Acht Patienten (57,2 %) hatten unverändert eine hochgradige Parese. Fünf Patienten waren zur Verlaufskontrolle nicht mehr verfügbar. Im Sechs-Monats-Follow-up konnten 60 % mit verbesserter Hemiparese dokumentiert werden.

5.10. Multiple Hirnmetastasen

Auch wenn mehrere Metastasen bekannt sind, kann die Entfernung der symptomatischen Metastase im eloquenten Areal zu einer Verbesserung des Karnofsky-Index und der Mobilität beitragen. Somit ist der Patient für den weiteren Verlauf mit z. B. auch systemischer weiterführender Therapie besser aufgestellt. Selbst bei palliativer Situation, also Situation, in der ein kurativer Ansatz nicht mehr realistisch ist, sollte eine operative Behandlung erwogen werden (Schödel *et al.*, 2020).

In der vorgelegten Studie haben acht Patienten mit multiplen Hirnmetastasen postoperativ mindestens ein Jahr überlebt. Diese Patientengruppe hat von einer Operation i. S. Besserung der vorbestehenden Hemiparese profitiert. Dies ist im Kontext der Lebensqualität wichtig. Das Auftreten multipler Hirnmetastasen deutete in einigen Studien auf eine schlechtere Gesamtprognose im Vergleich zu singulären oder solitären Metastasen hin (Sahgal *et al.*, 2015), während sich in anderen Studien herausgestellt hatte, dass die Entfernung einer der multiplen Hirnmetastasen keine wesentliche Änderung hinsichtlich des Überlebensergebnisses bei Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer operierten Einzelmetastase hat (Bindal, Sawaya, Leavens & Lee, 1993; Salvati *et al.*, 2018).

5.11. Operationsrelevante Komplikationen

Trotz fortgeschrittener Tumorstadien mit Hirnfiliale zeigte sich in der vorliegenden Studie kein Anhalt für eine höhere Anzahl peri-/postoperativer Komplikationen: Bei 125 der operierten Patienten (92,6 %) des vorliegenden Kollektivs gab es keine operationsrelevanten Komplikationen. Drei Patienten verstarben im frühen Verlauf aufgrund per-/postoperativer Komplikationen. Die Ursachen des Todes waren bei je einem Patienten eine postoperative schwere Nachblutung, ein Multiorganversagen und eine schwere Sepsis. Bei vier Patienten kam es postoperativ zu intrakraniellen Blutungen, in je einem Fall traten Lungenembolie, Pneumonie und schwere Sepsis auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind insofern interessant, als beispielsweise in der Studie von Schmieder et al. von insgesamt 41 Komplikationen (41 %) bei einem Patientenkollektiv von 100 berichtet wird. Auch war die perioperative 30-Tage-Mortalität mit 17 Patienten deutlich höher als in den eigenen Daten (Schmieder *et al.*, 2016).

Insgesamt ist die Komplikationsrate bei der chirurgischen Therapie in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Die Studie von Schödel et al. 2020 berichtet nur noch von Komplikationsraten zwischen 2 % bis 10 % (Schödel et al., 2020). Der Grund dafür ist, dass eine präzisere chirurgische Indikationsstellung angewendet wird, zusammen mit modernen technischen Hilfsmitteln, wie dem routinemäßigen Einsatz moderner Operationsmikroskope, der bildgestützten Neuronavigation und den prä- und intraoperativen elektrophysiologischen Funktionsuntersuchungen (Sanmillan, Fernández-Coello, Fernández-Conejero, Plans & Gabarrós, 2017).

5.12. Wie wirkt sich die operative Resektion von Metastasen eloquenter Areale auf die Lebensqualität aus?

Die chirurgische Resektion von Hirnmetastasen eloquenter Areale kann maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten beitragen. So wurde auch in der vorliegenden Studie beobachtet, dass eine operative Behandlung bei schwerkranken Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index von ≤ 50 zu einer Besserung des Karnofsky-Index führte. Infolgedessen konnten diese Patienten postoperativ der Gruppe mit einem Index von ≥ 60 zugeordnet werden und benötigten bis auf einige Hilfestellungen keine medizinische Unterstützung mehr in ihren alltäglichen Aktivitäten. Diese Beobachtung bestätigt auch die Ergebnisse anderer Studien (Bae et al., 2015; Niikura et al., 2014; Proescholdt et al., 2021; Schmieder et al., 2016).

Die Verbesserung des Karnofsky-Index spielt eine wichtige Rolle bei krebskranken Patienten, da er als Indikator für die Eignung einer adjuvanten Therapie dient. Somit sollte eine operative Behandlung der Hirnmetastasen aufgrund ihrer potenziell positiven Auswirkungen auf den Karnofsky-Index als essenzielle Behandlungsmöglichkeit in Betracht gezogen werden.

Darüber hinaus konnte die vorliegende Studie auch nachweisen, dass der Kraftgrad der präoperativen Hemiparese unabhängig vom gesamten klinischen Zustand der Patienten, einschließlich des Karnofsky-Index, verbessert werden kann. Somit sollte ein niedriger Karnofsky-Index nicht als negativer Faktor für die Entscheidung einer operativen Behandlung betrachtet werden.

5.13. Einschränkung der vorliegenden Studie

Eine Einschränkung dieser Studie war die eingeschränkte Verfügbarkeit der retrospektiv erhobenen Daten. Ein hoher Prozentanteil der operierten Patienten wurde an anderen Standorten weiterbehandelt und war im Verlauf z. B. im Rahmen einer klinischen Kontrolle nicht mehr vorstellig. So ist aus dem vorhandenen Datensatz nicht ersichtlich, wie lange die Patienten nach der Operation der Hirnmetastasen überlebt haben und wie der Verlauf der Hemiparese langfristig gewesen war. Eine Erklärung dafür kann sein, dass viele Patienten aus einem großen Einzugsgebiet kamen und nach der Behandlung häufig in peripheren Krankenhäusern weitergeführt wurden. Aus ethischen Gründen war es nicht möglich, Informationen über den Verlauf der entlassenen bzw. verlegten Patienten zu erfragen.

6. Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass eine chirurgische Entfernung von Hirnmetastasen mit Lagebeziehung zu eloquenten Arealen bei Patienten mit Hemiparese den Verlauf maßgeblich positiv beeinflusst. Ein großer Anteil der Patienten postoperativ zeigte eine deutliche Verbesserung der Motorik. Die o. g. Ergebnisse zeigten eine Besserung der Mobilität, Funktion und Lebensqualität der operierten Patienten mit Hemiparese.

Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium ihrer Tumorerkrankung kann eine operative Behandlung der symptomatischen Hirnmetastase als sinnvoll erachtet werden, da die Mobilität und die Funktion verbessert werden können. In der vorliegenden Kohorte führte die chirurgische Resektion bei einem großen Teil der Patienten selbst bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und deutlicher neurologischer Symptomatik präoperativ zu einer postoperativen Verbesserung des klinischen Zustandes, sodass die neurochirurgische Therapie in der Behandlung von Krebserkrankungen eine wichtige Rolle einnimmt.

In großen neurochirurgischen Zentren können Hirnmetastasen heutzutage sicher und effektiv behandelt werden. Dabei wird eine differenzierte Herangehensweise an die chirurgischen Indikationen verfolgt und moderne technische Hilfsmittel, wie das hochleistungsfähige Operationsmikroskop, die bildgesteuerte Neuronavigation sowie prä- und intraoperative elektrophysiologische funktionelle Tests, werden routinemäßig eingesetzt.

7. Anhang

Tabelle 13: Häufigkeiten Erstdiagnosen innerhalb Altersklassen

Häufigkeiten Erstdiagnosen innerhalb Altersklassen

Tumorart	Alterskategorien															
	20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70–79		80–89		gesamt	
	Jahre		Jahre		Jahre		Jahre		Jahre		Jahre		Jahre		N %	
NSCLC	0	0	1	50	6	50	25	71,4	22	57,8	10	32,3	6	40	70	100
malignes Melanom	1	50	0	0	1	8,3	0	0	2	5,3	7	22,6	3	20	14	100
kolorektales Karzinom	0	0	0	0	0	0	1	2,9	2	5,3	5	16,1	4	26,7	12	100
Mamma- karzinom	0	0	0	0	2	16,7	3	8,5	1	2,6	1	3,2	0	0	7	100
CUP	0	0	0	0	1	8,3	1	2,9	2	5,3	0	0	0	0	4	100
Nierenzell- karzinom	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,6	1	3,2	2	13,3	4	100
Prostata- karzinom	0	0	0	0	0	0	1	2,9	2	5,3	1	3,2	0	0	4	100
sonstige	1	50	1	50	2	16,7	4	11,4	6	15,8	6	19,4	0	0	20	100
gesamt	2	100	1	100	12	100	35	100	38	100	31	100	15	100	135	100

Anmerkung: NSCLC = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, CUP = Erkrankung mit unbekanntem Primärtumor, n/N = Patientengruppengröße

8. Veröffentlichung

Diese Studie wurde im Rahmen der 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) am 27.06.2023 präsentiert.

9. Danksagung

Vielen herzlichen Dank, liebe Frau PD. Dr. Dörthe Keiner. Ohne Ihre Betreuung hätte ich die Dissertation nicht geschafft. Sie haben immer ein offenes Ohr für meine Anliegen gehabt und mir Mut und Motivation verliehen.

Herzlichen Dank, Herr Professor Joachim Oertel. Es war ein Genuss, die Doktorarbeit mit Ihnen als Doktorvater absolvieren zu dürfen.

Auch die Arbeit im Forschungsteam unter der Leitung von Frau Prof. Dr. rer. nat. Steffi Urbschat habe ich sehr genossen.

An meine wunderschöne Familie richte ich meinen tiefen Dank. Ihr habt mir immer wieder Motivation gegeben und habt mich unterstützt. Besonders meine Kinder Kiyana und Soan schenken mir täglich Freude und Kraft. Auch meiner wunderschönen Ehefrau Soraya danke ich von ganzem Herzen für ihre Unterstützung und Liebe.

Ich möchte auch meiner Mutter und meinen Geschwistern meinen Dank aussprechen. Sie haben mir unendlich viel Liebe und Unterstützung zuteilwerden lassen.

Zu guter Letzt danke ich meinem Idol, meinem Vater. Auch wenn du nicht mehr bei uns bist, bist du immer in meinen Gedanken präsent. Du warst ein liebevoller Vater, der mich stets unterstützt und ermutigt hat. Ich werde dich immer in meinem Herzen tragen.

10. Literaturverzeichnis

1. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH (2019) Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: An idea whose time has come. *Advances in Anatomic Pathology* 26:69–74
2. Al-Holou WN, Wildrick DM, Sawaya R (2019) En bloc versus piecemeal resection of metastatic brain tumors. In: Chaichana K, Quiñones-Hinojosa A (Hrsg) *Comprehensive Overview of Modern Surgical Approaches to Intrinsic Brain Tumors*. Academic Press, Cambridge, pp 303-311
3. Al-Shamy G, Sawaya R (2009) Management of brain metastases: The indispensable role of surgery. *Journal of Neuro-Oncology* 93:275–282
4. Amidei C, Kushner DS (2015) Clinical implications of motor deficits related to brain tumors. *Neuro-Oncology Practice* 2:179–184
5. Bae MK, Yu WS, Byun GE, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, Chung KY (2015) Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 88:195–200
6. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology* 22:2865–2872
7. Benninghoff A, Drenckhahn D (2004) *Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 16e Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
8. Berger MP, Brumback RA (1978) Pathophysiologic mechanisms of hydrocephalus. *Journal of Clinical Psychiatry* 39:148–151
9. Bhangoo SS, Linskey ME, Kalkanis SN (2011) Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. *Neurosurgery Clinics of North America* 22:97–104
10. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ (1993) Surgical treatment of multiple brain metastases. *Journal of Neurosurgery* 79:210–216
11. Brodmann K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig
12. Bublak R (2019) Mammakarzinom: Prognose nach Hirnmetastasen hängt vom Tumortyp ab Im Fokus. *Onkologie* 22:15
13. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PF, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA (2017) Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-Oncology* 19: 1511–1521
14. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H (2021) Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland: Trends in der Ära der Vorsorgekoloskopie. *Deutsches Ärzteblatt* 118:281–287
15. Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 48: 1468–1481
16. Cox JD, Yesner RA (1979) Adenocarcinoma of the lung: Recent results from the Veterans Administration Lung Group. *American Review of Respiratory Disease* 120:1025–1029
17. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB (1988) Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology*, 45:741–744
18. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J (1992) Measurement of motor recovery after stroke Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*, 23:1084–1089

19. Duus, P (1990) Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik. 5 Aufl. Thieme, New York
20. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England Journal of Medicine* 347:567–575
21. Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS (2011) Gastrointestinal cancer and brain metastasis: A rare and ominous sign. *Cancer* 117:3630–3640
22. Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, Schwartz AG, Wozniak AJ, Gadgeel SM (2016) Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. *Cancer* 122:1921–1927
23. Hammerschmidt S, Wirtz H (2009) Lung cancer: Current diagnosis and treatment *Deutsches Arzteblatt International* 106:809–818
24. Hawryluk EB, Fisher DE (2011) Melanoma Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Phenotypes In: Armstrong AW (Hrsg) *Advances in Malignant Melanoma - Clinical and Research Perspectives*. IntechOpen, London
25. Izraely S, Witz IP (2021) Site-specific metastasis: A cooperation between cancer cells and the metastatic microenvironment. *International Journal of Cancer* 148:1308–1322
26. Juratli TA, Kirsch M, Schackert G (2016) Hirnmetastasen: Stellenwert der chirurgischen Therapie. *Deutsches Arzteblatt*, 113
27. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME (2010) The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline *Journal of Neuro-Oncology* 96:33–43
28. Karnofsky DA, Burchenal JH (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer In: MacLeod CM (Hrsg) *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia University Press, New York, pp. 191-205
29. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1: 634–656
30. Kenfield SA, Wie EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA (2008) Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tobacco Control* 17: 198–204
31. Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, von Deimling A, Bendszus M, Wiestler B (2015) IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Scientific Reports* 5:16238
32. Kim SK, Park JE, Kim KH, Cho JM, Moon J, Yoon WS (2020) A national consensus survey for current practice in brain tumor management III: Brain Metastasis and Primary Central Nervous System Lymphoma. *Brain Tumor Research and Treatment* 8:20–28
33. Ko FC, Liu JM, Chen WS, Chiang JK, Lin TC, Lin JK (1999) Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience. *Diseases of the Colon & Rectum* 42:1467–1471
34. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller R-P (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after

radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of Clinical Oncology* 29:134–141

35. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases A report of the DEGRO. Working Group on Stereotactic Radiotherapy Strahlentherapie Und Onkologie 190:521–532
36. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE (2004) The multiethnic cohort study: Exploring genes, lifestyle and cancer risk *Nature Reviews Cancer* 4:519–527
37. Koo J, Roh TH, Lee SR, Heo J, Oh Y-T, Kim S-H (2021) Whole-brain radiotherapy vs localized radiotherapy after resection of brain metastases in the era of targeted therapy: A retrospective study. *Cancers* 13:4711
38. Leitlinienprogramm Onkologie (2020) S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms
39. Lenzen-Schulte M (2017) Malignes Melanom: Hirnmetastasen sind nicht das Ende. *Deutsches Ärzteblatt*, 114: A-2221
40. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R (2017) EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28:84-99
41. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Kalkanis SN (2010) The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* 96: 45–68
42. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raul CP (2018) Local cancer recurrence: The realities, challenges, and opportunities for new therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68:488–505
43. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Olson JJ, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN (2010) The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* 96:71–83
44. Müller V (2018) Hirnmetastasen - Herausforderung für Patienten und Ärzte Krebsgesellschaft. Abgerufen am 5 Oktober von <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/hirnmetastasen.html>
45. Müller-Schilling M, Hacker U (2015) Maligne Dickdarntumoren In: Lehnert H et al (Hrsg) DGIM Innere Medizin. Springer, Berlin, pp 1-12
46. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K, Kanbayashi C, Ishida M, Hozumi Y, Tsuneizumi M, Kondo N, Naito Y, Honda Y, Matsui A, Fujisawa T, Oshitanai R, Yasojima H, Tokuda Y, Saji S, Iwata H (2014) Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: A multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 147:103–112
47. Nomura R, Yoshida D, Kim K, Kobayashi S, Teramoto A (2009) Intracerebral hemorrhage caused by a neoplastic aneurysm from pleomorphic lung carcinoma. *Neurologia Medico-Chirurgica* 49:33–36
48. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA (1996) Brain metastases Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 78:1781–1788

49. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone P (1982) Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *American Journal of Clinical Oncology* 5:649–656
50. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS (2018) Brain metastases: Epidemiology. *Handbook of Clinical Neurology* 149:27–42
51. Otsuka N, Miyashita K, Krieger DW, Naritomi H (2013) Compensatory contribution of the contralateral pyramidal tract after stroke. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* 32:45–53
52. Paget, S (1889) The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast *The Lancet*, 133(3421), 571–573 Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
53. Patchell RA (2003) The management of brain metastases. *Cancer Treatment Reviews* 29: 533–540.
54. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R (2015) Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *Journal of Neurosurgery* 122:1132–1143
55. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, Lang FF, Sawaya R (2010) Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *Journal of Neurosurgery* 113:181-189
56. Posner JB (1992) Management von Hirnmetastasen. *Revue Neurologique* 148:477–487
57. Radtke R (2023a, 17 Februar) Krebstodesfälle weltweit - Prognose bis 2040 Statista Abgerufen am 9 Januar 2022 von <https://destatistacom/statistik/daten/studie/1201305/umfrage/prognostizierte-anzahl-von-krebstodesfaellen-weltweit/>
58. Radke R (2023b, 17 Februar) Krebs - Verteilung von Erkrankungen nach Weltregion und Krebsart 2020 Statista Abgerufen am 5 Oktober 2021 von <https://destatistacom/statistik/daten/studie/289731/umfrage/verteilung-von-krebserkrankungen-weltweit-nach-regionen-und-krebsart/>
59. Samlowski WE, Moon J, Witter M, Atkins MB, Kirkwood JM, Othus M, Ribas A, Sondak VK, Flaherty LE (2017) High frequency of brain metastases after adjuvant therapy for high-risk melanoma. *Cancer Medicine* 6:2576–2585
60. Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A (2017) Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *Journal of Neurosurgery* 126:698–707
61. Schackert G, Schlegel U (2003) Metastatische Gehirntumoren. In: Schlegel U, Weller M, Westphal M (Hrsg) *Neuroonkologie*. 2 Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
62. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Dräger BJ (2007) Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results in Cancer Research* 174:101-107
63. Schmieder K, Keilholz U, Combs S (2016) Interdisziplinäre Therapie von Hirnmetastasen. *Deutsches Arzteblatt International* 113: 415–421
64. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra, A (2002) Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94:2698–2705
65. Schödel P, Jünger ST, Wittersheim M, Reinhardt HC, Schmidt NO, Goldbrunner R, Proescholdt M, Grau S (2020) Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment. *Cancer Medicine* 9:7503 –7510

66. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2018) Learn Atlas der Anatomie Illustration von Voll M und Wesker K. 5 Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
67. Seki S, Kamide T, Tamase A, Mori K, Yanagimoto K, Nomura M (2016) Intraparenchymal hemorrhage from dural metastasis of breast cancer mimicking meningioma. *The Neuroradiology Journal* 29:179–182
68. Seute T, Leffers P, Ten Velde GPM, Twijnstra A (2008) Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 112:1827–1834
69. Shah KB, Hayman LA, Chavali LS, Hamilton JD, Prabhu SS, Wangaryattawanich P, Kumar VA, Kumar AJ (2015) Glial tumors in brodmann area 6: Spread pattern and relationships to motor areas. *Radiographics* 35:793–803
70. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N (2000) Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 42:291–298
71. Soffietti R, Rudà R, Mutani R (2002) Management of brain metastases. *Journal of Neurology* 249:1357–1369
72. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Mehta MP (2020) Survival in patients with brain metastases: Summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient. *Journal of Clinical Oncology* 38:3773–3784
73. Starker A, Kraywinkel K, Kuhnert R (2017) Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2:74–80
74. Steindl A, Brunner TJ, Heimbach K, Schweighart K, Moser GM, Niziolek HM, Moor E, Kreminger J, Starzer AM, Dieckmann K, Gatterbauer B, Widhalm G, Preusser M, Berghoff AS (2022) Changing characteristics, treatment approaches and survival of patients with brain metastasis: data from six thousand and thirty-one individuals over an observation period of 30 years. *European Journal of Cancer* 162:170–181
75. Tallen G (2015) Das Liquorsystem Kinderkrebsinfo. Abgerufen am 11 Oktober 2021 von https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/pohpinfozns120070626/das_zns/einteilung_zns/liquorsystem/index_gerhtml
76. Tewarie IA, Jessurun CAC, Hulsbergen AFC, Smith TR, Mekary RA, Broekman MLD (2021) Leptomeningeal disease in neurosurgical brain metastases patients: A systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology Advances* 3:162
77. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW (1983) Central nervous system metastasis from breast carcinoma autopsy study. *Cancer* 52:2349–2354
78. Van den Heuvel M (2012) Blut-Hirn-Schranke: Kontrollinstanz an höchster Stelle *Pharmazeutische Zeitung*. Abgerufen am 7 Oktober 2021 von <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-132012/kontrollinstanz-an-hoechster-stelle/>
79. Van der Sanden G, Coebergh J-W, Schouten LJ, Visser O, Leeuwen F (1995) Cancer incidence in the Netherlands in 1989 and 1990: First results of the nationwide Netherlands cancer registry. *European Journal of Cancer* 31:1822–1829
80. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatsos NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D (2022) Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 40:492–516

81. Vuong DA, Rades D, Vo SQ, Busse R (2011) Extracranial metastatic patterns on occurrence of brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology* 105:83–90
82. Wadley J, Dorward N, Kitchen N, Thomas D (1999) Pre-operative planning and intra-operative guidance in modern neurosurgery: A review of 300 cases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 81:217–225
83. Walter J, Kuhn SA, Waschke A, Kalff R, Ewald C (2011) Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. *Journal of neuro-oncology*, 103:567–573
84. Wang B-X, Ou W, Mao X-Y, Liu Z, Wu H-Q, Wang S-Y (2017) Impacts of EGFR mutation and EGFR-TKIs on incidence of brain metastases in advanced non-squamous NSCLC. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 160:96–100
85. Winther RR, Hjermstad MJ, Skovlund E, Aass N, Helseth E, Kaasa S, Yri OE, Vik-Mo EO (2022) Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection. *Acta Neurochirurgica* 164:2773–2780
86. Wolf S, Seehaus B, Minol K, Gassen HG (1996) Die Blut-Hirn-Schranke: Eine Besonderheit des cerebralen Mikrozirkulationssystems. *Naturwissenschaften* 83:302–311
87. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo H, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K (2014) Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JL GK0901): A multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology* 15:387–395
88. Yoshida S, Takahashi H (2009) Cerebellar metastases in patients with cancer. *Surgical Neurology* 71:184–187
89. Zentrum für Krebsregisterdaten (2021) Krebs - Krebs gesamt. Abgerufen am 5 Oktober 2021 von https://www.krebsdatende.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html
90. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF (1981) Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer* 48:384–394

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Hausarbeit/Abschlussarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Ausführungen, die anderen Werken in Wort oder Sinn entnommen wurden, habe ich kenntlich gemacht und sind nicht Bestandteil anderer Studien- und Prüfungsleistungen gewesen.

Ort und Datum

Unterschrift



DISSERTATION COPYRIGHT PERMISSION FORM

Title(s) of the Image(s): Terese Winslow LLC owns the copyright to the following image(s):

Title(s) of illustration(s):

Description of the Work: Terese Winslow LLC hereby grants permission to reproduce the above image(s) for use in the work specified:

Dissertation title: **Zum klinischen Outcome nach operativer Therapie von Hirnmetastasen eloquenter Areale – eine retrospektive Analyse 2006–2018**

University: *Universitätsklinikum des Saarlandes, Saarland, Germany*

Digital object identifier (DOI), if available:

DOI is a unique alphanumeric string assigned by a registration agency (the International DOI Foundation) to identify content and provide a persistent link to its location on the Internet. The publisher assigns a DOI when your article is published and made available electronically.

License Granted: Terese Winslow LLC hereby grants limited, non-exclusive worldwide print and electronic rights only for use in the work specified. Terese Winslow LLC grants such rights “AS IS” without representation or warranty of any kind and shall have no liability in connection with such license.

Restrictions: Reproduction for use in any other work, derivative works, or by any third party by manual or electronic methods is prohibited. Ownership of original artwork, copyright, and all rights not specifically transferred herein remain the exclusive property of Terese Winslow LLC. Additional license(s) are required for ancillary usage(s).

Credit must be placed adjacent to the image(s) as follows:

© (*copyright year*) Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights

Permission granted to:

Name: Hazem Alshaheen

Email address: hazoumy@yahoo.com

Phone number: 00491751848765

Signature *hazem alshaheen* **Date** *10.01.2022*
Name

Signature _____ **Date** _____
Terese Winslow, CMI, Member

Terese Winslow LLC, Medical Illustration

714 South Fairfax Street, Alexandria, Virginia 22314

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 25.02.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter:

- Prof. Dr. Joachim Oertel
- Prof. Dr. Klaus Faßbender