

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

**Der Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung von Patienten mit
Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube:**

**Eine retrospektive Langzeitevaluation einer unizentrischen Studie zwischen
2007 – 2016**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

vorgelegt von: Verena Katharina Jessica Sturm
geb. am: 09.03.1995 in Straubing

Tag der Promotion: 01.10.2024

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Oertel

Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Prof. Dr. med. Lorenz Thurner

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Abbildungsverzeichnis	7
3. Tabellenverzeichnis	9
4. Zusammenfassung	11
5. Abstract	13
6. Einleitung	15
6.1 Intrakranielle Filiae solider Tumoren: Kein seltenes Ereignis im Langzeitverlauf von Patienten mit systemischem Krebs.....	15
6.2 Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube – eine zunehmende Herausforderung im klinischen Alltag von Neurochirurgen	16
6.2.1 Demografische und klinische Besonderheiten der infratentoriellen Filiae.....	16
6.2.2 Die komplexe Architektur der hinteren Schädelgrube als Grundlage der Herausforderung für die Therapie und den klinischen Verlauf von Patienten mit infratentoriellen Filiae	17
6.2.3 Infratentorielle Metastasen – ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis im Krankheitsverlauf von Patienten mit soliden Tumoren.....	18
6.2.4 Der Einfluss der infratentoriellen Lokalisation intrakranieller Metastasen auf die Überlebenszeit von Krebspatienten	20
6.2.5 Verschiedene Therapiestrategien in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube	21
6.3 Ziel der Arbeit	23
7. Material und Methoden	25
7.1 Studiendesign	25
7.2 Klinische Evaluation	25
7.2.1 Demografische Patientendaten und Daten zum Krankenhausaufenthalt.....	25
7.2.2 Vorerkrankungen und Symptome der Patienten.....	25
7.2.3 Primärtumoren	25
7.2.4 Bildgebende Charakteristika der intrakraniellen Filiae	26
7.2.5 Operationsdaten.....	26

7.2.6 Histopathologische Merkmale und Fernmetastasierung.....	28
7.2.7 Prä- / Postoperative Therapie, postoperativer klinischer Verlauf und Progress	29
7.2.8 Erneute neurochirurgische Behandlung.....	29
7.2.9 Evaluation des Allgemeinzustandes	29
7.2.10 Überlebenszeit	30
7.3 Ermittlung der Kohorten von Patienten mit operativ resezierten infratentoriellen versus supratentoriellen Hirnmetastasen	30
7.4 Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube	31
7.5 Statistische Auswertung	31
8. Ergebnisse	34
8.1 Übersicht durchgeführter neurochirurgischer Resektionen von infra- oder supratentoriellen Hirnmetastasen	34
8.2 Präoperative Evaluation	36
8.3 Operation.....	41
8.4 Histologie	43
8.5 Extrakranielle Metastasierung.....	44
8.6 Prä- / Postoperative Therapie, postoperativer klinischer Verlauf und Progress.....	45
8.7 Überlebenszeiten der Patienten nach der neurochirurgischen Resektion von infratentoriellen versus supratentoriellen Hirnmetastasen	48
8.8 Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg	50
8.8.1 Univariate Analyse der quantitativen Merkmale	50
8.8.2 Univariate Analyse der qualitativen Merkmale.....	52
8.8.3 Multivariate Analyse	66
8.8.4 Störfaktoren	66
9. Diskussion	67
9.1 Wie wird die neurochirurgische Resektion infratentorieller Hirnmetastasen in der aktuellen Literatur diskutiert und welchen Stellenwert hat diese gegenüber anderen Therapieformen? – eine Übersicht und Gegenüberstellung mit dem vorliegenden Patientenkollektiv.....	68

9.2 Haben Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen eine signifikant schlechtere Überlebenszeit nach der neurochirurgischen Tumorresektion?.....	72
9.3 Welche Faktoren wirken sich auf das Langzeitüberleben der Patienten nach der neurochirurgischen Resektion von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube aus?	75
9.4 Resümee der vorliegenden Studie: Der Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung	93
10. Literaturverzeichnis.....	95
11. Anhang	100
12. Danksagung.....	105
13. Curriculum vitae	106

1. Abkürzungsverzeichnis

AEP	=	Akustisch Evozierte Potentiale
EMG	=	Elektromyogramm
ETV	=	Endoscopic Third Ventriculostomy, endoskopische Drittventrikulostomie
EVD	=	Externe Ventrikeldrainage
GIT	=	Gastrointestinaltrakt
GTR	=	Gross - Total - Resektion
HR	=	Hazard Ratio
KPS	=	Karnofsky Performance Status Scale, Karnofsky - Index
Kum. Überleben	=	Kumulatives Überleben
MEP	=	Motorisch Evozierte Potentiale
N	=	Anzahl
OP	=	Operation
R	=	Range
Re - OP	=	Reoperation
SD	=	Standardabweichung
SEP	=	Somatosensibel Evozierte Potentiale
SRS	=	Stereotactic Radiosurgery, stereotaktische Radiochirurgie
UKS	=	Universitätsklinikum des Saarlandes
Vgl.	=	Vergleiche
WBRT	=	Whole Brain Radiation Therapy, Ganzschädelradiatio
95 % - KI	=	95 % - Konfidenzintervall

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung von Hirnstamm, Kleinhirn und viertem Ventrikel als Strukturen der hinteren Schädelgrube im Sagittalschnitt	17
Abbildung 2: Teilresektion einer Metastase im Bereich des linken Kleinhirnschenkels bei bekanntem Mammakarzinom	27
Abbildung 3: Transventrikuläre Resektion einer solitären Metastase bei bekanntem Mammakarzinom über einen subokzipitalen medianen osteoplastisch - osteoklastisch erweiterten Zugang in halbsitzender Lagerung der Patientin.....	28
Abbildung 4: Übersicht der Verteilung der Patienten mit Operation an Hirnmetastasen in blau versus der Patienten ohne Operation in rot (infratentoriell, supratentoriell, infra- und supratentoriell, gesamt).....	35
Abbildung 5: Anzahl der jährlich durchgeführten Resektionen von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube im Zeitraum von 2007 bis 2016.....	36
Abbildung 6: Verteilung der präoperativen Karnofsky - Indizes.....	40
Abbildung 7: Übersicht über die Verteilung der Vorerkrankungen.....	41
Abbildung 8: Verteilung der Fernmetastasen	45
Abbildung 9: Verteilung der postoperativen Karnofsky - Indizes	45
Abbildung 10: Übersicht der durchgeführten Reoperationen	47
Abbildung 11: Zusammenfassung der Todesursachen.....	48
Abbildung 12: Kaplan - Meier - Kurven zur Darstellung der Überlebenszeit von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen (blau) gegenüber Patienten mit supratentoriellen Metastasen (rot) mit einer Bezugslinie bei 970 Tagen	49
Abbildung 13: Überlebenskurven der Patienten mit einem Karnofsky – Index ≤ 60 und > 60	51
Abbildung 14: Überlebenskurven der Patienten mit synchroner und mit metachroner Erstdiagnose des Primärtumors mit einer Bezugslinie bei 400 Tagen	52
Abbildung 15: Überlebenskurven der Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Tumorerkrankung.....	53
Abbildung 16: Überlebenskurven der Patienten mit einem Bronchialkarzinom, kolorektalen Karzinom und Mammakarzinom.....	54
Abbildung 17: Überlebenskurven der Patienten mit singulären und multiplen Hirnmetastasen mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen	54
Abbildung 18: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne präoperativem Hydrozephalus mit Bezugslinien bei 200 und bei 500 Tagen	56

Abbildung 19: Überlebenskurven der Patienten mit einer elektiven und einer notfallmäßigen Indikationsstellung zur neurochirurgischen Tumorresektion mit einer Bezugslinie bei 500 Tagen	57
Abbildung 20: Überlebenskurven der Patienten mit einer Komplettresektion und einer Teilresektion des Tumors	58
Abbildung 21: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Komplikationen	59
Abbildung 22: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Anlage einer externen Ventrikeldrainage	59
Abbildung 23: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Fernmetastasen mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen	60
Abbildung 24: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Bestrahlung	61
Abbildung 25: Überlebenskurven der Patienten mit einer Chemotherapie vor der Operation und mit einer Chemotherapie nach der Operation	62
Abbildung 26: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Reoperation mit einer Bezugslinie bei 1200 Tagen	63
Abbildung 27: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Implantation eines ventrikulo - peritonealen / -atrialen Shuntsystems mit einer Bezugslinie bei 800 Tagen	64
Abbildung 28: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne intrakraniell Progress mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen	65
Abbildung 29: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne extrakraniell Progress mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen	65
Abbildung 30: Darstellung der Lokalisation der resezierten Läsion von Patienten mit singulären Hirnmetastasen.....	100
Abbildung 31: Darstellung der Lokalisation der resezierten Läsion(en) von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen	100
Abbildung 32: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Chemotherapie	103
Abbildung 33: Überlebenskurven der Patienten in Bauchlage und in halbsitzender Lagerung.....	104
Abbildung 34: Überlebenskurven der Patienten mit Reoperation an einem Rezidiv und ohne Reoperation.....	104

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der erhobenen Operationsdaten.....	27
Tabelle 2: Übersicht der Skala, anhand der der Karnofsky - Index als prozentualer Schätzwert in Zusammenschau mit den Patientenakten vergeben werden konnte, wenn dieser nicht bereits in den Dokumenten vermerkt war.[13].....	29
Tabelle 3: Anzahl aller Patienten mit infra-, supra- oder infra- und supratentoriellen Hirnmetastasen insgesamt und Anzahl der operierten Patienten an infra-, supra- oder infra- und supratentoriellen Hirnmetastasen	30
Tabelle 4: Getestete mögliche Störfaktoren	33
Tabelle 5: Darstellung der Gründe für die nicht durchgeführten Resektionen der supratentoriellen Metastasen und der Anzahl der Patienten.....	35
Tabelle 6: Verteilung der verschiedenen Primärtumoren von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen	37
Tabelle 7: Übersicht der Lokalisationen singulärer und multipler Hirnmetastasen	37
Tabelle 8: Ventrikuläre Beteiligung der infratentoriellen Hirnmetastasen.....	38
Tabelle 9: Verteilung der Symptome von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube	39
Tabelle 10: Übersicht der angewendeten elektrophysiologischen Funktionsdiagnostik	42
Tabelle 11: Verteilung der bestimmten Tumormarker	44
Tabelle 12: Zusammenfassung der getesteten quantitativen Merkmale als Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	50
Tabelle 13: Präoperativer Karnofsky - Index als Einflussfaktor auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten	50
Tabelle 14: Getestete qualitative Merkmale als Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	101
Tabelle 15: Ergebnisse verschiedener Primärtumoren als mögliche Einflussfaktoren.....	101
Tabelle 16: Ergebnisse der fünf häufigsten Symptome als mögliche Einflussfaktoren	102
Tabelle 17: Ergebnisse der fünf häufigsten Vorerkrankungen als mögliche Einflussfaktoren	102
Tabelle 18: Signifikante Tumormarker von Patienten mit Hirnmetastasen mit kolorektalem Karzinom	102
Tabelle 19: Extrakranielle Metastasen als Einflussfaktor	102
Tabelle 20: Extrakranielle Metastasen beim Bronchialkarzinom als Einflussfaktor.....	102
Tabelle 21: Form der Strahlentherapie als Einflussfaktor	102
Tabelle 22: Chemotherapie vor / nach / vor und nach der Operation als Einflussfaktor.....	103
Tabelle 23: Lokalisation der resezierten Hirnmetastase bei singulären Hirnmetastasen als Einflussfaktor	103

Tabelle 24: Form der ventrikulären Beteiligung der Hirnmetastasen als Einflussfaktor	103
Tabelle 25: Patientenlagerung während der Operation als Einflussfaktor	104

4. Zusammenfassung

Im Zeitalter moderner neurochirurgischer Therapieverfahren können Hirnmetastasen der hinteren Schädelgrube mit einem niedrigen Risiko für perioperative Komplikationen operativ behandelt werden. Dennoch wird die adäquate Behandlung infratentorieller Metastasen, besonders die Indikationsstellung zur Resektion, immer noch kontrovers diskutiert. Es existiert bis dato keine standardisierte Therapieform in der Behandlung infratentorieller Hirnmetastasen und die Entscheidung, ob mittels Tumorresektion behandelt wird, wird oft zentrenabhängig getroffen. Darüber hinaus wird in der Literatur häufig eine mutmaßlich schlechtere Prognose der Patienten mit infratentoriellen Metastasen gegenüber Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen thematisiert. Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, den Stellenwert der neurochirurgischen Resektion infratentorieller Fokale zu analysieren und die Prognose der Patienten in einer unizentrischen Studie zu evaluieren.

Insgesamt wurden 591 Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes in einem Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2016 behandelt. Davon hatten 95 Patienten (16,1 %) Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube. Patientendaten, histopathologische, radiologische sowie operative Charakteristika und Merkmale zum postoperativen klinischen Verlauf wurden retrospektiv analysiert.

Während bei 354/591 Patienten (59,9 %) die intrakraniellen Metastasen supratentoriell lagen, hatten 142/591 Patienten (24 %) sowohl supra- als auch infratentorielle Hirnmetastasen und 95/591 Patienten (16,1%) ausschließlich infratentorielle Metastasen. Insgesamt wurden 90/95 Patienten (94,7 %) mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt. Davon waren 42/90 Patienten (46,7 %) weiblich und 48/90 Patienten (53,3 %) männlich. Während bei 83/90 Patienten (92,2 %) eine singuläre Metastase vorlag, hatten sieben von 90 Patienten (7,8 %) multiple Metastasen. Die vier häufigsten Primärtumoren infratentorieller Hirnmetastasen waren das Bronchialkarzinom bei 38/90 Patienten (42,2 %), gefolgt vom kolorektalen Karzinom bei 16/90 Patienten (17,8 %), dem Mammakarzinom bei zwölf von 90 Patienten (13,3 %) und dem Nierenzellkarzinom bei sieben von 90 Patienten (7,8 %). Dabei stellten, wie in vielen anderen Studien, ein höheres Lebensalter, ein schlechter klinischer Allgemeinzustand, eine hohe Anzahl an Metastasen und eine fortgeschrittene Tumorgroße keine Ausschlusskriterien von der Operation per se dar. Während 69/90 Patienten (76,7 %) einen präoperativen Karnofsky - Index ≥ 70 % hatten, war bei 21/90 Patienten (23,3 %) der Karnofsky - Index < 70 %. Präoperativ litten 24/90 Patienten (26,7 %) an einem obstruktiven Hydrozephalus. Bei neun der 90 Patienten (10,0 %) war die Anlage einer externen Ventrikeldrainage notwendig und bei sechs der 90 Patienten (6,7 %) wurde ein ventrikuloperitoneales / -atriales Shuntsystem aufgrund eines persistierenden oder eines neu aufgetretenen Hydrozephalus

implantiert. Bei sieben von 90 Patienten (7,8 %) wurde eine endoskopische Drittventrikulostomie durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit betrug 981 Tage. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit bei Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen festgestellt werden ($p = 0,11$).

In dieser retrospektiven Studie waren die infratentorielle Lage der Hirnmetastasen und die operative Therapie nicht mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert. Obwohl die Mehrheit der Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube in die Erhebung eingeschlossen wurden, konnte keine statistisch signifikant schlechtere Überlebenszeit in Bezug auf Operationskomplikationen und höheres Lebensalter (Durchschnittsalter 64,7 Jahre) der Patienten nach einer neurochirurgischen Tumoresektion nachgewiesen werden. Weiterhin wurde analysiert, dass auch eine operative Behandlung von Patienten in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky Index von ≤ 70 %) keinen statistisch signifikant schlechteren Einfluss auf das Überleben hatte als von den Patienten mit einem Karnofsky Index > 70 %. Erst ab einem fortgeschrittenen reduzierten Karnofsky Index ≤ 60 % konnte ein statistisch signifikant schlechteres Überleben gegenüber den Patienten mit einem Karnofsky Index > 60 % nachgewiesen werden. Patienten, welche sich nach einer bereits erfolgten Tumoresektion einer erneuten neurochirurgischen Behandlung unterziehen mussten, hatten keine statistisch signifikant schlechtere Überlebenszeit als Patienten ohne Reoperation. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Patienten des vorliegenden Kollektivs mit stattgehabter Resektion von Metastasen in der hinteren Schädelgrube kein statistisch signifikant schlechteres Überleben hatten als Patienten mit stattgehabter Resektion von supratentoriellen Hirnmetastasen.

Die Ergebnisse lassen die Überlegung zu, dass heutzutage mit Hilfe moderner neurochirurgischer Techniken und zunehmenden Möglichkeiten der Behandlung der Tumorerkrankung die Indikation zur neurochirurgischen Resektion infratentorieller Fokale großzügiger gestellt werden sollte.

5. Abstract

Neurosurgical treatment of patients with posterior fossa metastases: Retrospective long - term evaluation of a single center cohort

In times of high - end neurosurgical armamentarium, brain metastases of the posterior fossa can be treated neurosurgically with a low risk of perioperative complications. Nevertheless, the adequate treatment of infratentorial metastases - and particularly the indication for resection – is still under debate. Today there is still no consensus regarding the optimal treatment and the decision to treat surgically is often made based on individual decisions. Moreover, a less favorable outcome of patients with infratentorial metastases compared to patients with supratentorial metastases is still commonly considered in today's literature. This retrospective study conducted in a single center aimed to analyze the impact of the surgical resection of infratentorial metastases on the patients' clinical course and survival.

Neurosurgical treatment of brain metastases of different primaries was performed in 591 patients in the Department of Neurosurgery, Saarland University Medical Center between 01/2007 and 12/2016. In 95 patients (16.1 %), brain metastases were located in the posterior fossa. Patient data, histopathological, radiological and surgical characteristics as well as the postoperative clinical course was analyzed.

In 354/591 patients (59.9 %), brain metastases were located supratentorially, in 142/591 patients (24.0 %), metastases were located supra- and infratentorially and in 95/591 patients (16.1 %), metastases were only located infratentorially. Surgical resection of infratentorial metastases was performed in 90/95 cases (94.7 %) – in 42/90 female patients (46.7 %) and in 48/90 male patients (53.3 %). Whereas 83/90 patients (92.2 %) had a singular metastasis, seven patients (7.8 %) had multiple tumours. Most commonly diagnosed primary tumours for infratentorial metastases were bronchial carcinoma in 38/90 patients (42.2 %), followed by colorectal carcinoma in 16/90 patients (17.8 %), primary mamma carcinoma in 12/90 patients (13.3 %) and renal cell carcinoma in seven/90 patients (7.8 %). Advanced age, poor general condition, multiple metastases or large tumour size were not exclusion criteria per se. In 69/90 patients (76.7 %), preoperative Karnofsky performance status score was ≥ 70 % and in 21/90 patients (23.3 %) Karnofsky performance status score was < 70 %. Preoperatively, 24/90 patients (26.7 %) suffered from obstructive hydrocephalus. In nine/90 patients (10.0 %) an external ventricular drain was necessary. Six patients (6.7 %) had to be treated with ventriculoperitoneal / -atrial shunt insertion due to persistent or new developed hydrocephalus. In seven patients (7.8 %) an endoscopic third ventriculostomy was conducted. The median survival time was 981 days. After tumour resection no statistically significant difference regarding overall survival in patients with infratentorial compared to supratentorial brain metastases was detected ($p = 0.11$).

In the presented retrospective analysis, surgical resection of infratentorial metastases was not related to a less favorable outcome. Further, the inclusion of patients of advanced age (mean age 64.7 years) and the occurrence of complications did not result in a significantly shorter postoperative survival. In addition it was also analyzed that surgical treatment of patients who were in a moderately reduced general condition (Karnofsky performance status score of $\leq 70\%$) was not associated to a statistically significant shorter survival time in comparison with patients, who were admitted to the hospital with a Karnofsky performance status score $> 70\%$. Patients with considerable reduced Karnofsky performance status score of $\leq 60\%$ had a statistically shorter survival time compared to patients with a Karnofsky performance status score of $> 60\%$. Patients, who had to undergo a reoperation did not show a significantly shorter overall survival compared to patients without a reoperation. In summary, the evaluation of the presented cohort could not confirm a significant difference in survival of patients operated on posterior fossa metastases and patients with resection of supratentorial metastases. Thus, considering today's modern neurosurgical armamentarium and constant improvement of therapeutic options of the primary disease, the indication for surgical treatment of infratentorial metastases should be more generous.

6. Einleitung

6.1 Intrakranielle Filiae solider Tumoren: Kein seltenes Ereignis im Langzeitverlauf von Patienten mit systemischem Krebs

Das Auftreten von Hirnmetastasen ist nicht nur ein Hinweis auf die Aussaat von Tumorzellen einer zugrundeliegenden Krebserkrankung und dementsprechend auf eine fortschreitende neoplastische Grunderkrankung [22], sondern repräsentiert für den Patienten in erster Linie eine fulminante Prognose mit begrenzter Überlebenszeit.[12,22] Besonders dramatisch ist die Diagnose intrakranieller Filiae auch deshalb, weil häufig bereits multiple Filiae vorliegen [21,25], weil bei 26,8 % der Erkrankten über den synchronen Nachweis der intrakraniellen Neoplasie der Primärtumor überhaupt erst diagnostiziert wird [3] und weil meistens bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt.[34] Die intrakranielle Metastasierung ist kein seltenes Ereignis im Krankheitsverlauf von an Krebs erkrankten Patienten. In der Gruppe der im Gehirn lokalisierten Tumoren stellt die Hirnmetastase mit einem Anteil von bis zu 30 % [25] die häufigste intrakranielle Neoplasie des erwachsenen Patienten dar.[5,24,25,34,36] Insgesamt metastasieren zwischen 15 bis 30 % aller Tumorentitäten in das Gehirn [5], wobei die Inzidenz je nach Primärtumor variiert.[3] Das Bronchialkarzinom stellt den häufigsten Primärtumor dar. Weiterhin bilden das Melanom, das Mammakarzinom, das kolorektale Karzinom sowie das Nierenzellkarzinom in absteigender Häufigkeit intrakranielle Aussaaten aus.[3] Dem gegenüber können intrakranielle Filiae jüngerer Patienten unter 21 Jahren auch von den grundsätzlich sehr seltenen Keimzelltumoren oder Sarkomen stammen.[25] Insgesamt war die Inzidenz der Erkrankung an Hirnmetastasen in den letzten Jahren steigend [5,7,9,42,44], was zum einen mit den verbesserten technischen Möglichkeiten der kraniellen Bildgebung [5,9,44] und zum anderen mit der Zunahme an einem in das Gehirn metastasierenden Bronchialkarzinom erkrankter Patienten begründet wird.[7,42] Darüber hinaus haben aber auch die Fortschritte der verschiedenen Behandlungsmodalitäten der Primärerkrankung [5,9,42] und der daraus resultierenden Verlängerung des Gesamtüberlebens zu einem Anstieg der Inzidenz beigetragen.[44] Trotz der steigenden Inzidenz und der damit assoziierten Zunahme an Tumorpatienten im klinischen Arbeitsalltag herrscht kein Konsens hinsichtlich der Wirksamkeit der einzelnen Behandlungsmodalitäten [17] und insbesondere im Hinblick auf Vor- und Nachteile der operativen Resektion von Hirnmetastasen der hinteren Schädelgrube.

Einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen haben die neurochirurgische Resektion, die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) und die Ganzschädelradiatio (WBRT).[12,17] Auch die chemotherapeutischen Agenzien, deren systemischer Einsatz aufgrund der bislang geringen Permeabilität der Blut - Hirn - Schranke lange als wirkungslos angesehen wurde, wurden im letzten Jahrzehnt eingesetzt und dabei Substanzen evaluiert, die die Barriere zwischen Blutkreislauf und Zentralnervensystem erfolgreich passiert haben.[12] Wenn keine Therapie erfolgt, können Patienten mit intrakraniellen Metastasen nach wenigen Monaten sterben.[21] Berghoff et al.

betonten bereits im Jahr 2016, dass Studien, die sich mit der Thematik der intrakraniellen Metastasierung befassen, erforderlich sind, um die Therapiekonzepte dieser heterogenen Patientenpopulation zu optimieren.[3] Besonders die adäquate Behandlungsstrategie von infratentoriellen Tumoren im Erwachsenenalter, wobei die Hirnmetastase die häufigste intrakranielle Neoplasie in der hinteren Schädelgrube darstellt, wird immer noch kontrovers diskutiert.[18]

6.2 Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube – eine zunehmende Herausforderung im klinischen Alltag von Neurochirurgen

Aufgrund der steigenden Häufigkeit und des verbesserten allgemeinen Überlebens wird eine zunehmende Anzahl von an Krebs erkrankten Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien im Verlauf ihrer Erkrankung neurochirurgisch mit der Frage nach Chancen und Risiken der operativen Resektion intrakranieller Metastasen vorgestellt.

Auf diese Weise werden Neurochirurgen durch die oft kurzfristig auftretende erhebliche klinische Symptomatik [17] und die mit der operativen Behandlung verbundenen propagierten Komplikationsraten [5,31] in ihrem Arbeitsalltag zunehmend vor eine Herausforderung gestellt. Trotz der Häufigkeit dieses Krankheitsbildes haben sich bislang nur wenige Studien mit der Problemstellung der infratentoriellen Metastasen befasst.[5]

6.2.1 Demografische und klinische Besonderheiten der infratentoriellen Filiae

Neben zerebellären Astrozytomen, Hirnstammgliomen, Medulloblastomen oder Ependymomen [28], die im Erwachsenenalter vergleichsweise eher seltener auftreten [18], stellt die Hirnmetastase die häufigste Neoplasie des Erwachsenen in der hinteren Schädelgrube dar.[18,29] Bis zu 20 % der Hirnmetastasen sind in der hinteren Schädelgrube lokalisiert.[19,29,44] Insgesamt liegt bei der Hälfte der an infratentoriellen Filiae Erkrankten eine solitäre Metastasierung vor.[33] Demgegenüber wurde im Zuge fortgeschrittener neuroradiologischer Techniken unter allen intrakraniellen Filiae insgesamt eine abnehmende Inzidenz der solitären Filiae ermittelt und in der Hälfte bis Dreiviertel der Fälle multiple intrakranielle Filiae festgestellt.[44] Dabei stellt im Rahmen einer multiplen intrakraniellen Metastasierung eine symptomatische Kleinhirnmetastase nicht selten den ersten klinischen Hinweis dar.[14] In der im Jahr 2002 publizierte Studie von Rajendra et al. waren sogar 13 der 26 Hirnmetastasen (50 %), die chirurgisch behandelt wurden, infratentoriell lokalisiert.[32]

Da im Rahmen des Stagings häufig keine regelmäßige neuroradiologische Diagnostik durchgeführt wird, erfolgt eine kraniale Computertomographie bei vielen Tumorpatienten erst bei klinischen Symptomen. Bei Verdacht des Vorliegens einer Hirnmetastase sollte auch eine Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt werden, um die genaue Lage sowie Anzahl und Größe der infratentoriellen Filiae darstellen zu können.[25] Zumeist sind die intrakraniellen Filiae an der Grenze von Rinde und Mark lokalisiert, wobei laut Parizel und Mitarbeitern die Ursache am

wahrscheinlichsten in Mikroembolien der zugrundeliegenden Primärerkrankung begründet liegt.[33] Hirnmetastasen stellen sich in der Kernspintomographie nicht selten uncharakteristisch dar. Dies ist vor allem auf Nekrosen, Melanin, muzinöse Merkmale oder Einblutungen, die sich auf das Signalverhalten der Filiae auswirken können, zurückzuführen.[33] Somit ist nach der radiologischen Darstellung einer Raumforderung in der hinteren Schädelgrube eine metastatische Neoplasie besonders bei Patienten mit einer nachgewiesenen Primärerkrankung zwar wahrscheinlich, jedoch nicht gesichert.

Bei den häufigsten Primärtumoren von Patienten mit Hirnmetastasen in der Fossa cranii posterior handelt es sich in absteigender Reihenfolge um das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom sowie das kolorektale Karzinom.[31,44] Außerdem metastasieren auch das Nierenzellkarzinom [44], weitere Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT), genitouterine Tumoren, das Melanom [17,31] sowie Prostata- oder Blasen Tumoren nicht selten in die hintere Schädelgrube.[32]

6.2.2 Die komplexe Architektur der hinteren Schädelgrube als Grundlage der Herausforderung für die Therapie und den klinischen Verlauf von Patienten mit infratentoriellen Filiae

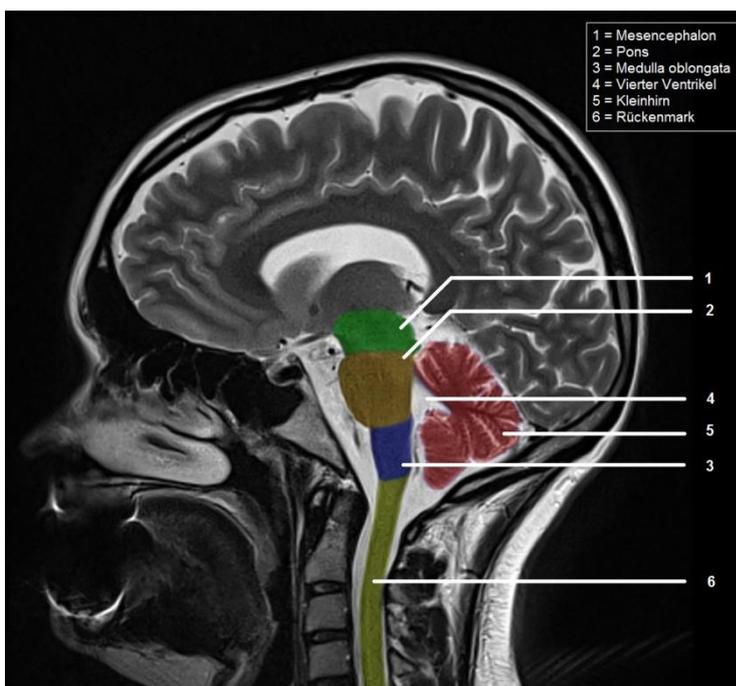


Abbildung 1: Darstellung von Hirnstamm, Kleinhirn und viertem Ventrikel als Strukturen der hinteren Schädelgrube im Sagittalschnitt

Da die potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsverläufe von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen meist auf die architektonischen Verhältnisse der hinteren Schädelgrube zurückzuführen sind und diese die Neurochirurgen nicht selten vor eine Herausforderung stellt, wird in diesem Abschnitt ein besonderes Augenmerk auf die Anatomie der Fossa cranii posterior gelegt.

Die hintere Schädelgrube bietet im Vergleich zum supratentoriellen Raum deutlich weniger Volumen. In

ihrem Verlauf vom kaudalen Foramen magnum bis nach kranial zum Tentorium cerebelli umfasst diese lebenswichtige Strukturen.[40] Dabei handelt es sich im Wesentlichen um den vierten Ventrikel, das Kleinhirn [28] sowie Pons und Medulla oblongata des Hirnstamms.[40] Der am weitesten kranial gelegene Teil des Hirnstamms, das Mesencephalon, stellt aufgrund seiner zentralen Lage eine verbindende Komponente des infra- und supratentoriellen Teilbereichs dar, indem es durch den Tentoriumschlitz zieht.[40] Da die Strukturen der hinteren Schädelgrube an allen Seiten von knöchernen Strukturen und nach oben hin durch das Kleinhirnzelt begrenzt werden, besteht kaum Toleranz gegenüber Masse.[28,40] Im Detail erfolgt die Begrenzung der Fossa cranii posterior durch das Os

occipitale nach posteroinferior, einen Teil des Mastoids des Os temporale nach lateral, den Clivus nach anterior und den Felsenbeinkamm des Os temporale nach anterolateral.[40]

Die hintere Schädelgrube verdient nicht nur aufgrund ihrer begrenzten räumlichen Verhältnisse Aufmerksamkeit, sondern besonders aufgrund der komplexen regulatorischen Prozesse, die in den Funktionszentren des Hirnstamms erfolgen. Für den Menschen lebensnotwendige Funktionen werden dort von der *Formatio reticularis* reguliert, die ein netzartiges Koordinationszentrum aus verschiedenen Kerngebieten darstellt. Dieses System verläuft nach kranial bis in das Diencephalon und erstreckt sich nach kaudal bis in das Rückenmark. Die Komplexität dieses Regulationszentrums liegt zum einen in der Vielfalt der Kerne, die aufgrund ihrer variablen Form hinsichtlich Größe und Aussehen oftmals nicht leicht zu differenzieren sind und zum anderen in den multiplen Funktionen, die in der *Formatio reticularis* koordiniert werden. Eingeteilt wird das netzartige System in ein laterales Gebiet mit parvozellulären Neuronen, ein mediales Gebiet mit magnozellularen Neuronen und eine mediane Zone, in der die Raphekerne lokalisiert sind. Diese drei Gebiete werden als die drei Längszonen der *Formatio reticularis* zusammengefasst. Dabei stellt die mediale Längszone gleichzeitig den Ort dar, in dem viele Bahnen, sowohl auf- als auch absteigend, ihren Ursprung haben. Innerhalb dieser drei Regionen werden cholinerge, adrenerge, noradrenerge sowie serotoninerge Neurotransmitter differenziert und anhand dieser die einzelnen Kerne unterschieden. Mit den lebensnotwendigen Funktionszentren zur Regulation vor allem von Kreislauf und Atmung, aber auch mit den Weck-, Brech-, Schluck-, Augenbewegungs-, Schmerzkontroll- und motorischen Zentren ist der Hirnstamm eine essenzielle Struktur in der hinteren Schädelgrube.[46]

Aufgrund der anatomischen Enge kann die Funktion des Hirnstamms bereits durch einen minimalen Masseneffekt gefährdet werden und eine Kompression des Hirnstamms in lebensbedrohliche Konsequenzen resultieren.[40]

6.2.3 Infratentorielle Metastasen – ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis im Krankheitsverlauf von Patienten mit soliden Tumoren

Aufgrund des begrenzten Raumes kann eine Läsion in der hinteren Schädelgrube mit bereits geringem raumfordernden Effekt zu schweren klinischen Symptomen führen.[40] Eine an Masse zunehmende infratentorielle Raumforderung kann durch die Kompression der Strukturen der hinteren Schädelgrube [40] zu einer Obstruktion des vierten Ventrikels sowie einer Funktionsstörung von Kleinhirn und Hirnstamm führen.[28] Die Ausbreitung von Masse kann besonders bei Metastasen, welche die hintere Schädelgrube einnehmen, auftreten.[44] Obwohl im Erwachsenenalter der subakute Kleinhirninfrakt mit konsekutiver Schwellung des Hirnparenchyms unter allen infratentoriellen Raumforderungen mit einem Masseneffekt insgesamt am häufigsten auftritt, stellt die Kleinhirnmetastase von allen neoplastischen Erkrankungen sogar die häufigste intraaxiale Tumorerkrankung dar [40] und ist somit im klinischen Alltag kein seltenes kritisches Ereignis. Aufgrund des geringen Raumes der hinteren Schädelgrube mit Begrenzung durch den knöchernen Schädel und durch das Kleinhirnzelt [25,28] kann

eine infratentorielle metastatische Läsion rasch zu einer erheblichen klinischen Hirndrucksymptomatik mit möglicherweise tödlichem Verlauf führen.[17,41]

Im Vergleich zu den im Großhirn gelegenen Metastasen gestaltet sich die Detektion der infratentoriellen Metastasen aufgrund ihrer anfangs häufig unspezifischen Symptomatik in vielen Fällen schwieriger. Allgemeine Symptome wie Erbrechen, Kopfschmerzen oder Schwindel werden nicht selten auf die Primärerkrankung oder auf die mit der Behandlung der Grunderkrankung assoziierten Nebenwirkungen zurückgeführt. Aufgrund dieser Symptomatik sind infratentorielle Hirnmetastasen häufig anfangs maskiert, sodass die Patienten trotz der Symptome einer frühzeitigen Diagnosestellung zunächst entgehen. Dennoch werden die Filiae in der hinteren Schädelgrube im Vergleich zu den im Großhirn gelegenen Filiae insgesamt häufiger klinisch subakut oder akut symptomatisch. Auf diese Weise ist eine infratentorielle Metastase nicht selten bei Patienten mit mehreren Filiae der erste Hinweis auf die zerebrale Metastasierung.[14]

Durch eine mögliche Kompression des Hirnstamms direkt durch den infratentoriellen Tumor oder – weit häufiger – durch eine Obstruktion des vierten Ventrikels [25,28] kann sich im weiteren Verlauf der klinische Zustand der Patienten binnen kürzester Zeit verschlechtern [17,31]. Die Entwicklung eines Verschlusshydrozephalus kann zu einer intrakraniellen Hypertension, einer Herniation und einer Störung der vegetativen Funktionen führen.[25] Typische Symptome, welche auf eine Hirndruckerhöhung und somit auf eine maligne Raumforderung in der hinteren Schädelgrube hinweisend sein können, sind Erbrechen, Sehstörungen und Kopfschmerzen[28]. Eine symptomatische und kurzfristig aufgetretene Hirndruckerhöhung erfordert eine sofortige Behandlung.[25] Im Falle einer ausbleibenden adäquaten, unmittelbaren Therapie kann ein Verschlusshydrozephalus die Ursache eines akuten Komas darstellen und für den Patienten letal enden.[44] Morgendliches Erbrechen inklusive Kopfschmerzreduktion können klinische Hinweise auf einen erhöhten Hirndruck infolge einer Obstruktion des vierten Ventrikels durch den infratentoriellen Tumor darstellen. Demgegenüber führt eine Invasion ausschließlich des Ventrikelbodens durch den Tumor seltener zum Erbrechen der Patienten, erstreckt sich charakteristischerweise eher über den gesamten Tagesverlauf und geht mit erheblichem Gewichtsverlust sowie dauerhafter Übelkeit einher. Weiterhin kann die Infiltration des Kleinhirns je nach Lokalisation des Tumors zu neurologischen Defiziten führen. Während die Beteiligung der lateralen Kleinhirnhemisphären eine Extremitätenataxie zur Folge haben kann, resultiert eine Funktionseinschränkung des zerebellären Vorder- und Hinterlappens in eine Gang- und Rumpfataxie, welche besonders mit Gangstörungen und einer Unruhe in sitzender Position assoziiert sind. Zerebelläre Dysfunktionen können ebenfalls ein Resultat von Raumforderungen des Hirnstamms mit Beeinträchtigung der Kleinhirnstiele darstellen. Darüber hinaus können sich Störungen der Okulomotorik bei den Patienten manifestieren.[28] Aber auch Krampfanfälle, Dysfunktionen der Hirnnerven, Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten sowie eine Hemiparese erweisen sich als mögliche klinische Folgen einer Hirndruckerhöhung im Rahmen einer metastatischen Tumorerkrankung

im infratentoriellen Raum.[25] Störungen des Bewusstseins können den späten Krankheitsverlauf erschweren. Dabei können insbesondere Einblutungen des Tumors mit einem plötzlichen Koma einhergehen.[28]

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Herausforderung in der Therapie der infratentoriellen Hirnmetastasen in der mit dem engen Raum der hinteren Schädelgrube assoziierten häufig rasch - progredienten Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten begründet liegt. [17,31]

6.2.4 Der Einfluss der infratentoriellen Lokalisation intrakranieller Metastasen auf die Überlebenszeit von Krebspatienten

Im Vergleich zu den supratentoriellen Metastasen stellen Kleinhirnmetastasen häufiger ein lebensbedrohliches Ereignis im Krankheitsverlauf von Patienten mit einer systemischen Tumorerkrankung dar. [1,14,20] Ist ein Patient an Hirnmetastasen erkrankt, so gilt die infratentorielle Lokalisation der intrakraniellen Metastasierung häufig als negativer Prognosefaktor.[20,54] Die schlechtere Prognose der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen wurde auf der einen Seite mit den akuten schweren druckassoziierten Symptomen im Rahmen einer Liquorzirkulationsstörung infolge eines Verschlusshydrozephalus oder einer möglichen Hirnstammkompression begründet.[19,54] Auf der anderen Seite wird die schlechte Überlebenszeit in der Gesamtschau per se angeführt.[52] Yardeni et al. berichteten beispielsweise von einem insgesamt ungünstigen Ergebnis mit einer medianen Überlebenszeit von zwei Monaten der Patienten mit infratentoriellen Metastasen gegenüber den 7,5 Monaten der Patienten mit supratentoriellen Filiae nach erfolgter Kraniotomie mit Tumorresektion.[53] Weiterhin untersuchten auch Wronski et al. die Überlebenszeiten von Patienten mit Hirnmetastasen beim Bronchialkarzinom nach der neurochirurgischen Tumorresektion: Die durchschnittliche Überlebenszeit von zwölf Monaten war bei den Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube nur halb so lange im Vergleich zu den 24,5 Monaten von den Patienten mit Großhirnmetastasen.[51] In einer Studie von Calluad et al., die 2019 publiziert wurde, erstreckte sich nach der Resektion infratentorieller Filiae die mediane Überlebenszeit der Patienten über einen Zeitraum von weniger als einem Monat bis hin zu 123,2 Monaten.[5]

Die Literaturrecherche ergab eine begrenzte Anzahl von Studien zur Prognose und operativen Behandlung infratentorieller Metastasen. In den Studien lag der Schwerpunkt häufig auf klinischen sowie bildgebenden Charakteristika und technischen Neuerungen.

Nur wenige Studien untersuchten konkret das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen der hinteren Schädelgrube nach neurochirurgischer Tumorresektion und mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Langzeitergebnis.

Während in den bisher veröffentlichten Publikationen die Prognose der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber den Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen meist schlechter war

[6,7,39,42–44,51–53], wurde in wenigen Studien von einer vergleichbaren Überlebenszeit der Patienten mit supra- und infratentoriellen Metastasen berichtet.[22,34] In der Veröffentlichung von Pompili et al. im Jahr 2008 zum Beispiel führten die Autoren an, dass sich die Ärzte sowohl in den Kliniken für Onkologie als auch für Neurochirurgie über die schlechtere Prognose der Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube bewusst sein sollen.[31] Die Autoren Sunderland et al. riefen in ihrer Publikation von 2016 dazu auf, das schlechtere Outcome von Patienten mit infratentoriellen Filiae in zukünftigen Studien genauer zu erörtern.[44]

Die Literaturrecherche ergab eine begrenzte Anzahl von Studien zur Prognose nach der operativen Behandlung von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen versus ausschließlich supratentoriellen Metastasen. Es konnte festgestellt werden, dass die Erkrankten häufig aufgrund selektiver Kriterien von den Studien ausgeschlossen wurden. Auf dieser Grundlage wurde ein Teilziel der vorliegenden Dissertationsschrift formuliert (vgl. Abschnitt 6.3).

6.2.5 Verschiedene Therapiestrategien in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube

Eine standardisierte Behandlung infratentorieller Metastasen ist aufgrund der verschiedenen Primärtumoren schwierig. Die adäquate Behandlung von Tumoren in der hinteren Schädelgrube wird bis dato immer noch kontrovers diskutiert.[18]

Chemotherapie

Während der systemische Einsatz von chemotherapeutischen Agenzien aufgrund der mangelnden Permeabilität der Bluthirnschranke bislang eine untergeordnete Rolle in der Behandlung intrakranieller Metastasen eingenommen hatte, konnten im Verlauf der letzten Jahre verschiedene Substanzen zunehmend eingesetzt werden, welche diese Barriere passieren können.[12] In verschiedenen Studien wird die Wirksamkeit einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Durchführung der chemotherapeutischen Behandlung gegenübergestellt.[25]

Strahlentherapie

Weiterhin wurden in der Literatur verschiedene Strategien der Bestrahlung analysiert. Einer niederländischen Arbeitsgruppe zufolge, die ihre Studienergebnisse 1993 publiziert hatte, konnte innerhalb eines Monats eine geringere Mortalität der Patienten, die ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt worden waren, gegenüber denjenigen Patienten, die sich sowohl einer neurochirurgischen Resektion als auch einer Strahlentherapie unterzogen hatten, nachgewiesen werden. Dabei hatten zwei der drei verstorbenen Patienten, die sowohl operativ als auch strahlentherapeutisch behandelt worden waren, Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube.[48] Im Jahr 2019 veröffentlichten Calluaud et al. eine Studie, die ein Kollektiv von 120 an infratentoriellen Filiae operierten Patienten umfasste, und

publizierten, dass die SRS beziehungsweise die WBRT aktuell weiterhin die Hauptstrategie in der Behandlung von Filiae der hinteren Schädelgrube darstellen.[5] Anderen Autoren zufolge stellt die WBRT wiederum nicht die Therapie der Wahl in der Behandlung intrakranieller Filiae dar.[9] Dem gegenüber konnte bei den Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube eine signifikant schlechtere Prognose nach der Behandlung mit einer SRS nachgewiesen werden.[7] Besonders in dieser Region besteht nach einer Anwendung der SRS das Risiko einer Schwellung der neoplastischen Läsion selbst oder des umgebenden Gewebes.[44]

Neurochirurgische Tumorresektion

Besonders in Hinblick auf die neurochirurgische Resektion der infratentoriellen Filiae gibt es bislang keinen Konsens in der Literatur.

Die neurochirurgische Metastasenresektion, welche schlussendlich immer noch das Risiko peri- und postoperativer Komplikationen birgt [5], wird aktuell abhängig vom Behandlungszentrum mit unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt. Von manchen Autoren wird die chirurgische Tumorresektion als Alternativmethode angesehen [5] und zum Teil nur in ausgewählten Fällen empfohlen.[5,23,31] Selektive Kriterien stellen dabei kritische neurologische Ausfallerscheinungen [5], große Metastasen [5,17,31], eine kontrollierte Primärerkrankung [54], eine singuläre Filia sowie ein guter Allgemeinzustand des Patienten mit einem hohen Karnofsky – Index (KPS) [31,54] dar. Die postoperative Überlebenszeit bleibt weiterhin begrenzt.[31]

Weiterhin wurde die Effizienz der neurochirurgischen Tumorresektion und der Radiochirurgie in der Literatur gegenübergestellt. Einige Autoren erklärten auf der Grundlage ihrer Ergebnisse sowohl die radiochirurgische Behandlung als auch die neurochirurgische Resektion gefolgt von einer adjuvanten WBRT zu einer effektiven Behandlungsmodalität.[20,26] Hinsichtlich der beiden unterschiedlichen Therapiestrategien konnte kein Unterschied in der Länge der Überlebenszeit von Patienten mit supratentoriellen versus infratentoriellen Metastasen festgestellt werden.[26] Während für die Durchführung der Radiochirurgie vor allem die kürzere Therapiedauer, die geringere Integritätsverletzung [20,26] und die seltener auftretenden toxischen Effekte sprechen [26], liegt der Vorteil der operativen Entfernung der Filiae in der besseren ferneren Tumorkontrolle.[26] Die SRS soll in der Therapie von großen Metastasen nicht eingesetzt werden.[38]

In der Literatur wurde nicht selten von ungünstigen Ergebnissen nach der neurochirurgischen Resektion der infratentoriellen Metastasen berichtet.[14,23,31] Es wurde beispielsweise angeführt, dass das Outcome der Patienten nach der Durchführung einer primären Operation (OP) und einer adjuvanten Radiatio gegenüber einer alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung vergleichbar war.[14] Die Komplikationsrate war in Relation zu dem ausbleibenden Überlebensvorteil durch die chirurgische Tumorentfernung hoch.[14,31] Die postoperative Überlebenszeit konnte durch eine postoperative

chemo- oder strahlentherapeutische Behandlung nicht signifikant verlängert werden. Um einen akzeptablen KPS aufrechtzuerhalten und die neurologischen Defizite der Patienten zu verbessern, kann die Resektion infratentorieller Filiae durchgeführt werden.[31]

Weiterhin wurde publiziert, dass die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube gegenüber Patienten mit Großhirnmetastasen nach der neurochirurgischen Tumorresektion meist schlechter war.[6,39,42,51] Da die radikale Entfernung von Metastasen im Hirnstamm, Kleinhirn oder vierten Ventrikel nicht möglich ist, stehen vielmehr die histologische Diagnosesicherung, die Erschaffung einer soliden Ausgangsbasis für eine adjuvante Therapie und die Verkleinerung des Tumolvolumens im Vordergrund der OP.[25]

Dem gegenüber wurde wiederum auch eine erfolgreiche Verlängerung der Überlebenszeit durch die neurochirurgische Resektion der zerebellären Filiae und die adjuvante Strahlentherapie publiziert.[1,22] Die neurochirurgische Entfernung infratentorieller Filiae stellt die schnellstmögliche präventive Maßnahme zur Vorbeugung einer Liquorzirkulationsstörung [52] dar und ist eine effektive Behandlungsstrategie zur Wiederherstellung eines adäquaten Liquorflusses.[25] Ist eine OP erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich, kann in diesem Fall die Ableitung des Liquors durch die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) erfolgen.[25]

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden: Die neurochirurgische Resektion wird bei solitären Metastasen empfohlen [23], die Inzidenz multipler Hirnmetastasen ist steigend [44], die Ganzschädelradiatio wird primär zur Behandlung multipler Filiae durchgeführt [4], die WBRT wird nicht standardisiert eingesetzt [9] und die SRS wird aufgrund der potenziellen Schwellung des (peri)tumorösen Gewebes besonders bei multiplen infratentoriellen Filiae nicht empfohlen [44].

Die Beantwortung der Frage, welchen Stellenwert folglich die neurochirurgische Tumorresektion in der Behandlung infratentorieller Filiae einnimmt, war ein Teilziel der vorliegenden Dissertationsschrift (Abschnitt 6.3).

6.3 Ziel der Arbeit

Das Auftreten von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube ist häufig mit rasch auftretenden klinischen Symptomen im Sinne einer Hirndrucksymptomatik oder einer Hirnstammsymptomatik verbunden. Aufgrund der unterschiedlichen Primärtumoren und dem sehr heterogenen Verlauf der systemischen Krebserkrankung gibt es bisher keine Empfehlung einer standardisierten Behandlung infratentorieller Filiae. Vielmehr wird die adäquate Therapie dieser Patientenpopulation in der Literatur kontrovers diskutiert. Insbesondere der Stellenwert der neurochirurgischen Resektion wird durch verschiedene Arbeitsgruppen unterschiedlich bewertet. Die ungünstige Prognose von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen erfordert jedoch weitere Untersuchungen, um bei grundsätzlich

steigender Inzidenz von Patienten mit infratentoriellen Filiae die weitere Prognose besser abschätzen zu können und die optimale Therapie einleiten zu können. Die Ergebnisse der Publikationen basieren oft auf sehr geringen Fallzahlen. Aufgrund strenger Ein- / Ausschlusskriterien kann es zu Verzerrungen mit nur bedingter Aussagekraft kommen.

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift war es, den unmittelbaren postoperativen Verlauf sowie den Langzeitverlauf der an der hiesigen Klinik für Neurochirurgie operativ an infratentoriellen Metastasen behandelten Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren retrospektiv zu evaluieren und mit den aktuell vorherrschenden Therapieempfehlungen in Beziehung zu setzen. Ein Schwerpunkt lag hier insbesondere auf der Analyse, ob auch Patienten von einer Tumorresektion profitieren, welche nach allgemeiner Lehrmeinung derzeit eher nicht operativ behandelt werden würden. Dabei wurden verschiedene Faktoren (wie zum Beispiel der präoperative KPS, das Lebensalter zum Zeitpunkt der OP, eine unkontrollierte Tumorgrunderkrankung, ein präoperativer Hydrozephalus, das Vorliegen extrakranieller Metastasen, Anzahl und Größe der Hirnmetastasen) mit möglichem Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten nach der OP analysiert. Da derzeit überwiegend von einer schlechteren Prognose der Patienten mit Filiae in der hinteren Schädelgrube ausgegangen wird, wurde besondere Aufmerksamkeit dem Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit infratentoriellen Metastasen gegenüber der Patienten mit supratentoriellen Metastasen gewidmet. In die vorliegende Dissertation wurden insbesondere auch Patienten einbezogen, die in den publizierten Studien oft aufgrund eines höheren Lebensalters, eines geringen KPS, der Größe und Anzahl der Hirnmetastasen, extrakranieller Metastasen oder einer fortgeschrittenen Primärerkrankung von der neurochirurgischen Tumorresektion ausgeschlossen wurden.

7. Material und Methoden

7.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine retrospektive deskriptive statistische Analyse des postoperativen Verlaufs und des Langzeitverlaufs von Patientinnen und Patienten, welche an der hiesigen Klinik für Neurochirurgie behandelt worden sind. Im Folgenden werden sowohl Patientinnen als auch Patienten als „Patienten“ bezeichnet. Die Daten wurden retrospektiv aus den stationären Patientenakten, den Briefen der Hochschulambulanz respektive des Medizinischen Versorgungszentrums der Neurochirurgie (2013 - 2017) sowie den weiteren behandelnden Kliniken, wie beispielsweise der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS), erhoben. Alle Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren, wurden in diese Studie einbezogen. Zwischen Januar 2007 und Dezember 2016 wurden insgesamt 591 Patienten mit Hirnmetastasen stationär behandelt.

7.2 Klinische Evaluation

Evaluieren wurden demografische Patientendaten, Daten zum Krankenhausaufenthalt, Vorerkrankungen, Symptome, Aspekte zur Primärerkrankung, eine Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten, histopathologische und radiologische Charakteristika der Hirnmetastasen, Operationsdaten und Merkmale zur prä- / postoperativen Therapie sowie zum postoperativen klinischen Verlauf. Die Daten wurden tabellarisch in Excel (Microsoft Excel 2010, Microsoft Corporation) dokumentiert.

7.2.1 Demografische Patientendaten und Daten zum Krankenhausaufenthalt

Folgende Daten wurden erhoben: Das Geburtsdatum, das Geschlecht, das Jahr der OP und das Alter zum Zeitpunkt der Tumorresektion. Weiterhin wurde die Krankenhausaufenthaltsdauer erfasst.

7.2.2 Vorerkrankungen und Symptome der Patienten

Die dokumentierten Vorerkrankungen und Symptome wurden evaluiert. An dieser Stelle war eine Auflistung multipler Merkmale, individuell je nach Patient unterschiedlich, möglich, um im weiteren Verlauf die häufigsten Vorerkrankungen und Symptome bestimmen zu können. Es wurde ebenfalls vermerkt, wie lange diese Symptome bereits bei den Patienten bestanden.

7.2.3 Primärtumoren

Es wurden diverse Aspekte zu dem Primärtumor, der den Hirnmetastasen zugrunde lag, erfasst. Dabei handelte es sich im Wesentlichen um folgende Kriterien: Art des Primärtumors, Zeitpunkt der Erstdiagnose, kontrollierte / unkontrollierte Tumorerkrankung. Bei der Erstdiagnose des

Primärtumors wurde differenziert, ob dieser synchron zur Hirnmetastase oder metachron diagnostiziert wurde. Im Falle einer metachronen Diagnose der Systemerkrankung wurde das Datum der Erstdiagnose vermerkt, um im Anschluss die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem ebenfalls erhobenen Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose der Hirnmetastasen berechnen zu können. Analog der rekursiven Partitionierungsanalyse, die neben dem KPS (< 70 oder ≥ 70), dem Patientenalter (< 65 Jahre), vorhandenen / nicht vorhandenen extrakraniellen Metastasen auch den Status der Tumorgrunderkrankung (kontrolliert / unkontrolliert) als prognostische Faktoren zur Einteilung von Patienten mit Hirnmetastasen in drei Prognoseklassen berücksichtigt [16,27,36,49], wurde in der vorliegenden Dissertationsschrift ebenfalls der Einfluss einer kontrollierten / unkontrollierten Primärerkrankung auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen untersucht. Der Primärtumor wurde dann als kontrolliert definiert, wenn ein Progress der Grunderkrankung ausgeschlossen werden konnte und die Therapie der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Hirnmetastasendiagnose bereits abgeschlossen war. Konträr dazu wurde der Primärtumor als unkontrolliert eingestuft, wenn ein Progress der Grunderkrankung vorlag, sich der Patient noch in strahlen- beziehungsweise chemotherapeutischer Behandlung befand oder der Primärtumor erst synchron zur Hirnmetastase diagnostiziert worden war.

7.2.4 Bildgebende Charakteristika der intrakraniellen Filiae

Zur Erhebung der radiologischen Charakteristika der Hirnmetastasen wurden die vorhandenen Datensätze der kranialen Computertomographie sowie der Magnetresonanztomographie herangezogen und folgende Aspekte analysiert: Anzahl, Lokalisation und Größe.

Bei der Lage der Hirnmetastasen wurde unterschieden, ob diese infratentoriell, supratentoriell oder infra- und supratentoriell lagen. Im Falle infratentorieller Filiae wurde weiterhin differenziert, ob sich die Tumoren auf der rechten oder linken Kleinhirnhemisphäre, bi- oder interhemisphärisch, im Kleinhirnwurm, im Kleinhirnbrückenwinkel oder im Hirnstamm befanden. Bei den supratentoriellen Hirnmetastasen wurde ebenfalls analysiert, ob diese frontal, temporal, parietal oder okzipital lagen. Bei den Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wurden alle Lokalisationen vermerkt und die resezierten Filiae gekennzeichnet. Als Größe wurde der maximale Durchmesser der Metastase (im Falle multipler Metastasen größten operierten Hirnmetastase) in Millimeter angegeben. Außerdem wurde unterschieden, bei wie vielen Patienten Hirnmetastasen größer oder kleiner gleich 30 mm vorlagen. Weitere Untersuchungskriterien stellten das Vorliegen einer ventrikulären Beteiligung und / oder eines präoperativen Hydrozephalus dar.

7.2.5 Operationsdaten

Im Rahmen der Analyse der chirurgischen Behandlung wurden die relevanten Daten aus den Operationsberichten erhoben. Folgende Information wurde erhoben (Tabelle 1):

Daten zur Operation
Das OP - Datum
Die Information über eine elektive / notfallmäßige Durchführung der OP
Die Patientenlagerung
Der Gebrauch der Neuronavigation
Die Ableitung somatosensibel, motorisch und / oder akustisch evozierter Potenziale
Die Ableitung intraoperativ durchgeführter Elektromyogramme
Der Einsatz eines Mikroskops sowie eines Endoskops
Die Anzahl der resezierten Hirnmetastasen
Das Resektionsausmaß (Komplettresektion, Teilresektion, Biopsie)
Die Behandlung einer Liquorzirkulationsstörung durch eine endoskopische Drittventrikulostomie (zusätzlich zur Tumorresektion) oder durch die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (prä- / postoperativ oder im Rahmen der OP der Hirnmetastase)

Tabelle 1: Darstellung der erhobenen Operationsdaten

Im Rahmen der Patientenlagerung wurde zwischen Bauch-, Rücken-, Seitlagerung oder halbsitzender Positionierung differenziert. Komplikationen, die peri- oder unmittelbar postoperativ während des Krankenhausaufenthaltes auftraten, wurden ebenfalls tabellarisch festgehalten. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde außerdem untersucht, ob die Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen bereits zu einem früheren Zeitpunkt an supratentoriellen Hirnmetastasen operiert worden waren.

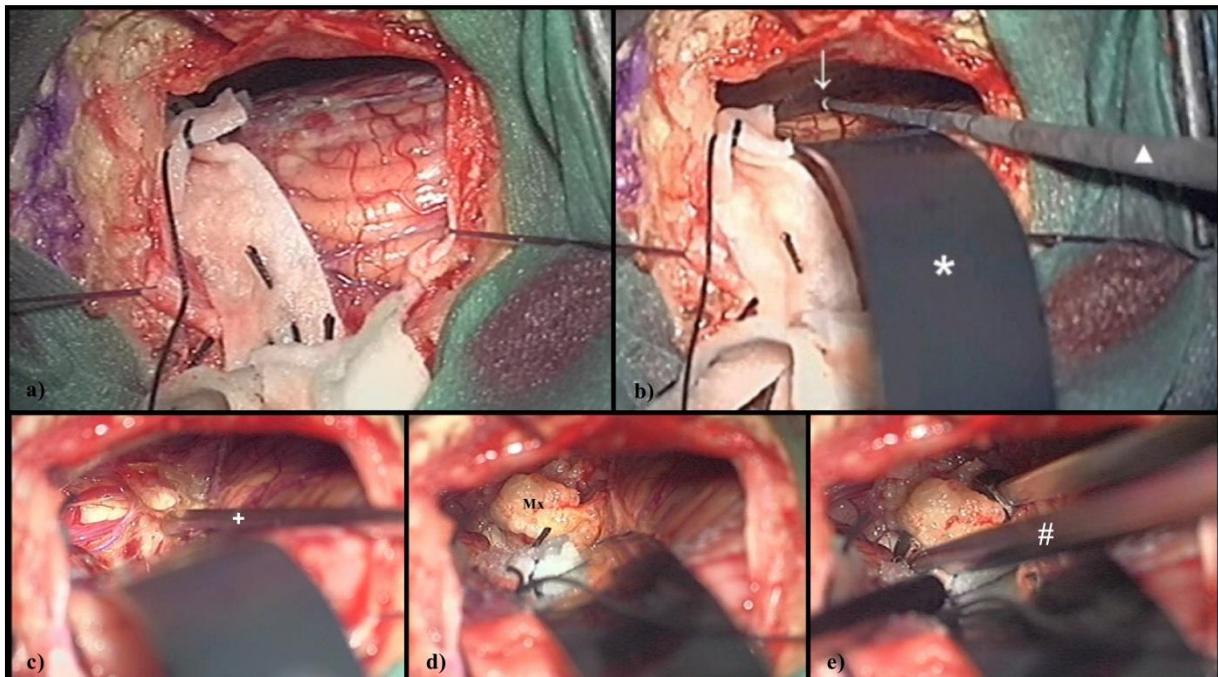


Abbildung 2: Teilresektion einer Metastase im Bereich des linken Kleinhirnschenkels bei bekanntem Mammakarzinom

- a) Darstellung des Operations - Situs nach einer linksseitigen retromastoidalen osteoplastischen Trepanation und der Duraeröffnung in halbsitzender Lagerung der Patientin mit Linksseitdrehung des Kopfes
 b) Nach der suprazerebellären Einlage eines selbsthaltenden Hirnspatels (*) Lokalisation der im Bereich des linken Kleinhirnschenkels gelegenen (↓) Metastase mit Hilfe der Neuronavigation (▲ = Pointer)
 c) Nach erfolgter Kortikotomie: Dekompression und zirkuläre Präparation des Tumors aus dem zerebellären Gewebe (+ = Sauger)
 d - e) Darstellung der den Hirnstamm nach medial infiltrierenden Metastase (Mx); dort Absetzung des Tumors und partielle Entfernung (# = Pinzette zum Fassen des Tumors)

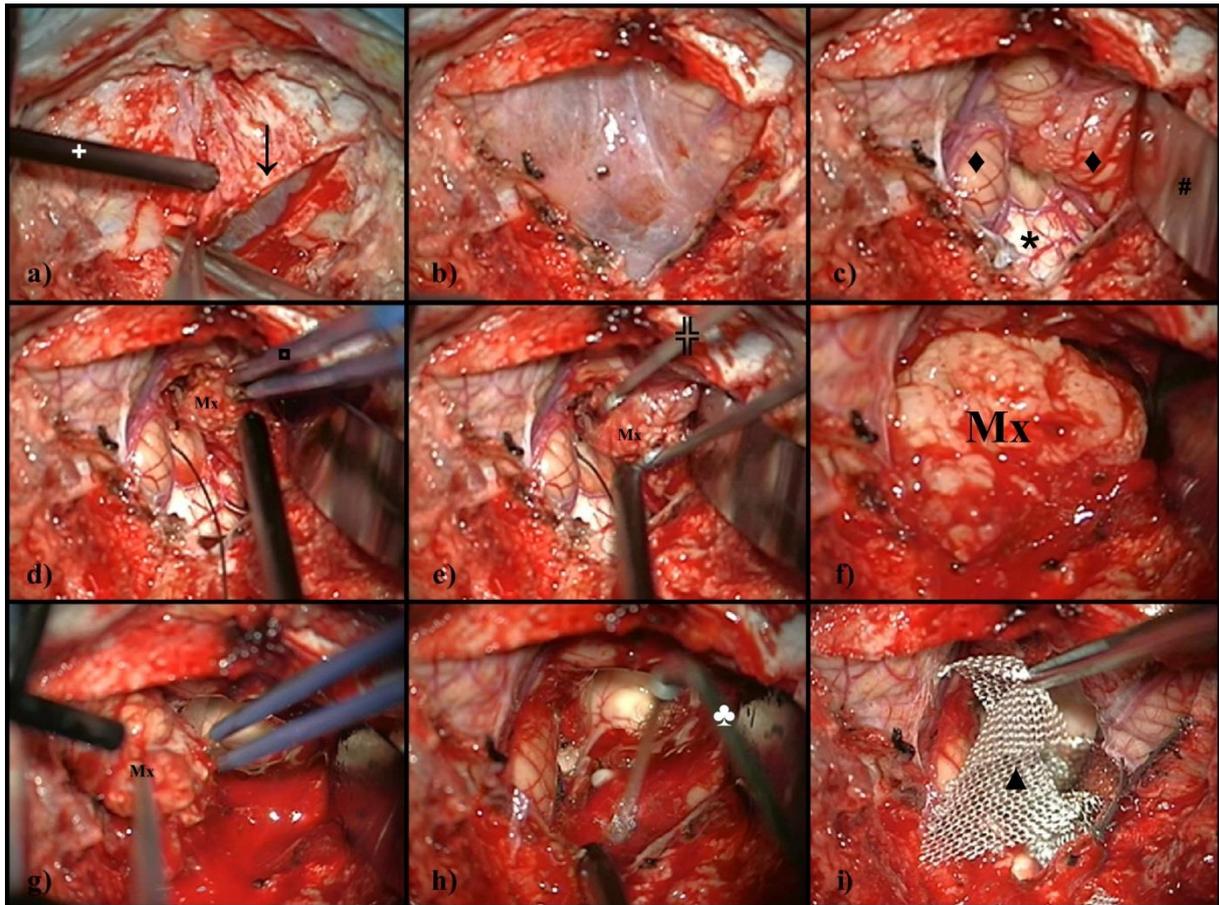


Abbildung 3: Transventrikuläre Resektion einer solitären Metastase bei bekanntem Mammakarzinom über einen subokzipitalen medianen osteoplastisch - osteoklastisch erweiterten Zugang in halbsitzender Lagerung der Patientin

- a) Y - förmige Eröffnung der Dura mater (↓) (+ = Sauger)
- b) Operations – Situs nach der Anlage von Durahaltefäden
- c) Einsetzen eines Hirnspatels (#). Elevation der Kleinhirntonnen (◆); Blick auf den Hirnstamm (*)
- d) Schrittweise Präparation einer stark vaskularisierten, in den Plexus choroideus infiltrierenden, die A. cerebelli posterior inferior rechts umschlingenden und sich infiltrativ in die Rautengrube sowie in das Kleinhirn korbenden Metastase (Mx) mit der bipolaren Diathermie – Pinzette (⚡)
- e) Pinzette (⚡) zum Fassen des Tumors
- f) Darstellung der Metastase
- g) Tumorentnahme nach vollständiger Mobilisierung
- h) Spülung der Resektionshöhle (♣ = Knopfkanüle)
- i) Einlage eines resorbierbaren Hämostyptikums (▲)

7.2.6 Histopathologische Merkmale und Fernmetastasierung

Im Rahmen der Evaluation der Histopathologie wurden das endgültige Ergebnis und die bestimmten Tumormarker erhoben. Außerdem wurde dokumentiert, ob bei den Patienten auch eine extrakranielle Fernmetastasierung vorlag, wobei an dieser Stelle eine Mehrfachnennung möglich war. Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob speziell die Existenz von Lebermetastasen einen Einfluss auf das Überleben hat, wurde diese gesondert protokolliert.

7.2.7 Prä- / Postoperative Therapie, postoperativer klinischer Verlauf und Progress

Folgende Daten wurden erhoben: Die Durchführung einer Strahlentherapie des Kopfes, und – wenn dies zutraf - die Art der angewendeten Radiatio. Des Weiteren wurde retrospektiv analysiert, ob sich die Patienten einer Chemotherapie vor, nach oder vor und nach der Hirnmetastasen - OP unterzogen hatten. Weiterhin wurden das Vorkommen eines intrakraniellen Progresses wie die Größenzunahme bereits bestehender Metastasen, das Auftreten weiterer intrakranieller Filiae oder eines Rezidivs im Verlauf und das Auftreten eines extrakraniellen Progresses wie neu aufgetretene Fernmetastasen untersucht.

7.2.8 Erneute neurochirurgische Behandlung

Außerdem wurde dokumentiert, wenn im weiteren postoperativen Verlauf eine Reoperation (Re – OP) durchgeführt worden war. Im Falle einer erneuten operativen Behandlung wurde auch der Grund für den weiteren Eingriff (beispielsweise ein Rezidiv, die Implantation eines Liquorshuntsystems, Entlastung einer Blutung) vermerkt.

7.2.9 Evaluation des Allgemeinzustandes

Der Allgemeinzustand der Patienten vor und nach der OP wurde mittels KPS beurteilt. Dieser konnte entweder direkt aus der Patientenakte erhoben werden oder wurde, um eine möglichst objektive Einschätzung des Funktionsstatus der Patienten gewährleisten zu können, mit Hilfe der Karnofsky - Aktivitätsskala (siehe Tabelle 2) als prozentualer Schätzwert in Zusammenschau mit den Patientenakten

Punkte (%)	KPS - Index
100	Asymptomatisch, normaler Gesundheitszustand
90	Diskrete Beschwerden im Rahmen der Erkrankung, normale Leistungsfähigkeit
80	Mäßige Beschwerden, normale Leistungsfähigkeit nur mit Anstrengung
70	normale Leistungsfähigkeit unmöglich, aber eigenständige Versorgung
60	Größtenteils eigenständige Versorgung, vereinzelt Unterstützung notwendig
50	Auf medizinische Versorgung angewiesen, größtenteils Unterstützung notwendig
40	Pflegerische Versorgung notwendig, größtenteils Bettlägerigkeit
30	Dauerhafte Bettlägerigkeit, gegebenenfalls auch Hospitalisation erforderlich
20	Deutliche Schwere der Erkrankung, gegebenenfalls Hospitalisation/Intensivmedizin nötig
10	schneller Progress der Grunderkrankung, Präfinalität
0	Tod

Tabelle 2: Übersicht der Skala, anhand der der Karnofsky - Index als prozentualer Schätzwert in Zusammenschau mit den Patientenakten vergeben werden konnte, wenn dieser nicht bereits in den Dokumenten vermerkt war.[13]

dokumentiert.

Der KPS, der auf David A. Karnofsky und Joseph H. Burchenal zurückgeht und 1949 erstmals in einem Buch über Chemotherapeutika erschienen ist [30], ist eine gängige Methode um die Symptome, die Selbstversorgung [13] beziehungsweise das Maß an Inanspruchnahme medizinischer sowie

pflegerischer Versorgung, die Arbeitsfähigkeit, die Aktivität und den Krankheitsstatus [10] von Krebspatienten erfassen zu können. Die Karnofsky Skala umfasst elf Indizes, die im Bereich zwischen 100 % und 0 % in jeweils Zehnerschritten vergeben werden können. Wird der Funktionszustand eines Patienten mit einem maximal möglichen KPS von 100 % bewertet, liegen weder Symptome noch Hinweise auf eine Erkrankung vor. Null Prozent beschreibt den Tod des Erkrankten.[10]

7.2.10 Überlebenszeit

Ein Anteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. Traf dies zu, wurden sowohl die Todesursache als auch das Todesdatum verzeichnet. Andernfalls wurde der letzte Patientenkontakt angegeben, um im Anschluss die Überlebenszeit berechnen zu können. Diese ergab sich aus der Differenz zwischen dem Operationsdatum und dem Todesdatum beziehungsweise dem letzten Patientenkontakt.

7.3 Ermittlung der Kohorten von Patienten mit operativ resezierten infratentoriellen versus supratentoriellen Hirnmetastasen

Um den Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube analysieren zu können, wurde das Kollektiv von 95 Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen selektiert und diejenigen Patienten analysiert, die in der Klinik für Neurochirurgie in Homburg mittels operativer Resektion behandelt worden waren. Somit ergab sich für diese Arbeit ein Kollektiv von 90 Patienten mit einer Hirnmetastasenresektion in der hinteren Schädelgrube. Um eine Aussage über die Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit resezierten supratentoriellen Metastasen treffen zu können, wurden ebenfalls diejenigen Patienten evaluiert, die sich einer OP an supratentoriellen Hirnmetastasen unterzogen hatten. Von 354 Patienten mit supratentoriellen Foliae konnten insgesamt 312 Patienten mit einer Tumorresektion für diese Gegenüberstellung analysiert werden. Zur besseren Übersicht wurde dies in Tabelle 3 zusammengefasst.

Lokalisation der Hirnmetastasen	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %	Anzahl der operierten Patienten	Anzahl der operierten Patienten in %
infratentoriell	95	16,1	90	17,6
supratentoriell	354	59,9	312	61,2
infra- und supratentoriell	142	24,0	108	21,2
gesamt	591	100	510	100

Tabelle 3: Anzahl aller Patienten mit infra-, supra- oder infra- und supratentoriellen Hirnmetastasen insgesamt und Anzahl der operierten Patienten an infra-, supra- oder infra- und supratentoriellen Hirnmetastasen

7.4 Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube

Faktoren, die innerhalb des gesamten Datensatzes ausgewählt und deren mögliche Einflussnahme auf das Überleben der Patienten nach einer Hirnmetastasenresektion getestet wurden, waren: Das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der OP, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Vorerkrankungen, eine bestehende Epilepsie, das Vorhandensein sowie die Art von Symptomen und der Zeitraum, seitdem die Beschwerden bestanden. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sowohl die Art als auch die Kontrolle des Primärtumors, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Systemerkrankung und die Zeitspanne zwischen der erstmaligen Diagnose der Primärerkrankung und den infratentoriellen Filiae einen Einfluss zeigten. Ob sich der prä- und der postoperative KPS als Einflussgrößen auf das Überleben der Patienten nach der OP erwiesen, wurde ebenfalls getestet.

Ein besonderes Augenmerk im Hinblick auf die Überlebenszeit nach der Resektion von infratentoriellen Metastasen lag auf dem möglichen Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen, eines bestehenden präoperativen Hydrozephalus und einer ventrikulären Beteiligung. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Art der Indikation zur neurochirurgischen Behandlung (elektiv oder notfallmäßig), die Patientenlagerung, die Verwendung einer Neuronavigation und / oder eines Neuromonitorings, der Einsatz eines Mikroskops und Endoskops signifikant auf den Verlauf auswirken. Schlussendlich wurde auch der Einfluss der Größe, der Gesamtzahl sowie der genauen Lokalisation der operierten Filiae auf die Überlebenszeit ermittelt. Auch das Resektionsausmaß, die zusätzliche Anlage einer EVD oder Durchführung einer endoskopischen Drittventrikulostomie (ETV) und das Auftreten von Komplikationen wurden im Rahmen der Testung als mögliche Einflussfaktoren überprüft.

Darüber hinaus wurde analysiert, ob sich die Histologie der infratentoriellen Filiae, die Tumormarker, die bestimmt worden waren, und bestehende extrakranielle Fernmetastasen auf das Überleben der Patienten auswirkten.

Weitere getestete Einflussfaktoren waren die prä- und postoperative Therapie wie die Durchführung und Art der Strahlen- und Chemotherapie sowie mögliche Besonderheiten im postoperativen Verlauf wie der intra- sowie extrakranielle Progress und erfolgte Reoperationen.

7.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS (IBM© SPSS© Statistics, Version 25, IBM Corporation USA). Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse tabellarisch oder grafisch mittels SPSS und Excel dargestellt.

Zunächst wurde die Verteilung der Häufigkeiten qualitativer Merkmale ermittelt und die Mittelwerte quantitativer Merkmale berechnet. Ebenfalls wurden der Median, die Range (R) sowie die Standardabweichung (SD) angegeben.

Das Signifikanzlevel wurde auf $p < 0,05$ angesetzt. In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde eine deskriptive Auswertung durchgeführt.

Zum Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber Patienten mit supratentoriellen Filiae wurde das Verfahren nach Kaplan Meier angewendet. Als eingetretenes Ereignis wurde der Tod definiert. Diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren, wurden zensiert. Falls retrospektiv nicht erhoben werden konnte, ob ein Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch gelebt hatte, wurde dieser ebenfalls zensiert. Bei Vorliegen von Zensierungen, wie in dieser Dissertationsschrift, ist die Angabe einer mittleren Überlebenszeit allerdings nicht mehr zu interpretieren. Daher wurde die mediane Überlebenszeit mit Hilfe des Kaplan - Meier - Verfahrens analysiert. Als Überlebenszeit wurde in der vorliegenden Dissertationsschrift die Zeit nach der OP bis zum letzten Patientenkontakt oder Tod definiert.

Um mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten nach einer Hirnmetastasen - OP evaluieren zu können, wurden sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse durchgeführt. Auch an dieser Stelle wurden der Tod als das eingetretene Ereignis festgelegt und die Patienten, die noch gelebt haben oder bei denen dies unbekannt blieb, zensiert. Waren alle Fälle zensiert, konnten keine Statistiken berechnet werden.

Zur Durchführung der univariaten Analyse wurde für die qualitativen Merkmale der Log - Rank-Test verwendet und die mediane Überlebenszeit zwischen der OP bis zum Tod respektive zum letzten Patientenkontakt bestimmt. Diese konnte allerdings nicht angegeben werden, wenn bei weniger als 50 % der Fälle ein Ereignis eingetreten war. In diesem Fall wurden die Überlebensraten zu einem bestimmten Zeitpunkt, der dann mit einer Bezugslinie gekennzeichnet wurde, verglichen.

Im Rahmen der quantitativen Merkmale wurde die Cox - Regression herangezogen und ein Konfidenzintervall von 95% gewählt. Mit Hilfe des Hazard Ratio (HR) konnten Tendenzen (beispielsweise präventive Effekte) erkannt werden und diese explorativ ausgewertet werden: Ein $HR < 1$ bedeutete, je größer das Merkmal war, desto geringer war das Risiko für den Tod (präventiver Effekt). Für ein $HR > 1$ galt je größer das Merkmal war, desto größer war somit auch das Todesrisiko (kein präventiver Effekt). Im Falle eines $HR = 1$ zeigte sich kein Unterschied, das heißt, ein steigender Index hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Um solche Tendenzen auch im Rahmen der qualitativen Merkmale bestimmen zu können, wurde im Anschluss des Log - Rank - Tests ebenfalls die Cox - Regression verwendet, vorausgesetzt in den zuvor ermittelten Kaplan - Meier - Kurven waren keine Schnittpunkte der Graphen zu erkennen, da die Cox - Regression dann nicht durchführbar und die proportionale Hazard - Annahme nicht erfüllt wären. Konnte die Cox - Regression angewendet werden, wurde nicht der p - Wert des Log - Rank - Tests verwendet, sondern der p - Wert der Cox - Regression. Um zu überprüfen, welche Merkmale sich im finalen Modell ergaben und welche gegenseitig einen Einfluss aufeinander ausübten und damit ausselektiert wurden, wurden im Rahmen der multivariaten

Analyse die statistisch signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse nochmals untereinander auf ihre statistische Unabhängigkeit getestet. Hierfür wurde mit der Cox - Regression gearbeitet, jedoch an dieser Stelle der Vorwärts - und Rückwärts - Wald - Test herangezogen. Dies wurde allerdings nur für diejenigen signifikanten Merkmale getestet, deren Fallzahlen entsprechend groß (= das getestete Merkmal war bei mindestens fünf Patienten aufgetreten) und somit auch vergleichbar waren. Signifikante Ergebnisse, die nicht die Gesamtkohorte, sondern nur ein ausgewähltes Kollektiv betrafen, wurden hinsichtlich der Vergleichbarkeit ebenfalls nicht in die multivariate Analyse mitaufgenommen, da die signifikanten Ergebnisse der gesamten Kohorte überprüft wurden. Da in der Literatur zum Teil keine multivariate Analyse durchgeführt worden war, wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Ergebnisse der univariaten Analyse der publizierten Vorarbeiten mit denen der vorliegenden Studie im Diskussionsteil gegenübergestellt.

Am Ende wurde untersucht, ob die statistisch signifikanten Ergebnisse möglicherweise durch sogenannte Störfaktoren, das heißt, Merkmale, die wiederum Einfluss aufeinander ausüben könnten, verfälscht worden waren. Dazu mussten aus medizinischer Sicht zuvor die relevanten Merkmale erdacht werden, die theoretisch einen Einfluss auf statistisch signifikant getestete Merkmale ausüben könnten. In der vorliegenden Dissertation waren dies folgende mögliche Störfaktoren:

Möglicher Störfaktor	Signifikantes Merkmal
Alter 	Präoperativer KPS
Geschlecht 	Präoperativer KPS
Alter 	Bestrahlung
Alter 	Chemotherapie

Tabelle 4: Getestete mögliche Störfaktoren

Im Anschluss wurde mit Hilfe des Cox - Modells getestet, ob tatsächlich ein Einfluss durch die hypothetisch angenommenen Störfaktoren vorlag. Ergab sich ein p - Wert größer als fünf Prozent, musste folglich eine Abhängigkeit dieser beiden Faktoren bedacht werden.

8. Ergebnisse

Insgesamt wurden 591 Patienten in der Klinik für Neurochirurgie des UKS im Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2016 aufgrund intrakranieller Metastasen behandelt. Davon unterzogen sich 510 Patienten einer Resektion.

8.1 Übersicht durchgeführter neurochirurgischer Resektionen von infra- oder supratentoriellen Hirnmetastasen

Infratentorielle Hirnmetastasen

Von insgesamt 95 Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube wurden 90 Patienten mittels neurochirurgischer Tumorresektion behandelt. Diese standen im Fokus der vorliegenden Dissertationsschrift. Von den übrigen fünf Patienten erhielten drei Patienten ausschließlich ein Rickham Reservoir zur intrathekalen Chemotherapie. Während ein weiterer Patient die operative Behandlung ablehnte, wurde bei einem anderen Patienten die Indikation zur Resektion der Hirnmetastase zwar gestellt, er verstarb jedoch zuvor. Alle Patienten, die wegen Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube mittels operativer Resektion behandelt wurden, waren zuvor noch nicht an supratentoriellen Hirnmetastasen operiert worden.

Supratentorielle Hirnmetastasen

354 Patienten wurden im oben genannten Zeitraum aufgrund supratentorieller Hirnmetastasen behandelt. Davon wurden bei 312 Patienten die zerebralen Metastasen operativ entfernt, die das Vergleichskollektiv darstellen. Von den restlichen 42 Patienten erfolgte bei 25 Patienten eine Biopsie zur Diagnosesicherung und bei 17 Patienten wurde aus verschiedenen Gründen keine Resektion durchgeführt. Diese sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Grund	Anzahl der Patienten
Eingeblutete Metastase, OP eines Subduralhämatoms	1
Shunt	1
Verzicht auf eine OP und Einleitung einer palliativen Therapie	1
Nichtwahrnehmung des nächsten Kontrolltermins vor der OP	2
Wunsch eines konservativen Vorgehens	2
OP - Abbruch wegen Kreislaufinstabilität bereits bei Narkoseeinleitung	1
Absage der OP wegen akuter Pankreatitis	1
Aus neurochirurgischer Sicht bei AZ - Verschlechterung Kontraindikation zur OP	4
Radiochirurgie geplant, Patient nicht erschienen	1

OP wegen Narkoseunfähigkeit nicht durchgeführt	1
Zerebrale Probeentnahme geplant, wegen Allgemeinzustandsverschlechterung nicht durchgeführt	1
Fehlintonation, Abbruch der OP	1

Tabelle 5: Darstellung der Gründe für die nicht durchgeführten Resektionen der supratentoriellen Metastasen und der Anzahl der Patienten

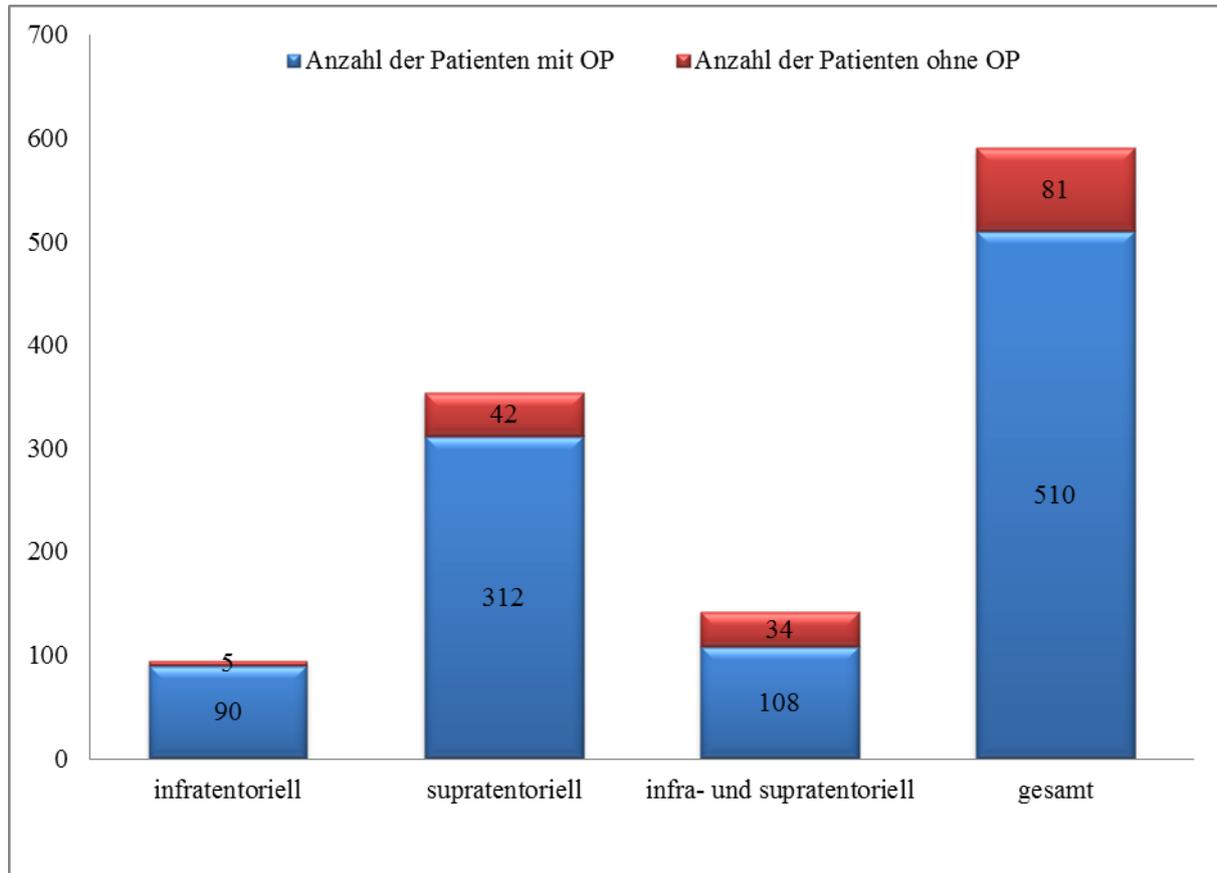


Abbildung 4: Übersicht der Verteilung der Patienten mit Operation an Hirnmetastasen in blau versus der Patienten ohne Operation in rot (infratentoriell, supratentoriell, infra- und supratentoriell, gesamt)

Eine Übersicht der durchgeführten Resektionen von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube im Zeitraum von 2007 - 2016 liefert Abbildung 5. Von insgesamt 90 Patienten wurden die meisten in den Jahren 2016, 2015 und 2011 mit 14 Patienten (15,6 %), 14 Patienten (15,6 %) und zwölf Patienten (13,3 %) operiert.

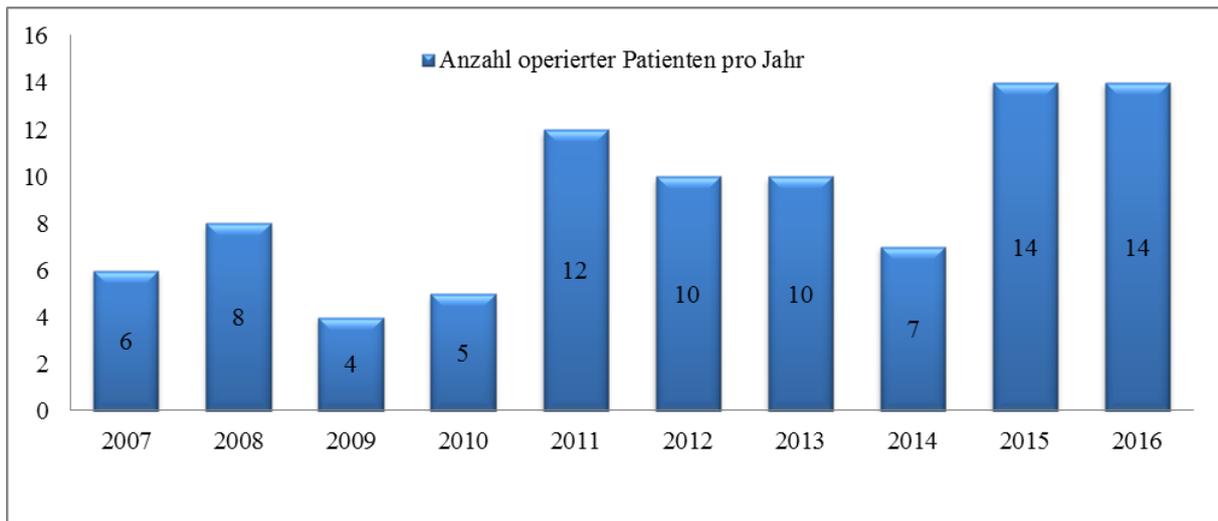


Abbildung 5: Anzahl der jährlich durchgeführten Resektionen von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube im Zeitraum von 2007 bis 2016

8.2 Präoperative Evaluation

Patientenbezogene Daten und Daten zum Krankenhausaufenthalt

Von den 90 Patienten, bei denen die Resektion infratentorieller Hirnmetastasen erfolgte, waren 42 Frauen (46,7 %) und 48 Männer (53,3 %). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der OP lag bei 64,7 Jahren (Median = 65,5; R = 42,0 – 87,0; SD = ± 10,7). Dabei waren 59/90 Patienten (65,6 %) über 60 Jahre alt. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug im Mittel 14,5 Tage (Median = 14,0; R = 4,0 – 40,0; SD = ± 6,6).

Primärtumoren

Während die Erstdiagnose des Primärtumors bei 59 Patienten (65,6 %) bereits metachron gestellt worden war, wurde bei 31 Patienten (34,4 %) die Primärerkrankung synchron zur Hirnmetastase diagnostiziert. Die vier häufigsten Primärtumoren stellten in absteigender Häufigkeit das Bronchialkarzinom bei 38 Patienten (42,2 %), das kolorektale Karzinom bei 16 Patienten (17,8 %), das Mammakarzinom bei zwölf Patienten (13,3 %) und das Nierenzellkarzinom bei sieben Patienten (7,8 %) dar. Bei den 38 Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren, wurde weiterhin zwischen einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bei 31 Patienten und einem kleinzelligen Bronchialkarzinom bei sieben Patienten differenziert. Da in einem Fall nicht endgültig geklärt werden konnte, ob es sich histologisch um eine Hirnmetastase eines Bronchial- oder Mammakarzinoms handelte, wurde der Primärtumor als unbekannt vermerkt. Zur besseren Übersicht wurde die Verteilung aller Primärtumoren in der Tabelle 6 dargestellt.

Primärtumor	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
Bronchialkarzinom	38	42,2
Kolorektales Karzinom	16	17,8
Mammakarzinom	12	13,3
Nierenzellkarzinom	7	7,8
Urothelkarzinom	3	3,3
Ovarialkarzinom	3	3,3
Ösophaguskarzinom	2	2,2
Pankreaskarzinom	2	2,2
Hodenkarzinom	1	1,1
Schilddrüsenkarzinom	1	1,1
Plexus Choroideus Tumor	1	1,1
Endometriumkarzinom	1	1,1
Magenkarzinom	1	1,1
Granularzelltumor	1	1,1
unbekannt	1	1,1
Gesamt	90	100

Tabelle 6: Verteilung der verschiedenen Primärtumoren von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen

Während bei 33 Patienten (36,7 %) der Primärtumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasen unter Kontrolle stand, traf dies bei 57 Patienten (63,3 %) nicht zu. Die Zeitspanne zwischen erstmaliger Diagnose der Primärerkrankung und der Hirnmetastase lag durchschnittlich bei 918,7 Tagen (Median = 392,0; R = 0,0 – 7352,0; SD = ± 1378,2). Da das genaue Datum der Erstdiagnose des Primärtumors bei einem Patienten nicht bekannt war und eine metachrone Diagnose vermerkt war, bezieht sich der angegebene Mittelwert auf 89 Patienten.

Anzahl, Lokalisation und ventrikuläre Beteiligung der Hirnmetastasen

Bei 83 Patienten (92,2 %) lag eine einzelne Metastase vor und bei sieben Patienten (7,8 %) lagen multiple infratentorielle Filiae vor. Davon hatten wiederum fünf Patienten (5,6 %) zwei und zwei Patienten (2,2 %) drei infratentorielle Metastasen. Um die genaue Lokalisation aller Hirnmetastasen übersichtlich zusammenfassen zu können, wurde diese in Tabelle 7 veranschaulicht. Im Falle multipler Läsionen war eine Mehrfachnennung zur Auflistung aller Lokalisationen der Hirnmetastasen möglich.

Lokalisation der Hirnmetastase(n)	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
zerebellär rechts	41	45,6
zerebellär links	28	31,1
zerebellär bihemisphärisch	5	5,6
Vermis	5	5,6
zerebellär rechts, zerebellär links	3	3,3
Kleinhirnbrückenwinkel rechts	2	2,2
zerebellär links, zerebellär links	1	1,1
zerebellär rechts, zerebellär rechts	1	1,1
zerebellär links, zerebellär links, Pons	1	1,1
zerebellär interhemisphärisch	1	1,1
zerebellär rechts, zerebellär links, Vermis	1	1,1
Medulla oblongata	1	1,1
gesamt	90	100

Tabelle 7: Übersicht der Lokalisationen singulärer und multipler Hirnmetastasen

Dreiundsechzig Patienten (70 %) wiesen eine ventrikuläre Beteiligung der infratentoriellen Hirnmetastasen auf. Bei 27 Patienten (30 %) wurde kein Bezug zum Ventrikelsystem nachgewiesen. Da auch hier eine Mehrfachnennung möglich war, wurde eine separate Auswertung durchgeführt und diese in Tabelle 8 grafisch dargestellt.

Ventrikuläre Beteiligung	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
Kompression des vierten Ventrikels	54	60,0
Keine ventrikuläre Beteiligung	27	30,0
Kompression des vierten Ventrikels + des Aquädukts	3	3,3
Verlagerung des vierten Ventrikels	3	3,3
Erweiterung der Seitenventrikel	3	3,3
Erweiterung des Ventrikelsystems	2	2,2
Asymmetrie des rechten Ventrikelsystems	1	1,1
Kompression des Aquädukts	1	1,1
Verlagerung des vierten Ventrikels + des Aquädukts zur Gegenseite	1	1,1
Erweiterung des dritten Ventrikels	1	1,1
Erweiterung des Aquädukts	1	1,1
Verschluss des vierten Ventrikels	1	1,1
Infiltration des vierten Ventrikels	1	1,1
Gesamtzahl der Patienten mit infratentoriellen Metastasen	90	

Tabelle 8: Ventrikuläre Beteiligung der infratentoriellen Hirnmetastasen

Symptomatik

Die Symptome der Patienten wurden einzeln betrachtet und ausgewertet. Die fünf häufigsten Symptome stellten Schwindel bei 52 Patienten (57,8 %), Kopfschmerzen bei 45 Patienten (50 %), Gangstörungen bei 39 Patienten (43,3 %), Übelkeit bei 18 Patienten (20 %) und Erbrechen bei 16 Patienten (17,8 %) dar. Aufgrund der Vielzahl der Symptome wurden diese in Tabelle 9 zusammengefasst.

Symptome	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
Schwindel	52	57,8
Kopfschmerzen	45	50,0
Gangstörungen	39	43,3
Übelkeit	18	20,0
Erbrechen	16	17,8
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	9	10,0
Sturz	8	8,9
Ataxie	8	8,9
Diplopie	3	3,3
Dysarthrie	3	3,3
keine Symptome	2	2,2
Paraparese	2	2,2
Zervikalgie	2	2,2
Verlangsamung	2	2,2
Taubheit	1	1,1
Nystagmus	1	1,1
Epilepsie	1	1,1
Dysdiadochokinese	1	1,1
Bradydiadochokinese	1	1,1
Bewegungsunsicherheit	1	1,1
Aphasie	1	1,1
Sakkaden	1	1,1
Hemiparese	1	1,1
Parese	1	1,1
Fazialisparese	1	1,1
Koordinationsstörung	1	1,1
Fieber	1	1,1
Hypästhesie	1	1,1
Dysästhesie	1	1,1
Verwirrtheit	1	1,1
Wesensänderung	1	1,1
undeutliche Sprache	1	1,1
Verlust der Feinmotorik	1	1,1
Dysmetrie	1	1,1
Sedierung	1	1,1
Müdigkeit	1	1,1
Dumpfes Gefühl am Kopf	1	1,1
Gesamtzahl der Patienten mit infratentoriellen Metastasen	90	

Tabelle 9: Verteilung der Symptome von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube

Der Zeitraum von Symptombeginn bis zur Diagnose der Hirnmetastase lag im Mittel bei 47,3 Tagen (Median = 14,0; R = 1,0 – 1825,0; SD = ± 202,8). Da der Zeitraum der Symptome bei fünf Patienten unbekannt war und zwei Patienten keine Beschwerden hatten, bezieht sich der Durchschnittswert auf 83 Patienten.

Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand des Patienten wurde präoperativ anhand eines Schätzwertes des KPS angegeben, welcher durchschnittlich bei 75,3 (Median = 80,0; R = 40,0 – 100,0; SD = \pm 12,8) lag. Die Verteilung der vergebenen KPS - Indizes entspricht der Darstellung in Abbildung 6.

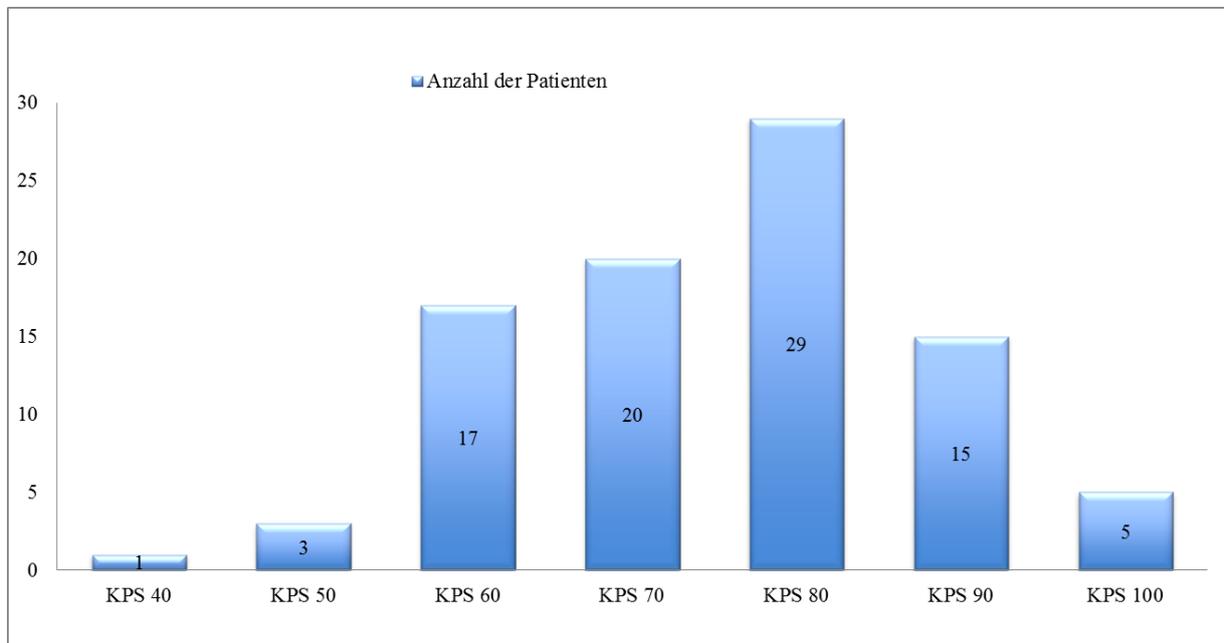


Abbildung 6: Verteilung der präoperativen Karnofsky - Indizes

Epilepsie

Während bei zwei Patienten (2,2 %) im Rahmen des Behandlungszeitraums in der hiesigen Klinik bereits eine Epilepsie bekannt war, lag bei 88 Patienten (97,8 %) keine Epilepsie vor.

Präoperativer Hydrozephalus

Bei 24 Patienten (26,7 %) wurde präoperativ eine Liquorzirkulationsstörung mit konsekutivem Hydrocephalus occlusus diagnostiziert.

Vorerkrankungen

Bei 52 von 90 Patienten (57,8 %) waren verschiedene Vorerkrankungen dokumentiert. Die häufigste Nebenerkrankung stellte die arterielle Hypertonie bei insgesamt 32 Patienten (35,6 %) dar, gefolgt vom Tabakkonsum in der Eigenanamnese bei 29 Patienten (32,2 %), dem Diabetes mellitus bei sechs Patienten (6,7 %) und der Hyperlipidämie bei vier Patienten (4,4 %). Zur Veranschaulichung erfolgte eine grafische Darstellung aller bekannten Vorerkrankungen in Abbildung 7.

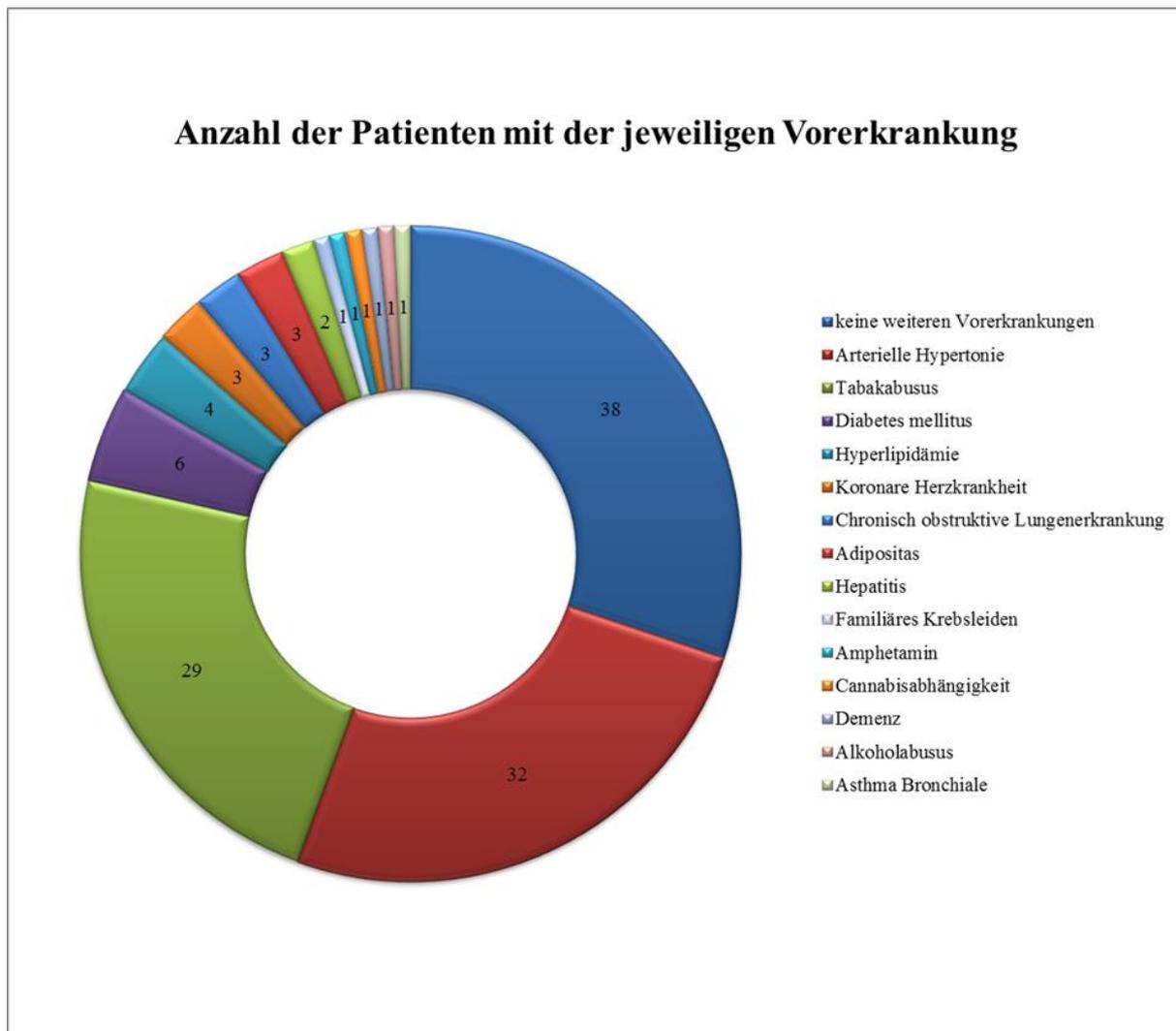


Abbildung 7: Übersicht über die Verteilung der Vorerkrankungen

8.3 Operation

Die Indikation zur neurochirurgischen Resektion der infratentoriellen Hirnmetastasen wurde bei 79 Patienten (87,8 %) elektiv gestellt. Dem gegenüber wurde bei elf Patienten aufgrund schwerer akuter Symptome (12,2 %) eine notfallmäßige Entfernung durchgeführt. Zur OP wurden die Patienten folgendermaßen gelagert: 54 Patienten (60 %) in Bauchlage, 22 Patienten (24,4 %) halbsitzend, fünf Patienten (5,6 %) in Rückenlage, fünf Patienten (5,6 %) in Linksseitenlage und vier Patienten (4,4 %) in Rechtsseitenlage. Bei 64 Patienten (71,1 %) wurde die Neuronavigation angewendet. Bei 51 Patienten (56,7 %) wurde im Rahmen der OP eine elektrophysiologische Funktionsdiagnostik anhand der

Ableitung somatosensibel evozierter Potenziale (SEP), motorisch evozierter Potenziale (MEP) sowie akustisch evozierter Potenziale (AEP) und von Elektromyogrammen (EMG) durchgeführt. Dies ist in Tabelle 10 dargestellt.

Elektrophysiologische Untersuchungstechnik	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
Einsatz des Neuromonitorings	5	5,6
Medianus- + Tibialis - SEP	3	3,3
Medianus- + Tibialis - SEP, Fazialis - EMG	1	1,1
Medianus- + Tibialis - SEP, Fazialis - EMG, AEP	3	3,3
Medianus- + Tibialis - SEP, Fazialis - EMG, AEP, Akzessorius - EMG	1	1,1
SEP	30	33,3
SEP, AEP	1	1,1
SEP, AEP, EMG	1	1,1
SEP, AEP, Fazialis - EMG	2	2,2
SEP + MEP	1	1,1
SEP + MEP + AEP	1	1,1
SEP + MEP, Fazialis - EMG, AEP	2	2,2
keine Verwendung einer Elektrophysiologie	39	43,3
Gesamt	90	100

Tabelle 10: Übersicht der angewendeten elektrophysiologischen Funktionsdiagnostik

Während bei 87 Patienten (96,7 %) die neurochirurgische Resektion einer einzelnen Hirnmetastase durchgeführt wurde, wurden bei drei Patienten (3,3 %) zwei Metastasen operativ entfernt. Die Größe der infratentoriellen Metastasen, welche operiert worden waren, lag durchschnittlich bei 31,3 mm (Median = 31,0, R = 10,0 – 50,0; SD = ± 9,0). Da von drei Patienten keine präoperativen Bilddokumente elektronisch archiviert wurden, beziehen sich der angegebene Mittelwert, der Median, die R und die SD auf 87 Patienten. Während bei 42/87 Patienten (48,3 %) die größte resezierte Hirnmetastase kleiner gleich 30 mm war, war diese bei 45/87 Patienten (51,7 %) größer als 30 mm.

Ein weiteres Untersuchungskriterium war das Ausmaß der Resektion: Bei 83 Patienten (92,2 %) gelang nach intraoperativen und bildmorphologischen Kriterien eine Totalresektion; bei sieben Patienten (7,8 %) wurde eine partielle Resektion durchgeführt. Weiterhin wurde bei 62 Patienten (68,9 %) ein Mikroskop eingesetzt und bei fünf Patienten (5,6 %) wurde ein Endoskop verwendet. Zudem wurde bei sieben Patienten (7,8 %) eine zusätzliche ETV durchgeführt. Bei neun Patienten (10,0 %) war die Anlage einer EVD notwendig (bei einem Patienten präoperativ, bei drei Patienten im Rahmen der OP der Hirnmetastase und bei fünf Patienten postoperativ).

Peri- und postoperative Komplikationen

Bei 77 Patienten (85,6 %) waren der operative sowie unmittelbar postoperative Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes komplikationslos und bei 13 Patienten (14,4 %) wurden Komplikationen dokumentiert. Von diesen 13 Patienten hatten fünf Patienten (38,5 %) eine postoperative Blutung und vier Patienten (30,8 %) einen Hydrozephalus. Bei jeweils einem weiteren Patienten (7,7 %) traten ein

intraoperatives Kreislaufversagen, ein postoperatives Liquorleck plus Hydrozephalus, ein Abszess plus Hydrozephalus oder ein postoperatives Liquorleck plus eine Infektion auf. Der Patient mit dem intraoperativen Kreislaufversagen verstarb im Rahmen der OP.

8.4 Histologie

Bei insgesamt 68 Patienten (75,6 %) wurden verschiedene Tumormarker untersucht; bei 22 Patienten (24,4 %) wurden diese entsprechend nicht spezifisch untersucht. Aufgrund der Vielfalt der analysierten Tumormarker werden diese grafisch in Tabelle 11 dargestellt. Die drei häufigsten Tumormarker stellten dabei CK7+ bei 23 Erkrankten (25,6 %), TTF1- bei 23 Erkrankten (25,6 %) und TTF1+ bei 18 Erkrankten (20 %) dar.

Tumormarker	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
CK7+	23	25,6
TTF1-	23	25,6
unbekannt	22	24,4
TTF1+	18	20,0
CK20+	15	16,7
CK20-	14	15,6
CK8+	10	11,1
P63-	9	10,0
MNF116+	8	8,9
CDX2+	7	7,8
Napsin-A-	6	6,7
CK7-	5	5,6
P63+	5	5,6
CK5/6-	4	4,4
ER-/PR-	4	4,4
HER2/neu 3+	4	4,4
Ki67 60%	4	4,4
CK18+	3	3,3
ER+/PR+	3	3,3
GATA 3+	3	3,3
Ki67 80%	3	3,3
KL1+	3	3,3
MNF116-	3	3,3
Napsin-A+	3	3,3
PAS+	3	3,3
PSA-	3	3,3
SPP-	3	3,3
CD68+	2	2,2
CDX2-	2	2,2
Chromogranin-	2	2,2
CK5/6+	2	2,2
EMA+	2	2,2
HER2/neu-	2	2,2
Ki67+	2	2,2
Ki67 20%	2	2,2
Ki67 70%	2	2,2
melanA-	2	2,2

PanCK+	2	2,2
S100-	2	2,2
Thyreoglobulin-	2	2,2
Vimentin+	2	2,2
AFP+	1	1,1
BHCG-	1	1,1
CD34+	1	1,1
CD56+	1	1,1
CD56-	1	1,1
CK8-	1	1,1
CK10-	1	1,1
ER+/PR-	1	1,1
GCDFP-15-	1	1,1
GFAP+	1	1,1
GFAP-	1	1,1
HER2/neu 2+	1	1,1
HMB45+	1	1,1
HMB45-	1	1,1
Ki67 5%	1	1,1
Ki67 25%	1	1,1
Ki67 30%	1	1,1
Ki67 90%	1	1,1
MAP2-	1	1,1
NFP-	1	1,1
NSE-	1	1,1
p16+	1	1,1
S100+	1	1,1
Gesamtanzahl der operierten Patienten mit infratentoriellen Filiae	90	

Tabelle 11: Verteilung der bestimmten Tumormarker

8.5 Extrakranielle Metastasierung

Insgesamt wiesen 67 Patienten (74,4 %) eine extrakranielle Metastasierung auf, während bei 23 Patienten (25,6 %) keine extrakraniellen Metastasen vorlagen. Am häufigsten waren Lymphknotenmetastasen bei 38 Erkrankten (42,2 %), gefolgt von Lungenmetastasen bei 31 Erkrankten (34,4 %) und Lebermetastasen bei 23 Erkrankten (25,6 %). Die Verteilung aller Fernmetastasen ist aus Abbildung 8 zu entnehmen.

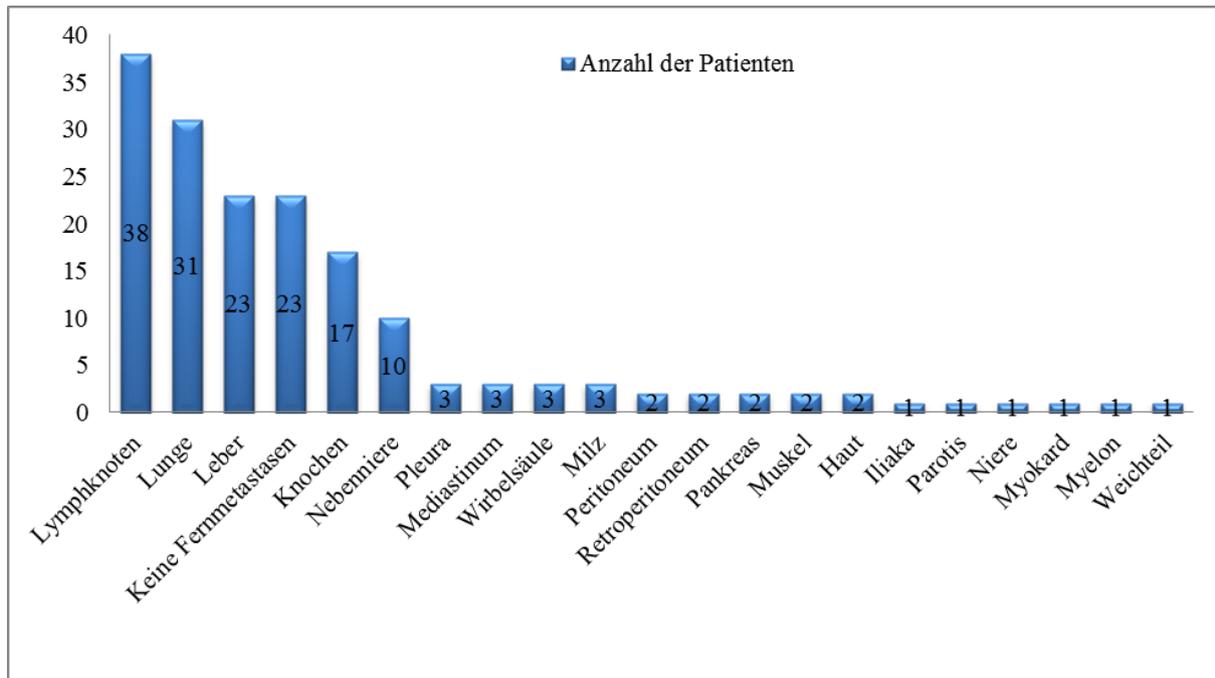


Abbildung 8: Verteilung der Fernmetastasen

8.6 Prä- / Postoperative Therapie, postoperativer klinischer Verlauf und Progress

Allgemeinzustand

Postoperativ wurde der Allgemeinzustand des Patienten erneut als Schätzwert des KPS angegeben, welcher im Mittel bei 70,0 (Median = 80,0; R = 0,0 – 100,0; SD = ± 22,8) lag. Die genaue Verteilung der verschiedenen KPS - Indizes ist in Abbildung 9 dargestellt:

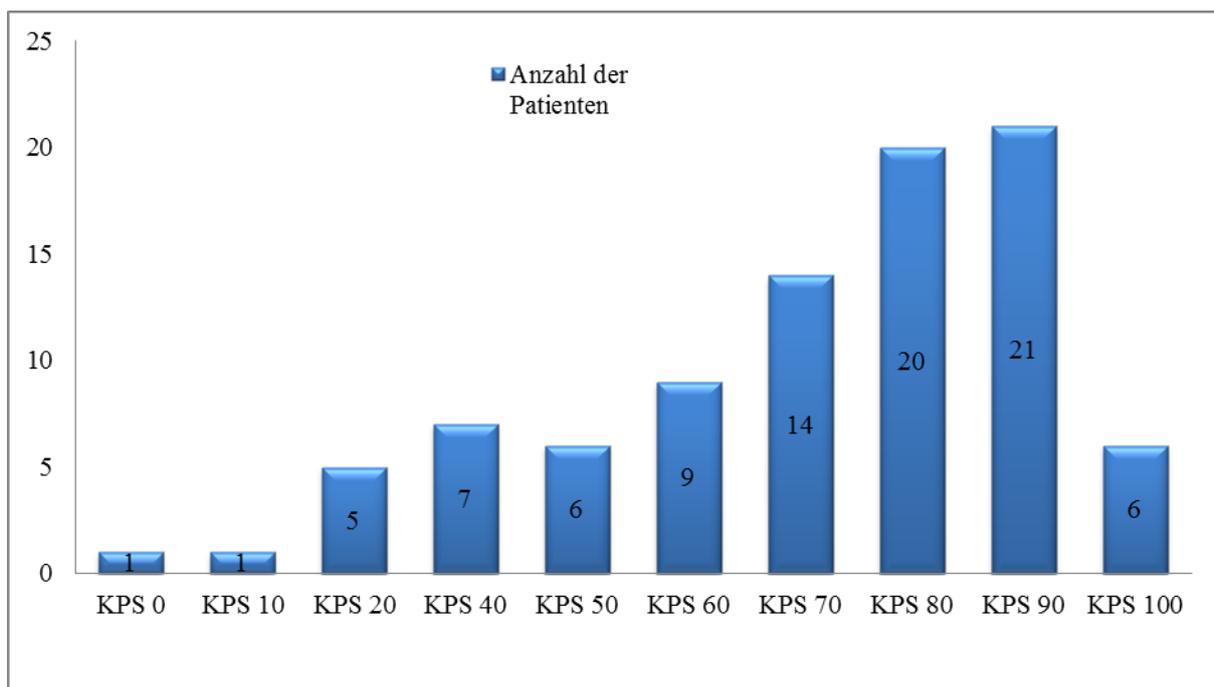


Abbildung 9: Verteilung der postoperativen Karnofsky - Indizes

Prä- und postoperative Therapie

Fünfundvierzig Patienten (50 %) unterzogen sich einer zusätzlichen strahlentherapeutischen Behandlung des Kopfes. In zwölf Fällen (13,3 %) wurde eine Radiatio von den Patienten abgelehnt oder aufgrund des schlechten klinischen Allgemeinzustandes des Patienten nicht mehr durchgeführt. Bei 33 Patienten (36,7 %) konnte retrospektiv nicht mehr evaluiert werden, ob eine Bestrahlung erfolgt war. Gründe dafür waren beispielsweise, dass diese Patienten nach operativer Behandlung in der Klinik für Neurochirurgie eine heimatnahe Anschlussbehandlung wünschten oder dass eine Strahlentherapie aus medizinischer Sicht indiziert war und sich die Patienten nach einer gewünschten Bedenkzeit nicht mehr in der hiesigen neurochirurgischen Ambulanz vorgestellt haben. Von den 45 Patienten, die strahlentherapeutisch behandelt wurden, erhielten 22 Patienten (48,9 %) eine WBRT, 17 Patienten (37,8 %) eine SRS sowie vier Patienten (8,9 %) eine SRS und eine WBRT. Ein Patient (2,2 %) wurde mit einem Cyberknife behandelt und in einem Fall (2,2 %) konnte ermittelt werden, dass der Patient bestrahlt wurde. Die Art der Radiatio blieb jedoch unbekannt.

Bei 59 Patienten (65,6 %) wurde eine Chemotherapie durchgeführt und bei drei Patienten (3,3 %) wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Zudem blieb bei weiteren 28 Erkrankten (31,1 %) aus der Akteneinsicht unklar, ob eine chemotherapeutische Behandlung tatsächlich stattgefunden hatte. Von den 59 Patienten, die chemotherapeutisch behandelt worden waren, erfolgte die Chemotherapie bei 31 Patienten (52,5 %) vor der neurochirurgischen Resektion der Hirnmetastasen. Bei 15 Patienten (25,4 %) erfolgte eine Chemotherapie nach der Entfernung der infratentoriellen Filiae und bei weiteren 13 Patienten (22 %) erfolgte die chemotherapeutische Behandlung sowohl vor als auch nach der OP.

Progress

Während ein intrakranieller Progress im Zeitverlauf der Behandlung an der Klinik für Neurochirurgie bei insgesamt 21 Patienten (23,3 %) auftrat, wurde bei 19 Patienten (21,1 %) kein Fortschreiten der intrakraniellen Tumorerkrankung festgestellt. Bei 50 Erkrankten (55,6 %) blieb dies unbekannt. Zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung mit dem Auftreten von weiteren extrakraniellen Metastasen kam es bei 33 Patienten (36,7 %). Bei neun Erkrankten (10 %) trat kein extrakranieller Progress auf und bei 48 Erkrankten (53,3 %) gab es nach Aktenlage keine Informationen über einen möglichen weiteren Progress.

Reoperation

Eine erneute OP wurde bei 27 Patienten (30,0 %) in der Klinik für Neurochirurgie des UKS durchgeführt. Eine Übersicht der Reoperationen, die aus unterschiedlichen Gründen erfolgten, ist auf der Abbildung 10 aufgeführt. Eine raumfordernde Blutung (N = sechs Patienten; 22,2 %) und eine Shuntpflichtigkeit im Verlauf (N = sechs Patienten; 22,2 %) stellten die zwei häufigsten Ursachen für einen erneuten neurochirurgischen Eingriff nach der primären OP dar. Während fünf der insgesamt sechs shuntpflichtigen Patienten ausschließlich mit der Implantation eines Liquorshuntsystems behandelt worden waren, wurde ein Patient zusätzlich an einem Rezidiv operiert.

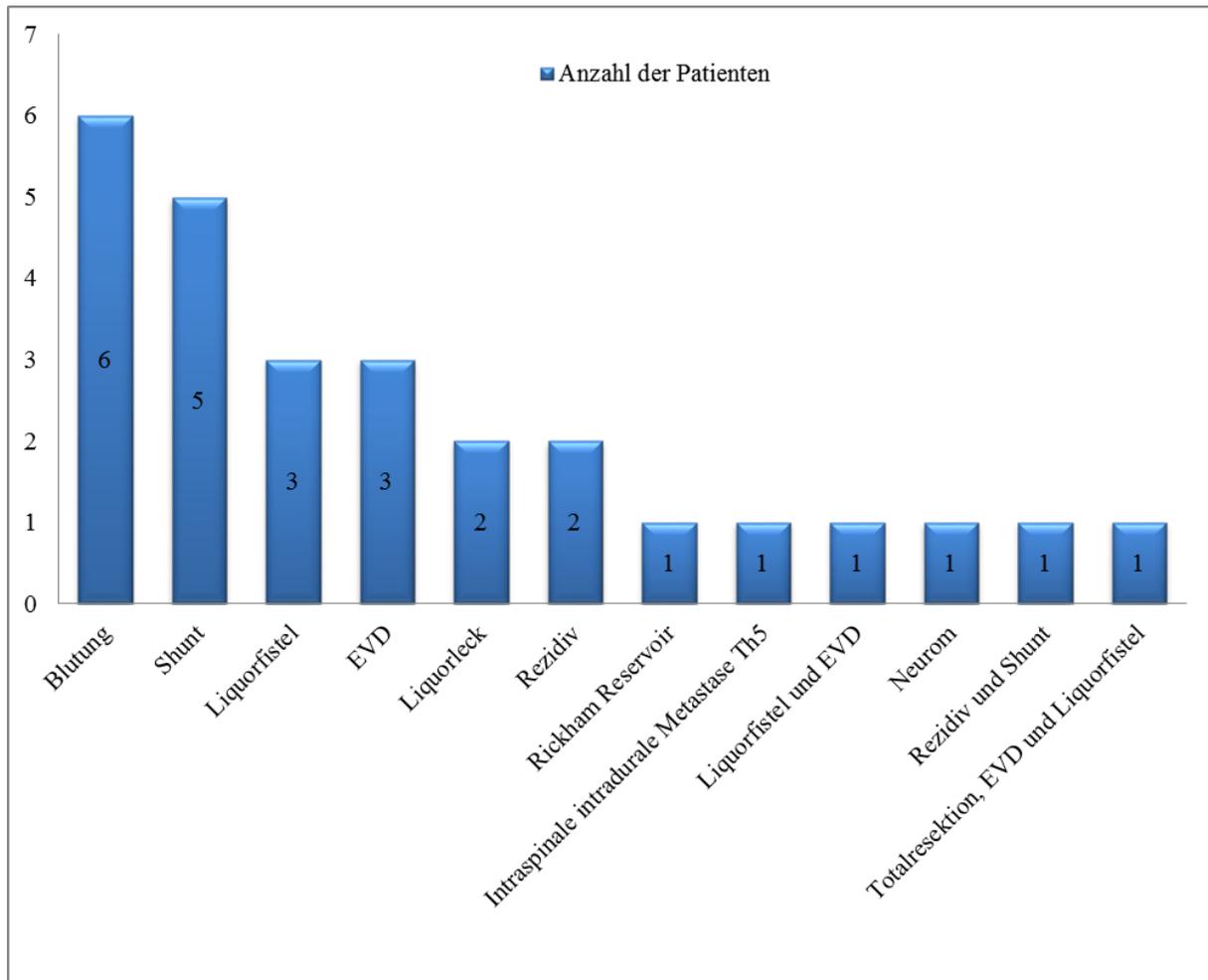


Abbildung 10: Übersicht der durchgeführten Reoperationen

Tod

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 24 Patienten (26,7 %) bereits verstorben. Die zwei häufigsten Todesursachen waren einerseits ein allgemeiner Tumorprogress, dem acht von 24 Patienten (33,3 %) erlagen, sowie eine schwere Infektion mit septischem Verlauf, die bei neun von 24 Patienten (37,5 %) im Rahmen des fortschreitenden Tumorleidens zum Tod führte. Die Darstellung aller Todesursachen der Patienten kann aus Abbildung 11 entnommen werden.

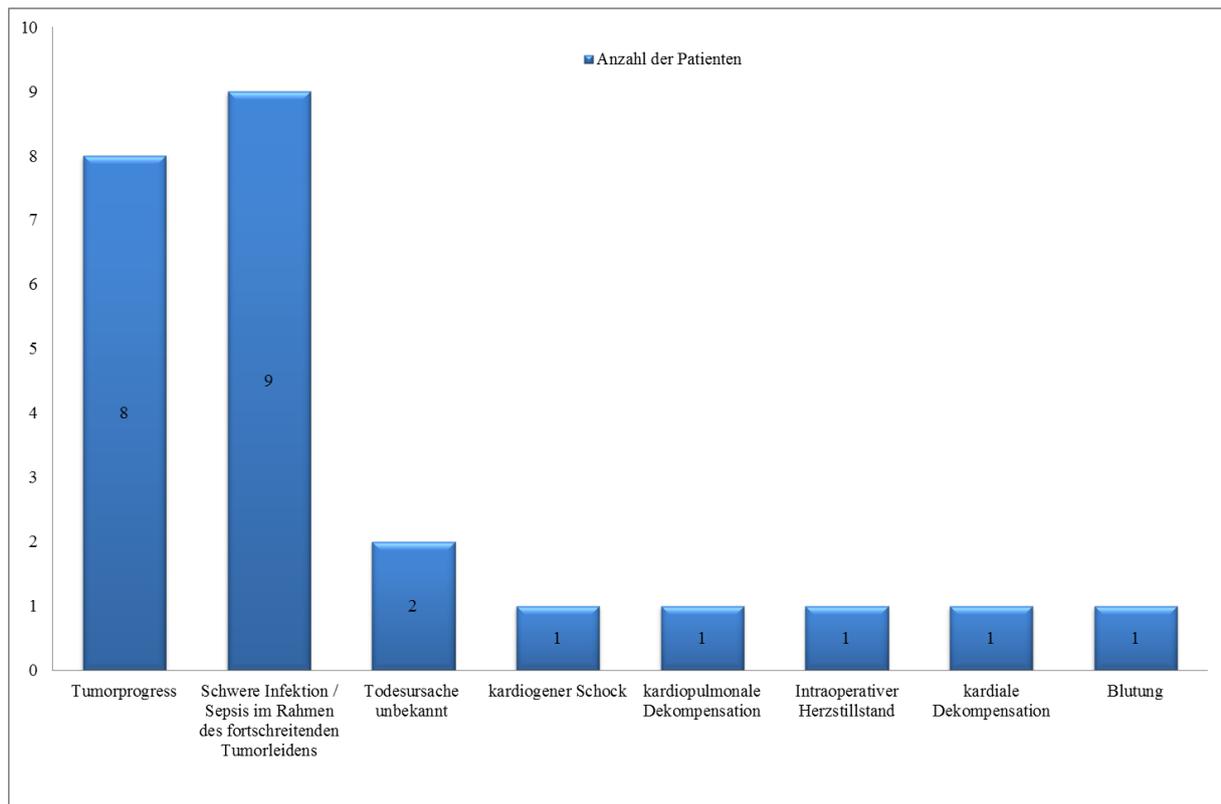


Abbildung 11: Zusammenfassung der Todesursachen

8.7 Überlebenszeiten der Patienten nach der neurochirurgischen Resektion von infratentoriellen versus supratentoriellen Hirnmetastasen

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde besonderes Augenmerk auf den Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen Metastasen gegenüber Patienten mit ausschließlich supratentoriellen Metastasen nach der neurochirurgischen Resektion bis zum letzten Patientenkontakt / Tod gelegt.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 24/90 Patienten (26,7 %) mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube verstorben. Dem gegenüber konnte bei 67/312 Patienten (21,5 %) mit supratentoriellen Hirnmetastasen ein Exitus letalis dokumentiert werden.

Mit Hilfe des Kaplan - Meier - Verfahrens wurde die mediane Überlebenszeit bestimmt. Die mediane Zeitspanne zwischen der neurochirurgischen Tumorresektion bis zum Tod respektive zum letzten Patientenkontakt lag bei den Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen bei 981 Tagen und bei den Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen bei 1456 Tagen. Im Log – Rank – Test war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,11$). Unmittelbar nach der OP zeigen die Kurven einen ähnlichen Verlauf bis sie sich nach 700 Tagen annähern und schließlich bei 955 Tagen erstmals schneiden. Im weiteren Zeitverlauf hatten die Patienten mit infratentoriellen Metastasen sogar ein besseres Langzeitergebnis: Nach 970 Tagen beispielsweise hatten die Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube eine Überlebensrate von 59,2 % während die Patienten mit supratentoriellen

Metastasen eine Überlebensrate von nur 56,6 % hatten. Nach 981 Tagen schneiden sich die Kurven ein letztes Mal. Die Überlebensrate der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber den Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen betrug nach drei Monaten (90 Tagen) 83,6 % versus 91,6 %, nach sechs Monaten (180 Tagen) 76 % versus 83,7 %, nach neun Monaten (270 Tagen) 73,8 % versus 77,4 % und nach zwölf Monaten (365 Tagen) 67,7 % versus 74,1 %. Die Lokalisation der Hirnmetastasen wirkte sich jedoch nicht signifikant auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten aus ($p = 0,11$). Der fehlende statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen stellt sich grafisch anhand der folgenden Kaplan - Meier - Kurven wie folgt dar:

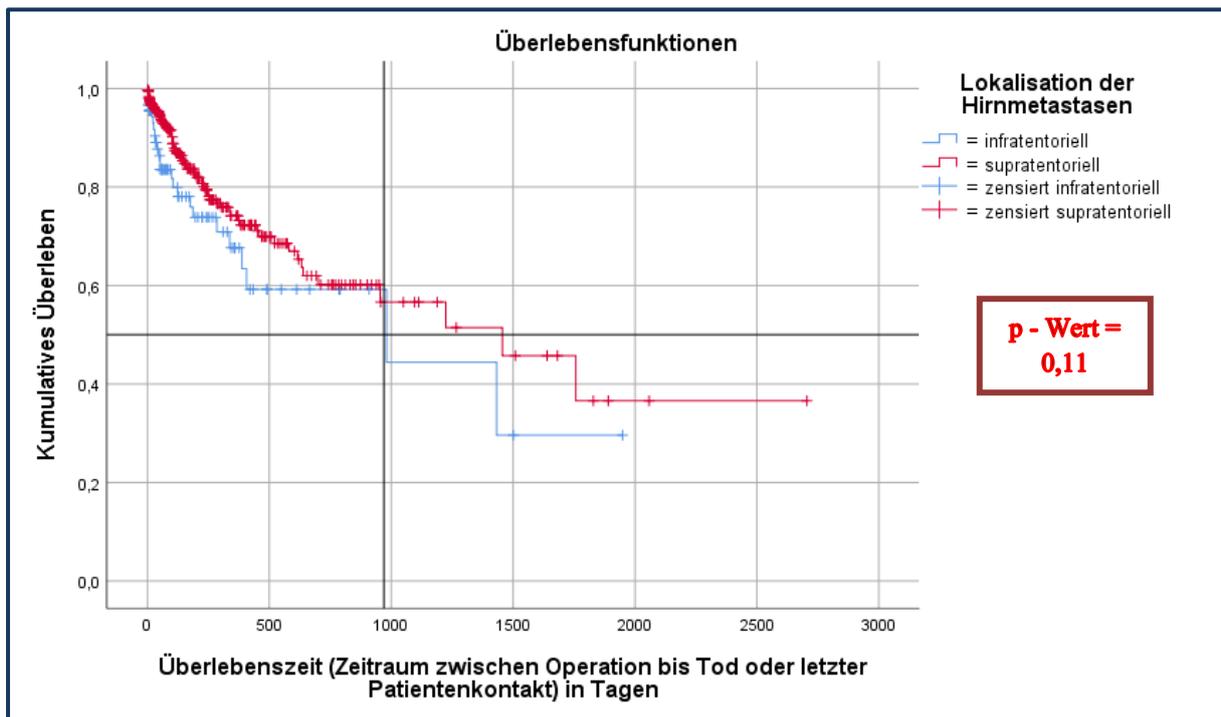


Abbildung 12: Kaplan - Meier - Kurven zur Darstellung der Überlebenszeit von Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen (blau) gegenüber Patienten mit supratentoriellen Metastasen (rot) mit einer Bezugslinie bei 970 Tagen

8.8 Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg

8.8.1 Univariate Analyse der quantitativen Merkmale

Die Ergebnisse der quantitativen Merkmale, die als Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patienten getestet wurden, wurden zur besseren Übersicht in Tabelle 12 zusammengefasst:

Quantitatives Merkmal	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Alter	0,06	nein	1,04	nicht präventiv	[1,00 - 1,08]
Dauer des Krankenhausaufenthalts	0,67	nein	1,01	nicht präventiv	[0,95 - 1,08]
Zeitspanne Erstdiagnose des Primärtumors bis Erstdiagnose der Hirnmetastase(n)	0,66	nein	1,00	kein Unterschied	[1,00 - 1,00]
Zeit, seitdem Symptome bestanden	0,21	nein	0,98	präventiv	[0,95 - 1,01]
präoperativer KPS	0,03	ja	0,96	präventiv	[0,93 - 1,00]
Größe der Hirnmetastasen	0,60	nein	1,01	nicht präventiv	[0,97 - 1,06]
postoperativer KPS	< 0,01	ja	0,96	präventiv	[0,95 - 0,98]

Tabelle 12: Zusammenfassung der getesteten quantitativen Merkmale als Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Alter

Im Hinblick auf das Alter konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit festgestellt werden. Die Cox - Regression ergab ein statistisch nicht signifikantes ($p = 0,06$) HR von 1,04 mit einem 95 % - Konfidenzintervall (95% - KI) von [1,00 - 1,08]. Patienten in einem fortgeschrittenen Lebensalter hatten daher keine statistisch signifikant kürzere Überlebenszeit. Das HR zeigt, dass ein höheres Lebensalter nicht mit einem erhöhten Todesrisiko assoziiert war.

Präoperativer Karnofsky - Index

In der Cox - Regression konnte ein statistisch signifikantes ($p = 0,03$) HR von 0,96 mit einem 95 % - KI von [0,93 - 1,00] ermittelt werden. Das heißt, dass sich der KPS zum Zeitpunkt der präoperativen Bestimmung signifikant auf die Überlebenszeit auswirkte und ein hoher präoperativer KPS - Wert einen präventiven Effekt auf das Todesrisiko der Patienten hatte.

Im Log - Rank Test wurde untersucht, ab welchem präoperativen KPS - Wert ein signifikant schlechteres Überleben nachgewiesen werden konnte.

präoperativer KPS	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
KPS > 70 versus KPS ≤ 70	0,13	nein			
KPS > 60 versus KPS ≤ 60	0,02	ja	0,35	präventiv	[0,14 - 0,87]

Tabelle 13: Präoperativer Karnofsky - Index als Einflussfaktor auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten

Während sich für die Patienten mit einem KPS ≤ 70 im direkten Vergleich mit den Patienten mit einem KPS > 70 noch kein signifikant schlechteres Langzeitüberleben ergab, war ein präoperativer schlechter Allgemeinzustand mit einem KPS von ≤ 60 mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit verbunden.

Die mediane Zeitspanne des Zeitraums zwischen der Hirnmetastasen - OP bis zum Tod / bis zum letzten Patientenkontakt lag bei den Patienten mit einem präoperativen KPS > 60 bei 981 Tagen und bei den Patienten mit einem KPS ≤ 60 bei 388 Tagen. Dies wird grafisch in Abbildung 13 dargestellt.

Ferner ergab die Cox - Regression ein statistisch signifikantes ($p = 0,02$) HR von 0,35 mit einem 95 %

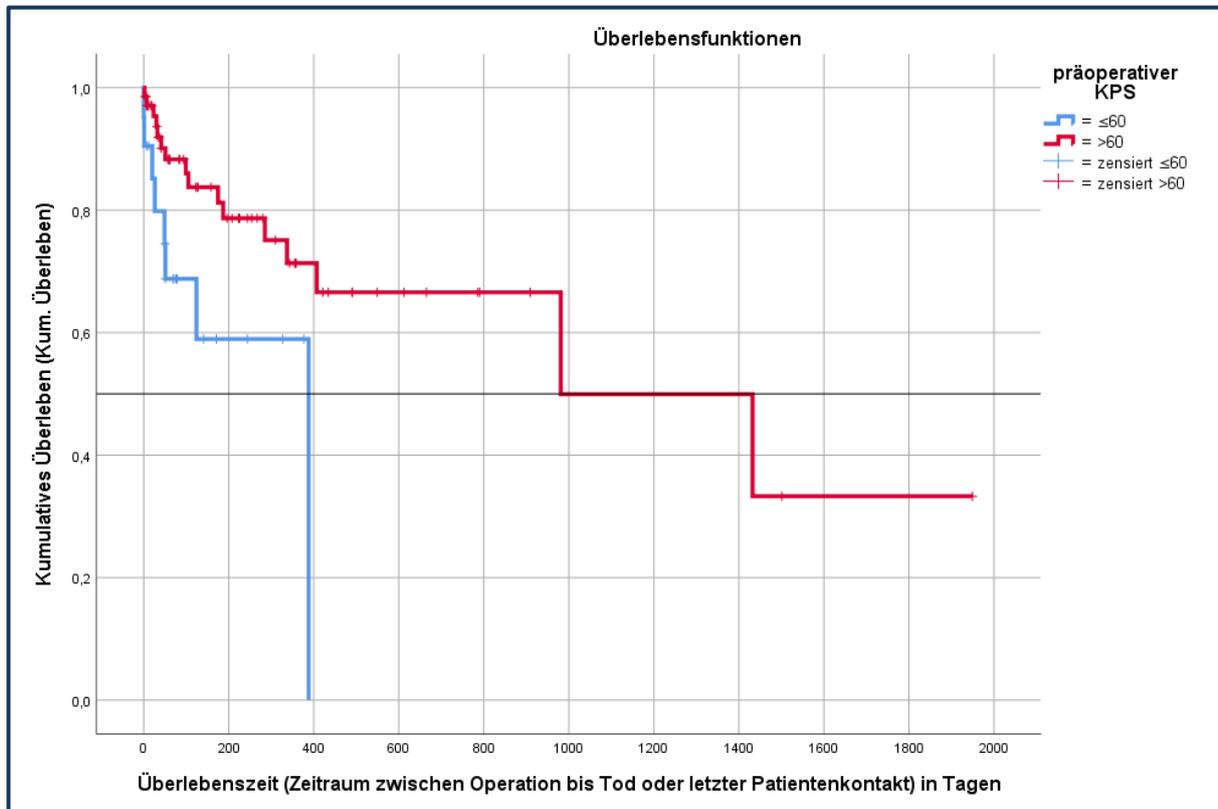


Abbildung 13: Überlebenskurven der Patienten mit einem Karnofsky – Index ≤ 60 und > 60

- KI von [0,14 - 0,87] für die Patienten mit einem KPS > 60 gegenüber den Patienten mit einem präoperativen Wert ≤ 60 . Das HR zeigte somit einen präventiven Effekt für einen KPS > 60 .

Größe der Hirnmetastasen

Im Hinblick auf die Größe der operierten Hirnmetastasen ergab die Cox - Regression kein statistisch signifikantes HR von 1,01 ($p = 0,60$) mit einem 95 % - KI von [0,97 - 1,06]. Folglich hatten die Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorgöße kein signifikant schlechteres Überleben. Das HR zeigt, dass sich eine zunehmende Hirnmetastasengröße nicht präventiv auf das Todesrisiko ausgewirkt hat.

8.8.2 Univariate Analyse der qualitativen Merkmale

Die getesteten qualitativen Parameter wurden in den Tabellen 14 – 22 und den Tabellen 23 – 25 zusammengefasst (vgl. 11. Anhang). In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse, die im Rahmen der univariaten Analyse der qualitativen Merkmale evaluiert worden sind, dargestellt.

Erstdiagnose des Primärtumors

Die Patienten, bei denen der Primärtumor zeitgleich zur intrakraniellen Tumorerkrankung diagnostiziert worden war, hatten kein statistisch signifikantes schlechteres Überleben als die Patienten, deren Tumorerkrankung bereits vor den infratentoriellen Filiae bekannt war und welche sich somit zum Teil schon in Behandlung befanden ($p = 0,57$). Bereits wenige Tage nach der OP kreuzen sich die Kurven ein erstes Mal, zeigen im Anschluss einen ähnlichen Verlauf und nähern sich bei etwa 50 Tagen stark an. Danach war das Langzeitergebnis der Patienten mit einer synchronen Diagnose besser: Nach 400 Tagen beispielsweise hatten die 31 Patienten mit einer synchronen Diagnose mit einer Überlebensrate von 77,5 % ein deutlich besseres Ergebnis als die 59 Patienten, deren Primärtumor metachron diagnostiziert worden war. Bei diesen Patienten betrug die Überlebensrate 58,1 %. Dies wird anhand der Kaplan - Meier - Kurven in Abbildung 14 grafisch veranschaulicht.

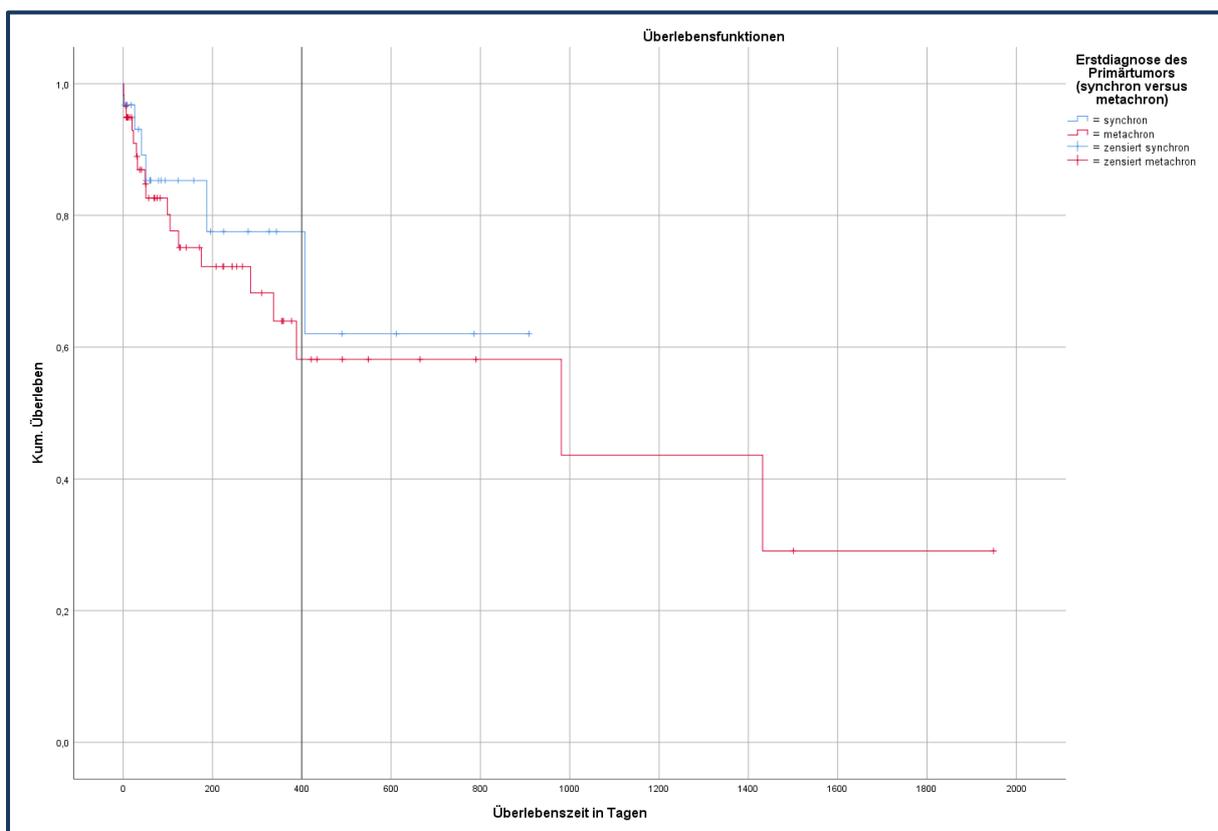


Abbildung 14: Überlebenskurven der Patienten mit synchroner und mit metachroner Erstdiagnose des Primärtumors mit einer Bezugslinie bei 400 Tagen

Unkontrollierte Grunderkrankung

Die Patienten, deren Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der infratentoriellen Tumorerkrankung nicht unter Kontrolle stand, hatten kein statistisch signifikant schlechteres Langzeitüberleben als die Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung ($p = 0,77$). Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit kontrollierter Grunderkrankung bei 981 Tagen und bei den Patienten mit unkontrolliertem Primärtumor bei 1432 Tagen. Bis zu einem Zeitpunkt von 337 Tagen kreuzen die Kurven mehrmals und haben einen ähnlichen Verlauf. Nach diesem Zeitpunkt entfernen sich die Kurven wieder voneinander und kreuzen erneut nach 981 Tagen und 1432 Tagen. Dies ist grafisch in Abbildung 15 dargestellt.

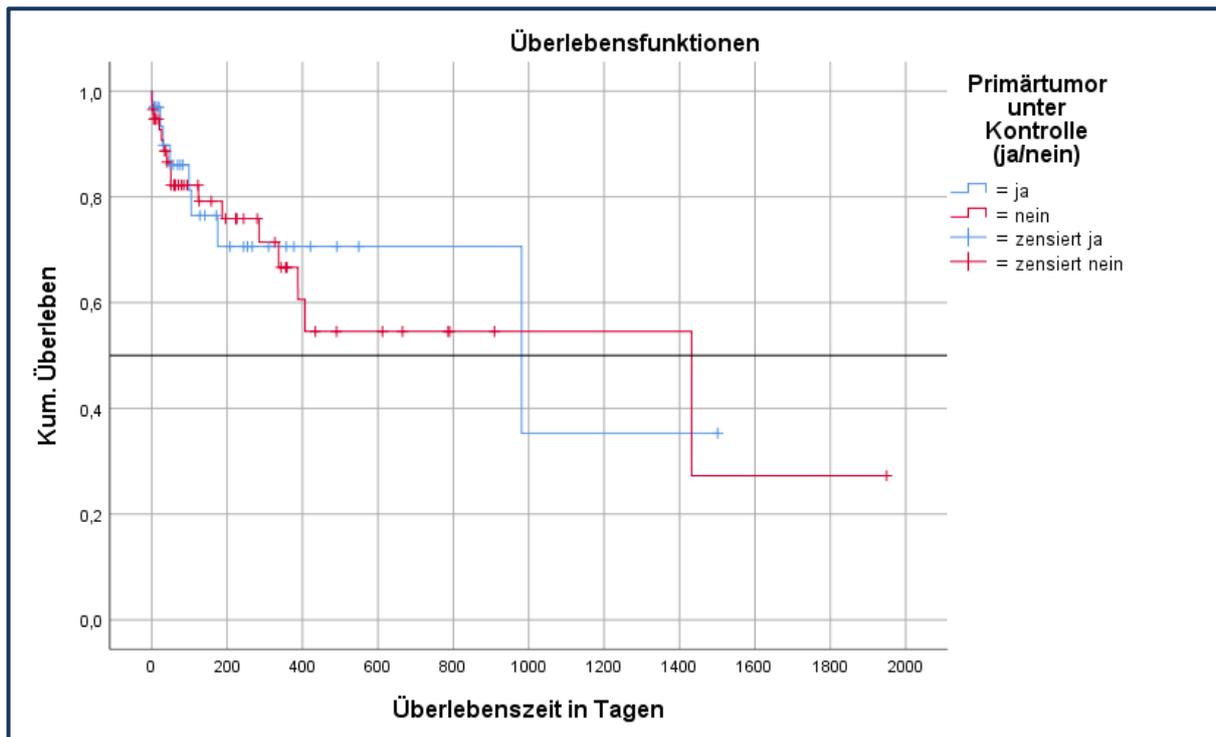


Abbildung 15: Überlebenskurven der Patienten mit kontrollierter und unkontrollierter Tumorerkrankung

Art des Primärtumors

Als im Rahmen der drei häufigsten Primärtumoren untersucht wurde, ob die Art des Primärtumors einen Einfluss auf das Langzeitergebnis zeigt, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,19$). Bis zu einem Zeitpunkt von etwa 105 Tagen kreuzen die Überlebenskurven der Patienten mit einem Bronchialkarzinom und der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom mehrmals untereinander. Auch die Überlebenskurven der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und der Patienten mit einem Mammakarzinom schneiden sich bis zu einem Zeitpunkt von etwa 388 Tagen zweimal. Jeweils im Anschluss entfernen sich die Kurven voneinander. Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit einem Bronchialkarzinom bei 981 Tagen, bei den Patienten mit einem Mammakarzinom bei 388 Tagen und bei den Patienten mit einem kolorektalen Karzinom bei 337 Tagen. Die beste mediane Überlebenszeit mit 981 Tagen hatten somit die Patienten mit einem Bronchialkarzinom als Tumorerkrankung. Die zugehörigen Kaplan - Meier - Kurven sind aus Abbildung 16 zu entnehmen.

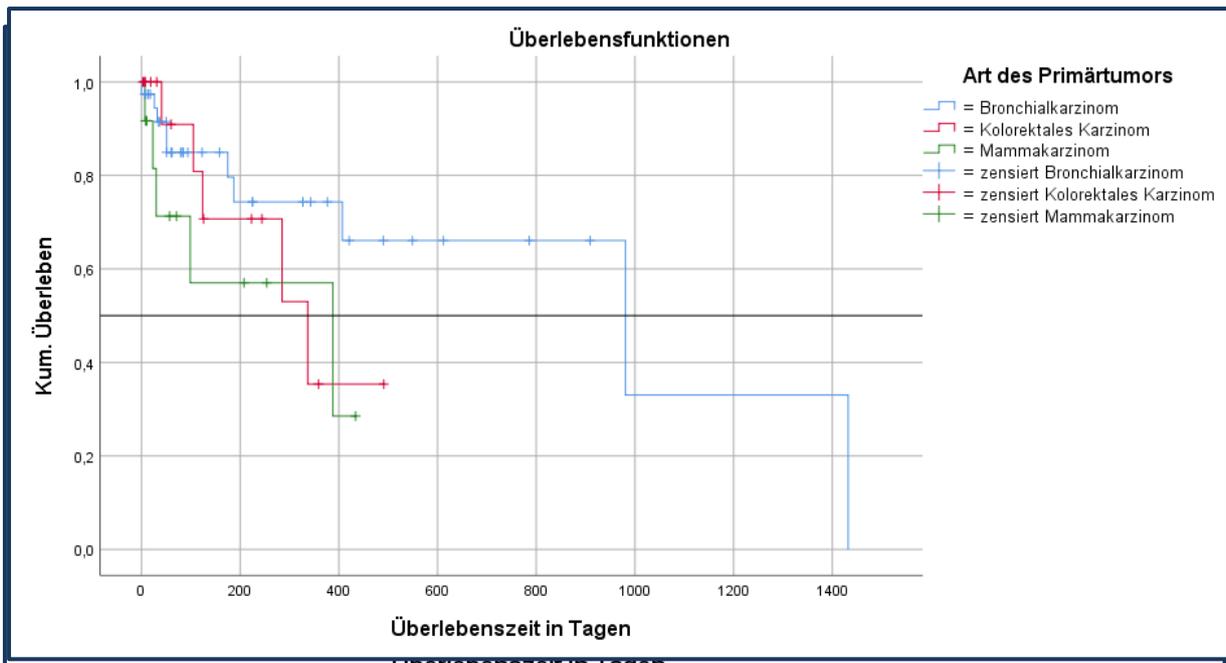


Abbildung 16: Überlebenskurven der Patienten mit einem Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom und Mammakarzinom

Anzahl der infratentoriellen Metastasen

Die Patienten mit zwei oder drei infratentoriellen Metastasen wiesen kein signifikant schlechteres Langzeitüberleben auf ($p = 0,53$). Während der ersten postoperativen Monate verläuft die Überlebenskurve der Patienten mit multiplen Metastasen deutlich über der Überlebenskurve der Patienten mit einer singulären infratentoriellen Metastase. Nach 300 Tagen beispielsweise zeigten die Patienten mit multiplen Hirnmetastasen in der vorliegenden Kohorte mit einer Überlebensrate von 100 % ein deutlich besseres Ergebnis als die Patienten mit einer singulären Metastase mit einer Überlebensrate von 68,5 %. Nach etwa 337 Tagen kreuzen die Kurven und entfernen sich im weiteren Verlauf wieder voneinander. Dies geht aus Abbildung 17 hervor.

Präoperativer Hydrozephalus

Das Vorliegen eines präoperativen Hydrozephalus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit ($p = 0,23$). Nach dem ersten Schnittpunkt bei 20 Tagen zeigt die Überlebenskurve der Patienten ohne präoperativem Hydrozephalus einen deutlich besseren Verlauf: Nach 200 Tagen hatten Patienten ohne Liquorzirkulationsstörung eine Überlebensrate von 78,2 % und somit ein besseres Ergebnis als Patienten, bei denen präoperativ ein Hydrozephalus vorlag und die eine Überlebensrate von 61,1 % aufwiesen. Nach etwa 407 Tagen kreuzen die Kurven erneut: Im weiteren Verlauf, beispielsweise nach 500 Tagen, hatten die Patienten mit einem präoperativen Hydrozephalus und einer Überlebensrate von 61,1 % gegenüber den Patienten ohne Liquorzirkulationsstörung und einer Überlebensrate von 60,3 % ein vergleichbares Ergebnis. Bis 790 Tage postoperativ zeigt sich eine nahezu identische und stabile Überlebensrate beider Untergruppen. Dies kann den Kaplan - Meier - Kurven in Abbildung 18 entnommen werden.

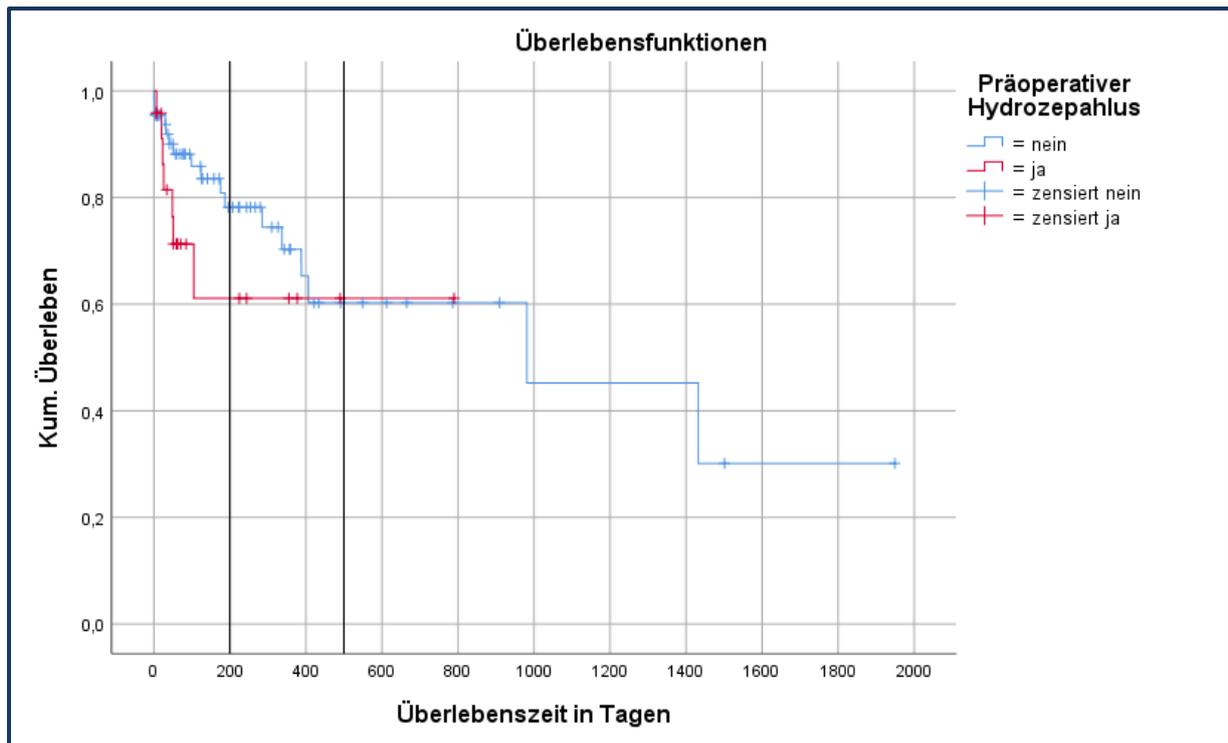


Abbildung 18: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne präoperativem Hydrozephalus mit Bezugslinien bei 200 und bei 500 Tagen

Art der Indikationsstellung zur Operation

Die notfallmäßige Durchführung einer neurochirurgischen Tumorresektion hatte keine signifikante Auswirkung auf das Langzeitergebnis. Nach 500 Tagen zeigten die elf Patienten, bei denen die neurochirurgische Resektion der infratentoriellen Filarie notfallmäßig durchgeführt werden musste, mit 56,6 % eine geringfügig schlechtere Überlebensrate als die restlichen 79 Patienten mit einer elektiven Indikationsstellung zur operativen Behandlung mit einer Überlebensrate von 60,4 %. Dies ist grafisch in Abbildung 19 dargestellt.

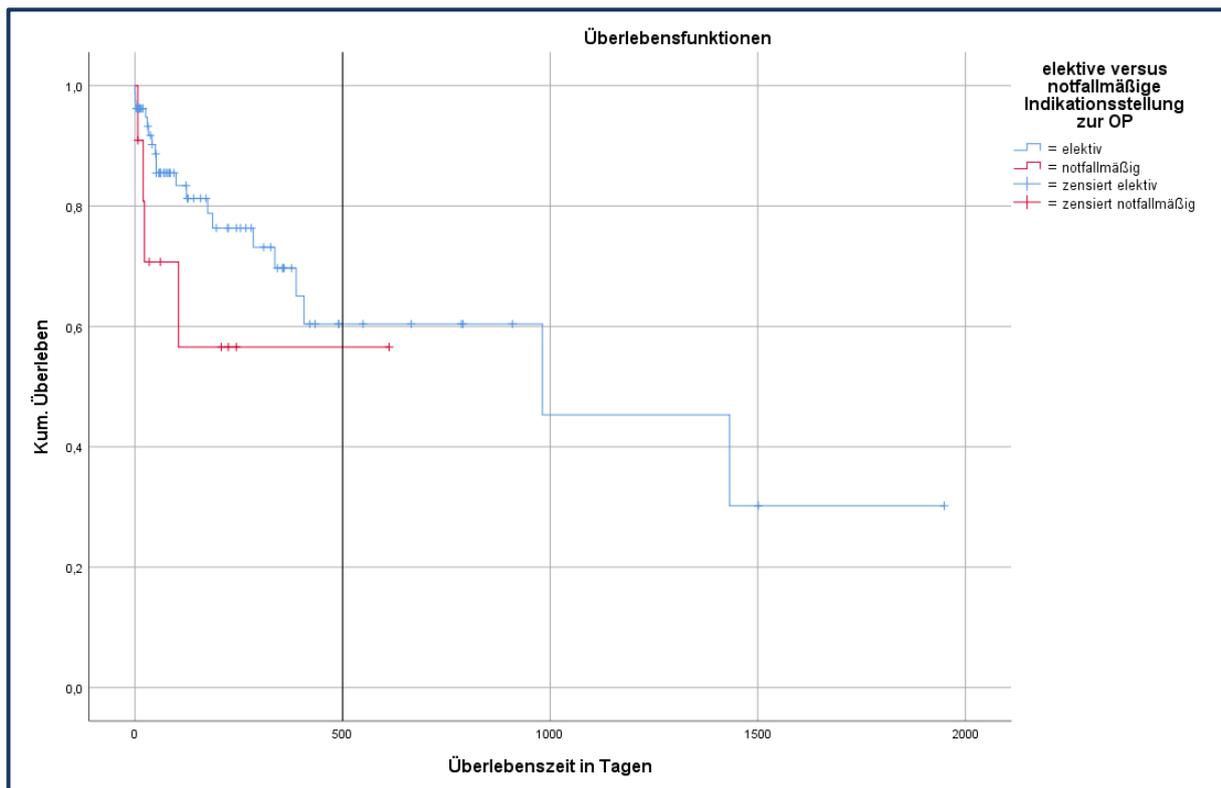


Abbildung 19: Überlebenskurven der Patienten mit einer elektiven und einer notfallmäßigen Indikationsstellung zur neurochirurgischen Tumorresektion mit einer Bezugslinie bei 500 Tagen

Die Cox - Regression ergab kein statistisch signifikantes HR von 2,06 ($p = 0,19$) mit einem 95 % - KI von [0,69 - 6,13] für die Patientengruppe mit einer notfallmäßig durchgeführten OP gegenüber den Patienten mit einer elektiven Indikationsstellung. Die Durchführung einer notfallmäßigen Tumorresektion zeigte keinen präventiven Einfluss auf das Todesrisiko. Dennoch konnte kein signifikant schlechteres Überleben für diese Patienten festgestellt werden.

Resektionsausmaß

Das Resektionsausmaß der untersuchten Kohorte wirkte sich signifikant auf das Langzeitergebnis aus. Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit einer Komplettresektion bei 981 Tagen, während diese bei Patienten mit einer Teilresektion des Tumors bei 175 Tagen lag. Dies ist grafisch in Abbildung 20 dargestellt.

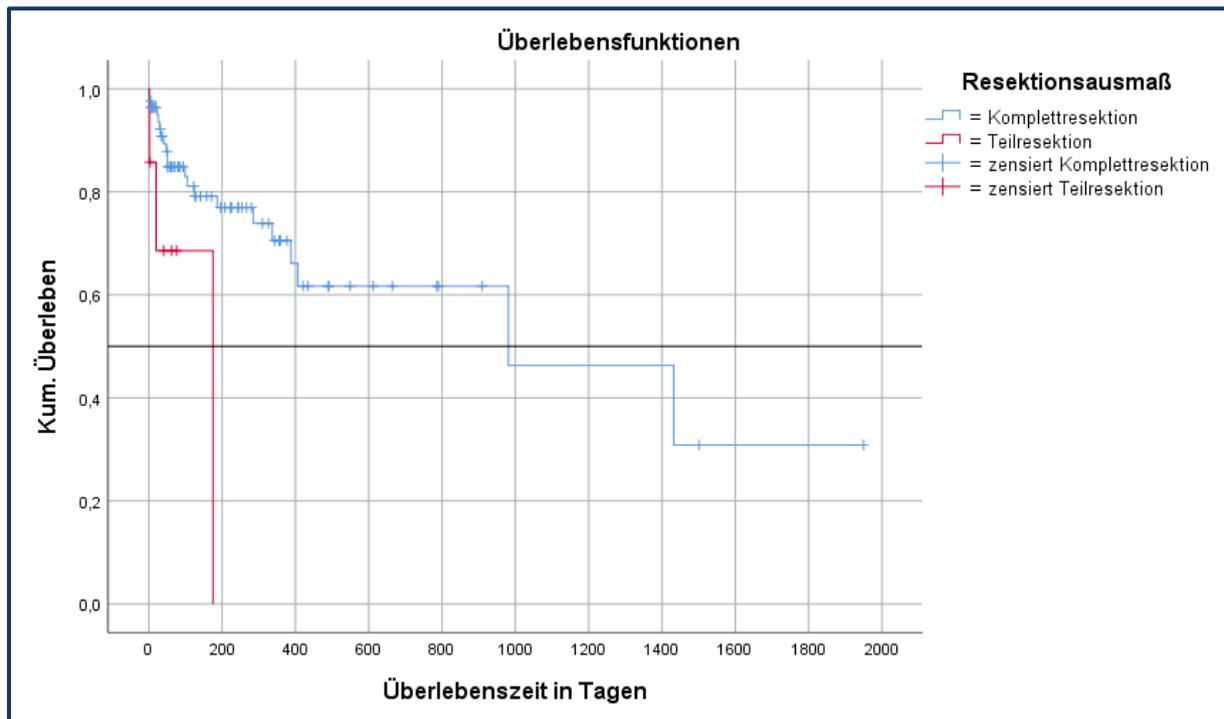


Abbildung 20: Überlebenskurven der Patienten mit einer Komplettresektion und einer Teilresektion des Tumors

Die Cox - Regression ergab ein statistisch signifikantes HR von 3,97 ($p = 0,03$) mit einem 95 % - KI von [1,13 - 14,02] für die Patienten mit einer Teilresektion gegenüber den Patienten mit einer Totalresektion. Das HR zeigt an, dass das Todesrisiko von Patienten mit einer Teilresektion größer ist als von Patienten mit einer Komplettresektion.

Komplikationen

Traten Komplikationen auf, zeigte dies keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit der Patienten ($p = 0,08$). Während die mediane Überlebenszeit bei den 13 Patienten mit Komplikationen bei 175 Tagen lag, betrug diese bei den 77 Patienten mit einem komplikationslosen Verlauf 981 Tage. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bis zu einem Zeitpunkt von etwa 981 Tagen hatten die Patienten ohne Komplikationen eine deutlich bessere Überlebensrate. Im Anschluss nähern sich die Überlebenskurven stark an und zeigen einen ähnlichen Verlauf bis sie sich nach 1432 Tagen kreuzen. Danach hatten die Patienten mit Komplikationen ein besseres Ergebnis. Dies kann den nachfolgenden Kaplan - Meier - Kurven in Abbildung 21 entnommen werden.

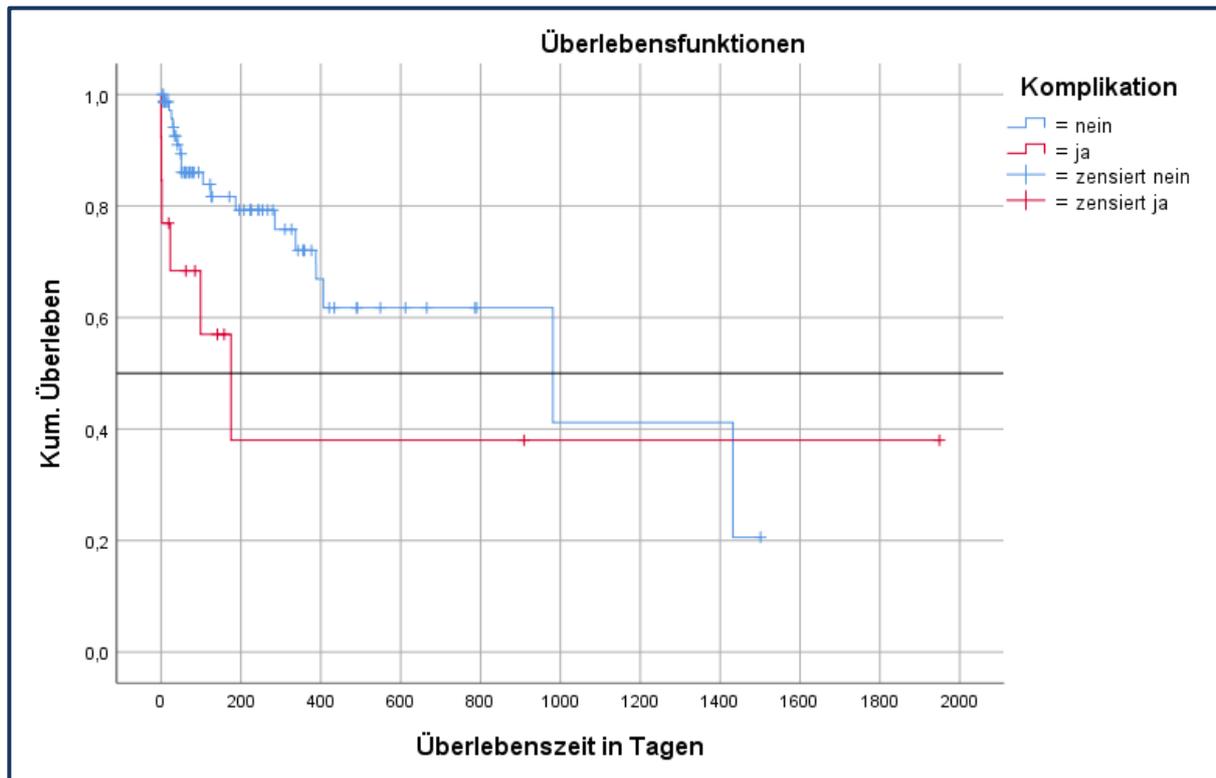


Abbildung 21: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Komplikationen

Externe Ventrikeldrainage

Die Anlage einer EVD war nach Kaplan - Meier - Kurve mit einem kurzen Überleben assoziiert Die mediane Überlebenszeit lag bei den neun Patienten, die mit einer EVD versorgt werden mussten, bei 49

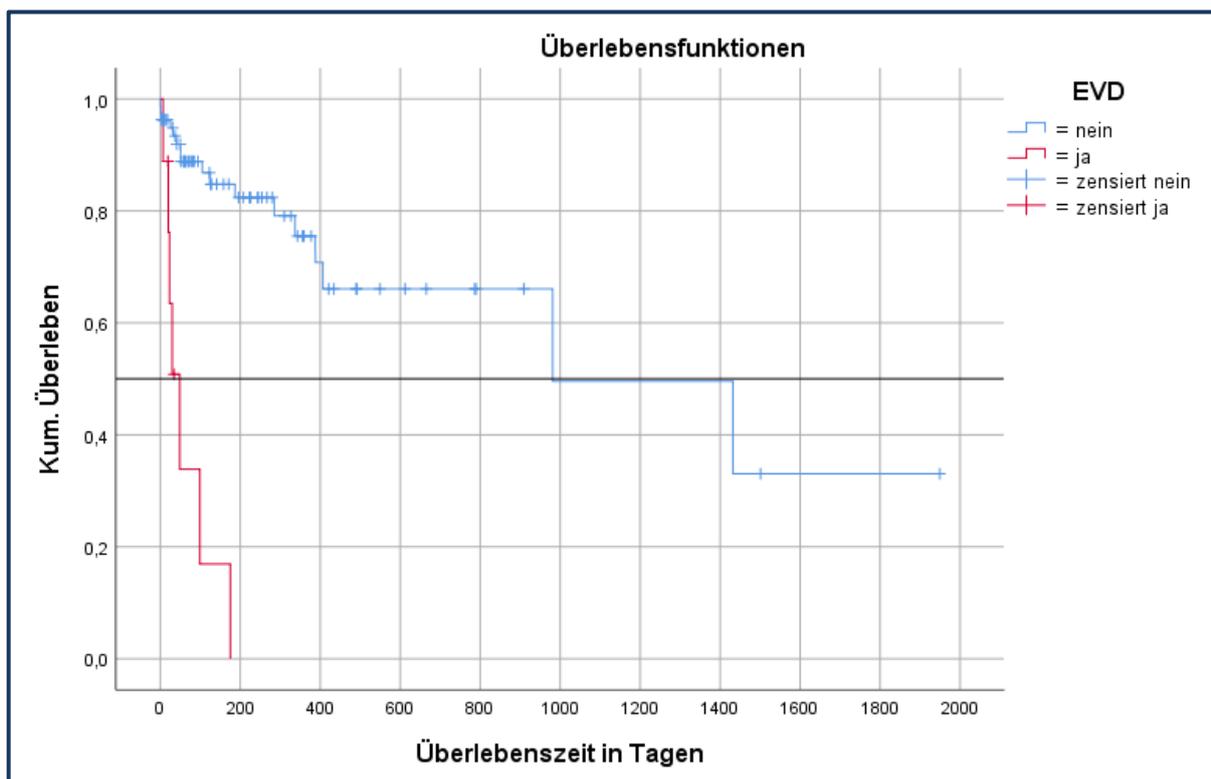


Abbildung 22: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Anlage einer externen Ventrikeldrainage

Tagen und bei den 81 Patienten, bei denen die Anlage einer EVD nicht notwendig war, bei 981 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Dies ist grafisch in Abbildung 22 dargestellt.

Mit Hilfe der Cox - Regression wurde ein statistisch signifikantes HR von 11,68 ($p < 0,01$) mit einem 95 % - KI von [4,29 - 31,79] für die Patienten, die mit einer EVD versorgt worden waren gegenüber den Patienten ohne einer EVD ermittelt. Die Anlage einer EVD wirkte sich nicht präventiv auf das Todesrisiko aus.

Fernmetastasen

Weiterhin hatten 67 Patienten mit einer extrakraniell metastasierten Grunderkrankung postoperativ kein signifikant schlechteres Überleben als 23 Patienten ohne extrakranielle Metastasen ($p = 0,74$). Bis zu einem Zeitpunkt von etwa 175 Tagen nach der OP hatten die Patienten, bei denen keine extrakraniellen Metastasen vorlagen, eine bessere Überlebensrate. Danach kreuzen die Überlebenskurven und die Patienten mit extrakraniellen Fernmetastasen hatten bis zu einem Zeitpunkt von 377 Tagen eine bessere Überlebensrate: Nach 300 Tagen zeigten die Patienten mit Fernmetastasen mit einer Überlebensrate von 70,6 % ein deutlich besseres Ergebnis als die Patienten ohne extrakranieller Metastasierung mit einer Überlebensrate von 59,2 %. Von den Patienten ohne extrakraniellen Metastasen starb der letzte Patient der drei verstorbenen Patienten nach 175 Tagen und die Kaplan - Meier - Kurve endet bereits nach 377 Tagen mit dem letzten zensierten Patienten. Dem gegenüber starb von den Patienten mit Fernmetastasen der letzte der 21 verstorbenen Patienten erst nach 1432 Tagen und die Kaplan - Meier - Kurve endet mit dem letzten zensierten Patienten erst nach 1949 Tagen. Die zugrundliegende Primärerkrankung der drei Patienten ohne extrakranielle Fernmetastasen, die im Laufe der ersten sechs postoperativen Monate

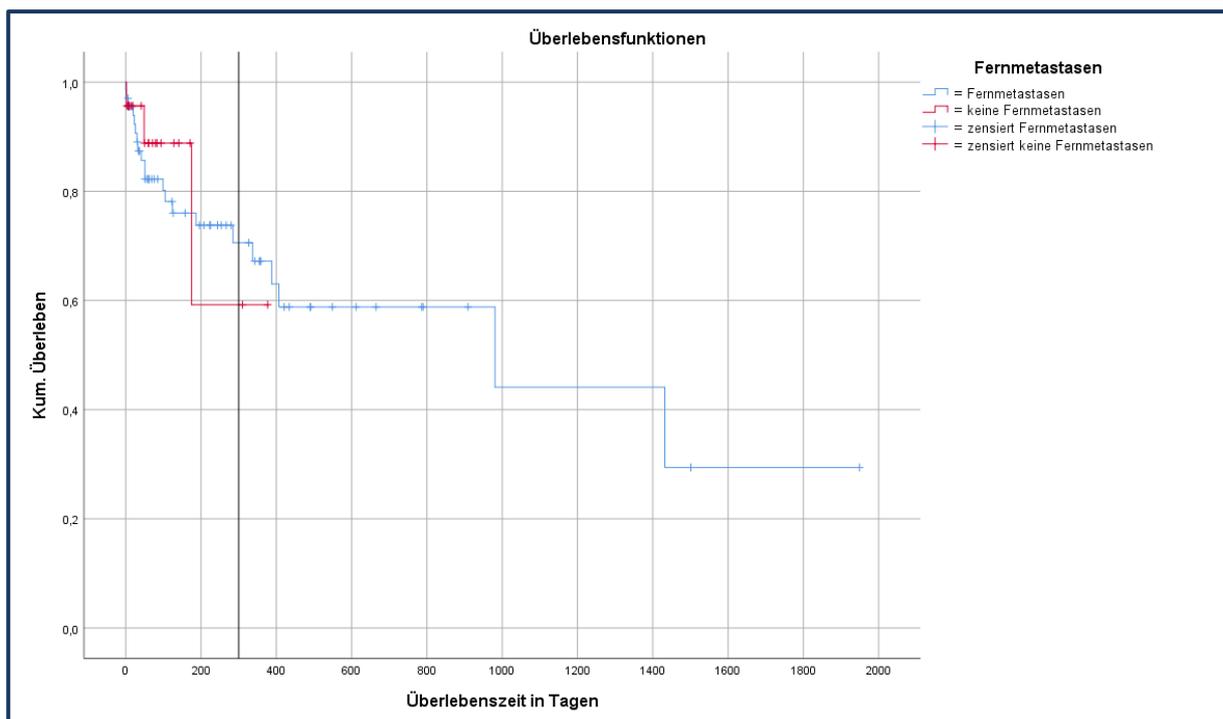


Abbildung 23: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Fernmetastasen mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen

verstarben, waren jeweils ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, ein Ösophaguskarzinom und ein Urothelkarzinom. Dies ist grafisch in Abbildung 23 dargestellt.

Strahlentherapie

Eine strahlentherapeutische Behandlung des Kopfes wirkte sich deutlich auf das Langzeitüberleben aus. Die mediane Zeitspanne zwischen der Resektion der Hirnmetastasen bis zum Tod respektive zum letzten Patientenkontakt lag bei den 45 Patienten mit einer Radiatio bei 1432 Tagen und bei den zwölf Patienten ohne Strahlentherapie bei 23 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und ist in Abbildung 24 grafisch dargestellt.

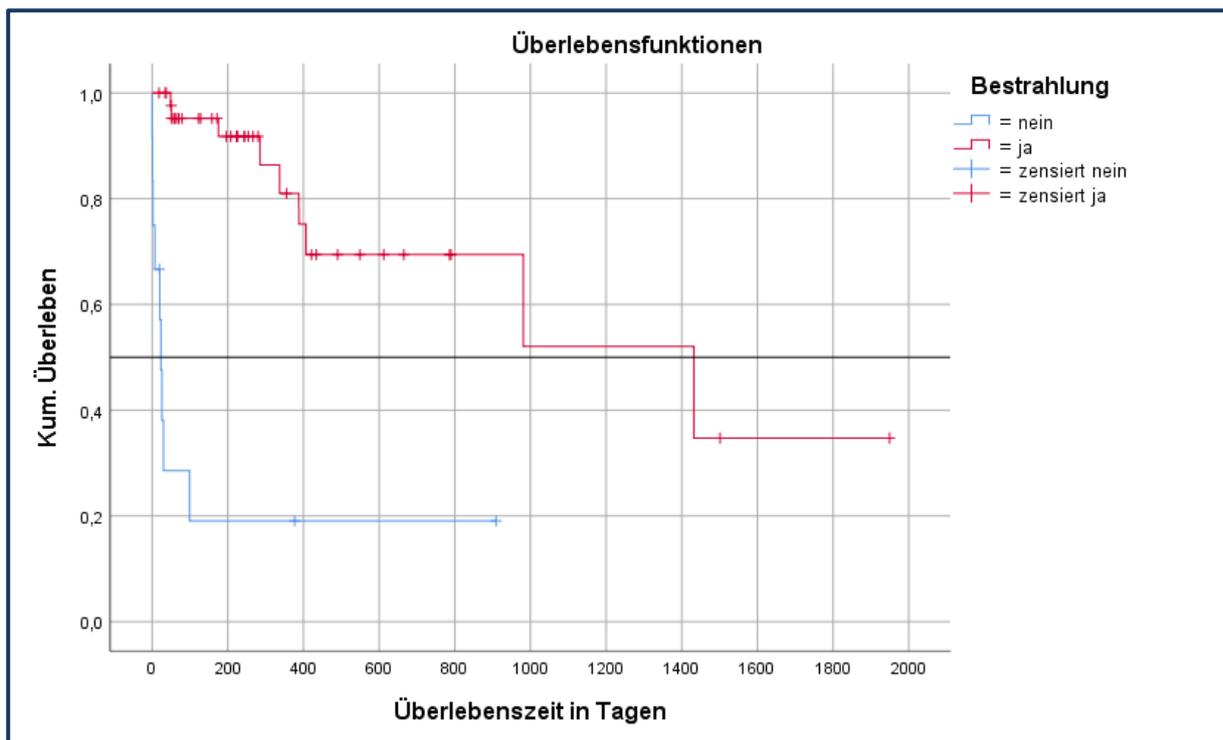


Abbildung 24: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Bestrahlung

Die Cox - Regression ergab ein statistisch hoch signifikantes HR von 0,09 ($p < 0,01$) mit einem 95 % - KI von [0,03 - 0,25] für die Patienten mit einer Radiatio gegenüber den Patienten ohne einer Bestrahlung des Kopfes. Demzufolge wirkte sich eine Radiatio des Schädels präventiv auf das Todesrisiko der Patienten aus.

Chemotherapie

Weiterhin konnte bei den Patienten, die sich neben einer Hirnmetastasen - Resektion auch einer Chemotherapie unterzogen hatten, ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden. Die mediane Überlebenszeit lag bei den 59 Patienten mit erfolgter Chemotherapie bei 981 Tagen, während bei den drei Patienten ohne chemotherapeutische Behandlung diese lediglich bei 26 Tagen lag. In der Cox - Regression zeigte sich ein statistisch hoch signifikantes HR von 0,07 ($p < 0,01$) mit einem 95 % - KI von [0,02 - 0,29] für die Patienten, die chemotherapeutisch behandelt worden waren, gegenüber der Patienten ohne Chemotherapie. Demzufolge konnte ein präventiver Effekt hinsichtlich

der Durchführung einer chemotherapeutischen Behandlung auf das Todesrisiko nachgewiesen werden. Anzumerken ist hier das hohe Risiko eines Bias, da die Anzahl der Patienten ohne Chemotherapie sehr gering war. Daher wird an dieser Stelle auf eine grafische Darstellung der Überlebenskurven verzichtet (vgl. Abbildung 32 in 11. Anhang).

Nachdem der signifikante Einfluss eines multimodalen Therapiekonzeptes aus OP und Chemotherapie nachgewiesen werden konnte, wurde getestet, ob der Zeitpunkt der Durchführung einer Chemotherapie ebenfalls einen Einfluss auf das Überleben der Patienten zeigte. Tatsächlich wirkte sich dies signifikant auf das Langzeitergebnis aus ($p = 0,04$). Die mediane Überlebenszeit der 15 Patienten, die sich nach der Tumorresektion einer Chemotherapie unterzogen hatten, betrug 981 Tage. Dem gegenüber hatten 31 Patienten, bei denen die Chemotherapie präoperativ durchgeführt worden war, eine mediane Überlebenszeit von 1432 Tagen. Bis zu dem Schnittpunkt der Überlebenskurven bei 981 Tagen hatten die Patienten mit einer postoperativen Chemotherapie eine deutlich bessere Überlebensrate. Danach hatten die Patienten mit einer präoperativen Chemotherapie eine bessere Überlebensrate bis sich die Überlebenskurven erneut bei 1432 Tagen kreuzen, wobei anzumerken ist, dass sich auch andere Einflussfaktoren auf den späten Krankheitsverlauf ausgewirkt haben könnten. Dies wird grafisch in Abbildung 25 dargestellt.

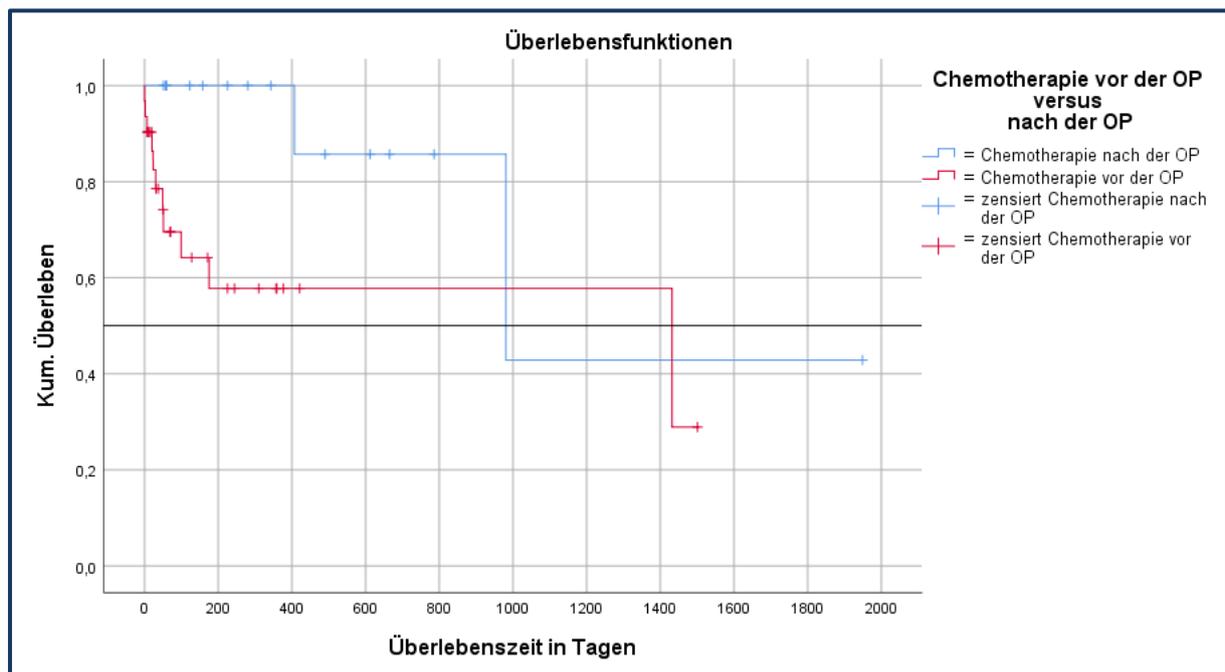


Abbildung 25: Überlebenskurven der Patienten mit einer Chemotherapie vor der Operation und mit einer Chemotherapie nach der Operation

Reoperation

Eine Re - OP wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus ($p = 0,1$). Folglich war die Durchführung einer erneuten neurochirurgischen OP nicht mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer Re - OP lag bei 407 Tagen, während die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Re - OP bei 981 Tagen lag. Bis zu einem

Zeitpunkt von 981 Tagen zeigen die Patienten ohne Re – OP eine bessere Überlebensrate. Im Anschluss kreuzen die Überlebenskurven und die Patienten, die reoperiert worden waren, hatten eine bessere Überlebensrate. Nach beispielsweise 1200 Tagen hatten die 27 Patienten, die sich einer erneuten neurochirurgischen operativen Behandlung unterzogen hatten, eine Überlebensrate von 46,0 % im Vergleich zu den 63 Patienten ohne Re - OP mit einer Überlebensrate von 34,6 %. Nach etwa 1432 Tagen kreuzen die Kurven ein letztes Mal. Auch an dieser Stelle muss die deutlich bessere Überlebensrate der Patienten ohne erfolgter Re – OP bis zu dem Zeitpunkt von 981 Tagen hervorgehoben werden und angemerkt werden, dass diverse andere Faktoren ebenfalls einen Einfluss auf den späteren Krankheitsverlauf ausgeübt haben könnten. Dies wird grafisch in Abbildung 26 dargestellt. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Durchführung einer Re – OP an einem Rezidiv bei drei Patienten gegenüber 63 Patienten, die nicht erneut operiert werden mussten, nicht mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden war ($p = 0,75$). Aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten, die an einem Rezidiv reoperiert worden sind, ist dieses Ergebnis deskriptiv zu werten (vgl.

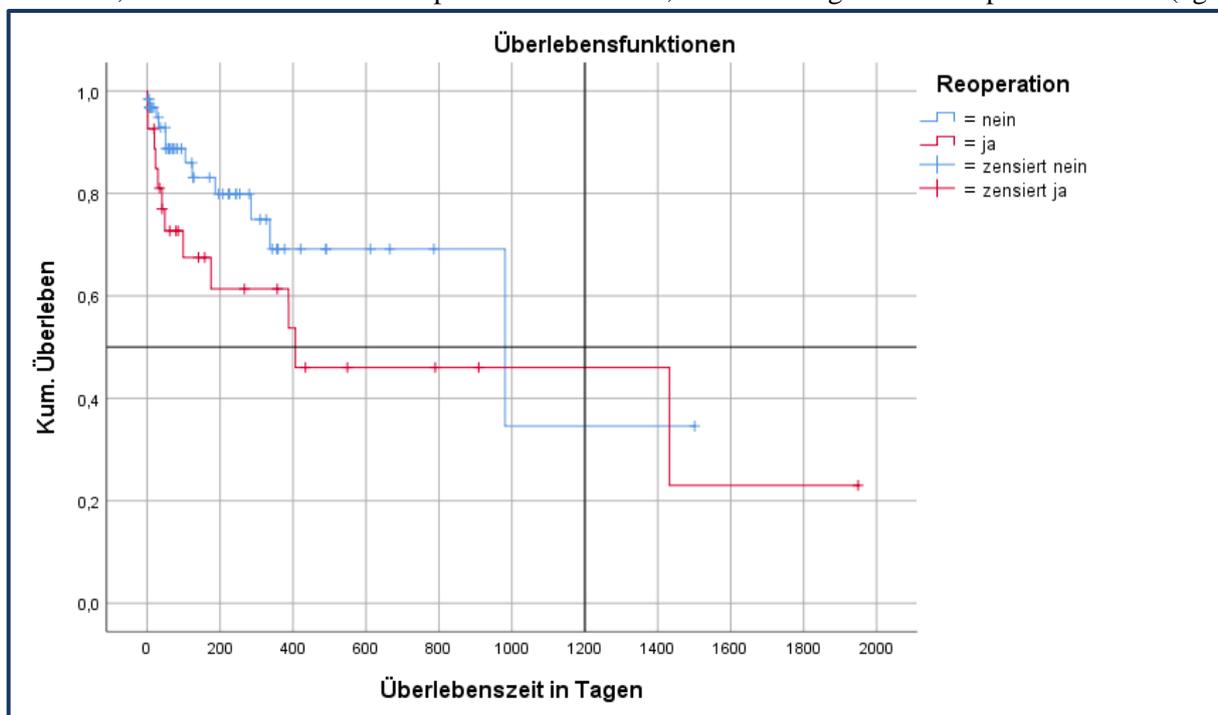


Abbildung 26: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Reoperation mit einer Bezugslinie bei 1200 Tagen

Abbildung 34 in 11. Anhang).

Außerdem war die Implantation eines Liquorshuntsystems, die im Rahmen einer Re – OP bei sechs Patienten durchgeführt worden war, gegenüber 84 Patienten ohne Shuntanlage nicht mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert ($p = 0,29$). Zu Beginn zeigen die Überlebenskurven einen ähnlichen Verlauf und kreuzen jeweils nach 49 und 105 Tagen. Im Anschluss hatten die Patienten mit Shunt kein schlechteres Überleben: Nach 800 Tagen beispielsweise hatten die sechs Patienten, die mit einem Liquorshuntsystem versorgt worden waren, eine Überlebensrate von 80 % und die 84 Patienten

ohne Shunt - Implantation eine Überlebensrate von 56,1 %. Dies wird grafisch in Abbildung 27 veranschaulicht.

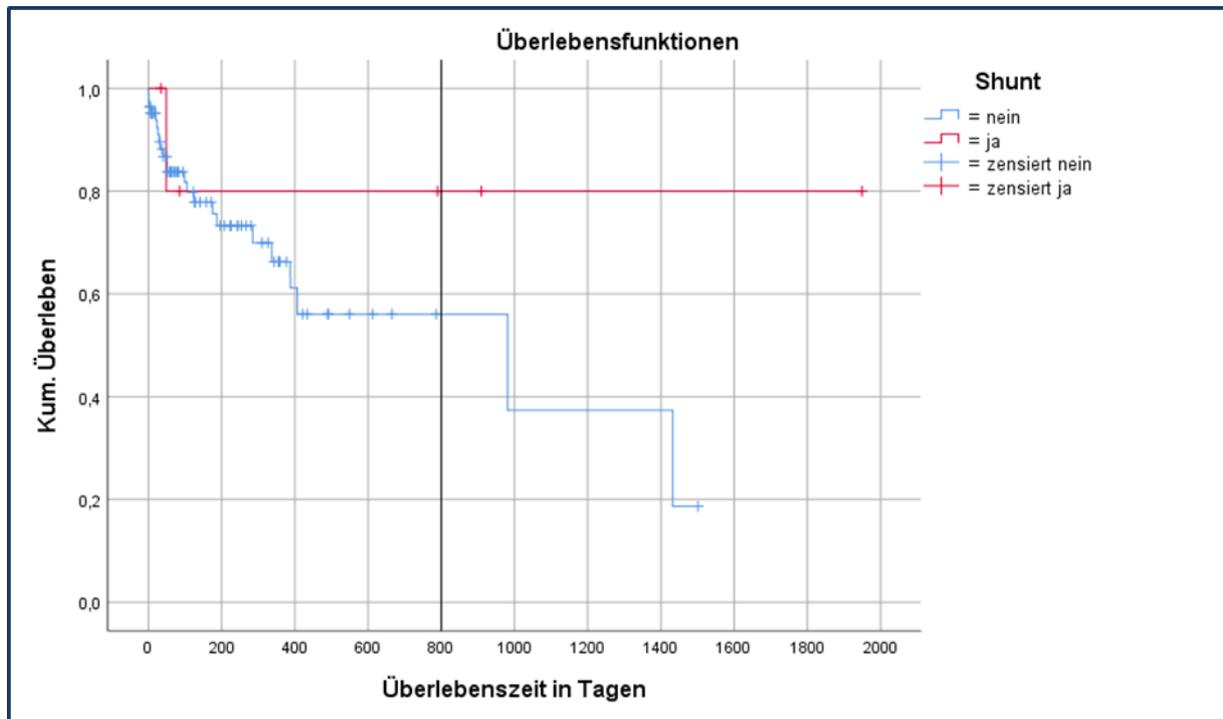


Abbildung 27: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Implantation eines ventrikulo - peritonealen / -atrialen Shuntsystems mit einer Bezugslinie bei 800 Tagen

Progress

Im Hinblick auf die Überlegung, ob sich Patienten trotz eines wahrscheinlichen Progresses der extra- oder intrakraniellen Tumorerkrankung dennoch einer OP an infratentoriellen Hirnmetastasen unterziehen sollen, wurde untersucht, ob im weiteren postoperativen Verlauf ein Progress mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert war.

Intrakranieller Progress

Ein intrakranieller Progress war innerhalb des untersuchten Kollektivs nicht mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit der Patienten verbunden ($p = 0,55$). Bis zu einem Zeitpunkt von 407 Tagen war die Überlebensrate der Patienten mit einem intrakraniellen Progress höher: Beispielsweise nach 300 Tagen hatten die 21 Patienten mit einem intrakraniellen Progress eine Überlebensrate von 76,2 % während die Überlebensrate der 19 Patienten, die keinen intrakraniellen Progress hatten, 66,2 % betrug. Dies ist grafisch anhand der Kaplan - Meier - Kurven in Abbildung 28 dargestellt.

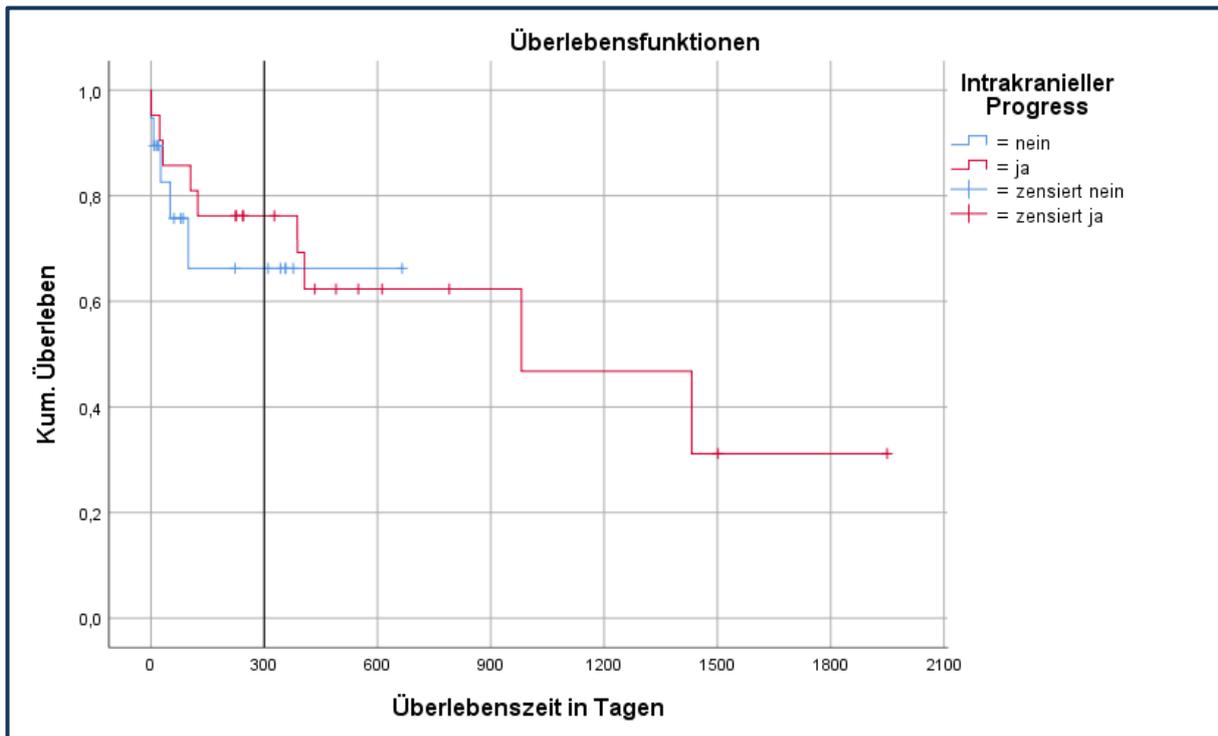


Abbildung 28: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne intrakraniellen Progress mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen

Extrakranieller Progress

Auch ein extrakranieller Progress war nicht mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Nach 300 Tagen hatten 33 Patienten, bei denen ein extrakranieller Progress vorlag, eine Überlebensrate von 71,3 %. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Überlebensrate der neun Patienten ohne extrakraniellen Progress 44,4 %. Dies ist grafisch in Abbildung 29 dargestellt. In der Cox - Regression wurde ein statistisch nicht signifikantes HR von 0,36 ($p = 0,11$) mit einem 95 % - KI von [0,10 - 1,26] ermittelt.

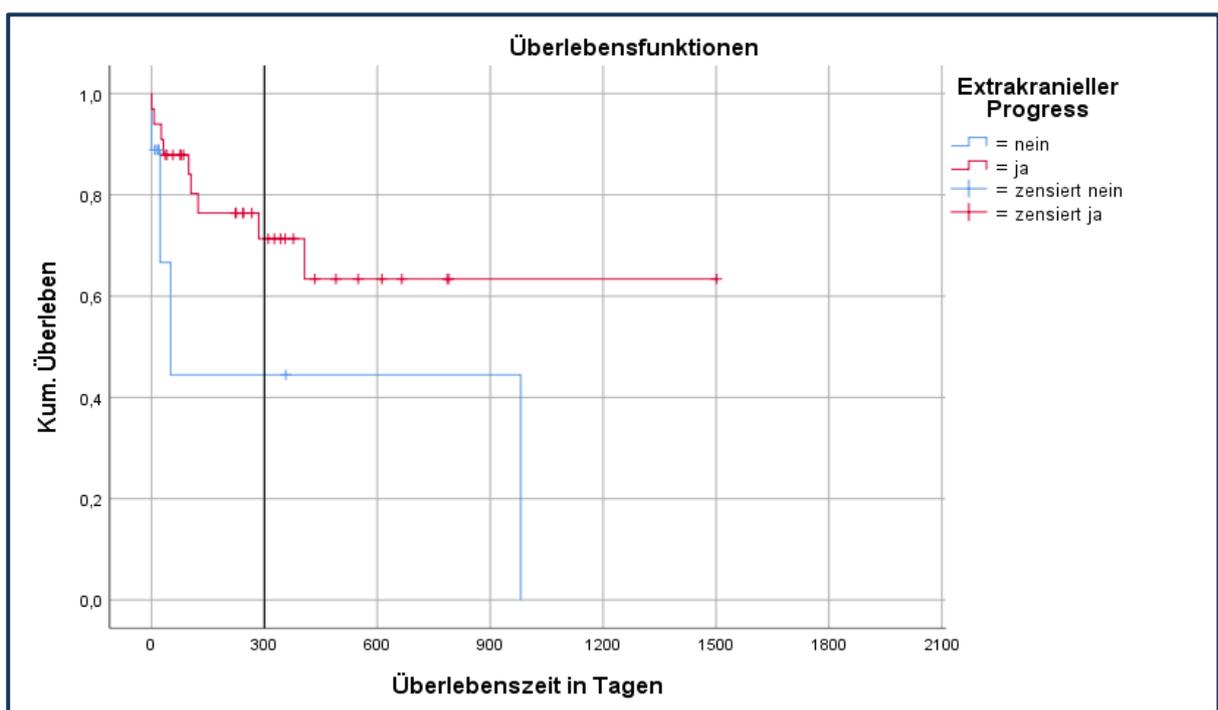


Abbildung 29: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne extrakraniellen Progress mit einer Bezugslinie bei 300 Tagen

8.8.3 Multivariate Analyse

Nach Vorwärts- und Rückwärtsregression ergaben sich im finalen Modell der postoperative KPS und die Durchführung einer Bestrahlung. Diese Merkmale waren unabhängige statistisch signifikante Einflussfaktoren.

Da die folgenden signifikanten Merkmale gegenseitig einen Einfluss aufeinander ausübten, wurden diese im Rahmen des Vorwärts - und Rückwärts - Wald-Testes ausselektiert: Der präoperative KPS, das Resektionsausmaß, die Durchführung einer Chemotherapie und die Anlage einer EVD. Somit handelte es sich bei diesen Merkmalen um statistisch signifikante, aber abhängige Einflussfaktoren.

8.8.4 Störfaktoren

Als im Rahmen der Cox - Regression das Alter und das Geschlecht als mögliche Störfaktoren auf den präoperativen KPS überprüft wurden, ergab sich für den KPS zum Zeitpunkt der präoperativen Aufnahme eine Abhängigkeit vom Alter ($p = 0,06$) und eine Unabhängigkeit vom Geschlecht ($p = 0,03$) des Patienten.

Weiterhin wurde das Alter als hypothetisch angenommener Störfaktor auf die Durchführung einer Radiotherapie respektive einer Chemotherapie getestet, wobei sowohl für die postoperative Bestrahlung ($p < 0,01$) als auch für die chemotherapeutische Behandlung ($p < 0,01$) eine Unabhängigkeit vom Alter nachgewiesen werden konnte.

9. Diskussion

Infratentorielle Metastasen stellen kein seltenes Ereignis im Krankheitsverlauf von Patienten mit einer systemischen Tumorerkrankung dar: Bei bis zu 30 % der Patienten mit Hirnmetastasen treten diese in der hinteren Schädelgrube auf [5,17]. Die Diagnose infratentorieller Metastasen ist für die Patienten gravierend, nicht nur weil diese auf den Progress einer zugrundeliegenden Primärerkrankung hinweist, sondern vor allem deshalb, weil diese meist mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht.

Doch trotz der begrenzten Überlebenszeit der Patienten, den Fortschritten der einzelnen Behandlungsmodalitäten und der Zunahme an Therapieoptionen im Rahmen der Behandlung der Primärerkrankung haben sich die Therapieempfehlungen im Hinblick auf intrakranielle Foliae seit mehr als 20 Jahren nicht wesentlich verändert.[44] Häufig werden die infratentoriellen Foliae meist zusammen mit supratentoriellen Foliae im Rahmen einer Studie evaluiert und stehen sehr selten im Fokus von Studien.

In der Literatur werden zwar die grundlegenden Behandlungsoptionen thematisiert [17], dennoch wird die adäquate Therapie von infratentoriellen Tumoren mit der Hirnmetastase als häufigste Entität bislang immer noch kontrovers diskutiert.[18] Es herrscht Uneinigkeit über die ideale und daher in erster Linie empfehlenswerte Therapie. Insbesondere stellt die neurochirurgische Resektion der infratentoriellen Foliae einen Diskussionspunkt dar.

Im Fokus der Literatur steht die häufig angenommene schlechtere Prognose der Patienten mit infratentoriellen gegenüber supratentoriellen Metastasen.[6,7,39,42–44,51–53] Nur wenige Studien berichteten bisher von einem nicht signifikant schlechteren Outcome. Die untersuchten Patienten dieser Studien in der Gegenüberstellung litten jedoch zum Teil sowohl an infra- als auch supratentoriellen Hirnmetastasen (vgl. Abschnitt 9.2).[22,34]

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie war es dementsprechend, den Langzeiterfolg der neurochirurgischen Resektion von Metastasen in der hinteren Schädelgrube von Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren, welche an der hiesigen Klinik für Neurochirurgie behandelt wurden, zu evaluieren. Da diese Patienten ein sehr heterogenes Kollektiv darstellen, wurde im Rahmen der Evaluation der Einfluss einer großen Bandbreite an verschiedenen Merkmalen auf die postoperative Überlebenszeit untersucht. Dabei lag ein besonderer Schwerpunkt einerseits auf dem unmittelbaren Verlauf nach der OP und andererseits auf dem Langzeitverlauf im Hinblick auf den Allgemeinzustand, den Verlauf des Progresses und das Überleben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie in den Kontext des bisherigen Wissensstandes der aktuellen Literatur über die Behandlungsmodalitäten von infratentoriellen Foliae gestellt und die Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg nach der neurochirurgischen Resektion diskutiert.

9.1 Wie wird die neurochirurgische Resektion infratentorieller Hirnmetastasen in der aktuellen Literatur diskutiert und welchen Stellenwert hat diese gegenüber anderen Therapieformen? – eine Übersicht und Gegenüberstellung mit dem vorliegenden Patientenkollektiv

Chemotherapie

Der systemische Einsatz von chemotherapeutischen Agenzien hatte aufgrund der mangelnden Permeabilität der Bluthirnschranke bislang einen geringen Stellenwert in der Behandlung intrakranieller Metastasen. Im Verlauf der letzten Jahre konnten verschiedene Substanzen zunehmend eingesetzt werden, welche diese Barriere passieren können.[12] Bei infratentoriellen Metastasen vom kleinzelligen Bronchialkarzinom konnte eine Sensibilität auf die chemotherapeutische Behandlung mit beispielsweise Temozolomid nachgewiesen werden. In verschiedenen Studien wurde weiterhin untersucht, ob eine chemotherapeutische Behandlung neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden soll.[25] Während in einigen Studien kein signifikanter Einfluss einer postoperativen Chemotherapie auf die Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Filiae nachgewiesen werden konnte [5,31], publizierten andere Autoren wiederum, dass sich die Durchführung einer postoperativen chemotherapeutischen Behandlung signifikant auf das Langzeitergebnis der Patienten ausgewirkt hatte.[44]

Strahlentherapie

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Strategien der Bestrahlung in der Therapie von infratentoriellen Metastasen etabliert. Die Ergebnisse bezüglich einer kombinierten Therapie mit operativer Resektion und anschließender Bestrahlung sind hier jedoch unterschiedlich.

Vecht und seine Koautoren veröffentlichten im Jahr 1993, dass die Patienten, die ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt worden waren, innerhalb eines Monats eine geringere Mortalität gegenüber den Patienten hatten, die sowohl mit einer neurochirurgischen Tumorresektion als auch einer Strahlentherapie behandelt worden waren. Bei dem Großteil der verstorbenen Patienten der zweiten Behandlungsgruppe waren die Metastasen infratentoriell lokalisiert, wobei die infratentorielle Lokalisation der Filiae mit einem erhöhten Todesrisiko assoziiert war.[48] Auch Calluaud et al. publizierten im Jahr 2019, dass die SRS beziehungsweise die WBRT aktuell weiterhin die Hauptstrategie in der Behandlung von infratentoriellen Filiae darstellen.[5] Während die WBRT besonders im Fall von multiplen Filiae als Basistherapie zur Bestrahlung des Kopfes durchgeführt wird, kann eine Ganzschädelradiatio aber auch postoperativ nach der neurochirurgischen Entfernung einzelner Filiae angewendet werden.[4]

Anderen Autoren zufolge ist die WBRT jedoch nicht als standardisierte Behandlungsform in der Therapie intrakranieller Filiae anzusehen. Dabei wird angemerkt, dass bezüglich der Lebensqualität die WBRT der SRS unterlegen ist.[9] Dem gegenüber wird ebenfalls angeführt, dass unmittelbar auftretende Nebenwirkungen, die mit einer strahlentherapeutischen Behandlung einhergehen können,

vor allem bei Patienten mit infratentoriellen Filiae häufiger auftreten und sich darüber hinaus meist gravierender gestalten als bei Patienten mit Großhirnmetastasen.[14] Weitere Autoren erklärten die OP gefolgt von einer WBRT und die stereotaktische Strahlentherapie für effektive Behandlungsmodalitäten. In der Therapie von supratentoriellen Metastasen gegenüber infratentoriellen Metastasen konnten diese hinsichtlich der beiden unterschiedlichen Therapiestrategien keinen Unterschied in der Länge der Überlebenszeit feststellen. Die Vorteile der Radiochirurgie liegen in den seltener auftretenden toxischen Effekten, der kürzeren Behandlungszeit sowie der geringeren Invasivität. Während gegenüber der neurochirurgischen Resektion eine vergleichbare lokale Tumorkontrolle angeführt wurde, konnte im Hinblick auf die Tumorkontrolle in der Ferne (= Kontrolle über ein fernes Rezidiv, das an einer anderen Stelle als das primäre Tochtergeschwulst aufgetreten war) jedoch ein besseres Ergebnis durch die operative Entfernung der Filiae erzielt werden.[26] Cho et al. wiederum führten an, dass die SRS zwar eine attraktive Behandlungsmethode zur Umgehung des hohen OP - Risikos darstellt, jedoch besonders bei den Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube eine signifikant schlechtere Prognose nach der Behandlung mit einer SRS nachgewiesen werden konnte.[7] Auch Schöggel et al. sprachen sich besonders gegen die Durchführung einer SRS im Rahmen der Therapie von Massenläsionen und großen Metastasen aus.[38] An dieser Stelle ist jedoch hervorzuheben, dass die Hirnmetastase unter den infratentoriellen intraaxialen Tumoren die häufigste Entität darstellt [40], von der auch Gefahr durch die Expansion von Masse ausgehen kann.[14,44] Besonders in dieser Region besteht somit nach einer Anwendung der SRS das Risiko einer Schwellung der Metastase und des umgebenden Gewebes als Reaktion auf die Bestrahlung, welches konsekutiv wiederum zu einer Hirndrucksymptomatik führen kann und die Patienten gefährdet. Nicht geeignet ist diese Art der Bestrahlung bei einem (drohenden) Hydrozephalus und multiplen infratentoriellen Metastasen.[44]

Neurochirurgische Tumorresektion

Der Stellenwert der neurochirurgischen Tumorresektion in der Behandlung infratentorieller Metastasen wird weiterhin kontrovers diskutiert: Der systemische Einsatz von chemotherapeutischen Agenzien ist aufgrund der geringen Permeabilität der Blut - Hirn - Schranke nur begrenzt möglich [12], während die SRS oder OP plus adjuvante WBRT als nahezu vergleichbar effektive Behandlungsstrategien hinsichtlich der Überlebenszeit beschrieben werden.[20,26] Calluaud et al. zufolge stellen die SRS und die WBRT die Hauptpfeiler in der Therapie infratentorieller Metastasen dar [5]. Es wurde jedoch auch publiziert, dass aufgrund einer potenziellen Schwellung des Tumors oder des umgebenden Gewebes die Durchführung einer SRS nur begrenzt möglich ist [44] und die WBRT nicht als standardisierte Behandlungsform in der Therapie intrakranieller Filiae angesehen wird.[9]

Trotz der Debatte über die unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten ist der bisherige Erkenntnisgewinn im Hinblick auf die optimale Strategie limitiert.[17] Bereits im Jahr 2014 kritisierten Chaichana und seine Ko - Autoren, dass Patienten mit infratentoriellen Filiae trotz der Unterschiede in

den Behandlungsergebnissen, in der Anzahl der Komplikationen und klinischen Charakteristika zumeist zeitgleich mit den Patienten mit supratentoriellen Metastasen im Rahmen einer Studie untersucht werden. Die Autoren begründeten dies mit den mangelnden Kenntnissen klinischer Behandlungsergebnisse von Patienten mit infratentoriellen Filiae.[6]

Kanner et al. berichteten von einer Überlebenszeitverlängerung durch aggressivere Behandlungsstrategien wie beispielsweise durch die Kombination einer neurochirurgischen Resektion von infratentoriellen Metastasen mit einer Ganzschädelradiatio gegenüber der Durchführung einer alleinigen operativen Behandlung. Letztlich wurde aber in dieser Studie lediglich das postoperative Langzeitergebnis einer geringen Fallzahl publiziert und alle Patienten mit Hirnstammmetastasen bereits zu Beginn der Studie ausgeschlossen.[22] D' Andrea und seinen Koautoren zufolge sollte die neurochirurgische Tumorresektion nicht als aggressive Therapiestrategie angesehen werden.[9] Der Vorteil einer OP liegt in erster Linie in der zügigen Durchführbarkeit [52] und der schnellen Symptomlinderung.[17] Weiterhin sprechen besonders die Verhinderung einer Abhängigkeit durch den Gebrauch von Kortikosteroiden und die histologische Diagnosesicherung für die Durchführung einer neurochirurgischen Tumorresektion.[17] Dennoch berichteten viele Autoren über ungünstige OP – Ergebnisse und hohe Komplikationsraten.[5,14,31] Sunderland et al. kritisierten sogar, dass Patienten mit infratentoriellen Metastasen zunehmend als Notfall angesehen werden und auf Kosten einer unzureichenden Untersuchung des Patienten unmittelbar neurochirurgisch behandelt werden. Stattdessen sollen initial Kortikosteroide eingesetzt und gegebenenfalls eine kurzzeitige Entlastung von Liquor durchgeführt werden, um vor der OP adäquate Untersuchungen sowie ein Staging durchführen zu können. Erst dann könne evaluiert werden, ob der Patient von einer chirurgischen Resektion der zerebellären Filiae profitieren wird.[44] Andere Autoren wiederum sprechen sich nur in selektiven Fällen für die Durchführung einer neurochirurgischen Tumorresektion aus.[5,17,23,31,32,54] Die chirurgische Tumorresektion wird von manchen Autoren als Alternativmethode angesehen und soll bereits zu Beginn einer Therapie erfolgen, sofern bei einem Patienten besonders große Metastasen über drei Zentimeter vorliegen oder kritische neurologische Ausfallerscheinungen eine Intervention erfordern.[5] Ghods und Mitarbeiter führten beispielsweise eine OP nur im Falle großer Metastasen und / oder eines vorliegenden Hydrozephalus durch. Dabei handelte es sich im Vergleich zum vorliegenden Studienkollektiv um eine durchschnittlich deutlich jüngere Kohorte.[17] Die Indikationsstellung zur Durchführung der Resektion infratentorieller Metastasen war bei Fadul et al. abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Stadium sowie dem Ansprechen auf eine Strahlentherapie der Primärerkrankung und der Notwendigkeit einer histologischen Diagnosesicherung.[14] Andere Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine primäre operative Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie nur in ausgesuchten Fällen wie zum Beispiel bei kontrollierter Primärerkrankung, einer singulären Filia oder mit einem hohen KPS einen Vorteil bietet. Die Durchführung einer adjuvanten Ganzschädelradiatio hatte in der Analyse der Autoren vorwiegend zu einer besseren Tumorkontrolle, jedoch nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.[54] Pompili et al. publizierten im Jahr 2008, dass eine

Metastasenresektion bei einem Patienten mit einem KPS unter 70 bedenklich ist, die postoperative Überlebenszeit weiterhin begrenzt bleibt und eine OP vor allem bei einer einzelnen großen zerebellären Metastase erfolgen soll.[31] In weiteren Studien wurde die OP vor allem bei durchschnittlich jüngeren Patienten [19,20,31,34] oder nur an kleinen singulären zerebellären Metastasen durchgeführt.[20] Bereits zu Beginn der Studie wurden zum Teil Patienten mit Hirnstammmetastasen [19,22], in palliativer Behandlungssituation oder mit schlechtem KPS [34] ausgeschlossen.

In der vorliegenden Studie waren ein hohes Lebensalter, ein reduzierter Allgemeinzustand gemessen an einem niedrigen KPS, multiple Hirnmetastasen, eine unkontrollierte Primärerkrankung oder das Vorliegen von Hirnstammmetastasen kein Ausschlusskriterium von der neurochirurgischen Tumorresektion per se. Eine spezielle Selektion erfolgte nicht. Das vorliegende Patientenkollektiv repräsentiert somit auch die Heterogenität der Patienten im klinischen Arbeitsalltag. Auf diese Weise konnte im Rahmen der Analyse von Einflussfaktoren auf das postoperative Langzeitergebnis eine Verzerrung durch mögliche Selektionsfehler umgangen werden und in einer Gegenüberstellung kontroverser Untergruppen des Gesamtkollektivs ermittelt werden, welche Patienten von einer OP profitieren.

Trotz der begrenzten Anzahl an Studien, die sich mit den einzelnen Behandlungsmodalitäten in der Therapie infratentorieller Hirnmetastasen beschäftigt haben, wurde häufig nur eine geringe Fallzahl mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt. Sowohl bei Ampil und Mitarbeitern als auch bei Kuo und Mitarbeitern wurden jeweils nur insgesamt elf Patienten an infratentoriellen Foliae operiert.[1,23] In einer weiteren Arbeit von Weisberg et al. wurde eine Kraniotomie bei 14 von 17 eingeschlossenen Patienten mit solitären Kleinhirnmetastasen durchgeführt.[50] Auch bei Javalkar et al., die sich mit der Therapie speziell von kleinen singulären Metastasen im Zerebellum beschäftigten, wurden lediglich 24 von 35 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer Tumorresektion behandelt.[20] Bei Pompili und Mitarbeitern wurde eine Studie über 44 Patienten, die neurochirurgisch behandelt wurden, durchgeführt.[31] In der prospektiven Studie von Hozayen und Mitarbeitern erfolgte bei 20 Patienten eine neurochirurgische Resektion von singulären infratentoriellen Foliae.[19] Berghoff und Mitarbeiter, die anführten, dass deren Kohorte das größte unselektierte Studienkollektiv mit intrakraniellen Foliae des klinischen Alltags darstellte, untersuchten die infratentorielle Lokalisation als Einflussfaktor auf das postoperative Langzeitergebnis jedoch nicht. Der Schwerpunkt der Studie lag in der Bereitstellung von Informationen über die grundlegenden Charakteristika und den klinischen Verlauf von Patienten, die zwischen 1990 und 2011 an Hirnmetastasen behandelt worden waren.[3] Kanner et al. sprachen sich für die aggressive Behandlung von infratentoriellen Metastasen aus. Allerdings wurden lediglich die Überlebenszeiten einer kleinen Untergruppe von 77 der insgesamt 93 Patienten mit zerebellären Foliae publiziert. Davon wiederum wurden nur 25 Patienten operiert.[22] Demgegenüber wurden in der vorliegenden Studie von insgesamt 591 Patienten mit intrakraniellen Metastasen 90 Patienten, die ausschließlich an Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube erkrankt

waren, operiert. An dieser Stelle ist das in Relation zur Literatur vergleichsweise große Studienkollektiv, das mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt worden ist, hervorzuheben. Nachteilig war in der vorliegenden Dissertationsschrift, dass innerhalb der hiesigen Klinik für Neurochirurgie keine direkte Vergleichskohorte, das heißt Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen ohne chirurgischer Therapie, vorhanden war.

9.2 Haben Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen eine signifikant schlechtere Überlebenszeit nach der neurochirurgischen Tumorresektion?

In den bisher veröffentlichten Publikationen war die Prognose der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen gegenüber den Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen meist schlechter.[6,7,39,42–44,51–53] Häufig wurde die schlechtere Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube gegenüber Patienten mit supratentoriellen Hirnmetastasen speziell nach der neurochirurgischen Tumorresektion angeführt.[6,39,42,51] In der Studie von Smalley und Ko – Autoren wurden 229 Patienten mit einer neurochirurgischen Resektion einer solitären Hirnmetastase behandelt. Davon hatten 63 Patienten Kleinhirnmetastasen. Es wurde publiziert, dass Patienten nach der Resektion einer solitären zerebellären Metastase eine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten ($p < 0,01$). Darüber hinaus ging auch ein schlechter neurologischer Funktionsstatus zum Zeitpunkt der Kraniotomie mit einer schlechten Prognose einher. Die Autoren haben zwischen geringen, moderaten und schweren neurologischen Funktionseinschränkungen differenziert. Lagen mittelschwere bis schwere neurologische Funktionseinschränkungen vor, stieg das HR an, wenn die Patienten an infratentoriellen Filiae erkrankt waren. Auf der Grundlage ihrer Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren einerseits, dass Patienten ein schlechteres Outcome hatten, wenn die Metastasen infratentoriell lokalisiert waren. Andererseits führten sie an, dass erhebliche neurologische Funktionseinschränkungen oder eine disseminierte Tumorerkrankung als relative Kontraindikationen einer neurochirurgischen Tumorresektion angesehen werden sollten.[42] Chaichana et al publizierten, dass aufgrund des unbekanntes Outcomes von Patienten mit infratentoriellen Metastasen diese oft innerhalb einer Studie zusammen mit an Großhirnmetastasen erkrankten Patienten evaluiert wurden, obwohl sich die einzelnen Kollektive im Hinblick auf Komplikationen und klinische Charakteristika unterscheiden. In dieser Studie wurden insgesamt 708 Patienten an Hirnmetastasen operiert. Davon haben sich 140 Patienten einer neurochirurgischen Resektion von Kleinhirnmetastasen unterzogen. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit infratentoriellen Filiae eine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten ($p = 0,04$).[6] Wronski und Mitarbeiter haben das Langzeitüberleben von 231 Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt waren, nach der neurochirurgischen Resektion von Hirnmetastasen evaluiert. Dabei konnte nicht nur festgestellt werden, dass Patienten mit Großhirnmetastasen länger überlebt haben, sondern auch, dass die infratentorielle Lokalisation mit einem signifikant kürzeren postoperativen Langzeitüberleben assoziiert war. Während

bei 204 der 231 Patienten die Hirnmetastasen supratentoriell lokalisiert waren, hatten nur 27 der 231 Patienten eine singuläre Metastase in der hinteren Schädelgrube. Fünf der 204 Patienten mit Großhirnmetastasen waren ebenfalls an infratentoriellen Metastasen erkrankt. Nach der neurochirurgischen Tumorresektion war die durchschnittliche Überlebenszeit der insgesamt 32 Patienten mit infratentoriellen Metastasen (12 Monate) nur halb so lange gegenüber den 199 Patienten mit Großhirnmetastasen (24,5 Monate). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,04$). Patienten, die für eine neurochirurgische Tumorresektion infrage kamen, hatten eine geschätzte Lebenserwartung von 6 Monaten, eine kontrollierte Primärerkrankung und maximal drei Metastasen.[51] In der Arbeit von Sharr und Garfield wurde bei 96 der 125 Patienten mit Großhirnmetastasen eine Tumorresektion und bei 29 der 125 Patienten eine Biopsie durchgeführt. Dem gegenüber erfolgte bei 65 Patienten eine neurochirurgische Resektion von infratentoriellen Metastasen. Auf der Grundlage ihrer Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass die Prognose im Hinblick auf die Überlebenszeit als auch im Hinblick auf die Lebensqualität von Patienten mit infratentoriellen Filiae gegenüber Patienten mit supratentoriellen Filiae nach der neurochirurgischen Tumorresektion schlechter war. Ob dieser Unterschied statistisch signifikant war, wurde in dieser Studie nicht evaluiert.[39]

Dem gegenüber evaluierten Kanner und Mitarbeiter sowie Rotta und Mitarbeiter die infratentorielle Lokalisation als nicht signifikanten Einflussfaktor auf die Überlebenszeit der Patienten.[22,34] Die Autoren Kanner et al. veröffentlichten eine Studie über 93 Patienten mit infratentoriellen Metastasen, die im Zeitraum von 1995 – 2001 behandelt worden waren. Den Autoren zufolge konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit, definiert als Zeitspanne zwischen der Diagnose der Hirnmetastasen bis zum Tod respektive zum letzten Patientenkontakt, von den 35 Patienten mit infratentoriellen versus den 58 Patienten mit infra- und supratentoriellen Metastasen nachgewiesen werden. Die genauen Überlebenszeiten wurden jedoch nicht veröffentlicht. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte jedoch keine Gegenüberstellung der Überlebenszeiten von Patienten mit rein infratentoriellen Filiae versus Patienten mit ausschließlich supratentoriellen Metastasen. In der vorliegenden Dissertationsschrift hatte das Kollektiv mit ausschließlich infratentoriellen gegenüber dem Kollektiv mit ausschließlich supratentoriellen Metastasen keine signifikant kürzere Überlebenszeit ($p = 0,11$). Weiterhin wurden in der Studie von Kanner et al. die Patienten mit Hilfe der rekursiven Partitionierungsanalyse in drei Klassen eingeteilt.[22] Mit Hilfe dieses Systems, das den KPS (< 70 oder ≥ 70), das Patientenalter (< 65 Jahre), extrakranielle Metastasen (vorhanden / nicht vorhanden) und den Status der Tumorgrunderkrankung (kontrolliert / unkontrolliert) berücksichtigt, können Patienten mit Hirnmetastasen einer dieser drei Klassen zugeordnet werden und ihre Prognose eingeschätzt werden.[16,27,36,49] Kanner et al. sprachen sich insgesamt für eine aggressive Behandlung der infratentoriellen Filiae aus, obwohl eine Darstellung der Überlebenszeiten je nach Behandlungsmodalität lediglich für die 77 Patienten der zweiten Klasse durchgeführt wurde und dabei nur 25 der 77 Patienten mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt worden waren. Davon hatten drei Patienten, die ausschließlich operativ behandelt worden waren, eine mediane Überlebenszeit

von 5,2 Monaten, während 15 Patienten nach erfolgter neurochirurgischer Tumorresektion und WBRT eine mediane Überlebenszeit von 9,4 Monaten hatten. Sieben Patienten, die neben einer Tumorresektion und einer WBRT ebenfalls mit einer SRS therapiert worden waren, hatten eine mediane Überlebenszeit von 14,1 Monaten. Eine Gegenüberstellung der Überlebenszeiten speziell nach der neurochirurgischen Resektion von Patienten mit ausschließlich Metastasen in der hinteren Schädelgrube versus Patienten mit ausschließlich supratentoriellen Metastasen erfolgte jedoch nicht. Im Vergleich zur Patientenpopulation der vorliegenden Dissertation mit einem Durchschnittsalter von 64,7 Jahren handelte es sich bei der Studie von Kanner und Mitarbeitern um eine etwas jüngere Kohorte mit einem Alter von durchschnittlich 57,9 Jahren. Außerdem befanden sich die Patienten jener Studie bereits vor der Behandlung der infratentoriellen Foliae in einem besseren Allgemeinzustand: Siebenundachtzig der 93 Patienten hatten einen KPS von 70 oder besser, während bei nur sechs der 93 Patienten ein KPS unter 70 vorlag. Demgegenüber hatten 21 der 90 Patienten des vorliegenden Studienkollektivs bereits vor der Tumorresektion einen KPS unter 70.[22]

Rotta und Mitarbeiter führten zwischen 2011 bis 2014 eine Studie über das Langzeitergebnis von 71 Patienten mit intrakraniellen Foliae nach der neurochirurgischen Behandlung durch. Die Autoren berichteten ebenfalls, dass nach der Diagnose der Hirnmetastasen Patienten mit infratentoriellen Metastasen keine signifikant schlechtere Überlebenszeit gegenüber Patienten mit supratentoriellen Metastasen hatten ($p = 0,44$). Bei genauerer Betrachtung wurde allerdings die durchschnittliche Überlebenszeit von 19,9 Monaten der 59 Patienten mit Großhirnmetastasen mit der durchschnittlichen Überlebenszeit von 16,1 Monaten der zwölf Patienten mit sowohl infra- als auch supratentoriellen Foliae verglichen. Zur besseren Vergleichbarkeit fand jedoch keine Gegenüberstellung der Überlebenszeiten von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen versus ausschließlich supratentoriellen Foliae statt. Weiterhin wurden alle Patienten mit einem KPS unter 40 und in einer palliativen Behandlungssituation von der OP und somit von der Studie ausgeschlossen. Zudem berichten die Autoren von Verzerrungen hinsichtlich der Selektion der Patienten, der Datenerhebung und der Analyse. Außerdem wurden weder die Komplikationsraten noch der postoperative KPS analysiert, die jedoch in Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten ebenfalls fundamentale Faktoren darstellen. Obwohl die Autoren selbst anführten, dass ihre Studie keinen Vergleich darstellte, sprachen sie sich dennoch für die neurochirurgische Tumorresektion aus. Die vorliegende Studie hat ein deutlich größeres Kollektiv von 90 Patienten mit infratentoriellen Foliae untersucht. Da im Rahmen der Studie von Rotta et al. die infratentorielle Lokalisation als Einflussfaktor auf das Langzeitergebnis von Patienten mit intrakraniellen Metastasen untersucht wurde, fand darüber hinaus keine Evaluation weiterer Faktoren mit Einfluss auf die Gesamtprognose von Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube statt.[34]

In Relation zum aktuellen Stand der internationalen Literatur stellt die vorliegende Arbeit eine Studie mit einer verhältnismäßig großen Fallzahl dar, deren Patienten alle mit einer neurochirurgischen

Resektion von Metastasen in der hinteren Schädelgrube behandelt wurden. Zudem wurden die Überlebenszeiten von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen versus ausschließlich supratentoriellen Metastasen verglichen und dabei wurde kein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit infratentoriellen Foliae nachgewiesen ($p = 0,11$).

Kanner und Mitarbeiter entschieden sich gegen die Publikation der genauen Überlebenszeiten der gegenübergestellten Untergruppen.[22] In der vorliegenden Datenanalyse wiesen die 90 Patienten mit infratentoriellen Foliae eine mediane Überlebenszeit von 981 Tagen auf. Dem gegenüber wiesen die 312 Patienten mit supratentoriellen Foliae eine mediane Überlebenszeit von 1456 Tagen auf. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. Kaplan – Meier – Kurven in Abbildung 12 in Kapitel 8.7). Im Vergleich zu Rotta et al., die die durchschnittliche Überlebenszeit, wie bereits angeführt, ab der Erstdiagnose der Hirnmetastasen publizierten [34], wurde in der vorliegenden Studie die Überlebenszeit erst ab dem Zeitpunkt der OP zur genaueren Evaluation des Stellenwerts der neurochirurgischen Tumorresektion im Langzeitverlauf von Krebspatienten mit infratentoriellen Foliae analysiert. Besonders im Vergleich zu den Studien von Kanner et al. [22] sowie Rotta et al. [34] ist die Berechnung der Überlebenszeit ab dem OP - Datum, die Gegenüberstellung des Langzeitergebnisses von Patienten mit rein infratentoriellen Metastasen versus rein supratentoriellen Foliae, die größere Fallzahl durchgeführter Resektionen von infratentoriellen Foliae sowie die fehlenden Ausschlusskriterien hervorzuheben. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien stellten ein hohes Lebensalter, ein fortgeschritten reduzierter Allgemeinzustand gemessen an einem niedrigen KPS, multiple Hirnmetastasen, eine unkontrollierte Primärerkrankung oder vorliegende Hirnstammmetastasen keine Ausschlusskriterien von der neurochirurgischen Behandlung per se dar. Ausgenommen sind in diesem Zusammenhang die in Tabelle 5 aufgeführten vier Patienten mit supratentoriellen Foliae, bei jenen eine Tumorresektion aus neurochirurgischer Sicht aufgrund einer stark fortgeschrittenen Tumorgrunderkrankung mit ausgeprägter Fernmetastasierung einerseits und eines gleichzeitig erheblich reduzierten Allgemeinzustandes andererseits nicht als sinnvoll erachtet wurde.

Auf diese Weise konnte anhand einer aussagekräftigen Fallzahl ohne Verzerrungen durch eine Vorauswahl von Patienten überprüft werden, ob sich die in der Literatur bereits bekannten Einflussfaktoren ebenfalls auf das Langzeitergebnis dieses Studienkollektivs auswirken, und weitere Einflussfaktoren evaluiert werden, um einen Beitrag zur Erweiterung der bisherigen limitierten (aktuellen) Literatur, aber auch zur Klärung der Diskussion der adäquaten Therapie von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube leisten zu können.

9.3 Welche Faktoren wirken sich auf das Langzeitüberleben der Patienten nach der neurochirurgischen Resektion von Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube aus?

Alter

Pompili und Mitarbeiter identifizierten das Alter als nicht signifikanten Einflussfaktor auf die Überlebenszeit der 44 Patienten mit resezierten zerebellären Metastasen ($p = 0,08$). Dabei war das Studienkollektiv durchschnittlich 58 Jahre alt.[31] Auch Javalkar et al. konnten keinen Unterschied für die Patienten über 65 Jahre gegenüber den Patienten, die ≤ 65 Jahre alt waren, evaluieren ($p = 0,7$). In dieser Studie wurden allerdings nur 24 der 35 Patienten mit singulären kleinen zerebellären Metastasen operiert, welche durchschnittlich 58 Jahre alt waren. Die übrigen Patienten wurden radiochirurgisch behandelt und waren durchschnittlich 60 Jahre alt. Der Einfluss des Alters wurde somit nicht ausschließlich für die Patienten mit resezierten infratentoriellen Filiae ermittelt, sondern schloss auch die Patienten mit einer radiochirurgischen Behandlung mit ein. Insgesamt waren nur zehn Patienten über 65 Jahre alt.[20] Calluaud und Mitarbeiter veröffentlichten im Rahmen einer weiteren Untersuchung, dass Patienten von mehr als 60 Jahren keine signifikant schlechtere Überlebenszeit hatten als die Patienten unter 60 Jahren ($p = 0,63$). Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 61,9 Jahren.[5] Sunderland et al. konnten ebenfalls keine signifikant schlechtere Überlebenszeit für die Patienten über 65 Jahren gegenüber den Patienten unter 65 Jahren feststellen ($p = 0,05$), wobei hier angemerkt werden sollte, dass das Signifikanzlevel in diesem Fall fast unterschritten worden wäre. Das durchschnittliche Alter dieses Studienkollektivs lag bei 59 Jahren. Dabei waren 25 der 92 Patienten über 65 Jahre alt.[44] In der Studie von Ghods et al. waren die Patienten mit zerebellären Filiae, die ausschließlich aufgrund eines Hydrozephalus oder speziell großer Massenläsionen operiert wurden, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Filiae durchschnittlich 54 Jahre alt.[17] Bei Yoshida und Mitarbeitern lag das durchschnittliche Patientenalter bei 57 Jahren, als die Hirnmetastasen erstmalig festgestellt wurden.[54] In der Studie von Hozayen et al. waren die Patienten durchschnittlich 57 Jahre alt.[19] In beiden Studien wurde der Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten jedoch nicht veröffentlicht.[19,54] Rajendra et al., in deren Arbeit 50 % der resezierten Filiae infratentoriell lokalisiert waren, sprachen sich für eine Tumorresektion speziell bei Patienten in einem guten physikalischen Allgemeinzustand unter 55 Jahren aus, da sich die bessere körperliche Verfassung positiv auf deren längere postoperative Überlebenszeit ausgewirkt haben könnte.[32] An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass das Studienkollektiv der vorliegenden Dissertationsschrift mit einem durchschnittlichen Alter von 64,7 Jahren im Vergleich zu den Populationen der Literatur etwas älter ist. Da in der vorliegenden Studie insgesamt 59 der 90 Patienten (65,6 %) zum Zeitpunkt der OP über 60 Jahre alt waren, ist im Vergleich zur Literatur ein erheblich größerer Patientenanteil noch im fortgeschrittenen Lebensalter aufgrund infratentorieller Metastasen operiert worden und wurde nicht von einer Tumorresektion ausgeschlossen. Um den Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit speziell nach der neurochirurgischen Tumorresektion testen zu können, wurde nicht das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, sondern zum Zeitpunkt der OP gewählt. Im Rahmen der Cox Regression konnte einerseits gezeigt werden, dass ein höheres Lebensalter zwar keinen präventiven Einfluss ausübte ($HR = 1,04$), andererseits konnte ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten nach der Resektion infratentorieller Hirnmetastasen ausgeschlossen

werden ($p = 0,06$). Dies zeigt, dass ein fortgeschrittenes Lebensalter als Einzelfaktor kein Ausschlusskriterium für eine Tumorresektion sein sollte.

Präoperativer Karnofsky - Index

In der Studie von Pompili und Mitarbeitern lag der präoperative KPS durchschnittlich bei 69,9. Dabei hatten 29 der 44 Patienten einen KPS ≥ 70 und 15 der 44 Patienten einen KPS < 70 . Für diejenigen Patienten mit einem KPS < 70 konnte ein signifikant schlechteres Überleben ermittelt werden ($p < 0,05$). Dabei betonen die Autoren ihren Zweifel besonders hinsichtlich der Durchführung einer Resektion infratentorieller Foliae bei Patienten mit einem KPS < 70 . [31] In der Studie von Sunderland et al. lag der durchschnittliche präoperative KPS sogar bei 80, da bereits vor der OP insgesamt 75 % der Patienten einen KPS über 70 hatten. Für diejenigen Patienten mit einem präoperativen KPS > 70 wurde eine signifikant längere Überlebenszeit ermittelt ($p < 0,01$). [44] Yoshida et al. analysierten für 68 der 109 Patienten mit zerebellären Foliae einen KPS von ≥ 70 vor der jeweiligen Behandlungsform, während bei 41 der 109 Patienten dieser < 70 lag. In dieser Studie wurde ein präoperativer KPS bei den 73 der 109 Patienten mit zerebellären Foliae, welche mit einer neurochirurgischen Resektion behandelt worden waren, nicht separat ermittelt. Die multivariate Analyse ergab, dass sich der KPS neben der durchgeführten Therapieform signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten ausgewirkt habe. Allerdings wurden die genauen Ergebnisse und die getesteten Einflussfaktoren nicht veröffentlicht. [54] In einer prospektiven Studie von Hozayen et al. wiederum wurden ausschließlich Patienten mit einem präoperativen KPS ≥ 70 in die Studie eingeschlossen. [19] Demgegenüber wurden in der vorliegenden Dissertationsschrift keine Patienten mit infratentoriellen Metastasen aufgrund einer Einschränkung des Allgemeinzustandes als einzelnes Kriterium ausgeschlossen. Während 41 der 90 Patienten (45,6 %) bereits vor der Tumorresektion einen KPS ≤ 70 hatten, konnte für insgesamt 49 der 90 Patienten (54,4 %) ein präoperativer KPS > 70 evaluiert werden. Der durchschnittliche präoperative KPS lag bei 75,3. Da der KPS immer in Zehnerschritten vergeben wird [10,13] und bedacht werden muss, dass es sich bei der Beurteilung des KPS immer um eine subjektive Einschätzung des Untersuchers handelt, stellt auch der durchschnittliche postoperative KPS von 70 ein akzeptables Resultat in der vorliegenden Studie dar. In dieser Dissertationsschrift ist allerdings hervorzuheben, dass zwar ein KPS > 60 einen präventiven Effekt ausübt (HR = 0,35), im Vergleich zu der Literatur allerdings ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit erst ab einem KPS von ≤ 60 festgestellt werden konnte ($p = 0,02$). Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass auch Patienten in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand mit einem KPS bis einschließlich 70 noch von einer neurochirurgischen Tumorresektion profitieren und deshalb nicht per se von einer OP ausgeschlossen werden sollten. An dieser Stelle ist anzumerken, dass es sich bei der Vergabe des KPS – Wertes immer um eine subjektive Einschätzung des Untersuchers handelt. War der KPS – Wert nicht in der Patientenakte dokumentiert, so wurde dieser retrospektiv vergeben. Insbesondere bei einer retrospektiven Vergabe des KPS – Wertes ist nicht auszuschließen,

dass beispielsweise aufgrund einer akuten Hirndrucksymptomatik der Allgemeinzustand eines Patienten schlechter eingeschätzt wurde.

Größe der Hirnmetastasen

In der Studie von Ghods und Mitarbeitern wurde die Indikation zur neurochirurgischen Resektion zerebellärer Metastasen im Falle großer Massenläsionen und / oder eines Hydrozephalus gestellt. Somit lag bei 30 von 50 Patienten eine Hirnmetastase vor, deren Durchmesser größer als drei Zentimeter war. Die Größe des Tumors wurde in dieser Studie jedoch nicht als Prognosefaktor untersucht.[17] Auch in der Studie von Hozayen et al. wurden alle Patienten mit Metastasen, die kleiner als ein Zentimeter waren, von der Studie ausgeschlossen. Der Tumordurchmesser lag zwischen drei bis fünf Zentimetern. Der Einfluss der Größe der infratentoriellen Metastase auf die Überlebenszeit der Patienten wurde jedoch nicht untersucht.[19] Calluad et al. führten an, dass die neurochirurgische Tumoresektion, neben der SRS oder WBRT als wichtigste Grundpfeiler der Behandlung, eher eine untergeordnete Stellung einnimmt und lediglich in bestimmten Situationen ersatzweise oder bereits am Anfang einer Therapie von beispielsweise infratentoriellen Filiae größer als drei Zentimeter durchgeführt werden sollte. Das Tumolvolumen der infratentoriellen Filiae wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus ($p = 0,36$). Allerdings ist an dieser Stelle zu betonen, dass in dieser Studie ausschließlich Hirnmetastasen, die aufgrund ihrer Lage kritisch für den Patienten oder größer als drei Zentimeter waren, neurochirurgisch reseziert worden waren.[5] Demgegenüber wurden in der vorliegenden Studie 42 Patienten (48,3 %) an infratentoriellen Metastasen, die ≤ 30 mm groß waren, operiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift zeigen, dass sich eine zunehmende Größe der operierten Hirnmetastasen nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten ausgewirkt hat ($p = 0,6$). Da außerdem fast die Hälfte der Patienten des vorliegenden Studienkollektivs an Hirnmetastasen \leq drei Zentimeter operiert worden war und im Hinblick auf das Resektionsausmaß, die Komplikationsrate sowie den Allgemeinzustand der Patienten insgesamt akzeptable OP - Ergebnisse erzielt worden waren, konnte gezeigt werden, dass auch kleinere infratentorielle Filiae zur Reduktion von Tumormasse operiert werden können.

Zudem publizierten Chaichana und Mitarbeiter, dass die Überlebenszeit von Patienten mit kleineren zerebellären Metastasen nach der OP signifikant länger war ($p < 0,01$).[6] Pompili et al. teilten die Kohorte in zwei Subgruppen und verglichen die Überlebenszeit von neun Patienten mit einer zerebellären Filia kleiner als drei Zentimeter mit 29 Patienten, die eine Metastase \geq drei Zentimeter hatten. Ein signifikanter Einfluss der Tumorgöße auf die Überlebenszeit der Patienten nach der neurochirurgischen Tumoresektion konnte jedoch nicht evaluiert werden ($p = 0,5$). Den Autoren zufolge sollten vor allem singuläre beziehungsweise solitäre größere zerebelläre Filiae reseziert werden.[31] In der vorliegenden Dissertationsschrift stellte die Größe der Hirnmetastase kein Ausschlusskriterium per se dar. Die infratentoriellen Hirnmetastasen dieses Patientenkollektivs waren durchschnittlich 31,3 mm groß. Während bei 42 Patienten (48,3 %) die größte resezierte Hirnmetastase

≤ 30 mm war, war diese bei 45 Patienten (51,7 %) > 30 mm. Da die präoperativen Bilddokumente von drei Patienten nicht archiviert worden waren, blieb die Tumorgöße dieser Patienten unbekannt. Im Vergleich zu der Studie von Pompili et al., deren Studienkollektiv in 75% der Fälle infratentorielle Filiae \geq drei Zentimeter hatte [31], wurde in der eigenen Serie, die in der Klinik für Neurochirurgie in Homburg durchgeführt wurde, ein geringerer Anteil der Patienten (N = 51 von 87 Patienten; 58,6 %) speziell an großen Filiae \geq drei Zentimeter operiert. Eine größere Fallzahl wurde dementsprechend an kleineren Metastasen in der hinteren Schädelgrube mit einer neurochirurgischen Resektion behandelt. Auch wenn eine zunehmende Metastasengröße keinen präventiven Effekt hatte (HR = 1,01), ergab die Cox - Regression, dass sich die Größe der infratentoriellen Metastasen nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkte ($p = 0,60$). Hinsichtlich des HR von 1,01 muss an dieser Stelle bedacht werden, dass die vorliegenden Daten deskriptiver Art sind und ein HR von null keinen Unterschied hinsichtlich des Todesrisikos anzeigt. Somit kann im Vergleich zu vielen Studien der Literatur geschlossen werden, dass nicht nur Patienten mit besonders großen Massenläsionen mit einer neurochirurgischen Tumorsektion behandelt werden sollten, sondern auch Patienten mit kleinen infratentoriellen Filiae von einer OP profitieren können.

Erstdiagnose des Primärtumors

Hinsichtlich des Einflusses einer synchronen Diagnose der Primärerkrankung und der infratentoriellen Metastasierung auf die Überlebenszeit der Patienten herrscht bislang ebenfalls kein Konsens. Calluaud und Mitarbeiter konnten beispielsweise keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit für die Patienten mit einer synchronen gegenüber einer metachronen Diagnose nachweisen ($p = 0,53$).[5] In der Studie von Javalkar et al., welche sich speziell mit der Therapie kleiner singulärer Kleinhirnmetastasen beschäftigt haben, hatte die synchrone Diagnose der systemischen Krebserkrankung und der intrakraniellen Metastasierung ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten ($p = 0,7$). Da sich allerdings lediglich 24 der 35 Patienten einer neurochirurgischen Tumorsektion unterzogen hatten und bei elf der 35 Patienten eine radiochirurgische Behandlung mit einem Gamma Knife durchgeführt worden war, bezieht sich jenes Ergebnis nicht ausschließlich auf die Gruppe, die operativ behandelt worden ist.[20] Weiterhin publizierten auch Pompili et al., dass in Hinsicht auf die Überlebenszeit der Patienten mit einer synchronen versus einer metachronen Diagnose kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p = 0,18$). Während bei zehn der 44 Patienten die infratentorielle Tumorerkrankung synchron zur Primärerkrankung diagnostiziert wurde, wurde bei einem erheblich größeren Anteil (N = 34 der 44 Patienten) die Diagnose der Hirnmetastasen metachron gestellt.[31] Sunderland und Mitarbeiter veröffentlichten, dass die Erstdiagnose der infratentoriellen Filiae bei 59 der 92 Patienten später und bei 33 der 92 Patienten gleichzeitig zur Primärerkrankung erfolgte. In der univariaten Analyse hatten die Patienten mit einer synchronen Erstdiagnose jedoch eine signifikant schlechtere Überlebenszeit ($p = 0,02$).[44] In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die 31 der 90 Patienten, bei denen der

Primärtumor zeitgleich zur intrakraniellen Tumorerkrankung diagnostiziert wurde, kein statistisch signifikant kürzeres Überleben hatten als die 59 der 90 Patienten, deren Tumorgrunderkrankung bereits vor der Erstdiagnose der Hirnmetastasen in der hinteren Schädelgrube bekannt war und sich somit zum Teil schon in Behandlung befanden ($p = 0,57$). Das Ergebnis spricht dafür, dass auch Patienten mit einer synchronen Erstdiagnose nicht generell von einer neurochirurgischen Tumoresektion ausgeschlossen werden sollten.

Unkontrollierte Primärerkrankung

Die rekursive Partitionierungsanalyse berücksichtigt als prognostische Faktoren neben dem KPS (< 70 oder ≥ 70), dem Patientenalter (< 65 Jahre), vorhandenen / nicht vorhandenen extrakraniellen Metastasen auch den Status der Tumorgrunderkrankung (kontrolliert / unkontrolliert) zur Einteilung von Patienten mit Hirnmetastasen in drei Prognoseklassen.[16,27,36,49] Analog der rekursiven Partitionierungsanalyse wurde in der vorliegenden Dissertationsschrift ebenfalls der Einfluss einer kontrollierten / unkontrollierten Primärerkrankung auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Hirnmetastasen untersucht.

Ein signifikanter Einfluss einer unkontrollierten Primärerkrankung auf die Überlebenszeit der Patienten konnte sowohl in der Studie von Calluaud et al. ($p = 0,37$), Pompili et al. ($p = 0,24$) als auch Sunderland et al. ($p = 0,97$) ausgeschlossen werden.[5,31,44] Da auch in der vorliegenden Dissertationsschrift kein signifikanter Einfluss einer unkontrollierten Primärerkrankung auf die Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Metastasen festgestellt werden konnte ($p = 0,77$), steht dieses Ergebnis nicht nur im Einklang mit der Literatur, sondern spricht vielmehr dafür, dass auch Patienten mit einer progredienten Krebserkrankung ebenfalls von einer OP profitieren können.

Art des Primärtumors

Der Einfluss der unterschiedlichen Primärtumorarten auf die Überlebenszeit der Patienten ist eine häufige Fragestellung in der Literatur. Ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeiten der Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren konnte sowohl von Calluaud et al. ($p = 0,65$), von Javalkar et al. ($p = 0,3$) als auch von Pompili et al. ($p = 0,49$) ausgeschlossen werden.[5,20,31] Sharr und Mitarbeiter stellten im Rahmen ihrer Untersuchung fest, dass sich sowohl die Lokalisation der intrakraniellen Fokale als auch die Art der neoplastischen Grunderkrankung auf die Überlebenszeit auswirken. Nach der neurochirurgischen Resektion von Metastasen in der hinteren Schädelgrube war die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patienten kürzer gegenüber den Patienten nach einer Resektion supratentorieller Metastasen. Die einzige Ausnahme bildete dabei das Mammakarzinom. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Resektion infratentorieller Metastasen in diesem Patientenkollektiv mit einer besseren Prognose verbunden ist.[39] Darüber hinaus publizierten Wronski et al., dass Patienten mit einem kolorektalen Karzinom als Tumorgrunderkrankung eine schlechtere Überlebenszeit gegenüber Patienten mit anderen Primärtumorarten haben. Die Autoren

begründeten dieses Phänomen mit einem Anstieg der Inzidenz von Metastasen im Kleinhirn bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom.[52] Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur wurden in der vorliegenden Studie die drei häufigsten Primärtumoren der eigenen Kohorten gegenübergestellt und die Überlebenszeiten verglichen. In der Gegenüberstellung der medianen Überlebenszeiten konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem Bronchialkarzinom (mediane Überlebenszeit = 981 Tage) gegenüber Patienten mit einem Mammakarzinom (mediane Überlebenszeit = 388 Tage) oder Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (mediane Überlebenszeit = 337 Tage) am längsten überlebt haben. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeiten der Patienten mit einem Bronchialkarzinom versus mit einem kolorektalen Karzinom versus mit einem Mammakarzinom konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p = 0,19$). Somit konnte im Rahmen der Analyse der eigenen Daten nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem bestimmten Primärtumor signifikant besser von einer neurochirurgischen Tumoresektion profitieren würden als andere. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass auch die Art des Primärtumors kein Ausschlusskriterium im Rahmen der Indikationsstellung zur OP darstellen sollte. Im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse sollte eine mögliche Verzerrung durch die zensierten Patienten bedacht werden, die sich beispielsweise nach der neurochirurgischen Tumoresektion nicht mehr zur Nachsorgeuntersuchung in der hiesigen Klinik vorgestellt haben.

Allerdings wird in der Literatur nicht nur die Art des Primärtumors als Prognosefaktor diskutiert. Auch die Häufigkeiten der verschiedenen Tumorgrunderkrankungen variieren in den Publikationen deutlich. Dabei stellen zumeist das Bronchialkarzinom gefolgt vom Mammakarzinom die beiden häufigsten Primärtumoren von Patienten mit infratentoriellen Filiae dar.[17,20,23,31,54] Andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass es sich beim Melanom um den Primärtumor handelt, der verhältnismäßig am häufigsten intrakranielle Filiae ausbildet.[29] In der Studie von Ghods und Mitarbeitern wurde das Melanom als dritthäufigster Primärtumor evaluiert.[17] Javalkar et al. haben das Melanom zwar als Primärtumor evaluiert, jenes stellte jedoch an fünfter Stelle der verschiedenen Primärtumorarten eher eine Rarität dar.[20] In der Vorarbeit von Pompili und Mitarbeitern war das Melanom an sechster Stelle.[31] Weiterhin wird auch die Häufigkeit der gastrointestinalen Tumoren, die in die hintere Schädelgrube metastasieren, diskutiert. In weiteren Vorarbeiten wurde evaluiert, dass die Primärtumoren des GIT die zweithäufigsten Primärtumoren darstellen.[17,19] Demgegenüber wurde jedoch auch publiziert, dass die Primärtumoren des GIT, darunter besonders die gastrointestinalen Stromatumoren, eher eine Rarität unter den malignen Grunderkrankungen, die in das Gehirn metastasieren, darstellen.[2] Weitere Studien, die innerhalb des GIT differenzierten, nannten das Kolonkarzinom an dritter Stelle [20,23] respektive das kolorektale Karzinom an dritter Stelle [31,44]. Dem gegenüber wurde jedoch auch publiziert, dass intrakranielle Metastasen im Allgemeinen selten im Krankheitsverlauf von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom auftreten.[15] Weiterhin wurde auch postuliert, dass die Kleinhirnmetastasen nicht selten das Prostatakarzinom als Ursprungstumor haben.[11,32] Demgegenüber bezeichneten Schoenwaelder und Mitarbeiter das Prostatakarzinom als

Rarität, die in das Kleinhirn metastasiert.[37] In der Literatur werden nicht selten die Tumoren des GIT oder des Beckens als Primärtumorarten genannt, die die Metastasierung in die hintere Schädelgrube präferieren. Van der Sande et al. konnten jedoch nicht feststellen, dass diese gegenüber anderen Primärtumoren, wie beispielsweise dem Bronchialkarzinom, Mammakarzinom oder Melanom, priorisiert infratentorielle Filiae ausbilden.[47] Demgegenüber berichteten Callaud und Mitarbeiter, dass das kolorektale Karzinom den zweithäufigsten Primärtumor darstellte, der in die hintere Schädelgrube metastasierte. Allerdings hatte das Studienkollektiv nicht ausschließlich Metastasen in der hinteren Schädelgrube. Insgesamt 42 der 120 Patienten hatten auch Großhirnmetastasen.[5] Im Rahmen der Analyse der eigenen Daten stellte sich interessanterweise heraus, dass das kolorektale Karzinom bei insgesamt 16 von 90 Patienten den zweithäufigsten Primärtumor der infratentoriellen Metastasen darstellte. Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt ist außerdem, dass bei keinem Patienten des vorliegenden Studienkollektivs ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden war, das in die hintere Schädelgrube metastasiert hatte. Im Vergleich zu Delattre und Mitarbeitern, die evaluiert haben, dass das Prostatakarzinom vor allem bei Patienten mit singulären infratentoriellen Filiae einen häufigen Primärtumor darstellt [11], konnte dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Nicht unwesentlich war weiterhin, dass bei keinem der 90 Patienten ein malignes Melanom diagnostiziert worden war. Dies ist einerseits außergewöhnlich, da jenes eigentlich neben dem Bronchial- und Mammakarzinom zu denjenigen Primärtumoren gezählt wird, die am häufigsten in das Gehirn metastasieren [45,55] und andererseits deswegen, weil das maligne Melanom den häufigsten Primärtumor darstellt, der dafür prädestiniert ist, intrakranielle Metastasen auszubilden.[45]

Multiple infratentorielle Filiae

Weiterhin herrscht auch Uneinigkeit in der Literatur hinsichtlich der Anzahl infratentorieller Filiae als Einflussfaktor auf die Überlebenszeit der Patienten. Callaud und Mitarbeiter publizierten beispielsweise, dass Patienten mit multiplen infratentoriellen Filiae kein signifikant schlechteres Überleben hatten ($p = 0,73$). Allerdings lagen bei 42 der 120 Patienten neben infratentoriellen Metastasen auch Großhirnmetastasen vor. Eine Gegenüberstellung des Langzeitüberlebens der Patienten mit singulären Metastasen und der Patienten mit multiplen Metastasen ausschließlich in der hinteren Schädelgrube wurde dabei nicht speziell durchgeführt. Außerdem hatte in jener Studie keiner der Patienten Metastasen im Hirnstamm.[5] In den Studien von Hozayen et al. sowie Kanner et al. wurden Patienten mit Hirnstammmetastasen bereits zu Beginn der Studie ausgeschlossen.[19,22] Auch Sunderland et al. berichteten, dass die Patienten mit singulären infratentoriellen Metastasen gegenüber den Patienten mit mehreren intrakraniellen Filiae keine signifikant schlechtere Überlebenszeit hatten ($p = 0,54$).[44] Im Gegensatz dazu stellten Chaichana und Mitarbeiter fest, dass eine abnehmende Anzahl an Hirnmetastasen mit einer längeren Überlebenszeit der Patienten mit Kleinhirnmetastasen verbunden war ($p < 0,01$).[6] Kuo et al. führten an, dass eine neurochirurgische Behandlung bei ausgewählten Patienten mit einer einzigen infratentoriellen Filia in Betracht gezogen werden kann.[23] Auch Yoshida

und Mitarbeiter publizierten, dass sich die Kombination einer neurochirurgischen Tumoresektion und einer adjuvanten Ganzschädelradiatio in bestimmten Fällen, wie beispielsweise bei Patienten mit einer singulären infratentoriellen Metastase, vorteilhaft auf das Behandlungsergebnis auswirken kann.[54] In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde das Langzeitüberleben von Patienten mit einer singulären infratentoriellen Filia versus Patienten mit multiplen Metastasen in der hinteren Schädelgrube untersucht. Dabei wurden auch die zwei Patienten mit Hirnstammmetastasen in die Studie miteingeschlossen. Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit multiplen infratentoriellen Filiae keine signifikant schlechtere Überlebenszeit hatten ($p = 0,53$). Dies spricht dafür, dass auch Patienten mit mehreren infratentoriellen Metastasen von einer neurochirurgischen Resektion profitieren können und nicht aufgrund der höheren Anzahl an Metastasen per se von einer operativen Behandlung ausgeschlossen respektive ausschließlich strahlentherapeutisch behandelt werden sollten.

Präoperativer Hydrozephalus und Shuntpflichtigkeit

In den publizierten Studien wurde bereits der Einfluss eines präoperativen obstruktiven Hydrozephalus auf die Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Metastasen untersucht. Die folgenden Autoren kamen auf der Grundlage ihrer Ergebnisse jedoch zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen; darüber hinaus wurden unterschiedliche Empfehlungen im Hinblick auf die adäquate Therapie eines Verschlusshydrozephalus ausgesprochen:

In der Studie von Javalkar et al. hatten die Patienten mit singulären kleinen zerebellären Filiae ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis, wenn ein Hydrozephalus vorlag (sieben von 35 Patienten; $p = 0,02$). Von diesen sieben Patienten wurden sechs Patienten mit einer Tumoresektion plus einer adjuvanten WBRT und ein Patient mit einem Gamma Knife behandelt. Ob bei diesen sieben Patienten mit einer Liquorzirkulationsstörung eine zusätzliche Ableitung von Liquor erfolgt war, bleibt unklar. Es wurde jedoch beschrieben, dass bei einem Patienten aus der OP – Gruppe aufgrund eines Liquorlecks ein ventrikuloperitonealer Shunt angelegt worden war. Außerdem entwickelte ein Patient, der radiochirurgisch behandelt worden war, postoperativ einen Hydrozephalus und wurde ebenfalls mit der Implantation eines ventrikuloperitonealen Liquorshuntsystems behandelt. Insgesamt wurde allerdings nur bei 24 von 35 Patienten eine neurochirurgische Tumoresektion durchgeführt; elf von 35 Patienten wurden radiochirurgisch behandelt. Ein präoperativer Verschlusshydrozephalus als Einflussfaktor auf die Überlebenszeit der OP - Gruppe wurde dabei nicht speziell untersucht.[20] Calluaud et al. berichteten, dass bei 13 der 120 Patienten ein klinischer Hydrozephalus mit entsprechender Symptomatik vorlag, während bei 48 der 120 Patienten ein Hydrozephalus mittels Magnetresonanztomographie diagnostiziert werden konnte. Ein präoperativer Hydrozephalus wirkte sich nicht signifikant auf das Langzeitergebnis der Patienten aus ($p = 0,07$). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie hatten allerdings in deren Kohorte 42 der 120 Patienten auch supratentorielle Metastasen. Der Einfluss eines präoperativen Verschlusshydrozephalus als Einflussfaktor auf die Überlebenszeit von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen Metastasen wurde dabei nicht

analysiert.[5] Roux et al. zufolge gibt es in der Literatur keine Übereinstimmung hinsichtlich der adäquaten Behandlung des Verschlusshydrozephalus von Patienten mit infratentoriellen Filiae. Diese Autoren publizierten im Jahr 2018, dass die Resektion der infratentoriellen Filiae vor allem eine Therapieoption bei asymptomatischen Patienten mit einem obstruktiven Hydrozephalus darstellt, während bei vorliegender klinischer Symptomatik bevorzugt die Durchführung einer ETV erfolgen sollte.[35] Sunderland und Mitarbeiter, in deren Studie bei sieben der 92 Patienten bereits vor der OP eine Liquorableitung aufgrund eines Hydrozephalus durchgeführt werden musste, kritisierten, dass vor allem Patienten mit infratentoriellen Filiae zunehmend als Notfälle angesehen werden und umgehend mit einer neurochirurgischen Tumorsektion behandelt werden. Den Autoren zufolge sollte im Gegensatz dazu die initiale Therapie primär eine Kombination aus einer temporären Liquorableitung und der Gabe von Kortikosteroiden umfassen.[44] Im Gegensatz dazu sprachen sich Hozayen et al. für die Resektion von infratentoriellen Filiae im Rahmen der Therapie eines präoperativen Verschlusshydrozephalus aus. In jener Studie konnte bei 30 % der Patienten ein präoperativer Hydrozephalus festgestellt werden. Der Einfluss eines präoperativen okklusiven Hydrozephalus auf das Langzeitergebnis wurde nicht überprüft. Die Autoren begründen jedoch die Notwendigkeit einer neurochirurgischen Tumorsektion besonders bei Patienten mit einer singulären infratentoriellen Filia mit dem Beheben der Liquorzirkulationsstörung einerseits sowie der Umgehung einer ventrikuloperitonealen Shuntanlage und der damit assoziierten Komplikationen andererseits.[19] Im Gegensatz zu Roux et al. wurden in der vorliegenden Studie alle Patienten mit einem präoperativen Hydrozephalus, unabhängig davon ob eine klinische Symptomatik mit Zeichen der Liquorzirkulationsstörung vorlag oder nicht, mit einer neurochirurgischen Tumorsektion behandelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten mit und ohne präoperativem Hydrozephalus festgestellt werden ($p = 0,23$). In Zusammenschau mit den in Kapitel 8.8.2 (vgl. Abschnitt Präoperativer Hydrozephalus) beschriebenen Kaplan - Meier - Kurven kann ein ähnlicher Verlauf der Überlebenskurven und somit kein signifikanter Einfluss einer präoperativen Liquorzirkulationsstörung auf die postoperative Überlebenszeit geschlossen werden. Auf der Grundlage der Ergebnisse kann angeführt werden, dass auch Patienten, bei denen bereits präoperativ eine Liquorzirkulationsstörung diagnostiziert worden ist, ebenfalls von einer neurochirurgischen Tumorsektion profitieren. Eine abschließende Beurteilung ist einerseits aufgrund des Kurvenverlaufs und andererseits aufgrund der Tumorgrunderkrankung, die zu deutlich unterschiedlichen Verläufen führen kann, schwierig. Doch vor allem die geringe Fallzahl mit sechs der 90 Patienten, die im postoperativen Verlauf shuntpflichtig wurden, unterstreicht weiterhin den Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung in dieser Studie. Dies geht auch mit den Schlussfolgerungen von Hozayen et al. einher, die den Vorteil der Tumorsektion vor allem in der Vermeidung von Shuntanlagen und den damit verbundenen Komplikationen sahen. Den Einfluss eines präoperativen Hydrozephalus auf die Überlebenszeit der Patienten haben diese Autoren jedoch nicht evaluiert.[19] Die Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Studie shuntpflichtig wurden, hatten darüber hinaus keine

signifikant schlechtere Überlebenszeit ($p = 0,29$). Im Gegensatz zu der Anzahl an shuntpflichtigen Patienten von Fadul et al. mit insgesamt vier von 26 Patienten mit solitären Kleinhirnmastasen respektive zwei von 33 Patienten mit multiplen intrakraniellen Filiae [14], von Ghods et al. mit sieben von 50 Patienten [17] und von Hozayen et al. mit einem von 20 Patienten [19], ist die geringe Fallzahl von sechs der insgesamt 90 Patienten der vorliegenden Studie, die im postoperativen Verlauf shuntpflichtig wurden, hervorzuheben. Folglich konnte eine Shuntanlage beim Großteil der Patienten durch die neurochirurgische Resektion der infratentoriellen Filiae vermieden werden.

Notfallmäßige Indikationsstellung der neurochirurgischen Resektion

Sunderland und Mitarbeiter kritisierten im Jahr 2016 die zunehmend beobachtete Tendenz, dass Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube als Notfall angesehen werden und in der Folge unmittelbar mit einer neurochirurgischen Resektion behandelt werden. Stattdessen führen die Autoren an, dass die initiale Therapie dieser Patienten vielmehr die kurzzeitige Liquorableitung und die Gabe von Kortikosteroiden umfassen sollte, um über mehr Zeit für eine adäquate Staginguntersuchung zu verfügen und im Anschluss evaluieren zu können, welcher Patient sich für eine OP eignet.[44] Allerdings konnte der durch Sunderland et al. vorbeschriebene Trend in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden, da über den Zeitraum von 2007 bis 2016 nur elf von insgesamt 90 Patienten mit infratentoriellen Filiae notfallmäßig mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt werden mussten. Weiterhin konnte auch bei den Patienten, sofern eine Tumorresektion im Rahmen eines Notfalls erforderlich war, ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis ausgeschlossen werden ($p = 0,19$). Sunderland et al. kritisierten, dass bei diesen Patienten keine adäquate präoperative Diagnostik durchgeführt werden könnte [44]. Zweifelsohne kann bei einer Notfall – Indikation die Sorgfältigkeit der Voruntersuchung respektive der Vorbereitung für die OP leiden. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass an der hiesigen Klinik für Neurochirurgie eine solide präoperative Vorbereitung (beispielsweise durch entsprechende neuroradiologische Diagnostik des Kopfes im Rahmen einer kranialen Computertomographie / Magnetresonanztomographie) möglich war und diese Patientenuntergruppe jedoch keine signifikant kürzere Überlebenszeit aufgrund der notfallmäßigen Resektion von infratentoriellen Filiae hatte.

Resektionsausmaß

Im Rahmen der neurochirurgischen Resektion intrakranieller Metastasen wird, wenn möglich, die Gross - Total – Resektion (GTR) angestrebt.

Kuo et al. berichteten, dass eine GTR bei elf von elf Patienten möglich war [23], während in der Studie von Pompili et al. bei 44 von 44 Patienten die infratentoriellen Filiae komplett reseziert werden konnten[31]. Javalkar und Mitarbeiter führten an, dass bei 22 der 24 Patienten eine Totalresektion der infratentoriellen Filiae möglich war.[20] Auch Sunderland et al. haben analysiert, dass bei 74 der 92

Patienten eine GTR, bei 13 der 92 Patienten eine Teilresektion und bei fünf der 92 Patienten eine Biopsie der Metastasen in der hinteren Schädelgrube durchgeführt worden war. Der Einfluss des Resektionsausmaßes auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten wurde nicht evaluiert.[44] Dem gegenüber publizierten Calluad und Mitarbeiter nicht nur, dass bei 85 der 120 Patienten eine GTR möglich war, sondern auch, dass für diese Patienten gegenüber den Patienten mit einer Teilresektion von infratentoriellen Filiae eine signifikant bessere Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte ($p < 0,01$). Da in dieser Studie allerdings auch bei 42 der 120 Patienten zusätzlich Großhirnmetastasen vorlagen [5], wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift der Einfluss des Resektionsausmaßes speziell bei Patienten mit ausschließlich infratentoriellen Filiae untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach einer neurochirurgischen Totalresektion der Metastasen in der hinteren Schädelgrube signifikant länger gelebt haben ($p = 0,03$). Darüber hinaus zeigte das HR von 3,97 ein höheres Todesrisiko der Patienten an, sofern lediglich eine subtotale Resektion möglich war. Besonders dieses Ergebnis hebt den Stellenwert der Durchführung einer bestenfalls neurochirurgischen Komplettresektion des Tumors bei Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube hervor.

Komplikationen

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde in Forschungsarbeiten erstmalig die neurochirurgische Entfernung maligner Neoplasien im Kleinhirn behandelt. Hervorzuheben sind dabei die drastischen Sterblichkeitsraten von bis zu 70%, die zu jener Zeit berichtet worden waren. Seit den 1920er Jahren konnten im Zuge eines höheren Standards hinsichtlich der Patientenversorgung während der OP diese hohen Mortalitätsraten auf bis zu 20% reduziert werden. Weitere Gründe für die abnehmende Sterblichkeitsrate stellten allerdings auch Fortschritte in Hinblick auf die anatomischen Kenntnisse und neurochirurgischen Techniken der Operateure dar. In den letzten fünf Jahrzehnten konnte mit der Einführung mikrochirurgischer Vorgehensweisen durch den erneuten Rückgang der Mortalitätsrate ein weiterer Erfolg erzielt werden.[44]

Nach einer neurochirurgischen Intervention speziell im Kleinhirnbrückenwinkel und Hirnstamm sind verschiedene Ausfallerscheinungen möglich. Nicht selten leiden die Patienten an Dysphagien oder einer Diplopie. Auch Funktionsstörungen des Nervus Fazialis oder eine Hypoakusis stellen keine Raritäten im postoperativen Zeitverlauf nach einem neurochirurgischen Eingriff in diesen Bereichen der hinteren Schädelgrube dar. Aufgrund der limitierten anatomischen Verhältnisse der hinteren Schädelgrube kann ein Versagen der körpereigenen neurologischen Gegenregulationsmaßnahmen umgehend eintreten. Ernstzunehmend ist der postoperative Zeitraum vor allem dann, wenn einer unmittelbaren klinischen Verschlechterung des Patienten entweder eine Liquorzirkulationsstörung oder eine Atemdepression zugrunde liegen. Weiterhin können sich auch die Respiratorentwöhnung und in der Folge die eigenständige Spontanatmung des Patienten erschwert gestalten, insofern die essentiellen Funktionszentren des Hirnstamms durch Kompression im Rahmen eines hydrozephalen Aufstaus

beeinträchtigt oder im Zuge der neurochirurgischen Intervention verletzt worden sind. Außerdem kann im Rahmen einer Hirndrucksteigerung einerseits oder im Bereich der Duranähte / der Duraplastik postoperativ Liquor die harte Hirnhaut überwinden und eine Liquorfistel bilden. Auf diese Weise kann eine subkutane Liquoransammlung oder eine Liquorleckage entstehen, welche zu einer Unterdrucksymptomatik und zu einer Wundinfektion mit operativer Behandlungsbedürftigkeit führen kann. Wenn die natürliche Rückbildung dieses Befundes ausbleibt oder keine Drainage erfolgt, kann ein Liquorleck in eine Meningitis resultieren.[8] Fadul und Mitarbeiter berichteten von insgesamt ungünstigen OP - Resultaten hinsichtlich einer hohen Mortalitätsrate einerseits als auch einer hohen Komplikationsrate andererseits. Das untersuchte Studienkollektiv umfasste insgesamt 59 Patienten mit zerebellären Metastasen, wovon 33 Patienten auch multiple intrakranielle Metastasen hatten und insgesamt nur 16 der 26 Patienten mit solitären Metastasen in der hinteren Schädelgrube mit einer neurochirurgischen Entfernung des Tumors behandelt worden waren. Bei vier der insgesamt 16 operativ behandelten Patienten wurde nach der erfolgten Kraniotomie eine Meningitis vermerkt, der eine Fistel zwischen Meninge und Haut zugrunde lag. Während im ersten postoperativen Monat bereits zwei Patienten aufgrund von Komplikationen nach der erfolgten Kraniotomie ablebten, starben insgesamt zehn der operativ behandelten Patienten innerhalb eines Jahres.[14] Dem gegenüber wurden in der vorliegenden Studie insgesamt fünf der 90 Patienten an einer Liquorfistel und zwei der 90 Patienten an einem Liquorleck erneut operiert.

Ghods et al. wiederum betonten die geringe Komplikationsrate in deren Arbeit: Von insgesamt 50 Patienten, die mit einer neurochirurgischen Resektion von zerebellären Foliae behandelt worden waren, konnte in einem Fall eine Wundinfektion und in einem weiteren Fall eine Pseudomeningozele festgestellt werden. Bei zwei Patienten wurde während des postoperativen Zeitverlaufs ein Hydrozephalus diagnostiziert. Allerdings waren die Patienten in der Arbeit von Ghods et al. im Vergleich zu der vorliegenden Studie durchschnittlich deutlich jünger. Weiterhin wurde eine Tumorsektion auch nur in ausgewählten Fällen mit großen zerebellären Massenläsionen respektive einem vorliegenden Hydrozephalus durchgeführt. Auch der KPS blieb in dieser Studie unerwähnt. Der Einfluss postoperativer Komplikationen auf das Langzeitergebnis der Patienten wurde ebenfalls nicht untersucht.[17] In der Arbeit von Hozayan und Mitarbeitern, in der alle Patienten mit einem KPS < 70, mit multiplen infratentoriellen Foliae, mit Metastasen kleiner als ein Zentimeter oder mit Hirnstammmetastasen bereits vor der Studie ausgeschlossen worden waren, traten postoperativ bei zwei von 20 Patienten eine Pseudomeningozele und bei einem Patienten eine Wundinfektion auf. Die Autoren betonen die geringe Komplikationsrate von 15 % und begründen diese vor allem mit einer soliden OP - Vorbereitung des Patienten, einer adäquaten Blutstillung während der Tumorsektion und der Patientenversorgung nach der neurochirurgischen Behandlung. Der Einfluss postoperativer Komplikationen auf die Überlebenszeit der Patienten wurde auch in dieser Studie nicht evaluiert.[19] In einer aktuellen Vorarbeit berichteten Callaud et al. von einer weiterhin hohen Morbiditätsrate im Rahmen einer neurochirurgischen Resektion von Metastasen in der hinteren Schädelgrube. Im

postoperativen Zeitverlauf wurde bei insgesamt 16 der 120 Patienten eine Infektion an der Eingriffsstelle sowie bei sieben der 120 Patienten ein Hämatom vermerkt. Die Autoren untersuchten jedoch nicht, ob sich die aufgetretenen postoperativen Komplikationen auf den Langzeitverlauf der Patienten auswirkten.[5] Sunderland und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2016 sogar von aufgetretenen Abszessen bei fünf der insgesamt 92 Patienten (5,4%), tiefen Wundinfektionen bei sechs der 92 Patienten (6,5 %), einem postoperativen Hydrozephalus bei 14 der 92 Patienten (15,2 %) und einer Ventrikulitis bei einem der 92 Patienten (1,1 %). Ob sich diese Komplikationen auf das Langzeitergebnis der Patienten ausgewirkt hatten, untersuchten die Autoren allerdings nicht.[44] Demgegenüber publizierten Pompili et al., dass bei einem Patienten ein okzipitaler Infarkt und bei insgesamt acht von 44 Patienten eine Blutung nach der neurochirurgischen Resektion von zerebellären Foliae aufgetreten war. Während sechs dieser Patienten mit einer Kleinhirnblutung über einen subokzipitalen Zugang operiert worden waren, wurden zwei Patienten mit einem subduralen und okzipitalen Hämatom über einen okzipitalen transtentoriellen Zugang im Rahmen der Tumorresektion operiert. Die Autoren vermuten einen technischen Fehler durch das Zurückhalten des Okzipitallappens, das bei insgesamt drei Patienten zu Komplikationen in dieser Region geführt haben könnte. Erkrankte mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf haben signifikant länger gelebt ($p < 0,01$).[31] Im Gegensatz zu diesem Ergebnis von Pompili et al. [31] und den Vorarbeiten, die die aufgetretenen postoperativen Komplikationen als Prognosefaktor zumeist nicht untersucht hatten, konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass im Falle aufgetretener peri- oder postoperativer Komplikationen keine signifikant kürzere Überlebenszeit der Patienten festgestellt werden konnte ($p = 0,08$). In der vorliegenden Studie traten bei 14,4 % der operierten Patienten Komplikationen auf. Als schwere Komplikationen sind ein intraoperativer Herzstillstand eines 54-jährigen Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (keine weiteren Vorerkrankungen in der Anamnese, präoperativer KPS = 60), eine postoperative Blutung (N = fünf Patienten) und ein Hydrozephalus (insgesamt N = sechs Patienten) anzuführen. Zwei der Patienten mit einem Hydrozephalus hatten zusätzlich ein Liquorleck oder einen Abszess. In Relation zu den drei erstgenannten Komplikationen stellen diese zusätzlichen Krankheitsbilder und ein Liquorleck plus eine Infektion bei einem weiteren Patienten weniger schwerwiegende Komplikationen dar. Zudem konnten aufgetretene Komplikationen bei acht der 13 Patienten erfolgreich im Rahmen einer Re – OP behandelt werden. Im Vergleich zu der Vorarbeit von Hozayen und Mitarbeitern [19] war die Komplikationsrate dieser Arbeit etwas geringer, obwohl dieses Studienkollektiv durchschnittlich älter war und alle eingeschlossenen Patienten auch operiert wurden. Im Vergleich zu den Vorarbeiten von Calluaud et al. [5], die 2019 publiziert wurde und von Sunderland et al. [44], die 2016 veröffentlicht wurde, konnten in der vorliegenden Dissertationsschrift weniger peri- und unmittelbar postoperative Komplikationen festgestellt werden. Die hohen Komplikationsraten schwerer Komplikationen verschiedener Studien haben sich in der aktuell untersuchten Kohorte nicht bestätigt. Weiterhin konnte auch nicht bestätigt werden, dass das Auftreten von peri- und unmittelbar postoperativen Komplikationen zu einer signifikant kürzeren Überlebenszeit geführt hat. Es muss

jedoch angeführt werden, dass verschiedene Ursachen denkbar sind, die im Rahmen des späten Krankheitsverlaufs zu einer besseren Überlebensrate der Patienten mit Komplikationen nach 1432 Tagen geführt haben könnten.

Externe Ventrikeldrainage

In Zusammenschau der Ergebnisse aus der aktuellen Literatur kann geschlussfolgert werden, dass die Notwendigkeit einer EVD - Anlage sowie deren möglicher Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Patienten nur selten evaluiert wurde. Ghods et al. berichteten beispielsweise, dass bei zehn von insgesamt 50 Patienten, die mit einer neurochirurgischen Tumorresektion behandelt worden waren, die zusätzliche Anlage einer EVD erfolgt war.[17] In der Studie von Pompili et al. war die temporäre Anlage einer EVD bei drei von 44 Patienten notwendig.[31] Sunderland und Mitarbeiter, die im Jahr 2016 von einer hohen Komplikations- und Mortalitätsrate berichtet haben, sprachen sich für die primäre Durchführung einer temporären Liquorableitung anstelle einer unmittelbaren neurochirurgischen Tumorresektion aus. Insgesamt wurden 92 Patienten an infratentoriellen Metastasen operiert. Obwohl eine Liquorableitung bei nur sieben von 92 Patienten präoperativ durchgeführt worden war, empfahlen die Autoren die Anlage einer kurzzeitigen Liquorableitung anstelle einer unmittelbaren Tumorresektion.[44] Der Einfluss der EVD - Anlage auf die postoperative Überlebenszeit der Patienten wurde in all diesen Studien nicht evaluiert.[17,31,44] In der vorliegenden Arbeit wurden neun von insgesamt 90 Patienten mit einer EVD behandelt. Diese Patienten hatten im Vergleich zur verbleibenden Kohorte (N = 81 Patienten) ein signifikant schlechteres postoperatives Langzeitüberleben ($p < 0,01$). An dieser Stelle muss jedoch angeführt werden, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl deskriptiv angesehen werden muss. Während bei einem Patienten die EVD bereits präoperativ angelegt wurde, wurden drei Patienten im Rahmen der OP der Hirnmetastasen und fünf Patienten postoperativ mit einer EVD versorgt. Bei keinem der neun Patienten lag eine Meningeosis carcinomatosa vor. Weiterhin hatten sieben Patienten einen präoperativen KPS ≥ 70 und lediglich zwei Patienten hatten einen präoperativen KPS von 50. Zwei Patienten hatten keine neurologischen Defizite, bevor die Anlage einer EVD erfolgte. Dem gegenüber wurde bei vier Patienten eine Vigilanzminderung festgestellt. Eine Patientin war verlangsamt und desorientiert, während bei einem weiteren Patienten Schwindel, Gangunsicherheit, Aphasie und Dysarthrie diagnostiziert wurden. Ein weiterer Patient wurde zur Behandlung des präoperativen Hydrozephalus, der nach der Tumorresektion weiterhin vorlag, mit einer EVD versorgt. Allerdings kam es bei vier der neun Patienten im Rahmen der OP der Hirnmetastasen zu Komplikationen, was eine mögliche Ursache für das schlechtere Langzeitüberleben der Patienten, bei denen die Anlage einer EVD erfolgt war, darstellen könnte. Auch der individuelle Verlauf der Tumorgrunderkrankung und der Progress extrakranieller Metastasen könnte sich ebenfalls auf das Langzeitüberleben dieser Patienten ausgewirkt haben. Bei einem der neun Patienten lag weder ein intra- noch ein extrakranieller Progress vor. Während bei zwei Patienten ausschließlich ein extrakranieller Progress vorlag, wurde bei einem Patienten ausschließlich ein intrakranieller Progress festgestellt. Bei

fünf dieser neun Patienten konnte retrospektiv nicht mehr erhoben werden, ob ein Progress der intra- oder der extrakraniellen Tumorerkrankung vorlag. Eine abschließende Beurteilung ist daher nur begrenzt möglich.

Fernmetastasen

Weiterhin wurde auch der Einfluss der extrakraniellen Metastasierung auf das postoperative Langzeitergebnis der Patienten in der vorliegenden Dissertationsarbeit evaluiert. Calluad und Mitarbeiter haben in ihrer Studie untersucht, ob sich die Fernmetastasierung bei 42,5 % der Patienten signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube ausgewirkt hatte. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit extrakraniellen Filiae keine signifikant schlechtere Überlebenszeit hatten ($p = 0,75$). Allerdings hatten 42 der 120 Patienten mit infratentoriellen Metastasen ebenfalls Großhirnmetastasen.[5] Sunderland und Mitarbeiter haben ebenfalls den Einfluss der extrakraniellen Metastasierung, die bei 54,9 % der Patienten mit infratentoriellen Metastasen vorlag, auf die postoperative Überlebenszeit evaluiert. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit extrakraniellen Metastasen keine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten als Patienten, bei denen keine extrakraniellen Metastasen vorlagen ($p = 0,76$). Die Autoren berichteten, dass 20,7 % der Patienten multiple intrakranielle Filiae hatten. Es wurde jedoch nicht deutlich, ob es sich dabei ausschließlich um infratentorielle Metastasen handelte.[44] Da im vorliegenden Studienkollektiv alle 90 Patienten mit infratentoriellen Filiae mit einer neurochirurgischen Tumoresektion behandelt worden waren und bei allen Patienten ausschließlich Metastasen in der hinteren Schädelgrube vorlagen, wurde auch in dieser Arbeit der Einfluss einer extrakraniellen Metastasierung auf das postoperative Langzeitergebnis der Patienten untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die bei 74,4 % der Kohorte vorliegende extrakranielle Metastasierung nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten nach der neurochirurgischen Tumoresektion ausgewirkt hatte ($p = 0,74$). Da Patienten mit extrakraniellen Fernmetastasen gegenüber Patienten ohne extrakraniellen Fernmetastasen keine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten, sollte bei der Entscheidung, ob mittels Tumoresektion behandelt wird, bedacht werden, dass auch bei diesen Patienten eine operative Therapie hinsichtlich einer Überlebenszeitverlängerung sinnvoll sein kann.

Prä- und postoperative Therapie

Chemotherapie

Bislang wird in der Literatur die Effizienz des Einsatzes von chemotherapeutischen Agenzien im Rahmen der Behandlung intrakranieller Filiae vor oder nach der neurochirurgischen Tumoresektion untersucht.[25] Darüber hinaus gibt es derzeit verschiedene Behandlungsstrategien im Hinblick auf eine prä- oder postoperative chemotherapeutische Behandlung der zugrundeliegenden Systemerkrankung.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass von einer Gegenüberstellung der Ergebnisse publizierter Studien und der vorliegenden Dissertationsschrift im Hinblick auf den möglichen Therapieerfolg der Chemotherapie abgesehen wurde, da eine Verzerrung im Hinblick auf die unterschiedlichen Chemotherapie – Strategien respektive der chemotherapeutischen Agenzien sehr wahrscheinlich ist. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte für die Patienten, die sich neben einer Hirnmetastasen - Resektion auch einer präoperativen und / oder postoperativen Chemotherapie unterzogen hatten, eine signifikant längere Überlebenszeit nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Außerdem konnte ein präventiver Effekt hinsichtlich der Durchführung einer chemotherapeutischen Behandlung auf das Todesrisiko evaluiert werden ($HR = 0,07$). Weiterhin wurde untersucht, ob ein Unterschied hinsichtlich des Einflusses einer präoperativen gegenüber einer postoperativen Chemotherapie auf das Langzeitergebnis evaluiert werden konnte. Dabei wurde festgestellt, dass die Überlebenszeit der Patienten nach der Durchführung einer postoperativen gegenüber einer präoperativen Chemotherapie signifikant kürzer war ($p = 0,04$). Es konnte gezeigt werden, dass ein multimodales Therapiekonzept aus der neurochirurgischen Resektion der infratentoriellen Hirnmetastasen und einer chemotherapeutischen Behandlung des Primärtumors die Überlebenszeit der Patienten signifikant verlängert hat. Patienten, die vor der Hirnmetastasenresektion bereits in chemotherapeutischer Behandlung waren, hatten eine bessere postoperative Überlebenszeit. Zweifelsohne ist im Falle einer metachronen Hirnmetastasendiagnose eine chemotherapeutische Behandlung der Tumorerkrankung bei einigen Patienten bereits erfolgt. Insbesondere bei einer synchronen Diagnose der Primärerkrankung und der Hirnmetastasen muss jedoch eine neurochirurgische Tumorsektion häufig aufgrund der erheblichen klinischen Symptomatik der Patienten, die meist akut auftritt, unmittelbar erfolgen und kann aufgrund drohender lebensbedrohlicher Komplikationen nicht erst nach einer Chemotherapie der Primärerkrankung durchgeführt werden.

Strahlentherapie

Während Calluaud et al. ($p = 0,03$), Sunderland et al. ($p < 0,01$) und Chaichana et al. ($p < 0,01$) von einer signifikant längeren Überlebenszeit der Patienten, die mit einer Kombination aus einer neurochirurgischen Tumorsektion und einer Strahlentherapie behandelt worden waren, berichtet haben [5,6,44], konnten Pompili et al. keinen signifikanten Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie auf das postoperative Langzeitüberleben der Patienten mit zerebellären Metastasen finden ($p = 0,78$).[31] Yoshida und Mitarbeiter betonten in ihrer Studie, dass Patienten mit neurochirurgischer Resektion von zerebellären Foliae und einer postoperativen Strahlentherapie das beste Langzeitüberleben hatten. Nach Ansicht der Autoren habe der Vorteil einer postoperativen Ganzschädelradiatio vor allem in der lokalen Tumorkontrolle gelegen. Die Autoren riefen zu weiteren Studien auf, um beurteilen zu können, ob sich die Patienten mit infratentoriellen Foliae neben der neurochirurgischen Tumorsektion ebenfalls einer WBRT oder einer radiochirurgischen Behandlung unterziehen sollten.[54] In der vorliegenden Dissertationsschrift war die Durchführung einer strahlentherapeutischen Behandlung des Kopfes zusätzlich zu einer neurochirurgischen Tumorsektion

mit einer signifikant längeren postoperativen Überlebenszeit ($p < 0,01$) und einer präventiven Wirkung auf das Todesrisiko von Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube assoziiert ($HR = 0,09$). Wie in Tabelle 21 (vgl. 11. Anhang) angeführt, konnte innerhalb der unterschiedlichen strahlentherapeutischen Behandlungsmodalitäten, die zusätzlich zur Resektion der infratentoriellen Filiae erfolgt waren, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit evaluiert werden.

Reoperation und Progress

Bislang gibt es in der Literatur kaum Informationen hinsichtlich des Einflusses erneut durchgeführter Operationen und eines sowohl intra- als auch extrakraniellen Progresses auf das Langzeitüberleben der Patienten mit Filiae in der hinteren Schädelgrube. In Hinblick auf die Notwendigkeit einer Re - OP wurde die Ursache in manchen Publikationen wie beispielsweise von Javalkar et al. oder Sunderland et al. genannt, doch die Auswirkung eines erneuten neurochirurgischen Eingriffs auf die Überlebenszeit der Patienten blieb unerwähnt.[20,44] Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Dissertationsschrift nicht nur die Ursachen einer erneuten neurochirurgischen OP evaluiert, sondern auch der Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass auch die 27 Patienten, die reoperiert worden waren, keine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten ($p = 0,10$). Eine raumfordernde Blutung ($N = \text{sechs}/27; 22,2\%$) und eine Shuntpflichtigkeit im Verlauf ($N = \text{sechs}/27; 22,2\%$) stellten die zwei häufigsten Ursachen einer Re - OP dar. Der fehlende signifikante Einfluss eines erneuten neurochirurgischen Eingriffs auf die Überlebenszeit der Patienten spricht grundsätzlich für die Durchführung einer neurochirurgischen Tumorresektion im Rahmen der Behandlung einer infratentoriellen Metastasierung.

In der Studie von Fadul und Mitarbeitern hatten sechs der insgesamt zehn Patienten, die innerhalb eines Jahres nach der Resektion von zerebellären Filiae gestorben waren, ein Rezidiv. Die Todesursache zweier Patienten, die nach einem Jahr starben, waren rezidivierende Kleinhirnmastasen. Ein Patient, der aufgrund eines Rezidivs erneut operiert worden war, überlebte im Anschluss nur zwei weitere Monate.[14] Javalkar und Mitarbeiter publizierten, dass insgesamt vier Patienten im postoperativen Verlauf ein Rezidiv entwickelt hatten und radiochirurgisch behandelt worden waren.[20] In der Arbeit von Weisberg et al., in der sich insgesamt 14 der 17 Patienten mit solitären Filiae im Kleinhirn einer Kraniotomie unterzogen hatten und drei Patienten strahlentherapeutisch behandelt worden waren, entwickelte ein Patient mit einem Bronchialkarzinom im Verlauf ein Rezidiv. Zudem waren bereits 15 Erkrankte verstorben, bevor ein intrazerebrales Rezidiv aufgetreten war.[50] In der Studie von Chaichana und Mitarbeitern wurde evaluiert, dass in den Fällen, die mit einer neurochirurgischen Resektion von Kleinhirnmastasen behandelt worden waren, nicht nur eine signifikant schlechtere Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte, sondern auch signifikant mehr spinale Rezidive auftraten. Demgegenüber konnte eine signifikante Zunahme distaler oder lokaler Rezidive ausgeschlossen werden.[6] In der vorliegenden Studie wurde im postoperativen Zeitverlauf bei insgesamt 21 Patienten

ein intrakranieller Progress und bei 33 Patienten ein extrakranieller Progress retrospektiv erhoben. Interessanterweise ergab sich, dass weder ein intrakranieller ($p = 0,55$) noch ein extrakranieller Progress ($p = 0,11$) mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit verbunden waren. Da ein Tumorprogress das Langzeit - Überleben grundsätzlich limitiert und in der vorliegenden Dissertationsschrift Patientenzensurierungen vorlagen, sollte dieses Ergebnis dahingehend interpretiert werden, dass ein intrazerebraler Tumorprogress gegenüber einem extrakraniellen Tumorprogress im Vergleich nicht zu einem signifikant schlechteren Langzeitergebnis geführt hat. Drei der insgesamt 27 Patienten, die reoperiert werden mussten, unterzogen sich aufgrund eines Rezidivs einer erneuten neurochirurgischen Intervention. Wurde eine weitere Tumorsektion aufgrund eines Rezidivs durchgeführt, konnte gegenüber den 63 Patienten, die nicht reoperiert wurden, dennoch keine signifikant kürzere Überlebenszeit evaluiert werden ($p = 0,75$). Auch dieses Resultat hebt den Stellenwert der neurochirurgischen Resektion infratentorieller Filiae weiterhin in den Vordergrund, sollte aber aufgrund der nur limitierten Aussagekraft hinsichtlich der geringen Fallzahl in weiteren Studien untersucht werden.

9.4 Resümee der vorliegenden Studie: Der Stellenwert der neurochirurgischen Behandlung

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die neurochirurgische Resektion besonders im Zeitalter eines modernen neurochirurgischen Instrumentariums und mikrochirurgischer Techniken eine effiziente Behandlungsmodalität in der Therapie von Patienten mit Metastasen in der hinteren Schädelgrube darstellt. Zudem kann die neurochirurgische Tumorsektion in den Händen eines erfahrenen Neurochirurgen sowohl im Hinblick auf die exakte anatomische Orientierung mit Hilfe der Neuronavigation während der Planung / Durchführung der OP als auch im Hinblick auf die Überwachung des neurologischen Funktionsstatus durch das intraoperative neurophysiologische Monitoring als sichere Therapieform angesehen werden. Zweifelsohne sollten die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift aufgrund des retrospektiven Studiendesigns vorsichtig interpretiert werden. Im Rahmen der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem eine Verzerrung durch zensierte Patienten denkbar, die sich beispielsweise nach der neurochirurgischen Tumorsektion nicht mehr zur Nachsorgeuntersuchung in der hiesigen Klinik für Neurochirurgie vorgestellt haben. In Relation zu den Fallzahlen bisheriger Studien wurde in der vorliegenden Studie allerdings die Überlebenszeit einer verhältnismäßig großen Kohorte von Patienten mit ausschließlich infratentoriellen gegenüber Patienten mit ausschließlich supratentoriellen Filiae verschiedener solider Tumoren nach neurochirurgischer OP untersucht. Dabei konnte keine signifikant kürzere Überlebenszeit der Patienten mit infratentoriellen Metastasen festgestellt werden. Außerdem wurden diverse Einflussfaktoren untersucht. Da die Patienten nicht nach selektiven Kriterien für diese Studie ausgewählt worden sind, handelt es sich um ein sehr heterogenes Studienkollektiv, das somit auch auf die Heterogenität der Patientenpopulation im klinischen Arbeitsalltag eines Neurochirurgen reproduzierbar ist. Da auch ältere Patienten in diese

Studie eingeschlossen wurden, konnte gegenüber den zumeist jüngeren Studienkollektiven der Vorarbeiten gezeigt werden, dass ebenso ältere Patienten von einer OP an infratentoriellen Foliae profitieren können. Auch ein reduzierter Allgemeinzustand stellte kein Ausschlusskriterium per se dar. Auf diese Weise konnte im Vergleich zur Literatur evaluiert werden, dass sich erst ein KPS von ≤ 60 signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten ausgewirkt hat und somit auch Patienten in einem leicht eingeschränkten klinischen Zustand noch von einer Tumorresektion profitiert haben. Gegenüber der Literatur konnte in der vorliegenden Arbeit keine höhere Komplikationsrate festgestellt werden. Traten allerdings Komplikationen auf, wirkte sich dies nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus. Auch im Falle einer erneuten neurochirurgischen Intervention hatten die Patienten keinen signifikanten Überlebensnachteil. Ein weiterer Grund, der die Effizienz der neurochirurgischen Tumorresektion hervorhebt, ist der geringe Anteil an shuntpflichtigen Patienten im postoperativen Verlauf dieser Studie, wobei sich die Implantation eines Liquorshuntsystems ebenfalls nicht nachteilig auf das Langzeitergebnis der Patienten auswirkte. Die besondere Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Primärtumoren eröffnet neue Fragen und könnte neue Ausgangspunkte für weitere Studien darstellen. Basierend auf den in Kapitel 9.3 (vgl. Abschnitt: Art des Primärtumors) dargestellten Ergebnissen bleibt beispielsweise offen, weshalb vor allem kolorektale Karzinome besonders häufig in die hintere Schädelgrube metastasiert haben oder warum in keinem Fall eine Metastasierung des malignen Melanoms festgestellt werden konnte. Wurde ein aggressives Behandlungskonzept, bestehend aus einer Tumorresektion und einer Chemotherapie respektive einer Strahlentherapie, gewählt, konnte das postoperative Langzeitergebnis der Patienten signifikant verlängert werden. Da die verschiedenen Therapiemodalitäten in der Literatur bislang kontrovers diskutiert worden waren, konnte anhand der vorliegenden Daten gezeigt werden, dass sich infratentorielle Metastasen neurochirurgisch sicher mittels Resektion behandeln lassen und sich darüber hinaus in Hinblick auf die Lebensqualität akzeptable Ergebnisse erzielen lassen. Die infratentorielle Lokalisation von Hirnmetastasen, ein hohes Patientenalter, ein reduzierter Allgemeinzustand, eine multiple Metastasierung, die kleine / große Metastasengröße oder auch eine Metastasierung des Hirnstamms sollten dabei keine Ausschlusskriterien per se von einer neurochirurgischen Tumorresektion darstellen.

10. Literaturverzeichnis

1. Ampil FL, Nanda A, Willis BK, Nandy I, Meehan R (1996) Metastatic Disease in the Cerebellum: The LSU Experience in 1981-1993. *American Journal of Clinical Oncology* 19:509-511
2. Badri M, Chabaane M, Gader G, Bahri K, Zammel I (2018) Cerebellar metastasis of gastrointestinal stromal tumor: A case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports* 42:165–168
3. Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M (2016) Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open* 1(2):e000024
4. Berlit P (ed) (2011) *Klinische Neurologie*. 3. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
5. Calluad G, Terrier L-M, Mathon B, Destrieux C, Velut S, François P, Zemmoura I, Amelot A (2019) Peritumoral Edema/Tumor Volume Ratio: A Strong Survival Predictor for Posterior Fossa Metastases. *Neurosurgery* 85:117–125
6. Chaichana KL, Rao K, Gadkaree S, Dangelmajer S, Bettgowda C, Rigamonti D, Weingart J, Olivi A, Gallia GL, Brem H, Lim M, Quinones-Hinojosa A (2014) Factors associated with survival and recurrence for patients undergoing surgery of cerebellar metastases. *Neurological Research* 36:13–25
7. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, Bohlen M, Clark HB (1998) Patient selection criteria for the treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 40:73–86
8. Couldwell WT (ed) (2017) *Skull Base Surgery of the Posterior Fossa*. 1st ed. Springer, Cham
9. D’Andrea G, Palombi L, Minniti G, Pesce A, Marchetti P (2017) Brain Metastases: Surgical Treatment and Overall Survival. *World Neurosurgery* 97:169–177
10. de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, Thai V, Downing M, Quan H, Lesperance M, Yang J (2013) Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools. *J Palliat Care* 29:163–169
11. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB (1988) Distribution of Brain Metastases. *Arch Neurol* 45:741–744

12. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS (2017) Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 9:781–796
13. Ewig S, Hecker E, Behringer DM (eds) (2014) *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum*. 1. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart
14. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG (1987) Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *JCO* 5:1107–1115
15. Fountzilas C, Chang K, Hernandez B, Michalek J, Crownover R, Floyd J, Mahalingam D (2017) Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with colorectal cancer who develop brain metastasis: a single institution experience. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 8:55–63
16. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W (2000) Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 47:1001–1006
17. Ghods AJ, Munoz L, Byrne R (2011) Surgical treatment of cerebellar metastases. *Surg Neurol Int* 2:159
18. Grossman R, Ram Z (2016) Posterior Fossa Intra-Axial Tumors in Adults. *World Neurosurgery* 88:140–145
19. Hozayen HM, Kamal HM, El-Gaidi MA, Mohamed A (2017) Management of single metastatic tumor in the posterior fossa. *7:410-413*
20. Javalkar V, Cardenas R, Ampil F, Ahmed O, Shi R, Nanda A (2010) The Louisiana State University Experience in the Management of Single Small Cerebellar Metastasis: *Neurosurgery* 67:1515–1522
21. Juratli TA, Kirsch M, Schackert G (2016) Hirnmetastasen: Stellenwert der chirurgischen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 113:A763-A4 <https://www.aerzteblatt.de/archiv/176435/Hirnmetastasen-Stellenwert-der-chirurgischen-Therapie>
22. Kanner AA, Suh JH, Siomin VE, Lee S-Y, Barnett GH, Vogelbaum MA (2003) Posterior Fossa Metastases: Aggressive Treatment Improves Survival. *Stereotact Funct Neurosurg* 81:18–23
23. Kuo MF, Tu YK, Lin SM (1992) Solitary cerebellar metastases: analysis of 11 cases. *J Formos Med Assoc* 91:1010–1012
24. Marenco-Hillebrand L, Alvarado-Estrada K, Chaichana KL (2018) Contemporary Surgical Management of Deep-Seated Metastatic Brain Tumors Using Minimally Invasive Approaches. *Front Oncol* 8:558

25. Moskopp D, Wassmann H (eds) (2014) Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart
26. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn J-C, Steiger H-J, Kreth FW (2008) Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 87:299–307
27. Nieder C, Mehta MP (2009) Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 4:10
28. Packer RJ, Friedman HS, Kun LE, Fuller GN (2002) Tumors Of The Brain Stem, Cerebellum, and Fourth Ventricle. 171–192.
https://www.soc-neuro-onc.org/UploadedFiles/Levin/Levin_ch06_p171-192.pdf
29. Papanagiotou P, Politi M (2016) Tumoren der hinteren Schädelgrube. *Radiologe* 56:967–975
30. Péus D, Newcomb N, Hofer S (2013) Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 13:72
31. Pompili A, Carapella CM, Cattani F, Fabi A, Giannarelli D, Giovannetti M, Mirri A, Occhipinti E, Telera S, Vidiri A, Pace A (2008) Metastases to the cerebellum. Results and prognostic factors in a consecutive series of 44 operated patients. *J Neurooncol* 88:331–337
32. Rajendra T, Ann Lee K, Thomas J, Hong A, Chan C (2003) Results of surgical treatment for cerebral metastases. *Journal of Clinical Neuroscience* 10:190–194
33. Reimer P, Parizel P, Stichnoth F-A (eds) (2000) *Klinische MR-Bildgebung: Eine praktische Anleitung*. 1. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
34. Rotta J, Rodrigues D, Diniz J, Abreu B, Kamimura F, Sousa U, Botelho R, Oliveira M (2018) Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Revista da Associação Médica Brasileira* 64:717–722
35. Roux A, Botella C, Still M, Zanello M, Dhermain F, Metellus P, Pallud J (2018) Posterior Fossa Metastasis-Associated Obstructive Hydrocephalus in Adult Patients: Literature Review and Practical Considerations from the Neuro-Oncology Club of the French Society of Neurosurgery. *World Neurosurg* 117:271–279
36. Saginc H, Baltarli PB, Sagtas E, Coskun ME (2019) Analysis of survival of patients with brain metastases according to prognostic indexes and treatment strategies. *Turkish Neurosurgery*

37. Schoenwaelder M, Waugh J, Russell P (2004) Cerebellar metastases from prostatic carcinoma. *Australasian Radiology* 48:430–433
38. Schöggel A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger St, Schneider B, Dieckmann K, Ungersböck K (2000) Defining the Role of Stereotactic Radiosurgery Versus Microsurgery in the Treatment of Single Brain Metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 142:621–626
39. Sharr MM, Garfield JS (1978) Management of intracranial metastases. *BRITISH MEDICAL JOURNAL* 1:1535-1537
40. Shih RY, Smirniotopoulos JG (2016) Posterior Fossa Tumors in Adult Patients. *Neuroimaging Clinics of North America* 26:493–510
41. Sinclair G, Benmakhlouf H, Martin H, Brigui M, Maeurer M, Dodoo E (2018) The role of radiosurgery in the acute management of fourth ventricle compression due to brain metastases. *Surg Neurol Int* 9:112
42. Smalley SR, Laws ER, O’Fallon JR, Shaw EG, Schray MF (1992) Resection for solitary brain metastasis: Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *Journal of Neurosurgery* 77:531–540
43. Sundaresan N, Galicich JH (1985) Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 55:1382–1388
44. Sunderland GJ, Jenkinson MD, Zakaria R (2016) Surgical management of posterior fossa metastases. *J Neurooncol* 130:535–542
45. Tawbi HA, Boutros C, Kok D, Robert C, McArthur G (2018) New Era in the Management of Melanoma Brain Metastases. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 38:741–750
46. Ulfing N (2008) *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. 1. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart
47. van der Sande JJ, van Tinteren H, Brandsma D, Jobsis GJ, Boogerd W (2009) Brain metastases in patients with pelvic or abdominal malignancy do not prevail in the posterior fossa: a retrospective study. *J Neurol* 256:1485–1487
48. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JTJ, Lambooi N, Metsaars JAL, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J (1993) Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Annals of Neurology* 33:583–590

49. Venur VA, Ahluwalia MS (2015) Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chinese Clinical Oncology* 4:18
50. Weisberg LA (1985) Solitary Cerebellar Metastases: Clinical and Computed Tomographic Correlations. *Arch Neurol* 42:336–341
51. Wroński M, Arbit E, Burt M, Galicich JH (1995) Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *Journal of Neurosurgery* 83:605–616
52. Wroński M, Arbit E (1999) Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 85:1677–1685
53. Yardeni D, Reichenthal E, Zucker G, Rubeinstein A, Cohen M, Israeli J, Shalit MN (1984) Neurosurgical management of single brain metastasis. *Surgical Neurology* 21:377–384
54. Yoshida S, Takahashi H (2009) Cerebellar metastases in patients with cancer. *Surgical Neurology* 71:184–187
55. Zhang D, Wang Z, Shang D, Yu J, Yuan S (2019) Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Research* 29:77–84

11. Anhang

Zu 8.3 Operation

Darüber hinaus wurde die Lokalisation der resezierten Hirnmetastasen retrospektiv analysiert und in den Abbildungen 30 und 31 zusammengefasst. Dafür wurde bei der Betrachtung der Patienten mit multiplen infratentoriellen Filiae entweder die Lage einer resezierten Metastase vermerkt oder im Falle zweier resezierter Hirnmetastasen eine Mehrfachnennung durchgeführt.

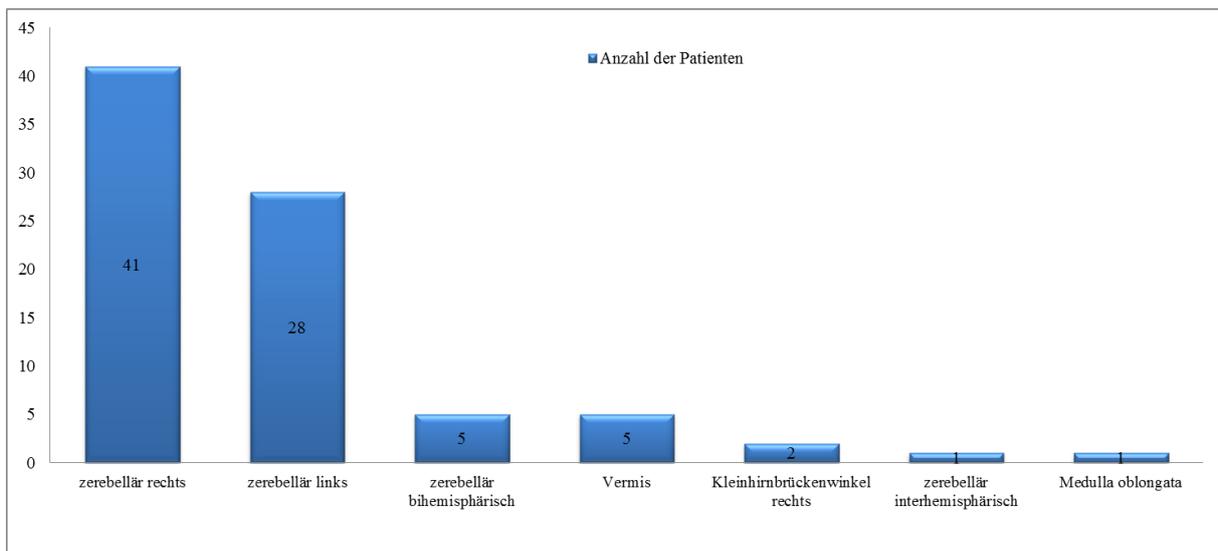


Abbildung 30: Darstellung der Lokalisation der resezierten Läsion von Patienten mit singulären Hirnmetastasen

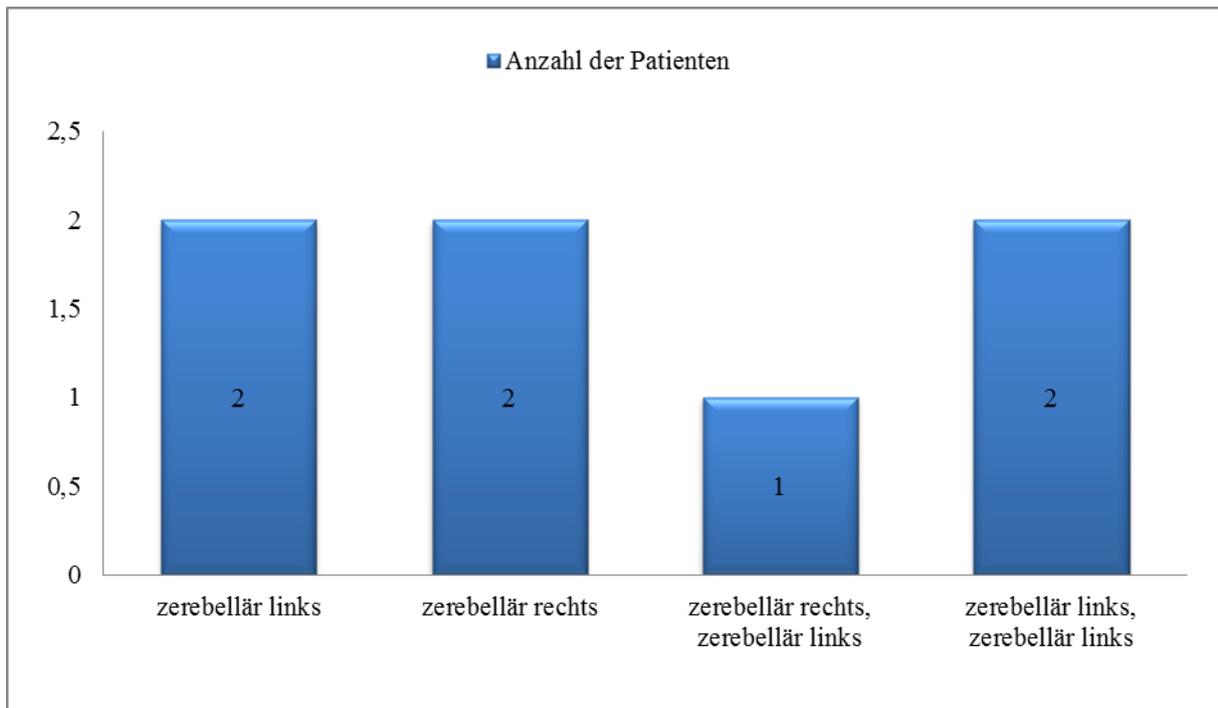


Abbildung 31: Darstellung der Lokalisation der resezierten Läsion(en) von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen

Zu 8.8.2 Univariate Analyse der qualitativen Merkmale

Qualitatives Merkmal	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Geschlecht	0,62	nein			
Erstdiagnose des Primärtumors (synchron / metachron)	0,57	nein			
Kontrollierter / unkontrollierter Primärtumor	0,77	nein			
Epilepsie	0,26	nein			
Anzahl der Hirnmetastasen (singulär / multipel)	0,53	nein			
Resektionsausmaß (partiell / total)	0,03	ja	3,97	nicht präventiv (bezogen auf Teilresektion)	[1,13 - 14,02]
Komplikationen	0,08	nein			
extrakranielle Metastasen	0,74	nein			
Bestrahlung	< 0,01	ja	0,09	präventiv	[0,03 - 0,25]
Chemotherapie	< 0,01	ja	0,07	präventiv	[0,02 - 0,29]
intrakranieller Progress	0,55	nein			
extrakranieller Progress	0,11	nein	0,36	präventiv (bezogen auf extrakraniellen Progress)	[0,10 - 1,26]
Re - OP	0,10	nein			
Re - OP aufgrund eines Rezidivs / keine Re - OP	0,75	nein			
Re - OP aufgrund einer Shuntanlage	0,29	nein			
Indikationsstellung zur OP (elektiv / notfallmäßig)	0,19	nein	2,06	nicht präventiv (bezogen auf notfallmäßig)	[0,69 - 6,13]
EVD	< 0,01	ja	11,68	nicht präventiv (bezogen auf EVD)	[4,29 - 31,79]
ETV	0,45	nein			
Gebrauch der Neuronavigation	0,15	nein			
Verwendung eines Mikroskops	0,38	nein			
Einsatz eines Endoskops	0,62	nein			
ventrikuläre Beteiligung	0,29	nein			
Präoperativer Hydrozephalus	0,23	nein			
Einsatz des Neuromonitorings	0,74	nein			

Tabelle 14: Getestete qualitative Merkmale als Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Art der Primärtumoren	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Bronchialkarzinom versus kolorektales Karzinom versus Mammakarzinom	0,19	nein			
Bronchialkarzinom	0,75	nein			
Kolorektales Karzinom	0,38	nein			
Mammakarzinom	0,09	nein	2,38	nicht präventiv	[0,87 - 6,47]
Urothelkarzinom	0,04	ja	4,59	nicht präventiv	[1,05 - 19,98]

Tabelle 15: Ergebnisse verschiedener Primärtumoren als mögliche Einflussfaktoren

Die fünf häufigsten Symptome	p - Wert	Signifikanz
Schwindel	0,53	Nein

Kopfschmerzen	0,66	Nein
Gangstörung	0,84	Nein
Übelkeit	0,87	Nein
Erbrechen	0,57	Nein

Tabelle 16: Ergebnisse der fünf häufigsten Symptome als mögliche Einflussfaktoren

Die vier häufigsten Vorerkrankungen	p - Wert	Signifikanz
Arterielle Hypertonie	0,79	nein
Tabakabusus	0,80	nein
Diabetes mellitus	0,67	nein
Hyperlipidämie	0,89	nein

Tabelle 17: Ergebnisse der fünf häufigsten Vorerkrankungen als mögliche Einflussfaktoren

Tumormarker beim kolorektalen Karzinom	p - Wert	Signifikanz
CK8+	< 0,01	ja
MNF116	< 0,01	ja

Tabelle 18: Signifikante Tumormarker von Patienten mit Hirnmetastasen mit kolorektalem Karzinom

Extrakranielle Metastasen	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Pleura	< 0,01	ja	12,16	nicht präventiv	[3,44 - 43,00]
Niere	0,01	ja			

Tabelle 19: Extrakranielle Metastasen als Einflussfaktor

Extrakranielle Metastasen beim Bronchialkarzinom	p - Wert	Signifikanz
Pleura	< 0,01	ja
Niere	< 0,01	ja

Tabelle 20: Extrakranielle Metastasen beim Bronchialkarzinom als Einflussfaktor

Bestrahlung	p - Wert	Signifikanz
SRS versus WBRT, SRS + WBRT oder Cyberknife	0,20	nein
WBRT versus SRS, SRS + WBRT oder Cyberknife	0,79	nein
SRS + WBRT versus SRS, WBRT oder Cyberknife	0,15	nein

Tabelle 21: Form der Strahlentherapie als Einflussfaktor

Chemotherapie	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Chemotherapie vor OP versus Chemotherapie nach OP oder Chemotherapie vor + nach OP	0,03	ja			
Chemotherapie vor OP versus Chemotherapie nach OP	0,04	ja			
Chemotherapie vor OP versus Chemotherapie vor + nach OP	0,27	nein			
Chemotherapie nach OP versus Chemotherapie vor OP oder Chemotherapie vor + nach OP	0,04	ja			
Chemotherapie nach OP versus Chemotherapie vor OP	0,04	ja			
Chemotherapie nach OP versus Chemotherapie vor + nach OP	0,12	nein	0,17	präventiv (bezogen auf)	[0,02 - 1,56]

				Chemotherapie nach OP)	
Chemotherapie vor + nach OP versus Chemotherapie vor OP oder Chemotherapie nach OP	0,89	nein			

Tabelle 22: Chemotherapie vor / nach / vor und nach der Operation als Einflussfaktor

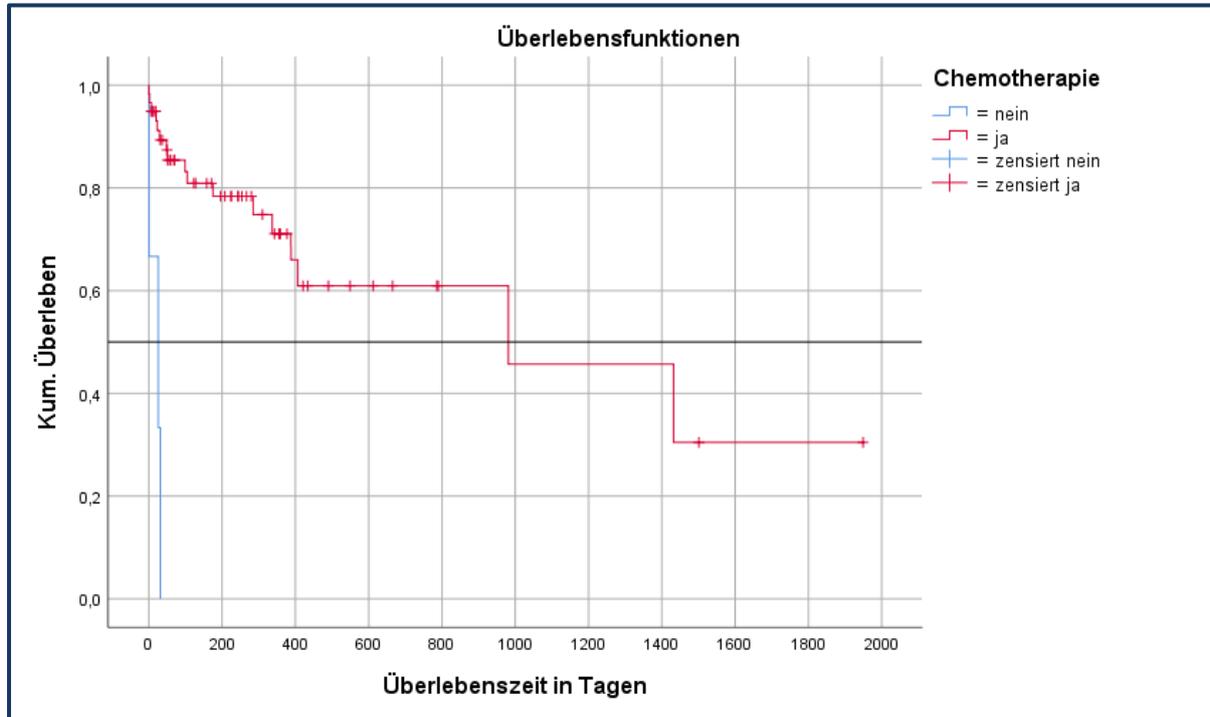


Abbildung 32: Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Chemotherapie

Lokalisation der operierten Filiae bei singulären Metastasen	p - Wert	Signifikanz
Zerebellär rechts	0,84	nein
Zerebellär links	0,92	nein
Vermis	0,78	nein
Zerebellär bihemisphärisch	0,39	nein
Zerebellär interhemisphärisch	0,09	nein

Tabelle 23: Lokalisation der resezierten Hirnmetastase bei singulären Hirnmetastasen als Einflussfaktor

Ventrikuläre Beteiligung	p - Wert	Signifikanz
Kompression des vierten Ventrikels versus Rest	0,39	nein
Kompression des vierten Ventrikels + des Aquädukts versus Rest	0,50	nein
Erweiterung der Seitenventrikel	0,63	nein

Tabelle 24: Form der ventrikulären Beteiligung der Hirnmetastasen als Einflussfaktor

Patientenlagerung	p - Wert	Signifikanz	HR	Effekt	95% - KI für HR
Bauchlage	0,01	ja	6,92	nicht präventiv	[1,61 - 29,67]

Bauchlage versus halbsitzend	0,04	ja	0,12	präventiv	[0,02 - 0,87]
Halbsitzend	0,04	ja			
Linksseitenlagerung	0,68	nein			

Tabelle 25: Patientenlagerung während der Operation als Einflussfaktor

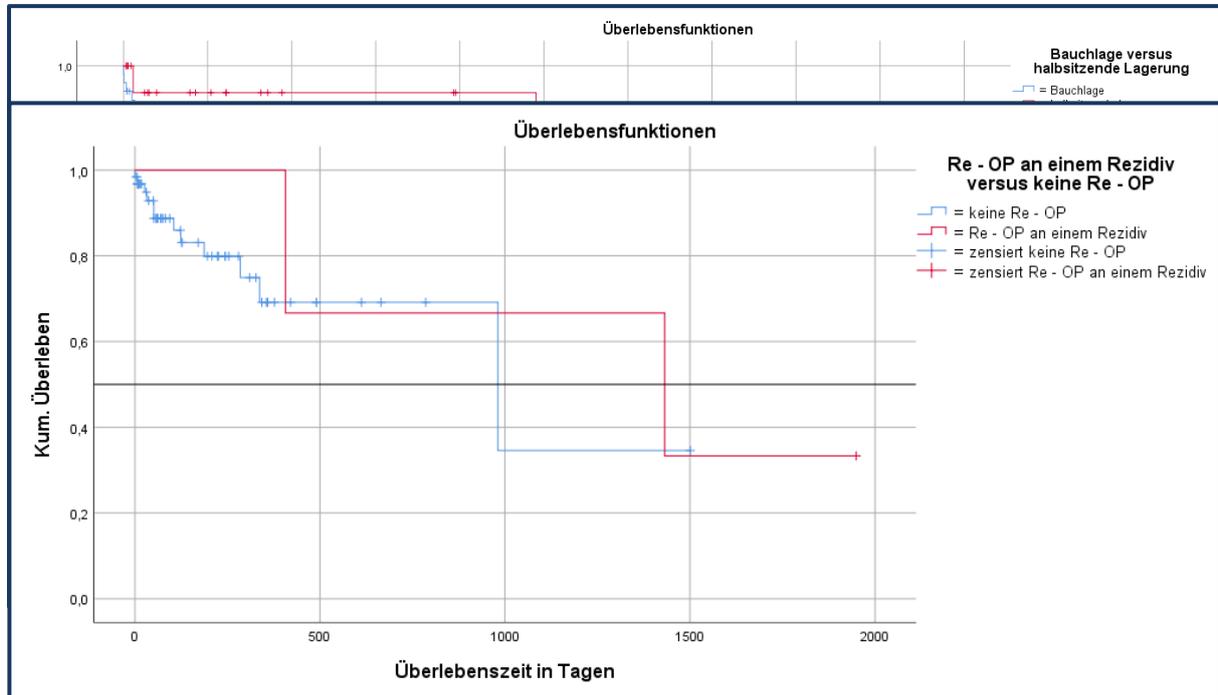


Abbildung 34: Überlebenskurven der Patienten mit Reoperation an einem Rezidiv und ohne Reoperation

12. Danksagung

Die letzte Seite widme ich all den Menschen, die zu dieser Dissertationsschrift beigetragen haben und mich in unterschiedlicher Art und Weise auf diesem Weg unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. J. Oertel, Direktor der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, für das Ermöglichen dieser Arbeit an seiner Klinik, die Bereitstellung der klinischen Daten sowie des intraoperativen Bildmaterials.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. D. Keiner, Oberärztin an der Klinik für Neurochirurgie in Homburg, für die freundliche Unterstützung besonders nach dem Betreuerwechsel sowie für ihre Hilfsbereitschaft während der weiteren Entstehung dieser Arbeit und des Korrekturverlaufes herzlich bedanken!

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Urbschat, Leiterin des Forschungslabors. Ich möchte mich für die Möglichkeit bedanken, stets Fragen stellen zu können, die sowohl die Dissertationsarbeit selbst als auch diverse organisatorische Angelegenheiten betrafen.

Besonderer Dank richtet sich an Frau Dipl. - Stat. G. Wagenpfeil und an Herrn M. Sc. J. Schöpe, wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, die nicht nur meine EDV - Kenntnisse erweitert haben, sondern mir auch bei statistischen Fragestellungen beratend zur Seite standen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Ulrich Neumaier, Facharzt für Radiologie der Medizinischen Versorgungszentren Dr. Neumaier und Kollegen, für die freundliche Bereitstellung meiner eigenen Magnetresonanztomographie - Aufnahmen zur Darstellung der hinteren Schädelgrube.

Von Herzen möchte ich Jacqueline Stürmer danken. Mit ihr als zweite Doktorandin der Arbeitsgruppe habe ich während der mühevollen Datenerhebung und statistischen Auswertung nicht nur die vielen Stunden, Tage und Nächte in der Bibliothek der Klinik für Neurochirurgie geteilt. Die Herausforderungen, die ebenso mit einer Promotionsarbeit assoziiert sind, haben uns als Freundinnen auch weiter zusammengeschweißt.

Zum Abschluss möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen Weg nie vorgegeben haben und mich in meinem Wunsch, Ärztin zu werden, stets bestärkt haben. Für Eure Unterstützung möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken!

13. Curriculum vitae

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