

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
Prof. Dr. med. B. Schatlo  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Wirbelsäulenmetastasen – Studie zur  
Inzidenz neurologischer Defizite mit  
und ohne vorbekannten Primärtumor**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Katharina Pauline Söchting**

aus

Braunschweig

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. Bawarjan Schatlo

Ko-Betreuerin: Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann

### **Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. med. Bawarjan Schatlo

Ko-Referentin: Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann

Drittreferentin: PD Dr. med. dent. Sabine Sennhenn-Kirchner

Datum der mündlichen Prüfung: 31.05.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Wirbelsäulenmetastasen – Studie zur Inzidenz neurologischer Defizite mit und ohne vorbekannten Primärtumor" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	IX
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Einleitung: Spinale Metastasen.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Anatomische Grundlagen.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Pathophysiologische Grundlagen.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Allgemeines .....	4
1.3.2 Entstehung der Metastasen .....	5
1.3.3 Entstehung der neurologischen Defizite .....	5
<b>1.4 Klinische Besonderheiten.....</b>	<b>6</b>
1.4.1 Lokalisation.....	6
1.4.2 Symptome .....	6
<b>1.5 Lebensqualität.....</b>	<b>8</b>
<b>1.6 Diagnostik.....</b>	<b>9</b>
1.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	9
1.6.2 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.6.3 Biopsie .....	11
1.6.4 Labordiagnostik.....	11
<b>1.7 Therapie.....</b>	<b>12</b>
1.7.1 Chirurgie .....	13
1.7.2 Radiotherapie .....	14
1.7.3 Radiochirurgie.....	14
1.7.4 Chemotherapie .....	15
1.7.5 Medikamentöse Therapie .....	15
<b>1.8 Prognose .....</b>	<b>16</b>

1.9	Fragestellung .....	22
2	Patienten und Methoden.....	25
2.1	Patienten.....	25
2.1.1	Studienübersicht .....	25
2.1.2	Retrospektive Datenerfassung .....	25
2.2	Methoden.....	26
2.2.1	Literatur .....	26
2.2.2	Erfasste Daten.....	26
2.2.3	Datenverarbeitung .....	37
3	Ergebnisse .....	38
3.1	Epidemiologie und Anamnese .....	38
3.1.1	Patientenzahl, Alter und Geschlecht (Baseline-Charakteristika).....	38
3.1.2	BMI und Charlson-Index für Komorbiditäten .....	40
3.1.3	Karnofsky-Performance-Status .....	40
3.2	Angaben zum Primärtumor.....	40
3.2.1	Art des Primärtumors .....	40
3.2.2	Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasen.....	41
3.3	Präoperative Daten.....	41
3.3.1	Grund für die Erstvorstellung .....	41
3.3.2	Neurologischer Status .....	42
3.3.3	Labordiagnostik.....	46
3.4	Spinale Metastasen.....	50
3.4.1	Höhenlokalisierung.....	50
3.4.2	Anzahl der spinalen Metastasen .....	52
3.4.3	Pathologische Frakturen .....	54
3.4.4	Operation der spinalen Filiae.....	55
3.5	Hypothesenbezogene Datenanalyse.....	55
3.6	Prognose-Scores.....	61
3.6.1	Tomita-Score .....	61
3.6.2	Modifizierter Tokuhashi-Score .....	63

3.7	Überleben.....	66
3.7.1	Überlebensrate .....	66
3.7.2	Multivariate Analyse: Ein-Jahres-Überleben .....	70
4	Diskussion .....	72
4.1	Epidemiologie und Anamnese .....	72
4.1.1	Patientenzahl, Alter und Geschlecht (Baseline-Charakteristika).....	72
4.1.2	BMI und Charlson-Index für Komorbiditäten .....	73
4.1.3	Karnofsky-Performance-Status .....	73
4.2	Angaben zum Primärtumor .....	74
4.2.1	Art des Primärtumors .....	74
4.2.2	Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasen.....	74
4.3	Präoperative Daten.....	75
4.3.1	Grund für die Erstvorstellung .....	75
4.3.2	Neurologischer Status .....	76
4.3.3	Labordiagnostik und Histopathologie .....	77
4.4	Spinale Metastasen.....	78
4.4.1	Anzahl der metastatisch befallenen Wirbelsäulensegmente .....	78
4.4.2	Höhenlokalisierung der Metastasierung .....	78
4.4.3	Zusammenhang Primärtumor/Höhenlokalisierung der Metastase .....	79
4.4.4	Zusammenhang zwischen der Höhenlokalisierung und dem neurologischen Defizit .....	80
4.4.5	Vorhandensein pathologischer Frakturen an Wirbelsäulensegmenten.....	81
4.4.6	Operation der spinalen Filiae.....	81
4.5	Hypothesenbezogene Datenanalyse .....	81
4.6	Prognose-Scores und Überleben.....	82
4.6.1	Tomita-Score .....	82
4.6.2	Modifizierter Tokuhashi-Score .....	82
4.7	Überleben.....	83
5	Zusammenfassung.....	85

6	Literaturverzeichnis .....	87
---	----------------------------	----

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Wirbelsäule (Prof. Dr. B. Schatlo (Göttingen)) .....	4
Abbildung 2: Unterteilung der Patientenkohorte in die Gruppen A und B.....	23
Abbildung 3: Vorderseite des Erhebungsbogens der International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI), Abdruck mit freundlicher Genehmigung der American Spinal Injury Association (ASIA) .....	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve.....	51
Abbildung 5: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen .....	59
Abbildung 6: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen, unterschieden nach der Vorbekanntheit des Primärtumors .....	60
Abbildung 7: Dauer des Follow-ups in Tagen .....	67



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kraftgrade nach dem Modified Grading-System for Formal Motor-Power-Testing, British Medical Research Council (Vanhoutte et al. 2012).....	10
Tabelle 2: Tomita-Score (Tomita et al. 2001; nach Aoude und Amiot 2014) .....	18
Tabelle 3: Modifizierter Tokuhashi-Score (nach Aoude und Amiot 2014) .....	19
Tabelle 4: New-England-Spinal-Metastasis-Score (Schoenfeld et al. 2021) .....	22
Tabelle 5: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO 2000) .....	27
Tabelle 6: Charlson-Index für Komorbiditäten (Wu et al. 2015) .....	28
Tabelle 7: Altersadjustierte Variante des Charlson-Index für Komorbiditäten (Wu et al. 2015) .....	29
Tabelle 8: Karnofsky-Performance-Status-Scale (Yates et al. 1980) .....	30
Tabelle 9: Modified Grading-System for Formal Motor-Power-Testing des British Medical Research Council, 1978: Kraftgrade zur Beurteilung motorischer Defizite .....	32
Tabelle 10: ASIA-Impairment-Scale (Rupp et al. 2021), vereinfachte Darstellung der offiziellen Einteilung.....	34
Tabelle 11: präoperativer Frankel-Grade (Frankel et al. 1969).....	35
Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der untersuchten Patientenkohorte.....	39
Tabelle 13: Verteilung der Primärtumorarten in untersuchten Patientenkohorte.....	41
Tabelle 14: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen .....	42
Tabelle 15: Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen.....	43
Tabelle 16: Geringster Kraftgrad präoperativ (alle Muskelgruppen) .....	43
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung Frankel-Grade .....	44
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung ASIA-Score .....	45
Tabelle 19: Mittelwerte der Labordiagnostik (präoperative LDH- und CRP-Konzentration im Blutserum, Ki-67-Proliferationsrate) .....	45
Tabelle 20: Patientenfälle mit einem CRP-Wert von $\leq$ und $>$ 20 mg/dl.....	46
Tabelle 21: Zusammenhang von CRP-Wert und dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits .....	46

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem Karnofsky-Performance-Status .....	47
Tabelle 23: Präoperative CRP-Konzentration im Blutserum je nach Primärtumorart.....	49
Tabelle 24: Mittleres Überleben in Monaten in Abhängigkeit vom CRP-Wert .....	50
Tabelle 25: Art des Primärtumors und Höhenlokalisierung der verursachten Metastasen (zervikal, thorakal, lumbal und sakral) in absoluten Patientenzahlen und in Prozent.....	52
Tabelle 26: Anzahl der spinalen Metastasen pro Patient.....	53
Tabelle 27: Höhenlokalisierung der Metastase und Vorhandensein eines neurologischen Defizits .....	54
Tabelle 28: Vorhandensein pathologischer Frakturen an Wirbelsäulensegmenten .....	55
Tabelle 29: Anteil der Patienten mit chirurgischer Intervention der Wirbelsäulenmetastasen .	55
Tabelle 30: Kreuztabelle zum Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen in Abhängigkeit von der Vorbekanntheit des Primärtumors.....	56
Tabelle 31: Kreuztabelle zum Vorhandensein eines motorischen Defizits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen in Abhängigkeit der Vorbekanntheit des Primärtumors .....	57
Tabelle 32: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen unterschieden nach der Vorbekanntheit des Primärtumors .....	58
Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des Tomita-Scores.....	61
Tabelle 34: Höhe des Punktwerts des Tomita-Scores und Vorhandensein eines neurologischen Defizits .....	62
Tabelle 35: Höhe des Tomita-Scores in den Gruppen mit einem neurologischen und ohne ein neurologisches Defizit.....	63
Tabelle 36: Häufigkeit der Punktwerte des modifizierten Tokuhashi-Scores.....	64
Tabelle 37: Häufigkeit der Punktwerte des modifizierten Tokuhashi-Scores in den Gruppen mit neurologischem und ohne neurologisches Defizit.....	65
Tabelle 38: Höhe des modifizierten Tokuhashi-Scores in den Gruppen mit neurologischem und ohne neurologisches Defizit.....	66
Tabelle 39: Überlebensrate von unter und über einem Jahr.....	68

Tabelle 40: Multivariate Analyse des Ein-Jahres-Überlebens .....	71
------------------------------------------------------------------	----

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BMRC	British Medical Research Council
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ESCC	<i>Epidural Spinal Cord Compression</i> (epidurale Rückenmarkskompression)
HRQOL	<i>Health-related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KG	Kraftgrad
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MSSC	<i>Metastatic Spinal Cord Compression</i> (metastatisch bedingte Rückenmarkskompression)
MRT	Magnetresonanztomographie
NESMS	New-England-Spinal-Metastasis-Score
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung-Cancer</i> (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i> (Fragebogen zur Lebensqualität)
RANKL	<i>Receptor-Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
SCLC	<i>Small Cell Lung-Cancer</i> (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

# 1 Einleitung

## 1.1 Einleitung: Spinale Metastasen

Weltweit sind 2018 über 18 Millionen Menschen neu an Krebs erkrankt und über 9 Millionen daran verstorben (WHO 2018). Metastasen sind die Hauptursache für die Morbidität und die Mortalität unter Krebspatienten<sup>1</sup> (Seyfried und Huysentruyt 2013). Die Folgen der Metastasierung sind für schätzungsweise 90 % der Todesfälle unter Krebspatienten verantwortlich (Chaffer und Weinberg 2011). Dabei ist der Knochen nach der Leber und der Lunge der dritthäufigste Metastasierungsort (Delank et al. 2011). Etwa zwei Drittel aller Knochenmetastasen betreffen die Wirbelsäule (Delank et al. 2011).

Insgesamt leiden etwa 10 % der Krebspatienten im Laufe ihrer Erkrankung unter spinalen Metastasen (Delank et al. 2011). Eine Autopsiestudie mit 832 Patienten zeigte, dass der Anteil der Krebspatienten, die von spinalen Metastasen betroffen sind, sogar noch höher ist als zu Lebzeiten klinisch diagnostiziert. So wurden bei 90,5 % der post mortem untersuchten Prostatakarzinom-Patienten Wirbelsäulenmetastasen diagnostiziert, bei 74,3 % der Mammakarzinom-Patienten, bei 44,9 % derjenigen mit Lungenkarzinomen, bei 28,7 % derjenigen mit Lymphomen, bei 29,2 % derjenigen mit Nierenkarzinomen und bei 25,2 % derjenigen mit gastrointestinalen Karzinomen (Wong et al. 1990).

Nahezu jede Art von Primärtumor kann spinale Metastasen verursachen, wobei sich die Inzidenz je nach Primärtumor unterscheidet. Die Prävalenz von Metastasen steigt mit dem Alter. Ab dem 50. Lebensjahr ist das Risiko einer Metastasierung am höchsten (Togawa und Lewandrowski 2006).

Die Überlebensdauer von Patienten mit Rückenmarkskompression durch eine spinale Metastasierung variiert von einigen Wochen bis zu mehreren Jahren (Rades et al. 2013). Nach zwei Jahren leben durchschnittlich nur noch ca. 10 bis 20 % der Patienten mit spinalen Metastasen (Delank et al. 2011). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt zwischen 44 % (Mamma- und Prostatakarzinom) und 9 % (Bronchialkarzinom) (Ulmar et al. 2007).

Insgesamt sind 95 % der Wirbelsäulenmetastasen epidural gelegen und können dort eine Kompression des Myelons verursachen (*Epidural Spinal-Cord-Compression* = ESCC). Unter den Patienten mit spinalen Foliae sind 10 bis 20 % von einer solchen metastasenbedingten Rückenmarkskompression und unter allen Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung 5

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

bis 10 % davon betroffen (Klimo et al. 2005). Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinome sind bei jeweils 15 bis 20 % der Patienten die Ursache der metastatisch bedingten Myelonkompression (Prasad und Schiff 2005). In der Häufigkeit folgen danach Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome und Nierenkarzinome mit jeweils weiteren 5 bis 10 %. Auch *Cancer of Unknown Primary* (CUP), Sarkome und kolorektale Karzinome verursachen weitere Fälle von ESCC (Prasad und Schiff 2005).

Die metastatisch bedingte Myelonkompression kann zu neurologischen Ausfällen führen. Im Rahmen von Krebserkrankungen ist die ESCC der zweithäufigste Grund für neurologische Komplikationen nach Gehirnmetastasen (Spinazzé et al. 2005). Zu diesen neurologischen Ausfällen zählen sowohl motorische als auch sensorische Defizite wie Hyp-, Par- und Anästhesien. Diese neurologischen Einschränkungen und Funktionsverluste gehen mit einem Verlust an Lebensqualität und einer schlechteren Prognose einher (Rajer und Kovač 2008; Spinazzé et al. 2005).

Da die Diagnostik und die Therapie bei malignen Tumorerkrankungen zunehmend verbessert werden, ist die Überlebenszeit in den letzten Jahren angestiegen (Al-Qurainy und Collis 2016). Daher ist anzunehmen, dass auch die Inzidenz von Metastasen weiter steigen wird (Harel und Angelov 2010).

In den meisten Fällen (ca. 77 %) werden Wirbelsäulenmetastasen zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, an dem der ursächliche Primärtumor bereits bekannt ist (Levack et al. 2002). Die Symptomatik der spinalen Metastasierung kann aber auch die initiale Manifestation der malignen Grunderkrankung sein. Dies ist bei ca. 23 % der Patienten der Fall (Levack et al. 2002).

Unter den Patienten, bei denen die spinalen Filiae die initiale Manifestation der Tumorerkrankung waren, haben etwa 78 % Bronchialkarzinome, *Cancer of Unknown Primary*, multiple Myelome und Non-Hodgkin-Lymphome (Schiff et al. 1997). Seltener kommt es vor, dass Mamma- oder Prostatakarzinome erst durch die Entdeckung der spinalen Metastasen diagnostiziert werden: Nur etwa 12 % der Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor weisen Mamma- oder Prostatakarzinome auf. In der Gruppe der Patienten mit vorbekanntem Primärtumor sind hingegen 51 % der Fälle von einem Mamma- oder Prostatakarzinom betroffen (Schiff et al. 1997).

## 1.2 Anatomische Grundlagen

Die Wirbelsäule besteht aus 32 bis 35 Wirbeln, 23 Bandscheiben und verschiedenen Ligamenten. Sie wird in einen zervikalen (Halswirbelsäule), thorakalen (Brustwirbelsäule),

lumbalen (Lendenwirbelsäule), sakralen (Kreuzbein) und coccygealen (Steißbein) Abschnitt gegliedert. Es sind sieben zervikale, zwölf thorakale, fünf lumbale, fünf sakrale und drei bis fünf coccygeale Wirbel vorhanden (Drake et al. 2015). Die sakralen Vertebrae sind zum Os Sacrum fusioniert. Die coccygealen Wirbel sind nur rudimentär angelegt und meistens zum Os Coccygis fusioniert (Drake et al. 2015). Der Spinalkanal besteht anterior aus Wirbelkörpern, Bandscheiben und Ligamenten (siehe Abbildung 1). Die lateralen Wände und das Dach werden durch die Wirbelbögen und Ligamente gebildet.

Im knöchernen Spinalkanal befindet sich das Rückenmark (Medulla spinalis). Es reicht vom Foramen magnum bis etwa zum ersten oder zweiten Lendenwirbelkörper (Trepel 2015). Das Rückenmark lässt sich in die weiße und graue Substanz unterteilen. Die graue Substanz besteht aus dem Hinterhorn mit sensiblen Nervenzellen, dem Vorderhorn mit motorischen Nervenzellen und dem Seitenhorn mit vegetativen Nervenzellen. Die weiße Substanz enthält die zugehörigen Nervenfaserbahnen.

Als Bestandteil des zentralen Nervensystems ist die Medulla spinalis von den Meningen umgeben. Die Pia mater ist die innerste Membran, die das Rückenmark direkt umgibt. Die zweite Membran ist die Arachnoidea mater. Sie ist von der Pia mater durch den Subarachnoidalraum getrennt, der den Liquor enthält. Die äußerste, dritte Membran ist die Dura mater. Im epiduralen Raum zwischen der Dura mater und dem umgebenden Knochen befinden sich ein Venenplexus sowie das Fett- und Bindegewebe (Drake et al. 2015).

Vom Rückenmark aus versorgen die Spinalnerven die Extremitäten, den Rumpf und teilweise den Hals (Trepel 2015). Es gibt insgesamt 31 Spinalnervenpaare. Dazu gehören die acht zervikalen (C1–C8), die zwölf thorakalen (T1–T12), die fünf lumbalen (L1–L5) die fünf sakralen (S1–S5) Spinalnervenpaare und der coccygeale Spinalnerv (Co) (Drake et al. 2015). Diese weisen jeweils einen anterioren und einen posterioren Ramus auf. Die Spinalnervenpaare treten jeweils zwischen den Pedikeln durch die Foramina intervertebralia aus dem Rückenmark aus und versorgen umschriebene Hautbezirke, die Dermatome.

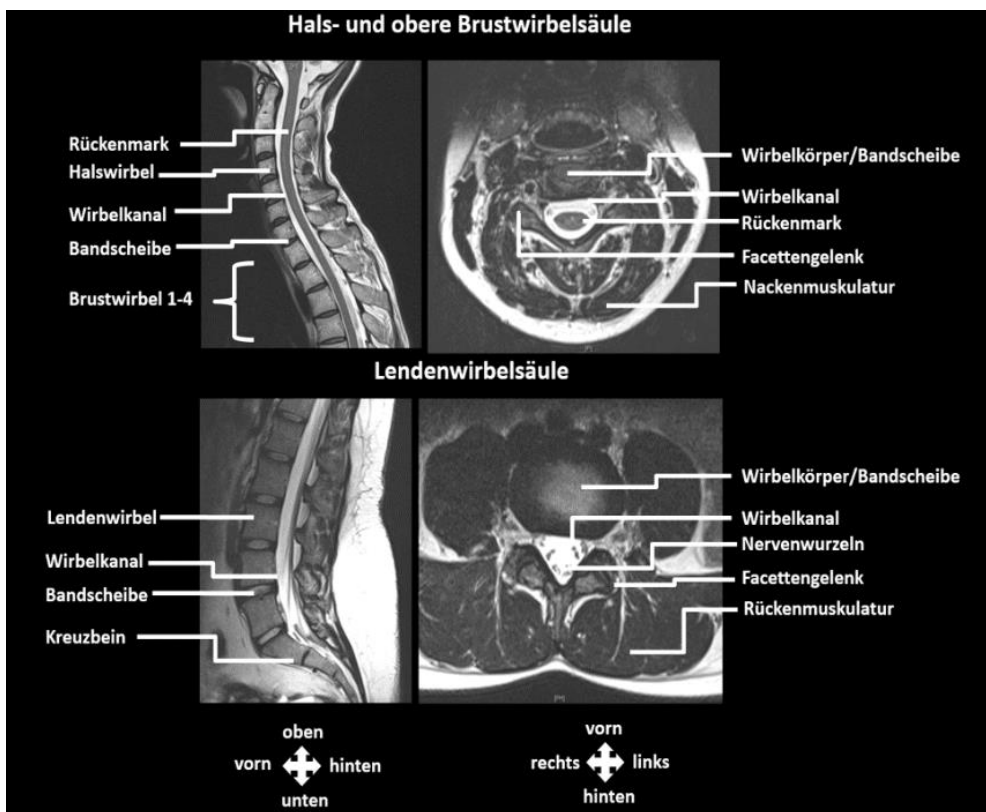


Abbildung 1: Aufbau der Wirbelsäule (Prof. Dr. B. Schatlo (Göttingen))

## 1.3 Pathophysiologische Grundlagen

### 1.3.1 Allgemeines

Die Metastasierung beschreibt einen Prozess, bei dem Zellen eines Primärtumors in einen anderen Bereich des Körpers verschleppt werden, die dort Sekundärkolonien ohne Kontinuität mit dem Primärtumor ausbilden (Schwab 2001). Dieser Prozess lässt sich in mehrere Schritte unterteilen. Zunächst gelangen die Tumorzellen in den Metastasierungsweg (Intravasation). Mögliche Wege sind die Lymphe, das Blut oder die Flüssigkeit von Körperhöhlen. Die Tumorzellen werden auf diese Weise verschleppt und können dann wieder aus den Metastasierungswegen austreten (Extravasation). Die Tumorzellen vermehren sich (Proliferation) und es kommt zur Angiogenese (Felsberg und Reifenberger 2000), um die neu entstehende Metastase zu versorgen.



### 1.3.2 Entstehung der Metastasen

Es wird angenommen, dass sich Tumorzellen hauptsächlich über das Venensystem in der Wirbelsäule absiedeln. So können Tumorzellen über den klappenlosen epiduralen Batson-Venenplexus in die Wirbelkörper gelangen (Togawa und Lewandrowski 2006). Dieser Venenplexus verbindet die tiefen Thorax- und Beckenvenen mit dem Plexus venosus vertebralis internus.

Außerdem können Tumorzellen über das arterielle System eingeschwemmt werden und so zur spinalen Metastasierung führen (Schaser et al. 2007). Zudem können sich Tumorzellen direkt (Coman et al. 1951) oder über das lymphatische System (Togawa und Lewandrowski 2006) in der Wirbelsäule absiedeln.

Durch die Ausbreitung der Tumorzellen wächst die Masse im Wirbelkörper. Dadurch kommt es anterior zur Kompression des Rückenmarks und des epiduralen Venenplexus (Rajer und Kovač 2008). Eine metastatisch bedingte Osteolyse kann einen Kollaps der Wirbelkörper verursachen (Rajer und Kovač 2008). Die Knochenfragmente können in den epiduralen Raum gelangen und so die Kompression fördern (Prasad und Schiff 2005). Dadurch drohen neurologische Schäden bis hin zur Tetra- oder Paraplegie (Levack et al. 2002).

Die Filiae können an drei verschiedenen Lokalisationen entstehen: in 85 % im knöchernen Teil der Wirbelsäule, in 10 bis 15 % in der paravertebralen Region und in < 5 % im epiduralen oder subarachnoidalen/intramedullären Bereich (Klimo et al. 2005; Byrne 1992; Gerszten und Welch 2000).

### 1.3.3 Entstehung der neurologischen Defizite

Durch das Wachstum der spinalen Filiae kann der epidurale Venenplexus komprimiert werden. Der Blutfluss im epiduralen Venenplexus wird dadurch stark reduziert und es kommt zum Austritt von vasaler Flüssigkeit in das Interstitium. In der weißen Substanz des Rückenmarks entsteht ein vasogenes Ödem (Siegal 1995). Die arterielle Durchblutungsstörung führt zur Ischämie. Dauert diese lange genug an, wird das Rückenmark durch eine Nekrose der weißen Substanz geschädigt (Kwok et al. 2006). Zytokine können den Myelinverlust und den Gewebsuntergang weiter verstärken (Siegal 1995). Der ventrale Bereich des Spinalkanals wird meist zuerst komprimiert, da in etwa 90 % der Fälle der Wirbelkörper metastatisch befallen ist (Delank et al. 2011). Dadurch wird der ventral lokalisierte Tractus corticospinalis beeinträchtigt, was zu motorischen Ausfallserscheinungen führt (Delank et al. 2011).

## 1.4 Klinische Besonderheiten

### 1.4.1 Lokalisation

Etwa 10 % der spinalen Filiae sind zervikal, 70 % thorakal und 20 % lumbosakral lokalisiert (Spinazzé et al. 2005). Diese Verteilung reflektiert das Volumen und die Anzahl der Wirbelkörper in den verschiedenen Abschnitten der spinalen Achse (Prasad und Schiff 2005; Spinazzé et al. 2005). Der thorakale Bereich ist auch wegen der physiologischen Kyphose am anfälligsten für eine symptomatische Kompression.

Bei 30 bis 50 % der Patienten ist mehr als ein Abschnitt der Wirbelsäule metastatisch befallen (Al-Qurainy und Collis 2016). Dies ist vor allem bei Patienten mit insgesamt bereits stark disseminiertem Prostatakarzinom, Mammakarzinom oder multiplem Myelom der Fall (Spinazzé et al. 2005).

### 1.4.2 Symptome

Je nach Lokalisation und Größe können Wirbelsäulenmetastasen zunächst asymptomatisch bleiben. Im weiteren Verlauf können sich Symptome zeigen. Typischerweise sind dies zunächst Schmerzen, denen motorische und sensorische Defizite sowie autonome Dysfunktionen folgen können.

#### 1.4.2.1 Schmerzen

Schmerzen sind das häufigste Erstsymptom der spinalen Metastasierung und betreffen etwa 88 bis 95 % der Patienten mit spinalen epiduralen Metastasen (Sørensen et al. 1994; Al-Qurainy und Collis 2006; Choi et al. 2016). Zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen litten etwa 83 bis 95 % der Patienten bereits für durchschnittlich acht Wochen an Schmerzen, manche deutlich länger (Prasad und Schiff 2005).

Der Schmerz kann in drei unterschiedlichen Arten auftreten: Die erste Art ist der lokalisierte Schmerz, der an der Wirbelsäule vor allem auf Höhe der betroffenen Segmente auftritt. Die Schmerzen werden durch eine metastasenbedingte Erhöhung des intraossären Drucks verursacht (Delank et al. 2011). Der Schmerz steigert sich typischerweise im Laufe der Zeit (Al-Qurainy und Collis 2016). Beim Liegen oder bei Belastung (z. B. beim Husten) wird der epidurale Venenplexus gedehnt, was die Schmerzintensität steigern kann (Al-Qurainy und Collis 2016).

Die zweite Art ist der radikuläre Schmerz, der in den Dermatomen auftritt, die den betroffenen Nervenwurzeln zugeordnet sind. Die dritte Art ist der mechanische Schmerz: Bei einer

metastatischen Destruktion der Knochen und Ligamente werden diese instabil und können bei Bewegung und Belastung Schmerzen verursachen (Delank et al. 2011).

#### 1.4.2.2 Motorische Defizite

Da in ca. 90 % der Fälle der Wirbelkörper metastatisch befallen ist, wird der ventrale Bereich des Spinalkanals in der Regel zuerst komprimiert (Delank et al. 2011). Dadurch wird der ventral lokalisierte Tractus corticospinalis beeinträchtigt, was zu einer spastischen Parese führen kann (Delank et al. 2011).

Insgesamt sind 60 bis 85 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasierung von motorischen Ausfallserscheinungen betroffen (Levack et al. 2002; McCurdy und Shanholtz 2012). Da die spinalen Filiae besonders häufig im thorakalen Abschnitt der Wirbelsäule lokalisiert sind, betrifft der Funktionsverlust oft die unteren Extremitäten (Spinazzé et al. 2005) und kann Gangstörungen verursachen.

Die motorischen Defizite können verschiedene Ausprägungen aufweisen. Je nach Höhe und Ausdehnung der Läsion können lediglich einzelne Muskelgruppen betroffen sein, es kann jedoch auch zu einer kompletten Querschnittssymptomatik kommen (Para- oder Tetraplegie).

#### 1.4.2.3 Sensible Defizite

Sensorische Defizite treten bei etwa 50 bis 90 % der Patienten auf (Bach et al. 1990; Gilbert et al. 1978a). Bei schleichender zentraler Spinalkanalkompression beginnen Parästhesien und Sensibilitätsverluste zunächst distal an den Zehen und steigen von dort auf.

#### 1.4.2.4 Autonome Dysfunktionen

Im späteren Krankheitsverlauf kann es zu autonomen Dysfunktionen kommen (Al-Qurainy und Collis 2016). Eine Konus-Kauda-Schädigung kann zu Blasen- und Mastdarm-Funktionsstörungen führen (Delank et al. 2011). Die häufigste autonome Dysfunktion ist die der Harnblase (plötzlicher Harndrang und Harnverhalt) (Prasad und Schiff 2005). Zum Zeitpunkt der Diagnose der epiduralen Myelonkompression ist im Durchschnitt bereits die Hälfte der Patienten katheterpflichtig (Prasad und Schiff 2005).

## 1.5 Lebensqualität

Fortschritte in der chirurgischen Therapie führten bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen zu einer Verbesserung der Überlebensdauer (Ryu et al. 2003). Neben der reinen Überlebensdauer ist auch die Lebensqualität ein Gegenstand der wissenschaftlichen Auswertung (Loblaw und Laperriere 1998). Die Lebensqualität beschreibt nach Gill und Feinstein (1994) nicht hauptsächlich den Gesundheitszustand selbst, sondern die Art, wie die Patienten ihren Gesundheitszustand wahrnehmen und darauf reagieren. Der Begriff der Lebensqualität ist also relativ und kann u. a. auch durch kulturelle Unterschiede anders wahrgenommen werden (Choi et al. 2013).

Die Einschätzung der Lebensqualität dieser Patienten kann sich schwierig gestalten, da diese aufgrund ihrer Wirbelsäulenmetastasen meist weitere Begleiterkrankungen und möglicherweise psychosoziale und emotionale Probleme haben und ihre Lebenserwartung durch die Krankheit reduziert ist (Correa-Velez et al. 2003).

Zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health-related Quality of Life*) müssen psychologische, emotionale und physische Bereiche bewertet werden (Wai et al. 2003). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Skalen eingeschätzt werden. Eine Möglichkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten zu evaluieren, ist beispielsweise der „*Short Form 36-Item HRQOL-Questionnaire SF-36*“. Dieser besteht aus Fragen zur physischen Funktion, zum körperlichen Schmerz, zur Vitalität, zur sozialen und emotionalen Funktion und zur mentalen Gesundheit sowie zum allgemeinen Gesundheitsstatus (Choi et al. 2013). In der Studie von Wai et al. (2003) wurde das Edmonton-Symptom-Assessment-System (ESAS) verwendet. Dieses besteht aus unterschiedlichen Fragebögen, u. a. in den Bereichen Schmerzen, Müdigkeit, Depression und Wohlbefinden.

Die Symptomatik der spinalen Metastasierung kann die Lebensqualität der Patienten stark reduzieren. Die Patienten leiden vor allem unter den teils erheblichen Schmerzen. In einer Studie von Falicov et al. (2006) wurde der Quality-of-Life-Questionnaire C30 (QLQ-C30) vor und nach einer chirurgischen Intervention der spinalen Filiae evaluiert. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten (Fayers 2001). Dabei waren lediglich die postoperative Verbesserung der Lebensqualität und die Linderung der Schmerzsymptomatik signifikant (Falicov et al. 2006). Dies bestätigt den Stellenwert des Schmerzes für die Bewertung der Lebensqualität insgesamt. Zudem schränken mögliche neurologische Defizite mit einer drohenden Querschnittssymptomatik und einem Verlust der Gehfähigkeit die Selbstständigkeit stark ein.

Werden die betroffenen Patienten nicht rechtzeitig behandelt, drohen eine Paraplegie und Blasen- und Mastdarmstörungen, was die Lebensqualität stark beeinträchtigt (Ryu et al. 2003).

## 1.6 Diagnostik

### 1.6.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Eine frühzeitige Diagnostik ist maßgeblich, um permanenten neurologischen Schäden vorzubeugen. Zu Beginn der Diagnostik sollte eine sorgfältige Eigen- und Fremdanamnese durchgeführt werden. Zum einen ist hierbei die onkologische Anamnese von zentraler Bedeutung, zum anderen müssen die Symptome abgeklärt werden. Leidet der Patient unter Schmerzen, sollten die Art und die Dauer der Schmerzen abgefragt werden. Typische Symptome für eine metastatisch bedingte Kompression des Rückenmarks sind Schmerzen an der Wirbelsäule, die sich beim Liegen verstärken, nächtlicher Schmerz, Schmerz bei Belastung (Niesen, Husten und Toilettengang) sowie eine Druckempfindlichkeit der Wirbelsäule (National Collaborating Centre for Cancer 2008).

Da eine Tumoranamnese eine ‚Red Flag‘ darstellt, wird in der Richtlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2008) empfohlen, beim Auftreten starker, unaufhörlicher Rückenschmerzen bei Patienten mit bekannter Krebsdiagnose eine Bildgebung zu initiieren, um das Vorhandensein einer metastatisch bedingten epiduralen Myelonkompression auszuschließen. Vor allem bei Schmerzen in der oberen und mittleren Wirbelsäule oder wenn der Schmerz durch intraabdominellen Druck erhöht wird, sollte eine Bildgebung erfolgen (NICE 2008).

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) beinhaltet die klinische Untersuchung eine „allgemeinkörperliche und internistische Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen“ (DGN 2015). Außerdem wird der neurologische Status erhoben und dokumentiert. Dabei ist es insbesondere relevant, fokale Defizite entsprechend der Rückenmarkssegmente und eine eventuelle Querschnittssymptomatik zu erkennen (DGN 2015). Motorische Defizite können mithilfe der Kraftgradeinteilung des British Medical Research Council (BMRC) beschrieben werden. Diese Einteilung umfasst sechs Messwerte von 0 bis 5, wobei ein Kraftgrad (KG) von 0/5 für den vollständigen Ausfall einer Muskelkontraktion steht und ein KG von 5/5 eine intakte Muskelkraft angibt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Kraftgrade nach dem Modified Grading-System for Formal Motor-Power-Testing, British Medical Research Council (Vanhoutte et al. 2012)

<b>Messwert</b>	<b>Beschreibung</b>
0	keine Muskelkontraktion
1	sichtbare Muskelkontraktion, aber keine Bewegung
2	Bewegung ohne Einfluss der Schwerkraft
3	Bewegung gegen die Schwerkraft
4	Bewegung gegen einen Widerstand
5	normale Muskelkontraktion

### 1.6.2 Bildgebende Diagnostik

Eine aussagekräftige Bildgebung ist für die Diagnose und Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung. Zur Auswahl stehen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und nuklearmedizinische Verfahren.

Die MRT ist bei der Diagnose von Wirbelsäulenmetastasen das Mittel der Wahl (Greenberg 2020). Da bei 30 bis 50 % der Patienten mehrere Level der Wirbelsäule von Filiae betroffen sind, ist bei einem Verdacht auf eine spinale Metastasierung unbedingt eine MRT der gesamten Wirbelsäule erforderlich (Al-Qurainy und Collis 2016). Die Sensitivität des Verfahrens liegt bei 93 % und die Spezifität bei 97 % (Prasad und Schiff 2005). Das bedeutet auch, dass die Diagnose mithilfe der MRT bei 7 % der Patienten nicht gestellt wird und 3 % ein falsch positives Ergebnis erhalten. Wird bei der MRT auch ein Kontrastmittel verwendet, können Metastasen zuverlässig von entzündlichen und osteoporotisch bedingten Veränderungen unterschieden werden (Delank et al. 2011). Wirbelsäulenmetastasen sind in der T1-Wichtung der MRT im Vergleich zum physiologischen Knochenmark leicht hypointens und in der T2-Wichtung leicht hyperintens.

Bei einer positiven Tumoranamnese und isolierten Rückenschmerzen ohne neurologische Symptome wird in der Richtlinie des britischen National Institute for Health and Care

Excellence (NICE) empfohlen, innerhalb von sieben Tagen eine MRT-Bildgebung der gesamten Wirbelsäule durchzuführen (NICE 2008). Ist der Patient sowohl von Rückenschmerzen als auch von neu aufgetretenen neurologischen Einschränkungen betroffen, wird aufgrund der vermuteten Rückenmarkskompression innerhalb von 24 Stunden zu einer MRT geraten (NICE 2008).

Das konventionelle Röntgen ist im Hinblick auf spinale Metastasen wenig spezifisch. Die meisten spinalen Metastasen sind osteolytisch. Um die Metastasen im konventionellen Röntgenbild zu erkennen, muss die metastatisch bedingte Osteolyse jedoch bereits mindestens 30 bis 50 % des Knochens betreffen (Delank et al. 2011). Um insgesamt eine hohe Sensitivität und Spezifität zu erzielen, wird bei einem Verdacht auf spinale Filiae daher eine Kombination aus konventionellem Röntgen, der Skelettszintigraphie und der MRT empfohlen (Delank et al. 2011).

Eine CT wird oft zur Planung der Strahlen- oder chirurgischen Therapie verwendet. Bei Patienten, die z. B. aufgrund von Implantaten keine MRT-Untersuchung erhalten können, ist auch eine CT zur Diagnosestellung akzeptabel. Bei einer gleichzeitigen Verfügbarkeit einer MRT wird allerdings Letztere zur Stellung der definitiven Diagnose empfohlen (Al-Qurainy und Collis 2016).

Die Skelettszintigraphie und die PET-CT-Untersuchung können beim Staging zum Auffinden weiterer Knochenfiliae und zur Einschätzung der Stoffwechselaktivität des Tumors beitragen (Delank et al. 2011).

### **1.6.3 Biopsie**

Bei Läsionen unklarer Dignität sollte Gewebe bioptisch entnommen werden, um histopathologisch Anhaltspunkte für einen möglichen Primarius zu erhalten (Delank et al. 2011). Die Metastasen sind meist allerdings nur niedrig differenziert oder entdifferenziert. Daher reicht eine alleinige Untersuchung der Histologie häufig nicht aus, um einen definitiven Rückschluss auf den Primärtumor zu ziehen (Felsberg und Reifenberger 2000). Das entnommene Gewebe lässt sich jedoch histologisch-deskriptiv nach Metastasen von z. B. Adenokarzinomen, kleinzelligen Karzinomen, Plattenepithelkarzinomen unterscheiden.

### **1.6.4 Labordiagnostik**

Wenn Metastasen in der Wirbelsäule diagnostiziert werden, aber noch kein Primärtumor bekannt ist, kann die Analyse von Differenzierungsmarkern Hinweise auf die Natur des

Primärtumors geben (Felsberg und Reifenberger 2000; Becher et al. 2006). Besteht der Verdacht auf einen Keimzelltumor, wird von der DGN die Analyse von Tumormarkern in Liquor und Blut empfohlen (DGN 2015). Dazu zählen beispielsweise das humane Choriongonadotropin (hCG) oder das Alpha-Fetoprotein (AFP) (DGN 2015). Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) angezeigt (DGN 2015).

## 1.7 Therapie

Das Therapiekonzept ist interdisziplinär und idealerweise prätherapeutisch in einem Tumorboard zu definieren. Jeder Einzelfall ist separat zu würdigen, wobei für jeden Fall eine individuelle Empfehlung formuliert werden sollte (Delank et al. 2011). Die Entscheidung über die Therapie wird von mehreren Punkten beeinflusst. Zu den bedeutendsten Punkten zählen die Art und die Strahlensensibilität des Primärtumors, die Stabilität der Wirbelsäule, die Schmerzsymptomatik, das Vorliegen einer metastasenbedingten Kompression des Spinalkanals sowie die daraus entstandenen neurologischen Einschränkungen (Delank et al. 2011). Zudem muss das Therapiekonzept die Anzahl der spinalen Metastasen berücksichtigen und zur Gesamtprognose passen (Delank et al. 2011). Um die Prognose abzuschätzen, können verschiedene Scores als Anhaltspunkte dienen.

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit spinalen Metastasen wurden mit der Zeit ständig verbessert und weiterentwickelt (Aoude und Amiot 2014). Dennoch bleibt die Behandlung dieser Patienten palliativ und verlängert die Überlebensdauer nicht signifikant (Greenberg 2020). Die hauptsächlichen Ziele sind die Schmerzreduktion und der Erhalt der spinalen Stabilität, der Sphinkterkontrolle und der Mobilität (Cooper et al. 1993). Die wesentlichen Behandlungsoptionen umfassen die Chirurgie, die Radiotherapie, die Analgesie, eine weitere medikamentöse Therapie und die Chemotherapie. Meist werden verschiedene Optionen miteinander kombiniert (Morgen et al. 2013). Bezüglich der Wiedererlangung und Dauer der Gehfähigkeit ist eine operative Dekompression mit einer anschließenden postoperativen Strahlentherapie einer alleinigen Strahlentherapie überlegen (Patchell et al. 2005).

Um die Überlebensrate und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern, ist eine rasche Entscheidung und Durchführung der Therapie notwendig. Aufgrund der drohenden neurologischen Schädigung ist beim Auftreten einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression oft bereits dann eine Therapieentscheidung erforderlich, bevor der Primärtumor endgültig diagnostiziert wurde.

Bei einer metastatisch bedingten Kompression des Rückenmarks besteht ein akuter Behandlungsbedarf (McCurdy und Shanholtz 2012). Hierbei handelt es sich um einen



medizinischen Notfall, da ein verzögerter Behandlungsbeginn irreversible Defizite nach sich ziehen kann (Spinazzé et al. 2005). Dazu zählen die Progression der motorischen Defizite bis hin zur Paraplegie und dem drohenden Verlust der Sphinkterfunktion (Levack et al. 2002). Nach 24 Stunden ist eine komplette Querschnittssymptomatik meist nicht mehr reversibel (DGN 2015).

### 1.7.1 Chirurgie

Bei einem Teil der betroffenen Patienten kann eine chirurgische Intervention sinnvoll sein, um den Spinalkanal zu dekomprimieren und die Wirbelsäule zu stabilisieren. Indikationen zur chirurgischen Therapie sind eine gute Lebenserwartung, ein schnelles Voranschreiten neurologischer Defizite und eine symptomatische spinale Instabilität (Ryu et al. 2003). Die Entscheidung für eine chirurgische Maßnahme ist im Hinblick auf die Prognose des Patienten zu treffen. Objektive Prognose-Scores können bei der Entscheidung hilfreich sein. Die Mortalität und die Morbidität müssen gegenüber dem Nutzen der Operation abgewogen werden (Patchell et al. 2005). Während bei einer mäßigen bis guten Gesamtprognose auch invasivere Operationen indiziert sind, sollten Patienten mit einer nur noch niedrig geschätzten Überlebenszeit eher konservativ und ohne chirurgische Maßnahmen therapiert werden (Aoude und Amiot 2014). Generell wird eine Operation meistens nur für diejenigen Patienten in Betracht gezogen, bei denen die Lebenserwartung auf mehr als drei Monate geschätzt wird (Sciubba et al. 2010).

In der chirurgischen Therapie der spinalen Metastasen bestehen verschiedene Ansätze. Bei der Therapiewahl sollte zunächst stets überprüft werden, ob eine operative Spinalkanaldekompensation indiziert ist (George et al. 2008). Dies ist besonders bedeutsam, wenn der entsprechende Primärtumor resistent gegenüber Radiatio und einer medikamentösen Tumortherapie ist (DGN 2015). In der Brust- und Lendenwirbelsäule gilt die dorsale Dekompensation und Stabilisierung als geeignetste Methode der Wahl (Bartels et al. 2008). Dabei werden die Laminae reseziert und die Tumormasse wird reduziert, um eine durch die Kompression des Spinalkanals bedingte Progression der neurologischen Einschränkungen zu vermeiden (Delank et al. 2011). In der Halswirbelsäule ist je nach Lage und Ausdehnung der Kompression die ventrale oder dorsale Dekompensation und Stabilisation indiziert (Delank et al. 2011).

Bei Patienten mit einer solitären Wirbelsäulenmetastase und einer guten Langzeitprognose ist eine radikale ventrale Tumorsektion indiziert. Diese ist aber nur selten möglich (Delank et al. 2011).

### 1.7.2 Radiotherapie

Bei Schmerzen, instabilen Wirbelkörpern mit Frakturgefahr und drohender symptomatischer Kompression des Spinalkanals ist eine Strahlentherapie indiziert (Delank et al. 2011). Bei Patienten, die nicht mehr gehfähig sind und eine schlechte Prognose haben, ist es das Ziel der Radiotherapie, einer weiteren Verschlechterung des neurologischen Status vorzubeugen (RCR 2019). Zudem lindert eine Radiotherapie bei 60 bis 90 % der Patienten die Schmerzen (Al-Qurainy und Collis 2016). Die Schmerzreduktion ist dabei von der Gesamtstrahlendosis unabhängig, jedoch erzielen höhere Einzeldosen eine Schmerzlinderung rascher als niedrige (Delank et al. 2011).

Weltweit werden verschiedene Schemata empfohlen und verwendet. Insgesamt anerkannt ist eine Dosis von 30 Gy in 10 täglichen Fraktionen (Al-Qurainy und Collis 2016; Rades et al. 2013). Schemata wie 20 Gy in fünf täglichen Fraktionen oder eine einmalige Dosis von 8 Gy gelten bezüglich der Überlebensrate, der Schmerzlinderung und des Erhalts der neurologischen Funktion als ebenso effektiv (RCR 2019). Die Dosis wird fraktioniert, um die Toxizität zu verringern (Ryu et al. 2003). Um das Risiko einer Paraparese zu vermeiden, sollte eine Einzeldosis nicht höher als 8 Gy sein (Delank et al. 2011).

Der bestrahlte Bereich sollte auch die ein bis zwei nicht betroffenen Wirbelkörper kranial und kaudal des metastatisch befallenen Wirbelkörpers einbeziehen. Zudem ist Stabilisierungsmaterial in das Bestrahlungsfeld einzubeziehen, da intraoperativ Tumorzellen verschleppt werden können (Delank et al. 2011).

Noch gehfähige Patienten, die allerdings nicht für eine chirurgische Therapie infrage kommen, sollten notfallmäßig bestrahlt werden, um einer Verschlechterung des neurologischen Status vorzubeugen (Prewett und Venkitaraman 2010).

### 1.7.3 Radiochirurgie

Die Radiochirurgie (Cyber-Knife) gehört zu den Hochpräzisionsbestrahlungstechniken. Die Wirbel und das Rückenmark zählen zu den extrakranialen Organen, die am wenigsten durch die Atmung bewegt werden. Somit eignet sich dieser Bereich für die stereotaktische Radiochirurgie (Ryu et al. 2003). Durch die hohe Präzision dieser Bestrahlungstechnik werden die umgebenden Gewebe besser geschont (Barzilai et al. 2018). Selbst bei Tumoren, die als resistent gegenüber der konventionellen Strahlentherapie galten, kann auf diese Weise eine nachhaltige lokale Tumorkontrolle erreicht werden (Barzilai et al. 2018). Die Radiochirurgie kann sowohl als

Erstbehandlung als auch im Anschluss an eine konventionelle Strahlentherapie eingesetzt werden, um einen deutlichen analgetischen Effekt zu erzielen (Ryu et al. 2003). In einer retrospektiven Studie von Gerszten et al. (2007) wurde das Cyber-Knife einzeitig mit 12,5 bis 25 Gy eingesetzt, was in 86 % der Fälle eine deutliche und nachhaltige Linderung der prätherapeutischen Schmerzen erzielte.

#### **1.7.4 Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist eine weitere, wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit metastasierenden Tumoren. Hierbei werden systemisch wirksame Zytostatika eingesetzt, die die Teilung und Vermehrung von Tumorzellen hemmen. Die verschiedenen Zytostatikagruppen unterscheiden sich in ihren Wirkprinzipien und werden meist kombiniert angewendet. Eine Chemotherapie kann adjuvant, also im Anschluss an eine chirurgische Intervention oder Radiotherapie durchgeführt werden. Zudem kann sie neoadjuvant, also vor der chirurgischen Therapie oder der Radiotherapie vorgenommen werden, um eine bessere Ausgangssituation für die weitere Behandlung zu schaffen.

#### **1.7.5 Medikamentöse Therapie**

Da Schmerzen bei den Patienten mit spinalen Filiae zu den häufigsten Symptomen gehören, ist die Schmerzlinderung bei der Therapie von zentraler Bedeutung. Die Schmerzsymptomatik kann nach dem WHO-Stufenschema mit konventionellen Analgetika behandelt werden – einschließlich NSAR, Nichtopioiden und Opioiden. Insbesondere mit dem Einsatz von Opioiden sind die Schmerzen gut zu beeinflussen. Bei therapierefraktären Schmerzen können auch invasive Maßnahmen wie die epidurale und die intrathekale Analgesie oder neurochirurgische Interventionen zum Einsatz kommen (NICE 2008).

Zusätzlich ist beim Auftreten von radikulären Schmerzen der Einsatz von Antikonvulsiva und ggf. auch Antidepressiva indiziert (Greenlee et al. 2000; Enkaoua et al. 1997; Patchell et al. 2005).

Auch der Einsatz von Glukokortikoiden kann indiziert sein. Bei einer Kompression des Myelons kann die antiödematöse Wirkung der Glukokortikoide das neurologische Outcome verbessern (Sørensen et al. 1994). Besteht jedoch der Verdacht auf ein Lymphom als Ursache für die spinalen Filiae, sind Glukokortikoide kontraindiziert (Al-Qurainy und Collis 2016), da der onkolytische Effekt der Steroide die Diagnostik beeinträchtigen kann.

Zudem können Bisphosphonate eingesetzt werden. Diese können das Risiko für ossäre Metastasen verringern, den Schmerz weiter lindern und die Lebensqualität verbessern (Delank

et al. 2011). Der Wirkmechanismus der entweder oral oder parenteral applizierten Bisphosphonate basiert auf einer Hemmung der Knochenresorption. Bei Patienten mit einem Mammakarzinom oder Myelom können sie das Risiko einer Wirbelkörperfraktur und die Schmerzen reduzieren (NICE 2008). Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom können Bisphosphonate eingesetzt werden, wenn sich konventionelle Analgetika als nicht suffizient erweisen (NICE 2008). Der Einsatz von Bisphosphonaten wird nur für Patienten mit Myelom, Mamma- oder Prostatakarzinom empfohlen (NICE 2008). Zur Behandlung des Primärtumors wird eine Reihe an anderen Medikamenten angewendet, z. B. eine endokrine Therapie bei hormonsensitiven Tumoren.

Auch RANKL-Inhibitoren (RANKL = *Receptor-Activator of Nuclear-Factor-Kappa-B-Ligand*) werden zur Therapie von ossären Metastasen eingesetzt. Zu dieser Medikamentengruppe gehört der monoklonale Antikörper Denosumab. Bindet Letzterer spezifisch an RANKL, wird dessen Bindung an den an Osteoklasten lokalisierten RANK (*Receptor-Activator of Nuclear-Factor-Kappa-B*) inhibiert. Über diese RANKL-Inhibition werden die Reifung und die Aktivierung der Osteoklasten gehemmt, was zu einer reduzierten Knochenresorption und einer erhöhten Knochendichte führt (De Groot et al. 2017). Denosumab wird bei Patienten mit soliden Tumoren eingesetzt, die in die Knochen metastasiert haben, um skelettalen Komplikationen vorzubeugen. Zu Letzteren gehören pathologische Frakturen, die Notwendigkeit einer Radiotherapie oder einer orthopädisch-chirurgischen Intervention des Knochens oder eine Rückenmarkskompression (Gralow et al. 2013). In Studien zeigte sich, dass Denosumab direkte und indirekte Anti-Tumor-Effekte erzielt (Renema et al. 2016; De Castro 2015).

## 1.8 Prognose

Die Einschätzung der Überlebensprognose von Patienten mit spinalen Metastasen ist von zentraler Relevanz, da anhand dieser die Therapieentscheidung getroffen wird (Aoude und Amiot 2014). Die Überlebensprognose hängt hauptsächlich von der Art des Primärtumors ab (Delank et al. 2011). Während Mamma- und Prostatakarzinom-Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 44 % aufweisen, liegt dieser Wert bei Bronchialkarzinom-Patienten bei etwa 9 % (Ulmar et al. 2007). Insgesamt leben nach zwei Jahren durchschnittlich nur noch etwa 10 bis 20 % der von spinalen Filiae betroffenen Patienten (Delank et al. 2011).

Allerdings ist die Prognose schwer vorherzusagen. Es wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, die als Anhaltspunkt zur Einschätzung der Überlebenszeit dienen können (Leithner et al. 2008). Dazu gehören u. a. der Tomita-Score und der modifizierte Tokuhashi-Score, die

auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden. Diese stellen zwei gängige Scoring-Systeme dar, die zur Verbesserung der Therapieentscheidungen beitragen können (Leithner et al. 2008). Der Prognose-Score nach Tomita et al. wurde 2001 entwickelt (Tomita et al. 2001; siehe Tabelle 2). Hierbei wird die Überlebensprognose mithilfe von drei Faktoren eingeschätzt: der Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors, des Vorhandenseins und der Behandelbarkeit der viszeralen Metastasen und der Anzahl der Knochenmetastasen (Tomita et al. 2001). Diese Faktoren werden je nach Ausprägung mit 0 bis 4 Punkten bewertet und zu insgesamt 2 bis 10 Punkten addiert. Mithilfe der Gesamtpunktzahl lässt sich nun eine Prognose ermitteln, die zur Therapiewahl beitragen kann. Bei 2 bis 4 Punkten wird die Überlebensdauer auf über zwei Jahre geschätzt. Bei 4 bis 6 Punkten werden noch ein bis zwei Jahre Überlebenszeit erwartet, bei 6 bis 8 Punkten sechs bis zwölf Monate und bei 8 bis 10 Punkten nur noch drei Monate (Tomita et al. 2001).

Der Tokuhashi-Score wurde erstmals 1990 von Tokuhashi vorgeschlagen (Tokuhashi et al. 1990) und 2005 modifiziert (Tokuhashi et al. 2005; siehe Tabelle 3). Bei diesem modifizierten Tokuhashi-Score wird die Prognose anhand von sechs Parametern abgeschätzt: anhand des Karnofsky-Performance-Status-Scales, der Anzahl der Knochenmetastasen außerhalb der Wirbelsäule, der Organmetastasen, der Art des Primärtumors und der *Frankel-Grade-Classification*. Jeder Parameter kann mit 0 bis 5 Punkten bewertet werden. Der maximale Score liegt bei insgesamt 15 Punkten. Bei einem Score von 12 bis 15 Punkten wird die Überlebenszeit auf ein Jahr oder mehr geschätzt. Bei 9 bis 11 Punkten wird die Überlebenszeit auf sechs Monate oder mehr geschätzt und bei 8 Punkten oder weniger wird die geschätzte Überlebenszeit mit weniger als sechs Monaten angegeben (Tokuhashi et al. 2005). Bei einem insgesamt erreichten Score von  $\geq 9$  Punkten wird die radikale Tumorresektion empfohlen. Bei 6 bis 8 Punkten wird keine Therapieempfehlung gegeben. Bei  $\leq 5$  Punkten werden palliative Maßnahmen empfohlen (Delank et al. 2011).

Tabelle 2: Tomita-Score (Tomita et al. 2001; nach Aoude und Amiot 2014)

<b>Parameter</b>	<b>Score</b>
<b>Malignitätsgrad des Primärtumors</b>	
langsames Wachstum (z. B. Brust, Schilddrüse, Prostata, Rektum, Kolon, Hoden)	1
moderates Wachstum (z. B. Niere, Uterus, CUP, Lymphom, Auge)	2
schnelles Wachstum (z. B. Lunge, Magen, Ösophagus, Pankreas, Leber, Gallenblase, Sarkom, Plasmozytom, malignes Melanom, Mundboden)	4
<b>Organmetastasen</b>	
keine	0
behandelbare Organmetastasen	2
nichtbehandelbare Organmetastasen	4
<b>Knochenmetastasen</b>	
solitär	1
multiple	2

Tabelle 3: Modifizierter Tokuhashi-Score (nach Aoude und Amiot 2014)

Parameter	Score
<b>Allgemeinzustand</b>	
schlecht (Karnofsky-Performance-Status 10 bis 40 %)	0
moderat (Karnofsky-Performance-Status 50 bis 70 %)	1
Gut (Karnofsky-Performance-Status 80 bis 100 %)	2
<b>Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen</b>	
> 2	0
1–2	1
0	2
<b>Metastasen in großen inneren Organen</b>	
nicht entfernbar	0
entfernbar	1
keine	2
<b>Entität des Primärtumors</b>	
Lunge, Osteosarkom, Magen, Blase, Ösophagus, Pankreas, Haut, Hirn, Thymus, Plasmozytom	0
Leber, Gallenblase, CUP	1
Andere, Lymphom, Auge	2
Niere, Uterus	3
Rektum, Kolon	4
Prostata, Mamma, Schilddrüse, Hoden, karzinoider Tumor	5
<b>Neurologische Ausfallserscheinungen</b>	
komplett (Frankel-Grade A und B)	0
inkomplett (Frankel-Grade C und D)	1
keine (Frankel-Grade E)	2

Der Tokuhashi-Score und seine modifizierte Version gehören zu den am meisten verwendeten Scoring-Systemen bei Patienten mit spinalen Metastasen (Gregory et al. 2013). Sie wurden allerdings retrospektiv auf der Basis von Patientenkohorten vor dem Jahr 2005 entwickelt. In der Zeit vor 2005 waren molekularbiologische Therapien wie der anti-vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Anti-VEGF) noch nicht im Einsatz. Zu den Anti-VEGF-Medikamenten zählen Bevacizumab, Sunitinib und Sorafenib (Gregory et al. 2013). Diese Medikamentengruppe, die seit 2005 verwendet wird, hat die Überlebensrate von Patienten mit verschiedenen Tumorarten teilweise stark verbessert. Vor allem Nierenzellkarzinome reagieren sensitiv auf Anti-VEGF-Medikamente: Während die mittlere Überlebensrate von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom vor 2005 noch bei etwa sechs Monaten lag, stieg sie mit dem Einsatz des Anti-VEGF-Medikaments Sunitinib auf etwa 28 bis 30 Monate (Beuselinck et al. 2011).

Aufgrund dieser stark gestiegenen Überlebensraten ist die Einschätzung der Überlebensrate mit dem Tokuhashi-Score ungenau. Teilweise wird die noch bleibende Überlebenszeit unterschätzt. Durch die inakkurate Einschätzung der noch bleibenden Überlebenszeit wird die Therapie möglicherweise inadäquat gewählt, was zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen kann.

Der Gebrauch von Anti-VEGF-Medikamenten kann neben der Überlebensrate von Nierenzellkarzinom-Patienten auch andere Parameter des Tokuhashi-Scores beeinflussen, beispielsweise das Auftreten von Metastasen an anderen Lokalisationen und der Allgemeinzustand des Patienten (Gregory et al. 2013). Die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinomen und anderen Tumoren, die mit molekularbiologischen Therapien behandelt werden, ist heutzutage daher meist deutlich besser, als mithilfe des Tokuhashi-Scores eingeschätzt wird.

Ghori et al. haben 2015 den New-England-Spinal-Metastasis-Score (NESMS) entwickelt (siehe Tabelle 4), um die Überlebenszeit und die Komplikationen von Patienten mit spinalen Metastasen besser einzuschätzen (Ghori et al. 2015). Der NESMS wird anhand von Primärtumoreigenschaften, der Tumorlast, der Gehfähigkeit und dem Serum-Albumin berechnet. Eigenschaften des Primärtumors und die Tumorlast werden mithilfe des modifizierten Bauer-Scores klassifiziert. Die Gehfähigkeit ist ein Anhaltspunkt für den prätherapeutischen funktionellen Status. Der Serumalbumin-Wert dient als Anhaltspunkt für den allgemeinen Gesundheitsstatus und die Fähigkeit, Therapien zu tolerieren (Schoenfeld et al. 2021).



Der modifizierte Bauer-Score wird aus vier Variablen berechnet. Dabei wird jeweils ein Punkt addiert, wenn keine viszerale Metastasen vorhanden sind, wenn der Primärtumor kein Lungenkarzinom ist, wenn es sich beim Primärtumor um ein Mamma- oder Nierenkarzinom oder ein Lymphom oder Myelom handelt, und wenn die spinalen Metastasen die einzigen ossären Metastasen beim betroffenen Patienten sind. Der modifizierte Bauer-Score kann somit insgesamt maximal vier Punkte betragen. Ein modifizierter Bauer-Score von  $\leq 2$  nimmt keinen Einfluss auf den Punktwert des gesamten NESMS. Bei einem modifizierten Bauer-Score von  $\geq 3$  werden zwei Punkte zum gesamten NESMS addiert.

Ist der Patient nicht oder nur eingeschränkt gehfähig, wird dem NESMS kein Punkt hinzugefügt. Ist der Patient unabhängig gehfähig, wird ein Punkt zum gesamten NESMS addiert.

Liegt das Serumalbumin bei  $< 3,5\text{g/dL}$ , wird dem NESMS kein Punkt hinzugefügt. Liegt das Serumalbumin bei  $\geq 3,5\text{g/dL}$ , wird dem NESMS ein Punkt addiert. Der NESMS kann so insgesamt einen Punktwert von 0 bis maximal 3 annehmen. Je höher der Wert ist, desto besser ist die Prognose für den Patienten.

Der NESMS wurde 2021 von Schoenfeld et al. mit einer prospektiven Studie validiert (Schoenfeld et al. 2021). In dieser Untersuchung von 180 Patienten wurden je nach Punktwert des NESMS signifikante Unterschiede in der Überlebensrate der Patienten festgestellt. Mithilfe des NESMS ist somit eine aussagekräftige Prognose der Überlebenszeit von Patienten mit spinalen Metastasen möglich (Schoenfeld et al. 2021).

Tabelle 4: New-England-Spinal-Metastasis-Score (Schoenfeld et al. 2021)

<b>NESMS-Charakteristika</b>	<b>Punkte</b>
<b>1.) Modifizierter Bauer-Score</b>	
keine viszerale Metastasen (1 Punkt)	-
Primärtumor ist kein Lungenkarzinom (1 Punkt)	-
Primärtumor ist ein Mammakarzinom, Nierenkarzinom, Lymphom oder Myelom (1 Punkt)	-
solitäre skelettale Metastase (1 Punkt)	-
modifizierter Bauer-Score $\leq 2$	0
modifizierter Bauer-Score $\geq 3$	2
<b>2.) Gehfähigkeit</b>	
mit Hilfe gehfähig/nicht gehfähig	0
ohne Hilfe gehfähig	1
<b>3.) Serumalbumin</b>	
$< 3,5$ g/dL	0
$\geq 3,5$ g/dL	1

## 1.9 Fragestellung

In einer Studie von Switlyk et al. (2015) wurden Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen untersucht, die zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae neurologisch intakt waren. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit einem hohen Karnofsky-Performance-Status, also einem guten Allgemeinzustand, bei 61 %. Bei den Patienten mit einem moderaten Karnofsky-Performance-Status lag die Ein-Jahres-Überlebensrate bei 30 % und bei denjenigen mit einem niedrigen Karnofsky-Performance-Status bei 33 % (Switlyk et al. 2015).

Nach Morgen et al. ist bei Patienten mit spinalen Metastasen die Art des Primärtumors der relevanteste Prädiktor für das Outcome (Morgen et al. 2013). Nach Switlyk et al. (2015) beeinflusst der präoperative Karnofsky-Performance-Status das Überleben stark. Nach Quraishi et al. (2013) nimmt vor allem der präoperative neurologische Status einen Einfluss das Überleben.

Zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen kann der zugehörige Primärtumor bereits vorbekannt sein. Zudem ist es möglich, dass die Symptomatik der spinalen Metastasen zur Erstdiagnose eines Tumors führt. Nach Literaturangaben war bei 77 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae der entsprechende Primärtumor bereits vorbekannt. Bei 23 % der Patienten war der Primärtumor zuvor noch nicht bekannt und wurde erst anhand der spinalen Filiae diagnostiziert (Levack et al. 2002).

Die spinalen epiduralen Metastasen sind beim CUP, bei Non-Hodgkin-Lymphomen, bei Myelomen und bei Lungenkarzinomen die häufigste initiale Manifestation der bis dahin noch nicht erkannten malignen Grunderkrankung. Mamma- und Prostatakarzinome werden hingegen selten erst durch eine metastatisch bedingte Kompression des Rückenmarks erkannt (Prasad und Schiff 2005).

Die Präsenz neurologischer Defizite und die Vorbekanntheit des metastasierenden Primärtumors sind folglich zwei bedeutende Parameter in der Evaluation der Patienten. Die vorliegende Arbeit basiert auf der Frage, ob eine positive Krebsanamnese die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines neurologischen Defizits beeinflusst. Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt.

Patienten mit einer positiven Tumoranamnese gehören zur Gruppe A (siehe Abbildung 2). Bei dieser ist also der Primarius, der auch die Ursache für die spinalen Filiae darstellt, zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bereits bekannt. Die Patienten, bei denen der Primärtumor, der die Metastasen in der Wirbelsäule gebildet hat, bislang noch nicht bekannt war, gehören zur Gruppe B (siehe Abbildung 2).

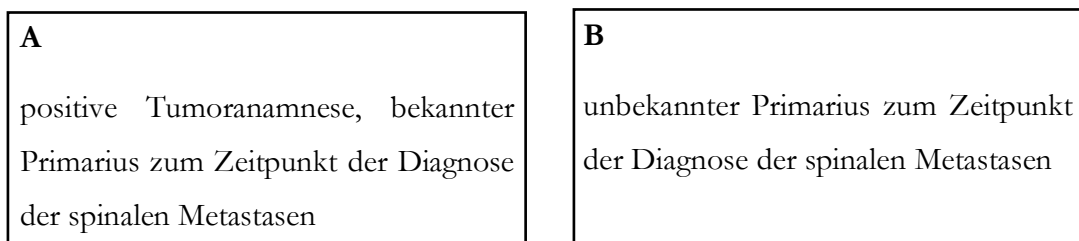


Abbildung 2: Unterteilung der Patientenkohorte in die Gruppen A und B

Die Fragestellung dieser Arbeit liegt darin, wie sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines neurologischen Defizits in diesen beiden Patientengruppen unterscheidet, die nach der Vorbekanntheit des Primärtumors differenziert werden. Des Weiteren sollen mithilfe der erhobenen Daten verschiedene Sekundäranalysen über das Auftreten und die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen durchgeführt werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Studienübersicht

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Studie. Das Patientenkollektiv besteht aus 748 Patienten mit disseminierten malignen Grunderkrankungen unterschiedlicher Entität, die im Zeitraum von 2005 bis 2019 in der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden und von spinalen Metastasen betroffen sind.

Die Durchführung der vorliegenden Arbeit wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen als retrospektive Auswertung genehmigt.

#### 2.1.2 Retrospektive Datenerfassung

Zunächst wurde die Datenbank des Universitätsklinikums Göttingen nach Patienten durchsucht, die zwischen 2005 und 2019 in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden und denen der ICD-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health-Problems) C79.5 zugeordnet wurde. Dieser Code steht für eine ‚sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes‘. Das betraf insgesamt 5900 Patientenfälle im Zeitraum zwischen 2005 und 2019. Danach wurden die jeweiligen Akten patientenweise durchgegangen.

Das Einschlusskriterium für die Studie war das Vorhandensein einer spinalen Metastasierung. Insgesamt wurden 2733 Patientenfälle retrospektiv auf das Vorliegen einer spinalen Metastasierung überprüft. Davon waren bei 1781 Fällen keine Wirbelsäulenmetastasen bekannt. Weitere 113 Patientenakten waren nicht in der Kliniksoftware *ixserv* (Version 4, Copyright 2010–2019 ixmid GmbH) hinterlegt. Weitere 89 Fälle waren zwar von spinalen Metastasen betroffen, wurden aber wegen einer unzureichenden Datenmenge nicht in die Datenbank aufgenommen und somit aus der Datenbank ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Vorhandensein eines spinalen Primärtumors. Dadurch wurden letztendlich 748 Patienten mit diagnostizierten spinalen Metastasen in die Datenbank aufgenommen.

Die Daten dieser insgesamt 748 Patienten wurden den elektronischen Patientenakten der ambulanten und stationären Aufenthalte entnommen. Diese Aktenrecherche erfolgte in den Programmen *ixserv* und *Onkostar* (Version 2.7.3). Der Tomita-Score und der modifizierte Tokuhashi-Score wurden anhand der Befunde aus den elektronischen Patientenakten retrospektiv erhoben.

Alle erhobenen Daten wurden mithilfe des Programms Numbers® (Version 3.6.2, Copyright 2008–2015 Apple Inc.) in eine Arbeitstabelle eingegeben.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Literatur

Die Literaturrecherche wurde mithilfe medizinwissenschaftlicher Datenbanken durchgeführt, insbesondere mit der PubMed-Datenbank. Dazu wurde nach Kombinationen folgender Stichwörter gesucht: *Metastatic spinal cord compression, spinal metastasis, neurologic deficits, paresis*. Zudem wurde Fachliteratur zur Anatomie und Neurochirurgie verwendet. Insgesamt wurden 97 passende Arbeiten gefunden und in dieser Arbeit zitiert.

### 2.2.2 Erfasste Daten

Folgende Variablen wurden retrospektiv zu den Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen erfasst:

#### 2.2.2.1 Epidemiologie und Anamnese

##### 2.2.2.1.1 Allgemeine Patientendaten, Alter und Geschlecht

In Bezug auf die allgemeinen Patientendaten wurden die Patientenidentifikationsnummer, die Fallnummer, das Geschlecht, das Geburtsdatum, das Alter bei der Erstdiagnose der spinalen Filiae sowie das Datum des Erstkontakts und des letzten Kontakts erfasst.

##### 2.2.2.1.2 BMI und Charlson-Index für Komorbiditäten

Zudem wurden der Body-Mass-Index (BMI) und die altersadjustierte Variante des Charlson-Index für Komorbiditäten notiert.

Der BMI ist ein Maß zur Bewertung des Körpergewichts eines erwachsenen Menschen in Relation zu seiner Körpergröße (WHO 2000) (siehe Tabelle 5). Er wird folgendermaßen berechnet:  $\text{BMI} = \text{Körpermasse} / \text{Körpergröße}^2$

Tabelle 5: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO 2000)

<b>Kategorie</b>	<b>BMI</b>	<b>Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts</b>
<b>Untergewicht</b>	< 18,5	niedrig
<b>Normalgewicht</b>	18,5–24,9	durchschnittlich
<b>Übergewicht</b>	≥ 25,0	
<b>Präadipositas</b>	25–29,9	gering erhöht
<b>Adipositas Grad I</b>	30–34,9	erhöht
<b>Adipositas Grad II</b>	35–39,9	hoch
<b>Adipositas Grad III</b>	≥ 40	sehr hoch

Der Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson-Comorbidity-Index, CCI) ist ein statistischer Score zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität von Patienten anhand prognostisch relevanter Nebenerkrankungen (siehe Tabelle 6). In der vorliegenden Studie wurde die altersadjustierte Variante des CCI verwendet, bei der je nach Alter die entsprechenden Punkte zur Summe des ursprünglichen CCI hinzuaddiert werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Charlson-Index für Komorbiditäten (Wu et al. 2015)

<b>Krankheitsbild</b>	<b>Zu vergebender Punktwert bei Vorliegen des Krankheitsbildes</b>
Herzinfarkt	1
kongestives Herzversagen	1
Periphere arterielle Verschlusskrankung	1
zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
milde Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplegie	2
moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphom	2
moderate bis schwere Lebererkrankung	3
metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6



Tabelle 7: Altersadjustierte Variante des Charlson-Index für Komorbiditäten (Wu et al. 2015)

<b>Alter</b>	<b>Punkte</b>
50–59 Jahre	1
60–69 Jahre	2
70–79 Jahre	3
80–89 Jahre	4
90–99 Jahre	5

#### 2.2.2.1.3 Karnofsky-Performance-Status

Außerdem wurde der präoperative Karnofsky-Performance-Status erhoben (siehe Tabelle 7). Hierbei handelt es sich um einen Aktivitätsstatus zur Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes eines Patienten. Der Punktwert kann in der Hämato-Onkologie als Anhaltspunkt im Hinblick auf den Gesamtzustand eines Patienten dienen.

Tabelle 8: Karnofsky-Performance-Status-Scale (Yates et al. 1980)

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

## 2.2.2.2 Angaben zum Primärtumor

### 2.2.2.2.1 Art des Primärtumors

Die Fälle wurden je nach Art des Primärtumors in Gruppen kategorisiert. Zur Gruppe 1 zählten Primärtumore der Lunge, zur Gruppe 2 Myelome und Lymphome, zur Gruppe 3 Mammakarzinome, zur Gruppe 4 Prostatakarzinome, zur Gruppe 5 Primärtumore des Colons und Ösophagus und zur Gruppe 6 andere Tumore und CUP.

Zur Gruppe der ‚anderen Tumore‘ zählten hepatozelluläre, cholangiozelluläre, zerebrale und oropharyngeale Tumore, Melanome, Sarkome sowie Tumore der Niere, der Harnblase, des Pankreas, der Schilddrüse, des Thymus und des Auges.

### 2.2.2.2.2 Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasen

Die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasierung wurde in Monaten erfasst.

## 2.2.2.3 Präoperative Daten

### 2.2.2.3.1 Grund für die Erstvorstellung

Des Weiteren wurde erfasst, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung unter Rückenschmerzen litten. Auch das Vorhandensein und Nichtvorhandensein eines neurologischen Defizits bei der Erstvorstellung wurde verzeichnet. Außerdem wurde die Dauer der Symptome (Rückenschmerzen bzw. neurologisches Defizit) in Tagen notiert.

### 2.2.2.3.2 Neurologischer Status

Ferner wurde das stärkste motorische Defizit aller Muskelgruppen im gesamten Krankheitsverlauf (Einteilung in sechs Kraftgrade nach dem British Medical Research Council, siehe Tabelle 9) notiert.

Tabelle 9: Modified Grading-System for Formal Motor-Power-Testing des British Medical Research Council, 1978: Kraftgrade zur Beurteilung motorischer Defizite

<b>Kraftgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>0</b>	keine muskuläre Aktivität, komplette Lähmung
<b>1</b>	sichtbare und/oder tastbare Kontraktion ohne Bewegung
<b>2</b>	Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
<b>3</b>	Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich
<b>4</b>	Bewegung gegen leichten Widerstand
<b>5</b>	normale Kraft

Weiterhin wurden das Vorhandensein eines präoperativen sensorischen Defizits und die präoperative Gehfähigkeit dichotomisiert festgehalten. Zusätzlich wurde der präoperative American-Spinal-Injury-Association (ASIA)-Score erfasst. Mit der ASIA-Impairment-Scale können inkomplette und komplette Rückenmarksverletzungen präzise klassifiziert werden (siehe Abbildung 3). Bei einer strukturierten körperlichen Untersuchung werden die Höhe der Fraktur bzw. die Einschränkung, die KG der verschiedenen Kennmuskeln und die Sensibilität der einzelnen Hautareale inkl. der Sensibilität am Rektum beurteilt. Daraus ergibt sich eine Einteilung in die Grade A bis E (siehe Abbildung 3).

ASIA  
AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)

ISCS  
INTERNATIONAL STANDARDS FOR SPINAL CORD SURVEILLANCE

Patient Name \_\_\_\_\_  
Examiner Name \_\_\_\_\_

Date/Time of Exam \_\_\_\_\_  
Signature \_\_\_\_\_

### RIGHT

**UER** (Upper Extremity Right)

Elbow flexors C5  
Wrist extensors C6  
Elbow extensors C7  
Finger flexors C8  
Finger abductors (little finger) T1

Comments (Non-key Muscle? Reason for NT? Pain? Non-SCI condition?)

### LEFT

**UEL** (Upper Extremity Left)

Elbow flexors C5  
Wrist extensors C6  
Elbow extensors C7  
Finger flexors C8  
Finger abductors (little finger) T1

• Key Sensory Points

**MOTOR KEY MUSCLES**

Elbow flexors C5  
Wrist extensors C6  
Elbow extensors C7  
Finger flexors C8  
Finger abductors (little finger) T1

**LER** (Lower Extremity Right)  
Hip flexors L2  
Knee extensors L3  
Ankle dorsiflexors L4  
Long toe extensors L5  
Ankle plantar flexors S1

(MAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No) S4-5

**MOTOR KEY MUSCLES**

Hip flexors L2  
Knee extensors L3  
Ankle dorsiflexors L4  
Long toe extensors L5  
Ankle plantar flexors S1

**LEL** (Lower Extremity Left)

**SENSORY KEY SENSORY POINTS**  
Light Touch (LTL) Pin Prick (PPR)

C2 C3 C4 T2 T3 T4 T5 T6 T7 T8 T9 T10 T11 T12 L1 L2 L3 L4 L5 S1 S2 S3 S4-5

**SENSORY KEY SENSORY POINTS**  
Light Touch (LTL) Pin Prick (PPR)

C2 C3 C4 T2 T3 T4 T5 T6 T7 T8 T9 T10 T11 T12 L1 L2 L3 L4 L5 S1 S2 S3 S4-5

**RIGHT TOTALS (MAXIMUM)**

UER + UEL = UEMS TOTAL (50)  
LER + LEL = LEMS TOTAL (50)  
LTR + LTL = LRTOTAL (112)  
MAX (56) = LRTOTAL + LTL (112)  
MAX (56) = PPR + PPL (56)  
MAX (56) = PP TOTAL (112)

**LEFT TOTALS (MAXIMUM)**

UEL + UEL = UEMS TOTAL (50)  
LEL + LEL = LEMS TOTAL (50)  
LTR + LTL = LRTOTAL (112)  
MAX (56) = PPR + PPL (56)  
MAX (56) = PP TOTAL (112)

**NEUROLOGICAL LEVELS**  
Steps 1-8 for classification as on reverse

1. SENSORY R L  
2. MOTOR R L

**NEUROLOGICAL LEVELS**  
Steps 1-8 for classification as on reverse

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLJ) R L  
4. COMPLETE OR INCOMPLETE? Incomplete = Any sensory or motor function in S4-5  
5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS) R L  
6. ZONE OF PARTIAL PRESERVATION MOTOR R L

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 04/19

Abbildung 3: Vorderseite des Erhebungsbogens der International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI), Abdruck mit freundlicher Genehmigung der American Spinal Injury Association (ASIA)

Tabelle 10: ASIA-Impairment-Scale (Rupp et al. 2021), vereinfachte Darstellung der offiziellen Einteilung

<b>Einteilung</b>	<b>Erklärung</b>
A	Komplett: In den sakralen Segmenten S4 bis S5 ist keine sensible oder motorische Funktion vorhanden.
B	Inkomplett: Unterhalb des neurologischen Niveaus ist die sensible, aber keine motorische Funktion erhalten; dehnt sich bis in die sakralen Segmente S4 bis S5 aus.
C	Inkomplett: Die motorische Funktion ist unterhalb des neurologischen Niveaus erhalten. Die Mehrzahl der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Niveaus weist einen Muskelkraftgrad von kleiner als 3 auf.
D	Inkomplett: Die motorische Funktion ist unterhalb des Schädigungsniveaus erhalten. Die Mehrheit der Kennmuskeln unterhalb des neurologischen Niveaus verfügt über einen Muskelkraftgrad größer oder gleich 3.
E	Normal: Die sensiblen und die motorischen Funktionen sind normal.

Zudem wurde zu jedem Patienten der Frankel-Grade (siehe Tabelle 11) notiert. Die Frankel-Grade-Classification ermöglicht eine Beurteilung von Patienten mit Rückenmarksverletzungen (Frankel et al. 1969).

Tabelle 11: präoperativer Frankel-Grade (Frankel et al. 1969)

<b>Frankel-Grade</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>A</b>	vollständige Läsion, Paraplegie
<b>B</b>	nur sensorische Funktion
<b>C</b>	motorische Funktion vorhanden, Patient aber nicht gehfähig
<b>D</b>	motorische Funktion vorhanden, gehfähig
<b>E</b>	keine neurologischen Symptome

#### 2.2.2.3.3 Labordiagnostik und Histopathologie

Darüber hinaus wurden die Blutserum-Werte der Lactat-Dehydrogenase (LDH) und des C-reaktiven Proteins (CRP) als Variablen notiert, sofern diese in der Aktendokumentation erfasst wurden.

Die LDH ist ein Enzym, das Pyruvat in Laktat umwandelt. Der LDH-Wert steigt, wenn Körperzellen absterben. Das CRP gehört zu den unspezifischen Laborparametern für akute entzündliche Erkrankungen.

Außerdem wurde die Ki-67-Proliferationsrate aus dem histopathologischen Befund entnommen. Sofern diese Werte vorhanden waren, wurden in einer Variablen die Ki-67-Proliferationsrate des Primärtumors und in einer weiteren Variablen die der spinalen Metastase erfasst. Ki-67 ist ein Proliferationsmarker, der die im Zellzyklus befindlichen Zellen markiert (Felsberg und Reifenberger 2000). Das Proliferationsverhalten einer Metastase kann immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen das Antigen Ki-67 bestimmt werden (DGN 2015). Die üblichen Proliferationsraten liegen zwischen 20 und 90 % (Felsberg und Reifenberger 2000).

#### 2.2.2.4 Spinale Metastasen

Des Weiteren wurde die Anzahl der metastatisch befallenen Wirbelsäulensegmente dokumentiert. Hierbei wurde unterschieden, ob es sich um eine einzelne oder um multiple (also

an zwei und mehr Segmenten) Wirbelsäulenmetastasen handelte. Die Metastasen wurde mithilfe der Befunde der bildgebenden Verfahren nach ihrer Höhenlokalisierung in zervikale, thorakale, lumbale und sakrale Metastasen unterteilt.

Außerdem wurde das Vorhandensein pathologischer Frakturen an Wirbelsäulensegmenten erfasst. Zudem wurde notiert, ob eine Operation der Wirbelsäulenmetastase stattgefunden hat. Sofern der Patient an den spinalen Filiae operiert wurde, wurde auch das Datum der Operation erfasst.

#### 2.2.2.5 Hypothesenbezogene Datenanalyse

Weiterhin wurde vermerkt, ob der Primärtumor, der die spinalen Filiae verursacht hat, zum Zeitpunkt der Diagnose dieser Filiae bereits bekannt war. Außerdem wurde notiert, ob der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasierung von einem neurologischen Defizit betroffen war. Diese beiden sind die relevantesten Variablen, um die Fragestellung der vorliegenden Studie zu beantworten.

#### 2.2.2.6 Prognose-Scores und Überleben

##### 2.2.2.6.1 Tomita-Score

Für jeden Patientenfall wurde der Tomita-Score errechnet (siehe Tabelle 2). Die Handhabung des Tomita-Scores ist im Kapitel ‚1.8: Prognose‘ genau erläutert.

##### 2.2.2.6.2 Modifizierter Tokuhashi-Score

Für jeden Patientenfall wurde der modifizierte Tokuhashi-Score errechnet (siehe Tabelle 3). Genauere Informationen zum modifizierten Tokuhashi-Score findet sich im Kapitel ‚1.8: Prognose‘.

##### 2.2.2.6.3 Überleben

Der Vitalstatus wurde dichotomisiert erfasst. Sofern das Sterbedatum vorhanden war, wurde es den elektronischen Patientenakten im Programm *ixserv* entnommen. Bei einem Ableben des Patienten außerhalb der Universitätsklinik Göttingen wurde das Sterbedatum mithilfe der Daten im Programm *Onkostar* eingetragen.

Wenn der Patient an den spinalen Metastasen operiert wurde, wurde auch die postoperative Überlebenszeit in Tagen notiert.



### 2.2.3 Datenverarbeitung

Alle Daten zur Anamnese, zum Grund der Erstvorstellung, zur Erkrankung und zur Behandlung wurden retrospektiv festgehalten. Die Patientenakten im *ixserv* wurden mithilfe einer im Programm *Numbers*® (Version 3.6.2, Copyright 2008–2015 Apple Inc.) erstellten Arbeitstabelle ausgewertet. Diese befand sich auf einem passwortgeschützten PC, um den Datenschutz zu gewährleisten.

Die oben genannten Parameter wurden patientenweise aus der zugehörigen Akte gesammelt und in die Arbeitstabelle eingetragen. Dafür wurden die Arztbriefe der neurochirurgischen und orthopädischen Poliklinik, die Briefe bei der Entlassung aus und bei der Wiedervorstellung in der neurochirurgischen und orthopädischen Normalstation, die Befunde der bildgebenden Maßnahmen und die Laborberichte ausgewertet.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programms *SPSS Statistics* (Version 25, IBM SPSS Statistics, SPSS Inc.) durchgeführt.

Zur Analyse der demografischen Daten und der krankheitsspezifischen Basisdaten wurden die Methoden der deskriptiven Statistik (Mittelwerte, Median und Standardabweichungen) angewandt.

Der Gruppenvergleich erfolgte mit einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  angesetzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Epidemiologie und Anamnese

#### 3.1.1 Patientenzahl, Alter und Geschlecht (Baseline-Charakteristika)

Insgesamt wurden 748 Patientenfälle analysiert, davon waren 298 weiblich (39,8 %) und 450 männlich (60,2 %, siehe Tabelle 12). Das mittlere Alter lag bei  $63,6 \pm 12,4$  Jahren.

Von der gesamten Patientenkohorte waren 52,7 % (389 Patienten) zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen  $\leq 65$  Jahre alt. Die übrigen 47,3 % (349 Patienten) waren  $> 65$  Jahre alt.

In der Gruppe der Patienten ohne neurologisches Defizit waren 54,6 % der Patienten  $\leq 65$  Jahre alt. In der Gruppe der Patienten mit neurologischem Defizit lag der Anteil der jüngeren Patienten bei 47,8 %. Der p-Wert betrug hier 0,086. Somit zeigte sich eine Tendenz zu einer Assoziation zwischen einem hohen Alter und dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits.

Männliche Patienten waren in der Gruppe mit neurologischem Defizit signifikant häufiger vertreten als in der Gruppe ohne neurologisches Defizit. Der p-Wert lag hier bei 0,037 (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der untersuchten Patientenkohorte

		<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>	männlich	300 (66,67 %)	150 (33,33 %)	450 (60,2 %)	<b>0,037</b>
	weiblich	220 (73,83 %)	78 (26,17 %)	298 (39,8 %)	
<b>Alter</b>	≤ 65 Jahre	284 (72,26 %)	109 (27,74 %)	393 (54,6 %)	<b>0,086</b>
	> 65 Jahre	236 (66,48 %)	119 (33,52 %)	355	
<b>Karnofsky- Performance-Status</b>	≤ 70 %	108 (54,55 %)	90 (45,45 %)	198	<b>&lt; 0,001</b>
	> 70 %	399 (74,44 %)	137 (25,56 %)	536	
<b>Adipositas</b>	keine Adipositas (BMI < 30)	164 (79,61 %)	42 (20,39 %)	206	<b>0,001</b>
	Adipositas (BMI ≥ 30)	27 (57,45 %)	20 (42,55 %)	47	
<b>Charlson- Komorbiditätsindex</b>	≤ 9	281 (71,32 %)	113 (28,68 %)	394	<b>0,215</b>
	> 9	209 (66,99 %)	103 (33,01 %)	312	
<b>Tomita-Score</b>	< 5	205 (71,93 %)	80 (28,07 %)	285	<b>0,240</b>
	> 5	308 (67,84 %)	146 (32,16 %)	454	
<b>Modifizierter Tokuhashi-Score</b>	≤ 8	284 (66,98 %)	140 (33,02 %)	424	<b>0,095</b>
	> 8	229 (72,7 %)	86 (27,3 %)	315	

### 3.1.2 BMI und Charlson-Index für Komorbiditäten

Der BMI lag im Mittel bei 26. Die Standardabweichung betrug  $\pm 5,4$ . Der Minimalwert lag bei 14,6 und der Maximalwert bei 58,6.

Der Anteil adipöser Patienten (BMI > 30) betrug in der Gruppe ohne ein neurologisches Defizit 14,1 % und in der Gruppe mit einem neurologischen Defizit 32,3 %. Der Unterschied war dabei mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

Der Charlson-Index für Komorbiditäten lag im Mittel bei  $9,8 \pm 3,3$ . Bei 55,8 % der Patienten lag dieser Index bei  $\leq 9$  und bei 44,2 % bei  $> 9$ .

Der Charlson-Index für Komorbiditäten war zwischen den Gruppen mit neurologischem und ohne neurologisches Defizit nicht signifikant unterschiedlich verteilt ( $p = 0,215$ ).

### 3.1.3 Karnofsky-Performance-Status

Der Karnofsky-Performance-Status lag im Mittel bei  $79,2 \pm 15,3$ . Bei 198 Patienten (27,0 %) lag der Karnofsky-Performance-Status bei  $\leq 70$ . Die übrigen 536 Patienten (73,0 %) wiesen mit einem Karnofsky-Performance-Status von  $> 70$  einen guten Allgemeinzustand auf.

Ein Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$  war bei 39,6 % der Patienten mit neurologischem Defizit und bei lediglich 21,3 % der Patienten ohne neurologisches Defizit vorhanden. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

## 3.2 Angaben zum Primärtumor

### 3.2.1 Art des Primärtumors

In der untersuchten Patientenkohorte wurde am häufigsten das Bronchialkarzinom (NSCLC und SCLC) als Primarius gesichert (21,8 %). Insgesamt 15 % der Patienten waren von einem Mammakarzinom betroffen, gefolgt von 14,2 % mit Myelomen und Lymphomen, 11,5 % mit einem Prostatakarzinom und 8,4 % mit einem Karzinom im gastrointestinalen Bereich. Ein Anteil von 29,1 % der Fälle war von sonstigen Karzinomen oder einem CUP betroffen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung der Primärtumorarten in untersuchten Patientenkohorte

	<b>Anzahl der Fälle</b>
<b>Bronchialkarzinom</b>	163 (21,8 %)
<b>Myelom und Lymphom</b>	106 (14,2 %)
<b>Prostatakarzinom</b>	86 (11,5 %)
<b>Mammakarzinom</b>	112 (15 %)
<b>Gastrointestinale Karzinome</b>	63 (8,4 %)
<b>Andere Karzinome und CUP</b>	218 (29,1 %)
<b>Insgesamt</b>	748

### 3.2.2 Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasen

In Bezug auf die Patienten mit einem vorbekannten Primärtumor lag die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasierung im Durchschnitt bei 37,4 Monaten  $\pm$  68,7 Monaten.

Im Hinblick auf die Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor betrug der Zeitraum zwischen der Diagnose der spinalen Metastasierung und des Primärtumors im Durchschnitt 0,4 Monate  $\pm$  0,7 Monate.

## 3.3 Präoperative Daten

### 3.3.1 Grund für die Erstvorstellung

Insgesamt 257 Patienten (35 %) hatten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasierung weder Rückenschmerzen noch ein neurologisches Defizit (siehe Tabelle 14). Ein Anteil von 94 Patienten (12,8 %) litt zum Diagnosezeitpunkt unter einem neurologischen Defizit, jedoch nicht unter Rückenschmerzen. Weitere 250 Patienten (34,1 %) wiesen zum Diagnosezeitpunkt kein neurologisches Defizit auf, waren aber von Rückenschmerzen betroffen. Daneben litten 133 Patienten (18,1 %) sowohl an Rückenschmerzen als auch an einem neurologischen Defizit.

Insgesamt haben sich 383 (52,2 %) Patienten mit Rückenschmerzen vorgestellt. Die übrigen 351 Patienten (47,8 %) litten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen nicht unter Rückenschmerzen.

Tabelle 14: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen

	<b>Kein neurologisches Defizit</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Keine Rückenschmerzen</b>	257 (73,2 %)	94 (26,8 %)	351	<b>0,020</b>
<b>Rückenschmerzen vorhanden</b>	250 (65,3 %)	133 (34,7 %)	383	
<b>Insgesamt</b>	507	227	734 (n = 14 fehlende Werte)	

In der untersuchten Patientenkohorte waren bei der Diagnose der spinalen Filiae seit durchschnittlich 39,6 Tagen Rückenschmerzen oder ein neurologisches Defizit vorhanden. Die Standardabweichung lag bei  $\pm 60,3$  Tagen.

### 3.3.2 Neurologischer Status

Insgesamt wiesen 228 Patienten (30,5 %) bei der Erstvorstellung ein neurologisches Defizit auf. Die übrigen 520 Patienten (69,5 %) hatten bei der Erstvorstellung kein neurologisches Defizit (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen

	Häufigkeit in Fällen	P-Wert
<b>Kein neurologisches Defizit</b>	520 (69,5 %)	< 0,001
<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	228 (30,5 %)	
<b>Insgesamt</b>	748	

Insgesamt 75,4 % der in dieser Studie untersuchten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen keine motorischen Einschränkungen. Weitere 24,6 % waren insgesamt von einem motorischen Defizit betroffen. Bei 6,2 % der gesamten Patientenkohorte lag der niedrigste KG zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bei KG 4, bei 7,4 % bei KG 3, bei 6,6 % bei KG 2, bei 3,0 % bei KG 1 und bei 1,3 % bei KG 0 (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Geringster Kraftgrad präoperativ (alle Muskelgruppen)

Geringster Kraftgrad präoperativ	Häufigkeit in Fällen (in %)
0 (keine muskuläre Aktivität, komplette Lähmung)	10 (1,3 %)
1 (sichtbare und/oder tastbare Kontraktion ohne Bewegung)	22 (3 %)
2 (Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich)	49 (6,6 %)
3 (Bewegung gegen die Schwerkraft gerade noch möglich)	55 (7,4 %)
4 (Bewegung gegen leichten Widerstand)	46 (6,2 %)
5 (normale Kraft)	559 (75,5 %)

Insgesamt 74,5 % der untersuchten Patientenkohorte wiesen einen Frankel-Grade E auf, 14,6 % Frankel-Grade D, 8,2 % einen Frankel-Grade C, 1,2 % einen Frankel-Grade B und 0,8 % einen Frankel-Grade A (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung Frankel-Grade

	<b>Häufigkeit in Fällen</b>
<b>A</b>	6 (0,8 %)
<b>B</b>	9 (1,2 %)
<b>C</b>	61 (8,2 %)
<b>D</b>	109 (14,7 %)
<b>E</b>	557 (75,1 %)
<b>Insgesamt</b>	742 (n = 6 fehlende Werte)

Ein Anteil von 74,5 % der Patienten wies einen ASIA-Score E auf, 14,7 % einen ASIA-Score D, 8,2 % einen ASIA-Score C, 1,2 % einen ASIA-Score B und 0,8 % einen ASIA-Score A (siehe Tabelle 18).

In der untersuchten Patientenkohorte waren 90,5 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae gehfähig, die übrigen 9,5 % waren nicht gehfähig. Insgesamt 17,8 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen von einem sensorischen Defizit betroffen, während 81,4 % kein sensorisches Defizit aufwiesen.



Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung ASIA-Score

	Häufigkeit in Fällen
<b>A</b>	6 (0,8 %)
<b>B</b>	9 (1,2 %)
<b>C</b>	61 (8,2 %)
<b>D</b>	110 (14,8 %)
<b>E</b>	557 (75,0 %)
<b>Insgesamt</b>	743 (n = 5 fehlende Werte)

Tabelle 19: Mittelwerte der Labordiagnostik (präoperative LDH- und CRP-Konzentration im Blutserum, Ki-67-Proliferationsrate)

	Patienten ohne neurologisches Defizit bei der Erstvorstellung	Patienten mit neurologischem Defizit bei der Erstvorstellung	Insgesamt
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
<b>Präoperativer LDH-Wert (in U/l)</b>	534,2 ± 971,6	512,4 ± 393,4	529,3 ± 874
<b>Präoperativer CRP-Wert (in mg/dl)</b>	58,9 ± 196,7	60,3 ± 87,7	59,4 ± 169
<b>Ki67-Proliferationsrate des Primärtumors (in %)</b>	37 ± 27	44 ± 33	38 ± 29
<b>Ki67-Proliferationsrate der Wirbelsäulenmetastase (in %)</b>	29 ± 23	32 ± 25	31 ± 24

### 3.3.3 Labordiagnostik

Hinsichtlich der Labordiagnostik ließ sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne neurologisches Defizit feststellen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 20: Patientenfälle mit einem CRP-Wert von  $\leq$  und  $>$  20 mg/dl

	Anzahl an Fällen
<b>CRP <math>\leq</math> 20 mg/dl</b>	243 (49,3 %)
<b>CRP <math>&gt;</math> 20 mg/dl</b>	250 (50,7 %)
<b>Insgesamt</b>	493

In der vorliegenden Studie lag der präoperative CRP-Wert im Blutserum bei 49,3 % der Patienten bei  $\leq$  20 mg/dl. Bei den übrigen 50,7 % lag dieser Wert bei  $>$  20 mg/dl (siehe Tabelle 20).

Der Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration und dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits war nicht signifikant. Der p-Wert lag hier bei 0,989 (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Zusammenhang von CRP-Wert und dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits

	CRP $\leq$ 20 mg/l (in Fällen)	CRP $>$ 20 mg/l (in Fällen)	Insgesamt (in Fällen)	P- Wert
<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	166 (48,3 %)	178 (51,7 %)	344	0,989
<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	80 (48,2 %)	86 (51,8 %)	166	

<b>Insgesamt</b>	246	264	510	
------------------	-----	-----	-----	--

Der Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration und dem Karnofsky-Performance-Status war signifikant. Der p-Wert lag hier bei  $< 0,001$  (siehe Tabelle 22). Ein CRP-Wert  $> 20$  mg/l ist folglich überzufällig häufig mit einem Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$  vergesellschaftet.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem Karnofsky-Performance-Status

	<b>CRP <math>\leq 20</math> mg/l (in Fällen)</b>	<b>CRP <math>&gt; 20</math> mg/l (in Fällen)</b>	<b>Insgesamt (in Fällen)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Karnofsky- Performance-Status <math>\leq</math> 70</b>	42 (31,3 %)	92 (68,7 %)	134	$< 0,001$
<b>Karnofsky- Performance-Status <math>&gt;</math> 70</b>	201 (54,6 %)	167 (45,4 %)	368	
<b>Insgesamt</b>	243	259	502	

Eine erhöhte präoperative CRP-Blutserumkonzentration ließ sich vor allem bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen und Bronchialkarzinomen als Primärtumor nachweisen (CRP  $> 20$  mg/l, siehe Tabelle 23). Bei 66,7 % der Patienten mit einem Primärtumor im gastrointestinalen Bereich lag der präoperative CRP-Wert bei  $> 20$  mg/l. Auch bei den Patienten mit einem Bronchialkarzinom als Primärtumor wiesen etwa zwei Drittel einen erhöhten präoperativen CRP-Wert auf: Bei 64,3 % der Patienten mit einem Bronchialkarzinom als Primärtumor lag der präoperative CRP-Wert bei  $> 20$  mg/l.



Tabelle 23: Präoperative CRP-Konzentration im Blutserum je nach Primärtumorart

	<b>CRP <math>\leq</math> 20 mg/l (in Fällen)</b>	<b>CRP &gt; 20 mg/l (in Fällen)</b>	<b>Insgesamt (in Fällen)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Bronchialkarzinom</b>	45 (35,7 %)	81 (64,3 %)	126	< 0,001
<b>Myelom und Lymphom</b>	47 (67,1 %)	23 (32,9 %)	70	
<b>Prostatakarzinom</b>	27(52,9 %)	24 (47,1 %)	51	
<b>Mammakarzinom</b>	43 (60,6 %)	28 (39,4 %)	71	
<b>Gastrointestinales Karzinom</b>	16 (33,3 %)	32 (66,7 %)	48	
<b>Andere Karzinome und CUP</b>	68 (47,2 %)	76 (52,8 %)	144	
<b>Insgesamt</b>	246 (48,2 %)	264 (51,8 %)	510 (n = 238 fehlende Werte)	

Das mittlere Überleben der Patienten mit einem CRP-Wert von  $\leq 20$  mg/dl bei der Erstdiagnose der spinalen Metastase lag bei 39,6 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 33,9 bis 45,3 Monaten (siehe Tabelle 24). Das mittlere Überleben der Patienten mit einem CRP-Wert von  $> 20$ mg/dl lag bei 23,4 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 18,2 bis 28,5 Monaten.

Mithilfe des Log-Rank-Tests wurden die Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit vom CRP-Wert miteinander verglichen. Die Patienten mit einem CRP-Wert von  $> 20$  mg/dl bei der Erstdiagnose der spinalen Metastase wiesen ein signifikant kürzeres Überleben als die Patienten mit einem CRP-Wert von  $\leq 20$  mg/dl auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests lag diesbezüglich bei  $< 0,001$  (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Mittleres Überleben in Monaten in Abhängigkeit vom CRP-Wert

	Mittleres Überleben in Monaten	95%-Konfidenzintervall in Monaten		P-Wert (Log-Rank-Test)
<b>CRP <math>\leq</math> 20 mg/dl (243 Fälle, 49,3 %)</b>	39,6	33,9	45,3	<0,001
<b>CRP <math>&gt;</math> 20 mg/dl (250 Fälle, 50,7 %)</b>	23,4	18,2	28,5	

Auf der Kaplan-Meier-Überlebenskurve hatten die Patienten mit einem CRP-Wert  $\leq$  20mg/dl insgesamt eine höhere Überlebensrate als Patienten mit einem CRP-Wert  $>$  20mg/dl (siehe Abbildung 4). Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

### 3.4 Spinale Metastasen

#### 3.4.1 Höhenlokalisation

Von den insgesamt 748 untersuchten Patienten waren 236 von Metastasen im zervikalen Bereich, 581 im thorakalen, 440 im lumbalen und 192 im sakralen Bereich betroffen (siehe Tabelle 25). Folglich betrafen die spinalen Metastasen im vorliegenden Patientengut am häufigsten den thorakalen Abschnitt (40,1 %), gefolgt vom lumbalen (30,4 %), zervikalen (16,3 %) und sakralen Abschnitt (13,2 %).

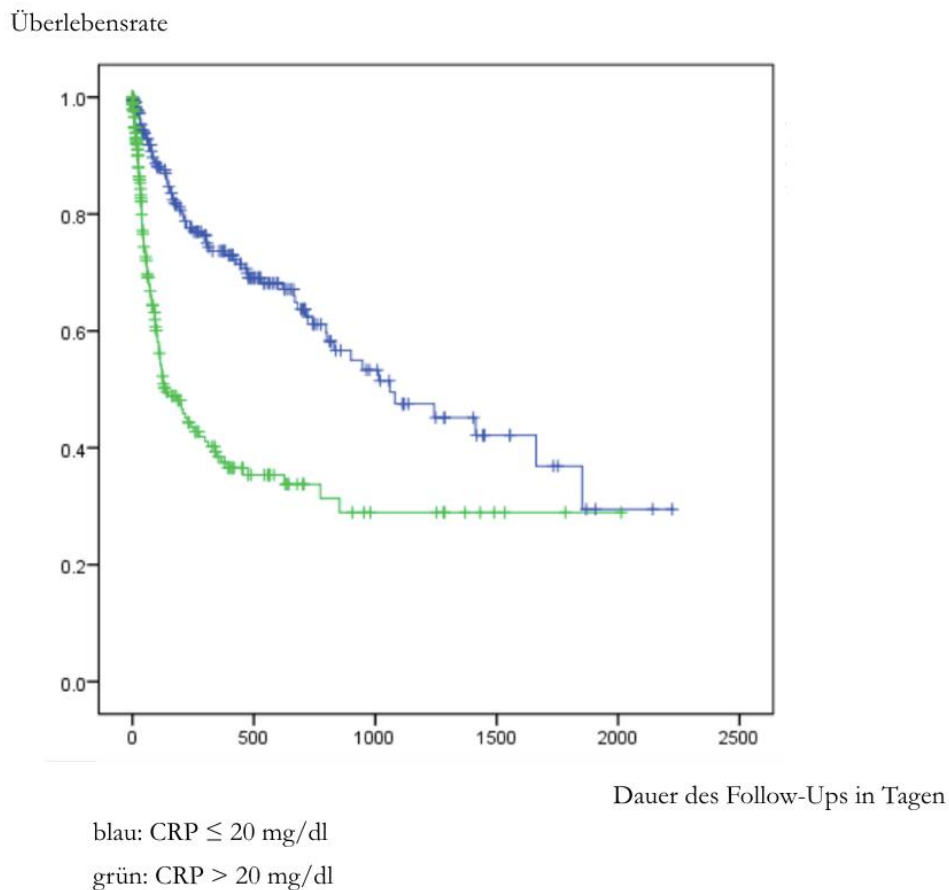


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Lag ein Bronchialkarzinom als Primärtumor vor, betrafen die Metastasen am häufigsten den thorakalen Abschnitt (41,8 %). Am zweithäufigsten war der lumbale Abschnitt mit 30,1 % betroffen. Danach folgten der sakrale (15,5 %) und zervikale Abschnitt (12,6 %).

Bei metastasierten Myelomen und Lymphomen lagen 39,5 % der spinalen Metastasen thorakal, 29,5 % lumbal, 19,5 % zervikal und 11,5 % sakral.

Bei den Patienten mit Prostatakarzinom betrafen 35,9 % der Wirbelsäulenmetastasen den thorakalen, 33,9 % den lumbalen, 16,9 % den zervikalen und 13,3 % den sakralen Bereich.

Bei den Patienten mit Mammakarzinom betrafen 40,5 % der Wirbelsäulenmetastasen den thorakalen, 27,7 % den lumbalen, 19,0 % den zervikalen und 12,8 % den sakralen Abschnitt.

Bei den Patienten mit Karzinomen im gastrointestinalen Bereich betrafen 40,6 % der Wirbelsäulenmetastasen den thorakalen, 27,9 % den lumbalen, 18,0 % den zervikalen und 13,5 % den sakralen Abschnitt.

Bei den Patienten mit anderen Karzinomen und CUP betrafen 41,0 % der Wirbelsäulenmetastasen den thorakalen, 31,6 % den lumbalen, 14,9 % den zervikalen und 12,5 % den sakralen Abschnitt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Art des Primärtumors und Höhenlokalisierung der verursachten Metastasen (zervikal, thorakal, lumbal und sakral) in absoluten Patientenzahlen und in Prozent

	<b>Zervikal</b>	<b>Thorakal</b>	<b>Lumbal</b>	<b>Sakral</b>	<b>Insgesamt</b>
<b>Bronchialkarzinom</b>	39 (12,6 %)	129 (41,8 %)	93 (30,1 %)	48 (15,5 %)	309
<b>Myelome und Lymphome</b>	41 (19,5 %)	83 (39,5 %)	62 (29,5 %)	24 (11,5 %)	210
<b>Prostatakarzinom</b>	33 (16,9 %)	70 (35,9 %)	66 (33,9 %)	26 (13,3 %)	195
<b>Mammakarzinom</b>	46 (19 %)	98 (40,5 %)	67 (27,7 %)	31 (12,8 %)	242
<b>Colon- und Ösophaguskarzinom</b>	20 (18 %)	45 (40,6 %)	31 (27,9 %)	15 (13,5 %)	111
<b>Andere und CUP</b>	57 (14,9 %)	157 (41 %)	121 (31,6 %)	48 (12,5 %)	383
<b>Insgesamt</b>	236 (16,3 %)	582 (40,1 %)	440 (30,4 %)	192 (13,2 %)	1450
<b>P-Wert</b>	<b>0,006</b>	<b>0,121</b>	<b>0,007</b>	<b>0,475</b>	

### 3.4.2 Anzahl der spinalen Metastasen

Insgesamt 21 % der Patienten der vorliegenden Studie waren von einer solitären spinalen Metastase betroffen. Ein Anteil von 79 % wies  $\geq 2$  spinale Metastasen auf (siehe Tabelle 26).



Tabelle 26: Anzahl der spinalen Metastasen pro Patienten

	<b>Häufigkeit in Fällen</b>
<b>Einzelne spinale Metastase</b>	157 (21 %)
<b>Multiple spinale Metastasen (<math>\geq 2</math>)</b>	591 (79 %)
<b>Insgesamt</b>	748

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Höhenlokalisierung der spinalen Metastasierung und dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits waren die Unterschiede in den Gruppen mit zervikalen ( $p = 0,934$ ), thorakalen ( $p = 0,404$ ) und sakralen ( $p = 0,989$ ) Metastasen nicht signifikant (siehe Tabelle 27).

Patienten mit lumbalen Metastasen waren signifikant weniger häufig von einem neurologischen Defizit betroffen. Der  $p$ -Wert lag hierbei bei 0,002. Insgesamt war bei 438 (59 %) der 742 Patienten die Lumbalwirbelsäule metastatisch befallen. Von diesen 438 Patienten hatten 115 Patienten (26,3 %) ein neurologisches Defizit zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen, während 323 Patienten (73,7 %) zu diesem Zeitpunkt kein neurologisches Defizit aufwiesen (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Höhenlokalisierung der Metastase und Vorhandensein eines neurologischen Defizits

		<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>P- Wert</b>
<b>Zervikale Metastasen</b>	nicht vorhanden	351 (69,4 %)	155 (30,6 %)	506	0,934
	vorhanden	163 (69 %)	73 (31 %)	236	
<b>Thorakale Metastasen</b>	nicht vorhanden	119 (73 %)	44 (27 %)	163	0,404
	vorhanden	395 (68,2 %)	184 (31,8 %)	579	
<b>Lumbale Metastasen</b>	nicht vorhanden	191 (62,8 %)	113 (37,2 %)	304	0,002
	vorhanden	323 (73,7 %)	115 (26,3 %)	438	
<b>Sakrale Metastasen</b>	nicht vorhanden	380 (69,2 %)	169 (30,8 %)	549	0,989
	vorhanden	133 (69,3 %)	59 (30,7 %)	192	
<b>Insgesamt</b>		1014 (70,2 %)	431 (29,8 %)	1445	

### 3.4.3 Pathologische Frakturen

Bei 40,9 % der untersuchten Patienten fanden sich pathologische Frakturen an Wirbelkörpern. Die übrigen 59,1 % wiesen keine pathologischen Frakturen auf (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Vorhandensein pathologischer Frakturen an Wirbelsäulensegmenten

	Häufigkeit in Fällen
<b>Keine pathologischen spinalen Frakturen vorhanden</b>	440 (59,1 %)
<b>Pathologische spinale Frakturen vorhanden</b>	305 (40,9 %)
<b>Insgesamt</b>	745 (n = 4 fehlende Werte)

#### 3.4.4 Operation der spinalen Filiae

Bei 54 % der Patienten der untersuchten Patientenkohorte wurde eine Operation an den Wirbelsäulenmetastasen durchgeführt. Bei den verbleibenden 46 % wurde keine Operation vorgenommen (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Anteil der Patienten mit chirurgischer Intervention der Wirbelsäulenmetastasen

	Häufigkeit in Fällen
<b>Chirurgische Intervention durchgeführt</b>	398 (54 %)
<b>Keine chirurgische Intervention durchgeführt</b>	339 (46 %)
<b>Insgesamt</b>	737 (n = 11 fehlende Werte)

### 3.5 Hypothesenbezogene Datenanalyse

Zur Patientengruppe A wurden die Fälle gezählt, bei denen der Primärtumor, der die Wirbelsäulenmetastasen verursacht hat, zum Zeitpunkt deren Diagnose bereits bekannt war. Diese Gruppe bestand aus 544 Patienten, also 73,7 % der gesamten Patientenzahl. Die

Patientengruppe B stellte die Gruppe der Patienten dar, in der der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen noch nicht bekannt war. Hierzu zählten 194 Patientenfälle, also 26,3 % der gesamten Patientenkohorte (siehe Tabelle 30).

Insgesamt 69,1 % der gesamten Patientenkohorte litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen nicht unter neurologischen Einschränkungen. Bei 30,9 % der Patienten war zu diesem Zeitpunkt ein neurologisches Defizit vorhanden (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Kreuztabelle zum Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen in Abhängigkeit von der Vorbekanntheit des Primärtumors

	<b>Gruppe A: Vorbekannter Primärtumor</b>	<b>Gruppe B: Nicht vorbekannter Primärtumor</b>	<b>Insgesamt (in Fällen)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	396	114	510 (69,1 %)	< 0,001
<b>Neurologisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	148	80	228 (30,9 %)	
<b>Insgesamt (in Fällen)</b>	544	194	738 (100 %) (n = 10 fehlende Werte)	
<b>In %</b>	73,7 %	26,3 %		

Tabelle 31: Kreuztabelle zum Vorhandensein eines motorischen Defizits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen in Abhängigkeit der Vorbekanntheit des Primärtumors

	<b>Nicht vorbekannter Primärtumor</b>	<b>Vorbekannter Primärtumor</b>	<b>Insgesamt in Fällen</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Kein motorisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	129	420	549 (75,1 %)	0,003
<b>Motorisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	63	119	182 (24,9 %)	
<b>Insgesamt (in Fällen)</b>	192	539	731 (100 %) (n = 17 fehlende Werte)	
<b>In %</b>	26,3 %	73,7 %	100 %	

Von der gesamten Patientenkohorte litten 75,1 % zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen nicht unter motorischen Einschränkungen (siehe Tabelle 31). Bei 24,9 % der Patienten war zu diesem Zeitpunkt ein motorisches Defizit vorhanden. Ein KG von 0 bis 4 wurde nach dem System des British Medical Research Council als motorisches Defizit gezählt. Der KG 5 steht für eine intakte motorische Funktion.

Bei den Patienten mit einem vorbekannten Myelom oder Lymphom als Primärtumor war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor. Der p-Wert lag hier bei 0,025 (siehe Tabelle 32).

Auch in der Gruppe der Patienten mit anderen Karzinomen und CUP war der Effekt ausgeprägt. Bei den Patienten mit einem vorbekannten Primärtumor war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem p-Wert von  $< 0,001$  signifikant (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen unterschieden nach der Vorbekanntheit des Primärtumors

	<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b> (in Fällen und %)	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b> (in Fällen und %)	<b>Insgesamt</b> (in Fällen und %)	<b>P-Wert</b>
<b>Bronchialkarzinom</b>	71 (67,6 %)	34 (32,4 %)	105	0,727
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	37 (64,9 %)	20 (35,1 %)	57	
<b>Myelom und Lymphom</b>	40 (75,5 %)	13 (24,5 %)	53	0,025
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	26 (54,2 %)	22 (45,8 %)	48	
<b>Prostatakarzinom</b>	43 (60,6 %)	28 (39,4 %)	71	0,947
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	8 (61,5 %)	5 (38,5 %)	13	
<b>Mammakarzinom</b>	79 (81,4 %)	18 (18,6 %)	97	0,254
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)	15	
<b>Gastrointestinales Karzinom</b>	47 (78,3 %)	13 (21,7 %)	60	0,346
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	1 (50 %)	1 (50 %)	2	
<b>Andere Karzinome und CUP</b>	116 (73,4 %)	42 (26,6 %)	158	< 0,001
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	28 (47,5 %)	31 (52,5 %)	59	
<b>Insgesamt</b>	396 (72,8 %)	148 (27,2 %)	544	< 0,001
- vorbekannt				
- nicht vorbekannt	114 (58,8 %)	80 (41,2 %)	194	

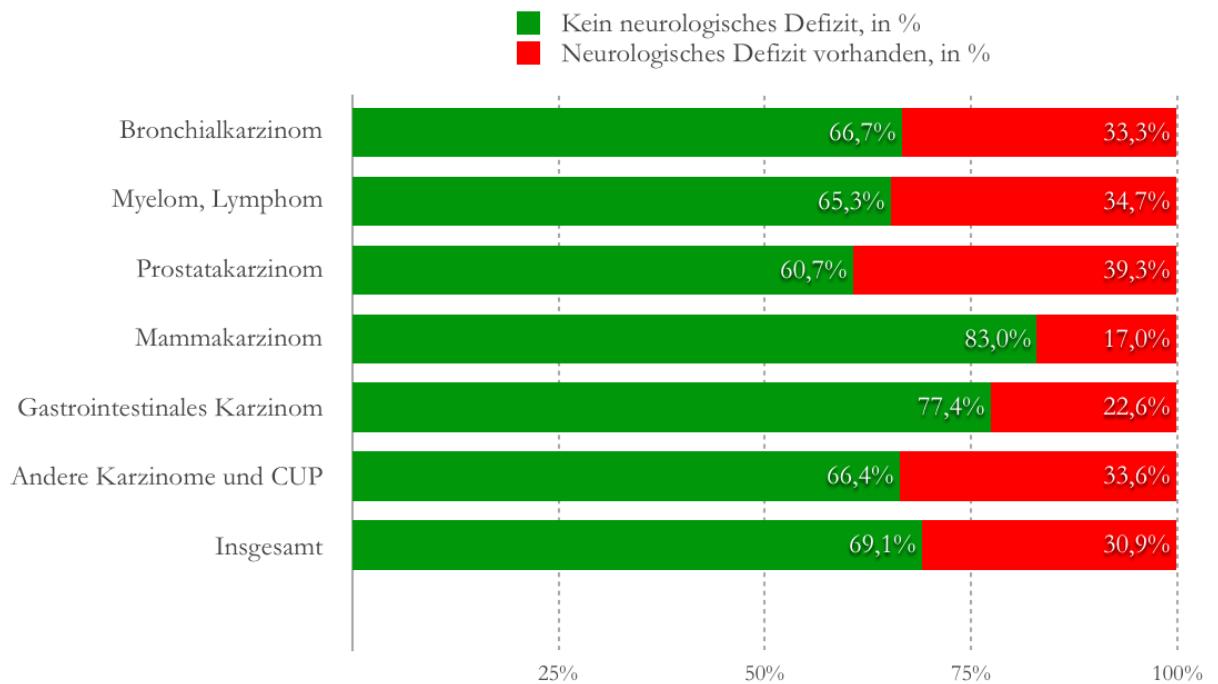


Abbildung 5: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen

In Gruppe A (Primärtumor vorbekannt) lag zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bei 27,2 % (148 Fällen) ein neurologisches Defizit vor. Bei den verbleibenden 72,8 % (396 Fällen) fanden sich zu diesem Zeitpunkt keine neurologischen Einschränkungen (siehe Abbildung 6).

In Gruppe B (Primärtumor nicht vorbekannt) war zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bei 41,2 % der Patienten (80 Fälle) ein neurologisches Defizit vorhanden. Die übrigen 58,8 % (114 Fälle) wiesen zu diesem Zeitpunkt keine neurologischen Einschränkungen auf (siehe Abbildung 6).

In Gruppe B (Primärtumor nicht vorbekannt) war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant höher als in Gruppe A (Primärtumor vorbekannt) ( $p$ -Wert < 0,001, siehe Tabelle 32).

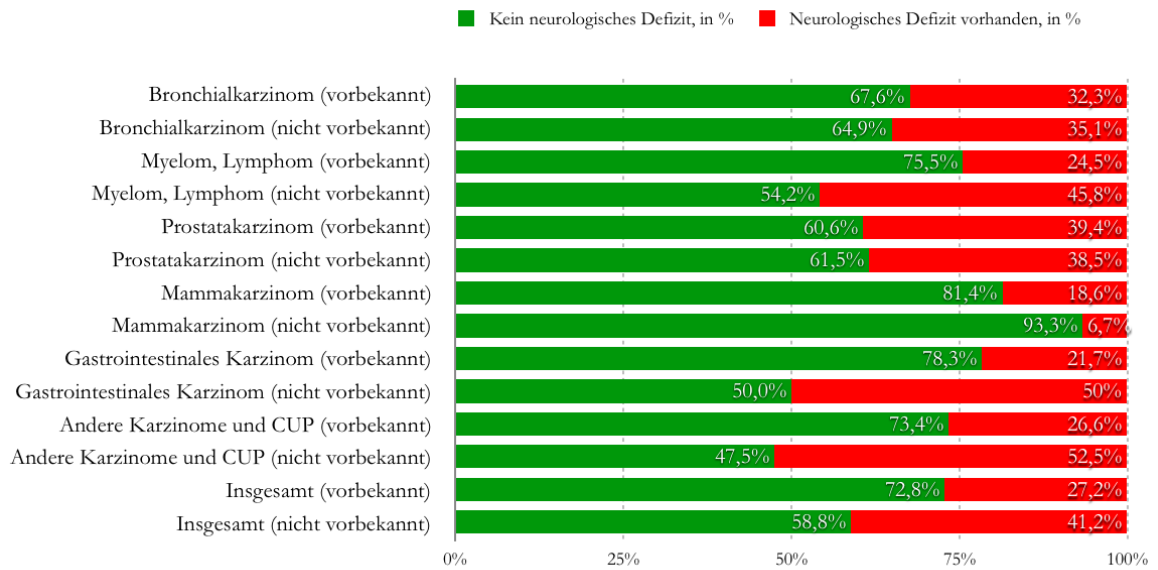


Abbildung 6: Vorhandensein eines neurologischen Defizits in den verschiedenen Primärtumorgruppen, unterschieden nach der Vorbekanntheit des Primärtumors

Bei den Patienten mit Myelomen und Lymphomen war der Unterschied zwischen den nach der Vorbekanntheit des Primärtumors eingeteilten Gruppen mit einem p-Wert von 0,025 signifikant (siehe Tabelle 32). Der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit war bei den Patienten ohne ein vorbekanntes Myelom oder Lymphom signifikant höher als bei den Patienten, bei denen dieser Primärtumor bereits vorbekannt war (siehe Abbildung 6).

Auch in der Gruppe der Patienten mit anderen Karzinomen und CUP war der Effekt ausgeprägt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit einem p-Wert von  $< 0,001$  signifikant (siehe Tabelle 32). Der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit war bei den Patienten mit einem vorbekanntem Primärtumor signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekanntem Primärtumor (siehe Abbildung 6).



## 3.6 Prognose-Scores

### 3.6.1 Tomita-Score

Der Tomita-Score lag im Durchschnitt bei  $6,2 \pm 1,6$  Punkten.

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des Tomita-Scores

	<b>Häufigkeit in Fällen</b>
<b>2</b>	3 (0,4 %)
<b>3</b>	37 (5 %)
<b>4</b>	40 (5,4 %)
<b>5</b>	205 (27,7 %)
<b>6</b>	169 (22,9 %)
<b>7</b>	30 (4,1 %)
<b>8</b>	238 (32,2 %)
<b>9</b>	4 (0,5 %)
<b>10</b>	13 (1,8 %)
<b>Insgesamt</b>	739 (n = 9 fehlende Werte)

Tabelle 34: Höhe des Punktwerts des Tomita-Scores und Vorhandensein eines neurologischen Defizits

	<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Insgesamt</b>
<b>2</b>	2	1	3 (0,4 %)
<b>3</b>	23	14	37 (5 %)
<b>4</b>	30	10	40 (5,4 %)
<b>5</b>	150	55	205 (27,7%)
<b>6</b>	110	59	169 (22,9 %)
<b>7</b>	21	9	30 (4 %)
<b>8</b>	166	72	238 (32,2 %)
<b>9</b>	3	1	4 (0,5 %)
<b>10</b>	8	5	13 (1,8 %)
<b>Insgesamt</b>	513	226	739 (n = 9 fehlende Werte)

Der Zusammenhang zwischen dem Punktwert des Tomita-Scores und dem Auftreten eines neurologischen Defizits war nicht signifikant. Der p-Wert lag bei 0,24 (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Höhe des Tomita-Scores in den Gruppen mit einem neurologischen und ohne ein neurologisches Defizit

	<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Tomita-Score <math>\leq 5</math></b>	205 (71,9 %)	80 (28,1 %)	285	0,24
<b>Tomita-Score <math>&gt; 5</math></b>	308 (67,8 %)	146 (32,2 %)	454	
<b>Insgesamt</b>	513	226	739 (n = 9 fehlende Werte)	

### 3.6.2 Modifizierter Tokuhashi-Score

Der modifizierte Tokuhashi-Score lag durchschnittlich bei  $8,2 \pm 2,5$  Punkten. Die Verteilung der Punktwerte ist in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Häufigkeit der Punktwerte des modifizierten Tokuhashi-Scores

	<b>Häufigkeit in Fällen</b>
<b>2</b>	2 (0,3 %)
<b>3</b>	12 (1,6 %)
<b>4</b>	24 (3,2 %)
<b>5</b>	55 (7,4 %)
<b>6</b>	116 (15,7 %)
<b>7</b>	147 (19,9 %)
<b>8</b>	68 (9,2 %)
<b>9</b>	51 (6,9 %)
<b>10</b>	81 (11 %)
<b>11</b>	81 (11 %)
<b>12</b>	88 (11,9 %)
<b>13</b>	14 (1,9 %)
<b>Insgesamt</b>	739 (n = 9 fehlende Werte)

In Tabelle 37 ist die Häufigkeit der Punktwerte des modifizierten Tokuhashi-Scores in den Gruppen mit einem neurologischen und ohne ein neurologisches Defizit dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen dem Punktwert des modifizierten Tokuhashi-Scores und dem Auftreten eines neurologischen Defizits war signifikant. Der p-Wert lag hier bei 0,009.

Tabelle 37: Häufigkeit der Punktwerte des modifizierten Tokuhashi-Scores in den Gruppen mit neurologischem und ohne neurologisches Defizit

	<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden</b>
<b>2</b>	0 (0 %)	2 (0,9 %)
<b>3</b>	4 (0,8 %)	8 (3,5 %)
<b>4</b>	14 (2,7 %)	10 (4,4 %)
<b>5</b>	36 (7,1 %)	19 (8,4 %)
<b>6</b>	71 (13,9 %)	44 (19,5 %)
<b>7</b>	109 (21,3 %)	37 (16,4 %)
<b>8</b>	47 (9,2 %)	20 (8,8 %)
<b>9</b>	32 (6,3 %)	19 (8,4 %)
<b>10</b>	63 (12,4 %)	18 (8,0 %)
<b>11</b>	56 (11,0 %)	25 (11,1 %)
<b>12</b>	67 (13,1 %)	21 (9,3 %)
<b>13</b>	11 (2,2 %)	3 (1,3 %)
<b>Insgesamt</b>	510	226

Insgesamt wiesen 424 Patienten (57,4 %) einen modifizierten Tokuhashi-Score von  $\leq 8$  auf. Bei den übrigen 315 Patienten (42,6 %) lag der Score bei  $> 8$  (siehe Tabelle 38).

Je geringer der Punktwert des Tokuhashi-Scores war, desto ungünstiger war die Prognose. Bei den Fällen mit einem Tokuhashi-Score  $\leq 8$  waren 140 Patienten (33,0 %) von einem neurologischen Defizit betroffen. Insgesamt 284 Fälle (67,0 %) hatten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen keine neurologischen Einschränkungen. Der p-Wert lag hier

bei 0,095. Demzufolge zeigte sich ein Trend zur Assoziation zwischen dem Punktwert des Tokuhashi-Scores und dem neurologischen Aufnahmestatus.

Tabelle 38: Höhe des modifizierten Tokuhashi-Scores in den Gruppen mit neurologischem und ohne neurologisches Defizit

	<b>Kein neurologisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	<b>Neurologisches Defizit vorhanden (in Fällen)</b>	<b>Insgesamt (in Fällen)</b>
<b>Tokuhashi-Score <math>\leq</math> 8</b>	284 (67,0 %)	140 (33,0 %)	424
<b>Tokuhashi-Score <math>&gt;</math> 8</b>	229 (72,7 %)	86 (27,3 %)	315
<b>Insgesamt</b>	513	226	739 (n = 9 fehlende Werte)

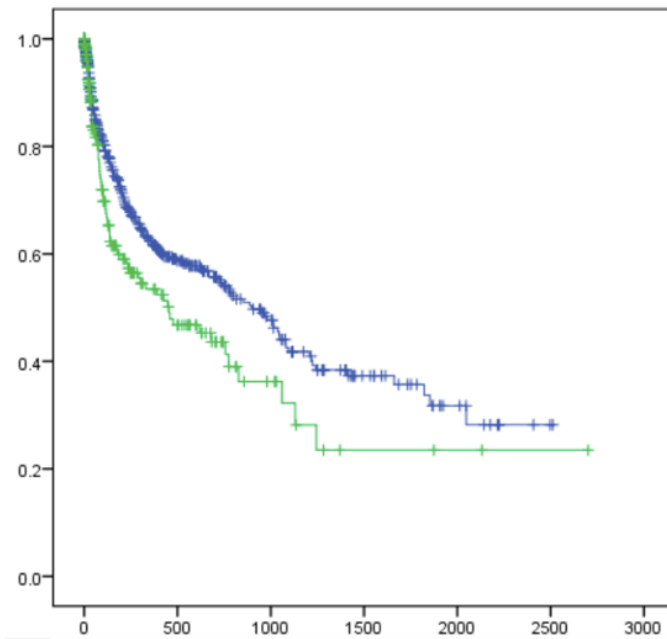
## 3.7 Überleben

### 3.7.1 Überlebensrate

In Abbildung 7 ist die Überlebensrate von Patienten mit einem neurologischen und ohne ein neurologisches Defizit dargestellt. Auf der x-Achse ist die gesamte Dauer des Follow-ups in Tagen aufgetragen. Insgesamt ist zu erkennen, dass die Überlebensrate der Patienten ohne ein neurologisches Defizit insgesamt höher ist als die der Patienten mit einem neurologischen Defizit.

Das mittlere Überleben der Patienten ohne ein neurologisches Defizit lag bei 37,7 Monaten mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 33,4 bis 42 Monaten. Das mittlere Überleben der Patienten mit einem neurologischen Defizit lag bei 30,7 Monaten mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 22,1 bis 39,4 Monaten.

## Überlebensrate



Zeit ab Erstdiagnose der spinalen Metastasen in Tagen

blau: kein neurologisches Defizit bei Erstdiagnose der spinalen Metastasen vorhanden

grün: neurologisches Defizit bei Erstdiagnose der spinalen Metastasen vorhanden

Abbildung 7: Dauer des Follow-ups in Tagen

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen neurologisch eingeschränkt waren, wiesen folglich ein signifikant kürzeres Überleben auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests lag bei 0,011.

Tabelle 39: Überlebensrate von unter und über einem Jahr

		Überleben ≤ 1 Jahr	Überleben > 1 Jahr	Insgesamt	P-Wert
		in Fällen	in Fällen	in Fällen	
<b>Alter</b>	≤ 65 Jahre	122 (44,4 %)	153 (55,6 %)	275	0,128
	> 65 Jahre	91 (51,7 %)	85 (48,3 %)	176	
<b>Vorhandensein eines neurologischen Defizits bei der Erstdiagnose</b>	kein neurologisches Defizit vorhanden	145 (43,8 %)	186 (56,2 %)	331	0,016
	neurologisches Defizit vorhanden	68 (56,6 %)	52 (43,3 %)	120	
<b>Tomita-Score</b>	≤ 5	51 (31,1 %)	113 (68,9 %)	164	<0,001
	> 5	160 (56,5 %)	123 (43,5 %)	283	
<b>Tokuhashi-Score</b>	≤ 8	152 (58,5 %)	108 (41,5 %)	260	<0,001
	> 8	59 (31,6 %)	128 (68,4 %)	187	
<b>Charlson-Index für Komorbiditäten</b>	≤ 9	105 (44,9 %)	129 (55,1 %)	234	0,153
	> 9	100 (51,8 %)	93 (48,2 %)	193	
<b>Art des Primärtumors</b>	Bronchialkarzinom	80 (71,4 %)	32 (28,6 %)	112	



<b>Zervikale Metastasen</b>	Myelom und Lymphom	14 (19,4 %)	58 (80,6 %)	72	<0,001
	Prostatakarzinom	9 (23,7 %)	29 (76,3 %)	38	
	Mammakarzinom	18 (24 %)	57 (76 %)	75	0,078
	Gastrointestinales Karzinom	25 (67,6 %)	12 (32,4 %)	37	
	Andere und CUP	67 (57,3 %)	50 (42,7 %)	117	
nicht vorhanden	154 (50,2 %)	153 (49,8)	307	0,649	
vorhanden	59 (41,3 %)	84 (58,7 %)	143		
nicht vorhanden	43 (45,3 %)	52 (54,7 %)	95		
<b>Thorakale Metastasen</b>	vorhanden	170 (47,9 %)	185 (52,1 %)	355	0,387
	nicht vorhanden	89 (49,7 %)	90 (50,3 %)	179	
<b>Lumbale Metastasen</b>	vorhanden	123 (45,6 %)	147 (54,4 %)	270	0,84
	nicht vorhanden	153 (47,5 %)	169 (52,5 %)	322	
<b>Sakrale Metastasen</b>	vorhanden	59 (46,5 %)	68 (53,5 %)	127	0,84
	nicht vorhanden	153 (47,5 %)	169 (52,5 %)	322	

Zwischen dem Patientenalter und dem Ein-Jahres-Überleben bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,128$ ) (siehe Tabelle 39).

Das Ein-Jahres-Überleben war mit dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits signifikant assoziiert ( $p = 0,016$ ).

Zudem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und einem Tomita-Score über 5 ( $p < 0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und einem modifizierten Tokuhashi-Score von über 8 war ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ).

Hingegen war der Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und dem Charlson-Index für Komorbiditäten nicht signifikant ( $p = 0,153$ ).

Weiterhin ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und der Art des Primärtumors ( $p < 0,001$ ).

Aus der Assoziation zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und dem Vorhandensein zervikaler Metastasen resultierte ein Trend zur Signifikanz ( $p = 0,078$ ). Patienten mit zervikalen Metastasen wiesen häufiger ein Überleben von über einem Jahr auf.

Des Weiteren war der Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und dem Vorhandensein von Metastasen im thorakalen ( $p = 0,649$ ), lumbalen ( $p = 0,387$ ) und sakralen ( $p = 0,84$ ) Bereich nicht signifikant (siehe Tabelle 39).

### **3.7.2 Multivariate Analyse: Ein-Jahres-Überleben**

Nach der multivariaten Betrachtung zeigte sich, dass das Ein-Jahres-Überleben signifikant durch einen erhöhten CRP-Wert vorhergesagt werden kann (siehe Tabelle 40). Bei der zervikalen Lokalisation der Läsion besteht ein Trend zur Signifikanz ( $p$ -Wert = 0,09). Der Charlson-Index für Komorbiditäten, das Alter und das Vorhandensein eines neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen waren nach der multivariaten Korrektur nicht mehr signifikant, während sie bei einer univariaten Betrachtung zunächst als mögliche Prädiktoren erschienen.

Tabelle 40: Multivariate Analyse des Ein-Jahres-Überlebens

	<b>P-Wert</b>
<b>Vorhandensein eines neurologischen Defizits</b>	0,573
<b>Vorhandensein zervikaler Metastasen</b>	0,09
<b>Alter &gt; 65 Jahre</b>	0,216
<b>Charlson-Comorbidity-Index &gt; 9</b>	0,229
<b>CRP-Wert &gt; 20mg/dl</b>	< 0,001

## 4 Diskussion

Etwa 10 % der Krebspatienten sind im Laufe ihrer Erkrankung von spinalen Metastasen betroffen (Prasad und Schiff 2005; Greenlee et al. 2000). Zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen kann der zugehörige Primärtumor bereits vorbekannt sein. Zudem ist es möglich, dass die Symptomatik der spinalen Metastasen zur Erstdiagnose eines Tumors führt. Nach Literaturangaben war bei 77 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae der entsprechende Primärtumor bereits vorbekannt. Bei 23 % der Patienten war der Primärtumor zuvor noch nicht bekannt und wurde erst anhand der spinalen Filiae diagnostiziert (Levack et al. 2002). Ein weiterer Parameter in der Einschätzung der Patienten ist das Auftreten eines neurologischen Defizits durch die metastasenbedingte Kompression des Rückenmarks. Hierbei stellt sich die Frage, ob eine positive Krebsanamnese die Wahrscheinlichkeit eines neurologischen Defizits beeinflusst. Diese Fragestellung wurde in der Literatur nicht ausreichend beleuchtet, was uns Anlass dazu gegeben hat, eine Studie zu diesem Thema durchzuführen.

Die Haupteckdaten aus unserer Analyse besteht darin, dass unter den Patienten mit einem vorbekannten Tumor weniger Patienten ein neurologisches Defizit aufwiesen als unter den Patienten ohne einen vorbekannten Tumor. Ferner war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit mit vorbekannten Myelomen und Lymphomen signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor. Auch in der Gruppe der Patienten mit anderen Karzinomen und CUP fand sich hierbei ein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des Überlebens ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Zudem fanden wir heraus, dass die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen neurologisch eingeschränkt waren, ein signifikant kürzeres Überleben aufwiesen. Im Folgenden werden die gewonnenen Erkenntnisse mit der aktuellen Literatur kontextualisiert:

### 4.1 Epidemiologie und Anamnese

#### 4.1.1 Patientenzahl, Alter und Geschlecht (Baseline-Charakteristika)

In unserer Kohorte waren knapp 40 % der Patienten weiblich. Diese Größenordnung deckt sich mit den Literaturangaben, denn in einer Untersuchung von 173 Patienten von Switlyk et al. (2015) waren beispielsweise 44 % der Patienten weiblich.

Das mittlere Alter der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorte lag bei etwa 64 Jahren, was den Ergebnissen der Literatur ähnelt. In der Untersuchung von Switlyk et al. (2015) waren je 50 % der Patienten  $\leq 65$  Jahre und 50 %  $> 65$  Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie von Patchell et al. (2005) lag bei 60 Jahren. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise mit der unterschiedlichen Verteilung von Primärtumoren in der europäischen gegenüber der US-amerikanischen Bevölkerung erklärt werden.

#### **4.1.2 BMI und Charlson-Index für Komorbiditäten**

In der vorliegenden Patientenkohorte lag der altersadjustierte Charlson-Index für Komorbiditäten im Mittel bei  $9,8 \pm 3,3$ . Bei 55,8 % der Patienten lag dieser Index bei  $\leq 9$  und bei 44,2 % bei  $> 9$ . Je mehr Komorbiditäten vorhanden sind, desto höher ist der Wert des Charlson-Index.

Die Annahme einer hohen Grundmorbidität wird sowohl in der hier untersuchten als auch in vergleichbaren Kohorten bestätigt. In einer Studie mit 142 Patienten mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression hatten 76 % mindestens eine Vorerkrankung (Fehlings et al. 2015).

#### **4.1.3 Karnofsky-Performance-Status**

Knapp drei von vier Patienten in der untersuchten Kohorte hatten bei der Diagnosestellung einer Wirbelsäulenmetastase mit einem KPS von  $> 70$  noch einen guten Allgemeinzustand. In einer Untersuchung von Switlyk et al. (2015) mit 173 Patienten hatten 40 % einen guten, 56 % einen moderaten und 4 % einen schlechten Karnofsky-Performance-Status, sodass bei unserer Kohorte entweder von einer früheren Diagnosestellung oder einer besseren Ausgangslage auszugehen ist. In der Studie von Quan et al. (2011), an der 118 Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen beteiligt waren, lag der präoperative Karnofsky-Performance-Status bei 17 % der Patienten bei 80 bis 100, bei 66 % bei 50 bis 70 und bei 17 % bei 10 bis 40, sodass die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte auch in dieser Hinsicht eine bessere Startkonstitution aufwies. Ähnlich ist die Konstellation hingegen in einer Studie von Wänman et al. (2017), in der eine metastatisch bedingte Rückenmarkskompression die initiale Manifestation einer malignen Grunderkrankung war. Insgesamt 73,9 % wiesen in dieser Studie einen präoperativen Karnofsky-Performance-Status von 80 bis 100 auf, 17,4 % von 70, 8,7 % von 50 bis 60 und 0 % von 0 bis 40.

## **4.2 Angaben zum Primärtumor**

### **4.2.1 Art des Primärtumors**

Knapp über ein Fünftel der Patienten der vorliegenden Studie litten an einem Bronchialkarzinom (NSCLC oder SCLC). Bei 15 % der Patienten war der Primärtumor ein Mammakarzinom, gefolgt von 14,2 % mit Myelomen und Lymphomen, 11,5 % mit einem Prostatakarzinom und 8,4 % mit einem Karzinom im gastrointestinalen Bereich. Ein Anteil von 29,1 % der Fälle war von sonstigen anderen Karzinomen oder einem CUP betroffen.

Diese Werte entsprechen damit annähernd der Vergleichsliteratur. Nach Literaturangaben werden 75 % der Wirbelsäulenmetastasen durch Mamma-, Bronchial-, Prostata-, Nierenzell- und Schilddrüsenkarzinome oder Lymphome und Myelome verursacht (Harrington 1986).

In den meisten Studien mit erwachsenen Patienten gehen je 15 bis 20 % der Fälle mit ESCC auf Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinome zurück (Prasad und Schiff 2005). Bei Erwachsenen werden folglich insgesamt etwa 60 % der Wirbelsäulenmetastasen von Mamma-, Lungen- oder Prostatakarzinomen verursacht (Aebi 2003). In je 5 bis 10 % der Fälle handelt es sich beim Primärtumor um Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome und Nierenkarzinome (Prasad und Schiff 2005).

### **4.2.2 Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasen**

Bei den Patienten mit einem vorbekannten Primärtumor lag die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasierung im Durchschnitt bei 37,4 Monaten  $\pm$  68,7 Monaten.

Bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor lag die Zeit zwischen der Diagnose der spinalen Metastasierung und des Primärtumors durchschnittlich bei 0,4 Monaten  $\pm$  0,7 Monaten.

Die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der spinalen Metastasierung unterscheidet sich je nach Art des Primärtumors (Togawa und Lewandrowski 2006). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kohorte bietet mit der Erkenntnis, dass eine spinale Metastasierung auch bei einem bekannten Primärtumor nach Jahren in zahlreichen Fällen verzögert und erst mit einem neurologischen Defizit diagnostiziert wird, eine bedeutende Basis für eine Verdichtung des Follow-up-Intervalls.

## 4.3 Präoperative Daten

### 4.3.1 Grund für die Erstvorstellung

Insgesamt 52,2 % der untersuchten Patienten litten zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen unter Rückenschmerzen. Die übrigen 47,8 % hatten zu diesem Zeitpunkt keine Rückenschmerzen. Die Literatur bestätigt, dass Schmerzen das häufigste initiale Symptom der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression sind und bei etwa 83 bis 95 % der Krebspatienten auftreten (Gabriel und Schiff 2004). In anderen Studien litten zwischen 83 % (Bach et al. 1990) und 96 % der Patienten unter Rückenschmerzen (Gilbert et al. 1978a). In einer Studie von Quan et al. (2011), an der 118 Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen beteiligt waren, hatten 96 % vor oder zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen ebenfalls Rückenschmerzen.

In der untersuchten Patientenkohorte fiel bei knapp unter einem Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae ein neurologisches Defizit auf. Quan et al. (2011) stellten in ihrem Kollektiv in 44 % der Fälle ein durch metastatisch bedingte Rückenmarkskompression verursachtes neurologisches Defizit fest (motorisch oder sensorisch). Insgesamt 23 % der Patienten litten präoperativ unter einer Paraparese oder einer Paraplegie (Quan et al. 2011). Westermann et al. (2019) ermittelten mit 40 % einen ähnlichen Wert.

Die Dauer der Symptome vor der Diagnosestellung ist ein bedeutender Indikator für die Versorgungsqualität. In der vorliegenden Patientenkohorte hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae seit durchschnittlich 40 Tagen Symptome (Rückenschmerzen und/oder neurologisches Defizit). Nach den Literaturangaben hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae seit durchschnittlich 56 Tagen Schmerzen (Prasad und Schiff 2005), was die Versorgungslandschaft im Einzugsgebiet der untersuchten Kohorte in einem vergleichsweise günstigen Lichte erscheinen lässt.

In der Studie von Schiff et al. (1997) lagen durchschnittlich 77 Tage zwischen den Erstsymptomen (Rückenschmerzen und/oder neurologisches Defizit) und der Diagnosestellung. In der Studie von Brice und McKissock (1965) waren bei 33,8 % der Patienten seit über einem Monat Symptome der spinalen Filiae vorhanden, bei 45,5 % seit unter einem Monat und bei 20,7 % seit wenigen Stunden.

### 4.3.2 Neurologischer Status

Ein Viertel aller Patienten der untersuchten Kohorte war bei der Vorstellung von einem motorischen Defizit betroffen. Mehr als die Hälfte der Patienten litten unter einem KG von  $\leq 3$ . Nach den Literaturangaben betreffen motorische Defizite zum Zeitpunkt der Diagnose der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression 60 bis 85 % der Patienten (Gabriel und Schiff 2004; Sørensen et al. 1994; Greenberg et al. 1980). In der Untersuchung von Levack et al. (2002) wiesen 84 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen ein motorisches Defizit auf. In unserer Studie lag der Anteil der Patienten mit einem motorischen Defizit zum Zeitpunkt der Diagnose der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression mit 24,6 % folglich deutlich niedriger. Dieser markante Unterschied lässt sich am ehesten durch eine mögliche verschiedenartige Zusammensetzung der Ausgangskohorten erklären. Ferner ist ein Selektions-Bias nicht auszuschließen.

Die Verteilung der sensorischen Defizite ist weniger homogen. In der vorliegenden Studie waren 17,8 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen von einem sensorischen Defizit betroffen, während die Werte in der Literatur höher lagen. Hier wurde u. a. angegeben, dass 51 bis 80 % zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen ein sensorisches Defizit aufwiesen (Kwok et al. 2006). In der Untersuchung von Levack et al. (2002) wurde bei 52 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen ein sensorisches Defizit festgestellt. Nach Spinazzé et al. (2015) zählen dazu 50 % der Patienten.

In der hier untersuchten Patientenkohorte waren 90,5 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae gehfähig, die übrigen 9,5 % waren nicht gehfähig. Die Angaben zur präoperativen Gehfähigkeit unterschieden sich in der Literatur erheblich voneinander. In der Studie von Quan et al. (2011) waren 78 % präoperativ gehfähig und 22 % nicht gehfähig. Bei Choi et al. (2016) lag der Anteil der präoperativ gehfähigen Patienten (selbstständig oder mit einem Gehstock) bei 56,5 %.

Bei Levack et al. (2002) waren 82 % der Patienten nicht oder nur mit Hilfe gehfähig. In der Studie von Patchell et al. (2005) waren 67,3 % prätherapeutisch gehfähig. Somit lag bei unserer Patientenkohorte analog zu den Performance-Indizes eine bessere Ausgangslage vor als in den meisten Vergleichskohorten.

In der vorliegenden Patientenkohorte waren 74,5 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen neurologisch intakt und wurden dem ASIA-Score E zugeteilt. Insgesamt 14,7 % erhielten einen ASIA-Score D, 8,2 % einen ASIA-Score C, 1,2 % einen ASIA-Score B und 0,8 % einen ASIA-Score A. In einer Untersuchung von Fehlings et al. (2015) mit 136 Patienten wiesen 48,5 % der Patienten präoperativ einen intakten neurologischen Status



mit einem ASIA-Score E auf. Demzufolge war der Anteil der neurologisch intakten Patienten hierbei geringer als in der Studie dieser Arbeit.

Bei Fehlings et al. zeigten weitere 35,3 % ein mildes neurologisches Defizit mit einem ASIA-Score D. Insgesamt 12,5 % hatten einen ASIA-Score C, 2,2 % einen ASIA-Score B und 1,5 einen ASIA-Score A (Fehlings et al. 2015).

In einer Studie von Nemejc et al. (2014) mit 81 Patienten mit thorakolumbalen Wirbelsäulenmetastasen wurde bei 50,6 % ein ASIA-Score E festgestellt, bei 31,0 % ein ASIA-Score D, bei 11,1 % ein ASIA-Score C, bei 9,8 % ein ASIA-Score B und bei 0 % ein ASIA-Score A.

In unserer Patientenkohorte wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen 74,5 % einen Frankel-Grade E auf, 14,6 % einen Frankel-Grade D, 8,2 % einen Frankel-Grade C, 1,2 % einen Frankel-Grade B und 0,8 % einen Frankel-Grade A.

In der Studie von Quan et al. (2011) mit 118 Patienten mit symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen zeigten sich ähnliche Werte. Hier ergab sich bei 67 % der Patienten ein Frankel-Grade E, bei 11 % ein Frankel-Grade D, bei 20 % ein Frankel-Grade C, bei 2 % ein Frankel-Grade B und bei 0 % ein Frankel-Grade A.

In einer Untersuchung von Hatrick et al. (2000) wurden 42 Patienten verglichen, deren spinale Metastasen operiert werden sollten. Präoperativ hatten 31 % einen Frankel-Grade E, 35,6 % einen Frankel-Grade D, 31 % einen Frankel-Grade C, 0 % einen Frankel-Grade B und 2,4 % einen Frankel-Grade A.

In der Studie von Choi et al. (2016) zeigte sich präoperativ bei 40,5 % der Patienten ein Frankel-Grade E, bei 35,2 % ein Frankel-Grade D, bei 19,6 % ein Frankel-Grade C, bei 3,3 % ein Frankel-Grade B und bei 1,4 % ein Frankel-Grade A.

In der Studie von Gasbarrini et al. (2016) wiesen präoperativ 55,5 % der 182 Patienten einen Frankel-Grade E, 24,7 % einen Frankel-Grade D, 13,7 % einen Frankel-Grade C, 5 % einen Frankel-Grade B und 1,1 % einen Frankel-Grade A auf.

In der Studie von Ma et al. (2017) wurden bei 3,8 % ein Frankel-Grade E, bei 32 % ein Frankel-Grade D, bei 43,2 % ein Frankel-Grade C, bei 14,3 % ein Frankel-Grade B und bei 6,6 % ein Frankel-Grade A festgestellt.

### **4.3.3 Labordiagnostik und Histopathologie**

Ein CRP-Wert  $> 20$  mg/l war in unserer Patientenkohorte überzufällig häufig mit einem Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$  vergesellschaftet. Ein erhöhter CRP-Wert ist ein

unspezifischer Parameter für Entzündungen, wobei ein Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$  für einen verringerten Allgemeinzustand steht. Dies lässt sich mit dem erhöhten CRP-Wert bei einer aktiven Systemerkrankung und einer daraus resultierenden Allgemeinzustandsverschlechterung erklären. Ein Zusammenhang mit dem neurologischen Status konnte anhand der Labordiagnostik in der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden.

## 4.4 Spinale Metastasen

### 4.4.1 Anzahl der metastatisch befallenen Wirbelsäulensegmente

In der hier untersuchten Patientenkohorte wurde bei 21 % der Patienten eine solitäre spinale Metastase diagnostiziert. In 79 % der Fälle waren multiple, also  $\geq 2$  Wirbelsäulenmetastasen zu finden.

In der Vergleichsliteratur ist der Anteil der Patienten mit multiplen Wirbelsäulenmetastasen geringer: Nach Spinazzé et al. (2005) sind in 25 bis 40 % der Fälle multiple spinale Metastasen vorhanden.

In anderen Studien wiesen 17 bis 30 % der Patienten multiple spinale Metastasen auf (Gabriel und Schiff 2004; Van der Sande et al. 1990). In einer Studie von Ma et al. (2017) mit 287 Patienten hatten 56,1 % eine solitäre und 43,9 % multiple Metastasen. In der Untersuchung von Hatrick et al. (2000) lag der Anteil der Patienten mit einer solitären Metastase bei 42,9 % und mit multiplen Wirbelsäulenmetastasen bei 57,1 %.

### 4.4.2 Höhenlokalisierung der Metastasierung

Insgesamt betrafen die spinalen Metastasen im vorliegenden Patientengut am häufigsten den thorakalen Abschnitt (40,1 %), gefolgt vom lumbalen (30,4 %), zervikalen (16,3 %) und sakralen Abschnitt (13,2 %).

Diese Ergebnisse ähneln der Vergleichsliteratur, in der entweder der thorakale oder der lumbale Bereich am häufigsten betroffen ist (Ulmar et al. 2007). In der Studie von Levack et al. (2002) waren über zwei Drittel der metastatisch befallenen Wirbelkörper im thorakalen Abschnitt zu finden. In anderen Studien war der thorakale Abschnitt in mehr als 70 % der Fälle, der lumbosakrale Abschnitt in 20 % und der zervikale in 10 % der Fälle betroffen (Rajer und Kovač 2008; Spinazzé et al. 2005).

Bei Yang et al. (2019) hatten 32,8 % der 580 Patienten thorakale, 25,2 % lumbale, 8,1 % zervikale und 6 % sakrale Metastasen. In anderen Studien sind die Filiae am häufigsten im lumbalen Bereich lokalisiert, weniger häufig im thorakalen und am seltensten im zervikalen

Bereich (20 %) (Jacobs und Perrin 2001). Bei Brown et al. (1999) war der lumbale Bereich am häufigsten betroffen (55 %), gefolgt vom thorakalen (32,5 %) und zervikalen (12,5 %) Bereich.

#### 4.4.3 Zusammenhang Primärtumor/Höhenlokalisierung der Metastase

Bei den Patienten mit Bronchialkarzinomen lagen die diagnostizierten Filiae hauptsächlich thorakal (41,8 %) oder lumbal (30,1 %). Weitere 15,5 % lagen sakral und 12,6 % zervikal. Dieses Ergebnis bestätigt die Literaturangaben, nach denen Bronchialkarzinome am häufigsten in den thorakalen Bereich metastasieren (Harrington 1986). Da der venöse Abfluss der Lunge über das linke Herz erfolgt, können sich Tumorzellen aus Bronchialkarzinomen im gesamten Skelett verbreiten.

Bei den Patienten mit Myelomen und Lymphomen waren 39,5 % der Wirbelsäulenmetastasen thorakal, 29,5 % lumbal, 19,5 % zervikal und 11,5 % sakral. In einer Studie von Yang et al. (2019) waren bei 40 % der Patienten dieser Primärtumorgruppe die spinalen Filiae lumbal lokalisiert, bei 37,1 % thorakal, bei 22,9 % transegmental und 0 % wiesen zervikale oder sakrale Metastasen auf.

Bei den Patienten mit Prostatakarzinomen ließen sich in unserer Patientenkohorte vor allem thorakale (35,9 %) und lumbale (33,9 %) Filiae finden, gefolgt von zervikalen (16,9 %) und sakralen (13,3 %) Metastasen. Laut der Literatur metastasieren Prostatakarzinome hauptsächlich in den lumbalen und sakralen Abschnitt und ins Becken (Harrington 1986). Der venöse Abfluss der Prostata erfolgt über den Beckenvenenplexus, der mit dem paravertebralen Batson-Venenplexus im unteren Teil der Wirbelsäule kommuniziert.

In der untersuchten Patientenkohorte waren die von Mammakarzinomen verursachten Wirbelsäulenmetastasen zu 40,5 % im thorakalen Abschnitt lokalisiert, zu 27,7 % im lumbalen, zu 19,0 % im zervikalen und zu 12,8 % im sakralen Abschnitt. Diese Resultate bestätigt die Angaben der Literatur, nach denen sich die von Mammakarzinomen abstammenden Wirbelsäulenmetastasen am häufigsten im thorakalen Abschnitt befinden (Harrington 1986). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die venöse Drainage der Mammae über die Vena azygos erfolgt, die mit dem paravertebralen Batson-Venenplexus im thorakalen Bereich kommuniziert.

Bei den Patienten mit gastrointestinalen Tumoren waren 40,6 % der Wirbelsäulenmetastasen thorakal, 27,9 % lumbal, 18,0 % zervikal und 13,5 % sakral.

In einer Studie von Yang et al. (2019) waren die spinalen Filiae bei 37,1 % der Patienten mit

gastrointestinalen Tumoren thorakal lokalisiert, bei 21 % lumbal, bei 11,3 % sakral, bei 8,1 % zervikal und bei 22,5 % transsegmental.

#### **4.4.4 Zusammenhang zwischen der Höhenlokalisation und dem neurologischen Defizit**

Im vorliegenden Patientengut wiesen 31 % der Patienten mit zervikalen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose ein neurologisches Defizit auf. Die übrigen 69 % hatten zu diesem Zeitpunkt kein neurologisches Defizit. Bei den Patienten mit thorakalen Metastasen waren 31,8 % von einem neurologischen Defizit betroffen, 68,2 % waren neurologisch intakt. Bei den Patienten mit lumbalen Metastasen litten 26,3 % zum Zeitpunkt der Diagnose an einem neurologischen Defizit, 73,7 % waren neurologisch intakt. Bei den Patienten mit sakralen Metastasen fand sich bei 30,7 % zum Zeitpunkt der Diagnose ein neurologisches Defizit, während 69,3 % neurologisch intakt waren.

In der Gruppe der Patienten mit einem neurologischen Defizit waren die meisten Patienten der untersuchten Kohorte von thorakalen Metastasen betroffen (42,7 %). Bei 26,7 % der Patienten mit einem neurologischen Defizit (115 Fälle) zeigten sich Metastasen im lumbalen Abschnitt. Insgesamt 16,9 % der Patienten (73 Fälle) mit einem neurologischen Defizit hatten Metastasen im zervikalen und 13,7 % (59 Fälle) im sakralen Abschnitt. Auch in einer Studie von Brihaye et al. (1988) mit 1585 untersuchten Patienten sind die meisten mit einem neurologischen Defizit von thorakal lokalisierten Filiae betroffen.

Bei den Patienten, die von lumbalen Metastasen betroffen waren, zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten eines neurologischen Defizits. Insgesamt war bei 438 (59 %) der 742 Patienten die Lumbalwirbelsäule metastatisch befallen. Von diesen 438 Patienten hatten 323 (73,7 %) zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Metastasen kein neurologisches Defizit. Die verbleibenden 115 Patienten (26,3 %) wiesen zu diesem Zeitpunkt ein neurologisches Defizit auf. Der p-Wert lag hier bei 0,002 und zeigt damit einen signifikanten Unterschied. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass das Rückenmark meist bereits auf Höhe L1 oder L2 endet, es kann jedoch auch bereits auf Höhe T12 oder erst auf L2 oder L3 enden. Dieser Größenunterschied zwischen der Wirbelsäule und dem Rückenmark entsteht durch das schnellere Wachstum der Wirbelsäule in der fetalen und postnatalen Entwicklung. Filiae im lumbalen Abschnitt können folglich nur noch einen geringeren Abschnitt des Rückenmarks komprimieren. Dadurch lässt sich erklären, dass das Auftreten lumbaler Metastasen signifikant weniger häufig mit einem neurologischen Defizit assoziiert ist.

#### **4.4.5 Vorhandensein pathologischer Frakturen an Wirbelsäulensegmenten**

Metastatisch verursachte pathologische Frakturen an Wirbelsäulensegmenten gehören zu den skelettalen Komplikationen und traten in der vorliegenden Studie bei 40,9 % der untersuchten Patienten auf. Bei den übrigen 59,1 % wurden zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen keine vertebrealen pathologischen Frakturen gefunden. Wird die Knochenstruktur durch osteolytische Metastasen geschwächt, kann es zu einer pathologischen Fraktur und damit zur Instabilität der Wirbelkörper kommen (Aebi 2003). Auch gemischt osteoblastisch-osteolytische Metastasen können zu pathologischen Frakturen der Wirbelkörper führen. In einer Studie mit 3049 Patienten lag die Inzidenz pathologischer Frakturen je nach Art des Primärtumors zwischen 17 % und 43 % (Saad et al. 2007).

#### **4.4.6 Operation der spinalen Filiae**

Bei 54 % der Patienten der vorliegenden Patientenkohorte wurde eine Operation an den Wirbelsäulenmetastasen durchgeführt. Bei den verbleibenden 46 % wurde keine Operation vorgenommen. Nach Literaturangaben werden etwa 5 bis 10 % der Patienten mit symptomatischen spinalen Metastasen chirurgisch behandelt (Sciubba et al. 2010).

Gilbert et al. (1978b) untersuchten 235 Patienten mit einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression. Bei 27,7 % dieser Patienten wurde eine chirurgische Intervention an den spinalen Filiae durchgeführt, während 72,3 % nichtchirurgisch therapiert wurden. In einer Untersuchung von Morgen et al. mit 2321 Patienten lag der Anteil der Patienten, die an ihren Wirbelsäulenmetastasen operiert wurden, bei 21,2 bis 22,3 % (Morgen et al. 2013). Bei Loblaw et al. (2003) wurde bei 16,1 % der 3458 Patienten mit MSCC eine Operation an den Wirbelsäulenmetastasen durchgeführt.

### **4.5 Hypothesenbezogene Datenanalyse**

Zur Patientengruppe A wurden die Fälle gezählt, bei denen der Primärtumor, der die Wirbelsäulenmetastasen verursacht hat, zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bereits bekannt war. Diese Gruppe bestand in unserer Patientenkohorte aus 544 Patienten, also 73,7 % der gesamten Patientenzahl. In der Literatur war bei 77 % der Patienten mit einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression die zugrundeliegende Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bereits bekannt (Levack et al. 2001).

Die Patientengruppe B ist diejenige Gruppe, bei denen der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen noch nicht bekannt war. Im untersuchten Patientengut war bei 26,3 % der Patienten (194 Fälle) der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen noch nicht bekannt.

Dieser Wert ähnelt den Angaben der Literatur. In einer Studie von Schiff et al. (1997) mit 337 Patienten war eine symptomatische metastatisch bedingte Rückenmarkskompression bei 20 % der Patienten das erste Zeichen einer bis dahin noch nicht diagnostizierten malignen Grunderkrankung. Bei Levack et al. (2001) lag dieser Wert bei 23 %. In der Studie von Gilbert et al. (1978b) lag dieser Wert bei etwa 8 %.

## **4.6 Prognose-Scores und Überleben**

### **4.6.1 Tomita-Score**

Der Tomita-Score korrelierte signifikant mit dem Ein-Jahres-Überleben, jedoch nicht damit, ob ein neurologisches Defizit vorhanden war oder nicht. Unter den Patienten mit einem hohen Tomita-Score erreichten signifikant weniger Fälle das Ein-Jahres-Überleben. Der p-Wert lag hier bei  $< 0,001$ . Bei den Patienten mit einem Tomita-Score von  $\leq 5$  haben 68,9 % über ein Jahr nach der Diagnose der spinalen Metastasen überlebt. Bei den Patienten mit einem Tomita-Score von  $> 5$  überlebten lediglich 43,5 % über ein Jahr nach der Diagnose.

### **4.6.2 Modifizierter Tokuhashi-Score**

Der modifizierte Tokuhashi-Score korrelierte signifikant mit dem Ein-Jahres-Überleben, aber nicht damit, ob ein neurologisches Defizit vorhanden war oder nicht.

Weiterhin erreichten unter den Patienten mit einem hohen Tokuhashi-Score signifikant mehr Fälle das Ein-Jahres-Überleben. Der p-Wert lag hier bei  $< 0,001$ . Bei den Patienten mit einem Tokuhashi-Score von  $> 8$  lebten noch 68,4 % über ein Jahr nach der Diagnose der spinalen Metastasen. Bei den Patienten mit einem Tomita-Score von  $\leq 8$  überlebten 41,5 % über ein Jahr.

Zudem war der Zusammenhang zwischen dem Punktwert des modifizierten Tokuhashi-Scores und dem Auftreten eines neurologischen Defizits mit einem p-Wert von 0,009 signifikant. Dies lässt sich damit erklären, dass der neurologische Status einer der Parameter des Tokuhashi-Scores ist und den Punktwert so direkt beeinflusst.

## 4.7 Überleben

Das mittlere Überleben der Patienten ohne ein neurologisches Defizit lag bei 37,7 Monaten mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 33,4 bis 42 Monaten. Das mittlere Überleben der Patienten mit einem neurologischen Defizit lag bei 30,7 Monaten mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 22,1 bis 39,4 Monaten. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen neurologisch eingeschränkt waren, wiesen demzufolge ein signifikant kürzeres Überleben auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests lag bei 0,011. Die Aussagekraft dieser Überlebensraten ist jedoch limitiert, da diese Zahlen je nach Therapie unterschiedlich sind. Es handelt sich lediglich um eine Momentaufnahme.

Weiterhin war das Ein-Jahres-Überleben signifikant mit dem Vorhandensein eines neurologischen Defizits assoziiert ( $p = 0,16$ ).

Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und einem Tomita-Score  $> 5$  ( $p < 0,001$ ). Bezüglich der Patienten mit einem Tomita-Score  $> 5$ , also einer schlechteren Prognose, war das Ein-Jahres-Überleben signifikant geringer als bei den Patienten mit einem Tomita-Score  $\leq 5$ . Hinsichtlich der Patienten mit einem Tomita-Score  $\leq 5$  haben 31,1 %  $\leq 1$  Jahr überlebt, während 68,9 %  $> 1$  Jahr überlebt haben. Bei den Patienten mit einem Tomita-Score  $> 5$  haben 56,5 %  $\leq 1$  Jahr überlebt, während 43,5 %  $> 1$  Jahr überlebt haben.

Der Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und einem modifizierten Tokuhashi-Score von  $> 8$  war ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ).

Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und der Art des Primärtumors ( $p < 0,001$ ).

Bei der Assoziation zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und dem Vorhandensein zervikaler Metastasen besteht ein Trend zur Signifikanz ( $p = 0,078$ ). Patienten mit zervikalen Metastasen überlebten häufiger länger als ein Jahr.

In einer retrospektiven Studie von Ulmar et al. mit 217 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen, die operativ behandelt wurden, lag die mittlere Überlebensdauer bei  $21,7 \pm 31,8$  Monaten (Ulmar et al. 2007).

Nach McCurdy und Shanholtz (2012) liegt das mittlere Überleben nach der Diagnose der metastatisch bedingten Rückenmarkskompression bei  $< 6$  Monaten. In einer Studie von Loblaw et al. (2003) lag die mediane Überlebensdauer von chirurgisch und nichtchirurgisch therapierten Patienten bei 2,9 Monaten und bei Sørensen et al. bei 3,1 Monaten (Spanne 0,4 bis 70,8 Monate)

(Sørensen et al. 1990). Bei Sciubba et al. (2010) lag die mittlere postoperative Überlebensdauer bei 4,2 Monaten.



## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Studie. Das Patientenkollektiv bestand aus 748 Patienten mit disseminierten malignen Grunderkrankungen unterschiedlicher Entität, die im Zeitraum von 2005 bis 2019 in der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden und von spinalen Metastasen betroffen waren. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob der Primärtumor bei der Diagnose der spinalen Metastasen bereits vorbekannt war oder nicht. Dementsprechend war der Primärtumor bei einer der beiden Patientengruppen zu diesem Zeitpunkt bereits vorbekannt. In der anderen Patientengruppe konnte eine maligne Grunderkrankung erst durch die Diagnose der spinalen Metastasierung festgestellt werden. Die zentrale Fragestellung der Arbeit lag darin, wie sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines neurologischen Defizits in diesen beiden Patientengruppen voneinander unterscheidet.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden retrospektiv Daten zu den Komorbiditäten, zur malignen Grunderkrankung und zum Allgemeinzustand der Patienten erfasst. Ferner wurden Informationen zum Primärtumor, zu den spinalen Metastasen, zum neurologischen Status, zur Labordiagnostik und zur Vorbekanntheit des Primärtumors gesammelt. Zudem wurde retrospektiv notiert, ob bei der Erstvorstellung Rückenschmerzen oder ein neurologisches Defizit vorhanden waren.

Die Patientenkohorte bestand aus 748 Patienten, wovon 298 weiblich (39,8 %) und 450 männlich (60,2 %) waren. Das mittlere Alter lag bei  $63,6 \pm 12,4$  Jahren.

Bei 21,8 % der Patienten dieser Studie war der Primärtumor, der die spinalen Metastasen verursacht hat, ein Bronchialkarzinom (NSCLC und SCLC). Bei 15,0 % der Patienten war der Primärtumor ein Mammakarzinom, gefolgt von 14,2 % mit Myelomen und Lymphomen, 11,5 % mit einem Prostatakarzinom und 8,4 % mit einem Karzinom im gastrointestinalen Bereich. Insgesamt 29,1 % der Fälle waren von sonstigen anderen Karzinomen oder einem CUP betroffen.

In der untersuchten Patientenkohorte wiesen 228 Patienten (30,5 %) zum Zeitpunkt der Diagnose der spinalen Filiae ein neurologisches Defizit auf. Die übrigen 520 Patienten (69,5 %) litten zu diesem Zeitpunkt nicht unter einem neurologischen Defizit. In der Gruppe mit einem neurologischen Defizit wurden signifikant mehr männliche Patienten als in der Gruppe ohne ein neurologisches Defizit verzeichnet ( $p$ -Wert = 0,037).

Das Vorhandensein eines neurologischen Defizits war signifikant häufiger mit einem niedrigeren Allgemeinzustand assoziiert (Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$ ). Dieser Zusammenhang war mit einem  $p$ -Wert von  $< 0,001$  signifikant.

Der Zusammenhang zwischen dem Karnofsky-Performance-Status und der CRP-Konzentration war ebenfalls signifikant. Ein CRP-Wert  $> 20$  mg/l war überzufällig häufig mit einem Karnofsky-Performance-Status  $\leq 70$  vergesellschaftet (p-Wert  $< 0,001$ ).

Bei 21 % der untersuchten Patienten wurde eine solitäre spinale Metastase diagnostiziert. In 79 % der Fälle waren multiple, also  $\geq 2$  Wirbelsäulenmetastasen zu finden. Insgesamt betrafen die spinalen Metastasen im vorliegenden Patientengut am häufigsten den thorakalen Abschnitt (40,1 %), gefolgt vom lumbalen (30,4 %), zervikalen (16,3 %) und sakralen Abschnitt (13,2 %).

Im untersuchten Patientengut war bei 26,3 % der Patienten (194 Fälle) der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen noch nicht bekannt. Bei 73,7 % der gesamten Patientenanzahl war der Primärtumor, der die Wirbelsäulenmetastasen verursacht hat, zum Zeitpunkt der Diagnose der Wirbelsäulenmetastasen bereits bekannt.

Der Anteil der Patienten, die ein neurologisches Defizit aufwiesen, war in den beiden nach der Vorbekanntheit des Primärtumors unterschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch. Bei den Patienten mit einem vorbekannten Myelom oder Lymphom als Primärtumor war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor. Bei den Patienten mit CUP war das Ergebnis ähnlich: Bezüglich der Patienten mit einem vorbekannten Primärtumor war der Anteil der Patienten mit einem neurologischen Defizit ebenfalls signifikant geringer als bei den Patienten ohne einen vorbekannten Primärtumor.

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der spinalen Metastasen neurologisch eingeschränkt waren, wiesen ein signifikant kürzeres Überleben auf.

Die geringere Zahl neurologischer Defizite bei Patienten mit einem vorbekannten Primärtumor lässt sich möglicherweise mit einer erhöhten Sensibilität der Behandler bei einer bekannten Grunderkrankung erklären. Dennoch war ca. ein Viertel der Patienten mit einem bekannten Primarius noch von einem neurologischen Defizit betroffen. Basierend auf diesem Wissen könnte in künftigen Studien auf die Effizienz von Nachsorgeprotokollen oder auf die Zeit des Auftretens der ersten Symptome zur Diagnosesicherung Bezug genommen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Aebi M (2003): Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J* 12, S202-213

Al-Qurainy R, Collis E (2016): Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management. *BMJ* 353, i2539

Aoude A, Amiot LP (2014): A comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis. *Can J Surg* 57, 188-193

Bach F, Larsen BH, Rohde K, Børgesen SE, Gjerris, F, Bøge-Rasmussen T, Agerlin N, Rasmusson, B, Stjernholm P, Sørensen PS (1990): Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 107, 37-43

Bartels RH, Van der Linden YM, Van der Graaf WT (2008): Spinal extradural metastasis: Review of current treatment options. *CA Cancer J Clin* 58, 245-259

Barzilai O, Fisher CG, Bilsky MH (2018): State of the Art Treatment of Spinal Metastatic Disease. *Neurosurgery* 82, 757-769

Becher MW, Abel TW, Thompson RC, Weaver KD, Davis LE (2006): Immunohistochemical Analysis of Metastatic Neoplasms of the Central Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol* 65, 935-944

Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, Wolter P, Blesius A, Ayllon J, Elaidi R, Schoffski P, Barrascout E, Morel A, et al. (2011): Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 22, 794-800

Brice J, McKissock W (1965): Surgical Treatment of Malignant Extradural Spinal Tumours. *BMJ* 1, 1339-1342

Brihaye J, Ectors P, Lemort M, Houtte PV (1988): The management of spinal epidural metastases. *Adv Tech Stand Neurosurg* 16, 121-176

Brown PD, Stafford SL, Schild SE, Martenson JA, Schiff D (1999): Metastatic spinal cord compression in patients with colorectal cancer. *J Neurooncol* 44, 175–180

Byrne TN (1992): Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 327, 614-619

Chaffer CL, Weinberg RA (2011): A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science* 331, 1559-1564

Choi D, Fox Z, Albert T, Arts M, Balabaud L, Bungler C, Buchowski JM, Coppes MH, Depreitere B, Fehlings MG, et al. (2016): Rapid improvements in pain and quality of life are sustained after surgery for spinal metastases in a large prospective cohort. *Br J Neurosurg* 30, 337-344

Choi D, Morris S, Crockard A, Albert T, Bungler C, Fehlings M, Harrop J, Kawahara N, Martin JA, Massicotte EM, et al. (2013): Assessment of quality of life after surgery for spinal metastases: position statement of the Global Spine Tumour Study Group. *World Neurosurg* 80, e175-179

Coman DR, deLong RP, McCutcheon M (1951): Studies on the mechanisms of metastasis. The distribution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Res* 11, 648–651

Cooper PR, Errico TJ, Martin R, Crawford B, DiBartolo T (1993): A Systematic Approach to Spinal Reconstruction after Anterior Decompression for Neoplastic Disease of the Thoracic and Lumbar Spine. *Neurosurgery* 32, 1-8

Correa-Velez I, Clavarino A, Barnett AG, Eastwood H (2003): Use of complementary and alternative medicine and quality of life: Changes at the end of life. *Palliat Med* 17, 695-703

De Castro J, Garcia R, Garrido P, Isla D, Massuti B, Blanca B, Vazquez J (2015): Therapeutic Potential of Denosumab in Patients with Lung Cancer: Beyond Prevention of Skeletal Complications. *Clin Lung Cancer* 16, 431-446

De Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, van der Burg SH, Kroep JR (2018): The Anti-Tumor Effect of RANKL Inhibition in Malignant Solid Tumors - A Systematic Review. *Cancer Treat Rev* 62, 18-28

Delank KS, Wendtner C, Eich HT, Eysel P (2011): Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. *Dtsch Arztebl Int* 108, 71–80

DGN (2015): Hirnmetastasen und Meningeosis Neoplastica. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: *Back: Gray's Anatomy for Students.*; Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2015, 53-77

Enkaoua EA, Doursounian L, Chatellier G, Mabesoone F, Aimard T, Saillant G (1997): Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases. *Spine* 22, 2293–2298

Falicov A, Fisher CG, Sparkes J, Boyd MC, Wing PC, Dvorak MF (2006): Impact of Surgical Intervention on Quality of Life in Patients with Spinal Metastases. *Spine* 31, 2849 –2856

Fayers PM (2001): Interpreting quality of life data: Population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 37, 1331–1334

Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, Kopjar B, Arnold P, Dekutoski M, Finkelstein J, Fisher C, France J, Gokaslan Z, et al. (2015): Survival and Clinical Outcomes in Surgically Treated Patients with Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Results of the Prospective Multicenter AOSpine Study. *J Clin Oncol* 34, 268-276

Felsberg J, Reifenberger G (2000): Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. *Onkologe* 6, 919–929

Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JD, Walsh JJ (1969): The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 7, 179-192

Gabriel K, Schiff D (2004): Metastatic Spinal Cord Compression by Solid Tumors. *Semin Neurol* 24, 375-383

Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, Bandiera S, Terzi S, G BB, S B (2004): Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 8, 265-274

George R, Sundararaj JJ, Govindaraj R, Chacko AG, Tharyan P (2015): Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1-77

Gerszten PC, Steven A. Burton, Cihat Ozhasoglu WCW (2007): Radiosurgery for Spinal Metastases. *Spine* 32, 193–199

Gilbert H, Apuzzo M, Marshall L, Kagan AR, Crue B, Wagner J, Fuchs K, Rush J, Rao A, Nussbaum H, et al. (1978a): Neoplastic Epidural Spinal Cord Compression: A current perspective. *JAMA* 240, 2771-2773

Gilbert RW, Kim JH, Posner JB (1978b): Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurolog* 3, 40-51

Gill TM, Feinstein AR (1994): A Critical appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements. *JAMA* 272, 619-626

Gralow JR (2013): NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 11, 1-50

Greenberg HS, Jae-Ho K, Posner JB (1980): Epidural Spinal Cord Compression from Metastatic Tumor: Results with a New Treatment Protocol. *Ann Neurolog* 8, 361-366

Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. 9. Auflage; Thieme Medical Publishers, Inc., New York 2020, 843-849

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000): *Cancer Statistics, 2000*.

*CA Cancer J Clin* 50, 7-33

Gregory TM, Coriat R, Mir O (2013): Prognostic Scoring Systems for Spinal Metastases in the Era of Anti-VEGF Therapies. *Spine* 38, 965-966

Harel R, Angelov L (2010): Spine metastases: Current treatments and future directions. *Eur J Cancer* 46, 2696-2707

Harrington KD (1986): Current Concepts Review: Metastatic Disease of the Spine. *J Bone Joint Surg Am* 86-A, 110-115

Hatrack NC, Lucas JD, Timothy AR, Smith MA (2000): The surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Radiother Oncol* 56, 335-339

Jacobs WB, Perrin RG (2001): Evaluation and treatment of spinal metastases: An overview. *Neurosurg Focus* 11, 1-11

Klimo P, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH (2005): A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 7, 64-76

Kwok Y, DeYoung C, Garofalo M, Dhople A, Regine W (2006): Radiation oncology emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 20, 505-522

Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, Rehak P, Windhager R (2008): Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J* 17, 1488-1495

Levack P, Graham J, Collie D, Grant R, Kidd J, Kunkler I, Gibson A, Hurman D, McMillan N, Rampling R, et al. (2002): Don't wait for a sensory level - Listen to the symptoms: A prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol* 14, 472-480

Loblaw DA, Laperriere NJ (1998): Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 16, 1613-1624

Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ (2003): A Population-based Study of Malignant Spinal Cord Compression in Ontario. *Clin Oncol* 15, 211-217

Ma Y, He S, Liu T, Yang X, Zhao J, Yu H, Feng J, Xu W, Xiao J (2017): Quality of Life of Patients with Spinal Metastasis from Cancer of Unknown Primary Origin: A Longitudinal Study of Surgical Management Combined with Postoperative Radiation Therapy. *J Bone Joint Surg Am* 99, 1629-1639

McCurdy MT, Shanholtz CB (2012): Oncologic emergencies. *Crit Care Med* 40, 2212-2222



Morgen SS, Lund-Andersen C, Larsen CF, Engelholm SA, Dahl B (2013): Prognosis in patients with symptomatic metastatic spinal cord compression: Survival in different cancer diagnosis in a cohort of 2321 patients. *Spine* 38, 1362-1367

National Collaborating Centre for Cancer (2008): Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55007/>; abgerufen am 12.11.2021

National Institute for Health Care Excellence (2008): Metastatic spinal cord compression in adults: risk assessment, diagnosis and management - Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg75>; abgerufen am 23.05.2020

Nemelc RM, Stadhouders A, van Royen BJ, Jiya TU (2014): The outcome and survival of palliative surgery in thoraco-lumbar spinal metastases: Contemporary retrospective cohort study. *Eur Spine J* 23, 2272-2278

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B (2005): Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *The Lancet* 366, 643-648

Prasad D, Schiff D (2005): Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 6, 15-24

Prewett S, Venkitaraman R (2010): Metastatic spinal cord compression: Review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule. *Clin Oncol* 22, 222-230

Quan GM, Vital JM, Aurouer N, Obeid I, Palussiere J, Diallo A, Pointillart V (2011): Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: a prospective study on 118 patients. *Eur Spine J* 20, 1970-1978

Quraishi NA, Manoharan SR, Arealis G, Khurana A, Elsayed S, Edwards KL, Boszczyk BM (2013): Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J* 22, S21-26

Rades D, Hueppe M, Schild SE (2013): A score to identify patients with metastatic spinal cord compression who may be candidates for best supportive care. *Cancer* 119, 897-903

Rajer M, Kovač V (2008): Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol* 42, 23-31

Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D (2016): RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep* 36, 1-17

Rupp R, Biering-Sørensen F, Burns SP, Graves DE, Guest J, Jones L, Read MS, Rodriguez GM, Schuld C, Tansey-MD KE, et al. (2021): International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury: Revised 2019 *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation* 27, 1-22

Ryu S, Fang Yin F, Rock J, Zhu J, Chu A, Kagan E, Rogers L, Ajlouni M, Rosenblum M, Kim JH (2003): Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer* 97, 2013-2018

Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R (2007): Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 110, 1860-1867

Schatlo, B: Die Wirbelsäule. <https://www.neurochirurgie-northeim.de/leistungsspektrum/wirbelsaeule#wirbelsaeule>; abgerufen am 05.07.2020

Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ (1997): Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy. *Neurology* 49, 452-456

Schoenfeld AJ, Ferrone ML, Schwab JH, Blucher JA, Barton LB, Tobert DG, Chi JH, Shin JH, Kang JD, Harris MB (2021): Prospective validation of a clinical prediction score for survival in patients with spinal metastases: The New England Spinal Metastasis Score. *Spine J* 21, 28-36

Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL, Rhines LD, Gokaslan ZL (2010): Diagnosis and management of metastatic spine disease: A review. *J Neurosurg Spine* 13, 94-108

Seyfried TN, Huysentruyt LC (2013): On the Origin of Cancer Metastasis. *Crit Rev Oncog* 18 (1-2), 43–73

Siegel T (1995): Spinal cord compression: From laboratory to clinic. *Eur J Cancer* 31A, 1748–1753

Sørensen PS, Børgesen SE, Rohde K, Rasmusson B, Flemming Bach, Bøge-Rasmussen T, Pia Stjernholm BHL, Agerlin N, Gjerris F (1990): Metastatic epidural spinal cord compression: Results of treatment and survival. *Cancer* 65, 502–1508

Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH (1994): Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 30A, 22–27

Spinazzé S, Caraceni A, Schrijvers D (2005): Epidural spinal cord compression. *Crit Rev Oncol Hematol* 56, 397-406

Switlyk MD, Kongsgaard U, Skjeldal S, Hald JK, Hole KH, Knutstad K, Zaikova O (2015): Prognostic Factors in Patients with Symptomatic Spinal Metastases and Normal Neurological Function. *Clin Oncol* 27, 213-221

Togawa D, Lewandrowski KU: The Pathophysiology of Spinal Metastases.: *Cancer in the Spine: Comprehensive Care*; hrsg v. McLain RF, Lewandrowski KU, Markman M, Bukowski RM, Macklis R, Benzel EC; Humana Press, Totowa, New Jersey 2006, 17-23

Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J (2005): A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 30, 2186-2191

Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S (1990): Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 15, 1110-1113

Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T (2001): Surgical Strategy for Spinal Metastases. *Spine* 26, 298-306

Trepel M: Rückenmark (Medulla spinalis): Neuroanatomie: Struktur und Funktion; Elsevier Urban & Fischer, München 2015, 87-107

Ulmar B, Huch K, Kocak T, Catalkaya S, Naumann U, Gerstner S, Reichel H (2007): Der prognostische Einfluss von Primärtumor und Höhe des befallenen Wirbelsäulenabschnitts bei 217 operativen Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen unterschiedlicher Entität. *Z Orthop* 145, 31-38

Van der Sande JJ, Kröger R, Boogerd W (1990): Multiple spinal epidural metastases: An unexpectedly frequent finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 1001–1003

Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, Cornblath DR, van der Kooij AJ, Cats EA, van den Berg LH, et al. (2012): Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain* 135, 1639-1649

Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, Holden L, Chow E, Ford M, Yee A (2003): Quality of Life in Surgical Treatment of Metastatic Spine Disease. *Spine* 28, 508–512

Wänman J, Grabowski P, Nystrom H, Gustafsson P, Bergh A, Widmark A, Crnalic S (2017): Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy. *Acta Orthop* 88, 457-462

Westermann L, Eysel P, Luge H, Olivier A, Oikonomidis S, Baschera D, Zarghooni K (2019): Quality of life and functional outcomes after surgery for spinal metastases: Results of a cohort study. *Technol Health Care* 28, 303 – 315

WHO (2000): Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>; abgerufen am 17.07.2020

WHO (2018): Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. [https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263\\_E.pdf](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf); abgerufen am 28.07.2020

Wong DA, Fornasier VL, MacNab I (1990): Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine* 15, 1-4

Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Yu CH, Lee CC (2015): Age-adjusted Charlson comorbidity index scores as predictor of survival in colorectal cancer patients who underwent surgical resection and chemoradiation. *Medicine* 94, 1-6

Yang L, Wang F, Zhang H, Yang XG, Zhang HR, Li JK, Qiao RQ, Zhang GC, Hu YC (2019): Patient Characteristics Following Surgery for Spinal Metastases: A Multicenter Retrospective Study. *Orthop Surg* 11, 1039-1047

Yates JW, Chalmer B, McKegney FP (1980): Evaluation of Patients with Advanced Cancer Using the Karnofsky Performance Status. *Cancer* 45, 2220-2224

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bawarjan Schatlo für die Möglichkeit der Promotion und Vergabe dieses interessanten Dissertationsthemas bedanken. Er hat mir damit außerhalb meiner eigentlichen Fachrichtung neue Horizonte eröffnet und stand jederzeit für Fragen zur Verfügung. Ich bedanke mich bei ihm für die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit. Auch für die Überprüfung der Arbeit möchte ich ihm herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann für die hilfsbereite und freundliche Unterstützung als Zweitbetreuerin.