

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit der Sektion
Pneumologie
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

Diagnostik, Therapie und Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Maike Irene Stalfort

aus Delmenhorst

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 20.08.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof Dr. D. K. Hossfeld

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof Dr. M. Westphal

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. O. Heese

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	6
1.1 Ausbreitungswege von Primärtumoren in das ZNS	6-7
2. Methodisches Vorgehen	7
3. Primärtumoren	8-12
4. Verteilung nach Geschlechtern	12
5. Durchschnittsalter der Patienten	12-13
5.1 Alters- und Geschlechterverteilung der jeweiligen Primärerkrankungen	13
5.2 Malignes Melanom	13
5.3 Bronchialkarzinom	13-15
5.4 Nierenzellkarzinom	15
5.5 Colorektale Karzinome	15
5.6 Unbekannter Primärtumor (CUP)	16-17
5.7 Mammakarzinom	17
5.8 Sonstige Primärtumoren	17
6. Symptommhäufigkeiten	18-34
7. Singuläre und multiple Metastasierung	34-38
8. Lokalisationen	38-50
9. Diagnostik	50-52
9.1 Hirnödeme	52
10. Latenzintervall	52-53
11. Status der Tumorerkrankung	53-57
11.1 Meningeosis carcinomatosa	56
12. Therapie von Hirnmetastasen	56-63
12.1 Chirurgische Resektion	56-58
12.2 Bestrahlung	59
12.3 Stereotaktische Radiochirurgie	60
12.4 Chemotherapie	60-61
12.5 Immuntherapie	61-62
12.6 Medikamentöse Therapie: Ödemprophylaxe, antikonvulsive Medikation	62-63
13. Postoperative Verbesserung/Verschlechterung	64
13.1 Operationsmortalität	64
14. Rezidive	64-67
15. Progress nach Therapie der Hirnmetastasen	67-68
16. Prognose	68-75
17. Diskussion und Zusammenfassung	75-78
18. Schlussbetrachtung	78-82

TABELLENVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Häufigkeiten der Primärtumoren	8
2. Primärtumoren bei Hirnmetastasierung	10
3. Malignes Melanom	13
4. Bronchialkarzinom	14
5. Nierenzellkarzinom	15
6. Colorektale Karzinome	15
7. CUP	16
8. Verteilung der Symptome	19
9. Neurologische Ausfälle	21
10. Sprach- und Hirnwerkzeugstörungen	24
11. Allgemeine Symptome	28
12. Solitäre/multiple Hirnmetastasierung	34
13. Bronchialkarzinom (Lokalisation)	36
14. Malignes Melanom (Lokalisation)	36
15. Colorektales Karzinom (Lokalisation)	37
16. Nierenzellkarzinom (Lokalisation)	37
17. CUP (Lokalisation)	37
18. Lokalisation	38
19. Gesamtverteilung der Lokalisationen	39
20. Lokalisationen und Primärtumoren	41
21. Singuläre Hirnmetastasierung	42
22. Singuläre Hirnmetastasierung und Lokalisationen	44
23. Multiple Metastasen	47
24. Seite bei singulärer/multipler Metastasierung	48
25. Multiple Metastasen (Lokalisationen)	49
26. Diagnostik	51
27. Keine Hirnmetastasen	51
28. Häufigkeiten der Organbeteiligungen	53
29. Staging: T1	53
30. Staging: T2	54
31. Staging: T3	54
32. Staging: T4	55
33. Radiatio	59
34. Chemotherapie	61
35. Immuntherapie	61
36. Antikonvulsive Medikation	63
37. Anfälle	63
38. Mittlere lokale Tumorkontrolle mit einfachem Rezidiv	66
39. Mittlere lokale Tumorkontrolle mit mehrfachem Rezidiv	67
40. Progress	68
41. Ergebnisse randomisierter Studien zur Therapie von Hirnmetastasen	70
42. Überlebenszeiten nach Resektion	72
43. Überlebenszeiten nach Bestrahlung	73
44. Überlebenszeiten nach Resektion bzw. nach Bestrahlung	74

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Primärtumoren	9
2. Häufigkeiten von Primärtumoren	10
3. Verteilung nach Geschlechtern	12
4. Durchschnittsalter der Patienten	12
5. Bronchialkarzinom	13
6. CUP (unbekannter Primärtumor)	16
7. Sonstige Primärtumoren	17
8. Symptommhäufigkeiten	18
9. Patienten mit neurologischen Ausfällen	20
10. Gangstörungen	22
11. Auffälliger psychischer Befund	23
12. Patienten mit Sprachstörungen	23
13. Sehstörungen	24
14. Patienten mit cerebralem Anfall	25
15. Patienten mit Schwindel	26
16. Persönlichkeitsveränderungen	26
17. Patienten mit Nausea	27
18. Patienten mit Erbrechen	28
19. Frontale Hirnmetastasen	29
20. Cerebelläre Hirnmetastasen	30
21. Parietale Hirnmetastasen	31
22. Temporale Hirnmetastasen	31
23. Occipitale Hirnmetastasen	32
24. Prä-/Postzentrale Hirnmetastasen	32
25. Keine Symptomatik bei singulären Hirnmetastasen	33
26. Singuläre Hirnmetastasen	35
27. Multiple Hirnmetastasen	35
28. Lokalisationen singulärer Hirnmetastasen	39
29. Geamtverteilung der Lokalisationen	40
30. Lokalisation bei singulären Hirnmetastasen, Niere	43
31. Lokalisation bei singulären Hirnmetastasen, CUP	45
32. Lokalisation bei singulären Hirnmetastasen, Melanom	45
33. Lokalisation bei singulären Hirnmetastasen, Bronchialkarzinom	46
34. Multiple Hirnmetastasen (Lokalisationen)	47
35. Gesamtübersicht mit bzw. ohne Resektion	58
36. Mittlere lokale Tumorkontrolle mit einfachem Rezidiv	66
37. Mittlere lokale Tumorkontrolle mit mehrfachem Rezidiv	67

Diagnostik, Therapie und Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen

1. Einleitung:

Die Idee zu dieser Arbeit war, herauszufinden, welche Gründe es für die steigende Inzidenz der Hirnmetastasierung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, wie z. B. beim Colonkarzinom, gibt. Desweiteren sollte ermittelt werden, welche Diagnostik und welche Therapieformen angewandt werden. Ein weiterer Abschnitt wird sich mit der Zuordnung der Häufigkeiten von Primärtumoren befassen, auch wird hierbei die Geschlechterverteilung und das Lebensalter der Patienten berücksichtigt. Es wird auf die Symptomatik der Hirnmetastasen sowie auf häufige Lokalisationen auch im Zusammenhang auf den Primarius eingegangen. Die zu Beginn formulierte Hypothese für eine steigende Inzidenz der Hirnmetastasierung lautet, dass verbesserte Therapieformen das Überleben der Patienten verlängern, so dass die maligne Grunderkrankung spätere Stadien erreicht und sich so häufiger Hirnmetastasen entwickeln. Die Pathogenese der Metastasierung ist bei Hirnmetastasen wie folgt zu beschreiben: 1. Hämatogen. 2. Per continuitatem. 3. Über den Liquor. 4. Lymphogen.

Black et al.¹⁴ kommen zu dem Fazit, dass 50 % aller Patienten mit Krebserkrankungen an Metastasen leiden und 50 % aller Hirntumoren Metastasen seien. An erster Stelle stehen bei der Hirnmetastasierung Keimzelltumore und maligne Melanome, das Chorionepitheliom ist das am relativ häufigste Krebleiden, das intracerebral metastasiert. 50 % Metastasierungsrate im Gehirn haben Bronchialkarzinome, Mammakarzinome metastasieren mit ca. 40 % ins Hirn, Harnwegstumore mit 20 %^{55,60,126}.

1.1 Ausbreitungswege von Primärtumoren in das ZNS

1. Invasion auf hämatogenem Wege
 - a) arterielle Strombahn
Invasion/Infiltration von Gefäßen (lokal, Lungenvenen)
Passage des Lungen-, Leberkapillarfilters
Paradoxe Embolie
Intrakardiale Implantation
 - b) paravertebrale Venenplexus
 1. Direkte (kontinuierliche) Invasion
 - a) Einwachsen aus Nachbarstrukturen
 - b) Invasion von Knochmetastasen
Foramina in Schädel und Wirbelsäule
Transdural – meningeal
Perivasalräume (Venen)
Peri- und endoneural (Wurzeln)
Lymphkanäle
 2. Direkter lymphogener Weg
 3. Liquorweg

14

55,60,126

- a) direktes Einwachsen aus Nachbarstrukturen
- b) Einbruch hämatogener Metastasen
- c) Lymphkanäle der Nervenwurzeln

(aus „Hirnmetastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung“¹⁴⁰, H. D. Mennel, Thieme, 1998, Stuttgart-New York)

2. Methodisches Vorgehen:

Ausgewertet wurden Patientendaten der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Die Patienten (n=183) wurden im Zeitraum von 1990 bis 2003 wegen einer oder multipler Hirnmetastasen operiert. 6 Patienten wurden aufgrund multipler Hirnmetastasierung bzw. Inoperabilität nicht operiert. Die Gesamtzahl der Patienten, die in diese Arbeit eingehen, beträgt folglich n=189. Zwei Patienten litten jeweils an 2 malignen Grunderkrankungen, die zu Hirnmetastasen führten. Zunächst wurden die Akten nach beschriebenen Punkten ausgewertet und anschließend mit etablierten Studien verglichen. Die Patientendaten wurden nach folgenden Kriterien erfasst:

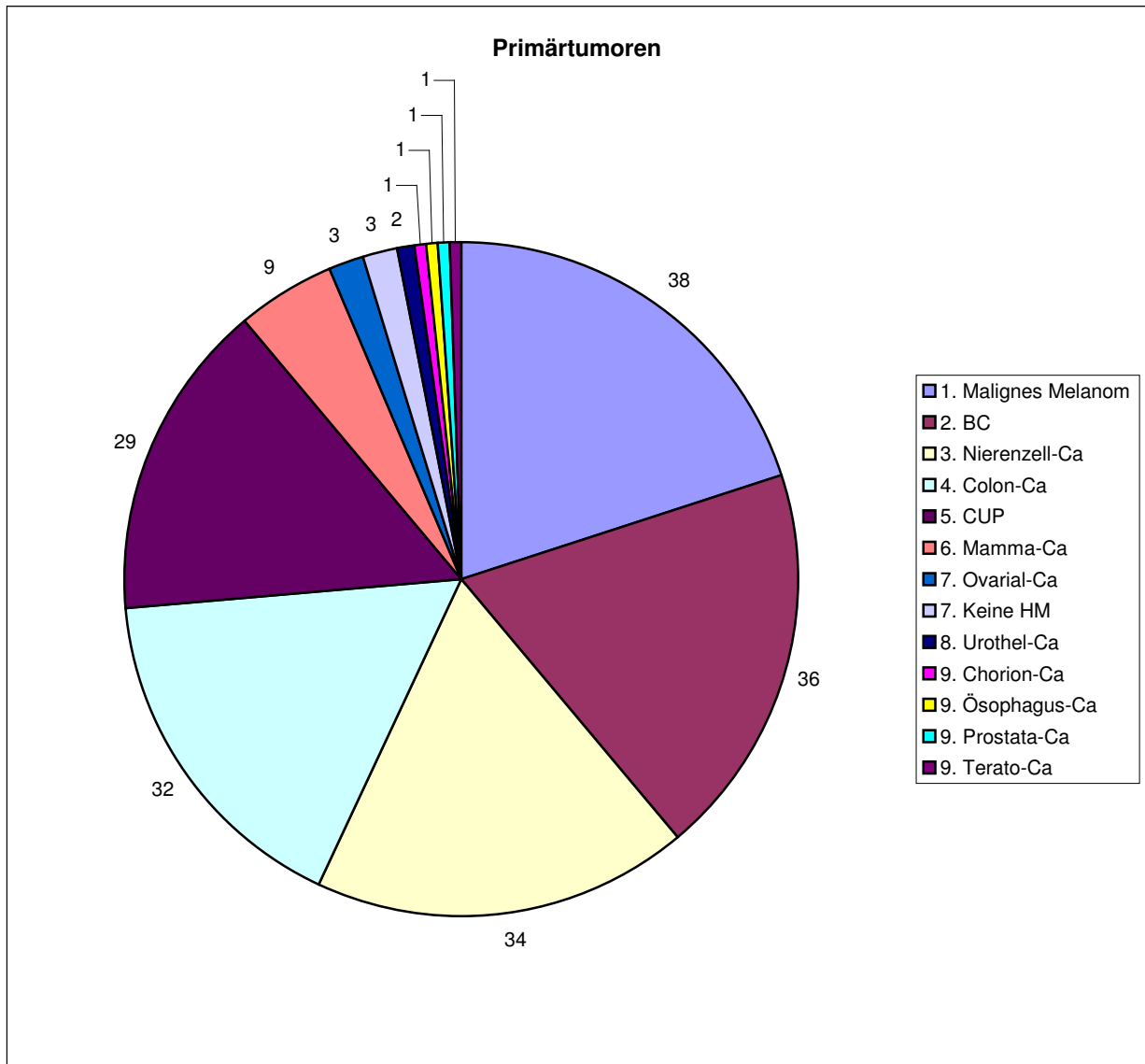
3. Primärtumoren:

Häufigkeiten der Primärtumoren

Tab. 1

<u>Gesamte Patientenzahl:</u>	189		
	<u>Anzahl Patienten</u>		<u>Anzahl Patienten in %</u>
1. Malignes Melanom	38		20,11
2. BC	36		19,05
3. Nierenzell-Ca	34		17,99
4. Colon-Ca	32		16,93
5. CUP	29		15,34
6. Mamma-Ca	9		4,76
7. Ovarial-Ca	3		1,59
7. Keine HM	3		1,59
8. Urothel-Ca	2		1,06
9. Chorion-Ca	1		0,53
9. Ösophagus-Ca	1		0,53
9. Prostata-Ca	1		0,53
9. Terato-Ca	1		0,53
Summe der Patienten	190 ¹⁾		
¹⁾ (Hinweis: Ein Patient mit zwei Tumorerkrankungen)			

Abb. 1



Von insgesamt 189 Patienten litten 38 Patienten an einem malignen Melanom, damit steht das maligne Melanom in dieser Arbeit an erster Stelle. Das Bronchialkarzinom (histologische Zuordnung s. u.) ist an 2. Stelle mit 36 Patienten zu nennen. Dies entspricht 19,05 %. An 3. Stelle folgt das Nierenzellkarzinom mit 35 Patienten, bereits als vierthäufigster Tumor ist das Colonkarzinom (inklusive Rectumkarzinom) zu erwähnen (n= 32 Patienten). Bei 29 Patienten konnte trotz ausgedehnter Diagnostik kein Primarius gefunden werden. Histologisch war bei diesen Patienten in den meisten Fällen ein Adenokarzinom zu finden. An 6. Stelle steht mit 9 Patientinnen das Mammakarzinom, das in dieser Arbeit eher unterdurchschnittlich vertreten ist.

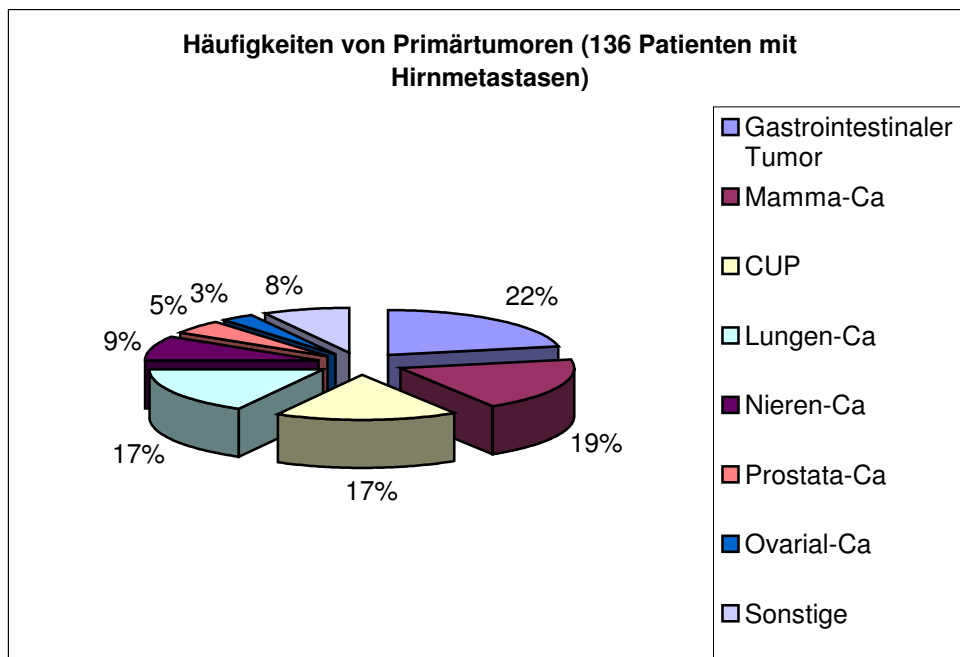
Tab. 2

Primärtumoren bei Hirnmetastasierung

Studie	Pat. Anzahl	Lunge (%)	Mamma (%)	Melanom (%)	Colorektal (%)	CUP (%)	Niere (%)
Cairncross et al. ²²	198	30,8	10,8	13,1	5,5	5	k. A.
S. R. Smalley et al. ¹³⁵	85	50	15	3	6	15	k. A.
Haie-Meder et al. ⁴⁹	110	67	25	0	0	5	k. A.
	106	60	33	0	0	3	k. A.
C. Nieder et al. ⁹⁰	164	62,8	9,2	3,7	2,4	14	k. A.
Jellinger et al. ⁶²	k. A.	60-65	10-23	5-7	6-8	12-14	6-10
Jänisch et al. ⁶⁰	k. A.	46,1	11,5	4	6	k. A.	4,7
Eigene Arbeit	189	19,05	4,76	20,11	16,93	15,34	17,9

Auffällig ist im Vergleich zu den Literaturdaten (Tab. 2) die hohe Anzahl an Patienten mit malignem Melanom und colorem Karzinom als Primärtumor. Das Nierenzellkarzinom ist in diesen Arbeiten nicht an den ersten fünf Stellen zu finden. Das Lungenkarzinom wird in den o. g. Studien mit sehr hohen Zahlen geführt, auch im Hamburger Patientkollektiv ist das Bronchialkarzinom schon an 2. Stelle zu finden.

Abb. 2



(aus „Hirnmetastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung“¹⁴⁰, H. D. Mennel, Thieme, 1998, Stuttgart-New York)

22
135
49
90
62
60
140

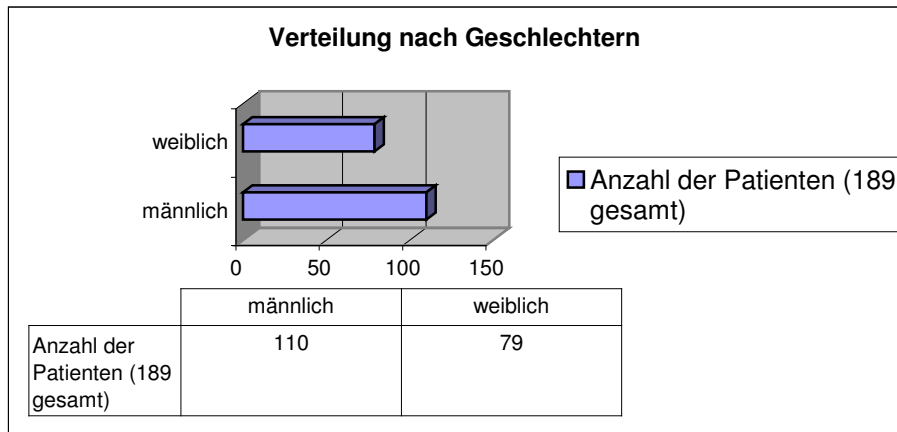
In der Literatur kann man teilweise sehr unterschiedliche Angaben bezüglich der Häufigkeiten in der Primärtumorverteilung finden. Dies ist durch eine unterschiedliche Verteilung der Primärtumoren und eine Verschiebung der Häufigkeiten verschiedenen Krebstypen in den letzten Jahrzehnten zu erklären. Die häufigste Lokalisation ist das Bronchialkarzinom, dann folgen Mammakarzinom, gastrointestinale Tumoren, Niere und Haut ⁶³. Zu unterscheiden sind absolute und relative Häufigkeit. Die absolute Häufigkeit ist als absolute Metastasierungsrate eines Primarius zu bezeichnen. Die höchste absolute Metastasierungsrate findet sich beim malignen Melanom 40-57 % (Gamache FW, Posner JB, Patterson ⁴⁶), beim Bronchialkarzinom beträgt diese Rate ca. 42 %, beim Mammakarzinom 25-58 %, bei Nierenzellkarzinomen variieren die Werte von 8-91 %, ebenso schwanken die Zahlen beim Colon- sowie Rektumkarzinom (5-33 %). Die relative Häufigkeit beschreibt den Anteil eines Primärtumors eines Gesamtkollektives von Patienten. Zusammendfassend ist zu sagen, dass das Bronchialkarzinom den Hauptanteil bei intracerebraler Metastasierung stellt, der Anteil beträgt bis zu 50 % aller Hirnmetastasen. Im Hamburger Patientengut sind Bronchialkarzinom und Nierenkarzinom nahezu gleich häufig (Lunge: 36 Patienten, Niere: 35 Patienten). Malignes Melanom und Nierenkarzinome erreichen in der Literatur ähnliche Häufigkeiten, auch in unserem Patientengut sind die Zahlen vergleichbar (Melanom: 38 Patienten, Niere: 35 Patienten). Mammakarzinome metastasieren mit einer mittleren Häufigkeit von ca. 12 %, in dieser Sammlung von Patientendaten sind sie mit 4,71 % seltener vertreten. Colorektale Karzinome bestehen in etwa 4,5 % der Fälle, im Hamburger Patientengut sind diese mit 16,75 % überdurchschnittlich häufig. Auch dies ist möglicherweise durch eine steigende Inzidenz dieser Krebserkrankung zu erklären. Der hohe Anteil an Metastasen beim Colonkarzinom hängt a. e. mit der Verdoppelung bis Verdreifachung der Überlebenszeit in den letzten 15 Jahren zusammen. Dies ist z. B. eine Folge der effektiveren Chemotherapie und der Metastasen Chirurgie der Leber. Die Gruppe der unbekannt Primärtumoren beträgt in der Literatur zwischen 17,4 und 29 %, hier fanden sich 15,18 % mit unbekanntem Primarius. Die Relevanz dieser Gruppe ist als besonders wichtig einzuschätzen, da diese bis zu einem Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen betrifft.

63

46

4. Verteilung nach Geschlechtern:

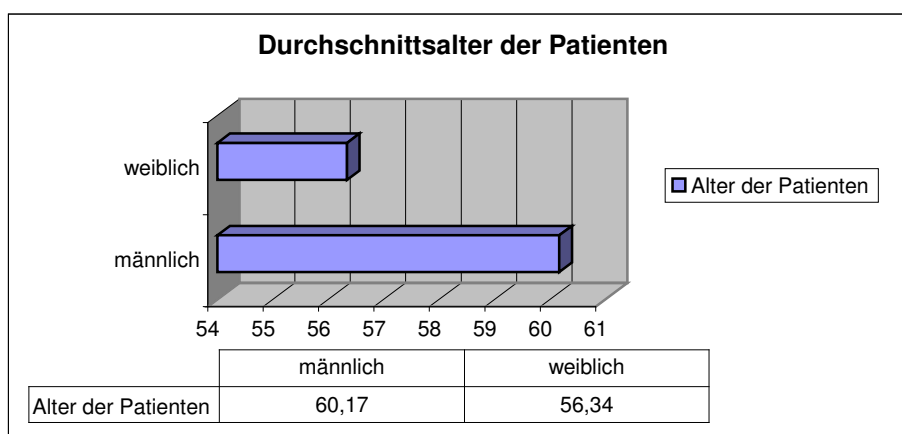
Abb. 3



Bei den 189 Patienten mit Hirnmetastasen waren 110 Patienten männlich (58,20 %) und 79 Patienten weiblich (41,80 %). Die Geschlechterverteilung ist in erster Linie abhängig von der des Primärtumors, bei einer ungleichen Verteilung des primären Tumors auf die Geschlechter, lässt sich dies auch bei Patienten mit Hirnmetastasen wiederfinden ¹⁷⁵. Manche Autoren berichten von einem leichten Übergewicht des männlichen Geschlechts, dies ist auch in unserer Analyse von Patientendaten auszumachen. Zu erklären ist diese Übergewicht durch eine erhöhte Inzidenz für Bronchialkarzinome, Hirnmetastasen auszubilden, und eine entsprechende erhöhte Erkrankungsrate für männliche Patienten.

5. Durchschnittsalter der Patienten:

Abb. 4



Das Durchschnittsalter von allen 189 Patienten beträgt 58,57, die männlichen Patienten waren durchschnittlich 60,17, die weiblichen Patienten waren mit 56,34 etwa 4 Jahre jünger. Die Altersspanne umfasst im Hamburger Patientengut 24

(männlich, Chorionkarzinom) bis 78 Jahre (weiblich, colorektales Karzinom). Das Patientenalter ist kein alleiniges Kriterium für eine Operationsindikation.

5.1 Alters- und Geschlechterverteilung der jeweiligen Primärerkrankungen:

5.2 Malignes Melanom

Tab. 3

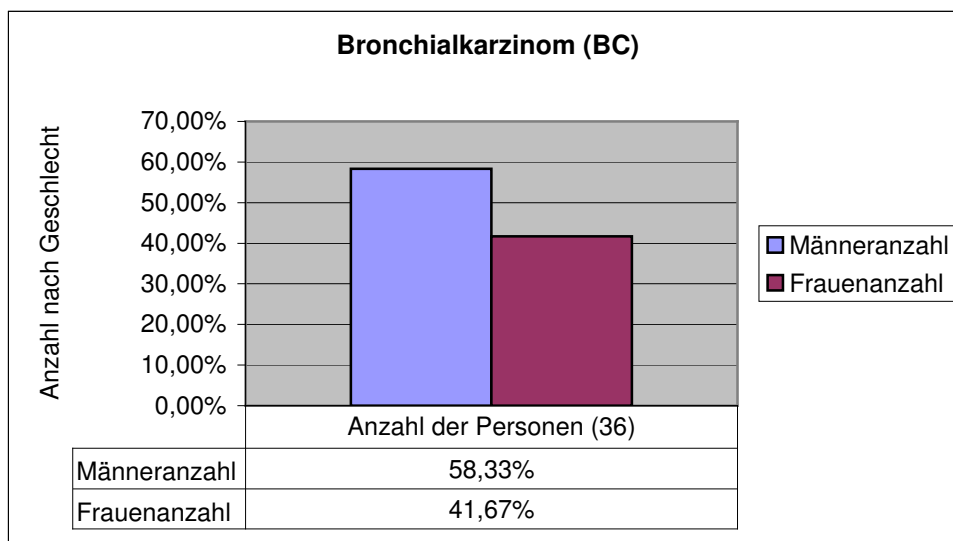
Malignes Melanom

Studie	Anzahl der Pat.	Männlich	%	Weiblich	%
Fife et al. ³⁵	686	461	67	225	33
Eigene Arbeit	38	23	60	15	40
		<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Männlich (Jahre)</u>	<u>Weiblich (Jahre)</u>	
Radbill et al. ¹⁰⁸	64	54	k. A.	k. A.	
Eigene Arbeit	38	53	54,65	53,07	

38 Patienten litten an einem malignen Melanom, davon waren 23 Patienten männlich und 15 Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter beträgt 54,03 Jahre, wobei die männlichen Patienten mit 54,65 Jahren und die weiblichen Patienten mit 53,07 Jahren etwa gleich alt waren. Ab einer Tumordicke von > 1,5 mm (Stadium I/II bzw. T3) besteht bei einem malignen Melanom generell ein erhöhtes Metastastasierungsrisiko. Die Inzidenz für das maligne Melanom ist steigend, seit Mitte der 60er-Jahre steigt die Inzidenz pro Jahr um 3-8 %, d. h. die Inzidenz verdoppelt sich alle 10 Jahre. 10-15/100.000 Einwohner erkranken pro Jahr in Europa und in den USA. In Australien erkranken 30-50/100.000 Einwohner in einem Jahr.

5.3 Bronchialkarzinom

Abb. 5



Von 36 Patienten mit Bronchialkarzinom und Hirnmetastasen waren 21 Patienten männlich und 15 Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 60,47 Jahre, bei den weiblichen Patienten war das mittlere Alter 55,86 Jahre, bei den männlichen Patienten 63,76 Jahre. Was auffällt, ist, dass mit 41,67 % fast gleich viele Frauen mit Bronchialkarzinom Hirnmetastasen entwickelten. Die Verteilung nach Geschlechtern beträgt allgemein etwa 7:1 zugunsten der männlichen Patienten. Bei Männern steht das Bronchialkarzinom an 1. Stelle bei den malignen Erkrankungen, bei Frauen bereits an 3. Stelle. In den USA ist das Bronchialkarzinom bei weiblichen Patienten die häufigste Krebserkrankung. Das allgemeine Durchschnittsalter beträgt beim Bronchialkarzinom 65 Jahre. 95 % der Patienten sind oder waren Raucher.

Histologische Zuordnung:

Der Anteil cerebraler Metastasierung ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit 79 % am höchsten, es folgen Adenokarzinom, undifferenziertes Karzinom und Plattenepithelkarzinom (Galicich et al. ³⁸).

Tab. 4

Bronchialkarzinom

<u>Histologie</u>	<u>Anzahl der Pat.</u>	<u>%</u>	<u>Männl.</u>	<u>%</u>	<u>Weibl.</u>	<u>%</u>	<u>Alter</u>	<u>Männl.</u>	<u>Weibl.</u>
Adenokarzinom	20	55,6	10	50	10	50	60,25	63,1	57,4
Kleinzelliges BC	7	19,4	4	57,14	3	42,86	62,71	69,75	53,33
Plattenepithel-Ca	5	13,9	4	80	1	20	60,2	63,5	47
Großzelliges BC	4	11,1	3	75	1	25	61	62,33	57

Das Adenokarzinom ist in unserem Patientengut mit 20 Patienten (55,56 %) der häufigste Lungentumor, diese Verteilung erscheint überdurchschnittlich hoch. Die Verteilung nach Geschlechtern beträgt jeweils 10 männliche Patienten und 10 weibliche Patienten. Das Adenokarzinom gehört zu den häufigsten Lungentumoren bei Frauen, wobei insbesondere Passivraucherinnen betroffen sind. In einer Studie ¹⁸ mit 103 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Hirnmetastasen, die sich einer Operation unterzogen, hatten 74 ein Adenokarzinom der Lunge (71,84 %), 20 hatten ein squamöses und 9 ein großzelliges Bronchialkarzinom. 89 Patienten waren männlich, 14 weiblich. Generell sind Hirnmetastasen häufig bei primären Adenokarzinomen der Lunge und kleinzelligem Bronchialkarzinom ¹³. Bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) sind Hirnmetastasen im allgemeinen häufig ²³. Das Adenokarzinom ist hier der häufigste Subtyp. An 2. Stelle steht in dieser Arbeit das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 7 Patienten, davon waren 4 Patienten männlich und 3 Patienten weiblich. Das kleinzellige Bronchialkarzinom metastasiert besonders häufig ins ZNS. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist der Lungentumor, der unbehandelt die schlechteste Prognose hat. Zum regelmäßigen Staging gehört eine Bildgebung des Neurocraniums. Das Plattenepithelkarzinom folgt mit 5 von 36 Patienten, davon waren 4 Patienten (80 %) männlich und ein Patient (20 %) weiblich. Im Durchschnitt waren die Patienten 60,2 Jahre alt, die Frau war mit 47 Jahren deutlich jünger zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung als die Männer mit 63,5 Jahren. Bei Männern ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste

³⁸

¹⁸

¹³

²³

Lungenkrebs. In der Bevölkerung ist das Plattenepithelkarzinom allgemein das zweithäufigste Bronchialkarzinom. Von 36 Patienten hatten 4 Patienten ein großzelliges Bronchialkarzinom, 3 Patienten (75 %) waren männlich, ein Patient (25 %) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 61 Jahre, eine Patientin mit großzelligem Bronchialkarzinom war 57 Jahre alt, die männlichen Patienten waren im Schnitt 62,33 Jahre alt. Das großzellige Bronchialkarzinom gehört zu den seltenen Karzinomen der Lunge. Bei einem Patienten wurden ein kleinzelliges und ein großzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert, die jeweils ins Gehirn metastasierten.

5.4 Nierenzellkarzinom

Tab. 5

Nierenzellkarzinom

<u>Anzahl der Pat.</u>	<u>Männlich</u>	<u>%</u>	<u>Weiblich</u>	<u>%</u>
35	24	69	11	31
<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Männlich</u>	<u>Weiblich</u>		
61	60,29	59,66		

Das Nierenzellkarzinom ist mit 35 Patienten der dritthäufigste Primärtumor in dieser Untersuchung, der zu Hirnmetastasen führte. 24 Patienten waren männlich, 11 Patienten waren weiblich. Diese Zahlen der geschlechtsspezifischen Verteilung sind der statistischen Verteilung bei Hypernephromen ähnlich. Das Manifestationsalter der Hirnmetastasen war bei Männern und Frauen in etwa gleich. Eine Patientin hatte ein Nierenzellkarzinom sowie ein Bronchialkarzinom (Plattenepithel), beide Tumoren metastasierten in das Gehirn. Das Durchschnittsalter beträgt 61 Jahre bei Nierenzellkarzinom-Patienten.

5.5 Colorektale Karzinome

Tab. 6

Colorektale Karzinome

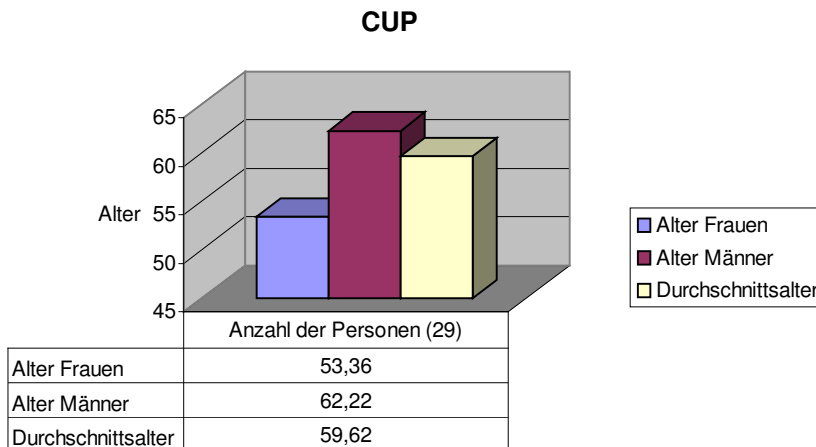
<u>Anzahl der Pat.</u>	<u>Männlich</u>	<u>%</u>	<u>Weiblich</u>	<u>%</u>
32	20	62,5	12	37,5
<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Männlich</u>	<u>Weiblich</u>		
60,66	63,8	55,42		

32 Patienten von 189 Patienten mit intracerebraler Metastasierung hatten ein colorektales Karzinom, davon waren 20 männlich und 12 weiblich. Das Durchschnittsalter bei den Männern betrug 63,8 Jahre, die Frauen waren mit 55,42 Jahren ca. 8 Jahre jünger bei der Diagnose von Hirnmetastasen. Von 32 Patienten hatten 5 Patienten ein Rektumkarzinom, diese Patienten waren alle männlich. Rektale Karzinome haben häufig einen anderen Metastasierungsweg, sie metastasieren zunächst über die V. cava inferior in die Lunge, während Colonkarzinome oftmals primär in die Leber metastasieren. Dies ist von Bedeutung, da der Metastasierungsweg in das Gehirn dementsprechend unterschiedlich ist. Die Inzidenz des colorektalen Karzinoms ist in den letzten 20 Jahren von 10-15 auf 15-25/100.000 Einwohner gestiegen. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Bei Frauen steht das colorektale Karzinom an 2. Stelle bei den

Krebserkrankungen, bei Männern an 4. Stelle. Das Erkrankungsalter liegt in der Regel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

5.6 Unbekannter Primärtumor (CUP)

Abb. 6



Bei 29 von 189 Patienten ließ sich trotz ausgedehnter Suche kein Primärtumor ausmachen. Histologisch hatten 19 Patienten (65,52 %) von 29 Patienten mit einem unbekanntem Primärtumor ein Adenokarzinom. 4 Patienten hatten ein entdifferenziertes Karzinom, 3 ein großzelliges Karzinom, das nicht näher zugeordnet werden konnte. 2 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, 1 Patient hatte ein medulläres Karzinom. Der hohe prozentuale Anteil von Patienten mit einem unbekanntem Primarius lässt sich in dieser Arbeit dadurch erklären, dass die Daten der Patienten in erster Linie beim Aufenthalt in der Neurochirurgie des UKE erfasst wurden. Der Verlauf wurde im Anschluss nicht weiter beobachtet, so dass nur selten dokumentiert wurde, ob zu einem späteren Zeitpunkt ein Primärtumor gefunden wurde. Bei 10 % der Patienten lässt sich selbst nach ausgedehnter Diagnostik kein Primärtumor finden⁴⁴.

Tab. 7

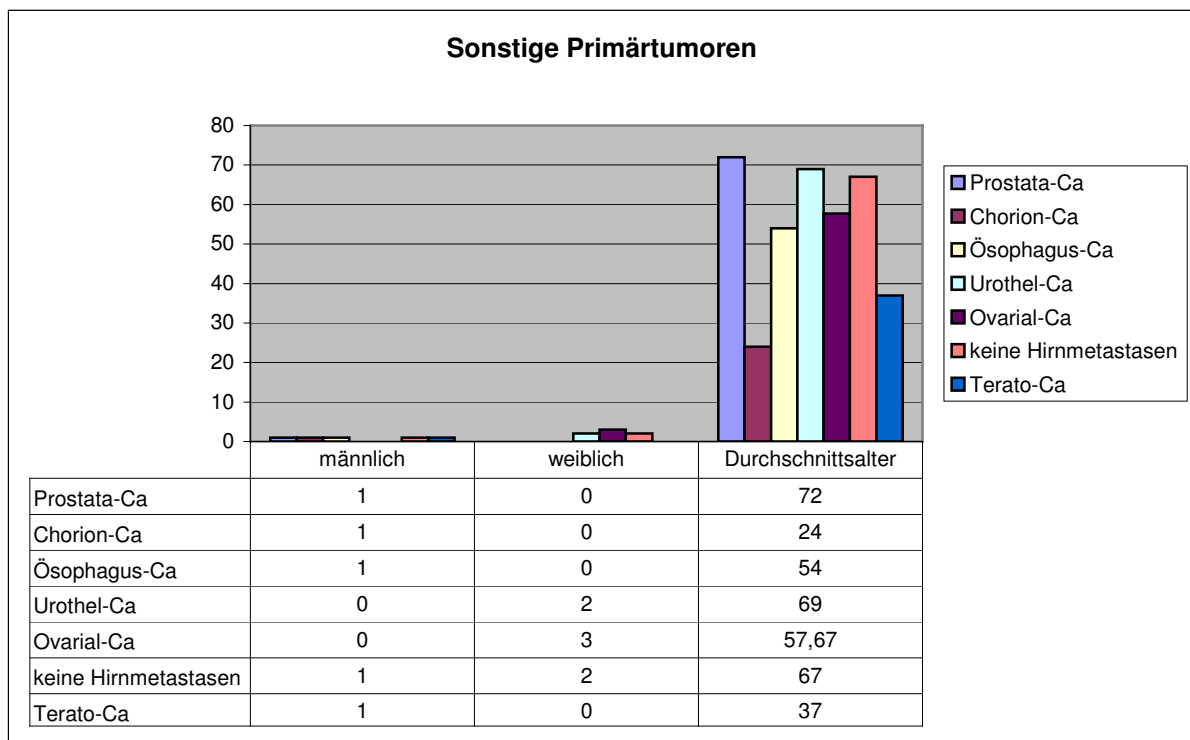
<u>CUP:</u>	29 Pat.	
<u>Histologische Zuordnung</u>		<u>in %</u>
Adeno-Ca	19	65,52
Entdifferenziertes Karzinom	4	13,79
Großzelliges Karzinom	3	10,34
Plattenepithel-Ca	2	6,90
Medulläres Karzinom	1	3,45

5.7 Mammakarzinom

9 Patienten von 189 hatten ein Mammakarzinom, diese Patienten waren alle weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 55,78 Jahre. Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen (25 % aller Krebserkrankungen), es gibt 2 Altersgipfel, einer liegt um das 40. Lebensjahr, der 2. liegt um das 55. Lebensjahr (in der Postmenopause).

5.8 Sonstige Primärtumoren

Abb. 7

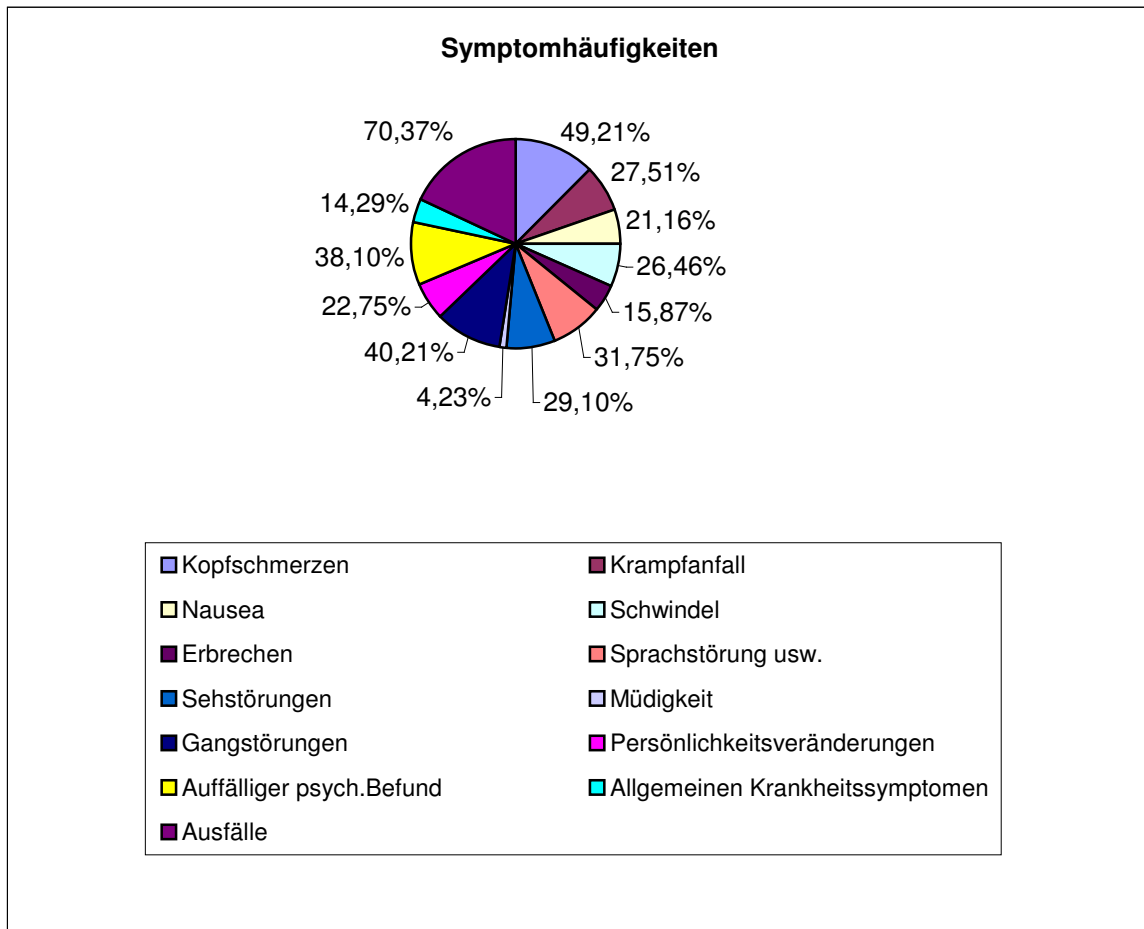


Keine Hirnmetastase

Bei 3 Patienten ergab sich nach der Resektion, dass keine Hirnmetastase vorlag. Es handelte sich einmalig um eine Blutung, nekrotisch-fibrotisches Material ohne Anhalt für Tumorgewebe sowie ein Rezidiv eines bekannten Nasennebenhöhlenkarzinoms (frontobasal bds. extra- und intracraniell->Invasion des Tumors durch die Siebbeinplatte in den intracraniellen Raum, die Olfactoriusrinne sowie mit knöcherner Beteiligung der Schädelbasis).

6. Symptomhäufigkeiten:

Abb. 8



Aufgrund der anatomischen Begebenheiten des Gehirns führen Hirnmetastasen teilweise recht früh zu bestimmten Symptomen bzw. zu neurologischen Ausfällen. Dies kann auf unterschiedliche Weise geschehen: Die Metastase kann direkt auf das umliegende Hirngewebe einwirken, ein reaktives Hirnödem kann Symptome verursachen, es kann zu sekundären Einblutungen und Ischämien kommen oder auch zum Verschlusshydrozephalus. Da viele Hirnmetastasen dazu neigen, ein Marklagerödem auszubilden, sind die Symptome ausgeprägter, als die Metastasengröße annehmen lässt. Hirnmetastasen lassen sich in ihrer Symptomatik nicht von hirneigenen Tumoren unterscheiden. Ein häufiges Symptom sind Cephalgien, 93 von 189 Patienten (49,21 %) klagten über Kopfschmerzen. Kopfschmerzen sind auch in anderen Arbeiten ein sehr häufiges Symptom: 56,2 % Schirmer et al.¹²¹, 70 % Gamache et al.⁴⁶, 88 % Störtebecker et al.¹⁴¹, 75,8 % Chan et al.²⁴, 53 % Posner et al.¹⁰⁶. Kopfschmerzen können bereits ein Anhalt für Hirndruckentwicklung sein. So deuten morgendliche Cephalgien, die sich nach dem Aufstehen bessern, auf einen erhöhten intracraniellen Druck.

121

46

141

24

106

Als häufigstes Symptom wurden im Hamburger Patientengut fokale-neurologische Ausfälle gefunden, 133 Patienten hatten Funktionsausfälle. Hierunter wurden z. B. Hemiparesen, faziale Paresen und andere Hirnnervenausfälle wie z. B. Dysphagie und Hörstörungen zusammengefasst (siehe Tab. 9). 40,21 % der Patienten hatten Gangstörungen wie z. B. Ataxie, Fallneigung, rezidivierende Sturzneigung und allgemein ein unsicheres Gangbild. 38,10 % der Patienten hatten einen auffälligen psychischen Befund (Bewusstseinsstörungen, passagere Verwirrtheit, mnestiche Störungen, Verlangsamung usw.). Sprach- sowie Sprechstörungen bestanden bei 31,75 %, Sehstörungen traten bei 29,10 % auf. Krampfanfälle wurden bei 27,51 % der 189 Patienten, die Anfälle waren in den meisten Fällen fokal generiert. Es folgen unspezifische Symptome wie Schwindel (26,46 %), Nausea (21,16 %), Erbrechen (15,86 %), allgemeine Krankheitssymptome 14,29 % (Gewichtsverlust, Leistungsabnahme, Appetitverlust, Krankheitsgefühl) und Müdigkeit (4,23 %). Persönlichkeitsveränderungen (Antriebsschwäche, hirnorganisches Psychosyndrom, Wesensveränderung, Depressivität, Affektverflachung etc.) sind mit 22,75 % vertreten. Die Symptomatik von Hirnmetastasen kann sich sehr plötzlich mit einer Hemisymptomatik oder einem Krampfanfall entwickeln, es ist aber auch eine geringe Klinik mit z. B. leichten Cephalgien möglich. 9 Patienten mit solitären Hirnmetastasen hatten keine Beschwerden.

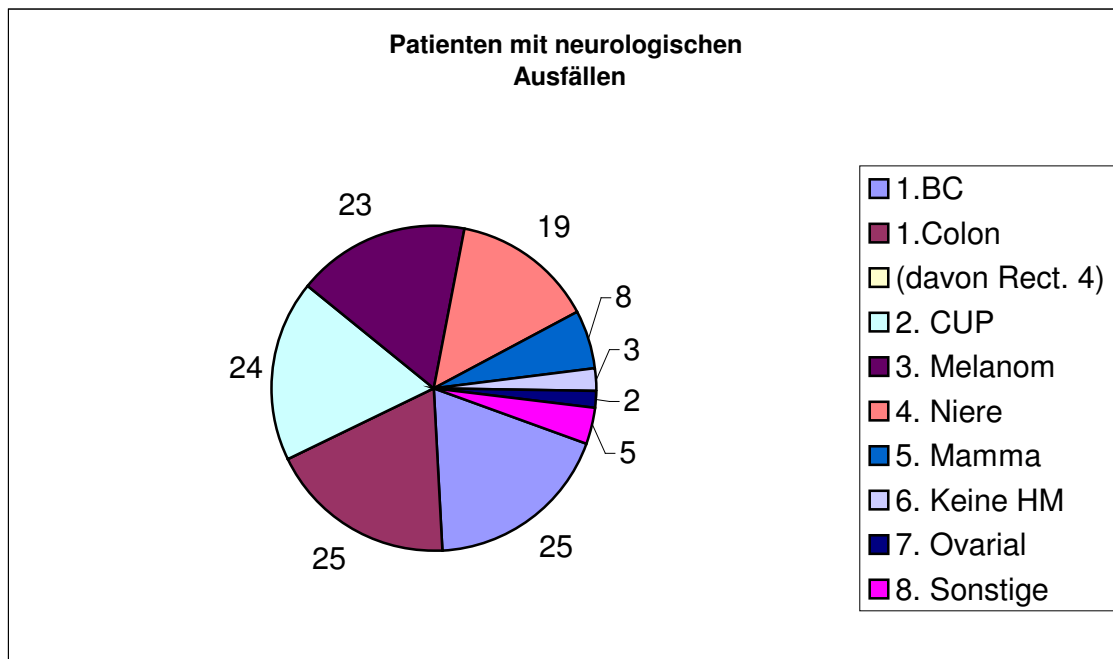
Tab. 8

Verteilung der Symptome

Kopfschmerzen	39 %
Motorische Schwächen	33 %
Persönlichkeitsveränderungen	31 %
Gangstörungen	31 %
Aphasie	15 %
Krampfanfall	12 %
Nausea/Erbrechen	11 %
Sehstörungen	9 %
Sensibilitätsstörungen	8 %
Schwindel	4 %
Dysarthrie/Koordinationsstörungen	4 %
Gesichts-/Nackenschmerzen	3 %
Müdigkeit	1 %

(aus Bezjak et al. ¹¹ Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases; European Journal of Cancer, 2002).

Abb. 9



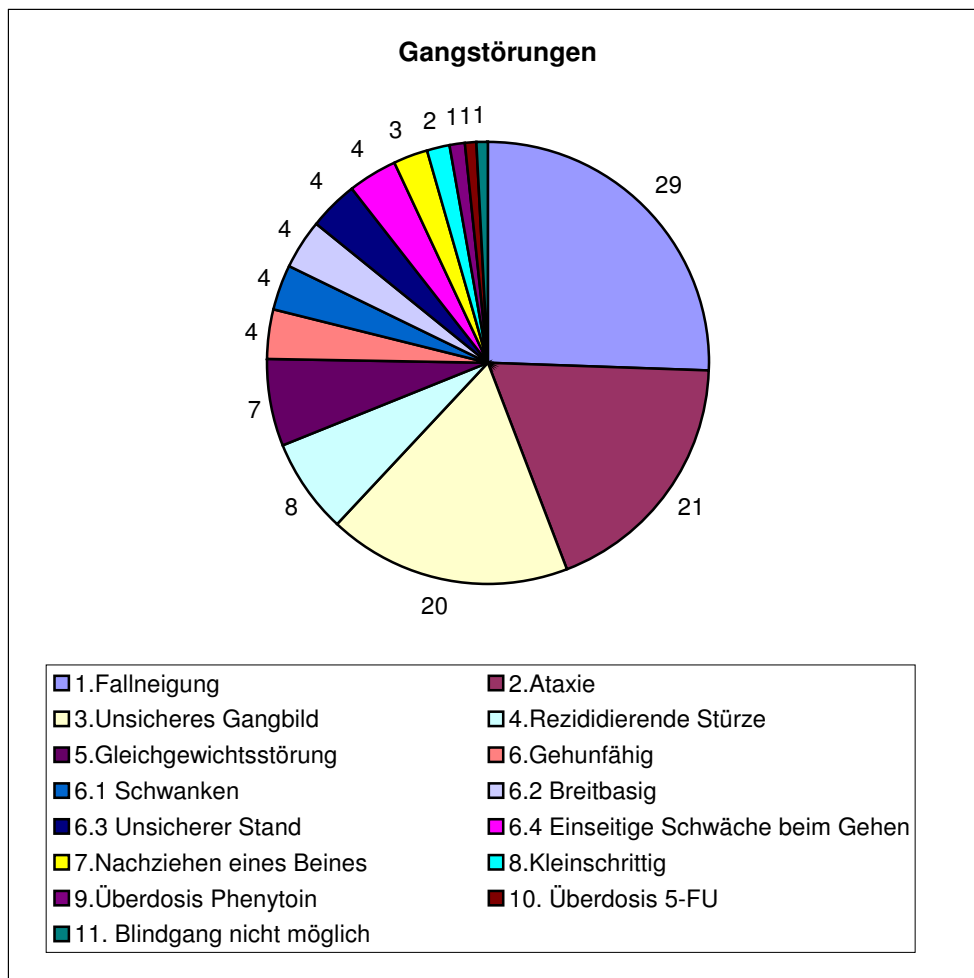
Es folgt eine Übersicht über die jeweiligen neurologischen Ausfälle der Patienten und ihre Zuordnung (Hirnnervenausfälle, Motorik und Reflexstatus, Koordination, Sensibilität, vegetative Funktionen).

Tab. 9

Neurologische Ausfälle	ges. 133 Pat.	
<u>1. Hirnnerven</u>		
Anosmie	3	
Geruchssensationen	1	
Anisokorie	4	
Keine Bulbusmotilität	1	
Faziale Parese	24	
Inkompletter Lidschluss	3	
Hörstörungen	11	
Kein Würgreflex	1	
Gesteigerter Würgreflex	1	
Dysphagie	3	
Gaumensegelparese	1	
Rekurrenzparese	1	
Path. Gähnen	1	
Singultus	5	
Hypoglossusparese	1	
<u>2. Motorik und Reflexe</u>		
Hemiparese	56	
Hemiplegie	2	
Halbseitige Kraftminderung der Extremitäten	12	Kraftprüfung
Tonussteigerung	1	Zentrale Lähmung
Reflexsteigerung	5	
Fußkloni	1	
Babinski positiv	1	PBZ
Reflexabschwächung	5	Periphere Lähmung
Motorische Entäußerungen an den Extremitäten	4	
Motorische Entäußerungen brachiofazial	1	
Dystonie	1	
Fußheberparese	1	
Beinparese	4	
Armparese	1	
Fingerparese	1	
Beinhalteversuch mit Absinken	4	Halteversuche
Armhalteversuch mit Absinken und Pronation	18	
Feinmotorikstörung der Hand	11	Prüfung der
Bradydiadochokinese	12	Feinbeweglichkeit
Dysdiadochokinese	18	
<u>3. Koordinationsprüfung: Zielversuche</u>		
Finger-Nase-Versuch+Knie-Hacke-Versuch dysmetrisch	21	
Koordinationsstörungen	6	
Ruhetremor	4	
Intentionstremor	4	
Extrapyramidale Störungen	1	
<u>4. Sensibilitätsprüfung</u>		
Sensibilitätsstörungen	27	

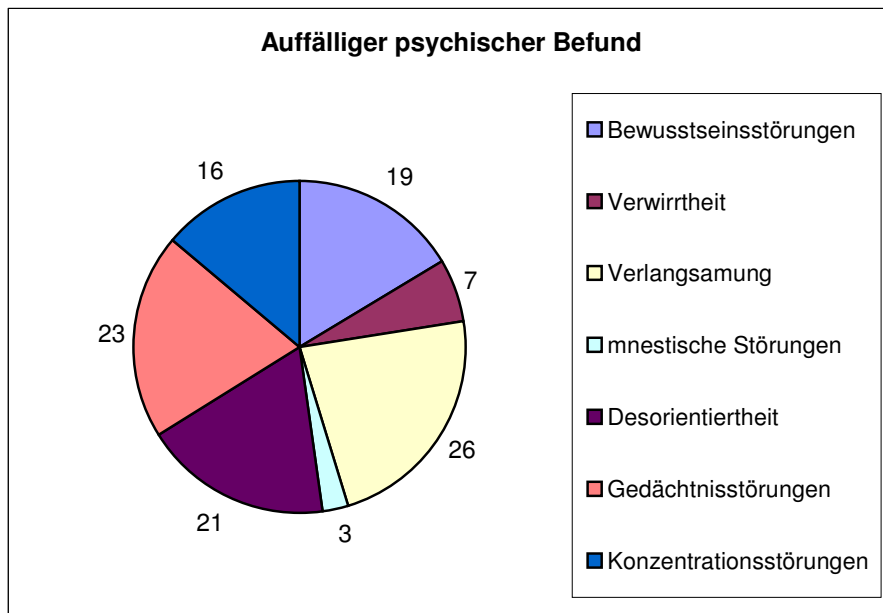
Taubheitsgefühl	5
Schmerzen an den Extremitäten	5
Herabgesetztes Vibrationsempfinden	2
Kribbelparästhesien	4
Vermehrtes Kälteempfinden	2
5. Vegetative Funktionsprüfung	
Stuhlinkontinenz	2
Urininkontinenz	5
Vermehrte Schweißneigung	5
Vermehrte Speichelproduktion	2
Hormonstörung	1

Abb. 10



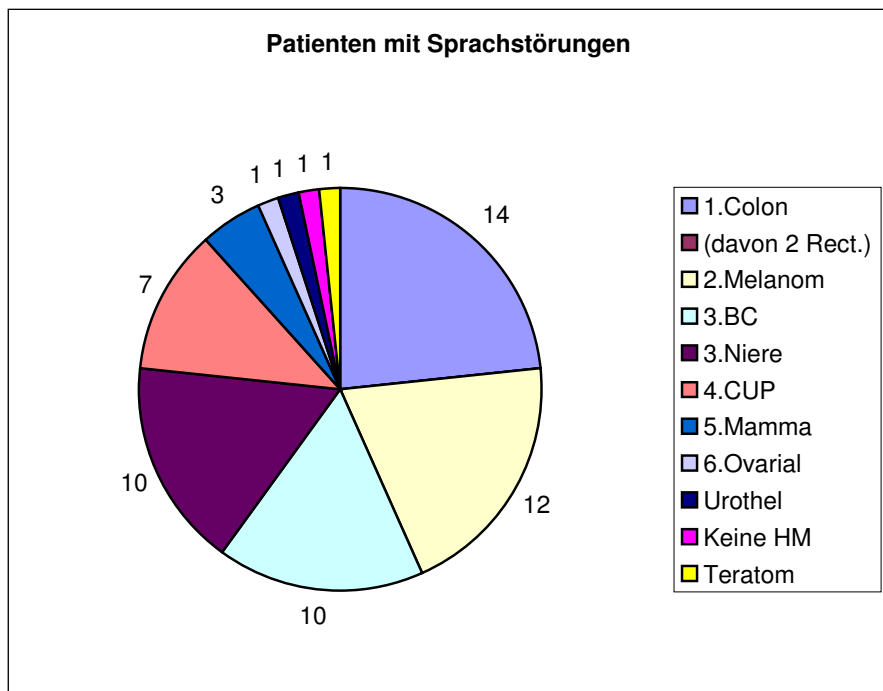
Eine Gangstörung lag bei 76 Patienten (40,21 %) vor, eine Fallneigung hatten 29 Patienten, an einer Ataxie litten 21 Patienten, ein unsicheres Gangbild wurde bei 20 Patienten beschrieben. Rezidivierende Stürze lagen bei 8 Patienten vor, 7 Patienten hatten eine Gleichgewichtsstörung.

Abb. 11



Ein auffälliger psychischer Befund lag bei 72 Patienten (38,10 %) vor, Gedächtnis- bzw. Konzentrationsstörungen hatten 23 bzw. 16 Patienten, weiteres ist dem oben abgebildeten Diagramm zu entnehmen.

Abb. 12



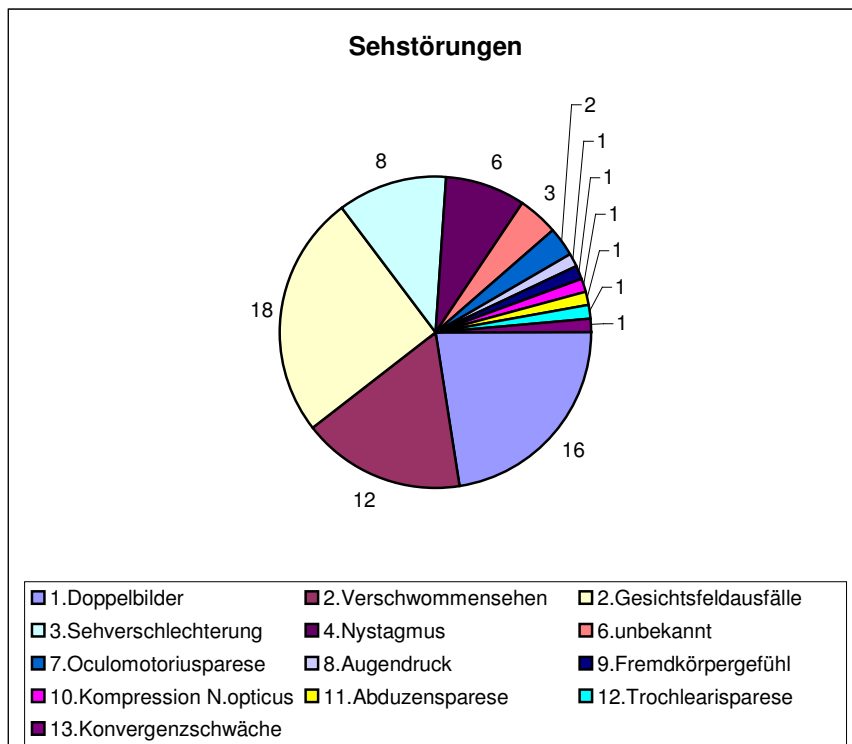
Sprach- und Hirnwerkzeugstörungen

Tab. 10

<u>Aphasie</u>	22	<u>Amnestische Aphasie</u>	19
-motorisch (Broca)	11	<u>Wortfindungsstörungen</u>	
-sensorisch (Wernicke)	4	<u>Dysarthrie</u>	12
-global	4	<u>Sprachstörung allgm.</u>	4
-unbekannt	3	<u>Dyspraxie</u>	8
<u>Dysphasie</u>	17	<u>Akalkulie</u>	3
-motorisch	7	<u>(Rechenschwäche)</u>	
-sensorisch	3	<u>Agraphie/Dysgraphie</u>	3
-global	2	<u>(Schreibschwäche)</u>	
-unbekannt	5	<u>Alexie/Dyslexie</u>	2
<u>Hemineglect</u>	2	<u>(Lesestörung)</u>	
<u>Fingeragnosie</u>	1	<u>Re.-Li.-Störung</u>	1
<u>Skandierende Sprache</u>	1	<u>Gerstmann-Syndrom</u>	1

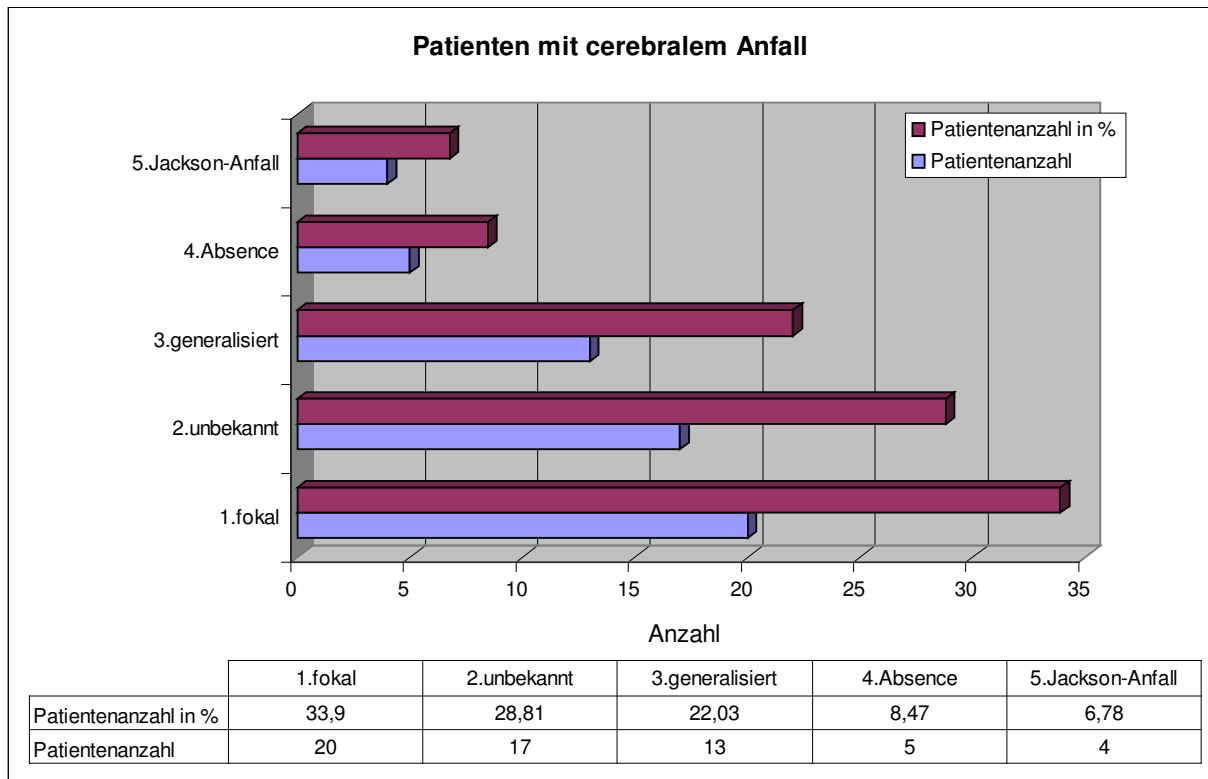
Sprachstörungen hatten 60 Patienten (31,75 %), davon hatten 58 Patienten eine aphasische Störung. Eine aphasische Störung kann z. B. eine Broca- oder Wernicke-Aphasie, eine Dysphasie oder Wortfindungsstörungen sein. Eine Apraxie bzw. Dyspraxie lag bei 8 Patienten vor.

Abb. 13



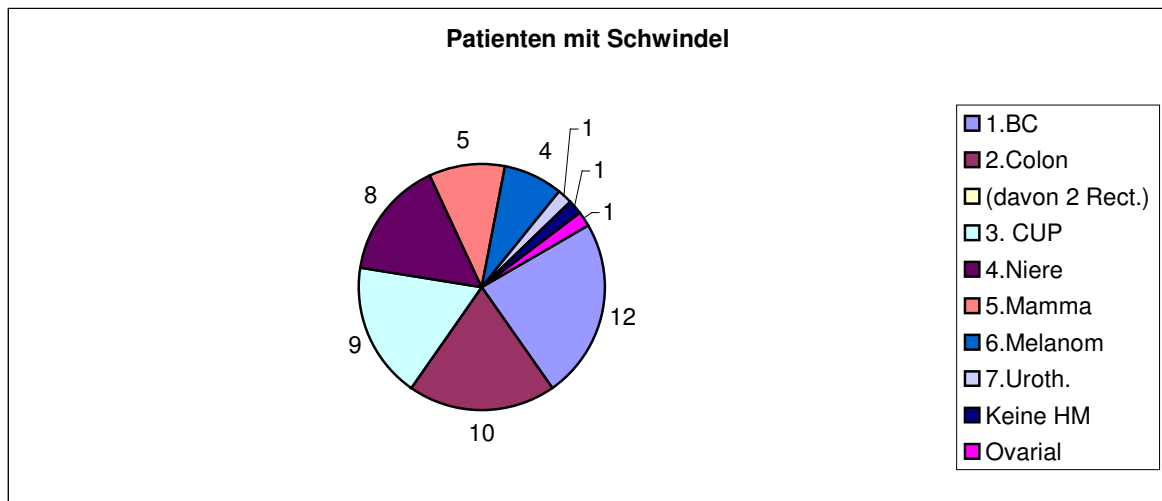
Sehstörungen hatten 55 Patienten von 189 Patienten mit Hirnmetastasen (29,10 %), Gesichtsfeldausfälle hatten 18 Patienten, davon hatten 5 Patienten eine Hemianopsie, ein Patient hatte eine Quadrantenanopsie. Doppelbilder lagen bei 16 Patienten vor, jeweils 12 Patienten gaben ein Verschwommensehen an. 8 Patienten berichteten von einer Visusminderung, 6 Patienten hatten einen Nystagmus (siehe Abb. 13).

Abb. 14



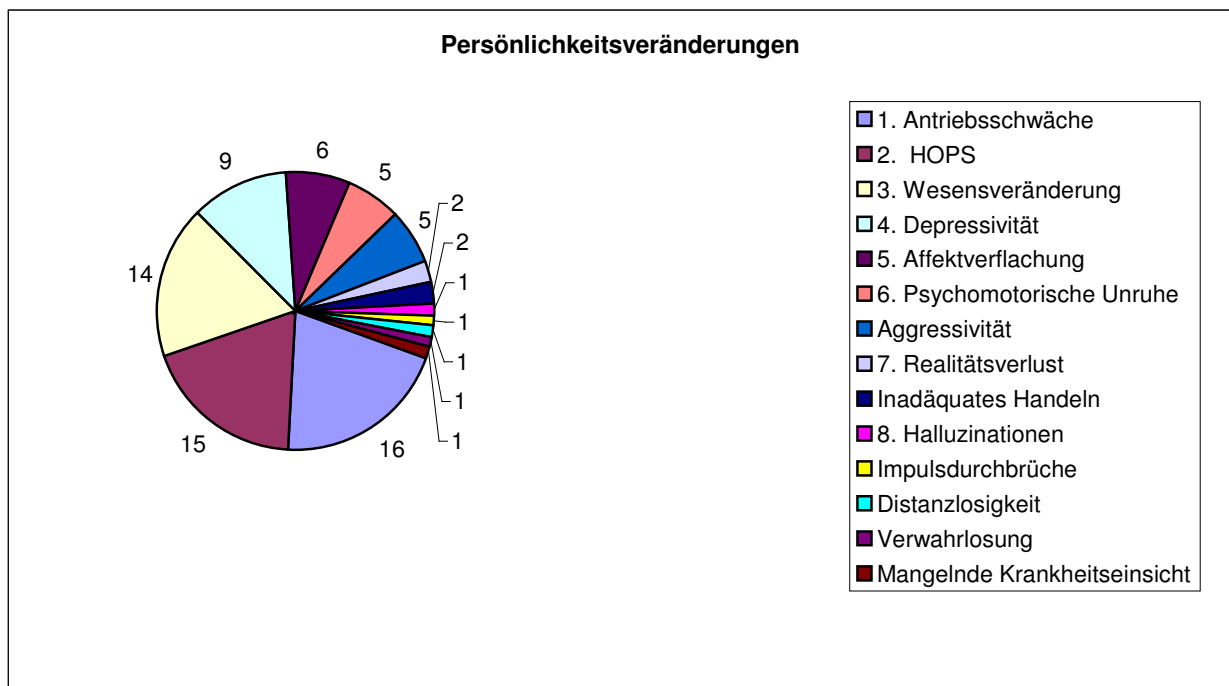
52 Patienten (27,51 %) von 189 Patienten mit Hirnmetastasierung erlitten einen cerebralen Anfall, 20 Patienten hatten einen fokalen Anfall, bei 17 Patienten ist wurde der Anfall nicht näher beschrieben. 13 Patienten hatten einen (sekundär) generalisierten Anfall, eine Absence lag bei 5 Patienten vor, 4 erlitten einen Jackson-Anfall (sensibler March).

Abb. 15



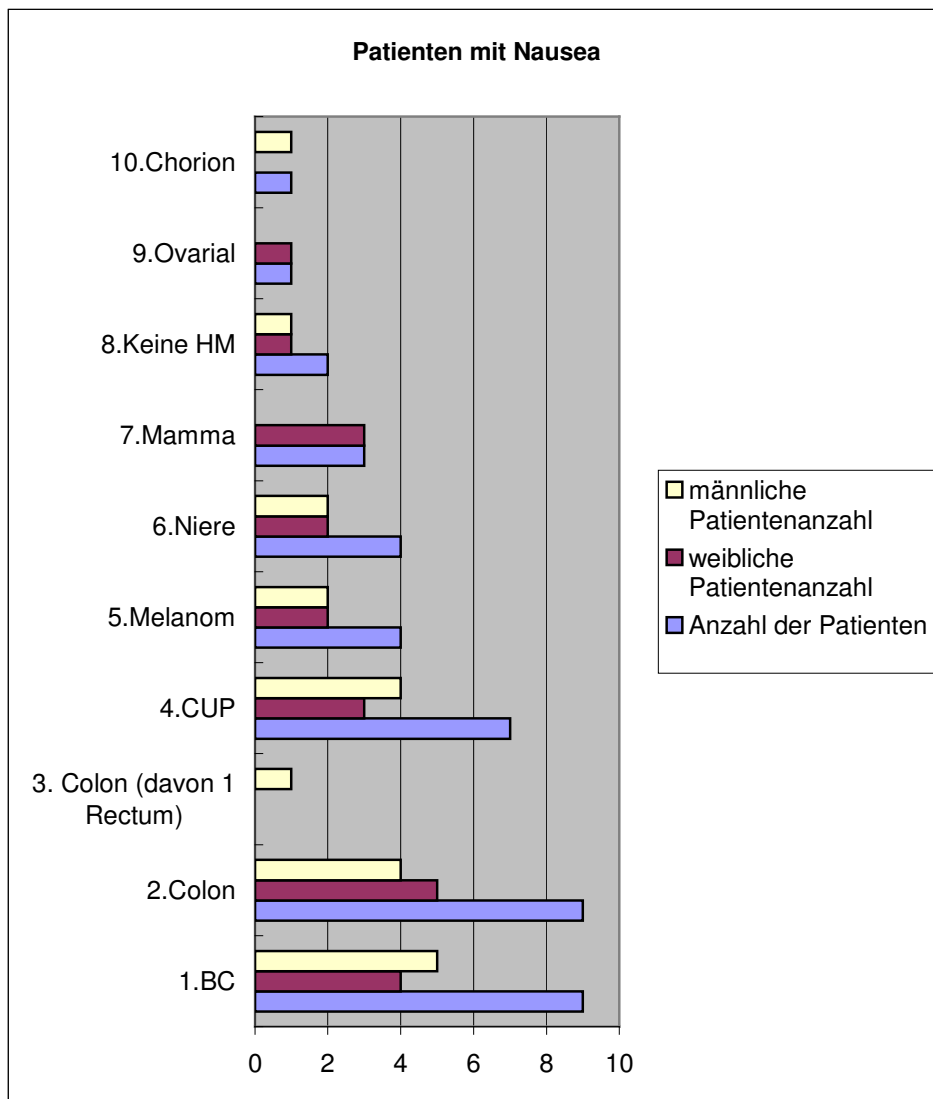
50 Patienten (26,46 %) hatten Schwindel, davon waren 29 männlich (58 %) und 21 weiblich (42 %). 12 Patienten hatten ein Bronchialkarzinom, 10 ein colorektales Karzinom und 9 Patienten hatten einen unbekanntem Primärtumor. Die Qualität des Schwindels, z. B. drehend, schwankend oder unsystematisch, wurde in den Patientenakten nicht näher beschrieben.

Abb. 16



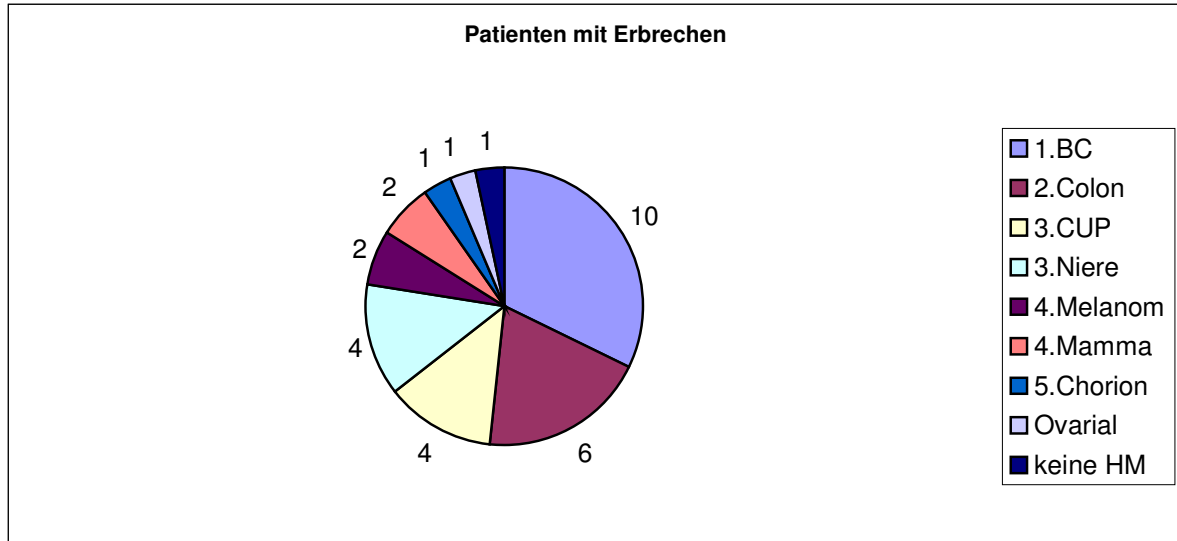
43 Patienten hatten Persönlichkeitsveränderungen als Symptom (22,75 %), 16 Patienten hatten eine allgemeine Antriebsschwäche, 15 Patienten litten an einem hirnganischen Psychosyndrom (HOPS), bei 14 Patienten wurde eine Wesensveränderung beschrieben. 9 Patienten waren depressiv und bei 6 Patienten wurde über eine Affektverflachung berichtet, jeweils 5 Patienten waren aggressiv bzw. psychomotorisch sehr unruhig (siehe Abb. 16).

Abb. 17



40 Patienten litten an Nausea (Übelkeit), dies entspricht 21,16 %. 9 Patienten hatten jeweils ein Bronchialkarzinom sowie ein colorektales Karzinom. Bei 7 Patienten konnte kein Primärtumor ermittelt werden, 4 Patienten mit Nausea litten an einem malignen Melanom bzw. an einem Nierenzellkarzinom.

Abb. 18



31 Patienten litten an rezidivierendem Erbrechen (16,40 %), Erbrechen kann genauso wie Übelkeit und Kopfschmerzen ein Zeichen für Hirndruckentwicklung sein.

Tab. 11

<u>Allgemeine Symptome</u>	27 Patienten
1. Gewichtsverlust	11
1. Abnahme der Leistungsfähigkeit	11
2. Appetitverlust	4
2. Kachexie	4
3. Allgemeines Krankheitsgefühl	3

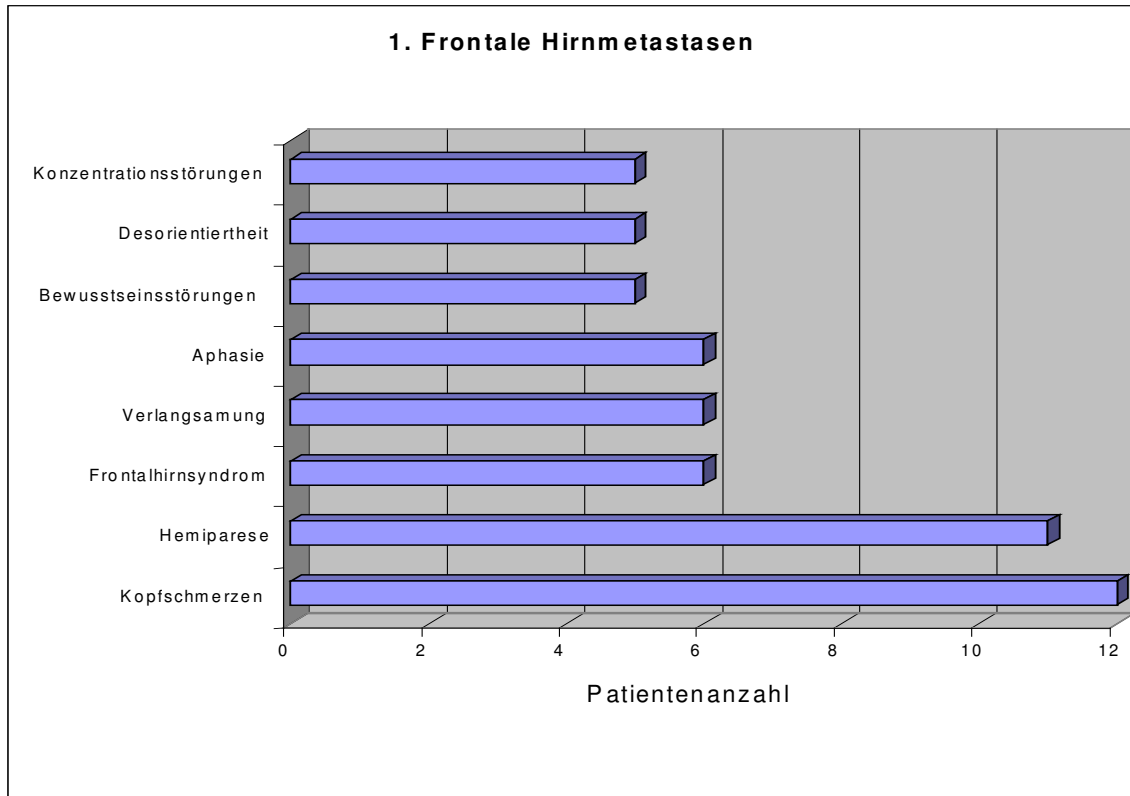
Allgemeine Symptome wurden von 27 Patienten (14,29 %) beschrieben, unter „allgemeinen Symptomen „ wurden z. B. Gewichtsverlust (11 Patienten), Abnahme der Leistungsfähigkeit (11 Patienten), Appetitverlust (4 Patienten) und Kachexie (4 Patienten) zusammengefasst.

Zusammenhang zwischen Lokalisation bei singulärer Hirnmetastasierung und Symptomatik

Frontale singuläre Hirnmetastasen verursachten am häufigsten Cephalgien, dann folgen Hemisymptomatik, Frontalhirnsyndrom, Verlangsamung und Aphasie. Cerebelläre Hirnmetastasen wurden durch Gangstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Doppelbilder, Koordinationsstörungen und Nystagmus manifest. Parietale Metastasen führten zu Hemiparesen, Gangstörungen, Aphasie und Krampfanfällen. Bewusstseinsstörungen, Aphasie, Cephalgien und Hemiparese traten bei temporalen

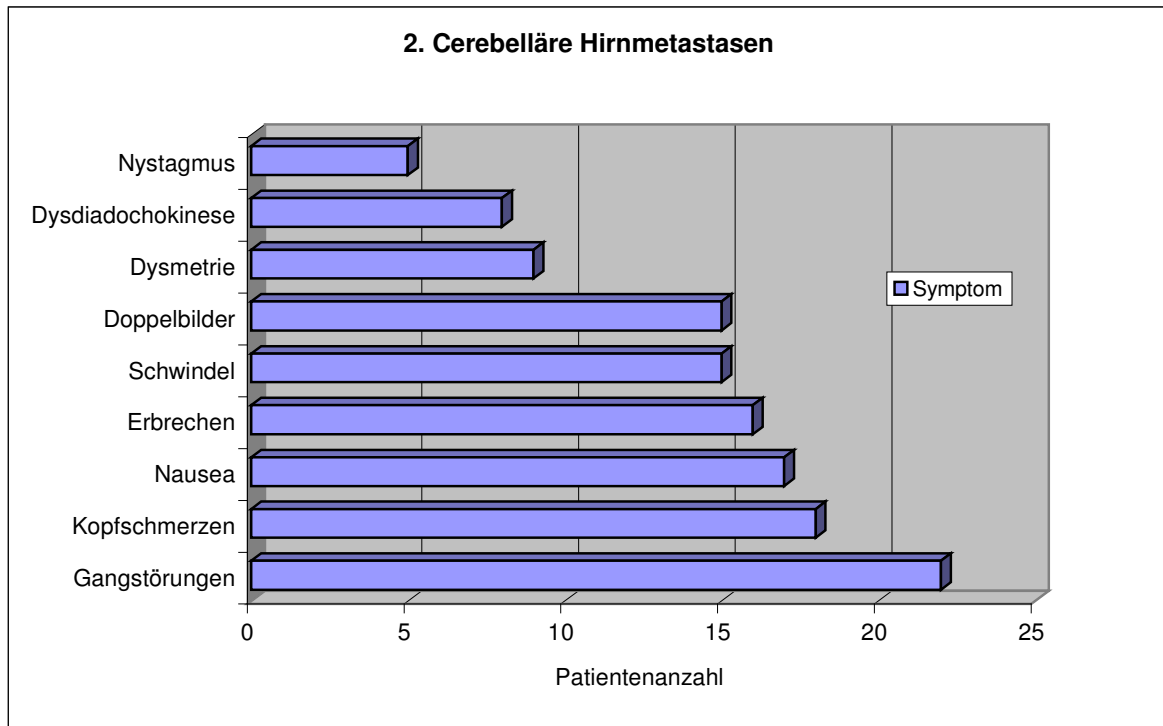
solitären Hirnmetastasen auf. Die jeweiligen Symptome lassen sich gut zu entsprechenden anatomischen Funktionsgebieten zuordnen.

Abb. 19



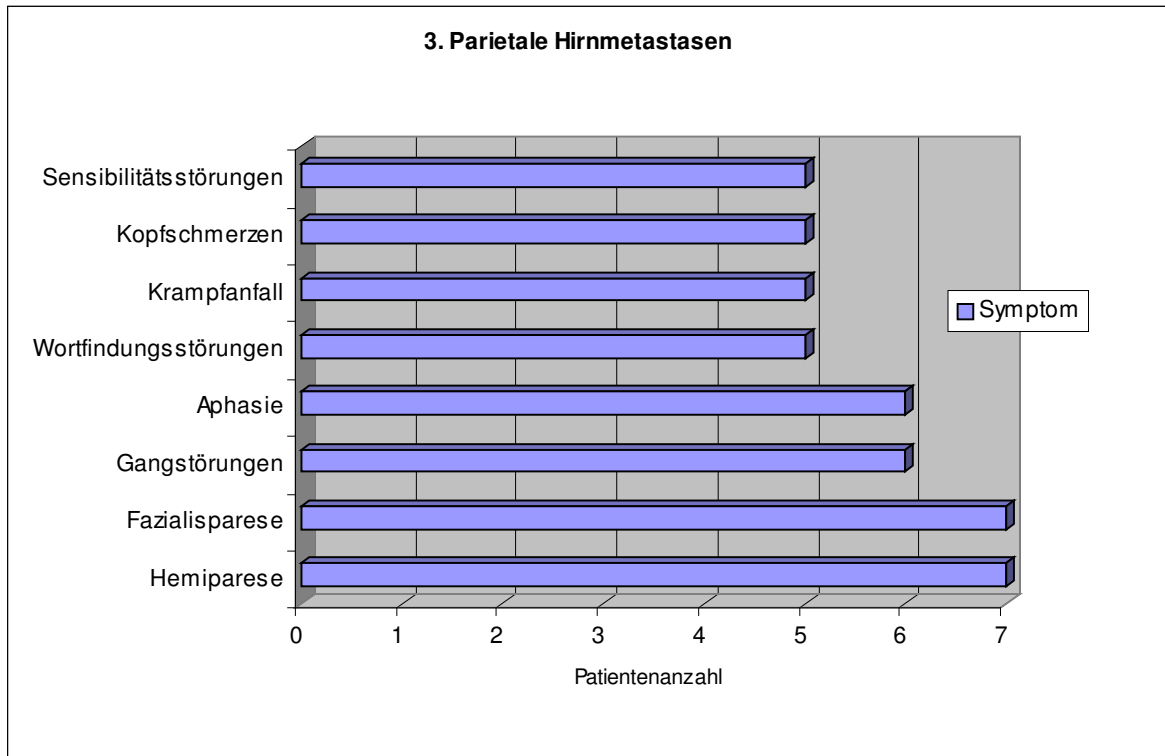
Bei frontalen singulären Hirnmetastasen hatten 12 Patienten Cephalgien, 11 Patienten litten an einer Hemiparese, bei jeweils 6 Patienten lag ein Frontalhirnsyndrom, eine Verlangsamung sowie eine Aphasie vor. 5 Patienten hatten jeweils Bewusstseins-, Konzentrationsstörungen oder waren desorientiert.

Abb. 20



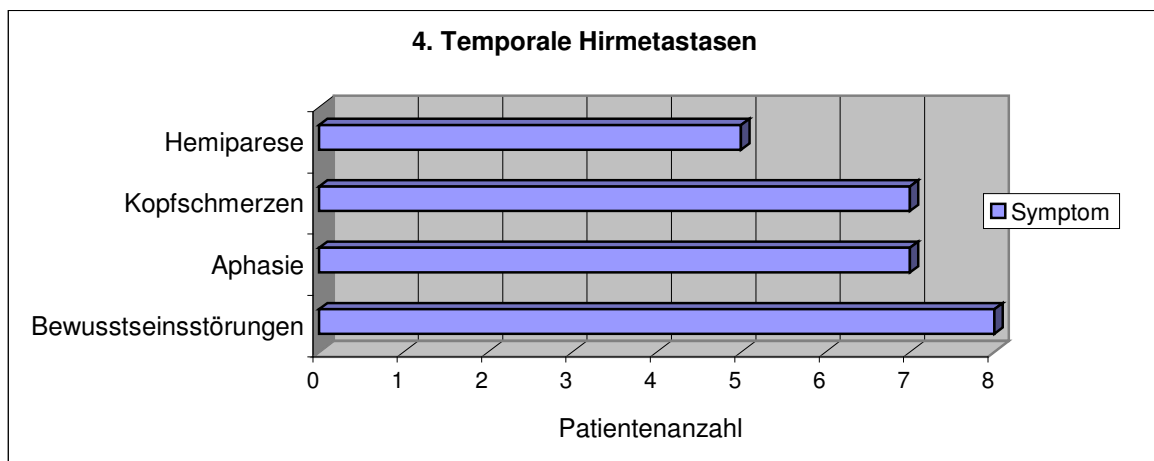
22 Patienten mit cerebellären singulären Hirnmetastasen hatten Gangstörungen, 18 Patienten litten unter Kopfschmerzen und 17 Patienten hatten Übelkeit. Erbrechen lag bei 16 Patienten vor, jeweils 15 Patienten klagten über Schwindel oder Doppelbilder.

Abb. 21



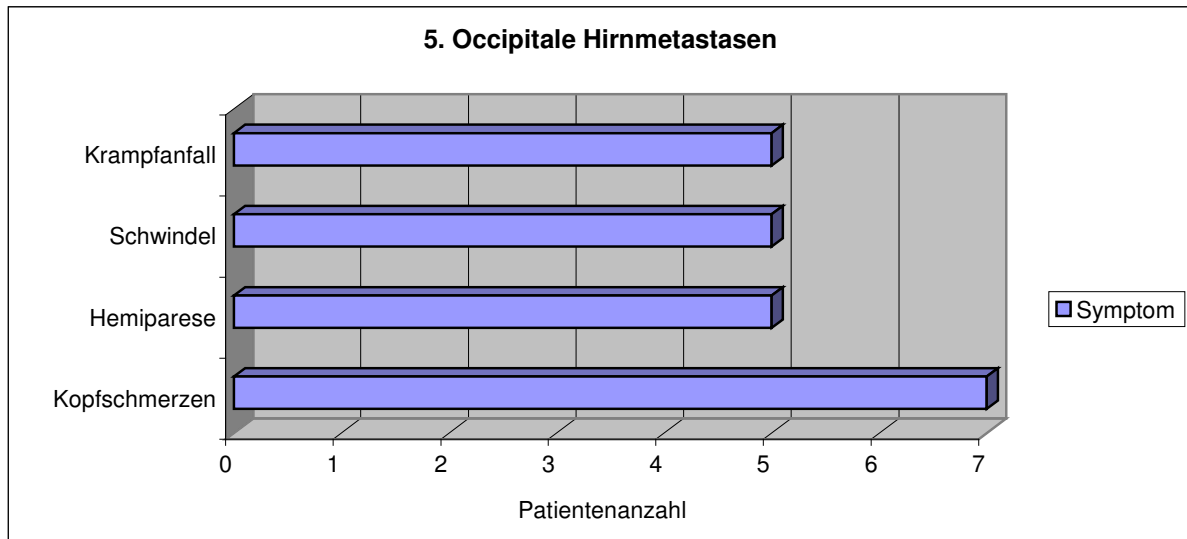
Von 21 Patienten mit singulären Hirnmetastasen parietaler Lokalisation hatten 7 Patienten eine Hemiparese bzw. eine faziale Parese. 6 Patienten litten unter Gangstörungen bzw. aphasische Störungen. Jeweils 5 Patienten hatten Wortfindungsstörungen, einen cerebralen Anfall, Kopfschmerzen oder Sensibilitätsstörungen.

Abb. 22



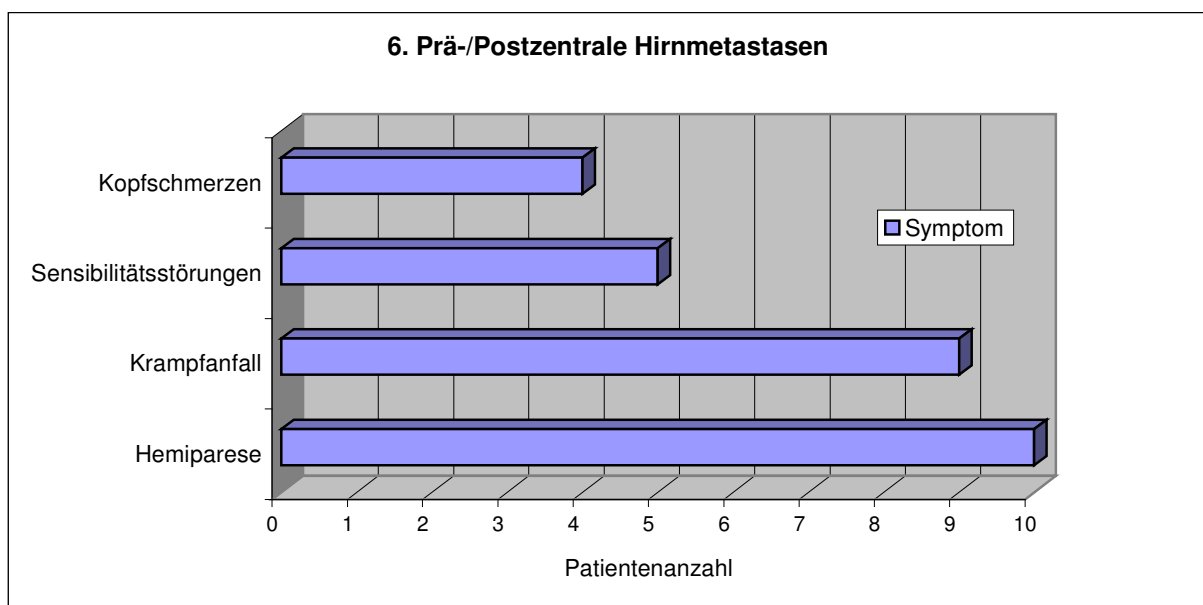
Bei temporalen singulären Hirnmetastasen waren Bewusstseinsstörungen am Häufigsten (8 Patienten), es folgen Aphasie und Cephalgien (jeweils 7 Patienten) und Hemiparese (5 Patienten).

Abb. 23



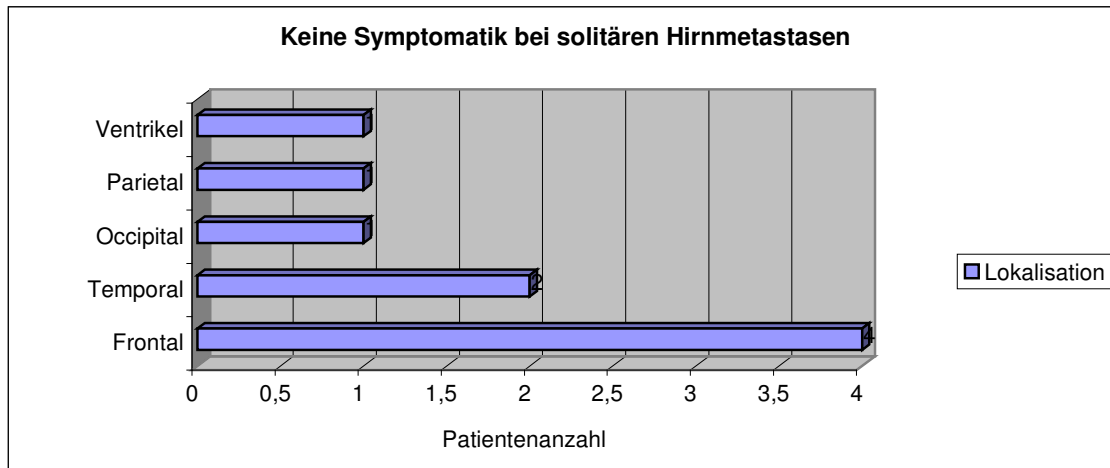
7 Patienten von 16 Patienten mit singulären occipitalen Hirnmetastasen hatten Kopfschmerzen, bei 5 Patienten lagen jeweils eine Halbseitenlähmung, Schwindel oder cerebrale Anfälle vor.

Abb. 24



10 Patienten mit zentralen (prä-/postzentral) singulären Hirnmetastasen hatten eine Hemiparese, bei 9 Patienten lagen cerebrale Anfälle vor. Sensibilitätsstörungen hatten 5 Patienten, unter Kopfschmerzen litten 4 Patienten.

Abb. 25



9 Patienten mit singulären Hirnmetastasen hatten keine Symptome, d. h. die cerebralen Absiedlungen waren Zufallsbefunde i. R. von Kontrolluntersuchungen. Davon hatten 6 Patienten ein malignes Melanom, 1 Patientin hatte ein Nierenzellkarzinom, jeweils 1 Patientin hatte einen unbekanntem Primarius bzw. ein Bronchialkarzinom. 3 Patienten waren männlich, 6 Patienten waren weiblich. 4 Patienten hatten kein perifokales Ödem, 3 Patienten hatten eine Ödembildung, bei 2 Patienten war nicht bekannt, ob ein Hirnödem vorlag. Ein perifokales Ödem ist, wie oben erwähnt, häufig ursächlich für eine neurologische Symptomatik.

7. Singuläre und multiple Metastasierung:

Grundsätzlich werden einzelne, d. h. singuläre, und multiple Hirnmetastasen unterschieden. Zudem kann man auch solitäre Hirnmetastasen, d. h. es liegt im Körper keine weitere Metastasierung vor, unterscheiden. Von 189 Patienten hatten 141 Patienten singuläre Hirnmetastasen, 57 Patienten hatten multiple Metastasen. 9 Patienten hatten zunächst singuläre Metastasen, im Verlauf entwickelten sich multiple Metastasen. Rechnet man diese Patienten raus, erhält man 141 Patienten mit singulärer Metastasierung (74,60 %) und 48 Patienten mit multiplen Metastasen (25,40 %). Solitäre Metastasen hatten nur 19 Patienten (10,05 %), allerdings waren die Unterlagen hierzu teilweise unvollständig, bei über 50 Patienten lagen z. B. keine Angaben zum Staging und zur Fernmetastasierung vor. Von den 19 Patienten waren 16 männlich, 5 hatten ein Nierenzellkarzinom, 4 ein colorektales Karzinom, 3 ein Bronchialkarzinom und jeweils 2 ein Melanom bzw. ein Ösophagus- sowie Mammakarzinom. Bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom handelte es sich histologisch um keine Metastase, es bestand kein Anhalt für tumoröses Gewebe. Ähnliche Daten sind auch in einer Autopsieserie vom Roswell Park Cancer Institute¹⁷⁶ ermittelt worden, bei 954 von 10.916 Fällen wurden Hirnmetastasen festgestellt: 40 % waren singulär, 27 % hatten 2 bis 3 Hirnmetastasen, 30 % hatten mehr als 3 Metastasen. Bei 20 % waren die Hirnmetastasen die einzige metastatische Tumormanifestation, 80 % hatten auch extracerebrale Metastasen. Die Mehrheit der Patienten mit Tumoren der Lunge (ca. 59 %), des Gastrointestinaltraktes (ca. 67 %) oder des malignen Melanoms (ca. 62 %) weist eine multiple Metastasierung auf.

Solitäre Metastasen lassen sich beim Mammakarzinom (ca. 58 %), beim Nieren- bzw. Harnwegskarzinom (ca. 91 %) und beim Ovarialkarzinom und Osteosarkom finden. Hier einige Zahlen zu solitären und multiplen Hirnmetastasen aus anderen Arbeiten:

Tab. 12

	<u>Solitär</u>	<u>Multiple</u>	<u>Unbekannt (in Prozent)</u>
Winston et al. ¹⁶⁴	92,4	7,6	0
Berlit P. et al. ¹⁰	65,7	34,3	0
Posner et al. ¹⁰⁶	51,7	34	14,2
Nakagawa et al. ⁸⁸	64	36	0
Routh et al. ¹¹⁶	40,6	53,3	6,2
Autopsieserie ¹⁷⁶	40	57	3

Solitäre Hirnmetastasen wurden, je nach Studie, in 40 bis 92 % der Fälle gefunden. 31 Patienten von unseren 141 Patienten mit singulärer Hirnmetastasierung litten an einem Melanom, 28 Patienten hatten ein Nierenzellkarzinom. An 3.Stelle steht bei der singulären Metastasierung bereits das colorektale Karzinom mit 24 Patienten. Das Bronchialkarzinom hat bei 21 bzw. 22 Patienten zu singulären Metastasen

¹⁷⁶

¹⁶⁴

¹⁰

¹⁰⁶

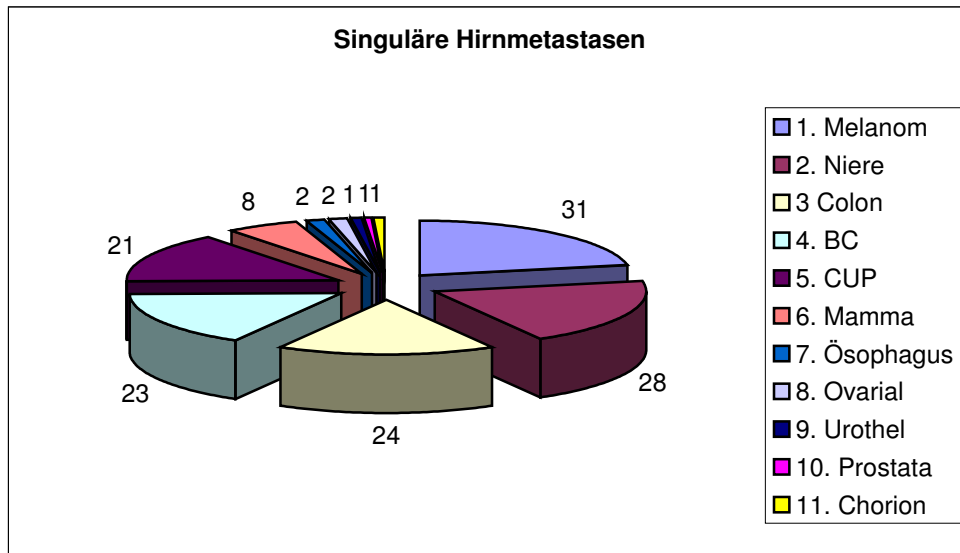
⁸⁸

¹¹⁶

¹⁷⁶

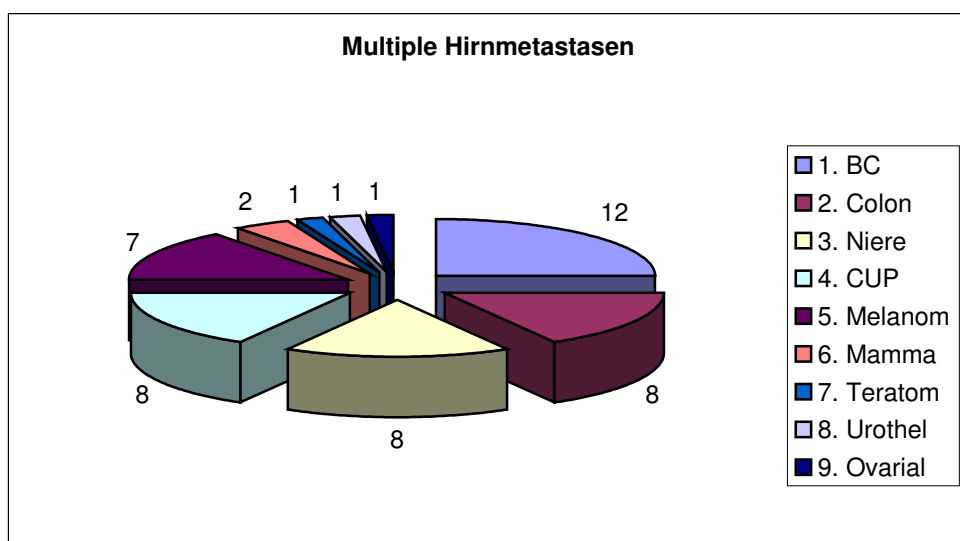
geführt, wobei eine Patientin ein Rezidiv entwickelte, das histologisch einem Plattenepithelkarzinom entsprach. Ursprünglich litt die Patientin an einem Nierenzellkarzinom. Ein unbekannter Primarius führte bei 22 Patienten zu singulären Metastasen. 83 Patienten waren männlich (58,87 %), 58 Patienten waren weiblich (41,13 %).

Abb. 26



Multiple Hirnmetastasen wurden bei 57 Patienten gefunden, davon traten bei 9 Patienten die multiplen Metastasen erst im Verlauf auf. Ausgehend von also 48 Patienten mit multiplen Metastasen, hatten davon 12 Patienten ein Bronchialkarzinom, jeweils 8 Patienten ein colorektales bzw. unbekanntes Karzinom oder ein Nierenzellkarzinom. 7 Patienten litten an einem malignen Melanom. 28 Patienten mit multipler Metastasierung waren männlich (58,33 %), 20 Patienten waren weiblich (41,67 %). Die größte Anzahl multipler Hirnmetastasen betrug 12, es handelte sich dabei um eine Patientin mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Abb. 27



Bei multiplen Hirnmetastasen hatten die Patienten durchschnittlich 2,84 Metastasen, weibliche Patienten hatten 3,04 Metastasen, männliche Patienten hatten 2,70 Metastasen. Patienten mit Bronchialkarzinom und multiplen Metastasen hatten im Durchschnitt 3,64 Hirnmetastasen. Durchschnittlich 3,10 Metastasen hatten Patienten mit malignem Melanom, Patienten mit colorektalem Karzinom hatten 2,7 Hirnmetastasen. Nierenzellkarzinom-Patienten wiesen im Durchschnitt 2,67 Metastasen auf.

Tab. 13

Bronchialkarzinom				
<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Lokalisation</u>		
W	3	frontal	parietal	cerebellär
W	2	supratentoriell		cerebellär
W	12	supratentoriell	infratentoriell	temporal
M	3	supratentoriell	infratentoriell	cerebellär
W	2	occipital		temporal
W	4	occipital	frontal	Ventrikel
M	3	occipital	frontal	cerebellär
M	2	suprasellär	infraselär	
M	2	Pons	frontal	
W	3	cerebellär	cerebellär	temporal
M	2		parietal	
W	9	occipital	infratentoriell	cerebellär/supratentoriell
W	2	zentral	frontal	
M	2		occipital	
Durchschnitt:				
(Anzahl/Pat.)	3,64			

Patienten mit Bronchialkarzinom und multipler Hirnmetastasierung hatten durchschnittlich 3,64 Metastasen.

Tab. 14

Malignes Melanom				
<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Lokalisation</u>		
W	2	temporal	occipital	
M	3	frontal	occipital	occipital
M	3	cerebellär	supratentoriell	infratentoriell
W	2	frontal	zentral	
W	2	frontal		
M	2	parietal	Basalganglien	
M	5	parietal		
W	4	frontal	occipital	cerebellär
M	5	frontal	parietal	
M	3	occipital	temporal	temporal
(Anzahl/Pat.)	3,1			

Bei einem malignen Melanom mit multiplen cerebralen Metastasen betrug die Anzahl der Metastasen im Durchschnitt 3,1.

Tab. 15

Colorektales Karzinom					
<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Lokalisation</u>			
M	2	cerebellär	supratentoriell		
M	8	cerebellär	frontal	parietal	occipital
M	2		frontal		occipital
M	2	temporal			occipital
W	2			parietal	occipital
M	3	cerebellär	cerebellär	cerebellär	
M	2	cerebellär	Keilbeinhöhle		
M	2	temporal	frontal		
W	2	cerebellär	cerebellär		
W	2	temporal	zentral		
(Anzahl/Pat.)	2,7				

2,7 Hirnmetastasen hatten die Patienten durchschnittlich beim colorektalen Karzinom bei multipler Metastasierung.

Tab. 16

Nierenzellkarzinom				
<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Lokalisation</u>		
M	3	frontal	occipital	infratentoriell
M	2	sellär	suprasellär	
W	3	frontal	occipital	zentral
M	2			zentral
M	2	parietal		zentral
M	2	frontal		zentral
M	2	cerebellär		
W	3	frontal	occipital	cerebellär
M	5	intraossär	Ventrikel	
(Anzahl/Pat.)	2,67	(keine HM)		

Patienten mit Nierenzellkarzinom und multipler Metastasierung hatten 2,67 Metastasen.

Tab. 17

CUP			
<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Lokalisation</u>	
M	2	occipital	parietal
M	2	cerebellär	frontal
M	2	cerebellär	occipital
W	2	Thalamus	parietal
M	2	cerebellär	frontal
W	2	zentral	temporal
M	2	frontal	frontal
M	3	cerebellär	parietal
(Anzahl/Pat.)	2,125		

Bei einem unbekanntem Primarius und multiplen cerebralen Metastasen lagen im Durchschnitt 2,125 Metastasen vor.

Die größte Metastase betrug 7,5 cm, die kleinste Metastase maß 0,3 cm. Metastasen eines unbekanntes Primarius waren im Durchschnitt mit 2,66 cm am größten, Hirnmetastasen eines colorektalen Karzinoms folgten mit 2,63 cm. Melanommetastasen waren bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen 2,59 cm groß, Bronchialkarzinommetastasen wiesen eine Größe von 2,40 cm auf. Patienten mit Nierenzellkarzinomen hatten mit 0,9 cm kleinere Hirnmetastasen, allerdings lagen hier auch nur wenige Größenangaben vor.

8. Lokalisationen:

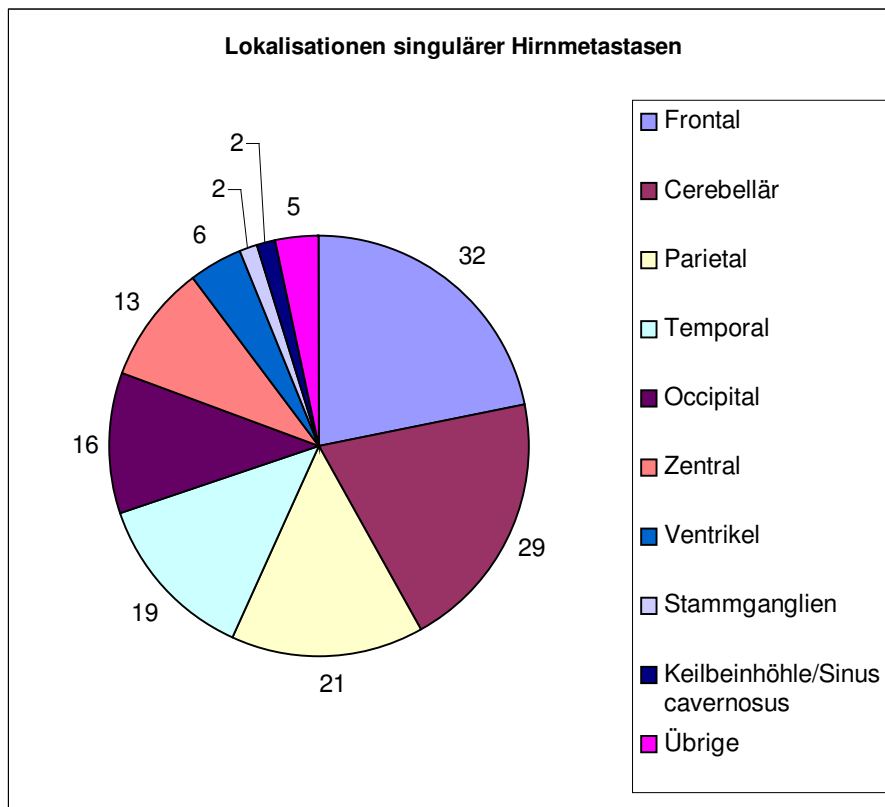
Hirnmetastasen können sich in jedem Bereich des Gehirns entwickeln, ca. 85 % der Metastasen werden im Großhirn gefunden, 10-15 % im Kleinhirn und 1-3 % im Hirnstamm. In einer Studie von Nussbaum et al.⁹⁸ waren 36 % der Metastasen frontal, 24 % parietal, 18 % cerebellär, 11 % occipital, 9 % temporal und 2 % im Hirnstamm zu finden. Colorektale Karzinome sowie Prostatakarzinom und Uteruskarzinom metastasieren besonders häufig ins Kleinhirn. Eine vermutete Bevorzugung der li. Hemisphäre konnte in verschiedenen Arbeiten nicht nachgewiesen werden. 2/3 der Hirnmetastasen sind supratentoriell angesiedelt, Primärtumoren aus dem Gastrointestinaltrakt sowie aus dem kleinen Becken metastasieren bevorzugt infratentoriell. Die genauen Gründe hierfür sind unklar. Es folgen eine Tabelle und ein Diagramm über die Lokalisationen singulärer Hirnmetastasen:

Tab. 18

Lokalisation	Singuläre HM	%
1. Frontal	32	22,07
2. Cerebellär	29	20,00
3. Parietal	21	14,48
4. Temporal	19	13,10
5. Occipital	16	11,03
6. Zentral	13	8,97
7. Ventrikel	6	4,14
8. Stammganglien	2	1,38
9. Keilbeinhöhle/Sinus cavernosus	2	1,38
<u>Übrige:</u>		
10. Retrobulbär	1	0,69
11. Gehörgang	1	0,69
12. Kalotte	1	0,69
13. Pons	1	0,69
14. Proc.clinoides	1	0,69

Bei singulären Hirnmetastasen waren frontale Metastasen am häufigsten (n=32), cerebelläre Hirnmetastasen hatten 29 Patienten. Parietale Metastasen folgten an 3. Stelle mit 21 Patienten.

Abb. 28

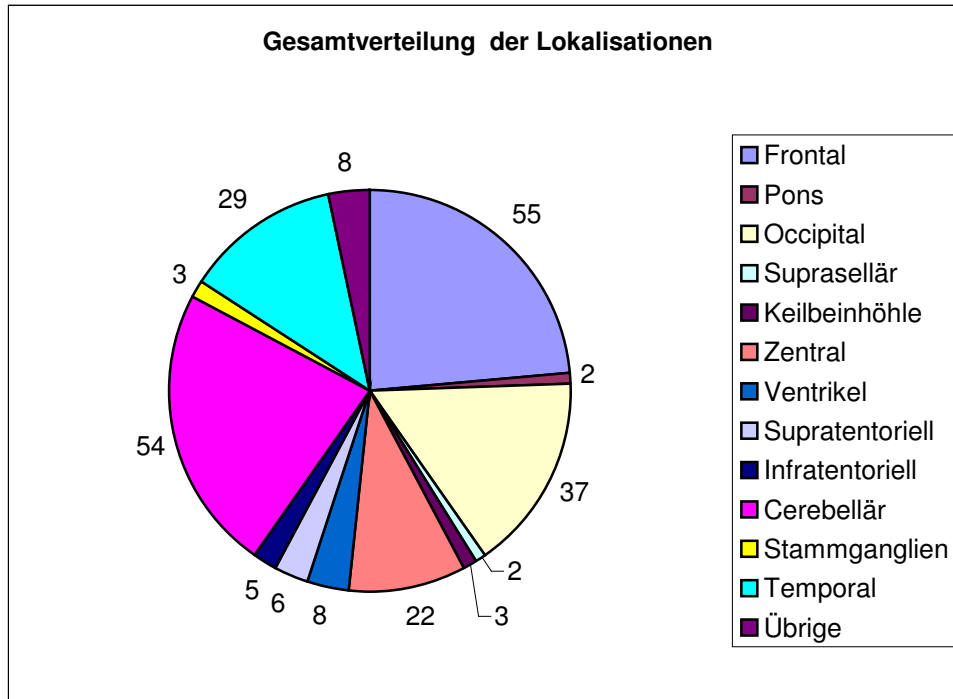


Tab. 19

Gesamtverteilung der Lokalisationen		%
1. Frontal	55	20,60
2. Cerebellär	54	20,22
3. Occipital	37	13,86
4. Parietal	33	12,36
5. Temporal	29	10,86
6. Zentral	22	8,24
7. Ventrikel	8	3,00
8. Supratentoriell	6	2,25
9. Infratentoriell	5	1,87
10. Keilbeinhöhle	3	1,12
11. Stammganglien	3	1,12
12. Pons	2	0,75
13. Suprasellär	2	0,75
Übrige:		
14. Sellär	1	0,37
15. Infraselär	1	0,37
16. Thalamus	1	0,37
17. Großhirn	1	0,37
18. Retrobulbär	1	0,37
19. Gehörgang	1	0,37
20. Kalotte	1	0,37
21. Proc. clinoideus	1	0,37

Insgesamt waren 55 Hirnmetastasen frontal lokalisiert, 54 hatten eine cerebelläre Lokalisation. 37 Metastasen befanden sich an occipitaler Lokalisation, parietal waren 33 Hirnmetastasen. Temporale Metastasen fanden sich in 29 Fällen.

Abb. 29



Am häufigsten fanden sich frontale Metastasen (55), es folgen cerebelläre (54), occipitale (37), parietale (33), temporale (29) und zentrale (22). Bei singulärer Metastasierung fanden sich 32 Patienten mit frontalen Metastasen, 9 hatten ein colorektales Karzinom, 8 ein malignes Melanom und jeweils 4 Patienten ein Nierenzell- oder ein Bronchialkarzinom bzw. einen unbekanntem Primärtumor. 29 Patienten hatten cerebelläre Metastasen bei singulärer Metastasierung, davon hatten 7 Patienten ein colorektales Karzinom bzw. ein Bronchialkarzinom, 6 Patienten hatten einen unbekanntem Primärtumor. Ein Nierenzellkarzinom lag bei 5 Patienten vor, 3 Patienten litten an einem Mammakarzinom. Bei 21 Patienten wurden parietale solitäre Hirnmetastasen diagnostiziert, davon hatten 7 Patienten ein malignes Melanom, 4 ein colorektales Karzinom und jeweils 3 Patienten ein Bronchialkarzinom bzw. ein Nierenzellkarzinom. Cerebelläre und frontale Hirnmetastasen waren mit jeweils 10 Metastasen bei colorektalen Karzinome der häufigste Lokalisationsort bei singulärer Metastasierung. 6 parietale Hirnmetastasen lagen hier an 2. Stelle. Beim malignen Melanom waren frontale Metastasen (12) am häufigsten, dann folgen parietale (11) und temporale Metastasen (7). Temporale, frontale und cerebelläre Metastasen sind beim Nierenzellkarzinom mit jeweils 7 gleich häufig. Beim Bronchialkarzinom sind cerebelläre Hirnmetastasen mit 8 Metastasen an 1. Stelle, frontale Metastasen lagen in 7 Fällen, parietale in 6 Fällen vor. Cerebelläre Metastasen bestanden bei 9 Patienten mit unbekanntem Primarius und singulärer Hirnmetastasierung, 6 hatten temporale, jeweils 4 Patienten hatten frontale bzw. occipitale Metastasen.

Tab. 20

<u>1. Frontal</u>	32 Patienten	16,93%	<u>2. Cerebellär</u>	29 Patienten	15,34%
<u>Primärtumor</u>	<u>Patientenanzahl</u>	<u>%</u>	<u>Primärtumor</u>	<u>Patientenanzahl</u>	<u>%</u>
1. Colon	9	28,125	1. BC	7	23,33
2. Melanom	8	25	Colon	7	23,33
3. Niere	4	12,5	2. CUP	6	20
CUP	4	12,5	3. Niere	5	16,67
BC	4	12,5	4. Mamma	3	10
4. Keine HM	1	3,125	5. Ovarial	1	3,33
Prostata	1	3,125	Keine HM	1	3,33
Chorion	1	3,125	1 Pat. mit 2 Erkrank.		
<u>3. Parietal</u>	21 Patienten	11,11%	<u>4. Temporal</u>	19 Patienten	10,05%
1. Melanom	7	33,33	1. Melanom	5	26,32
2. Colon	4	19,05	Niere	5	26,32
3. BC	3	14,29	CUP	5	26,32
Niere	3	14,29	2. Colon	2	10,53
4. CUP	2	9,52	3. Mamma	1	5,26
5. Mamma	1	4,76	BC	1	5,26
Ovarial	1	4,76			
<u>5. Occipital</u>	16 Patienten	8,47%	<u>6. Prä-/Postzentral</u>	13 Patienten	6,88%
1. BC	4	25	1. Melanom	5	38,46
Niere	4	25	2. Colon	2	15,38
Melanom	4	25	BC	2	15,38
2. CUP	3	18,75	Mamma	2	15,38
3. Urothel	1	6,25	3. Niere	1	7,69
			CUP	1	7,69
<u>7. Ventrikel</u>	6 Patienten	3,17%	<u>8. Stammganglien</u>	2 Patienten	1,06%
1. Niere	4	66,67	BC	1	50
2. Melanom	2	33,33	Niere	1	50
<u>8. Sinus cavernosus/ Keilbeinhöle</u>	2 Patienten	1,06%			
Colon	1	50			
Ösophagus (keine HM)	1	50			

Von 32 Patienten mit frontalen singulären Hirnmetastasen hatten 9 ein colorektales Karzinom, 8 hatten ein malignes Melanom, jeweils 4 Patienten litten an einem Nierenzellkarzinom sowie einem unbekanntem Primärtumor. Cerebelläre singuläre Hirnmetastasen lagen bei 29 Patienten vor, davon hatten 7 ein Bronchialkarzinom bzw. ein colorektales Karzinom, 6 Patienten hatten einen unbekanntem Primarius. Bei 21 Patienten lag eine parietale Hirnmetastasierung vor, 7 Patienten hatten ein Melanom, 4 ein colorektales Karzinom und jeweils 3 Patienten ein Bronchial- oder Nierenzellkarzinom. Eine temporale singuläre Hirnmetastasierung bestand bei 19 Patienten, bei 5 Patienten lag ein Melanom, Nierenzellkarzinom bzw. ein unbekannter Primärtumor vor. Occipitale Hirnmetastasen hatten 16 Patienten, je 4 Patienten litten an einem Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom oder Melanom. 13 Patienten hatten zentrale Hirnmetastasen, davon waren 5 Patienten an einem

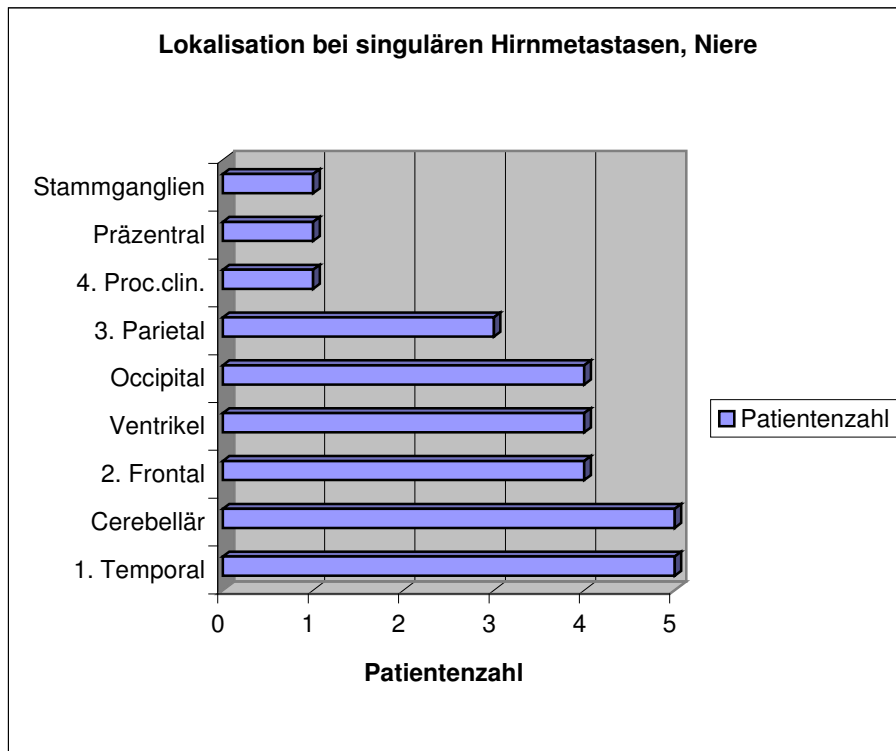
malignen Melanom erkrankt. Jeweils 2 Patienten hatten ein colorektales bzw. Bronchialkarzinom oder Mammakarzinom. Singuläre Hirnmetastasen des Trigonums hatten 6 Patienten, 4 hatten ein Nierenzellkarzinom und 2 Patienten ein Melanom. An den Stammganglien befanden sich 2 Hirnmetastasen, ein Patient litt an einem Bronchial-, ein Patient hatte ein Nierenzellkarzinom. 2 Patienten hatten Hirnmetastasen des Sinus cavernosus bzw. der Keilbeinhöhle, ein Patient hatte ein colorektales Karzinom, der andere Patient hatte ein Ösophaguskarzinom. Beim Patienten mit Ösophaguskarzinom handelte es sich um keine Hirnmetastase, die histologische Aufarbeitung ergab, dass es sich nicht um Tumorgewebe handelte.

Tab. 21

<i>Singuläre Hirnmetastasierung:</i>		Bezogen Auf	bezogen auf
<i>Lokalisation</i>	<i>Anzahl</i>	<i>145 Patienten</i>	<i>189 Patienten</i>
1. Frontal	32	22,07%	16,93%
2. Cerebellär	29	20,00%	15,34%
3. Parietal	21	14,48%	11,11%
4. Temporal	19	13,10%	10,05%
5. Occipital	16	11,03%	8,47%
6. Zentral	13	8,97%	6,88%
7. Ventrikel	6	4,14%	3,17%
8. Stammganglien	2	1,38%	1,06%
Keilbeinhöhle/Sinus cavernosus	2	1,38%	1,06%
9. Retrobulbär	1	0,69%	0,53%
Gehörgang	1	0,69%	0,53%
Kalotte	1	0,69%	0,53%
Pons	1	0,69%	0,53%
Processus clinoideus	1	0,69%	0,53%

Diese Übersicht zeigt die jeweiligen Lokalisationen von singulären Hirnmetastasen, die Geschlechtsverteilung und das Durchschnittsalter der Patienten.

Abb. 30



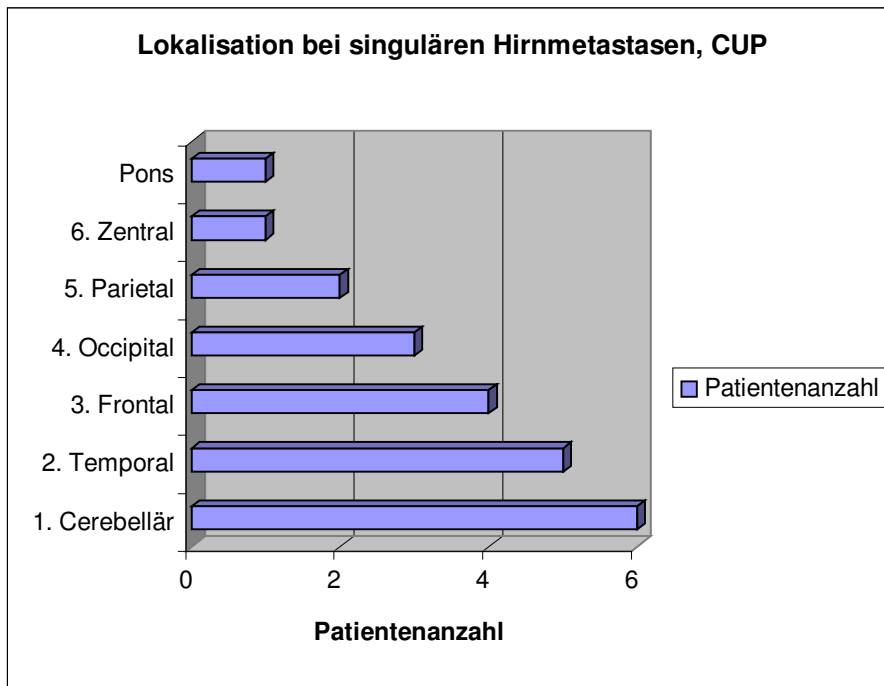
Tab. 22

Singuläre Hirnmetastasen

<u>Lokalisation</u>	<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>
Niere			BC		
1. Temporal	5	17,86	1. Cerebellär	7	30,43
Cerebellär	5	17,86	2. Frontal	4	17,39
2. Frontal	4	14,29	Parietal	4	17,39
Ventrikel	4	14,29	Occipital	4	17,39
Occipital	4	14,29	3. Präzentral	2	8,7
3. Parietal	3	10,71	4. Stammganglien	1	4,35
4. Processus clinoideus	1	3,57	Temporal	1	4,35
Präzentral	1	3,57			
Stammganglien	1	3,57			
Unbekannter Primarius (CUP)			Colon		
1. Cerebellär	6	27,27	1. Frontal	8	33,33
2. Temporal	5	22,73	2. Cerebellär	7	29,17
3. Frontal	4	18,18	3. Parietal	4	16,67
4. Occipital	3	13,64	4. Temporal	2	8,33
5. Parietal	2	9,09	Zentral	2	8,33
6. Zentral	1	4,55	5. Keilbeinhöhle/ Sinus Cavernosus	1	4,17
Pons	1	4,55			
1 Pat.mit 2 Lok.					
Malignes Melanom			Mamma		
1. Frontal	8	25	1. Cerebellär	3	37,5
2. Parietal	7	21,88	2. Zentral	2	25
3. Temporal	5	15,63	3. Temporal	1	12,5
Zentral	5	15,63	Parietal	1	12,5
4. Occipital	4	12,5	Gehörgänge	1	12,5
5. Ventrikel	2	6,25			
6. Retrobulbär	1	3,13			

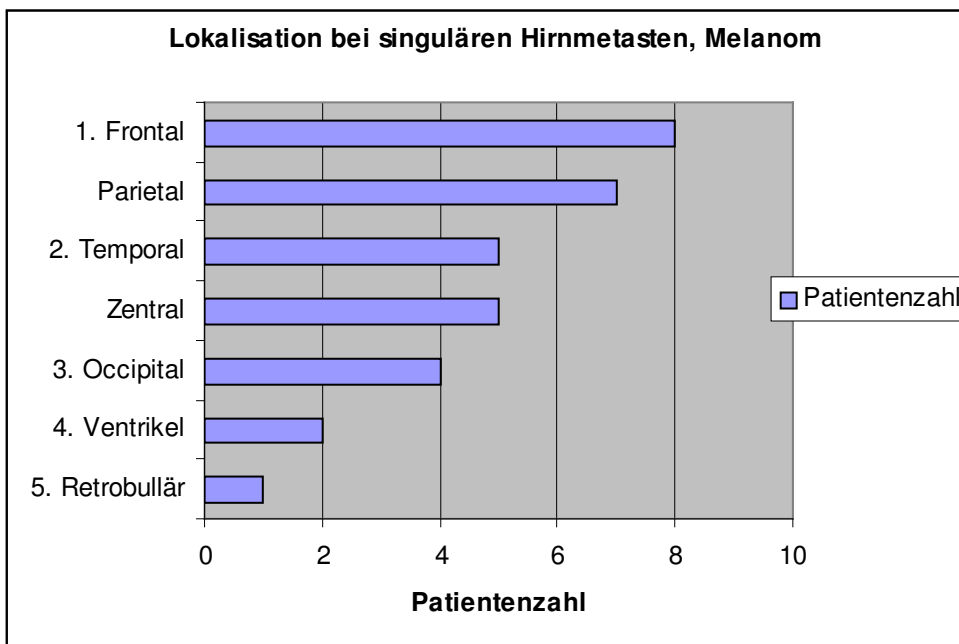
Jeweils 5 Patienten hatten temporale bzw. cerebelläre singuläre Hirnmetastasen beim Nierenzellkarzinom, 4 Patienten hatten frontale, occipitale bzw. Metastasen des Ventrikels.

Abb. 31



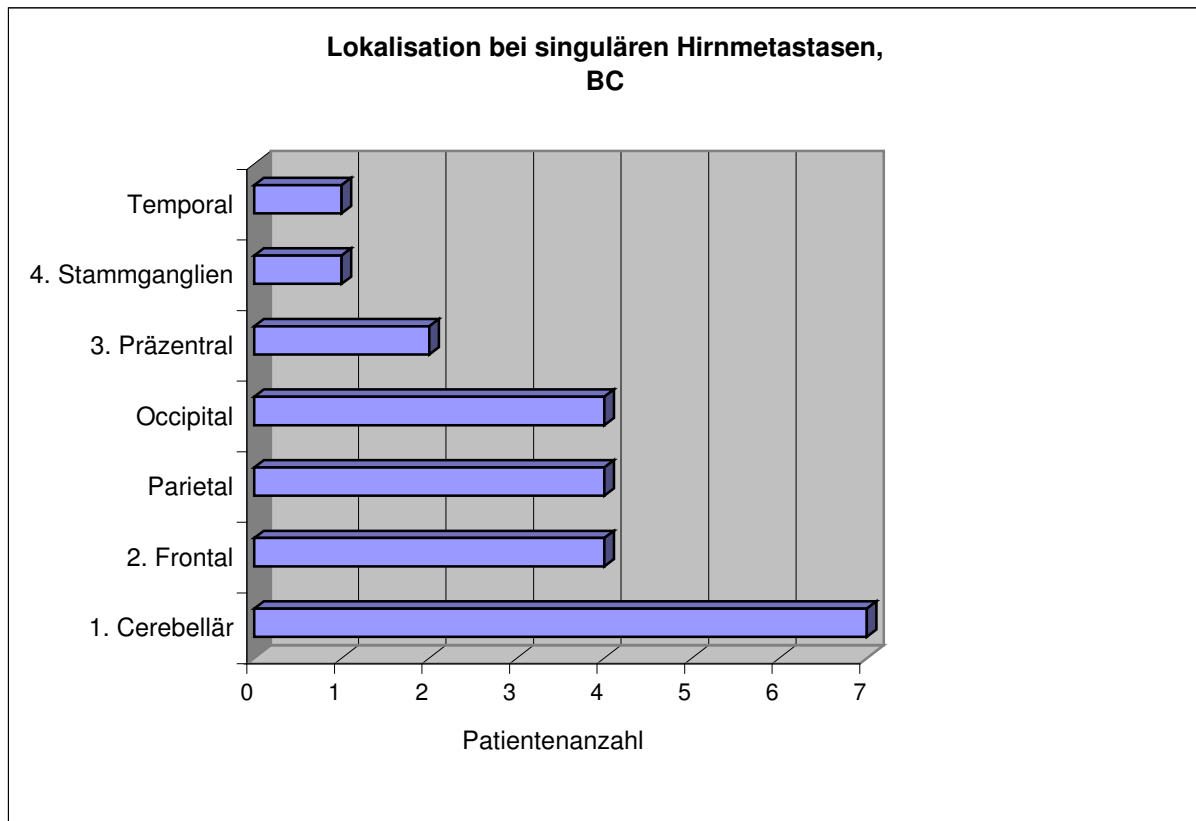
6 Patienten hatten cerebelläre singuläre Hirnmetastasen bei einem unbekanntem Primarius, 5 Patienten hatten temporale Metastasen. Bei 4 Patienten lagen frontale Hirnmetastasen vor.

Abb. 32



Bei malignem Melanom und singulärer Hirnmetastasierung waren 8 frontal, 7 parietal und jeweils 5 temporal bzw. zentral.

Abb. 33

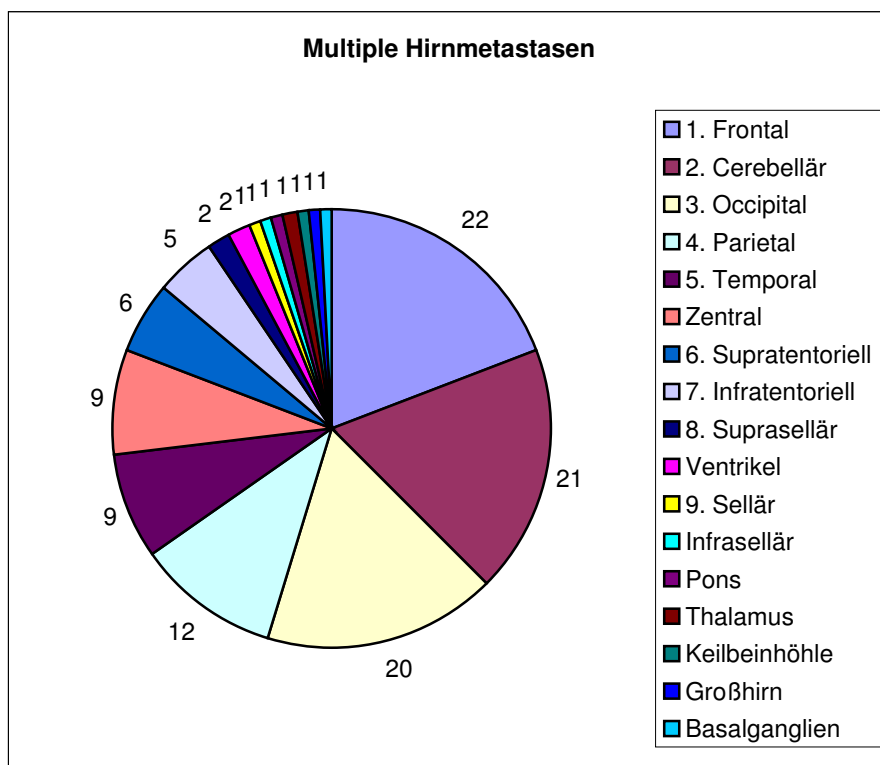


7 Hirnmetastasen waren beim Bronchialkarzinom cerebellär, 4 singuläre Metastasen waren frontal, parietal bzw. occipital. Bei singulären Hirnmetastasen und colorektalem Karzinom hatten 8 Patienten frontale Metastasen, 7 hatten cerebelläre Metastasen. Parietale Metastasen lagen bei 4 Patienten vor. Weiteres ist der oben aufgeführten Tabelle zu entnehmen. Beim Colonkarzinom sind cerebelläre Hirnmetastasen häufig, die Ursache hierfür ist unbekannt. Beim Mammakarzinom und singulärer Hirnmetastasierung waren 3 cerebellär, 2 zentral und jeweils eine temporal, parietal bzw. in den Gehörgängen.

Tab. 23

Multiple Metastasen		%
1. Cerebellär	25	20,49
2. Frontal	23	18,85
3. Occipital	21	17,21
4. Parietal	12	9,84
5. Temporal	10	8,20
6. Zentral	9	7,38
7. Supratentoriell	6	4,92
8. Infratentoriell	5	4,10
9. Suprasellär	2	1,64
Ventrikel	2	1,64
10. Sellär	1	0,82
Infrasellär	1	0,82
Pons	1	0,82
Thalamus	1	0,82
Keilbeinhöhle	1	0,82
Basalganglien	1	0,82
Großhirn	1	0,82

Abb. 34



Bei multipler Hirnmetastasierung lagen 25 cerebelläre, 23 frontale, 21 occipitale, 12 parietale und 10 temporale Metastasen vor. Cerebelläre Metastasen waren in 7 Fällen durch colorektale Karzinome oder Bronchialkarzinome verursacht, 4 Metastasen konnten keinem Primarius zugeordnet werden. 5 frontale Hirnmetastasen waren histologisch einem malignen Melanom zuzuordnen, jeweils 4 frontale Metastasen entsprachen einem unbekanntem Primarius, Nierenzell- bzw.

einem Bronchialkarzinom. Occipitale Metastasen waren beim Bronchialkarzinom am häufigsten, jeweils 4 Metastasen sind durch colorektale Karzinome, Melanom sowie Nierenzellkarzinom verursacht worden. Malignes Melanom und unbekannte Primärtumoren metastasierten jeweils 3malig parietal, Bronchialkarzinom und Colonkarzinome 2malig.

Tab. 24

<i>Seite bei singulärer Metastasierung</i>	
Links	51
Rechts	46
Beidseits (Rezidiv)	3
Unbekannt	41

<i>Seite bei multipler Metastasierung</i>	
Links	36
Rechts	34
Beidseits	1
Diffus	1

In dieser Arbeit ließ sich keine Bevorzugung einer Hemisphäre nachweisen, 51 Metastasen waren bei singulärer Hirnmetastasierung linksseitig lokalisiert, 46 rechtsseitig. Bei multipler Metastasierung waren die Zahlen ganz ähnlich, 36 Hirnmetastasen waren linksseitig und 34 auf der rechten Seite angesiedelt, einmal lagen bds. Metastasen vor. Eine diffuse Metastasierung war bei einem Patienten vorhanden.

Tab. 25

Multiple Metastasen

<u>Cerebellär</u>	25	<u>Frontal</u>	23
Colon	7	Melanom	5
BC	7	BC	4
CUP	4	CUP	4
Mamma	3	Niere	4
Melanom	2	Colon	3
Niere	2	Chorion	2
		Mamma	1
<u>Occipital</u>	21	<u>Parietal</u>	12
BC	5	Melanom	3
Colon	4	CUP	3
Melanom	4	BC	2
Niere	4	Colon	2
CUP	2	Niere	1
Teratom	1	Teratom	1
Urothel	1		
<u>Temporal</u>	10	<u>Zentral</u>	9
BC	5	Niere	4
Colon	3	CUP	2
Melanom	1	Urothel	1
CUP	1	Melanom	1
		Colon	1
<u>Supratentoriell</u>	6	<u>Infrantentoriell</u>	5
BC	4	BC	3
Melanom	1	Niere	1
Colon	1	Melanom	1

Das Bronchialkarzinom verursachte bei multipler Metastasierung 7 cerebelläre, 5 occipitale und 5 temporale Hirnmetastasen, das colorektale Karzinom 7 cerebelläre, 4 occipitale und jeweils 3 frontale und temporale. Beim malignen Melanom waren 5 Metastasen frontal, 4 occipital und 3 parietal. (Siehe Tabelle 25). Ein unbekannter Primarius wurde bei 4 frontalen bzw. cerebellären Metastasen gefunden, 3malig bestanden parietale Metastasen. 4 frontale, zentrale und occipitale Hirnmetastasen hatten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom.

Ein Vergleich mit anderen Studien: Bei Simionescu et al. waren ca. 50 % der Hirnmetastasen frontal lokalisiert, 16,5 % waren parietal, 14,7 % cerebellär, 11 % temporal und 3,66 % occipital. Haar F. et al.⁴⁸ fand 26 % parietale, 22 % frontale, 19 % cerebelläre und 13 % temporale Metastasen. Bei Vieth et al.¹⁵⁵ waren 27 % der Hirnmetastasen frontal, jeweils 14,3 % temporal, parietal und occipital, 8,3 % waren cerebellär.

9. Diagnostik:

Morphologisch sind Metastasen rundlich-oval, sie wachsen verdrängend und nicht infiltrierend. Folgende Charakteristika sind typisch für Hirnmetastasen: 1. Scharfe Abgrenzung gegenüber dem restlichen Hirngewebe, 2. Hirnödeme, 3. Schnelles Wachstum mit zentraler Nekrose und zystischem Aufbau. Sie entwickeln sich im Grenzbereich zwischen weißer und grauer Substanz und im Bereich vaskulärer Grenzlinien. Hirnmetastasen werden durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke charakterisiert. In der bildgebenden Diagnostik mittels MRT des Neurocraniums und Computertomographie (CCT) stellen sich Hirnmetastasen als kontrastmittelaufnehmende Strukturen mit perifokalem Ödem dar. Das MRT hat eine größere Sensitivität als das CCT und ist deshalb bei der Diagnostik zu bevorzugen. Besonders in der T1-Gewichtung mit Gadolinium sind Metastasen im MRT gut zu erkennen. Metastasen ab 2 mm Größe sind so zu sehen. Im MRT kommen nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Strukturen zur Darstellung (Diffusion, Perfusion, Stoffwechselprozesse). Ein CCT ist nur anzufertigen, wenn kein MRT zur Verfügung steht bzw. wenn eine Kontraindikation für das MRT besteht, z. B. Herzschrittmacher, Metallimplantate. Größe und Kontrast bestimmen, ob eine Metastase im MRT nachweisbar ist. Kleine Strukturen können durch Partialvolumeneffekte maskiert werden. Es gibt verschiedene Messsequenzen mit unterschiedlichen Empfindlichkeiten; T2-gewichtete Sequenzen haben z. B. eine hohe Sensitivität beim Nachweis fokaler Läsionen, aber eine geringe Spezifität. Perifokales Hirnödem und eigentliche Metastase lassen sich nicht sicher unterscheiden. In der T2-Gewichtung lassen sich gut zystische Anteile, Verkalkungen oder Hämosiderinablagerungen nach Einblutungen abgrenzen. T2-Sequenzen sind sehr zeitaufwendig, d. h. es entstehen häufig Bewegungsartefakte. Die Protonengewichtung erlaubt eine Abgrenzung von Läsion und perifokalem Ödemsaum sowie äußerer und innerer Liquorräume. Dagegen lassen sich in der T1-Wichtung Metastase und Ödem nur schlecht unterscheiden, Einblutungen sind dagegen aufgrund paramagnetischer Eigenschaften sehr signalreich. Wie oben erwähnt, haben Hirnmetastasen eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Die Gabe von paramagnetischem Kontrastmittel verbessert die Darstellung von Metastasen im T1-gewichteten Bild, das Kontrastmittel sorgt für eine verkürzte Relaxationszeit. Strukturen mit defekter Blut-Hirn-Schranke nehmen also mehr Kontrastmittel auf als gesundes Gewebe, so werden sie signalreicher abgebildet. Hirnmetastasen lassen sich nicht allein durch Bildgebung diagnostizieren, die Spezifität von CCT, MRT und Angiographie liegt zwischen 50-70 %. Sicher kann nur eine Biopsie mit histologischer Untersuchung abklären, ob es sich um eine Hirnmetastase handelt. Differentialdiagnostisch kommen auch ein intracerebraler Abszess sowie cerebrovaskuläre Läsionen (Ischämie, Blutung) oder ein hirneigener Tumor in Betracht. Teilweise ist aufgrund des Signalverhaltens der Foliae bereits ein Rückschluss auf den Primärtumor möglich:

48

155

Metastasen eines malignen Melanoms enthalten Melanin, das paramagnetisch ist, und so in der T1-Sequenz hyperintens zur Darstellung kommt. Gastrointestinale Tumore (Adenokarzinome) enthalten viel Muzin und werden hypointens in der T2-Sequenz abgebildet. Nierenzellkarzinome entwickeln Hirnmetastasen mit vielen Gefäßen, dies lässt sich z. B. in der MR-Angiographie nachweisen. Einblutungen sind besonders häufig bei Melanomen, Nierenzellkarzinomen und Keimzelltumoren.

Tab. 26

<u>Diagnostik</u>	<u>Patienten- anzahl</u>	<u>% von 189 Pat.</u>
1. MRT	147	77,78
2. CCT	119	62,96
3. CCT und MRT	81	42,86
4. Stereotaktische Biopsie	7	3,7
5. Unbekannt	5	2,65
6. Punktion (zystische Raumforderung)	4	2,12
7. Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie	2	1,06
8. PET	1	0,53
Cerebrale Angiographie	1	0,53
CT-gestützte Markierung	1	0,53

Tab. 27

<u>Keine Hirnmetastasen</u>	<u>Patienten- anzahl</u>
Pat. ohne HM (falsch-positiv)	3
Pat. mit extracerebralen Metastasen	4
Pat. mit HM, aber negativem Zweitbefund bzw. ohne Rezidiv	3

Ein MRT des Neurocraniums wurde bei 147 der Patienten durchgeführt, ein CCT wurde bei 119 Patienten angefertigt. 81 Patienten erhielten ein MRT sowie ein CCT, eine stereotaktische Biopsie wurde bei 7 Patienten durchgeführt. 3 Patienten hatten keine Hirnmetastase, einmal handelte es sich um eine Blutung, bei einem anderen Patienten wurde fibrotisches Gewebe ohne Anhalt für Tumorzellen nachgewiesen, bei einer 3. Patienten handelte es sich um ein Rezidiv eines Nasennebenhöhlenkarzinoms. 4 Patienten hatten extracerebralen Metastasen ohne eigentliche Beteiligung des Hirnparenchyms. 3 Patienten hatten Hirnmetastasen, bei denen sich ein mutmaßliches Rezidiv als Nekrose bzw. Fibrose zeigte oder eine 2. Lokalisation einer zystischen Raumforderung ohne Anhalt für Tumorzellen entsprach. Patchell et al.¹⁰¹ fanden nach Resektion bzw. Biopsie bei 6 von 54 Patienten mit Verdacht auf Hirnmetastasen 2 Glioblastome, 1 Astrozytom, 2 Abszesse sowie eine unspezifische Entzündungsreaktion. Eine fortgeschrittenen Krebserkrankung war bei allen Patienten bekannt. Dies zeigt, dass die diagnostische Sicherung einer Hirnmetastase nur durch eine Resektion oder eine biopsische Entnahme erfolgen kann.

9.1 Hirnödem:

Ein Hirnödem ist häufig bei Hirnmetastasen. Das Ausmaß ist unterschiedlich und ist abhängig von Art, Lage und Größe der Hirnmetastase. Die sogenannten Tight Junctions brechen auseinander, die Endothelzellen weisen eine verstärkte Fenestrierung auf. Dies läßt sich durch eine vermehrte Sekretion von vasoaktiven Substanzen durch die Tumorzellen erklären, die Permeabilität wird jeweils an den Schranken gesteigert. Ein Hirnödem lag bei 146 Patienten vor, 31 Patienten hatten ein malignes Melanom, jeweils 26 Patienten hatten ein Nierenzell- bzw. Bronchialkarzinom. Bei 24 Patienten lag ein colorektales Karzinom bzw. ein unbekannter Primärtumor vor. 43 Patienten hatten kein Ödem, jeweils 9 Patienten davon litten an einem malignen Melanom bzw. einem Nierenzell- oder Bronchialkarzinom. 6 Patienten hatten ein colorektales Karzinom, bei 5 Patienten war kein Primarius zum Diagnosezeitpunkt der Hirnmetastasierung bekannt. Bei 109 Patienten war das Ödem perifokal lokalisiert, ein fortgeschrittenes Hirnödem mit Ventrikel- bzw. Mittellinienverlagerung lag bei 25 Patienten vor. Eine beginnende Einklemmung bzw. Zeichen für einen erhöhten Hirndruck bestanden bei 16 Patienten. Ein nicht näher bezeichnetes Hirnödem wurde bei 13 Patienten gesehen, ein Hydrozephalus wurde bei 11 Patienten diagnostiziert. Eine Stauungspapille lag bei 8 von 189 Patienten vor (4,23 %). 6 Patienten hatten eine Einblutung, 3 hatten ein malignes Melanom als Primarius, 2 Patienten ein colorektales Karzinom und ein Patient litt an einem CUP.

10. Latenzintervall:

Das Latenzintervall beschreibt die Zeit zwischen Erstdiagnose eines primären Tumors und dem Auftreten von Hirnmetastasen. Diese Zeitspanne hängt besonders von der Lokalisation des Primärtumors ab. Bei z. B. Nierenzellkarzinomen oder malignen Melanomen kann dieses Intervall mehrere Jahre betragen. Das längste Latenzintervall betrug in dieser Arbeit 264 Monate bzw. 22 Jahre bei einem Patienten mit malignem Melanom, die kürzeste Zeitspanne betrug 0 Monate, d. h. ein Primärtumor manifestiert sich als erstes mit Hirnmetastasen. Dies war am häufigsten beim Bronchialkarzinom sowie bei einem unbekanntem Primärtumor. Im Hamburger Patientengut fand sich die durchschnittlich längste Latenzzeit beim malignen Melanom (56,5 Monate), es folgen Nierenzellkarzinom mit 41,43 Monaten und colorektales Karzinom mit 30,03 Monaten sowie Mammakarzinom mit 17,89 Monaten. Längere Latenzzeiten ergaben sich bei sehr seltenen Primärtumoren mit geringer Patientenzahl, z. B. bei einem Patienten mit Prostatakarzinom 95 Monate. Die kürzeste Anamnesedauer fand sich naturgemäß beim unbekanntem Primärtumor, gefolgt vom Bronchialkarzinom mit im Schnitt 3,86 Monaten. Insgesamt betrug das Latenzintervall 28,73 Monate, wobei zwischen weiblichen und männlichen Patienten keine wesentliche Unterschiede festgestellt werden konnten ($m=28,4$ Monate, $w=28,46$ Monate). Ähnliche Zahlen finden sich in der Literatur: Nierenzellkarzinom bzw. Harnwegstumore 39 Monate, malignes Melanom 36 Monate, Mammakarzinom 23 Monate, colorektale Karzinome 22 Monate und Bronchialkarzinom 1,6 Monate (Schabet et al.¹²⁰). Ein Patient mit einem Nierenzellkarzinom entwickelte 19 Jahre nach Diagnose des Primärtumors ein Hirnmetastasen-Rezidiv, die erste Hirnmetastase war 3 Jahre nach Erstdiagnose des Nierentumors entfernt worden¹¹⁵.

120

115

Patienten mit einer langen Latenzzeit hatten in dieser Studie keine längere Überlebenszeit als Patienten mit einem kurzen Latenzintervall. Allerdings wird in anderen Arbeiten auch ein langes Latenzintervall als Faktor für ein längeres Überleben aufgeführt.

11. Status der Tumorerkrankung:

Tab. 28

Häufigkeiten der Organbeteiligungen

	<u>Anzahl</u>
1. Lunge	46
2. Leber	26
3. Knochen	17
4. Haut	12
5. Nebenniere	6
Unbekannt	6
Meningeosis carcinomatosa/Meningen	6
6. Spinale Metastasen	4
Mediastinum	4
7. Retro- bzw. peritoneal	3
Niere	3
Schilddrüse	3
8. Brustwand	2
Colon	2
9. Muskulatur	1
Blase	1
Milz	1
Zunge	1
Bauchwand	1
Ovar	1
Aderhaut	1
Pankreas	1

90 Patienten der Patienten mit Hirnmetastasen hatten Fernmetastasen in anderen Organen (47,62 %). Bei Fernmetastasierung waren Lungenmetastasen am häufigsten (46 Patienten), es folgen Leber- (26 Patienten) und Knochenmetastasen (17 Patienten).

Tab. 29

<u>Staging</u>			
Unbekannt	56		29,63%

<u>T1</u>	7		3,70%		
	<u>%</u>	<u>m</u>	<u>%</u>	<u>w</u>	<u>%</u>
1. Niere	28,6	1	50	1	50
1. BC	28,6	1	50	1	50
1. Mamma	28,6			2	100
2. Melanom	14,3				

Ein T1-Stadium lag bei 7 Patienten vor, jeweils 2 Patienten hatten ein Nierenzell-, Mamma- bzw. Bronchialkarzinom, 1 Patient hatte ein malignes Melanom.

Tab. 30

<u>T2</u>	22		11,65%			
		<u>%</u>		<u>%</u>		<u>%</u>
1. BC	11	50	m=7	63,6	w=4	36,4
2. Niere	4	18	m=4			
3. Melanom	2	9,1	m=2			
3. Colon	2	9,1	m=2			
(davon 1 Rect.)						
4. Mamma	1	4,6			w=1	
Urothel	1	4,6			w=1	
Ösophagus	1	4,6	m=1			

<u>Durchschnittsalter:</u>	61,68		
m=62,06 Jahre			
w=60,67 Jahre			
m=16	72,73%	w=6	27,27%

22 Patienten hatten ein T2-Stadium, 11 Patienten litten an einem Bronchialkarzinom, 4 an einem Nierenzellkarzinom und jeweils 2 Patienten hatten ein Melanom bzw. colorektales Karzinom. 16 Patienten waren männlich, 6 Patienten waren weiblich.

Tab. 31

<u>T3</u>	37	19,58%				
		<u>%</u>	<u>m</u>	<u>%</u>	<u>w</u>	<u>%</u>
1. Colon	12	32,43	6	50	6	50
(davon 2 Rect.)		0,00				
2 Melanom	9	24,32	6	66,67	3	33,33
3. Niere	8	21,62	6	75	2	25
4. Ovarial	2	5,41			2	100
BC	2	5,41	1	50	1	50
Mamma	2	5,41			2	100
5. Ösophagus (Keine HM)	1	2,70	1	100		
Urothel	1	2,70			1	100

<u>Durchschnittsalter:</u>	56,03
m=20 Jahre	54,05%
w=17 Jahre	45,95%
m=58,4	
w=53,24	

Ein T3-Stadium des Primärtumors wurde bei 37 Patienten beschrieben, davon hatten 12 Patienten ein colorektales Karzinom, 9 ein malignes Melanom und 8 ein Nierenzellkarzinom.

Tab. 32

T4	8	4,23%				
		%	m	%	w	%
1. Melanom	5	62,50	2	40	3	60
2. Niere	1	12,50	1	100		
BC	1	12,50			1	100
Colon	1	12,50			1	100

Durchschnittsalter:	55,75		m=3	37,50%
			w=5	62,50%
w=50,8				
m=64				

8 Patienten hatten ein T4-Stadium, 5 Patienten litten an einem Melanom, jeweils 1 Patient hatte ein Nierenzell-, Bronchialkarzinom bzw. colorektales Karzinom. 5 Patienten waren weiblich, 3 Patienten waren männlich. Fernmetastasen hatten 90 Patienten, davon waren 25 Patienten Nierenzellkarzinom-Patienten, 24 hatten ein malignes Melanom und 18 ein colorektales Karzinom. 34 Patienten waren weiblich, 56 waren männlich. Ein T1-Stadium lag bei 7 Patienten vor, bei 22 Patienten ein T2-Stadium, am häufigsten war ein T3-Stadium des Primärtumors. T4 bestand bei 8 Patienten. Bei 90 Patienten (47,62 %) wurde eine weitere Fernmetastasierung diagnostiziert, 46 Patienten (51,11 %) hatten pulmonale Metastasen, 26 hepatische Metastasen (28,89 %), 17 Knochenmetastasen (18,89 %) und 12 Patienten (13,33 %) hatten Hautmetastasen. Bei 56 Patienten (29,63 %) konnten aufgrund der Datenlage keine Angaben zum Ausmaß des Primärtumors gemacht werden, bekannte Fernmetastasen lagen bei diesen Patienten jedoch nicht vor. Lungenmetastasen waren besonders häufig bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen (n=16) und Patienten mit colorektalen Karzinomen (n=15), davon hatten 3 Patienten ein Rectumkarzinom. Es folgte das maligne Melanom mit 9 Patienten. Lebermetastasen waren am häufigsten bei Patienten mit Colon- sowie Rectumkarzinomen (n=11, davon 2 mit Rectumkarzinom), 5 Patienten litten an einem Melanom, 3 an einem Bronchialkarzinom und 2 Patienten hatten ein Nierenzellkarzinom. Knochenmetastasen waren besonders häufig bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen (n=6), es folgten Lungentumoren (n=3), Melanom (n=2) und unbekannter Primarius (n=2). Ein T1-Stadium wurde jeweils bei 2 Patienten mit Nierentumor, Bronchial- bzw. Mammakarzinom diagnostiziert. T2 fand sich bei 11 Patienten mit Lungentumor, 4 Patienten mit Nierenkarzinom sowie bei 3 Patienten mit Melanom sowie gastrointestinalem Tumor. Ein T3-Stadium des Primärtumors wurde bei 12 Patienten mit colorektalem Tumor (davon 2 mit Rectumkarzinom), 9 Patienten mit malignem Melanom und 8 mit einem Nierenzellkarzinom gefunden. T4 war am häufigsten bei Melanom-Patienten zu finden (n=5), es folgen Niere, BC und Darm mit jeweils einem Patienten. Das Stadium N1 bestand bei 6 Patienten mit colorektalem Karzinom, sowie 2 Patienten mit Melanom und 1 Patient mit Nierentumor. N2 fand sich bei ebenso 6 Patienten mit Darmtumoren, 4 Patienten mit malignem Melanom und 2 Patienten mit Bronchialkarzinom. Es lässt sich schlussfolgern, dass bei vielen Patienten (47,62 %) bereits eine metastasierte Grunderkrankung mit weiterer Organbeteiligung vorlag. In anderen Studien, z. B. bei Hamann et al.⁵⁰, sind ähnliche Zahlen zu erfahren: 49 % Fernmetastasierung.

Auch bei Winston et al.¹⁶⁴ liegen vergleichbare Werte vor (41 %). Häufige Lokalisationen sind Lunge, Skelett, Lymphknoten und Leber.

11.1 Meningeosis carcinomatosa:

Eine Meningeosis carcinomatosa lag in dieser Arbeit bei 6 Patienten (3,17 %) vor, 5 Patienten waren weiblich, 1 Patient war männlich, 3 litten an einem Mammakarzinom, 2 an einem unbekanntem Primärtumor, und 1 Patient litt an einem Bronchialkarzinom. Bei einer Meningeosis carcinomatosa liegt eine Metastasierung in die Hirnhäute und Liquorräume vor. Es handelt sich um ein diffuses Tumorzellwachstum der Leptomeningen, der basalen Zisternen, der Sylvischen Fissur und der Cauda equina. Die Diagnose einer Meningeosis lässt sich durch eine diagnostische Lumbalpunktion mit zytologischer Untersuchung des Liquors sowie einer Kernspintomographie des Neurocraniums stellen.

12. Therapie von Hirnmetastasen:

12.1 Chirurgische Resektion:

Eine chirurgische Intervention ist besonders dann durchzuführen, wenn eine einzelne Hirnmetastase vorliegt, die gut zu erreichen ist und sich die maligne Grunderkrankung in einem stabilen Stadium befindet. Der Patient muss eine positive Einstellung zur Operation haben und gewillt sein, mit der fortgeschrittenen Tumorerkrankung weiterzuleben. Es sollte eine gute postoperative Lebensqualität ohne größeres neurologisches Defizit des Patienten zu erwarten sein. Jedoch ist auch bei Patienten mit multiplen Metastasen eine Operation möglich. Eine Resektion einer Hirnmetastase sollte mikrochirurgisch durchgeführt werden, d. h. unter maximaler Sicht und kleinem Zugang. Um ein neurologisches Defizit zu vermeiden, sollte ein Zugang über einen Sulcus gewählt werden und nicht durch einen Gyrus. Bis in die 60er-Jahre war eine Resektion mit einem hohen intra- bzw. postoperativen Risiko verbunden, so dass eine Operation nur selten durchgeführt wurde. Patienten ohne Therapie überleben lediglich wenige Wochen bis Monate und sterben am „Hirnversagen“. Ist ein Primärtumor bekannt, sollte bei Diagnose von Hirnmetastasen zunächst ein Re-Staging durchgeführt werden, d. h. es sollte das Stadium des Primarius überprüft werden. Bei Erforderlichkeit einer Chemotherapie sollte diese zunächst durchgeführt werden. Aufgrund einer fehlenden Blut-Hirn-Schranke von Hirnmetastasen sprechen diese ebenso wie die Grunderkrankung mit möglicher weiterer Fernmetastasierung auf eine Chemotherapie an. Ist keine Chemotherapie erforderlich und befindet sich der Patient in einem stabilen Allgemeinzustand, kann nach Abklärung, ob es sich um singuläre oder multiple Metastasen handelt, eine operative Totalentfernung erfolgen. Eine OP-Indikation besteht zudem bei größeren, oberflächlich gelegenen Hirnmetastasen oder bei Tumoren, die durch Massenverschiebung eine zunehmende neurologische Symptomatik verursachen. Liegen Herde in der hinteren Schädelgrube, kann durch die Größe der Hirnmetastase bzw. aufgrund eines ausgedehnten perifokalen Ödems die Gefahr einer transtentoriellen Herniation oder eines Hydrocephalus occlusus bestehen. Hier ist eine notfallmäßige operative Entfernung bzw. Teilentfernung der Hirnmetastase notwendig¹¹³. Bei multiplen Hirnmetastasen ist es möglich, bis zu drei Metastasen zu entfernen.

¹⁶⁴

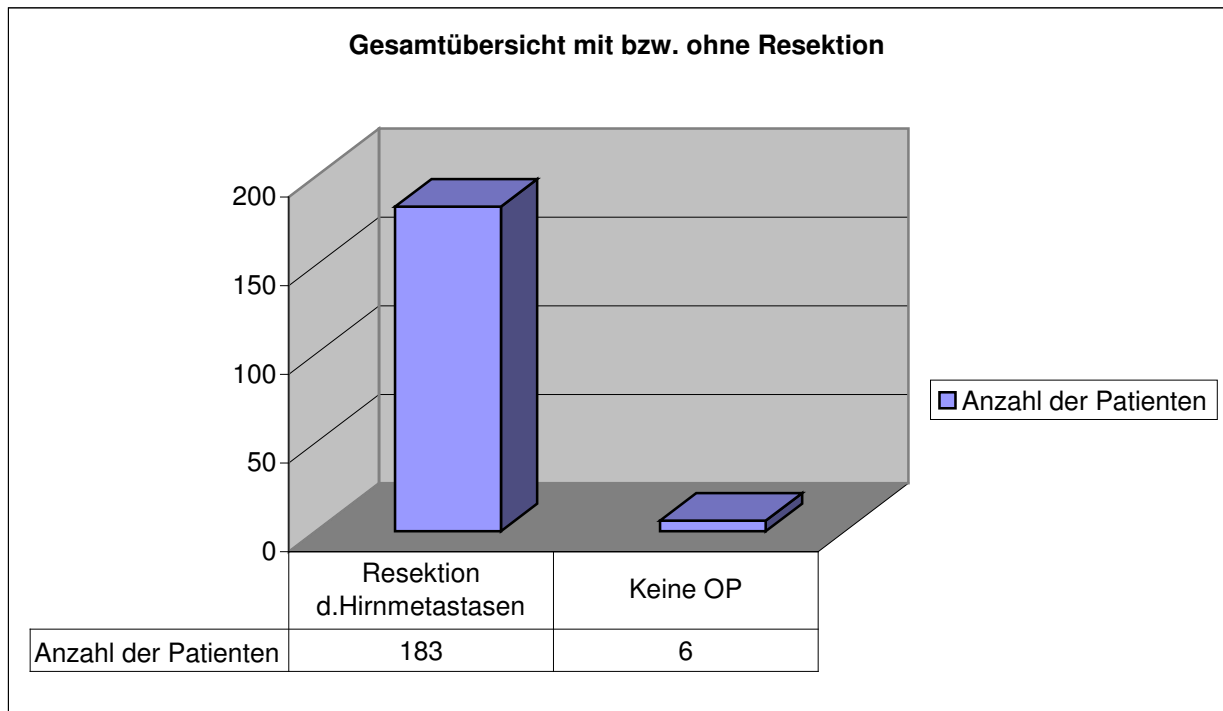
¹¹³

In dieser Arbeit wurden maximal drei Metastasen operiert. Von 57 Patienten mit multipler Hirnmetastasierung wurden bei 6 Patienten alle Hirnmetastasen (2-3) entfernt, bei 51 Patienten wurden nicht alle Metastasen entfernt. Ist kein Primärtumor bekannt, sollte bei operablen Metastasen keine zu zeitintensive Primärtumorsuche betrieben werden, da eine feingewebliche Untersuchung nach Entfernung der Hirnmetastase in der Regel richtungsweisend ist. Bei inoperablen Metastasen aufgrund der Lage bzw. der Anzahl der Raumforderungen ist eine gründliche Primärtumorsuche notwendig, da nach Abklärung des Primarius die Möglichkeit einer systemischen Therapie in Erwägung gezogen werden sollte. Wird kein Primärtumor gefunden, ist eine stereotaktische Biopsie indiziert¹³⁴. Die Resektion einer Hirnmetastase führt zu einer schnellen Senkung des intrakraniellen Druckes, da Raumforderung, perifokales Ödem sowie eine mögliche Obstruktion des Liquorabflussweges beseitigt werden. Die Operationsmortalität ist aufgrund verbesserter Techniken und intraoperativer Bildgebung niedrig. Der Tumor kann zumeist in-toto entfernt werden. Lokal verbleibende Zellnester oder eine iatrogene Tumordissemination in die Nachbarschaft und in den Subarachnoidalraum sind nicht mit Sicherheit auszuschließen, Eine radikale offene Metastasen-Operation im Gehirn gibt es also nach strengen onkochirurgischen Kriterien nicht. Man beschränkt sich zum einen immer auf die Tumorentfernung allenfalls unter Mitnahme einer dünnen peritumoralen Gliaschicht. Zum anderen ist es im Gehirn oft nicht möglich, den Tumor intrakapsulär (ohne ihn zu eröffnen) aus seinem Hirnbett herauszulösen,vielmehr wird der in der Regel vergleichsweise große Tumor durch eine kleine Zugangsspalte im Hirn in kleinen Stücken entfernt. Der Grund für diese onkochirurgisch unbefriedigende Situation liegt darin, dass eine Tumorentfernung in einem Stück und unter Mitnahme von gesunder Umgebung mit einer Läsion wichtiger Hirnareale verbunden sein kann. Die postoperative neurologische Verschlechterung aber ist ein Preis, der in Anbetracht der kurzen Überlebenszeit und der dadurch zu kurzen Rehabilitationszeit nach iatrogener Hirnschädigung nicht in Kauf genommen werden sollte¹²⁴.

134

124

Abb. 35



Eine chirurgische Resektion wurde bei 183 von 189 Patienten durchgeführt, dies entspricht 96,83 %. Bei 6 Patienten wurde aufgrund von multiplen Metastasen sowie Inoperabilität keine Operation durchgeführt. 2 dieser Patienten hatten ein Bronchiakarzinom, 2 einen unbekanntem Primarius und jeweils 1 Patient litt an einem colorektalen Tumor sowie an einem Urothelkarzinom. Die Patienten hatten durchschnittlich 4,5 Hirnmetastasen, eine Patientin mit kleinzelligem Bronchiakarzinom hatte 12 Metastasen, ein Patient mit einem Colonkarzinom hatte 8 Metastasen, die anderen Patienten hatten 1-2 Metastasen. Diese Metastasen waren teilweise inoperabel, z. B. mit Ummauerung der Cerebralarterien und paraventriculärer Lokalisation. Bei 25 Patienten mit multiplen Metastasen wurden nicht alle Metastasen entfernt, bei 9 Patienten wurden jeweils 2 Hirnmetastasen in einer Sitzung entfernt, bei einer Patientin mit Bronchiakarzinom wurden insgesamt 3 Metastasen (parietal, frontal, cerebellär) operiert, davon wurden 2 während eines Eingriffes reseziert. Die Operationen wurden innerhalb eines Monats vorgenommen. Bei einem Patienten mit Colonkarzinom erfolgte eine 2. OP bei einer 2. Hirnmetastase aufgrund einer Größenzunahme der bereits bekannten Metastase (frontal, occipital). Eine Teilresektion wurde bei 7 Patienten durchgeführt, bei einer Patienten mit malignem Melanom erfolgte dies notfallmäßig, die Operation konnte bei Ummauerung der A. cerebri anterior nicht radikal sein. Bei einem Patienten mit Melanom erfolgte die Entlastung einer zystischen Metastase mit Anlage eines Rickham-Reservoirs, bei einer Patientin mit einem unbekanntem Primärtumor wurde eine Nachresektion eines Tumorrestes zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen. Ein Patient mit Hypernephrom erlitt nach Entfernung von 2 Hirnmetastasen eine Nachblutung, die operativ entlastet werden musste.

12.2 Bestrahlung:

Eine operative Resektion wird fast ausschließlich mit einer anschließenden Ganzhirnbestrahlung kombiniert, um die Rezidivrate niedrig zu halten. Bestrahlungen werden bei Patienten mit strahlenempfindlichen Tumoren und bei weniger strahlensensiblen Hirnmetastasen nach Resektion empfohlen (Posner et al.¹⁰⁶). Eine postoperative Ganzhirnbestrahlung kann ein lokales Rezidiv sowie die Entwicklung von weiteren Hirnmetastasen anderer Lokalisationen vermeiden (DeAngelis et al.²⁸). Verzichtet man auf eine adjuvante Radiatio, muss mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven (bis zu 85 %) gerechnet werden, die mittlere Überlebensrate verkürzt sich in diesen Fällen erheblich (Smalley et al.¹³⁵, Hazuka et al.⁵³, Patchell et al.¹⁰¹). B

Tab. 33

<u>Radiatio</u>	39 Pat.	20,63%
	<u>Patientenanzahl</u>	<u>%</u>
Unbekannt	88	46,32
Geplant	55	28,95
14 Gy	1	0,53
19,8 Gy präoperativ	1	0,53
25 Gy	2	1,05
30 Gy	5	2,63
40 Gy	9	4,74
45 Gy	2	1,05
50 Gy	2	1,05
60 Gy	1	0,53
WBRT	3	1,58
Bestrahlung	11	5,79
Stereotaktisch	2	1,05
Keine Bestrahlung	8	4,21
1 Pat. erhielt WBRT und stereotakt.Radiatio		

In dieser Arbeit erhielten 39 Patienten eine Bestrahlung, 37 Patienten bekamen eine eine Ganzhirnbestrahlung, 2 Patienten erhielten eine stereotaktische Bestrahlung, 1 junge Patientin mit einem malignen Melanom erhielt sowohl eine Ganzhirnbestrahlung als auch eine stereotaktische Radiatio. Bei 88 Patienten konnten dazu keine Angaben gemacht werden, bei 55 Patienten war eine Bestrahlung geplant worden. Keine Bestrahlung bekamen 8 Patienten, darunter waren 2 Patienten, die eine Radiatio ablehnten. Die Strahlendosis lag zwischen 14 – 60 Gy, die meisten Patienten erhielten 30 Gy (5) bzw. 40 Gy (9), eine Patientin mit malignem Melanom und einer Metastase des Trigonums erhielt 19,8 Gy präoperativ. Ausschlussgründe für eine Strahlentherapie können eine präoperative Bestrahlung, eine schlechte Prognose bei schwerkranken Patienten und eine bekannte Strahlenresistenz des Primärtumors sein,

106

28

135

53

101

12.3 Stereotaktische Radiochirurgie:

Seit 1983 werden strahlenchirurgische Verfahren bei Hirnmetastasierung verwendet. (Sturm et al.¹⁴²). Die Radiochirurgie stellt eine Einzelbestrahlung mit hohen Einzeldosen dar. Es wird eine umschriebene Nekrose erzeugt. Die stereotaktische Radiochirurgie wird mit einem sogenannten „Gamma-Knife“ oder einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Dabei wird der Tumor intensiv fokal mit mehreren Kobalt-60-Quellen bestrahlt, es werden fokussierte Einzeldosen gegeben. Das Tumorgewebe wird hierbei lokal zerstört. Die stereotaktische Lokalisation und die Bestrahlungsplanung erfolgen mit stereotaktischer computertomographischer und kernspintomographischer Bildgebung und entsprechenden Computerprogrammen. Das Gamma-Knife kann eine Alternative zur Operation darstellen. Die Gleichwertigkeit zwischen stereotaktischer Radiochirurgie, X-Knife und herkömmlicher Operation ist bislang jedoch noch nicht erwiesen. Diese Therapie ist nur bei geringem Tumolvolumen sowie guter Abgrenzbarkeit des Tumors sinnvoll, es sollte sich kein Normalgewebe im zu behandelnden Volumen befinden. Eine Alternative kann das Gamma-Knife bei z. B. eingeschränkter Operabilität, fortschreitender Grunderkrankung sowie schlecht zugänglichen Hirnmetastasen darstellen. Mit der Radiochirurgie ist eine lokale Kontrollrate von 73-85 % zu erreichen¹⁵⁷. Aus onkologischer Sicht ist die Radiochirurgie eine lokal potentiell radikale Therapieform (kalkulierbare Mitbestrahlung der unmittelbaren peritumoralen Nachbarschaft, keine iatrogene Zelldissemination). Auch ist die Radiochirurgie wiederholt einsetzbar¹²⁴. In dieser Arbeit wurde bei 2 Patienten eine stereotaktische Radiatio durchgeführt.

12.4 Chemotherapie:

Die früher bestehende Annahme, dass Hirnmetastasen generell nicht auf Chemotherapien ansprechen, ist in den 90er-Jahren verworfen worden. Bei chemosensiblen Tumoren ist die Ansprechrate von Hirnmetastasen in etwa gleich groß wie bei Metastasen anderer Organe. Eine Metastasierung ins Gehirn kann in der Regel nur stattfinden, wenn die Blut-Hirn-Schranke zerstört wird. Bestimmte Tumoren, wie z. B. das maligne Melanom, haben eine ausgeprägte Neotropie, d. h. sie entwickeln besonders häufig Hirnfiliae. Bei anderen nur bedingt neutrotropen Tumoren (Bronchial-, Mammakarzinom) entwickeln sich Hirnmetastasen erst in einem späten Tumorstadium, da die Tumorzellen erst bei zunehmender Entdifferenzierung die Fähigkeit haben, ins Gehirn zu metastasieren. Ist es zu einem Befall des Gehirns gekommen, spielt die Blut-Hirn-Schranke nur noch eine geringe Rolle, da die Metastasen tumoreigene Blutgefäße bilden, die fenestriert sind. Diese haben keine Schrankenfunktion und lassen Moleküle sowie chemische Substanzen (z. B. Kontrastmittel) hindurch. Dies bedeutet, dass Chemotherapeutika nicht liquorgängig sein müssen, um bestehende Hirnmetastasen zu behandeln. Es genügt eine Ansprechbarkeit des Primärtumors. Chemosensibel sind z. B. das kleinzellige Bronchialkarzinom, Keimzelltumoren und Mammakarzinom. Soll eine Chemotherapie jedoch prophylaktisch wirksam sein, ist eine Liquorgängigkeit des Medikamentes notwendig. Liquorgängige Chemotherapeutika sind z. B. Cytosin-Arabinosid, Nitrosharnstoffe, Procarbazin, Topotecan (kleinzelliges Bronchialkarzinom) und Temozolomide (malignes Melanom). Langzeitüberlebende sind unter alleiniger

¹⁴²

¹⁵⁷

¹²⁴

Chemotherapie bei fast allen Primärtumoren beschrieben, zusätzlich ist eine Hirnödemtherapie mit Kortikosteroiden notwendig. Eine Chemotherapie ist grundsätzlich eine palliative Therapie, bei Keimzelltumoren ist jedoch auch ein kurativer Ansatz möglich. Plattenepithelkarzinome sprechen kaum auf Chemotherapien an. Polychemotherapien sind wirksamer als Monotherapien. Eine Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie sollte nur bei kurativem Ansatz durchgeführt werden (P. Krauseneck et al.⁷¹).

Tab. 34

<u>Chemotherapie</u>	9 Pat.	4,76%
	<u>Patientenanzahl</u>	<u>%</u>
BC	4	44,44
(davon 3 Pat. mit kleinzelligem BC, 1 Pat. mit Adenokarzinom)		
Melanom	2	22,22
Colon	3	33,33

9 Patienten erhielten eine Chemotherapie (postoperativ) aufgrund der Hirnmetastasierung, davon hatten 4 Patienten ein Bronchialkarzinom (3 Patienten mit kleinzelligem Karzinom, 1 Patient mit Adenokarzinom), 3 Patienten hatten ein colorektales Karzinom und 2 ein malignes Melanom. Verwendete Chemotherapeutika waren z. B. Fotemustin, Carboplatin, Fluorouracil, Oxaliplatin, Etoposid, Gemcitabin, Vinorelbin und Docetaxel

12.5 Immuntherapie:

Eine Immuntherapie ist derzeit bei Hirnmetastasierung keine sinnvolle Therapie, es liegen hierzu auch nur wenige Daten vor. Jedoch ist eine Immuntherapie mit den Zytokinen Interferon Alpha bzw. Interleukin-2 bei bestimmten Primärtumoren, wie z. B. beim Nierenzellkarzinom sowie beim malignen Melanom eine sinnvolle Ergänzung der Therapie.

Tab. 35

<u>Immuntherapie</u>	26 Pat.	13,76%
	<u>Patientenanzahl</u>	<u>%</u>
Interleukin-2	10	38,46
Interferon Alpha	6	23,08
Allgemeine Immuntherapie	3	11,54
Interleukin und Interferon	7	26,92
<u>Primärtumoren</u>	<u>Patientenzahl</u>	<u>%</u>
Niere	15	57,69
Melanom	10	38,46
Colon	1	3,85

Bei 26 Patienten wurde eine postoperative Immuntherapie des Primärtumors mit z. B. Interferon oder Interleukin durchgeführt. Von diesen Patienten hatten 15 ein

⁷¹

Hypernephrom, 10 ein malignes Melanom sowie eine Patientin ein Colonkarzinom. Bei 10 Patienten wurde Interleukin gegeben, 6 erhielten Interferon und 7 Patienten beide Substanzen.

12.6 Medikamentöse Therapie:

Ödemprophylaxe:

Eine Hirnödemprouphylaxe wird bei Patienten mit Hirnmetastasierung mittels Steroiden durchgeführt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch unbekannt. Man vermutet, dass Steroide durch Verminderung der Permeabilität das Ödem verringern. Die Entwicklung eines Hirnödems durch Operation, Bestrahlung sowie Chemotherapie kann vermieden werden. Die Behandlung mit Kortikosteroiden hat wegen der guten antiödematösen Wirkung einen hohen palliativen Wert. Wird jedoch nur mit Steroiden behandelt, verlängert sich die Überlebenszeit lediglich um 2 – 3 Monate (Posner et al.¹⁰⁷). Die Steroide wirken gegen das häufige begleitende perifokale Hirnödem. Bei Patienten mit Hirndrucksyndromen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen führt die Gabe von Kortison zu einer raschen Besserung der Symptomatik, bei Patienten mit fokal-neurologischen Ausfällen ist der Effekt eher gering. Häufige Nebenwirkungen einer Kortisontherapie können sein: Cushing-Syndrom, Ulcera, Gastritis, Bluthochdruck, Myopathie, diabetogene Stoffwechsellage, verzögerte Wundheilung und Immunsuppression. Die Standarddosierung beträgt z. B. 4 x 4 mg oder 4 x 8 mg Dexamethason. Dexamethason hat den geringsten mineralokortikoiden Effekt, eine steroidinduzierte Psychose ist selten. Die Dosierung sollte im Verlauf langsam ausgeschlichen werden, um toxische Langzeitschäden zu verhindern. Als Magenschutz sollten z. B. Protonenpumpenhemmer gegeben werden. Nach 6 – 24 Stunden zeigen sich klinische Effekte, die maximale Wirkung von Dexamethason wird nach etwa 3 –7 Tagen erreicht, d. h. mit der Medikation sollte 3 – 5 Tage vor einer geplanten Resektion der Hirnmetastase begonnen werden. Das bestehende perifokale Ödem soll so zu einer besseren Zugänglichkeit während der Operation führen sowie eine postoperative Ödembildung verringern. Lediglich 7 von 189 Patienten erhielten in diesem Patientengut keine Prophylaxe mit Steroiden, die Gründe hierfür sind leider nicht vermerkt worden.

Antikonvulsive Medikation:

Patienten mit einer intracerebralen Metastasierung sollten eine antikonvulsive Medikation erhalten, insbesondere nach cerebralen Anfällen.

Tab. 36

<u>Antikonvulsive Medikation</u>	135 Pat.
	71,43%
<u>Antikonvulsiva</u>	<u>Pat. Anzahl</u>
Phenytoin	81
Carbamazepin	33
Phenytoin und Carbamazepin	17
Rivotril	6
Gabapentin	2
Valproat	1
Oxcarbazepin	1
6 Pat. bekamen verschiedene Antikonvulsiva	

Tab. 37

<u>Anfälle</u>	52	<u>%</u>
Antikonvulsive Medikation bei Anfällen	50	96,15
Keine Antikonvulsiva	2	3,85
<u>Antikonvulsiva</u>	135	<u>%</u>
Anfälle	50	37,04
Anfallsprophylaxe	85	62,96

135 Patienten (71,43 %) erhielten eine antikonvulsive Medikation, die meisten Patienten (n=81) bekamen Phenytoin, Carbamazepin wurde bei 33 Patienten verordnet. Beide Medikamenten erhielten 17 Patienten, teilweise bei z. B. Unverträglichkeit (z. B. vermehrte Müdigkeit) des einen Antikonvulsivums. 2 Patienten nahmen Gabapentin, 6 Patienten bekamen Rivotril. Jeweils 1 Patient erhielt Valproinsäure sowie Trileptal. 6 Patienten nahmen mehrere Antikonvulsiva ein. Von den 135 Patienten, die eine antikonvulsive Medikation erhielten, hatten 50 Patienten einen cerebralen Krampfanfall erlitten, 85 Patienten bekamen die Medikation als Prophylaxe. 2 Patienten hatten eine epileptisches Ereignis gehabt, bekamen jedoch keine Antikonvulsiva.

13. Postoperative Verschlechterung/Verbesserung:

Bei 73 Patienten von 183 Patienten, die sich einer Resektion unterzogen, kam es zu einer postoperativen Verbesserung des neurologischen Status (39,89 %), bei 52 kam es zu einer Verschlechterung nach der OP (28,42 %). Bei 58 Patienten gab es hierzu leider keine Angaben (31,69 %). Mögliche Verbesserungen waren z. B. eine Besserung einer bestehenden Sprachstörung, eine rückläufige Hemiparese und eine verbesserte Gangstörung. Beispiele für Verschlechterungen des körperlichen Zustandes postoperativ sowie postoperative Komplikationen waren Nach- bzw. Einblutung (10 von 183 Patienten, 5,46 %), Meningitis, Abszess, Pneumonie und akutes Abdomen (2 von 183 Patienten, 1,09 %) und neu aufgetretene körperliche Defizite (z. B. Paresen oder Sprachstörungen). Typische neurochirurgische Komplikationen sind allgemein Nachblutung, Liquorkissen bzw. Liquorfistel, Meningitis sowie Wundinfektion bzw. verzögerte Wundheilung.

13.1 Operationsmortalität

Die Operationsmortalität beschreibt alle Todesfälle bis zu 30 Tage postoperativ. Bei mikrochirurgischen Eingriffen ist die Operationsmortalität sehr gering. Häufig ist als Todesursache die fortgeschrittene Grunderkrankung und ein bereits zuvor deutlich reduzierter Allgemeinzustand zu nennen.¹¹ 11 Patienten (6,01 %) verstarben postoperativ während des stationären Aufenthaltes, ein Patient verstarb 2 Tage postoperativ an einem generalisierten Hirnödem einhergehend mit einer Sepsis und Multiorganversagen. An zunehmender Hirnschwellung mit Einklemmung starben 4 weitere Patienten, 2 verstarben an den Folgen einer postoperativen Einblutung, eine Patientin erlitt eine Kleinhirnblutung. Bei einer Patientin ist die Todesursache unbekannt geblieben. Ein Patient entwickelte einen hämorrhagischen Darminfarkt mit einer nachfolgenden Peritonitis, zwei Patienten starben laut Totenschein an einem Herz-Kreislaufversagen. Eine Sektion wurde nur bei einem Patienten vorgenommen. Von den 11 verstorbenen Patienten hatten 5 Patienten singuläre Hirnmetastasen, 3 multiple Hirnmetastasen und 3 hatten Rezidive. Ein Vergleich mit anderen Studien zeigt, dass die Operationsmortalität von 1953 bis 1995 stark gesunken ist (von 24,8 % auf 3 %). Störtebecker et al.¹⁴¹ ermittelte eine Operationsmortalität von 24,8 % innerhalb von 20 Tagen, 1958 fanden Simionescu et al.¹³² sogar eine Operationsmortalität von 38,4 %. Ransohoff et al.¹¹⁰ berichteten von 10 % Mortalität, 1986 wurde von Mandell et al.⁸⁰ eine Mortalität von 2,5 % dokumentiert. Wronski M et al.¹⁶⁷ ermittelten 1995 in einer großen Studie (231 Patienten) eine Operationsmortalität von 3 %.

14. Rezidive:

In der Literatur wird beschrieben, dass 31-48 % der Patienten nach einer Resektion von Hirnmetastasen im Verlauf cerebrale Rezidive entwickeln (Sundaresan et al.¹⁴⁴, Bindal et al.¹², Sawaya et al.¹¹⁹). Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom beträgt das

¹⁴¹

¹³²

¹¹⁰

⁸⁰

¹⁶⁷

¹⁴⁴

¹²

¹¹⁹

Risiko für ein cerebrales Rezidiv 20-40 %, bei 50 % liegt dabei kein thorakales Rezidiv vor. Nach alleiniger Operation oder alleiniger Bestrahlung ist das Risiko für ein Rezidiv erhöht (Mintz et al.⁸³, Noordijk et al.⁹⁵, Patchell et al.^{101,103}). Bei Patienten mit einem einzelnen Rezidiv und kontrollierter Primärtumorausdehnung ist eine zweite OP indiziert. Prinzipiell bestehen bei einem cerebralen Rezidiv die gleichen Therapieoptionen wie bei erstmalig diagnostizierten Hirnmetastasen, jedoch wird die Therapie durch vorhergehende Maßnahmen beeinträchtigt, da z. B. nach Ganzhirnbestrahlung die zweite Dosis limitiert ist. Es können dann nur noch 15 bis 25 Gy gegeben werden, diese Dosis ist gewöhnlich zu gering ist, um das Tumorwachstum zu stoppen. Eine Bestrahlung bei Rezidiv einer Hirnmetastase führen zu keiner Verbesserung des Allgemeinzustandes oder der Prognose (Hazuka et al.⁵⁴, Kurup et al.⁷²). Allerdings ist die erneute Bestrahlung häufig für viele Patienten die einzige Möglichkeit für eine Therapie. 33 Patienten von 189 Patienten erlitten ein Rezidiv (17,46 %), davon hatten 10 Patienten als Primärtumor ein Melanom, jeweils 7 Patienten hatten ein colorektales Karzinom oder ein Bronchialkarzinom (davon 3 Adeno-, 2 Plattenepithelkarzinome, 2 großzellige und 1 kleinzelliges Karzinom), 3 mit einem unbekanntem Primarius, jeweils 2 Patienten hatten ein Mammakarzinom sowie ein Ovarialkarzinom. Ein Nierenzellkarzinom und ein Chorionkarzinom lagen jeweils bei einem Patienten vor. Von 33 Patienten mit Rezidiv waren 18 Patienten männlich (54,55 %) und 15 Patienten (45,45 %) weiblich. Bei 21 von 33 Patienten wurde eine erneute Resektion des Metastasenrezidivs vorgenommen (63,64 %). Davon erlitten 8 Patienten (24,24 %) ein mehrfaches Rezidiv, 3 Patienten hatten als Primärtumor ein malignes Melanom, 2 Patienten ein Bronchialkarzinom und jeweils 1 Patient hatte einen unbekanntem Primarius, ein Colon- oder Chorionkarzinom. Ein Patient mit einem Colonkarzinom erlitt ein dreifaches Rezidiv.

83

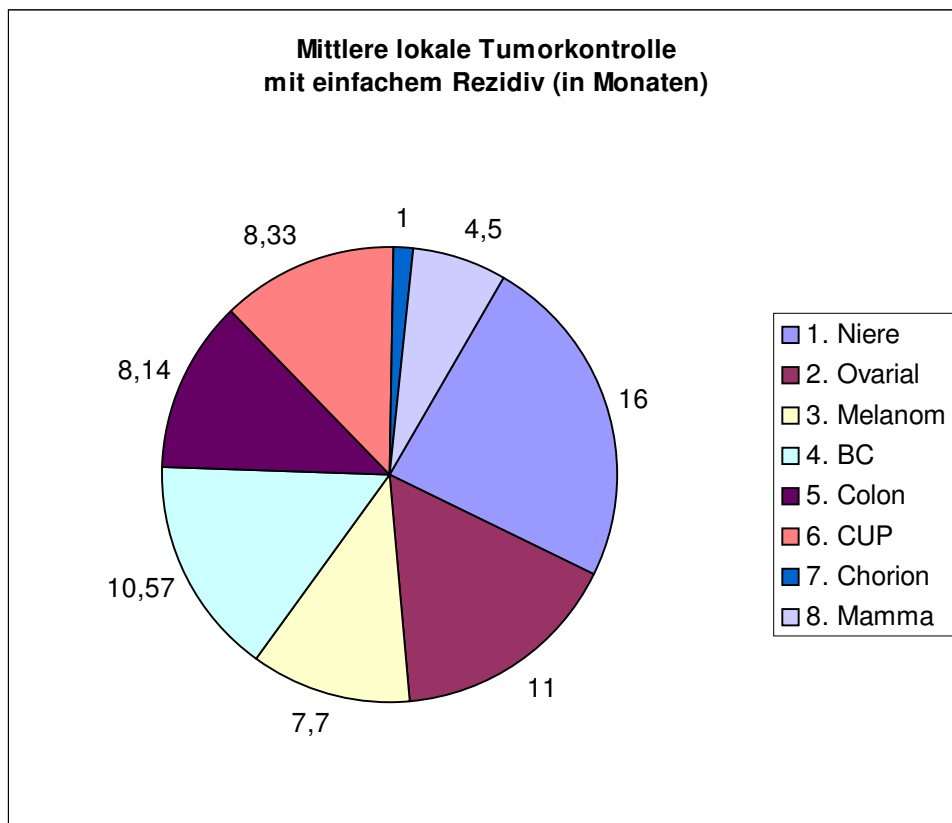
95

101,103

54

72

Abb. 36

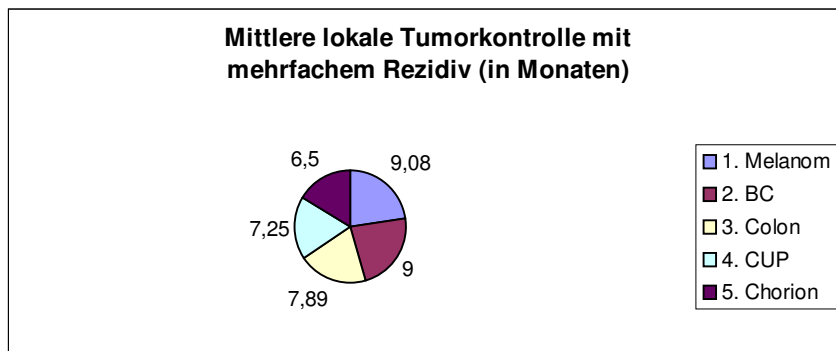


Tab. 38

	Mittlere lokale Tumorkontrolle mit einfachem Rezidiv (in Monaten)
1. Niere	16
2. Ovarial	11
3. Melanom	7,7
4. BC	10,57
5. Colon	8,14
6. CUP	8,33
7. Chorion	1
8. Mamma	4,5

Die mittlere lokale Tumorkontrolle betrug bei Patienten mit einfachem Rezidiv beim Nierenzellkarzinom 16 Monate, beim Ovarialkarzinom 11 Monate, beim Bronchialkarzinom 10,57 Monate und beim unbekanntem Primarius 8,33 Monate.

Abb. 37



Tab. 39

	Mittlere lokale Tumorkontrolle mit mehrfachem Rezidiv (in Monaten)
1. Melanom	9,08
2. BC	9
3. Colon	7,89
4. CUP	7,25
5. Chorion	6,5

Bei Patienten mit malignem Melanom betrug die mittlere lokale Tumorkontrolle beim mehrfachen Rezidiv 9,08 Monate, es folgen Bronchialkarzinom (9 Monate), colorektales Karzinom (7,89 Monate), unbekannter Primarius (7,25 Monate) und Chorionkarzinom (6,5 Monate). Tumorkontrolle wird allgemein definiert als eine im zeitlichen Verlauf konstante oder abnehmende Größe des Kontrastmittel aufnehmenden Volumens. (aus Van Eck et al.¹⁵¹). Die mittlere lokale Tumorkontrolle betrug insgesamt 8,52 Monate, bei weiblichen Patienten (insgesamt 17 Rezidive) betrug die mittlere lokale Tumorkontrolle 5,88 Monate. Bei männlichen Patienten (Gesamtzahl 25 Rezidive) waren es 10,4 Monate bis zur Diagnosestellung eines Rezidivs. Bei Bindal et al.¹² betrug die lokale Tumorkontrolle 6,7 Monate und lag damit etwa 2 Monate unter den hier erhobenen Zahlen.

15. Progress nach Therapie der Hirnfiliae:

Ein Tumorprogress bezeichnet ein Fortschreiten der malignen Grunderkrankung. Bei 12 Patienten (6,35 %) wurde ein Progress der malignen Grunderkrankung im Verlauf beschrieben. Jeweils 3 Patienten hatten ein Bronchialkarzinom bzw. ein colorektales Karzinom, Terato-, Ovarial-, Chorion- und Nasennebenhöhlenkarzinom sowie unbekannter Primarius und malignes Melanom waren jeweils einmalig vertreten.

151

12

Ein cerebraler Progress wurde bei 6 Patienten beschrieben, ein pulmonaler Progress mit Lungenmetastasierung trat bei 2 Patienten auf (Patient mit Chorionkarzinom, Patientin mit Bronchialkarzinom). Bei der Patientin mit kleinzelligem Bronchialkarzinom traten zudem spinale, ovariale und hepatische Fernmetastasen auf, ebenso kam es zu einem cerebralen Progress der Hirnmetastasen bei dieser Patientin. Eine Patientin mit einem unbekanntem Primärtumor entwickelte extrakranielle Weichteilmetastasen, ein Melanom-Patient erlitt ein mehrfaches Lokalrezidiv sowie eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung, bei 5 Patienten wurde das Ausmaß des Progresses nicht näher angegeben. Im Durchschnitt kam es nach etwa 11 Monaten nach der Resektion der Hirnmetastase zum Progress (siehe Tabelle). Bei einer Patientin mit kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde keine OP durchgeführt, die Therapie bestand aus Bestrahlung und Chemotherapie. Bis zum Progress vergingen 13 Monate.

Tab. 40

<u>Progress</u>		
<u>Primarius</u>	<u>Zeit von der Resektion bis zum Progress (Mon.)</u>	
BC	12	
BC	13	Keine OP
CUP	24	
Hoden-Ca	0	
BC	6	
Ovarial-Ca	0	
Colon-Ca	30	
Colon-Ca	15	
Colon-Ca	16	
Chorion-Ca	14	
NNH-Ca	0	
Melanom	6	
	Im Durchschnitt 11,33 Monate	

16. Prognose:

Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnosestellung einer Hirnmetastasierung beträgt im allgemeinen 3 bis 6 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10 %. Eine günstigere Prognose ist dann möglich, wenn der Primärtumor gut beherrscht werden kann. Unter einer alleinigen symptomatischen Therapie liegt die Lebenserwartung bei ca. einem Monat, eine Spontanremission ist nicht zu erwarten. Werden ausschließlich Steroide gegeben, liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa zwei Monaten, da die Wirkung von Steroiden bei längerer Anwendung schnell nachlässt. Bei einer alleinigen Bestrahlung werden Überlebenszeiten zwischen vier bis sechs Monaten genannt. Aus 17 einzelnen Studien (1954-1990) wurde von Schabet et al.¹¹⁶ eine mediane Überlebenszeit von 3,5 bis 6,5 Monaten ermittelt. 50 % erfahren eine Besserung ihrer Beschwerden. Die längste Überlebenszeit ist durch eine chirurgische Resektion der Hirnmetastase mit postoperativer Bestrahlung zu erreichen: Störtebecker et al.¹⁴¹ 10,5 Monate, Galicich et al.³⁸ 8 Monate, Mandell et

¹¹⁶

¹⁴¹

al.⁸⁰ 16 Monate und Wronski et al.¹⁶⁷ 11 Monate. Noch längere Überlebensraten nach Resektion und anschließender Radiatio werden von Kortmann et al.⁷⁰, Nieder et al.⁹¹, Smalley et al.¹³⁵ und Patchell et al.¹⁰¹ mit etwa 20,6 Monaten beschrieben. Die alleinige Operation führte zu einer medianen Überlebenszeit von 14,4 Monaten. Es ist also bei kontrollierter maligner Grunderkrankung die Kombination aus Resektion und nachfolgender Bestrahlung zu bevorzugen. Liegen multiple Hirnmetastasen vor, kann eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung das Überleben von etwa 1 Monat auf 3 bis 6 Monate verlängern (Kortmann et al.⁷⁰, Engenhardt et al.³³, Smalley et al.¹³⁵). Generell ist aber zu sagen, dass Patienten mit multiplen Hirnmetastasen eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit solitäre Hirnmetastasierung. Auch wird immer wieder von Langzeitüberlebenden, die mehrere Jahre nach OP noch lebten, berichtet. Z. B. beschreiben Mc Cann et al.⁸¹ zwei Patienten malignem Melanom, die 10 bzw. 14 Jahre überlebten. Mc Neil et al.⁸² berichten von zwei ähnlichen Fällen. Üskent et al.¹⁴⁹ haben 2003 im Turkish Journal of Cancer (33 (3): 154-157) einen Kasus eines Patienten veröffentlicht, der 01/89 im Alter von 50 Jahren einen erstmaligen symptomatischen Krampfanfall erlitt. In der bildgebenden Diagnostik (MRT des Neurocraniums) kamen 2 Metastasen eines unbekanntes Primärtumors zur Darstellung: temporo-parietal re. (1,5 cm) und frontal li. (1 cm). Es wurde eine Resektion der Hirnmetastasen durchgeführt, die histologische Untersuchung ergab ein niedrig-differenziertes Adenokarzinom. Weitere diagnostische Maßnahmen konnten keine Primarius ausmachen. Der Patient erhielt zudem eine Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy. 7 Monate später war bei dem Patienten eine Testung auf okkultes Blut im Stuhl positiv, eine Coloskopie ergab einen 7 x 8 x 8 cm großen Tumor im Caecum (Adenokarzinom). Es wurde eine umfangreiche OP durchgeführt, anschließend erhielt der Patient eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure (6 Zyklen). Die Nachsorge erfolgte in halbjährlichen Intervallen. Weitere Fernmetastasen wurden nicht festgestellt. 04/02 fiel bei dem Patienten eine Anämie auf, eine Stuhltestung auf okkultes Blut war abermals positiv. In einer Coloskopie fand sich ein Tumor im Colon ascendens (Adenokarzinom, niedrig-differenziert). Es wurde erneut eine Resektion durchgeführt. Dieser Tumor ist als ein 2. Primärtumor zu sehen, der keine Verbindung zum 1. Colonkarzinom hat. Ein MRT des Neurocraniums zeigte keine cerebralen Metastasen. Dieser Patient lebte also noch 14 Jahre später, nachdem bei ihm 2 Hirnmetastasen als Erstmanifestation der malignen Grunderkrankung bereits 1989 diagnostiziert worden waren. Extracerebrale Fernmetastasen senken die Überlebenszeit, wenn diese extrakranielle Tumoraktivität schlecht zu behandeln ist (Engenhardt et al.³³). Insgesamt ist zu erwähnen, dass viele Patienten an ihrer malignen Grunderkrankung versterben und nicht an der cerebralen Metastasierung. In Zukunft ist eine Verlängerung der Überlebenszeit von einer Verbesserung der Therapie des Primärtumors abhängig. Bei z. B. dem kleinzelligen

38
80
167
70
91
135
101
70
33
135
81
82
149
33

Bronchialkarzinom haben die Patienten generell eine geringere Lebenserwartung. Beim Nierenzell- und Mammakarzinom werden längere Überlebensraten gefunden (z. B. Vieth et al.¹⁵⁵). Ein zufriedenstellender Allgemeinzustand gilt als guter prognostischer Faktor, ebenso ein stabiler neurologischer Status, ein jüngeres Erkrankungsalter (unter 60 Jahre) und eine kontrollierte maligne Grunderkrankung ohne weitere Fernmetastasierung. Eine Studie von Ryan et al.¹¹⁷ untersuchte bei Patienten mit Bronchialkarzinom und Hirnmetastasierung die Bedeutung prognostischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Histologie, Operation, Bestrahlung). Allein zwei Faktoren (Guter Allgemeinzustand und Resektion der Hirnmetastasen) konnten in dieser Arbeit die Überlebensrate verlängern. Das Geschlecht hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. In dieser Arbeit kann leider nicht auf die Überlebensrate der behandelten Patienten eingegangen werden, da entsprechende Daten nicht vorlagen. Zudem war diese Sammlung von Patienten, die an Hirnmetastasen reseziert wurden, nicht primär darauf ausgelegt. So kann hier nur auf Ergebnisse anderer Studien zurückgegriffen werden.

Tab. 41

<u>Ergebnisse randomisierter Studien zur Therapie von Hirnmetastasen</u>						
<u>Studie</u>	<u>Primärtumor</u>	<u>Pat. Anzahl</u>	<u>Therapie</u>	<u>Mortalität</u>	<u>Med. Überleben</u>	<u>1-Jahres-</u>
				<u>(%)</u>	<u>(Mon.)</u>	<u>Überleben (%)</u>
Patchell et al. ¹⁰¹	Diverse	25	OP+WBRT	4	9	45
1990		23	WBRT	4	3,5	5
Vecht et al. ¹⁵³	Diverse	32	OP+WBRT	9	10	41
1993		31	WBRT		6	23
Mintz et al. ⁸³	Diverse	41	OP+WBRT	10	5,6	12
1996		43	WBRT	7	6,3	30
Patchell et al. ¹⁰³	Diverse	49	OP+WBRT		11,2	
1998		46	OP		10,3	
Kondziolka et al. ⁶⁹	Diverse	14	WBRT		7,5	
1999		13	WBRT+RC		11	
Andrews et al. ¹	Diverse	167	WBRT		6,5	
2004		164	WBRT+RC		5,7	
Antonadou et al. ²	Diverse	23	WBRT		7	
2002		25	WBRT+Chemo		8,6	
Verger et al. ¹⁵⁴	Melanome	41	WBRT		3,1	
2005		41	WBRT+Chemo		4,5	
OP=Operation WBRT=Strahlentherapie RC=Radiochirurgie						
Chemo=Temozolomid plus Temozolomid						

Aus „Im Focus Onkologie“ 12/2005, M. Weller et al.¹⁵⁷

155
117
101
153
83
103
69
1
2
154

Mit der Therapie cerebraler Metastasen befassen sich bisher nur wenige randomisierte Studien. Bei der Beurteilung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die mediane Überlebenszeit kein geeigneter Parameter für die Beurteilung der lokalen Therapieverfahren ist, weil mindestens 50 % der Patienten nicht an der Hirnmetastasierung, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression versterben. 3 randomisierte Studien untersuchten die Frage, ob die Kombination aus Operation und Ganzhirnbestrahlung bei der Therapie singulärer Hirnmetastasen überlegen ist. 2 dieser Studien (Patchell et al.¹⁰¹, Vecht et al.¹⁵³) legen einen Zugewinn an Überlebenszeit durch die Operation nahe, während eine 3. Studie dies nicht bestätigen konnte (Mintz et al.⁸³). Zahlreiche retrospektive Fallstudien unterstützen den Stellenwert der Resektion singulärer Hirnmetastasen. Eine Kombination aus Bestrahlung und Radiochirurgie ist der alleinigen Ganzhirnbestrahlung überlegen (Kondziolka et al.⁶⁹) und verlängert bei Patienten mit einzelnen Metastasen auch die Überlebenszeit (Andrews et al.¹), jedoch nicht in der Gesamtgruppe aller Patienten (aus Im Focus Onkologie 12/2005, M. Weller, „Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen“¹⁵⁷). Die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und Temozolomid erhöht die objektive Ansprechrates bei Hirnmetastasen solider Tumoren gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung von 67 % auf 96 %, ohne die Überlebenszeit zu verlängern (Antonadou et al.²). Ein radiochirurgischer Boost nach Ganzhirnbestrahlung verbessert gegenüber alleiniger Ganzhirnbestrahlung die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einzelnen, nicht resezierbaren Metastasen (Andrews et al.¹).

157

101

153

83

69

1

157

2

1

Tab. 42

Überlebenszeiten nach Resektion (mediane Überlebenszeit, 1-Jahres-Überlebenszeit)			
<u>Studie</u>	<u>Pat. Anzahl</u>	<u>Mediane Überlebens-</u> <u>zeit (Monate)</u>	<u>1-Jahres-Überleben</u> <u>(Monate)</u>
Nordijik et al. ⁹⁵ 1994	63	10	0
Ryan et al. ¹¹⁷ 1994	416	6,5	8
Patchell et al. 1990 ¹⁰¹	25	10	42
White et al. ¹⁶² 1981	122	7	30
Winston et al. 1980 ¹⁶⁴	79	5	22
Galicich et al. 1980 ³⁸	78	6	29
Ranshoff et al. 1975 ¹¹⁰	100	6	38
Haar et al. ⁴⁸ 1972	167	6	22
Raskind et al. 1971 ¹¹¹	51	6	30

Die mediane Überlebenszeit nach Resektion solitärer Hirnmetastasen betrug zwischen 5 und 10 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 8 und 42 %.

95
117
101
162
164
38
110
48
111

Tab. 43

Überlebenszeit nach Bestrahlung				
<u>Studie</u>	<u>Pat. Anzahl</u>	<u>Mediane Überlebenszeit</u>	<u>1-Jahres-Überleben</u>	<u>2-Jahres-Überleben</u>
		<u>(Mon.)</u>	<u>(%)</u>	<u>(%)</u>
Noordijk et al. 1994 ⁹⁵	63	6	0	5
Hoskin et al. ⁵⁶ 1990	164	4	15	5
Egawa et al. ³⁰ 1986	254	4	0	10
Borgelt et al. ¹⁷ 1980	1812	4	0	0
Nisce et al. ⁹³ 1971	376	6	16	8
Order et al. ¹⁰⁰ 1968	108	6	16	0

Bei Patienten, die eine alleinige Bestrahlungstherapie erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit zwischen 4 bis 6 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate betrug zwischen 0 und 16 %. Nach 2 Jahren waren noch 0-10 % der Patienten am Leben. Damit sind die Überlebensraten der Patienten mit Bestrahlung im Vergleich zu den Patienten mit Operation geringer.

95
56
30
17
93
100

Tab. 44

Überlebenszeiten nach Resektion bzw. nach Bestrahlung			
	Überlebenszeit	Überlebenszeit	Überlebenszeit
	nach Resektion	nach Bestrahlung	nach OP + Radiatio
	(Monate)	(Monate)	(Monate)
Cairncross et al. ²² 1980	5,5	3	
Egawa et al. ³⁰ 1986	4,2	4,1	
Patchell et al. ¹⁰² 1986	22	8	
Noordijk et al. ⁹⁵ 1994	10	6	
Patchell et al. ¹⁰¹ 1990		3,5	9,2
Störtebecker et al. ¹⁴¹ 1953			10,5
Haar F and Patterson R 1972 ⁴⁸			6
Galicich JH et al. ³⁸ 1980			8
Winston KR et al. ¹⁶⁴ 1980			5
White KT et al. ¹⁶² 1981			7
Chan RC and Steinbok P 1982 ²⁰			9
Mandell L et al. ⁸⁰ 1986			16
Vecht et al. ¹⁴⁸ 1993	6		10
Wronski M et al. ¹⁶³ 1995			11
Mintz et al. ⁸³ 1996	6,3		5,6

-
- 22
 - 30
 - 102
 - 95
 - 101
 - 141
 - 48
 - 38
 - 164
 - 162
 - 20
 - 80
 - 148
 - 163
 - 83

Nach alleiniger Bestrahlung sind die Überlebenszeiten niedriger als nach Resektion und anschließender Bestrahlung, z. B. Egawa et al.³⁰ 4,2 Monate nach Radiatio und Patchell et al.¹⁰¹ nach Bestrahlung und OP 9,2 Monate. Allerdings fällt auch auf, dass eine alleinige Bestrahlung teilweise zu längeren Überlebenszeiten führte als eine alleinige OP: Patchell et al.¹⁰² 22 Monate nach Bestrahlung vs. 8 Monate nach Operation. Bei Mintz et al.⁸³ waren sogar die Überlebenszeiten von Patienten mit alleiniger Bestrahlung geringfügig länger als die von Patienten mit OP und postoperativer Radiatio (6,3 Monate vs. 5,6 Monate). Weitere Informationen sind der Tabelle zu entnehmen.

17. Diskussion und Zusammenfassung:

Ein Vergleich der erfassten Daten und Ergebnisse mit Studien erfolgte bereits in den jeweiligen Abschnitten. Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick der Resultate geben.

Primärtumoren

Von insgesamt 189 Patienten hatten 38 Patienten ein malignes Melanom (ca. 20 %), es folgt das Bronchialkarzinom mit 36 Patienten (ca. 19 %). Das Nierenzellkarzinom steht an 3. Stelle mit 35 Patienten (ca. 18 %), ein Colonkarzinom hatten 32 Patienten (etwa 17 %). Bei 29 Patienten (ca. 15 %) konnte trotz ausgedehnter Diagnostik kein Primarius gefunden werden. 9 Patientinnen hatten ein Mammakarzinom (etwas 5 %). Auffällig war, dass das maligne Melanom an 1. Stelle, Nierenzellkarzinom und colorektales Karzinom bereits an 3. und 4. Stelle stehen. Im Vergleich zu anderen Studien lassen sich vergleichbare Zahlen ermitteln: 30, 8 –67 % Bronchialkarzinom, 9,2-33 % Mammakarzinom, 3-13,1 % malignes Melanom, 2,4-6 % colorektales Karzinom, unbekannter Primärtumor 3-15 % (Cairncross et al.²², Smalley et al.¹³⁴, Haie-Meder et al.⁴⁹, Nieder et al.⁸⁹) und Nierenzellkarzinom 6-10 % (Jellinger et al.⁶²). Auffällig sind die hohen Zahlen von Melanom, Nierenzellkarzinom und colorektalem Karzinom. Dies ist möglicherweise durch eine steigende Inzidenz der jeweiligen Tumorarten und regionale Unterschiede zu erklären.

Durchschnittsalter der Patienten

Das Durchschnittsalter von allen 189 Patienten betrug 58,57 Jahre, das mediane Alter liegt in anderen Studien bei etwa 55 Jahren. Ein Alter unter 60 Jahren wird als prognostisch günstig beschrieben (z. B. Kortmann et al.⁷⁰).

Verteilung nach Geschlechtern

Von 189 Patienten mit Hirnmetastasen waren 110 Patienten männlich und 79 Patienten weiblich. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,39:1. Patchell et al.¹⁰¹

30
101
102
83
22
134
49
89
62
70
101

fanden z. B. ein Verhältnis von 2,3:1, Noordijk et al.⁹⁵ beschrieben ein Verhältnis von 1,1:1. In den meisten Studien überwiegt die Anzahl der männlichen Patienten. Durchschnittlich wird ein Verhältnis von etwa 1,5:1 gefunden. Das Geschlecht stellt in der Regel keinen wesentlichen prognostischen Faktor für die Überlebenszeit dar.

Symptomhäufigkeiten

Als häufigstes Symptom wurden im Hamburger Patientengut fokal-neurologische Ausfälle gefunden (133 Patienten), 50 % hatten Kopfschmerzen, 40,21 % der Patienten hatten Gangstörungen, 38,10 % der Patienten hatten einen auffälligen psychischen Befund. Sprach- sowie Sprechstörungen bestanden bei 31,75 %, Sehstörungen traten bei 29,10 % auf. 27,51 % der Patienten hatten cerebrale Krampfanfälle. Cephalgien sind ein sehr häufiges Symptom bei Patienten mit Hirnmetastasen, Schirmer et al.¹²¹ beschreiben 56,2 %, bei Gamache et al.⁴⁶ waren es 70 %. Die Art der Kopfschmerzen (Ausbrechen am Morgen, Verschwinden nach dem Aufstehen) gibt einen Hinweis auf einen erhöhten intracraniellen Druck. Gleichgewichtsstörungen wurden in 13-20 % der Fälle gefunden, ein Psychosyndrom hatten 13,5-50 %. Sprachstörungen hatten 10-17 %, symptomatische Krampfanfälle traten bei 11,4-30 % auf. (Störtebecker et al.¹⁴¹, Chan et al.²⁴, Posner et al.¹⁰⁶).

Singuläre und multiple Metastasen

Von 189 Patienten hatten 141 Patienten singuläre Hirnmetastasen (74,60 %), 57 Patienten hatten multiple Metastasen (30,16 %). Winston et al.¹⁶⁴ fanden 92,4 % solitäre Metastasen, 7,6 % waren multiple Hirnmetastasen. Nakagawa et al.⁸⁸ beschrieben 64 % solitäre Metastasierung, 36 % waren multiple Metastasen. Bei Routh et al.¹¹⁶ waren 53,3 % der Hirnmetastasen multipel, 40,6 % waren solitär. Solitäre Hirnmetastasen wurden, je nach Studie, in 40 bis 92 % der Fälle gefunden.

Lokalisationen

Die häufigsten Lokalisationen waren frontal (55 Hirnmetastasen, ca. 20 %) , cerebellär (54, etwa 20 %), occipital (37, ca. 13 %), parietal (33, ca. 12 %) und temporal (29, ca. 11 %). Frontale Hirnmetastasen sind auch in anderen Studien sehr häufig: 50 % bei Simionescu et al.¹³² bzw. 30 % in Chan et al.²⁴ Cerebelläre Metastasen lagen in 8-19 % vor (im Vergleich zu 20 % in dieser Sammlung), temporale Hirnmetastasen wurden bei 9-14 % der Patienten beschrieben. Dies lässt sich gut mit 11 % in dieser Arbeit vergleichen. Parietale Metastasen hatten 14-33 %, Metastasen occipitaler Lokalisation lagen bei 3-14 % vor. (Haar et al.⁴⁸, Vieth et al.¹⁵⁵, Yardeni et al.¹⁶⁸).

95

121

46

141

24

106

164

88

116

132

24

48

155

168

Diagnostik

147 der Patienten (77,78 %) erhielten ein MRT des Neurocraniums, ein CCT wurde bei 119 Patienten durchgeführt. 81 Patienten bekamen jeweils ein MRT und ein CCT, eine stereotaktische Biopsie wurde bei 7 Patienten durchgeführt. Das MRT ist die bildgebende Diagnostik der Wahl, ein CCT sollte nur angefertigt werden, wenn kein MRT zur Verfügung steht. Das MRT ist insbesondere bei einer multiplen cerebralen Metastasierung überlegen, im CCT kann man Hirnmetastasen häufig erst nach Kontrastmittelgabe erkennen. In den gängigen Studien erhielten die meisten Patienten ein MRT des Neurocraniums.

Latenzintervall

Das Latenzintervall (Erstdiagnose Primärtumor bis Erstmanifestation Hirnmetastase) betrug durchschnittlich 28,73 Monate (2 Jahre und 4 Monate). Beim malignen Melanom waren es 56,5 Monate, es folgen Nierenzellkarzinom mit 41,43 Monaten und colorektales Karzinom mit 30,03 Monaten sowie Mammakarzinom mit 17,89 Monaten. Das Latenzintervall beim Bronchialkarzinom betrug das Latenzintervall 3,86 Monate. Schabet et al.¹²⁰ fanden ähnliche Daten: Bronchialkarzinom – 1,6 Monate, colorektales Karzinom – 22 Monate, Mammakarzinom – 23 Monate, malignes Melanom – 36 Monate, Nierenzellkarzinom – 39 Monate.

Status der Tumorerkrankung

Bei 90 Patienten der Patienten (47,62 %) lag eine Fernmetastasierung in andere Organe vor, am häufigsten waren Lungenmetastasen (46 Patienten), Leber- (26 Patienten) und Knochenmetastasen (17 Patienten). Hamann et al.⁵⁰ beschrieben 49 % Fernmetastasierung, Winston et al.¹⁶⁴ gaben 41 % an.

Therapie

83 von 189 Patienten wurden operiert, 37 Patienten erhielten eine postoperative Ganzhirnbestrahlung. 9 Patienten bekamen eine Chemotherapie aufgrund der Hirnmetastasierung. Steroide erhielten 182 Patienten, Antikonvulsiva bekamen 135 Patienten. Die operative Entfernung von Hirnmetastasen hat einen großen Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen. Zwei von drei Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Überlebenszeit überlegen ist (Patchell et al.¹⁰¹, Vecht et al.¹⁵³). Eine 3. Studie konnte den Wert der Operation nicht bestätigen (Mintz et al.⁸⁴). Desweiteren wird in anderen retrospektiven Studien von einer günstigeren Prognose berichtet. Bei u. a. einem guten Allgemeinzustand sowie einer stabilen systemischen malignen Grunderkrankung sollte eine OP in Betracht gezogen werden. Cortison wird generell bei perifokalem Ödem gegeben, insbesondere vor geplanter Operation. Antikonvulsiva werden nach symptomatischen Anfällen verordnet, als Prophylaxe kommen sie präoperativ zum Einsatz.

120

50

164

101

153

84

Rezidive und Progress

33 Patienten von 189 Patienten bekamen im Verlauf ein Rezidiv (17,46 %). Bei 12 Patienten wurde ein Progress beschrieben. 31-48 % der Patienten entwickeln nach einer Resektion von Hirnmetastasen im Verlauf cerebrale Rezidive (Sundaresan et al.¹⁴³, Burt et al.¹⁹, Bindal et al.¹² Sawaya et al.¹¹⁹). D. h. die Ergebnisse dieser Arbeit sind als eher niedrig zu beschreiben, dies könnte z. B. dadurch erklärt werden, dass von vielen Patienten keine Daten über den Verlauf vorlagen. In einer Studie von Galicich et al.³⁸ entwickelten 11 % der Patienten Rezidive (ursprüngliche Lokalisation), 10 % hatten zusätzliche Metastasen an neuen Lokalisationen.

Operationsmortalität

11 Patienten (6,01 %) verstarben postoperativ während des stationären Aufenthaltes, z. B. Patchell et al.¹⁰¹ beschrieben 1990 eine Operationsmortalität von 4 %, bei Wronski et al.¹⁶⁶ waren es 3 %.

18. Schlussbetrachtung:

- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren (mit Ausnahme kleinzelliger Bronchialkarzinome) sollten bei guter Prognose operiert werden.
- Die Radiochirurgie ist für viele Patienten eine sinnvolle Alternative zur Operation.
- Die Ganzhirnbestrahlung ist insbesondere bei multipler Hirnmetastasierung eine wirksame palliative Therapiemaßnahme.
- Bei der Therapieauswahl (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, Chemotherapie) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren (Alter, Karnofsky-Index, extrazerebrale Tumormanifestationen) berücksichtigt werden.

Mehr als 20% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und Mamma- und Nierenzellkarzinom sind am häufigsten betroffen. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist allgemein für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom ist in 15-20% Primärtumor bei Hirnmetastasierung, gastrointestinale Tumoren, Melanom und urogenitale Tumoren in ca. 5-10% und unbekannte Primärtumoren in 10%. Die Ergebnisse dieser Arbeit weichen hier ab, am häufigsten war das maligne Melanom (20,11 %), es folgen Bronchialkarzinom (19,05 %), Nierenzellkarzinom (17,99 %), colorektales Karzinom (16,93 %), unbekannter Primärtumor (15,34 %) und Mammakarzinom (4,76 %).

Hirnmetastasen lösen z. B. folgende Symptome aus:

- Kopfschmerz,
- Hemiparese,
- organisches Psychosyndrom,
- Krampfanfälle,
- Hirnnervenpareesen oder Hirndruckzeichen.

143

19

12

119

38

101

166

In dieser Untersuchung waren die häufigsten Symptome allgemein neurologische Ausfälle (70,37 %), Kopfschmerzen hatten 49,21 %, 40,21 % hatten Gangstörungen. Bei etwa der Hälfte der Patienten liegt nach klinischen und bildmorphologischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Autopsisch liegen bei 75% der Patienten multiple Hirnmetastasen vor. Singuläre Hirnmetastasen hatten im Hamburger Patientengut 141 Patienten (74,60 %), multiple Hirnmetastasierung lag bei 48 Patienten (25,40 %) vor. D. h. in dieser Analyse lagen mehr singuläre Hirnmetastasen vor als allgemein beschrieben. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel ist die wichtigste diagnostische Maßnahme. 147 Patienten haben in dieser Studie ein MRT des Neurocraniums erhalten (77,78 %). Ob die histologische Sicherung der Diagnose angestrebt wird, hängt von Gesamtsituation und Therapieplan ab (s. u.). Bei unbekanntem Primärtumor ist die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose in aller Regel indiziert.

Faktoren für ein längeres Überleben sind:

- langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen,
- supratentorielle Tumorlokalisation,
- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder Beherrschbarkeit der Grunderkrankung,
- Primärtumor (Keimzelltumor, Mammakarzinom),
- singuläre Hirnmetastase,
- hoher Karnofsky-Index,
- niedriges Lebensalter.

Die Prognose ist mit einer medianen Überlebenszeit von 3-6 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate um 10 % schlecht. Einzelne Patienten überleben 5 Jahre rezidivfrei (Staab u. Krauseneck¹⁴⁰, Grisold et al.⁴¹, Weller et al.¹⁵⁷).

Therapie

Das mittlere Überleben beträgt einen Monat ohne Therapie und zwei Monate bei symptomatischer Behandlung mit Steroiden. In dieser Studie erhielten 182 Patienten Steroide (96,30 %). Die Strahlentherapie führt bei ca. 70 % der Patienten zu einer Verbesserung des Zustandes und verlängert das mediane Überleben auf 3-6 Monate. Das mediane Überleben verbessert sich bei Resektion singulärer Hirnmetastasen und nachfolgender Bestrahlung auf bis zu 21 Monate. 39 Patienten (20,63 %) des Hamburger Patientengutes unterzogen sich einer Bestrahlung. Allerdings ist zu beachten, dass das Überleben nicht nur durch die Therapie der Hirnmetastasen beeinflusst wird, weil mindestens 50 % der Patienten nicht an den Hirnmetastasen, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression versterben.

Operation

Die Operation hat einen großen Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen. 183 Patienten unterzogen sich in dieser Datensammlung einer Resektion der Hirnmetastasen. Zwei von drei Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Überlebenszeit überlegen ist (Patchell

140

41

157

et al.¹⁰², Vecht et al.¹⁵³). Eine 3. Studie konnte den Wert der Operation nicht bestätigen (Mintz et al.⁸⁴). Weitere retrospektive Studien sprechen jedoch ebenfalls für die Resektion von Hirnmetastasen. Eine OP sollte in Betracht gezogen werden, wenn folgende Punkte zutreffen:

- guter Allgemeinzustand,
- singuläre oder solitäre Metastase,
- geringe neurologische Ausfälle,
- keine oder stabile maligne Grunderkrankung,
- strahlenresistenter Tumor,
- unbekannter Primärtumor,
- kalkulierbares OP-Risiko, d.h. keine größeren neurologischen Defizite zu erwarten,
- neuroradiologisch unklare cerebrale Raumforderung,
- operativ gut zugängliche Hirnmetastase.

Bei Patienten mit multipler Hirnmetastasierung (2-3 Metastasen) kann eine Operation möglich sein, wenn die Läsionen gut zugänglich sind. Bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom oder Lymphom sollte keine Resektion durchgeführt werden, weil diese Tumoren in der Regel strahlen- und chemosensitiv sind und zu disseminierter Aussaat neigen.

Fraktionierte Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine wichtige Maßnahme bei Patienten mit Hirnmetastasen. 39 Patienten erhielten in dieser Studie eine Ganzhirnbestrahlung (20,63 %). Die Strahlensensitivität der Hirnmetastasen entspricht der des Primärtumors. Sie wird als Primärtherapie vor allem bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen sowie adjuvant nach der Resektion einzelner Metastasen eingesetzt (Grisold et al.⁴¹, Weller et al.¹⁵⁷). In der adjuvanten Indikation verbessert sie die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, ohne das mediane Überleben zu beeinflussen (Patchell et al.¹⁰²). Nach Operation von singulären bzw. solitären Hirnmetastasen ist die Indikation für eine anschließende Bestrahlung nicht eindeutig zu stellen, da auch die Neurotoxizität der Radiatio zu bedenken ist. Höhere Dosierungen werden vor allem bei strahlenresistenten Tumoren verabreicht. Die Bestrahlung mit 30-36 Gy z. B. in 3 Gy-Einzelfraktionen bei 4 Fraktionen pro Woche ist ein verbreitetes Verfahren. Höhere Einzelfraktionen sind wegen des Risikos der Neurotoxizität nicht zu empfehlen. Für Patienten mit einzelnen, nicht operablen Hirnmetastasen wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit durch radiochirurgische Boost-Behandlung im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung nachgewiesen (Andrews et al.¹). Kriterien für die primäre Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung sind somit:

- multiple Hirnmetastasen,
- solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität,
- progrediente extrazerebrale Tumormanifestationen (Lebenserwartung > 3 Monate),
- kleinzelliges Bronchialkarzinom, Lymphom.

102

153

84

41

157

102

1

Als Prophylaxe wird die Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom eingesetzt. Die Überlebenszeit verbessert sich durch diese Therapie nicht wesentlich, aber sie kann die Inzidenz weiterer Hirnmetastasierung senken.

Radiochirurgie

Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) mittels Linearbeschleuniger oder Gamma knife wird zunehmend bei der Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt. 2 Patienten (1,06 %) erhielten beim Hamburger Patientengut eine radiochirurgische Therapie. Sie ist eine Alternative zur neurochirurgischen Resektion und wirkt sowohl bei radiosensitiven als auch bei radioresistenten Tumoren. Die maximal tolerierten Dosen bei Einzeitbestrahlung liegen bei 24 Gy, 18 Gy und 15 Gy bei Läsionen mit einer Größe von jeweils weniger als 20 mm, 21-30 mm und 31-40 mm (Shaw et al.¹³⁰). Vorteile der Radiochirurgie im Vergleich zur offenen Operation sind kurzer Krankenhausaufenthalt und Fehlen operativer Morbidität und Mortalität. Die lokalen Kontrollraten liegen im Bereich von 73-94% (Weller et al.¹⁵⁷). Ein randomisierter Vergleich von Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung, verglichen mit Ganzhirnbestrahlung allein, zeigte, dass das Ansprechen auf Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen kürzer andauerte und dass die lokale Kontrolle bei zusätzlicher Radiochirurgie besser war (Kondziolka et al.⁶⁹). Zudem erwies sich ein radiochirurgischer Boost im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit einzelnen Metastasen als wirksam im Sinne der Verlängerung der Überlebenszeit (Andrews et al.¹). Die Praxis, im Rahmen der Primärtherapie grundsätzlich eine Ganzhirnbestrahlung an die Radiochirurgie anzuschließen, wird zunehmend in Frage gestellt. Wie für die Komplettresektion zerebraler Metastasen steht auch hier die Beantwortung der Frage an, ob die Ganzhirnbestrahlung ohne Einbußen an Überlebenszeit bis zur Progression aufgeschoben werden kann.

Chemotherapie

Chemotherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle, u. a. weil viele zerebral metastasierende Tumoren nicht sonderlich chemosensibel sind (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren, maligne Melanome, nicht kleinzellige Bronchialkarzinome). In dieser Arbeit erhielten 9 Patienten eine Chemotherapie. Die Ansprechrate bei der Chemotherapie von Hirnmetastasen entspricht weitgehend der Ansprechrate anderer Organmetastasen und liegt beim Mammakarzinom bei etwa 50%. Die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid führte zu einer deutlichen Erhöhung der Ansprechrate von 67% mit alleiniger Strahlentherapie auf 96% sowie auch zu einer Verbesserung des Neurostatus, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit (Antonadou et al.²). Topotecan wird bevorzugt bei Bronchialkarzinomen eingesetzt (Wong u. Berkenblit¹⁶⁵). Chemotherapie vor Strahlentherapie wird meist im Rahmen von Studien evaluiert. Außerhalb kontrollierter Studien wird Chemotherapie vor allem bei Progression nach Strahlentherapie eingesetzt (Lesser et al.⁷⁵).

130

157

69

1

2

165

75

Metastasenbehandlung bei Progression oder Rezidiv nach Primärtherapie

Bei Progression oder Rezidiv nach Primärtherapie kann die erneute Resektion in Frage kommen, z. B. bei radioresistenten Tumoren (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren). Insbesondere bei multiplen Hirnmetastasen ist eine Ganzhirnbestrahlung durchzuführen, auch eine radiochirurgische Therapie ist möglich. Ebenso ist eine Chemotherapie in Betracht zu ziehen.

Ergänzende medikamentöse Therapie

Die wichtigsten symptomatischen Behandlungsmaßnahmen zielen auf die Kontrolle des erhöhten intrakraniellen Drucks durch Kortikosteroide sowie die Kontrolle epileptischer Anfälle durch Antikonvulsiva ab. Kortikosteroide sollten in moderater Dosis (ca. 4-8 mg Dexamethason oder 25-50 mg Prednisolon; nach der Regel so viel wie nötig, so wenig wie möglich) eingesetzt. Die Dosis kann bei Bedarf gesteigert und bei erfolgreicher Behandlung ausgeschlichen werden (Vecht et al.¹⁵³). 182 Patienten bekamen Steroide (96,30 %). Patienten mit symptomatischen Krampfanfällen sollten mit Antikonvulsiva behandelt werden. Bei Anfallsfreiheit über mehrere Monate und Kontrolle der Metastasen durch die Therapie kann ausschleichendes Absetzen erfolgen, sofern keine besondere Gefährdung der Patienten durch Krampfanfälle vorliegt, z. B. multiple Knochenmetastasen. Prophylaktische Antikonvulsivagabe wird befürwortet, wenn ein neurochirurgischer Eingriff geplant ist. 135 Patienten aus dem Hamburger Patientenkollektiv nahmen eine antikonvulsive Medikation ein. Da Krampfanfälle bei erhöhtem intrakraniellen Druck lebensgefährlich sein können, kann die prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva während der ersten Wochen der Strahlentherapie auch bei Patienten mit multiplen großen Metastasen in Betracht gezogen werden. Die generelle Behandlung aller Patienten mit Hirnmetastasen mit Antikonvulsiva wird jedoch nicht empfohlen. Phenytoin, Valproinsäure und Carbamazepin sind bei symptomatischer Epilepsie gleichwertig. Alle genannten Pharmaka, vor allem Phenytoin, haben den Nachteil von Interaktionen mit anderen Pharmaka, z. B. während der Chemotherapie. Neuere Antikonvulsiva wie Gabapentin, Levetiracetam und Lamotrigin finden deshalb in der Behandlung symptomatischer Epilepsien bei Hirntumorpatienten zunehmend Verwendung.

Nachsorge

Etwa alle 3 Monate sollte eine bildmorphologische Kontrolluntersuchung (MRT, CCT) durchgeführt werden, die Indikation für eine Steroid- bzw. eine Antikonvulsivatherapie ist regelmäßig zu prüfen.

Die steigende Inzidenz für Hirnmetastasen ist in erster Linie dadurch zu erklären, dass sich diagnostische Möglichkeiten (MRT) und Therapieformen der systemischen malignen Grunderkrankung verbessert haben. Durch neue Therapieansätze ist ein längeres Gesamtüberleben der Patienten möglich, so dass sich eine intracerebrale Metastasierung im Verlauf entwickeln kann. Hirnmetastasen stellen trotz aller Fortschritte ein therapeutisches und oft auch diagnostisches Problem dar. Wünschenswert wären weitere Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Insbesondere prospektive Studien sind notwendig, da retrospektive Arbeiten nur eine eingeschränkte Gültigkeit haben können.

LITERATURVERZEICHNIS

1. D. W. Andrews, C. B. Scott (2004): Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial; *Lancet*; 363:1665-1672
2. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, Throuvalas N. (2002): Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases; *J Clin Oncol*;20:3644-50
3. Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato (2003): Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 56: 793-800
4. D. Bafaloukos, H. Gogas (2004): The treatment of brain metastases in melanoma patients; *Cancer Treatment Reviews*; 30:515-520
5. F. G. Barker (2005): Surgical and radiosurgical management of brain metastases; *Surg Clin N Am*; 85:329-345
6. S. Bartelt, J. Lutterbach (2003): Brain metastases in patients with cancer of unknown primary; *Journal of Neuro-Oncology*; 64:249-253
7. A. Behin, K. Hoang-Xuan (2003): Primary brain tumors in adults; *Lancet*; 361:323-331
8. Belohlavek O, Simonova G (2003): Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;30(1):96-100
9. Bentson JR, Steckel RJ, Kagan AR (1988): Diagnostic imaging in clinical cancer management: brain metastases. *Invest Radiol.*;23(5):335-41
10. Berlit P, Ganshirt H. (1985): Metastases to the nervous system; *Nervenarzt*;56(8):410-6
11. A. Bezjak, J. Adam (2002): Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases; *European Journal of Cancer*; 38:487-496
12. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. (1993): Surgical treatment of multiple brain metastases; *J Neurosurg*;79(2):210-6
13. Binder D, Temmesfeld-Wollbrück B, Wurm R et al. (2006): Hirnmetastasen beim Lungenkarzinom. *Dtsch Med Wochenschr*; 131:165-171
14. Black, P., E. Alexander III, J. S. Loeffler: In Salzman, M. (1996): *Resendt Current Techniques in Neurosurgery; Second Edition Current Medicin*, Philadelphia
15. Black PM, Johnson MD (2004): Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status; *Journal of Neuro-Oncology*; 69: 119-124
16. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G et al. (1998): Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1; *Journal of Neuro-Oncology* ; 40: 227-231
17. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. (1980): The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 6(1):1-9
18. Bonnette P, Puyo P et al. (2001): Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*; 119: 1469-1475
19. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH (1992): Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*;103(3):399-410
20. Chan RC, Steinbok P (1982): Solitary cerebral metastasis: the effect of craniotomy on the quality and the duration of survival. *Neurosurgery*;11(2):254-7
21. E. L. Chang, S. J. Hassenbusch (2003): The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases; *Neurosurgery* 53: 272-281
22. Cairncross JG, Chernik NL, Kim JH, Posner JB. (1979): Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. *Neurology*;29(9 Pt 1):1195-202
23. Ceresoli GL, Cappuzzo F et al.(2004): Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Annals of oncology*; 15: 1042-1047
24. Chan PYM, Byfield JE, Campbell T (1980): Combined chemotherapy and irradiation of brain metastases from lung cancer.
25. Coia LR, Aaronson N (1992): A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;23(1):223-7

LITERATURVERZEICHNIS

26. R. Datta, A. Jawahar (2004): Survival in relation to radiotherapeutic modality for brain metastasis; *Am J Clin Oncol*; 27:420-424
27. C. Delonge, J. M. Gilsbach, M. J. Eble (2001): Untersuchungen zur Prognose von Patienten mit operierten Hirnmetastasen. Med. Dissertation. Techn. Hochschule Aachen
28. De Angelis LM (1989): Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*; 39: 789-796
29. J. G. Douglas, K. Margolin (2002): The treatment of brain metastases from malignant melanoma; *Seminars in Oncology*; 5: 518-524
30. Egawa S, Tukiyaama I, Akine Y, Kajiuura Y, Yanagawa S, Watai K, Nomura K.(1986): Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;12:1621-5
31. Eichler AF, Loeffler JS (2007): Multidisciplinary management of brain metastases. *The Oncologist*; 7:884-898
32. Engenhardt R, Wowra B (1992): Stereotactic convergent-beam irradiation: its current prospects based on clinical results; *Strahlenther Onkol*;168:245-59
33. N. J. Espat, M. Bilsky (2002): Soft tissue sarcoma brain metastases; *Cancer*; 94: 2706-2711
34. K. M. Fife, M. H. Colman (2004): Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases; *J Clin Oncol* 22:1293-1300
35. J. Furák, I. Troján (2003): Development of brain metastasis 5 years before appearance of the primary lung cancer: „Messenger metachronous metastasis“; *Ann Thorac Surg*; 75:1016-1017
36. Gao Depei, Ding Yingying et al. (2004): Comparative study of CT images of cerebral metastasis from pulmonary squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*; 1:34-36
37. Galicich JH, Sundaresan N, Thaler HAT (1980):Surgical treatment of single brain metastasis. Evaluation of results by CT-scanning. *J Neurosurg*; 53:63-7
38. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. (1986): Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol*; 4:68-73
39. Giordana MT, Cordera S, Boghi A (2001): Cerebral metastases as first symptom of cancer. *Journal of Neuro-Oncology*; 50: 265-273
40. Grisold W. (2000): From the Austrian Society of Neurology and Psychiatry to the Austrian Society of Neurology. *Neurologia*;15:401-2
41. Graus F, Rogers LR, Posner JB. (1985): Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*;64:16-35
42. I. Greger, Th. Schnabel (2000): Hypofraktionierte versus konventionell fraktionierte Radiotherapie von Hirnmetastasen solider Tumoren – ein Vergleich. Med. Dissertation. Universität Düsseldorf
43. A. L. Grusu et al. (2001): Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa, Tumorzentrum München
44. I. T. Gavrilovic, J. B. Posner (2005): Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology; *Journal of Neuro-Oncology*; 75:5-14
45. Gamache FW, Posner JB, Patterson RH (1982): Metastatic brain tumors; *Neurol Surgery*; 4:2782-2898
46. Gundling F, Fuchs M, Schepp W (2005): Hirnmetastasen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr*; 130: 2384-2388
47. Haar F, Patterson RH Jr. (1972): Surgical for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer*; 30(5):1241-5
48. Haie-Meder C. (1993):Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases; *Radiother Oncol*; 26:111-6
49. Hamann G, Meier T, Schimrigk K. (1993): Brain metastases as an initial manifestation of tumor disease; *Nervenarzt*; 64:104-7
50. Hartmann M, Sartor K (2006): Neuroradiologische Diagnostik bei Hirnmetastasen. *Onkologe*; 6: 930-938
51. T. Hasegawa (2003): Brain metastases treated with radiosurgery alone: An alternative to whole brain radiotherapy?; *Neurosurgery*; 52:1318-1326
52. Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, Leonard CE, Lillehei KO, Kinzie JJ (1993): Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol.*;11:369-73

LITERATURVERZEICHNIS

54. Hazuka MB, Kinzie JJ. (1988): Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;15:433-7
55. Ho, K. L. (1979): Sarcoma metastatic to the central nervous system. *Neurosurg.*; 5; 44-48
56. Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. (1990) : The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;19:111-5
57. W.-J. Hwu, J. Raizer (2001): Treatment of metastatic melanoma in the brain with temozolomide and thalidomide; *Lancet Oncol*; 2:634-635
58. Yohei Iguchi, Kazuo Mano et al.(2007): Miliary brain metastases from adenocarcinoma of the lung: MR imaging findings with clinical and post-mortem histopathologic correlation. *Neuroradiology*; 49: 35-39
59. Atsuko Ishida, Koji Kanoh et al. (2004): Gefitinib as a first line of therapy in non-small cell lung cancer with brain metastases. *Internal Medicine*; 8: 718-720
60. Jänisch, W., H. Unger, A. Petermann (1996): Über die Häufigkeit von Metastasen im Zentralnervensystem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*;189:79-86
61. A. Jawahar, R. E. Matthew (2004): Gamma knife surgery in the management of tumor control, and freedom from new brain metastasis; *J. Neurosurg*; 100: 842-847
62. K. Jellinger (1984): Häufigkeit und Charakteristik der cerebralen Karzinom-Metastasen; Hirnmetastasen – Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Zuckschwerdt, München, Jena, Wien
63. Johnson JD, Young B. (1996): Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.*; 7:337-44
64. E. CA Kaal, C. GJH Niel (2005): Therapeutic management of brain metastasis; *Lancet Neurol*; 4:289-298
65. E. CA Kaal, M. J. B. Taphoorn (2005): Symptomatic management and imaging of brain metastases; *Journal of Neuro-Oncology*; 75:15-20
66. Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K, Yung WK, Mercier R, Dakhil S, Jaeckle KA, Levin VA. (1997):TPDC-FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. *J Clin Oncol.*;15:1063-70
67. T. Kimura, K. Sako (2003): Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: Value of proton magnetic resonance spectroscopy; *Acta Neurochir*; 145:557-564
68. Komaki et al. (1996):Apoptosis and mitosis as prognostic factors in pathologically staged N1 nonsmall cell lung cancer; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 36:601-5
69. D. Kondziolka, J. J. Martin (2005): Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases; *Cancer*; 104:2784-2791
70. Kortmann RD, Hess CF, Jany R, Bamberg M. (1994): Repeated CT examinations in limited volume irradiation of brain tumors: quantitative analysis of individualized (CT-based) treatment plans. *Radiother Oncol.*;30:171-174
71. Krauseneck P. (1998): Clinical relevance and current problems of neoplastic meningiosis. Department of Neurology, Nervenklinik Bamberg, Germany. *J Neurooncol.*;38:93-5
72. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. (1980): Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer*; 46:2587-9
73. Law A, Karp DD et al. (2001): Emergence of increased cerebral metastasis after high-dose preoperative radiotherapy with chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*; 92: 160-164
74. Dae Ho Lee, Ji-Youn Han et al. (2005): Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers. *Clinical Cancer Research*; 11:3032-3037
75. Lesser GJ. (1996): Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors. *Neurosurg Clin N Am.*;7:527-36
76. N. U. Lin, J. R. Bellon (2004): CNS metastases in breast cancer; *J Clin Oncol*; 22:3608-3617
77. Weixin Lu, Jindong Su (2003): Active specific immunotherapy against occult brain metastasis; *Cancer Research*; 63:1345-1350
78. J. Lutterbach, D. Cyron (2003): Radiosurgery followed by planned observation in patients with one or three brain metastases; *Neurosurgery*; 52:1066-1074

LITERATURVERZEICHNIS

79. J. Lutterbach, S. Bartelt (2002): Long-term survival in patients with brain metastases; *J Cancer Res Clin Oncol*; 128:417-425
80. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, Sundaresan N, Nori D, Kim JH, Martini N, Fuks Z. (1986): The treatment of single brain metastasis from non-oat cellung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer*;58:641-9
81. McCann WP, Weir BK, Elvidge (1968): Long-term survival after removal of metastatic malignant melanoma of the brain. Report of two cases. *J Neurosurg*;28:483-7
82. McNeil C. (2000): Micrometastases matter in new melanoma staging system. *J Natl Cancer Inst.*;92:1370-1
83. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. (1996): A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*;78:1470-6
84. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. (2007): Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol.*;14:131-43
85. A. Modha, S. R. Shepard (2005): Surgery of brain metastases – Is there still a place for it?; *Journal of Neuro-Oncology*; 75:21-29
86. M. Morche, J. C. Tonn (1997): Hirnmetastasen unbekanntem Ursprungs – Diagnostische Vorgehensweise zur Lokalisation des Primärtumors. Med. Dissertation. Universität Würzburg
87. SL Morris, SH Low (2004): A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma; *British Journal of Cancer*; 91:829-833
88. Nakagawa H, Miyawaki Y, Fujita T, Kubo S, Tokiyoshi K, Tsuruzono K, Kodama K, Higashiyama M, Doi O, Hayakawa T. (1994): Surgical treatment of brain metastases of lung cancer: retrospective analysis of 89 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 57:950-6
89. Nieder C, Niewald M, Hagen T. (1995): Brain metastases of bronchial and breast carcinoma. Differences in metastatic behavior and prognosis; *Radiologe*; 35:816-21
90. Nieder C, Astner ST et al. (2007): The role of postoperative radiotherapy after resection of a single brain metastasis. *Strahlenther Onkol.*;10:576-580
91. Nieder C, Niewald M, Schnabel K (1994): The radiotherapy of brain metastases in bronchial carcinoma. *Strahlenther Onkol.*;170:335-41
92. Y. Niibe, K. Karasawa (2004): Ten-year disease-free survival of a small cell lung cancer patient with brain metastasis treated with chemoradiotherapy; *Anticancer Research*: 24:2097-2100
93. Nisce LZ, Hilaris BS, Chu FC. (1971): A review of experience with irradiation of brain metastasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.*; 111:329-33
94. Nomura K. (1986): Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;12:1621-5
95. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. (1994): The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;29:711-7
96. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. (1994) : The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;29:711-7
97. B. P. O'Neill, N. J. Iturria (2003): A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*;5:1169-1176
98. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA (1996): Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.*;78:1781-8
99. Oldfield EH, Ram Z, Chiang Y, Blaese RM. (1995): Intrathecal gene therapy for the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. GT1 0108. A phase I/II study. *Hum Gene Ther.*;6:55-85
100. Order SE, Hellman S, Von Essen CF, Kligerman MM. (1968): Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. *Radiology*;91:149-53

LITERATURVERZEICHNIS

101. R. A. Patchell, P. A. Tibbs (1990): A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain; *New England Journal of Medicine*; 322:494-500
102. Patchell RA, Cirrincione C, Thaler HT, Galicich JH, Kim JH, Posner JB. (1986): Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology*; 36:447-53
103. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. (1998): Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*;280:1485-9
104. B. E. Pollock, P. D. Brown (2003): Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease; *Journal of Neuro-Oncology*; 61:73-80
105. K. S. Polyzoidis, G. Miliaras (2005): Brain metastasis of unknown primary: A diagnostic and therapeutic dilemma; *Cancer Treatment Reviews*; 31:247-255
106. Posner JB. (1992): Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)*;148: 477-87
107. Posner JB, Chernik NL (1978): Intracranial metastases form systemic cancer. *Adv. Neurol.*; 19: 575-587
108. A. E. Radbill, J. F. Fiveash (2004): Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery; *Cancer*; 101:825-833
109. A. E. Radbill et al. (2004): Initial treatment of melanoma brain metastase using gamma knife radiosurgery, *American cancer society*; 101:825-33
110. Ransohoff J. (1975): Surgical management of metastatic tumors. *Semin Oncol.*; 2:21-7
111. Raskind R, Weiss SR, Manning JJ, Wermuth RE. (1971): Survival after surgical excision of single metastatic brain tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.*;111:323-8
112. W. F. Regine, J. L. Huhn (2002): Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: Results and implications; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; 2:333-338
113. Reulen HJ, Spuler A (1995), Therapie von Hirnmetastasen aus neurochirurgischer Sicht, *Münch Med Wschr*; 137:477-482
114. Rosenberg GA, LH Wolfson: Disorders of cerebrospinal fluid circulation; *The clinical neurosciences, Vol. 1, Churchill Livingstone, New York 1983: 285-300*
115. F. Roser, S. K. Rosahl (2002): Single cerebral metastasis 3 and 19 years after primary renal cell carcinoma: Case report and review of the literature; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:257-258
116. Routh A, Khansur T, Hickman BT, Bass D (1994): Management of brain metastases: past, present, and future. *South Med J.*;87:1218-26
117. Ryan GF, Ball DL, Smith JG. (1995): Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;31:273-8
118. A. E. Sahmoun, L. D. Case (2005): Anatomical distribution of small cell lung cancer: Effects of lobe and gender on brain metastasis and survival; *Anticancer Research*; 25:1101-1108
119. Sawaya R, Ligon BL, Bindal RK (1994).: Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol.*;1:169-78
120. Schabet M, Bamberg M, Dichgans J. (1992):Diagnosis and therapy of meningosis neoplastica; *Nervenarzt.*;63:317-27
121. Schirmer M (1988):Brain tumors.*Dtsch Krankenpflegez.*;41:106-16
122. Schirmer M. (1988): The development of neurosurgery. *Dtsch Krankenpflegez.*;41:86-7
123. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. (1975): Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology*;25:705-12
124. U. D. Schmid, H. P. Honegger, R. Pescia (2002):Chirurgie der Hirnmetastasen; *Schweiz Med Forum*; 50:1187-1194
125. L. J. Schouten, J. Rutten (2002): Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, an lung and melanoma; *Cancer*; 94:2698-2705

LITERATURVERZEICHNIS

126. Schreiber, D., K. Bernstein, R. Warzok (1982): Tumormetastasen im Zentralnervensystem. Eine prospektive Studie. *Zbl. Allg. Pathol. Pathol Anat.*; 126 : 41-52 und 64 – 73
127. U. Selek, E. L. Chang (2004): Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 59:1097-1106
128. M. K. Shehata, B. Young (2004): Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < 2 cm: Implications for SRS dose and whole brain radiation therapy; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*;59: 87-93
129. Shapiro WR (1993): Therapeutic implications of permeation of barriers in neoplasia of the central nervous system. In Felgenhauer K: *CNS barriers and modern CFS diagnostics*. VCH, Weinheim;103-109
130. Shaw EG, Gaspar LE, Gibbs FA, Lewin AA, Wharam MD Jr, Larson D (2000): Multiple brain metastases. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology*; 215:1121-8
131. Shingo Harita, Akifumi Mizuta et al. (2005): Long-term survival following concurrent chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer with concomitant brain metastases only. *Int J Clin Oncol*;10: 63-68
132. Simionescu MD (1960): Metastatic tumors of the brain. A follow-up study of 195 patients with neurosurgical considerations. *J Neurosurg*; 17:361-373
133. K. Slimane, F. Andre (2004): Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer; *Annals of Oncology*; 15:1640-1644
134. Smalley S. R., M. F. Schray (1987); Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; 13:1611-1616
135. Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF (1992): Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg.*;77:531-40
136. R. Soffiatti, A. Costanza (2005): Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases; *Journal of Neuro-Oncology*; 75:31-42
137. R. Soffiatti, R. Rudá (2002): Management of brain metastases; *J Neurol*; 249:1357-1369
138. Sorensen SC, Eagan RT, Scott M. (1984): Meningeal carcinomatosis in patients with primary breast or lung cancer. *Mayo Clin Proc.*;59:91-4
139. O. S. Springer, W. Seeger (1996): Zur neurochirurgischen Behandlung der solitären Hirnmetastasen Freiburg. *Med. Dissertation. Universität Freiburg im Breisgau*
140. H.-J. Staab und P. Krauseneck (1998): *Hirnmetastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung/5. Salzburger Symposium; Thieme-Verlag*
141. Störtebecker TP (1954): Metastatic brain tumors from a neurosurgical point of view: A follow-up study of 158 cases; *J Neurosurgery*; 11:84-111
142. Sturm et al. (1987): Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* ; 13:279-82
143. Sundaresan N, Galicich JH. (1985): Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer*;55:1382-8
144. Sundaresan N, Galicich JH. (1985): Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer*; 55:1382-8
145. S. Taillibert, J.-Y. Delattre (2005): Metastatic tumors of the nervous system; *Journal of Neuro-Oncology*; 75:1-3
146. Tilgner J, Müller K, Ghanem N, Lutterbach J, Vesper J. (2007) : Brain metastases as primary manifestation of a melanocytic malignant peripheral nerve sheath tumor in a 60-year-old man. *BMC Neurol.*;16:7:2
147. Travis WD, Travis LB, Devesa SS (1995): Lung cancer. *Cancer*;75:191-202
148. M. N. Tsao, N. S. Lloyd (2005): Radiotherapeutic management of brain metastases: A systematic review and meta-analysis; *Cancer Treatment Reviews*; 31:256-273
149. Üskent et al. (2003): Survival from the precocious brain metastasis of the colon cancer; *Turkish Journal of Cancer*; 33:154-157
150. M. J. van den Bent (2003): The role of chemotherapy in brain metastases; *European Journal of Cancer*; 39:2114-2120

LITERATURVERZEICHNIS

151. Van Eck AT, Ulrich F, Baltzer J, Horstmann GA (2004): Gamma-Knife-Radiochirurgie und neurochirurgische Behandlungskonzept von Patientinnen mit Hirnmetastasen bei Mammakarzinom. *Geburtsh Frauenheilk*; 64: 63-69
152. J. M. Varlotto, J. C. Flickinger (2005): The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; 4:1125-1132
153. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. (1993): Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*;33:583-90
154. Verger E, Gil M, Yaya R, Viñolas N, Villà S, Pujol T, Quintó L, Graus F. (2005): Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 61:185-91
155. Vieth RG, Odom GL (1965): Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. *J Neurosurg.*;23:375-83
156. Weiss E, Binder C, Buchfelder M (2004): Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen. *Onkologie*; 10: 444-457
157. M. Weller (2005): Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen; *Im Focus Onkologie*
158. P. Y. Wen, P. W. Marks (2002): Medical management of patients with brain tumors; *Oncol*; 14:299-307
159. P. Y. Wen, P. M. Black (2001): Treatment of metastatic cancer; *Cancer: Principles + practice of oncology*; 2655-2670
160. Wen PY, Loeffler JS. (1999): Management of brain metastases. *Oncology*; 13: 941-954
161. Wick M, Huber M (1992): Sensitive determinations of CEA-synthesis in cerebrospinal fluid. In *Klapdor: Tumor associated antigens, oncogenes, receptors, cytokines in tumor diagnosis and therapy*, Zuckschwerdt Verlag, München; 223-226
162. White KT, Fleming TR, Laws ER Jr. (1984): Single metastasis to the brain. *Surgical metastasis. Surg Neurol.*; 21:377-84
163. Winking M, Bräuer N, Lücke M et al. (2002): Einfluss der postoperativen Nachbestrahlung zerebraler Metastasen auf Überlebenszeit und krankheitsbedingte Lebensbedingungen der Patienten. *Zentralbl Neurochir*; 63: 163-169
164. Winston KR, Walsh JW, Fischer EG (1980): Results of operativ treatment of intracraniell metastatic tumors. *Cancer*; 45:2639-2645
165. Wong ET, Berkenblit A. (2004): The role of topotecan in the treatment of brain metastases. *Oncologist*;9:68-79
166. Wronski M, Burt M. (1992): Results and prognostic factors of surgery in the management of non-small cell lung cancer with solitary brain metastasis. *Cancer*;70:2021-3
167. Wronski M. (1995): Statistics of brain metastases. *Neurol Neurochir Pol.*; 29:961-8
168. Yardeni D, Reichenthal E, Zucker G (1984): Neurosurgical management of single brain metastasis. *Surg Neurol.*;21:377-84
169. S. Yoshida, K. Morii (2004): The role of surgery in the treatment of brain metastasis: a retrospective review; *Acta Neurochir (Wien)*; 146:767-770
170. Yoshinori Ohmoto, Takafumi Nishizaki et al. (2002): Calcified metastatic brain tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*; 42:264-267
171. Cheng Yu, J. C. T. Chen (2002): Metastatic melanoma to the brain: Prognostic factors after gamma knife radiosurgery; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; 52:1277-1287
172. Zimm S, Wrampel GL (1981): Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer*; 48:384-394
173. Zabel A, Debus J (2005): Hirnmetastasen beim kleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologie*; 11: 747-752
174. K. Zulkowski, R. Kath (2002): Cerebrale Metastasen bei kolorektalen Karzinomen; *Med Klein*; 97:327-334
175. Goldhahn WE (1987): Results of surgical treatment of malignant brain tumors; *Wien Klin Wochenschr.*;99:369-72

LITERATURVERZEICHNIS

176. Roswell Park Cancer Institute, Elm & Carlton Streets, Buffalo, New York
177. www.swissepi.ch
178. www.epilepsie-netz.de
179. www.medizinfo.de
180. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2005); 3. überarbeitete Auflage;
Georg Thieme Verlag Stuttgart

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

allgm.	allgemein
bds.	beidseits
BC	Bronchialkarzinom
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
Ca	Karzinom
CCT	Cranielle Computertomographie
Colon	colorektales Karzinom
CUP	cancer of unknown primary
d. h.	das heißt
et al.	und andere
etc.	et cetera
Erkrank.	Erkrankung(en)
5-FU	5-Fluorouracil
ges.	gesamt
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
HM	Hirnmetastasen
i. R.	im Rahmen
i. S.	im Sinne
k. A.	keine Angabe
li.	links
m.	männlich
Lok.	Lokalisation
Mon.	Monate
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (des Neurocraniums)
Niere	Nierenzellkarzinom
N.	Nervus
NNH-Ca	Nasennebenhöhlenkarzinom
NSCLC	non small cell lung cancer
Ovarial	Ovarialkarzinom
Pat.	Patient
path.	pathologisch
PBZ	Pyramidenbahnzeichen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pl. ep.	Plattenepithelkarzinom (der Lunge)
Proc. clin.	Processus clinoides
re.	rechts
Rect.	Rectumkarzinom
sog.	sogenannte
Std.	Stunde
SCLC	small cell lung cancer
s. u.	siehe unten
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
unbekannt	unbekannter Primärtumor
Uroth.	Urothelkarzinom
usw.	und so weiter
u. a.	unter anderem

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

vs.	versus
V. a.	Verdacht auf
V.	Vena
w.	weiblich
WBRT	whole brain radiation treatment
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. B.	zum Beispiel

Danksagung

Allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken:

Herrn Professor Dr. med. D. K. Hossfeld für die Überlassung des Themas, die vielen Anregungen und die Unterstützung bei der Bearbeitung des Datenmaterials.

Herrn PD Dr. med. O. Heese für die Bereitstellung des Patientenmaterials und die Hilfe bei der Sammlung der Patientendaten.

Frau de Souza für die freundliche Hilfe im Archiv und bei den Patientendateien der Neurochirurgie.

Meinem Mann Jörg Stalfort und meinen Eltern für den emotionalen Rückhalt und das Vertrauen, dass sie in mich und meine Arbeit gesetzt haben.

LEBENS LAUF

Name: Stalfort, geb. Wübbels
Vorname: Maike
Familienstand: verheiratet
Geburtsdatum: 27.08.1976
Geburtsort: Delmenhorst
Wohnort: Hamburg

WERDEGANG

1999-2006: Medizinstudium am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
1996-1999: Ausbildung zur Arzthelferin in der Gemeinschaftspraxis Dres. Schühle/Heimann, Ganderkesee
1993-1996: Technisches Gymnasium, Delmenhorst
1989-1993: Realschule an der Königsberger Straße, Delmenhorst
1987-1989: Orientierungsstufe Süd, Delmenhorst
1984-1987: Grundschule Marienschule, Delmenhorst

SCHULABSCHLUSS

1996: Allgemeine Hochschulreife

BERUFSSCHULABSCHLUSS

1999: Prüfung zur Arzthelferin

HOCHSCHULABSCHLUSS

2006: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

Seit 2007: Assistenzärztin in der Neurologie der Asklepios Klinik Barmbek
2005-2006: Praktisches Jahr in der Neurologie der Asklepios Klinik Barmbek
2005: Praktisches Jahres in der Visceralchirurgie im AK Barmbek
2005: Praktisches Jahres in der Kardiologie und Pneumologie im AK Barmbek, Hamburg
2004: Famulatur in der Neurologie im AK Barmbek, Hamburg
2004: Famulatur in der Anästhesie im AK Barmbek, Hamburg
2004: Famulatur in der Kinderarztpraxis Dr. Hohenschild, Hamburg
2003: Famulatur in der orthopädischen Praxisgemeinschaft Dres. Stasiak/Gagern/Rumler, Hamburg
2002: Famulatur in der Gynäkologie im AK Barmbek, Hamburg
2001-2005: Studentische Aushilfskraft in der Krankenpflege im UK Eppendorf
1996-1999: Ausbildung zur Arzthelferin in der Gemeinschaftspraxis Dres. Schühle/Heimann, Ganderkesee

Hamburg, 05.05.2008

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:*M. Stalfort*