

Aus dem Klinikum der Universität zu Köln
Klinik für Allgemeine Neurochirurgie
Direktor der Klinik: Univ. Prof. Dr. med. Roland Goldbrunner
Geschäftsführender Direktor des Zentrums für Neurochirurgie
Sprecher des Neuroonkologischen Tumorzentrums

„Zeigen die Scores SINS nach Fisher et al., Tomita et al, Tokuhashi et al
untereinander korrelierende Bewertungsfaktoren und
Therapieempfehlungen bei Patienten mit spinalen Metastasen und/oder
spinalen Instabilitäten - Eine retrospektive Analyse und ein
systematisches Review.“

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Philipp-Simon d'Aiello
Aus Gelsenkirchen

promoviert am
27. Juni 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. V. Neuschmelting
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. Zarghooni

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.02.2021

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit im Vorfeld durch das klinische Fachpersonal der Neurochirurgie der Universitätsklinik Köln ermittelt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
3. EINLEITUNG UND DARSTELLUNG DER FRAGESTELLUNG	10
3.1 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	11
3.1.1. <i>Aufbau und Gliederung der Wirbelsäule</i>	11
3.1.2 <i>Aufbau des Wirbels</i>	13
3.1.3 <i>Aufbau Wirbelkanal</i>	13
3.1.4 <i>Angrenzende stabilisierende Ligamente</i>	14
3.1.5 <i>Physiologische Räume</i>	14
3.2 KNOCHENMETASTASEN.....	15
3.2.1 <i>Einteilung und Ätiologie ossärer Metastasen</i>	16
3.2.2 <i>Diagnostik ossärer Metastasen</i>	17
3.2.3 <i>Therapie spinaler Metastasen</i>	18
Operative Therapie	19
Radiotherapie.....	20
Chemotherapie	21
Osteoprotektion.....	23
3.3 ÜBERSICHT WICHTIGER KLASSIFIZIERUNGEN	24
3.3.1 <i>„Spinal neoplastic instability score“ nach Fisher et al. (4)</i>	24
3.3.2 <i>Klassifikation nach Tokuhashi et al. (5)</i>	27
3.3.3 <i>Klassifikation nach Tomita et al. (6)</i>	31
3.3.4 <i>Klassifikation nach Karnofsky et al. (78)</i>	33
3.3.5 <i>Klassifikation nach Frankel et al. (79)</i>	34
3.3.6 <i>Activities of daily living – ADL (82,83)</i>	35
3.3.7 <i>Klassifikation des Frakturrisikos metastatisch befallener Röhrenknochen nach Mirels et al. (54,55)</i>	36
4 MATERIAL UND METHODEN.....	37
4.1 LITERATURRECHERCHE.....	37
4.2 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	37
4.3 DARSTELLUNG UND AUSARBEITUNG DER DATEN	38
4.4 FALL A. P.	42
4.4.1 <i>Vorbereitung</i>	42
4.4.2 <i>Allgemeines und Anamnese</i>	43
4.4.3 <i>Auswertung nach Tomita et al.</i>	43
4.4.4 <i>Auswertung nach Tokuhashi et al.</i>	44
4.4.5 <i>„SINS“ Auswertung</i>	45
4.4.6 <i>Reevaluation</i>	47
4.5 DIGITALISIERUNG DER DATEN	48
4.6 VERGLEICH DER ERGEBNISSE.....	52
5. ERGEBNISSE	54

5.1 RETROSPEKTIVER VERGLEICH DER PATIENTEN INNERHALB DES SINS INTERPRETATIONSBEREICH „POTENZIELL INSTABIL“ 7P-12P	55
5.2	57
RETROSPEKTIVER VERGLEICH DES SINS 10P GEGEN 11P (4).....	57
5.3 RETROSPEKTIVER VERGLEICH FRAUEN GEGEN MÄNNER	59
6. DISKUSSION	62
6.1 EINLEITUNG UND RÜCKSCHLÜSSE AUF DIE FRAGESTELLUNG.....	62
6.2 PRÄOPERATIVER SCHMERZ	62
6.3 AUSMAß DER WIRBELKÖRPERFRAKTUREN	63
6.4 ALLGEMEINZUSTAND.....	63
6.5 NICHT SIGNIFIKANT ABER KLINISCH RELEVANT?	64
6.6 GESCHLECHTER GETRENNTE AUSWERTUNG.....	65
6.7 SYSTEMATISCHER VERGLEICH DER ERARBEITETEN ERGEBNISSE MIT VORHANDENEN STUDIEN	65
6.8 KRITIK UND BIAS	72
7. ZUSAMMENFASSUNG	74
8. LITERATURVERZEICHNIS	77
9. CURRICULUM VITAE.....	87

1. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 MRT DER WIRBELSÄULE.....	12
ABBILDUNG 2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ANATOMIE EINES WIRBELS UND ANGREZENDER STRUKTUREN	13
ABBILDUNG 3 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG KNÖCHERNER METASTASEN.....	15
ABBILDUNG 4 CT DER WIRBELSÄULE SAGITTAL REKONSTRUIERT IM KNOCHENFENSTER, DARSTELLUNG OSTEOLYTISCHER METASTASEN	18
ABBILDUNG 5 RÖNTGENAUFNAHME EINER OSTEOSYNTHESE, SEITLICHE DARSTELLUNG	20
ABBILDUNG 6 VISUELLE/ NUMERISCHE ANALOG SKALA (VAS/ NAS); SUBJEKTIVE SCHMERZEINSCHÄTZUNG BEI 2 VON 10	46
ABBILDUNG 7 CT HWS; DARSTELLUNG PATHOLOGISCHE FRAKTUR.....	46
ABBILDUNG 8 CT HWS; DARSTELLUNG OSTEOLYSE	46
ABBILDUNG 9 CT IM AXIALEN SCHNITT DURCH EINEN WIRBELKÖRPER HIER GEMISCHT OSTEOLASTISCH-OSTEOLYTISCHE METASTASEN MIT INFILTRATION DER ANGRENZENDEN KNÖCHERNEN STRUKTUREN.....	47
ABBILDUNG 10 HÄUFIGKEITSTABELLE EXCEL ARBEITSMASKE EXCEL ZUR NUMERISCHEN UND FARBLICHE DARSTELLUNG.....	49
ABBILDUNG 11 ARBEITSMATRIX SPSS 25 DATENSATZ ROH (KÜRZEL IN ABBILDUNG 12 AUFGESCHLÜSSELT).....	50
ABBILDUNG 12 VARIABLENÜBERSICHT SPSS 25	52
ABBILDUNG 13 ALTERSVERTEILUNG DER KOHORTE	55
ABBILDUNG 14 HÄUFIGKEITSTABELLE STABILISIERT VS. NICHT STABILISIERT IN BEZUG ZUM ALLGEMEINZUSTAND IN DER UNTERGRUPPE 7-12P NACH FISHER ET AL.	56
ABBILDUNG 15 HÄUFIGKEITSTABELLE „STABILISIERT VS. NICHT STABILISIERT“ IN BEZUG ZU DEM FRAKTURAUSSAß IN DER UNTERGRUPPE 7-12P NACH FISHER ET AL.	56
ABBILDUNG 16 HÄUFIGKEITSTABELLE „STABILISIERT VS. NICHT STABILISIERT“ IN BEZUG ZU „SCHMERZSYMPTOMATIK“ IN DER UNTERGRUPPE 7-12P NACH FISHER ET AL.	57

ABBILDUNG 17 HÄUFIGKEITSTABELLE 10 PUNKTE VS. 11 PUNKTE IN BEZUG ZUM UNTERSUCHUNGSFAKTOR STABILISIERT / NICHT STABILISIERT IN DER UNTERGRUPPE 10-11P NACH FISHER ET AL.	58
ABBILDUNG 18 HÄUFIGKEITSTABELLE 10 PUNKTE VS. 11 PUNKTE IN BEZUG ZU DER ANZAHL EXTRASPINALER KNOCHENMETASTASEN IN DER UNTERGRUPPE 10- 11P NACH FISHER ET AL.	59
ABBILDUNG 19 HÄUFIGKEITSTABELLE MÄNNLICH VS. WEIBLICH IM BEZUG ZUM ALLGEMEINZUSTAND	60
ABBILDUNG 20 HÄUFIGKEITSTABELLE MÄNNLICH VS. WEIBLICH IN BEZUG ZUM UNTERSUCHUNGSFAKTOR STABILISIERT / NICHT STABILISIERT	61
ABBILDUNG 21 HÄUFIGKEITSTABELLE MÄNNLICH VS. WEIBLICH IN BEZUG ZUR ART DER KNOCHENLÄSION	61

2. Abkürzungsverzeichnis

AGE	Alter
BL	Bone lesion
BM	Bone metastases
C	kranial (hier im Zusammenhang mit den Wirbelkörpern der Halswirbelsäule)
ESBM	Number of extraspinal bone metastases foci
FNSINS	Fallnummer SINS
FNTOK	Fallnummer Tokuhashi
FNTOM	Fallnummer Tomita
GC	General condition
GCS	Glasgow coma scale
I	Interpretation
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IOM	Metastases of the internal organs
KPS	Karnofsky Performance Status
Lat.	Lateinisch
L	Location
Mann-Whitney-U Test	Test zur Korrelationstestung zweier unterschiedlicher Variablen bei geringen Fallzahlen
No.	Nummer/ Anzahl
OP	stabilisiert / nicht-stabilisiert
OPG	Osteoprotegrin
ORBIS	Patienteninformationssystem der Universitätsklinik Köln
P	Palsy
PlotSE	Posterolateral involvement of the spinal elements

PM	Pain relief with recumbency or pain with movement /loading of the spine
PS	Primary site of the cancer
PT	Primary Tumor
RANK	receptor activator of NF-κB
RANKL	RANK-Ligand
RS	Radiographic spinal alignment
S	sakral (hier im Zusammenhang mit den Wirbelkörpern der Lendenwirbelsäule und dem Kreuzbein)
SEX	Geschlecht
SINS	spinal instability neoplastic score
SP	Survival prognosis
SS	Treatment goal; Surgical strategy
SSINS	Gesamtscore SINS (0-18)
STOK	Gesamtscore Tokuhashi (0-15)
STOM	Gesamtscore Tomita (0-10)
T/Th	thorakal (hier im Zusammenhang mit den Wirbelkörpern der Brustwirbelsäule)
Tokuhashi	Ermittlung der Lebenserwartung
Tomita	Ermittlung der Lebenserwartung
T-Test	Statistischer Test zur Korrelationstestung zweier unterschiedlicher Variablen
VBC	Vertebral body collapse
VBM	Number of metastases in the vertebral body
VM	Visceral metastases

3. Einleitung und Darstellung der Fragestellung

Klassifizierungen, engl. „scores“ sollen den klinischen Alltag der ärztlichen Tätigkeit erleichtern. Zum einen bieten diese eine Handhabe für Schwere, Ausdehnung, Progress und Prognose verschiedener Krankheiten und Symptome, zum anderen sollen sie im klinischen Alltag zur Objektivierung und Herleitung einer evidenzbasierten Therapieempfehlung dienen. (1) Der Nutzen dieser Klassifizierungen ist besonders in kritischen Notfallsituationen sowie unter Druck groß. Entscheidungsabläufe können so mittels einfacher Algorithmen verbessert, Fehler vermieden und entscheidende Zeit eingespart werden. So kann beispielsweise während eines Notdienstes mit Hilfe des GCS (Glasgow Coma Scale) schnell eine Einschätzung zur Behandlungsbedürftigkeit des Patienten gestellt werden und entschieden werden, ob dieser ggf. intubiert werden sollte (2,3).

Neben dieser eindimensionalen Einteilung zur Einschätzung eines Patientenzustandes oder zur objektiven Vergleichbarkeit mit anderen Patienten (1), ersetzt ein Score nicht die persönliche Auseinandersetzung mit der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten.

Bei Auftreten ossärer Metastasierungen kann der Patient ebenfalls hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten, der Lebenserwartung, und der daraus resultierenden Verfahren evaluiert werden, um objektive Therapieleitlinien schaffen zu können. Die gängigen Score-Systeme der Neurochirurgie sind beispielsweise der SINS, der „spinal instability neoplastic score“ nach Fisher et al. (4), zur Klassifizierung spinaler Instabilitäten und der modifizierte Tokuhashi Score zur Klassifizierung der Lebenserwartung bei metastasierten Tumoren bilden die Grundlage dieser Ausarbeitung (5). Auch der Score nach Tomita et al., der eine Therapieempfehlung anhand der Lebenserwartung gibt (6), soll in diese Arbeit mit einfließen und sowohl in Verbindung mit dem Tokuhashi Score, als auch in Verbindung mit dem SINS genauer untersucht werden (7–10). Im Zentrum dieser Arbeit steht die Frage eventuell bestehender Korrelationen der Scores und ihrer Einzelfaktoren

untereinander, sowie eine etwaige daraus resultierende klinische Relevanz zur Anwendung der Scores.

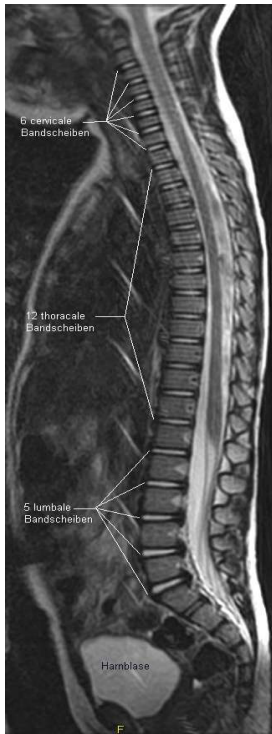
Zu Beginn der Arbeit sollen in kurzer Form zur Erzeugung eines grundlegenden Verständnisses wichtige Grundlagen, anatomische Grundstrukturen und die Therapie ossärer Metastasen besprochen werden. Die Pathologie einzelner Metastasen, bzw. insbesondere der ursächlichen Primärtumoren soll nicht Teil dieser Arbeit sein. Wird, wenn nötig, jedoch in kurzer Form für den Leser zusammengefasst. Weiterhin soll das folgende Kapitel in kurzer Form über die angewendeten Scores aufklären, um die spätere Anwendung und die Bezugnahme zu den verschiedenen relevanten Scores zu vereinfachen.

3.1 Anatomische Grundlagen

3.1.1. Aufbau und Gliederung der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule, lat. *columna vertebrales*, bildet die zentrale Säule des Achsenskeletts und ermöglicht über die Verbindung von knöchernen und elastischen Strukturen, ein hohes Maß an Stabilität, bei zugleich erhaltener Beweglichkeit in mehreren Ebenen (Ventral- und Dorsalflexion, Lateralflexion und Rotation) (11,12) (siehe Abbildung 1 (13)). Neben der Stützfunktion und Beweglichkeit bildet die Wirbelsäule einen knöchernen Kanal, den *canalis spinalis*, in dem das Rückenmark verläuft und aus dem die Spinalnerven austreten. Weiterhin dient die Wirbelsäule der Dämpfung axialer Stöße. (12,14,15)

Insgesamt lässt sich die Wirbelsäule in drei Hauptabschnitte, die Hals- (HWS), die



Brust- (BWS) und die Lendenwirbelsäule (LWS) einteilen (11,16). Caudal der Lendenwirbelsäule bilden das Kreuz- und das Steißbein die untere Grenze, cranial sitzt auf dem ersten Wirbelkörper der Halswirbelsäule der Schädel. (17) Jedes dieser Abschnitte besteht aus mehreren Wirbeln, den vertebrae, welche wiederum aus einem Wirbelkörper samt Wirbelbogen, einer Bandscheibe und den verbindenden Bandstrukturen zusammengesetzt ist (15). Insgesamt umfasst die Wirbelsäule 23 bewegliche Wirbelkörper, von denen sieben die HWS, zwölf die BWS, fünf die LWS bilden. Die kaudal gelegenen übrigen acht bis zehn Segmente bilden das Kreuz- und Steißbein, welche evolutionär bedingt heute einzeln kaum bis nicht mehr abzugrenzen sind (11,12,14).

Abbildung 1 MRT der Wirbelsäule

Quelle: Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 4. Januar 2021]

Physiologisch zeigt die Wirbelsäule eine Doppel-S-Form, wobei die HWS und die LWS eine Lordose und die BWS und das Kreuz- und Steißbein eine Kyphose bilden. (12) Eine Lordose beschreibt die ventralseitig-konvexe Krümmung und eine Kyphose die entgegengesetzte ventralseitig-konvexe Krümmung. (17)

Eine Vielzahl von Erkrankungen können zur Versteifung, Instabilität oder Schmerzen der Wirbelsäule führen. Auch das Rückenmark kann durch Frakturen oder eine vermehrte Knochenbildung verletzt sein und zu individuellen neurologischen Ausfällen bis hin zu der kompletten Parese bei betroffenen Patienten führen. (18)

3.1.2 Aufbau des Wirbels

Der Wirbel, auch vertebrae genannt, bildet den knöchernen Hauptanteil der Wirbelsäule und setzt sich aus dem corpus vertebrae, dem Wirbelkörper, und dem arcus vertebrae, dem Wirbelbogen zusammen (15). Der Wirbelbogen wird wiederum gebildet aus den Wirbelbogenfüßchen, auch pediculus arcus vertebrae, und der Bogenplatte, der Lamina arcus vertebrae (14). Zusammen bilden sie in ihrer Mitte das

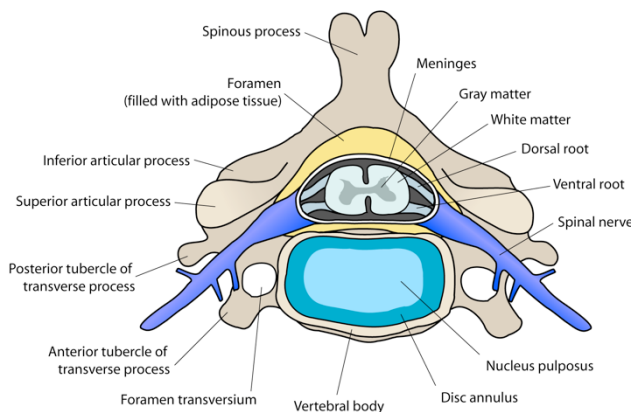


Abbildung 2 schematische Darstellung der Anatomie eines Wirbels und angrenzender Strukturen

Quelle: Wikimedia Commons [Internet]. 2004 [zitiert 27. Mai 2020].

foramen vertebrae, das Wirbelloch. Vom Wirbelbogen ausgehend finden sich die knöchernen Quer-, Gelenks- und Dornfortsätze, die processi transversi et articularis sup./inf. et spinosi. Diese dienen als Ansatzpunkt für die umgebenden Ligamente und Muskeln, bzw. dienen der Beweglichkeit der Wirbelsäule

(Proc. articularis) (15,19). Neben dem Wirbelloch bilden die Wirbel ein weiteres paarig angelegtes Zwischenwirbelloch, das foramen intervertebralis, aus welchen die Spinalnerven vom Rückenmark in die Peripherie heraustreten können (16,20). Eine Übersicht des anatomischen Aufbaus findet sich in Abbildung 2 (21).

3.1.3 Aufbau Wirbelkanal

Der Wirbelkanal bildet den Raum für das Rückenmark und enthält neben dem Mark auch den das Mark umgebenden Liquor(11,12,14,15,18). Ausgekleidet ist der Wirbelkanal mit der dura mater spinales, die das äußere Blatt, das sogenannte stratum periostale bildet. Gebildet wird der Kanal durch die Wirbelkörperbögen und die dem Rücken zugewandte, dorsale Seite des Wirbelkörpers.(14) Ventral finden sich

zudem die Bandscheiben. Der Wirbelkanal erstreckt sich in seiner gesamten Länge vom kranialen Ende, dem foramen occipitale magnum bis hin zum kaudalen Ende, dem os sacrum (17).

3.1.4 Angrenzende stabilisierende Ligamente

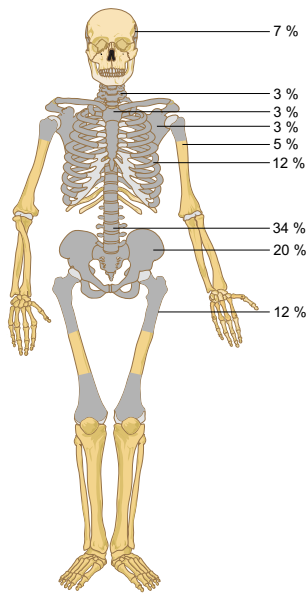
Da die knöchernen Strukturen alleine nicht für die Stabilität ausreichen, sind einzelne Wirbel untereinander über Bandstrukturen verbunden. Besonders wichtig für die Stabilität sind die beiden langstreckigen Bänder, das ligamentum longitudinale posterior und das ligamentum flavum(12). Ersteres liegt der Vorderseite des Spinalkanals an und zieht von Wirbelkörper zu Wirbelkörper. Das ligamentum flavum hingegen verläuft an der Hinterseite des Wirbelkörpers von Wirbelbogen zu Wirbelbogen.(14,17)

3.1.5 Physiologische Räume

Der anatomische Aufbau der Wirbelsäule bildet physiologische unterschiedliche Räume. Es wird kongruent zum Aufbau am Kopf zwischen einem Epidural-, einem Subdural- und einem Subarachnoidalraum unterschieden (22). Für die Lagebeziehung wird ebenfalls die dura mater beziehungsweise die Arachnoidea als Leitstruktur herangezogen. Während der Epiduralraum mit Fettgewebe und Venengeflechten durchzogen ist, findet sich im Subarachnoidalraum der Wirbelsäule neben dem Rückenmark auch der Liquor, das sogenannte Hirnwasser (23). Die genaue Kenntnis der Anatomie und Lagebeziehungen sind sowohl für Diagnostik als auch für die Therapie essentiell. Eine Liquor Diagnostik, eine Punktion und Gewinnung von Hirnwasser, kann beispielsweise Aufschluss über Entzündungen oder bestimmte neurologische Erkrankungsbilder geben. Der Epiduralraum beispielsweise hingegen eignet sich gut, um eine lokale Anästhesie über einen bestimmten Bereich und eine bestimmte Dauer steuern zu können (24).

3.2 Knochenmetastasen

Statistisch gesehen sind Knochentumoren häufig Metastasen, also sekundäre



Tumoren. Primäre Knochentumore in den Wirbelkörpern hingegen machen nur einen geringen Anteil aus (25). Häufiger ossär metastasierende Primarii sind das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom, das Bronchial- und das Nierenzellkarzinom (25–29). Generell kann jedoch jede maligne Neoplasie knöchern metastasieren, wobei die Wirbelsäule die häufigste ossäre Aussiedlung aufweist (29) (siehe Abbildung 3(30)). Neben der Wirbelsäule sind weitere Aussiedlungsorte das Becken und die langen Röhrenknochen(28).

Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung knöcherner Metastasen

Quelle: Layer G. Skelettmastasen. In: Stäbler A, Herausgeber. Handbuch diagnostische Radiologie [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005 [zitiert 16. Januar 2021]. S. 327–38. (Handbuch diagnostische Radiologie).

In vielen Fällen geht die Diagnose ossärer Metastasen der des Primarius voraus, da sie häufig durch eine eindrückliche Schmerzsymptomatik und gegebenenfalls neurologische Ausfälle verfrüht auffallen. Durch Vorsorge, verbesserte Diagnostik, Therapie und eine höhere Lebenserwartung nimmt die Häufigkeit von Knochenmetastasen in den letzten Jahren zu (29,31). Auch die Therapie hat sich im Laufe der Zeit verändert. Unspezifische Symptome können B-Symptomatik, Schmerzen oder allgemeines Krankheitsgefühl sein. Als B-Symptomatik fasst man in der Medizin Nachtschweiß, ungewollten Gewichtsverlust und Fieber zusammen (32). Spezifische neurologische Ausfälle sind durch ein komprimierendes Wachstum und/oder pathologische Frakturen mit Destruktion oder Infiltration des Rückenmarkes zu erklären, können von Fall zu Fall jedoch unterschiedlich imponieren(29).

3.2.1 Einteilung und Ätiologie ossärer Metastasen

Ossäre Metastasen lassen sich im Allgemeinen in lytische (destruierende), und blastische (anreichernde) Metastasen unterscheiden. Nicht immer gelingt eine vollständige und strikte Unterscheidung, da auch Mischformen der beiden Unterformen nicht selten sind. Obwohl bestimmte Tumoren vorzugsweise eine der beiden Metastasenformen ausbilden, ist die Ausprägung individuell und im Zweifel mittels histopathologischer Untersuchungen mit dem Primarius zu vergleichen (25,33,34). Sie bilden sich als hämatogene Aussaat eines Primärtumors und sprechen häufig für eine Generalisierung der Erkrankung (29). Ätiologisch haben hämatologisch in den Knochen ausgewanderte Tumorzellen Einfluss auf die Aktivität der Osteoklasten oder Osteoblasten.

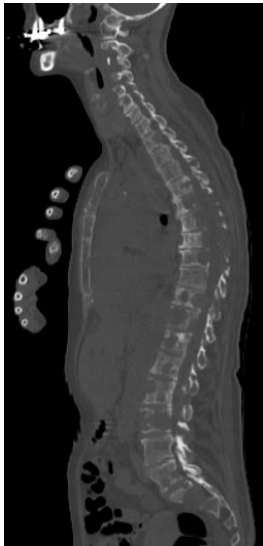
Lytische Metastasen greifen über die Sekretion von parathyroid hormone-related peptid, PTHrP, ähnlich dem Parathormon, PTH, sowie Interleukin 11 in die Regulation der Osteoklasten ein. Durch die PTHrP und IL-11 Sekretion werden Osteoklasten stimuliert, welche Knochensubstanz abbauen (35). Wachstumsfaktoren, wie das TGF- β , welche zu großen Teilen im Knochen eingelagert sind, werden freigesetzt und stimulieren ihrerseits das Wachstum der Tumorzellen (36). Ein Kreislauf, der zu einer unermüdlichen Destruktion der Knochen führt und welcher auch *circulus vitiosus* genannt wird. Laborchemisch sind ein erhöhter Calciumspiegel, eine erhöhte alkalische Phosphatase und eine Steigerung der BSG zu erwarten (28,29,36).

Osteoblastische oder auch osteoplastische Metastasen führen über eine Expression von Endothelin-1 zu einer gesteigerten Mitose in den Osteoblasten und einer Aktivierung von Proteinkinase C, welche ihrerseits in den Phosphattransport eingreift. Gleichzeitig regt es die Bildung des Knochenwachstumsfaktors BMP-7 an (37). Die genaue Ätiologie ist jedoch zurzeit noch unklar und Gegenstand vieler experimenteller Studien. Besonders zielgerichtete Therapien, welche auf die oben genannten Strukturen einwirken sollen, sind Teil aktiver aktueller Forschungen (37).

Ein direkter Ab- oder Aufbau des Knochens durch die Tumorzellen ist nicht zu erwarten.

3.2.2 Diagnostik ossärer Metastasen

Bei der Diagnostik ossärer Metastasen spielt zum einen die Symptomatik und Anamnese, aber auch die radiologische Diagnostik eine wichtige Rolle (25,27,29,33,37). Eine umfassende Anamnese mit Lokalisation und Qualität etwaiger Schmerzen, Berufs- und Sozialanamnese, maligne Vorerkrankungen und Familienanamnese sind bedeutsam. Zudem sollte bei der vegetativen Anamnese auch auf B-Symptomatik geachtet werden. Nikotin und Alkoholanamnese gehören ebenso dazu. Neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung, welche Hinweise auf Schmerzen, eingeschränkte Bewegungen, pathologische Frakturen aber auch neurologische Defizite hinweisen kann, können spezielle laborchemische und pathologische Untersuchungen zur Primarius Suche dienlich sein (38). Hier können für den vermuteten Primarius spezifische Tumormarker, Biopsien und pathologisch-histologische Aufarbeitungen weiterhelfen.



Die radiologische Diagnostik sollte gezielt der Klinik des Patienten folgen. Röntgen in zwei Ebene, Computertomographie und Magnetresonanztomographie bilden die Standarduntersuchungen und dienen zudem auch der Fokussierung der Suche (siehe Abbildung 4(39)) (25,27,40). Im Rahmen eines Stagings sind diese durch speziellere radiologische Techniken wie eine Skelettszintigraphie einzelner Abschnitte aber auch des gesamten Skeletts zu ergänzen (25,36,40).

Abbildung 4 CT der Wirbelsäule sagittal rekonstruiert im Knochenfenster, Darstellung osteolytischer Metastasen

Quelle: Wikimedia Commons [Internet]. [zitiert 16. Januar 2021]

3.2.3 Therapie spinaler Metastasen

Die Therapie spinaler Metastasen ist stark von der klinischen Symptomatik des Patienten abhängig (40–46). Im Allgemeinen stehen drei Therapieansätze zur Verfügung, welche in gewissem Maße kombiniert oder alleine durchgeführt werden können - operative Resektionen, Entlastungen und Stabilisierungen, Radiotherapien und Chemotherapien (47,48). Der Einsatz verschiedener chirurgischer Techniken, unterschiedlicher Chemotherapeutika und radiotherapeutischer Verfahren ist von Patient zu Patient individuell, zielt jedoch auf die größtmögliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, der Prävention eines Progresses und der Steigerung der Lebensqualität des Patienten ab. Obwohl die chirurgische Intervention mittels verschiedener stabilisierender Maßnahmen den Schwerpunkt dieser Studie bildet, soll verdeutlicht werden, welche alternativen Therapieansätze ergänzend oder alternativ zur Verfügung stehen. Allgemeine Indikationen für eine operative Intervention finden sich im folgenden Kapitel und sind zudem auch Gegenstand dieser Studie. Neben der klinischen Darstellung spielt auch die Lebenserwartung des Patienten eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Therapiekonzeptes(49). Über

die Zeit haben sich in den Leitlinien der Fachgesellschaften der Radiologie, Neurochirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie, der Palliativmedizin und weiterer Fachgebiete verschiedene Konzepte durchgesetzt (40,50–52). Einige davon sollen im Folgenden in kurzer Form dargestellt werden.

Operative Therapie

Die operative Therapie umfasst verschiedene Ansätze und ist individuell an den Patienten anzupassen. Allgemeine generelle Indikationen, wann welche Art der Operation durchzuführen ist finden sich aktuell nicht. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., kurz AWMF Leitlinien, hier der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie von 1998 (überarbeitet 2002) (51), welche die Grundlage für dieses Kapitel bilden soll, beschreiben neben der konservativen Therapie, der Ätiologie und Klinik insbesondere die chirurgisch-operative Therapie. Die Neurochirurgie, Neurologie und konventionelle und interventionelle Radiologie sind Teil der interdisziplinären Behandlungsansätze, jedoch finden sich hier Informationen meist im Zusammenhang der zugrundeliegenden Erkrankung (bspw. Interdisziplinär in den Leitlinien „Nicht-spezifischer Kreuzschmerz“ (53)). Indikationen für eine operative Versorgung sind unter anderem manifeste bzw. drohende Frakturen der Wirbel, therapieresistente Schmerzen, neurologisch progrediente Ausfälle, oder Instabilitäten mit Gefahr einer Myelonverletzung bei Befall der Wirbelsäule (43,45,51). Die Indikationsstellung erfolgt dabei unter individueller Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und erfolgt individuell bei jedem Patienten. Zur Klassifizierung wird in den Leitlinien ein Score nach Mirels et al. (54,55) verwendet, welcher ähnlich dem spinal neoplastic instability score (4,56), die Patienten hinsichtlich einer Wirbelsäuleninstabilität klassifiziert. Zusätzlich werden in den allgemeinen Indikationen die Überlebenszeit, das Nutzen-Risiko-Verhältnis, der Primärtumor, Organ- und Skelettmetastasen und der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt (51). Leitliniengerechte Standardverfahren sind eine dorsale



Entlastung und gegebenenfalls eine Stabilisierung, und bei mehrsegmentalem Befall eine langstreckige Stabilisierung (51). Eine intraoperative Embolisation, eine Verödung, kann bei stark vaskularisierten Tumoren nötig sein. Zum Einsatz kommen interne Fixateur Systeme mit Stangen-Schrauben-Systemen und gelegentlich interkorporale Platzhalter, s.g. Cages (siehe Abbildung 5(57)) (29,42–44,58).

Abbildung 5 Röntgenaufnahme einer Osteosynthese, seitliche Darstellung

Quelle: Wikimedia Commons [Internet]. 2017 [zitiert 16. Januar 2021]

Neuere Studienergebnisse zeigen, dass eine Indikation in Abhängigkeit der Lebenserwartung der Patienten, und folgenden Symptomen festgelegt wird: Wirbelkörperfrakturen, Instabilität der Wirbelsäule, Schmerzsymptomatik, neurologische Ausfälle und Infiltration umgebender Strukturen. (5,6,59,60).

Radiotherapie

Die zum Vergleich herangezogene Leitlinie „Update – Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (40) veröffentlicht im Springer Medizin Verlag GmbH von Birgitt van Oorschot et al. aus dem Jahr 2018 befasst sich mit den Empfehlungen zum Einsatz radiotherapeutischer Verfahren, ihrer Indikation und Wirksamkeit.

Besonders die Unterschiede einer Einzeitbestrahlung und einer fraktionierten Therapie werden in diesem Artikel im Konsens zu den S3 Leitlinien „*Palliativmedizin für nicht heilbare Krebspatienten*“ diskutiert (61).

Generelle Indikationen für eine lokale perkutane Bestrahlung sind eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik mit und ohne Bewegungseinschränkung, postoperativ und bei drohender Instabilität und Gefahr der Myelonverletzung mit neurologischen

Ausfällen (40). Eine Einzeitbestrahlung bezeichnet eine einmalige Bestrahlung mit hoher Strahlendosis, Referenzwerte aus der Leitlinie sind 8 bis 10 Gray (40). Eine fraktionierte Bestrahlung hingegen verteilt die Strahlendosis auf mehrere Sitzungen, beispielsweise zehnmal 3 Gray beziehungsweise fünfmal 4 Gray (29,40). Unkomplizierte, nicht frakturierte Metastasen profitieren zur Schmerzreduktion von einer Einzeitbestrahlung im gleichen Maße wie von einer fraktionierten Bestrahlung (40,61). Ist die Prognose des Patienten jedoch günstig und ist eine operative Stabilisation geplant, sollte eine fraktionierte Therapie der Einzeitbestrahlung vorgezogen werden. Weiter empfehlen die Leitlinien, eine akut durchgeführte Dekompression durch eine postoperative Radiotherapie zu ergänzen, und führen hier wieder die fraktionierte Therapie als Mittel der Wahl an (40). Unterschiede ergeben sich in der Häufigkeit benötigter Rebestrahlungen, wobei eine fraktionierte Therapie deutlich seltener einer Rebestrahlung notwendig macht. Speziell im Hinblick auf eine Rekalzifizierung bei osteolytischen Metastasen sind fraktionierte Konzepte den Einzeitbestrahlungen überlegen (29,40).

Auch eine Kombinationstherapie von Radiatio und osteoprotektiven Substanzen, ist sinnvoll.

Die Leitlinien von 2018 ergänzen somit die älteren Konzepte einer reinen operativen Versorgung aus dem Jahr 2002, schließen zudem auch die RANK-Ligand-Antikörper, welche als Gegenstand der ESMO-Guidelines im nächsten Kapitel folgen, mit ein.

Chemotherapie

Die Definition der Chemotherapie kann im Wesentlichen eine engere und weitere Definition umfassen. Im engeren Sinne ist die Therapie mit einem Zytostatikum gemeint und wird daher häufig auch synonym als Zytostatikatherapie bezeichnet. Im weiteren Sinne schließt die Definition alle toxischen Substanzen ein, die ihre Wirkung in einer Ausschaltung von entarteten Zellen entfalten (62). Je nach der Breite des Wirkungsspektrums und der Selektivität kann von einer selektiven Toxizität gesprochen werden. Dieser Begriff ist medizinhistorisch wertvoll, da er erstmalig durch den Begründer der Chemotherapie Paul Ehrlich bezeichnet wurde (63).

Eine Einteilung der Chemotherapie erfolgt nach der Zielsetzung, der Therapiephase und der Darreichungsform. Die Zielsetzung kann kurativ, palliativ, adjuvant und neoadjuvant erfolgen. Adjuvant bezeichnet hier postoperativ und neoadjuvant präoperativ. Die Therapiephasen umfassen die Induktions-, Konsolidierungs-, und Erhaltungstherapie (62). Bei der Applikation kann man die systemische und regionäre Form unterscheiden.

Es gibt eine Vielzahl von chemotherapeutischen Substanzen und Substanzklassen, es soll im Folgenden eine besonders thematisch relevante Substanz in ihrem Wirkspektrum exemplarisch kurz dargestellt werden.

Eine chemotherapeutische Therapie von ossären Metastasen ist abhängig vom Primarius, und kann bei systemischer Therapie des Primarius mitbehandelt werden. Trotzdem gibt es im Rahmen der Behandlung des Primarius am Beispiel des Prostatakarzinoms Medikamente, die speziell bei bereits knöchernen metastasierten Karzinomen zum Einsatz kommen.

Xofigo, chemisch $^{223}\text{RaCl}_2$ Radiochlorid, ist ein für das kastrationsresistente Prostatakarzinom zugelassenes Medikament, welches nach mehrmaliger erfolgloser Therapie und unter Progress einer laufenden Hormontherapie zum Einsatz kommt (64). Zudem ist die Indikation weiterhin auf ein bereits in den Knochen metastasiertes Stadium mit klinischer Schmerzsymptomatik des Patienten und fehlenden Organmetastasen begrenzt. Der Wirkmechanismus gründet auf eine Calcium ähnliche Struktur, was Xofigo ermöglicht, in den Knochen eingelagert zu werden. Dort kann der Alpha Strahler direkt an den Metastasen toxisch wirken (64,65). Damit ist Xofigo als medikamentöse Therapie zwar von der Definition der Chemotherapie eingeschlossen, entfaltet seine Wirkung aber am ehesten ähnlich einer Radiotherapie.

Osteoprotektion

Wie im letzten Abschnitt bereits angedeutet, sind verschiedene Substanzen zur osteoprotektiven Therapie Gegenstand unterschiedlicher Guidelines. Exemplarisch betrachtet werden im Folgenden die den ESMO-Guidelines: „*Bevorzugte Empfehlung von Denosumab bei Knochenmetastasen*“ von 2014 (52). Bezug nimmt die Guideline zum einen auf die S3 Leitlinie für das Prostatakarzinom (66), zum anderen auf drei prospektiv durchgeführte internationale Studien. Im Allgemeinen soll eine Osteoprotektion bei allen Metastasen unabhängig einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Symptomatik durchgeführt werden (50,52,67). Bereits in der Vergangenheit hat sich eine Therapie der Osteoporose, oder wie in diesem Fall der Osteolyse durch Metastasen Zolendronsäure aus der Gruppe der Bisphosphonate etabliert (50,52,67). Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Osteoklasten im Bereich der Resorptionslakunen im Knochen, welche für den Knochenabbau verantwortlich sind. Dabei kommt es zur gezielten Apoptose der Osteoklasten. Bisphosphonate sind im klinischen Alltag deutlich häufiger vertreten als andere Osteoprotektoren. Vorteile sind die breite Verfügbarkeit und eine kostengünstige Beschaffung (52,68–70).

Ein neuerer Ansatz und Gegenstand mehrerer Studien ist der RANK-Ligand- Inhibitor Denosumab (XGEVA), ein humaner monoklonaler Antikörper (52,71–73). Wirkmechanismus hinter diesem neuen Therapieansatz ist ein Transmembranrezeptor Ligand Inhibitor, dem sogenannten Receptor Activator of NF- κ B Ligand Inhibitor, welcher an der Bildung, Aktivität und Differenzierung von Osteoklasten beteiligt ist (52,71–73). Physiologisch wird der RANK Ligand, kurz RANKL durch Parathormon, Prostaglandine und Calcitriol gesteuert. Bindet dieser an RANK, kommt es zu einer Signalkaskade und über die Aktivierung verschiedener Proteine zu einer Stimulierung und Aktivität der Osteoklasten. Es folgt ein Knochenabbau. RANK und RANKL können in ihrer Bindung durch Osteoprotegerin, kurz OPG negativ reguliert werden (52,71–73). Physiologisch halten sich so RANK, RANKL und OPG die Waage.

Denosumab als IgG2-anti-RANKL-Antikörper verhindert die Bindung von RANK und RANKL, wodurch die Aktivität der Osteoklasten vermindert werden kann (52,71–73).

3.3 Übersicht wichtiger Klassifizierungen

3.3.1 „Spinal neoplastic instability score “ nach Fisher et al. (4)

Der SINS, auf den in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk gelegt werden soll, ist ein erstmalig 2010 im SPINE Journal: „A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group.“ durch Fischer et al. beschriebener Score, mit Hilfe dessen die Instabilität der Wirbelsäule und eine etwaige notwendige stabilisierende Operation beschrieben werden kann (4). Über die Jahre etabliert ist der Score nach Fisher immer wieder neu validiert worden und zudem Gegenstand zahlreicher Studien(56,74–77). Fisher et al beschreibt in seiner Arbeit den Aufbau des Scores in ähnlicher Formulierung wie folgt (4).

Der Gesamtscore ergibt sich aus unterschiedlichen Parametern, welche den zu behandelnden Patienten in drei Stabilitätsgrade einteilen. Je nach erreichter Gesamtpunktzahl gibt der Score damit eine Einschätzung zur Notwendigkeit einer stabilisierende Operation.

Die ersten Parameter, nach denen man den Patienten klassifizieren muss, sind die Lokalisation des Tumors und die Lokalisation der Metastasen in der Wirbelsäule. Dabei wird die Infiltration der Wirbelsäule als „junctional“, „mobile spine“, sowie „semi-rigid“ und „rigid“ unterschieden. Der Score gibt zu jedem Unterfaktor für den Anwender zudem genauere Orientierungshilfen der einzelnen Unterfaktoren an. Als „junctional“ werden betroffene Areale in den Wirbelhöhen „C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1“ beschrieben. Die Wirbelkörper C3-C6, L2-L4 fallen unter die Bezeichnung „mobile spine“, „T3-T10“ unter „semi-rigid“ und „S2-S5“ unter „rigid“. Je nach betroffener Zone sind Punkte von null bis drei möglich. Sind beispielsweise Übergangszonen befallen („junctional“), so vergibt der Score maximal drei Punkte. Hinzu kommen die

Präsenz und die Qualität einer Schmerzsymptomatik, die vorhanden, nicht vorhanden, oder bei Bewegung vorhanden sein kann. Das subjektive Ausmaß der Schmerzen findet dabei keine Beachtung. Wieder kann der Anwender null bis drei Punkte vergeben. Auch die Art der Knochenläsion wird im SINS klassifiziert. Knochenläsionen lassen sich dabei in lytische, den Knochen abbauende und blastische, den Knochen aufbauende Veränderungen einteilen, für die es entweder zwei oder keinen Punkt gibt. Liegt eine Veränderung vor, die sowohl lytische als auch blastische Anteile beinhaltet, ergibt sich im SINS ein Punktwert von 1. Eine veränderte Wirbelsäulenausrichtung, beispielsweise eine Kyphosierung oder Skoliose, sowie eine Translation oder eine Subluxation der Wirbelsäule haben ebenfalls Einfluss auf die Bewertung der Wirbelsäulenstabilität und werden von null Punkten bis vier Punkten, je nach Art der Veränderung bewertet. Ein weiterer Parameter ist das Vorhandensein oder Fehlen einer Wirbelkörperfraktur mit mehr oder weniger als 50 % Einbruch des Wirbelkörpers. Sind die mittleren und vorderen Anteile des WK zu mehr als 50 % mit Tumorgewebe infiltriert, kommt es aber nicht zu einem Einbruch des Wirbelkörpers, bekommt der Patient einen Punkt. Kommt es zu einem Einbruch unabhängig vom Ausmaß der Infiltration bekommt der Patient zwei beziehungsweise drei Punkte, abhängig ob mehr oder weniger als 50 % des Wirbelkörpers eingebrochen sind. Sind weniger als 50% des Wirbelkörpers infiltriert ohne eine Wirbelkörperfraktur, bekommt der Patient keine Punkte. Zudem wird eine unilaterale oder bilaterale Invasion der am Wirbelkörper angrenzenden knöchernen Strukturen bewertet. Bilaterale Invasionen ergeben drei, unilaterale ein und keines der beiden null Punkte.

Der Gesamtscore ermittelt sich nun aus der Addition des Scores und bewertet den Patienten als „stabil“, „teilweise instabil“ oder „instabil“.

Darüber hinaus empfiehlt der SINS Score ab einem ermittelten Wert von sieben eine invasive Therapie dringend in Betracht zu ziehen und ab 13 Punkten von einer Instabilität auszugehen und eine Stabilisierung durchzuführen (4). Die Art und Weise der Versorgung wird jedoch dem behandelnden Facharzt offen gelassen.

Zur besseren Verständlichkeit findet sich folgend der SINS in tabellarischer Form als Auszug aus dem Originalartikel in verändertem Layout.

Spine Instability Neoplastic Score (SINS) nach Fisher et al. (4)

Location

3 points:	Junctional (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)
2 points:	Mobile spine (C3-C6, L2-L4)
1 point:	Semi-rigid (T3-T10)
0 points:	Rigid (S2-S5)

Pain relief with recumbency and/or pain with movement/loading of the spine

3 points:	Yes
1 point:	No (occasional pain but not mechanical)
0 points:	Pain free lesion

Bone lesion

2 points:	Lytic
1 point:	Mixed (lytic/blastic)
0 points:	Blastic

Radiographic spinal alignment

4 points:	Subluxation / translation present
2 points:	De novo deformity (kyphosis / scoliosis)
0 points:	Normal alignment

Vertebral body collapse

3 points:	>50% collapse
2 points:	<50% collapse
1 point:	No collapse with >50% body involved
0 points:	None of the above

Posterolateral involvement of the spinal elements (facet, pedicle or costovertebral joint fracture or Replacement with tumor)

3 points:	Bilateral
1 point:	Unilateral
0 points:	None of the above

Interpretation of the SINS score

sum score 0-6:	stable
sum score 7-12:	indeterminate (possibly impending) instability
sum score 13-18:	instability
SINS scores of 7-18:	warrant surgical consultation

3.3.2 Klassifikation nach Tokuhashi et al. (5)

Der Tokuhashi Score, in seiner modifizierten Form von 2005, klassifiziert Patienten mit Hilfe unterschiedlicher Faktoren, um dem Anwender Auskunft über die erwartende Lebenserwartung des Patienten zu geben (5). Erstmals beschrieben wurde der Score 1989 im Artikel "scoring system for the preoperative evaluation of a patient's prognosis with metastatic spinal tumor" von Tokuhashi et al (59), sowie 2005 überarbeitet in „A Revised Scoring System for Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis“ (5). Auch dieser Score ist immer wieder Gegenstand vieler Studien zur Revalidierung und bildet Grundlage einiger internationaler Arbeiten .

Im Folgenden findet sich der von Tokuhashi et al. in ähnlicher Wortwahl beschriebene Aufbau des Scores. (5)

Wichtige Faktoren bei der Klassifizierung sind unter anderem der Allgemeinzustand der Patienten unter Zuhilfenahme des Karnofsky Performance Status (78). Nach Karnofsky et al. lässt sich der Allgemeinzustand der Patienten, über die Aktivität und die Fähigkeit den Alltag unter Beeinträchtigung der Grunderkrankung zu bewältigen, bestimmen (78). Dabei werden auch der Grad der Hilfe und die Mobilität, beziehungsweise Bettlägerigkeit, miteinbezogen. Angegeben wird der Allgemeinzustand in Prozent. 100 % repräsentieren einen Zustand mit einer täglichen Aktivität ohne Einschränkungen durch die Erkrankung und 0 % den Tod des Patienten (78). Für den Tokuhashi Score wird die Einschätzung nach Karnofsky vereinfachend zusammengefasst. Dabei wird der Allgemeinzustand vereinfacht in 10-40 % - poor, 50-70 % - moderate und 80- 100 % - good angegeben (5). Eine ausführliche Darstellung des Karnofsky Performance Status findet sich im folgenden Kapitel 3.3.4. Die Anzahl extraspinaler und intraspinaler Metastasen, spielen ebenso eine Rolle, wie die Anzahl der Metastasen in Organen. Unterschieden werden dabei keine, ein bis zwei und mehr als drei Metastasen. Neben der Anzahl spielt auch die Behandlungsmöglichkeit der Metastasen in den inneren Organen eine Rolle. Der Score klassifiziert diese nach „removable“, „non removable“ und „no metastases“ (5). Im Originalartikel von 1990 wird „removable“ als eine operative Therapie definiert (59). Eine Definition im engeren Sinne, welche interventionellen Techniken unter diesen Begriff fallen, findet sich nicht.

Auch die Primärlokalisierung des Tumors und der Grad der durch die Metastasierung ausgelösten Parese werden in dem Tokuhashi Score berücksichtigt. Letzteres, der Grad der Parese und der neurologischen Ausfälle kann über eine weitere Klassifizierung, nach Frankel et al. (79) eingeteilt werden. Nach Frankel werden die Patienten von A bis E eingeteilt (79), wobei auch hier für den Tokuhashi Score A/B, C/D und E zusammengefasst werden. Frankel A und B bezeichnen einen kompletten

kombinierten motorischen und sensorischen Ausfall der Extremitäten unterhalb der Läsion (A) beziehungsweise, einen kompletten motorischen und teilweise sensorischen Ausfall unterhalb der Läsion (79). Frankel C und D umfassen alle Patienten, die eine Restfunktion der Motorik unterhalb der Läsion aufweisen und solche, die in der Lage sind, mit Hilfe zu stehen oder zu laufen (79). Unter Frankel C sind bei den Patienten keine neurologischen Auffälligkeiten, weder sensorischer noch motorischer Art festzustellen (79). Eine genaue Beschreibung des Frankel Scores findet sich im folgenden Kapitel 3.3.5. Die Summe aller Parameter teilt die Patienten in Gruppen von weniger als sechs Monaten Lebenserwartung (konservative und/oder palliative Therapie), mehr als sechs Monaten Lebenserwartung (Palliative und/oder teilweise invasive Therapie), und mehr als einem Jahr Lebenserwartung (invasive Therapie) ein und gibt jeweils eine Empfehlung des Therapieumfanges (5).

Folgend findet sich zur besseren Verständlichkeit der Tokuhashi Score in seiner überarbeiteten Form von 2005 in der Formulierung und dem Layout angelehnt an den Originalartikel (5):

Klassifikation nach Tokuhashi et al. (5):

General condition (performance status)

0 points:	Poor (PS 10–40%)
1 point:	Moderate (PS 50–70%)
2 points:	Good (PS 80–100%)

Number of extraspinal bone metastases foci

0 points:	≥ 3
1 point:	1– 2
0 points:	1

Number of metastases in the vertebral body

0 points:	≥ 3
-----------	----------

1 point: 2
2 points: 1

Metastases to the major internal organs

0 points: unremovable
1 point: Removable
2 points: No metastases

Primary site of the cancer

0 points: Lung, osteosarcoma, stomach, bladder, esophagus,
pancreas
1 point: Liver, gall bladder, unidentified
2 points: Others
3 points: Kidney, uterus
4 points: Rectum
5 points: Thyroid, breast, prostate, carcinoid tumor

Palsy

0 points: Complete (Frankel A, B)
1 point: Incomplete (Frankel C, D)
2 points: None (Frankel E)

Criteria of predicted prognosis:

Sum score 0 – 8 85% lives < 6 months
=> conservative treatment or palliative surgery
Sum score 9 – 11 73% lives > 6 months (and 30% > 1 year)
=> palliative surgery or (exceptionally) excisional surgery
Sum score 12 – 15 95% lives > 1 year => excisional surgery

3.3.3 Klassifikation nach Tomita et al. (6)

Auch der Tomita Score soll im klinischen Alltag eine schnelle Auskunft über die Prognose beziehungsweise die Lebenserwartung und die durchzuführende Behandlung geben (6). Dieses Konzept ist von Tomita et al. erstmalig im Artikel „Surgical Strategy for Spinal Metastases“ im SPINE Volume 26 2001 beschrieben worden (6). Ähnlich den beiden oben genannten Scores, ist auch die Klassifikation nach Tomita et al. Gegenstand vieler Studien. Häufig wird diese Klassifikation in Relation zu anderen prognostischen Scores verglichen und reevaluiert (6–10).

Das Ziel dieser Klassifizierung ist kein detailliertes Behandlungskonzept, sondern vielmehr eine stufenweise unterteilte Empfehlung zur Auswahl einer geeigneten chirurgischen Exzision oder eines palliativen Therapiekonzeptes (6). Die Prognose wird hierbei mit Hilfe der mittleren Überlebenszeit in Monaten angegeben und in 50, 23,5, 15 und 6 Monaten gestaffelt. Von diesen Überlebenszeiten abhängig, wird mit Hilfe des Scores empfohlen, die Patienten entweder weiträumig zu exzidieren (50 month mean survival) oder abgestuft bis zu einer reinen supportiven Therapie, ohne Operation bei einem 6 month mean survival, zu behandeln (6).

Parameter, die in die Klassifizierung nach Tomita et al. einfließen, sind ähnlich den Parametern des oben vorgestellten Tokuhashi Scores (5) und werden im Folgenden nahe dem Originalartikel zusammengefasst (6). Der primäre Tumor, auch Primarius, wird anhand seines Malignitätsgrades in einen langsam, moderaten und schnellwachsenden Tumor unterteilt. Zur leichteren und schnelleren Einteilung durch den Anwender sind die gängigsten Tumoren bereits in Klammern aufgeführt (6). Sollte ein Tumor vorliegen, der nicht vornotiert ist, muss dieser anhand der Erfahrung aus dem klinischen Alltag und bekannter Fallberichte vergleichend eingeordnet werden, da sich keine nähere Definition in der Arbeit findet (6). Ein zweiter Parameter, welcher in ähnlicher Art und Weise ebenfalls Einfluss auf den Tokuhashi

Score hat (5), ist die Therapiemöglichkeit vorhandener viszeraler Metastasen. Hierbei werden keine, behandelbare und nicht behandelbare Metastasen unterschieden.

Im Originalartikel nach Tomita et al. ist als mögliche Therapieform bei als „treatable“ definierten Patienten neben der operativen Therapie auch die intraluminale Embolisation als Therapie aufgezeigt (6). Eine genauere und umfassenden Definition geht aus dem Originalartikel nicht hervor. In den in der Arbeit dargestellten Fällen ist ebenfalls keine engere Definition zu finden, aufgrund derer man den Begriff „behandelbar“ genauer bezeichnen könnte (6). Vorhandene Metastasen im Knochen hingegen werden nur in lokales oder diffuses Auftreten eingeteilt und nicht in Ausdehnung oder Behandlungsmöglichkeit. Je nach Ausmaß der einzelnen Faktoren, welche zwischen 0 und 4 Punkte ergeben, kann ein Patient dabei zwischen minimal 2 Punkten und maximal 10 Punkten erreichen (6). Anhand dieses Punktescores werden, wie oben beschrieben, die Patienten in Prognosegruppen eingeteilt (6).

Zum besseren Verständnis findet sich der Score in geändertem Layout in tabellarischer Übersicht wie folgt:

Klassifikation nach Tomita et al. (6)

Prim. Tumor

1 point:	slow growth (e.g. breast, prostate, thyroid)
2 points:	moderate growth (e.g. kidney, uterus)
4 points:	rapid growth (e.g. lung, liver, stomach, colon, primary unknown)

Visceral metastases

0 points:	no visceral metastases
2 points:	treatable metastases
4 points:	untreatable

Bone metastases

1 point:	solitary/ isolated
2 points:	multiple

Treatment goal & surgical strategy

sum score 2-3:	long-term local control (mean survival 50 months) → wide or marginal excision
sum score 4-5:	middle-term local control (mean survival 23,5 months) → marginal or intralesional excision
sum score 6-7:	short-term palliation (mean survival 15 months) → palliative surgery
sum score 8-10:	terminal care (mean survival 6 months) → supportive care, no surgery

3.3.4 Klassifikation nach Karnofsky et al. (78)

Der Karnofsky Performance Status ist ein verbreiteter Score zur Evaluierung und Objektivierung des Allgemeinzustandes, der Eigenständigkeit und des funktionellen Zustandes der Patienten und geht auf einen 1948 im „Cancer“ publizierten Artikel David Karnofsky et al. zurück (78,80). Ein guter Allgemeinzustand, ohne Zeichen für die den Patienten betreffende Grunderkrankung, wird mit 100 % bewertet (78). Nun wird der Patient der Größe der Einschränkung nach in 10% Schritten von 100-0 % abgestuft (78). 0 % stellt als absolutes Minimum des Allgemeinzustandes und der Eigenständigkeit den Tod dar (78).

Tabellarische Übersicht des Karnofsky Performance Status in Layout und Text an den Originalartikel angelehnt (78):

Klassifizierung nach Karnofsky et al. (78)

100%	Normal, no complaints, no signs of disease
90%	Capable of normal activity, few symptoms or signs of disease
80%	Normal activity with some difficulty, some symptoms or signs
70%	Caring for self, not capable of normal activity or work
60%	Requiring some help, can take care of most personal requirements
50%	Requires help often, requires frequent medical care
40%	Disabled, requires special care and help
30%	Severely disabled, hospital admission indicated but no risk of death
20%	Very ill, urgently requiring admission, requires supportive measures or treatment
10%	Moribund, rapidly progressive fatal disease processes
0%	Death

3.3.5 Klassifikation nach Frankel et al. (79)

Im Journal „Paraplegia“ aus dem Jahr 1969 beschreiben Frankel et al. im Artikel „The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I.“ erstmalig seinen Score zur Beschreibung traumatischer Verletzungen des Rückenmarks (79). Der Score unterteilt den posttraumatischen Zustand eines Patienten in fünf Grade inkompletter und kompletter Lähmungen, und unterscheidet zwischen motorischen, sensiblen und kombinierten Funktionsausfällen (79). Grad A beschreibt eine komplette Parese und Sensibilitätsausfall auf Höhe und unterhalb der Läsion, Grad B eine noch erhaltene sensible Funktion, Grad C einen inkompletten Querschnitt (noch erhaltene Motorik) und Grad D eine relativ gute motorische Funktion (79). Bei partiellen Lähmungen, wie sie als Grad C im Frankel Score beschrieben werden, sind per definitionem bis zu drei Level unterhalb des geschädigten Areals funktionseingeschränkt (79). Grad E stellt einen uneingeschränkten neurologischen Status dar (79).

Die Klassifizierung findet seine Anwendung ebenfalls in modifizierter Weise in internationalen Arbeiten (81).

Darstellung des posttraumatischen neurologischen Zustandes nach Frankel et al. in Layout und Text angelehnt an den Originalartikel (79).

Klassifizierung nach Frankel et al. (79)

Grade A	Complete paralysis
Grade B	Sensory function only below the injury level
Grade C	Incomplete motor function below injury level
Grade D	Fair to good motor function below injury level
Grade E	Normal function

3.3.6 Activities of daily living – ADL (82,83)

Die „activities of daily living“, „ADL“ oder die „Aktivitäten des täglichen Lebens“ sind ein weiterer subjektiver Score, um den funktionellen Status und die Eigenständigkeit eines Patienten zu erfassen (82,83). Zu den abgefragten Aktivitäten, die ein Patient mit einem uneingeschränkten funktionellen Status ohne fremde Hilfe durchführen kann, gehören das eigenständige Essen und Anziehen, die Betreuung von Körperpflege ohne personelle Hilfe und die Fortbewegung zwischen zwei Orten ohne fremde Hilfe (82,83). Gemessen wird mit den ADL auch die Belastung und der pflegerische Aufwand für das soziale Umfeld des erkrankten Patienten (82,83).

Die ADL eignen sich demnach nicht nur zur ersten Einschätzung des allgemeinen Zustandes und der Pflegebedürftigkeit bei der ärztlichen und pflegerischen Aufnahme, sondern auch zur Verlaufskontrolle und Planung supportiver häuslicher Maßnahmen und Unterstützung (82,83). Die Einschätzung erfolgt über einen subjektiven Fragebogen mit 22 Fragen, in vier abgestuften Antwortmöglichkeiten eine Einschätzung des Patientenzustandes erlauben (82,83). Der Patient wird

gebeten zu bewerten, in welchem Maße er bei ausgewählten Aktivitäten Hilfe benötigt. Eine Aktivität kann gar nicht - mit Hilfe - mit Einschränkungen selber - und vollständig, ohne Einschränkung selber - ausgeführt werden. Die zu erreichende Maximalpunktzahl beträgt 22 Punkte (82,83). Eine Abstufung anhand der erreichten Punkte ist nicht beschrieben. Vielmehr wird die erreichte Punktzahl mit vorherigen Ergebnissen verglichen, um eine Verschlechterung oder Verbesserung des Allgemeinzustandes, eine Therapie oder einen Pflegeaufwand zu beschreiben oder zu planen (82,83). Ein Therapiekonzept lässt sich alleine aus den ADL nicht erschließen.

3.3.7 Klassifikation des Frakturrisikos metastatisch befallener Röhrenknochen nach Mirels et al. (54,55)

Dr. Hilton Mirels beschreibt in seinem Artikel „Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures“ von 1989 sowie in der überarbeiteten Variante von 2003 eine vier Faktoren umfassende Klassifizierung, zur einfachen Objektivierung pathologischer Frakturen (54,55). Sein Score setzt sich aus den Faktoren Lokalisation, Läsion, Schmerz und Größe der Läsion zusammen (54,55). Mögliche Lokalisationen für Metastasen sind die oberen, unteren Extremitäten und ein möglicher pertrochantärer Befall. Die Läsion wiederum ist in lytische, blastische und gemischte Formen unterteilt (54,55). Der Faktor Schmerz wird in drei Stufen - gering, mäßig und schwer -, die Größe der Läsion in Abhängigkeit Läsionsumfangs bestimmt. Richtwert ist dabei der Umfang des Cortex des Knochens (54,55). Jeder dieser vier Faktoren kann mit einem Punktwert zwischen 1 und 3 gewertet werden. Ist die Summe aller vier Faktoren acht oder neun Punkte, wird die Läsion nach Mirels als ein hohes Frakturrisiko bewertet (54,55). Obwohl ossäre Metastasen gemeint sind, beschränkt sich Mirels in seiner Arbeit auf die langen Röhrenknochen des Menschen. Seine Arbeit beruht auf einer retrospektiv durchgeführten Studie sowie einem Studienvergleich mit mehreren Studien aus und vor dieser Zeit (54,55).

4 Material und Methoden

4.1 Literaturrecherche

Vor der Auswertung und Analyse der Patientendaten wurde über den Onlinezugriff der Bibliothek der Universität zu Köln, der Stadtbibliothek, des PubMed der National Library of Medicine sowie eRef als Teil der Thieme Online Literatur, Grundkenntnisse über das zu erarbeitende Thema angelesen. Bei der Recherche dienen neben aktuellen Arbeiten, Dissertationen, Abstracts und Studien jeder Art auch historische Arbeiten - und soweit möglich Originalarbeiten der Informationsgewinnung. Primär- und Sekundärzitate wurden ebenfalls zur Informationsgewinnung herangezogen. In erster Linie wurde auf Volltexte zurückgegriffen. In Fällen, in denen dies nicht möglich war, wurde der Abstract durch beinhaltete Zitate der genutzten Literatur ergänzt.

4.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Grundlage dieser Dissertation bildet eine retrospektiv angelegte Kohortenstudie im Fachbereich der Neurochirurgie an der Universitätsklinik Köln. Das Patientenkontingent dieser Dissertation umfasst 103 Patienten des Universitätsklinikums Köln, die anhand ihrer ICD Diagnosen aus dem Patientensystem ORBIS der Universitätsklinik selektiv gefiltert worden sind. Auswahlkriterium für den Einschluss in die Studie war dabei die Diagnose C79.5 „Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarks“ ohne weitere Selektion nach Alter, Geschlechte oder weiterer Erkrankungen. Alle Patienten sind oder waren im Zeitraum von 2006 bis aktuell 2019 in der Behandlung der Universitätsklinik Köln. Aus diesen 103 Patienten ergeben sich 27 weibliche und 76 männliche Patienten. Das mittlere Alter der Kohorte beträgt 64,7 Jahre.

Es folgt eine retrospektive Beurteilung und Auswertung vorliegender Patientendaten, die bereits im Vorfeld von Ärzten aus dem Zentrum für Neurochirurgie dokumentiert

wurden. Nach tabellarischer anonymisierter Darstellung aller Patienten, ergaben sich 267 Fallnummern. Durch Mehrfachaufenthalte und interdisziplinäre Betreuung der Patienten ergeben sich für viele der Patienten nicht nur eine individuelle Fallnummer, sondern teilweise mehrere unterschiedliche. Neben der Selektion der Patienten über die Diagnose mussten zunächst alle Mehrfachnennungen der Patienten manuell ausgewertet und entfernt werden. Nach weiterer Selektion der Fallnummern ergaben sich 159 reale und digitale Patienten, die für die Dissertation weiter ausgewertet werden konnten.

4.3 Darstellung und Ausarbeitung der Daten

Zur Ausarbeitung der Patientendaten für die anstehenden Vergleiche innerhalb und zwischen den ausgewählten Scores musste eine Arbeitsmaske erstellt werden, mit Hilfe dessen die einzelnen Patienten zuerst analog, dann digital dargestellt werden konnten. Dabei bildet die Grundlage der analogen Auswertung ein selbst aus den Kriterien der Scores erstellter Auswertungsbogen, auf dem neben den Scores nach SINS (4), Tokuhashi et al.(5,59) und Tomita et al.(6), auch eine kurze Zusammenfassung der durchgeführten Operation, ein Vermerk, ob eine Stabilisierung durchgeführt wurde und auf welche Art diese erfolgte, zu finden ist.

Dieser Auswertungsbogen sollte den Prozess der Klassifizierung vereinfachen und eine übersichtliche Darstellung zur Übertragung in eine Arbeitsmatrix in Excel darstellen, um ein unübersichtliches Wechseln zwischen den Patientendaten und der Arbeitsmatrix zu vermeiden. In regelmäßigen Abständen sind alle neuen analogen Daten in diese Arbeitsmatrix übertragen worden.

Fehlende direkte Daten, die nicht in der digitalen Patientenakte zu finden waren, wurden in einem weiteren Schritt über hinweisgebende Medikation oder Beurteilung durch das Pflegepersonal gefiltert und ausgewertet.

War bei einem Patienten beispielsweise nicht klar, ob dieser eine präoperative Schmerzsymptomatik hatte, lieferten verordnete Schmerzmedikationen oder

Pflegeaufnahmebögen mit subjektiven Schmerzanamnesebögen dahingehende Hinweise.

Besonders bei der radiologischen Beurteilung der Wirbelsäule konnte nur bei etwa einem Drittel der Patienten auf vorhandene radiologische Bilder zurückgegriffen werden und eine erneute persönliche zusätzliche Auswertung erfolgen. Lagen keine Bilder vor, musste die Beurteilung über den fachärztlichen radiologischen Befund erfolgen. Lagen Befunde und Bilder vor, wurde die eigene radiologische Beurteilung mit dem fachärztlichen Befund verglichen und ergänzt.

Die Einschlusskriterien für die Patienten bildeten neben der oben genannten ICD Diagnose auch das vollständige Vorliegen aller benötigten Informationen für eine lückenlose Auswertung nach den drei genannten Klassifikationen. Da diese Dissertation unterschiedliche Korrelationen der Scores beinhaltet, weicht die Anzahl der vollständig ausgewerteten Patienten in den einzelnen Korrelationen ab. So musste bei der alleinigen Betrachtung des SINS ein Patient weniger ausgeschlossen werden, als bei der kombinierten Betrachtung aller drei Scores, da nur Informationen in einem der drei fehlten. Es ergaben sich nach Beachtung aller Einschlusskriterien und Auswertung aller Daten ein 103 Patienten umfassendes Patientenkollektiv für die Betrachtung des SINS alleine und 102 Patienten für die kombinierte Betrachtung aller drei Scores.

Da sich auch Ergebnisse innerhalb des SINS ohne Korrelation mit den beiden anderen Scores ergaben, wurde auf einen generellen Ausschluss des einen Patienten verzichtet.

Der Auswertungsbogen befindet sich folgend in seiner erweiterten Form in tabellarischer Weise exemplarisch für einen beliebigen Patienten ausgefüllt:

Fallnummer: XXXXXX

Geschlecht: w

Tomita:

<i>Prim. Tumor:</i>	4
<i>Visceral metastases:</i>	4
<i>Bone metastases:</i>	2

Tokuhashi:

<i>General condition:</i>	1
<i>No. of extraspinal bone metastases foci:</i>	2
<i>No. of metastases in the vertebral body:</i>	0
<i>Metastases in major internal organs:</i>	0
<i>Primary site of the tumor:</i>	0
<i>Palsy:</i>	1

SINS:

<i>Location:</i>	3
<i>Pain of the spine:</i>	3
<i>Bone lesion:</i>	2
<i>Radiographic spinal alignment:</i>	0
<i>Vertebral body collapse:</i>	3
<i>Posterolateral involvement of the spine elements:</i>	3

OP Zusammenfassung:

Tumordekompression bei Tumor eines Oesophaguskarzinoms in HW 7 und BW 1. Myelonkompression im Sinne einer Korporektomie von HW 7 und BW 1 mit anschließender Implantation eines Cages und zusätzlicher Plattenosteosynthese.

Stabilisiert?	JA	(X)	NEIN	()
Bilder?	Prä	(nein)	Post	(ja)

ENDE ARBEITSMASKE

Zur objektiv nutzbaren Erhebung der Daten mussten im Vorfeld einige Parameter festgelegt werden.

Das Alter, welches sowohl als Grundlage zur Berechnung des Durchschnittsalters, als auch in einigen experimentellen Korrelationen in der Endauswertung benötigt wurde, ist zum Zeitpunkt der ersten operativen Therapie aufgrund der oben genannten Diagnose C79.5 „Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes“ festgelegt und notiert worden. Sind mehrere aufeinander folgende Operationen aufgrund derselben Symptomatik durchgeführt worden, ist nur die erste Operation für die Auswertung herangezogen worden. Weiterhin muss zu diesem Zeitpunkt noch einmal erwähnt werden, dass die durchgeführte Auswertung aufgrund der vorliegenden vom Fachpersonal erhobenen Daten erfolgte und erneut bei der Auswertung evaluiert wurde. Dabei wurde auf verschiedene Dokumente zurückgegriffen, die direkt oder indirekt Rückschlüsse auf die zu ermittelnden Faktoren geben.

Diese Vorgehensweise soll anhand eines Beispiels verdeutlicht werden: Aus dem Arztbrief eines Patienten wird nicht deutlich, ob bei Aufnahme oder während des Aufenthaltes bis zum für die Studie entscheidenden Zeitpunkt eine Schmerzsymptomatik vorlag. Der digitale Aufnahmebogen enthält jedoch die Info NAS Sieben von Zehn und der Patient bekommt eine Schmerzmedikation, so lässt sich daraus eine bei Aufnahme bestehende Schmerzsymptomatik folgern. Dieses Stufensystem musste bei einigen Patienten Anwendung finden. Ließen sich auch indirekt keine Hinweise auf den zu untersuchenden Faktor finden, wurde der Patient in der Studie ausgeschlossen. Im Folgenden werden alle durchgeführten Arbeitsschritte exemplarisch anhand eines Fallbeispiels, um zu verdeutlichen, wie die Auswertung im Detail erfolgte.

Bei der Auswertung des überarbeiteten Tokuhashi Score musste „behandelbar“ weiter definiert werden (5). Im Originalartikel von 1990 wird nur eine operative

Therapie unter dem Faktor „behandelbar“ zusammengefasst(59), welche Art der operativen Therapie wird jedoch nicht definiert (5,59). Für die Auswertung wurde daher auf diese Beschreibung zurückgegriffen.

Eine ähnliche Definition musste für den Tomita Score erfolgen(6). Im Originaltext ist als „behandelbar“ neben der operativen Therapie auch die intraluminale Embolisation als Therapie aufgezeigt(6). Enger definiert, welche weiteren operativen Methoden von dem Faktor mit eingeschlossen werden finden sich nicht. In den, in der Arbeit dargestellten Fällen war keine engere Definition zu finden(6). Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurde in dieser Definition nach den beiden von Tomita et al. als Beispiel genannten Therapien klassifiziert.

Beispielhaft folgt eine Datenerhebung eines anonymisierten Patienten.

4.4 Fall A. P.

4.4.1 Vorbereitung

Im ersten Schritt wurde die Patientin aus dem ICD C79.5 selektierten Patientenkontingent anhand der Fallnummer aufgerufen und Alter und Geschlecht notiert - hier zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre alt, weiblich. Es erfolgte ein kurzer Abgleich, ob die Patientin unter einer anderen Fallnummer bereits analysiert und die Krankengeschichte übersichtlich dargestellt wurde. Um eine vollständige Anamnese der Patientin anhand der Berichte herausarbeiten zu können, mussten auch ältere Befunde gelesen werden. Postoperative Befunde wurden vorerst nicht mit in die Auswertung der Patientin eingeschlossen, damit eine Bewertung der Patientin kongruent zu der des behandelnden Neurochirurgen möglich war. Anhand der oben dargestellten Arbeitsmaske wurde die Patientin im Folgenden beispielhaft ausgewertet. Die Reihenfolge auf der Arbeitsmaske erfolgte im Vorfeld ohne besondere Beachtung der Wichtigkeit für die bearbeitende Fragestellung und weicht daher von der Reihenfolge in den ersten Kapiteln ab.

4.4.2 Allgemeines und Anamnese

Die Patientin war weiblich und bei Aufnahme beziehungsweise bei der ersten neurochirurgischen Operation 65 Jahre alt. Aus der stationären Aufnahme ließen sich bereits direkt Informationen gewinnen. Es wurde eine zervikale Spinalkanalstenose mit Myelonkompression in Höhe HWK6 bis BWK1 mit einer Sinterung des HWK7 aufgrund einer Metastase bei einem bekanntem Ösophaguskarzinom beschrieben. Weiter hatte die Patientin eine bekannte Metastase in der Harnblase und im Ureter. Diese waren aktuell inoperabel und sollten laut urologischem Konsil vorerst chemotherapeutisch behandelt werden. Weiter wurde eine bestehende distal betonte Parese der Arme mit Kribbelparästhesien beschrieben.

4.4.3 Auswertung nach Tomita et al.

Aus der Anamnese ging der Primarius der Patientin bereits hervor - Ösophagus Karzinom. Dieser war zwar im Tomita Score nicht explizit aufgeführt, fand sich jedoch im Tokuhashi Score, in dem der Primarius ebenfalls eine Rolle spielt (5,6,25,59,84). Dort bildete er eine Gruppe mit dem Lungenkarzinom, dem Margenkarzinom und weiteren, von denen sich Erstere beiden wiederum im Tomita Score unter „rapid growth“ wiederfinden. In Abgleich mit weiterführender Literatur konnte somit das Ösophagus Karzinom der Beispielpatientin mit vier Punkten bewertet werden (6,85). Der zweite Faktor, der im Tomita Score bewertet wird, ist das Vorhandensein und die Therapiebeurteilung vorhandener viszeraler Metastasen. Laut der oben dargestellten Anamnese waren Metastasen in der Blase und dem Uterus zu finden. Somit bekam die Patientin einen Punktwert von zwei beziehungsweise vier Punkten, je nach Behandlungsmöglichkeit. Da diese aus der Anamnese nicht ersichtlich wurde, wurde für die Auswertung vom folgenden Therapieverlauf und den durchgeführten, die Metastasen betreffenden Therapien ausgegangen. In diesem Fall war eine Behandlung der Metastasen nicht erfolgt, weswegen die Patientin zum Zeitpunkt dieser Erhebung den Punktwert Vier bekam (6). Der letzte zu untersuchende Faktor

im Tomita Score war das Vorhandensein und das isolierte oder multilokuläre Auftreten von Knochenmetastasen. Auch diese waren bereits aus der Anamnese ersichtlich und wurden durch die radiologischen Bilder und den fachärztlichen Befund ergänzt. In der Zusammenschau der Anamnese, der radiologischen Befunde und des Operationsberichtes konnte die Patientin aufgrund multipler ossärer Anteile des Tumors mit zwei Punkten nach dem Tomita Score bewertet werden (6).

Es wurden nach der Einzelauswertung alle Punkte addiert, woraus sich hier ein Gesamtscore von zehn Punkten ergibt. Die Patientin fiel somit nach dem Tomita Score in die Gruppe „Terminal care (mean survival six months) => supportive care, no surgery“(6).

4.4.4 Auswertung nach Tokuhashi et al.

Die Auswertung nach dem Tokuhashi Score ließ sich ebenfalls in großen Teilen anhand der Anamnese der stationären Aufnahme durchführen. Als erster Faktor wurde der Allgemeinzustand der Patientin bewertet. Hierfür wurde der Karnofsky Performance Status herangezogen. Dieser wurde in Zusammenschau der vorliegenden Daten mit einem moderaten Allgemeinzustand zwischen 50 - 70 % bewertet(78), da aufgrund der Parese-Symptomatik von einer Einschränkung der ADL auszugehen war (82). Die nächsten zu untersuchenden Parameter waren die Anzahl der extraspinalen knöchernen Metastasen und die Anzahl der Metastasen in den Wirbelkörpern.

Die Patientin zeigte radiologisch keine extraspinalen knöchernen Metastasen. Die Tumorausdehnung betraf die Wirbelkörper HWK6/ 7 und BWK 1. Daraus resultierte ein Punktwert von zwei Punkten beziehungsweise null Punkten für diese Faktoren (5). Bei der Betrachtung, ob Metastasen in inneren Organen operativ exzidiert werden konnten, wurde ähnlich zum Tomita Score vorgegangen (6). Für die Patientin ermittelten sich so null Punkte. Die letzten Faktoren bewerteten die neurologischen

Einschränkungen nach Frankel und erneut den Primarius (79). Das bekannte Ösophaguskarzinom wurde nach Tokuhashi et al. mit null Punkten bewertet. Das vorliegende eingeschränkte neurologische Defizit, welches in der Anamnese beschrieben wurde, konnte am ehesten mit Frankel C/D und so mit einem Punkt bewertet werden (79).

Es ergab sich eine additive Gesamtpunktzahl von vier Punkten. Nach der Interpretation des Tokuhashi Score in seiner modifizierten Form fiel die analysierte Patientin somit in die Gruppe „85 % lives < 6 months => conservative treatment or palliative surgery“ (5).

4.4.5 „SINS“ Auswertung

Für die Auswertung nach dem spinal instability neoplastic score wurde als erstes die Lokalisation und die Art der Läsion bewertet. In diesem Fall war der HWK 6/7 und BWK 1 betroffen. Nach dem SINS bekam die Patientin also entweder drei oder zwei Punkte, da HMK 6 mit zwei Punkten, HWK 7 und BWK 1 jedoch mit drei Punkten bewertet werden. Hier mussten also noch einmal die radiologischen Informationen herangezogen werden. Die Bodenplatte des HMK 6, und zur Gänze der HWK 7 waren vom Tumor infiltriert. Da das punktum maximum des Tumorausmaßes scheinbar unter HWK 6 lag wurde die Patientin mit drei Punkten bewertet (4,86). Ebenfalls im radiologischen Befund waren die Läsionen als osteolytisch beziehungsweise osteopen beschrieben, daher erhielt die Patientin für diesen Faktor zwei Punkte(25,27,86,87). In diesem Fall waren keine direkten Informationen zur Schmerzsymptomatik in der Anamnese zu finden. Auch im Entlassungsbrief und im OP Bericht fanden sich keine Hinweise auf eine bestehende Schmerzsymptomatik. Hinweise lieferte jedoch die dokumentierte pflegerische Aufnahme in der routinemäßig die NAS abgefragt wurde (88). Hier gab die Patientin ein subjektives

Schmerzempfinden von zwei von möglichen zehn Punkten an. Die Beispielpatientin erhält somit den Punktwert drei Punkte.

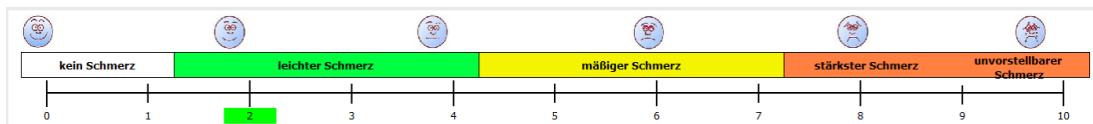


Abbildung 6 Visuelle/ numerische Analog Skala (VAS/ NAS); subjektive Schmerzeinschätzung bei 2 von 10

Die nächsten zu beurteilenden Faktoren waren die radiologische Darstellung der Wirbelkörper, das Ausmaß einer vorhandenen Fraktur, und die Beteiligung der an den Wirbelkörper angrenzenden Strukturen

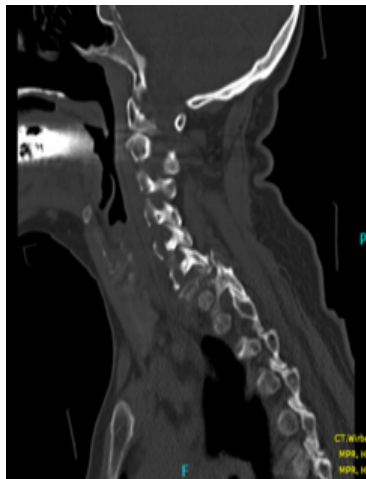


Abbildung 7 CT HWS; Darstellung pathologische Fraktur



Abbildung 8 CT HWS; Darstellung Osteolyse

(siehe Abbildung 7 und 8). Für die genannten Faktoren war wiederum die radiologische Befundung und das Operationsprotokoll informationsgebend.

Die Wirbelsäule zeigte sich ohne höhergradige Frakturen, zudem waren keine Hinweise auf eine Deformation oder andere Dislokation in der Anamnese, den Vorerkrankungen und den übrigen Befunden zu finden, womit die Patientin hier einen Punktwert von 0 Punkten erreicht(89). Da HWK 7 nur noch residuell als vertebra plana zu beurteilen war, ergab sich ein Punktwert von 3 Punkten in diesem Faktor (25,86,90).

Auch bei der Bewertung der Infiltration der an den Wirbelkörper angrenzenden knöchernen Strukturen ergab sich für die Beispielpatientin ein Punktwert von 3 Punkten, da sich auf den radiologischen Bildern und unter Einbeziehung des fachärztlichen Befundes eine Beteiligung der Querfortsätze zeigte. Diese zeigten sich zudem pathologisch frakturiert (vergleichbares Bild eines anderen Patienten siehe Abbildung 9 (91))

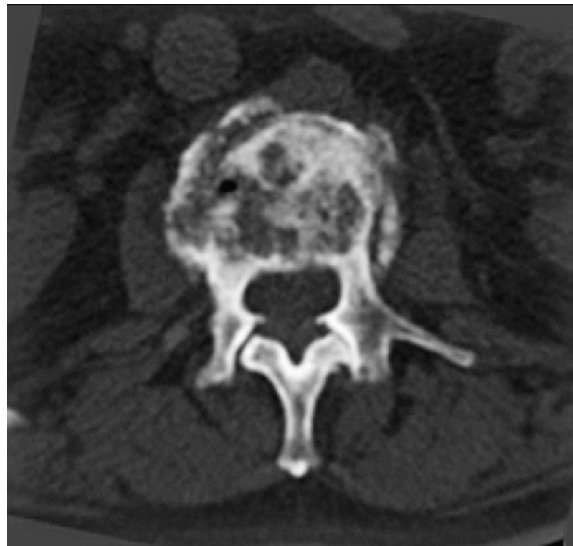


Abbildung 9 CT im axialen Schnitt durch einen Wirbelkörper hier gemischt osteoblastisch-osteolytische Metastasen mit Infiltration der angrenzenden knöchernen Strukturen

Quelle: Imhof H, Herausgeber. Wirbelsäule [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006 [zitiert 11. Januar 2021]

Insgesamt ergab sich im nach dem SINS für die analysierte Patientin

demnach ein Gesamtscore von 14 Punkten. Mit dieser Gesamtpunktzahl fiel die Patientin in die Gruppe: „sum score 13-18: instability“ und sollte demnach nach Fisher et al. stabilisierend operiert werden(4).

4.4.6 Reevaluation

Sobald für die Patientin keine direkten Informationen aus den vorliegenden Befunden übernommen werden konnten, erfolgte die Reevaluation unter den oben bereits erwähnten indirekten Gesichtspunkten. In der Auswertung wurde dies bereits bei der Schmerzsymptomatik klar. Lagen dazu keine verlässlichen Angaben vor, musste auf eine etwaige hinweisende Medikation oder einen folgenden Arztbrief zurückgegriffen werden. Waren radiologische Befunde nicht eindeutig befundet oder fehlten in den Befunden die benötigten Informationen, war der Patient erneut radiologisch anhand der Bilder befundet worden. Lagen keine Bilder zu einer

erneuten Reevaluation vor, wurde teilweise auf den Entlassungsbrief vorgegriffen, mit dem weitere Informationen einzuholen waren.

ENDE FALL A.P.

4.5 Digitalisierung der Daten

Nach der übersichtlichen Darstellung der Patienten mit Hilfe des Auswertungsbogens, wurden im nächsten Schritt alle Patientendaten digitalisiert. Die Anonymisierung erfolgte über die vom Kölner Uniklinikum benutzten Patientensystem ORBIS erstellten Fallnummern. Übertragen wurden die Daten vorerst in eine Exceltabelle, in welcher zu jeder Fallnummer die ermittelten Scores eingetragen werden konnten. Zudem wurden auch eventuell durchgeführte Stabilisierungen und das Geschlecht vermerkt.

Neben einer reinen numerischen Darstellung diente eine farbliche rot und grüne Markierung der Bearbeitungsübersicht, sowie gelbe Markierungen den noch besonders zu bearbeitenden Patienten. Zu jedem Score, nach Tomita et al., nach Tokuhashi et al. und SINS(4–6) ergab sich dann jeweils ein Punktegesamtwert, der wiederum in einer erstellten Häufigkeitstabelle übertragen werden konnte (siehe Abbildung 10). Diese Übersicht gab erste Informationen über die Verteilung der Patienten innerhalb der Scores und erste deskriptive Ergebnisse konnten niedergeschrieben werden. Die erstellte Häufigkeitstabelle in Excel errechnete dabei bei jeder neuen Eintragung automatisch die Zeilen- beziehungsweise Spaltensumme.

Score	Patienten insgesamt	Davon stabilisiert wurden	Davon nicht stabilisiert wurden	Behandlung	instabil	Spalte1	Summe	OP	nicht OP
0	0	0	0	0					
1	1	0	0	1					
2	0	0	0	0					
3	1	0	0	1					
4	12	2	10	10					
5	12	3	9	9					
6	19	2	17	17		Summe 1 - 6	45	7	38
7	14	5	9	9	Chirurgische				
8	16	4	12	12					
9	19	6	13	13		Mitte			
10	12	4	8	8					
11	13	11	2	2					
12	8	6	2	2	Beratung				
13	5	5	0	0					
14	3	3	0	0					
15	1	0	1	1					
16	2	2	0	0					
17	1	0	1	1					
18	1	1	0	0	empfohlen	Summe 10 - 18	13	11	2
Summe	140	54	86						

Abbildung 10 Häufigkeitstabelle Excel Arbeitsmaske Excel zur numerischen und farbliche Darstellung

Im weiteren Verlauf wurde diese Übersicht jedoch durch das statistische Arbeitsprogramm SPSS ersetzt und hatte für die finale Auswertung der Daten keinerlei Aussagekraft mehr. Diese diente einer ersten Einschätzung der Daten.

Zur weiteren Bearbeitung mussten nun alle Daten der Exceltabelle in die digitale Arbeitsmaske des statistischen Programmes SPSS überführt werden. Dabei ging die Formatierung der Daten in fast allen Variablen automatisch. Lediglich das Geschlecht und der ermittelte Score, lagen in nicht numerischer Form vor. Es mussten die Daten der Exceltabelle und die neu übertragenden Daten auf Fehler überprüft werden. Nach dreimaliger Überprüfung, bei der keine Übertragungsfehler festgestellt werden konnten, ging es in die erste statistische Ausfertigung. Sicherungskopien wurden erstellt, um zu jeder Zeit zu gewährleisten, dass auf eine fehlerfreie Datenversion zurückgegriffen werden kann. Weiterhin sind ergänzende Faktoren im Laufe der Auswertung hinzugekommen und die bestehenden Ergebnisse wurden falls nötig reevaluiert.

Zur leichten Auswertung sind aus der alle Daten umfassenden Arbeitsmaske mehrere Variablen isoliert und gelöst worden. Daher finden sich in den Abbildungen, die auf den nächsten Seiten folgen, nicht immer alle Daten, sondern teilweise nur ein betrachteter Auszug.

In Absprache mit dem statistischen Institut der Universität zu Köln, dem Institut of Medical Statistics and Computational Biology, kurz IMSIE, wurde die statistische Auswertung in mehreren Sitzungen besprochen und geeignete statistische Tests ausgewählt. Diesen Empfehlungen wurde, nach ergänzender Literaturrecherche nachgegangen und eine statistische Auswertung mit Hilfe IBM SPSS Statistics 24, später 25 begonnen. In Absprache sollte eine statistische Auswertung der Daten mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Variablen genutzt werden, um etwaige signifikante (95% Koeffizienzintervall, $p < 5\%$) Unterschiede herausarbeiten zu können(92–100). Da gerade im Randbereich der Scores besonders kleine Untersuchungsgruppen zu erwarten waren, ist der T-Test durch den Mann-Whitney-U Test ergänzt worden, welcher sich besonders in kleinen Untersuchungsgruppen als hilfreich erwiesen hat (92–100).

Im Folgenden sind Auszüge aus den Arbeitsmasken zu finden, die in SPSS während der Arbeit Anwendung fanden. Da alle drei Scores in SPSS zusammengefügt wurden, ist hier jeweils nur ein kleinerer Teilausschnitt aus dem SPSS möglich (siehe Abbildung 11).

PT	VM	BM	SS	STOM	GC	ESBM	VBM	IOM	PS	P	SP
4	4	2	4	10	0	0	0	0	2	1	1
4	0	2	3	6	2	0	0	2	1	2	1
4	0	2	3	6	2	0	0	2	1	2	1
4	4	2	4	10	2	2	0	0	1	1	1
4	4	2	4	10	2	2	0	0	0	1	1
4	0	2	3	6	1	0	0	2	2	1	1
2	0	2	1	3	1	2	0	2	3	1	2
1	0	2	2	4	1	2	0	2	5	1	2
4	4	2	4	10	0	2	0	0	1	1	1
1	0	2	1	3	2	2	0	2	5	1	3
4	0	2	3	6	2	1	1	2	1	1	1
4	4	2	4	10	2	0	0	0	0	1	1
4	4	2	4	10	0	2	0	0	1	1	1
1	0	2	1	3	0	1	0	2	5	1	2
1	4	1	3	6	2	2	1	0	5	1	2
4	4	2	4	10	2	1	1	0	2	2	1
1	0	2	1	3	1	2	0	2	5	1	2
1	4	2	3	7	2	0	0	0	5	1	1
1	4	1	3	6	0	1	0	0	5	1	1
4	4	2	4	10	0	0	0	0	1	1	1
4	0	2	3	6	2	1	1	2	2	2	2
1	0	2	1	3	1	0	1	2	5	1	2
4	0	2	3	6	0	1	0	2	2	1	1
4	0	2	3	6	0	2	0	2	0	1	1
4	0	2	3	6	0	2	0	2	0	1	1
4	0	2	3	6	0	2	0	2	2	0	1
2	4	2	4	8	0	0	0	0	3	1	1
2	4	2	4	8	0	0	0	0	3	1	1
4	4	2	4	10	0	0	0	0	4	1	1
4	4	2	4	10	0	0	0	0	4	1	1
1	0	2	1	3	0	2	0	2	5	1	2
1	0	2	1	3	0	2	0	2	5	1	2
1	0	2	1	3	2	2	0	2	5	1	3
4	4	2	4	10	0	2	0	0	0	1	1
4	4	2	4	10	0	2	0	0	0	1	1
4	4	2	4	10	0	2	0	0	0	1	1
4	4	2	4	10	0	2	0	0	0	1	1
4	0	2	3	6	0	2	0	2	2	1	1

Abbildung 11 Arbeitsmatrix SPSS 25 Datensatz roh (Kürzel in Abbildung 12 aufgeschlüsselt)

In dem ersten „rohen“ Datensatz waren mehr als die ausgewerteten Patienten vorhanden. Wie bereits beschrieben bedeutet dies, dass zu diesem Zeitpunkt bei einigen Patienten noch Daten erhoben werden mussten beziehungsweise nicht erhoben werden konnten, und diese deswegen aus der Studie entfernt werden mussten. Fehlende Daten waren beispielsweise fehlende Datensätze im Kliniksystem, archivierte aber nicht abrufbare radiologische Bilder ohne Befunde. Bereits zu diesem Zeitpunkt im SPSS zu finden waren die Faktoren der einzelnen Scores und die zusammengefassten Fallzahlen, bei dem ein Patient mit mehreren Fallzahlen im System verzeichnet war. So konnte ausgeschlossen werden, dass ein Patient mehrfach in der Auswertung vorkommt. Da zu Beginn jede Fallzahl ausgewertet wurde und im Nachhinein der Abgleich des Namens und des Geburtsdatums erfolgte, konnte für einen Großteil bereits direkt eine Reevaluation der erhobenen Daten erfolgen. Die restlichen Patienten wurden daraufhin ebenfalls reevaluiert.

Im nächsten Datensatz waren alle doppelten und nicht auswertbaren Patienten bereits entfernt worden. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits die 103 Patienten des Endkollektivs selektiert. Es finden sich ebenfalls wie im ersten Datensatz alle Scores nebeneinander. Die Legende zu den dargestellten Faktoren findet sich zu Beginn dieser Arbeit.

Diese Variablenübersicht zeigt alle Variablen, die im nachfolgenden SPSS Datensatz zu finden waren und deren Messniveau, Erklärung und Bezeichnung der Werte. Es mussten für die Auswertung die Interpretationen der Scores numerisch formatiert werden, um eine Konformität zu gewährleisten. Auch das Geschlecht und die durchgeführte Operation mussten numerisch formatiert werden und wurden mit „weiblich = 1/ männlich = 2“ und „nicht stabilisiert = 0/ stabilisiert = 1“ definiert. Dies ist eine subjektive Definition (siehe Abbildung 12).

Name	Typ	Breite	Dezimal	Beschriftung	Werte	Fehlend	Spalten	Ausrichtung	Messniveau	Rolle
1 FNTOM	Zeichenfolge	27	0	Fallnummer To...	Keine	999	27	Mitte	Nominal	Eingabe
2 PT	Numerisch	10	0	Primary Tumor	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
3 VM	Numerisch	3	0	Visceral metast.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
4 BM	Numerisch	3	0	Bone metastases	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
5 SS	Numerisch	3	0	Treatment goal (1, A)	Keine	999	7	Rechts	Nominal	Eingabe
6 STOM	Numerisch	3	0	Score (0-10)	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
7 GC	Numerisch	3	0	General condition	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
8 ESSBM	Numerisch	3	0	Number of estr.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
9 VBM	Numerisch	3	0	Number of met.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
10 IOM	Numerisch	3	0	Metastases of th.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
11 PS	Numerisch	3	0	Primary site of	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
12 P	Numerisch	3	0	Pain	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
13 SP	Numerisch	3	0	Survival prognosis (1, A)	Keine	999	4	Rechts	Nominal	Eingabe
14 STOK	Numerisch	3	0	Score 0-15	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
15 L	Numerisch	3	0	Location	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
16 PM	Numerisch	3	0	Pain relief with	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
17 RL	Numerisch	3	0	Bone lesion	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
18 RS	Numerisch	3	0	Radiographic s.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
19 VBC	Numerisch	3	0	Vertebral body	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
20 FlotSE	Numerisch	3	0	Patrolateral in.	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
21 SBNS	Numerisch	3	0	Score (0-10)	Keine	999	12	Mitte	Nominal	Eingabe
22 I	Numerisch	3	0	Interpretation (1, A)	Keine	999	3	Rechts	Nominal	Eingabe
23 OP	Numerisch	3	0	stabilisiert / nic. (0, nicht sta.	Keine	999	8	Rechts	Nominal	Eingabe
24 SEX	Numerisch	1	0	Geschlecht	(1, Weiblich.	9	14	Rechts	Nominal	Eingabe
25 AGE	Numerisch	8	0	Alter	Keine	Keine	8	Rechts	Nominal	Eingabe
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										

Abbildung 12 Variablenübersicht SPSS 25

Der letzte überarbeitete Datensatz dient nur der Vollständigkeit. In diesem waren die Fallzahlen der Patienten einmalig zusammengefasst, um eine übersichtlichere und vereinfachte Darstellung zu erzeugen. Als ein weiterer Schritt zur übersichtlicheren Darstellung wurden die Fallzahlen entfernt, da diese für die statistische Auswertung nicht benötigt werden. Teilweise konnten für experimentelle Korrelationen Hilfsvariablen eingesetzt (bspw. 0= Gruppe A und 1= Gruppe B) werden um 2 Gruppen innerhalb der Gesamtauswertung einfacher gegeneinander auswerten zu können.

4.6 Vergleich der Ergebnisse

Im letzten Schritt wurden die erarbeiteten Ergebnisse mit denen der in der Literatur veröffentlichten Studien verglichen. Dieser Vergleich soll es ermöglichen, neben der statischen Auswertung einen objektiveren und distanzierteren Blick auf die Ergebnisse zu ermöglichen. In der ersten durchgeführten Suche zeigten sich insgesamt 220 Studien, die eine ähnliche Fragestellung formulieren. Grundlage bildete die Onlinebibliothek der Universität zu Köln sowie das eRef von Thieme und die National Library of Medicine. Gesucht wurde nur nach Volltexten, die einen der

folgenden Stichworte enthalten: „SINS“, „spinal instability neoplastic score“ beziehungsweise Kombinationen mit den Folgenden Stichworten: „pain“, „Tokuhashi“, „fracture“, „spine instability“, „general condition“, „Tomita“. Die Resultate wurden manuell durchgearbeitet und auf mögliche vergleichbare Resultate untersucht. Die Vorgehensweise war stufenhaft. Zuerst wurde der Titel gelesen, der Abstract auf mögliche Korrelationen und vergleichbaren Inhalt untersucht, dann der Volltext gelesen und das Literaturverzeichnis auf weiterführende hilfreiche Sekundärliteratur überprüft. Es wurden bei der Suche 10 Studien gefunden, die sich mit der oben beschriebenen durchgeführten Studie vergleichen ließen. Keine dieser Studie ist kongruent zu der Obigen, aber die Resultate lassen sich dennoch sinnvoll in einen Zusammenhang bringen und finden sich in der Diskussion dieser Dissertation.

5. Ergebnisse

In der Ausarbeitung aller ermittelten Daten haben sich unterschiedliche klinisch relevante Ergebnisse gezeigt. Im Folgenden sollen alle Ergebnisse im Einzelnen näher beleuchtet werden, da während der Bearbeitung unterschiedliche Fragestellungen untersucht wurden. In der Regel wurden zur Bearbeitung und Korrelation der Werte zwei unterschiedliche Tests benutzt. Zum einen der T-Test für unabhängige Variablen, der anhand der Mittelwerte zweier Variablen überprüft, ob das Kollektiv dieser gleich oder verschieden ist und somit Abhängigkeiten zwischen diesen aufgedeckt werden können. Zum anderen wird ergänzend der Mann-Whitney-U Test, auch Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, U-Test oder Wilcoxon- Rangsummentest genannt durchgeführt. Dieser ergänzt den T-Test mit selbiger Fragestellung, eignet sich jedoch besonders bei geringen Fallzahlen und bei nicht normalverteilten Kollektiven (92–100).

Das Signifikanzniveau ist gemäß der Literatur mit 5 %, $p=0,05$ festgelegt, um einen Unterschied darstellen zu können (92–100).

Insgesamt wurden 103 Patienten analysiert, von denen 27 weiblich und 76 männlich sind. Das mittlere Alter beträgt 64,7 Jahre (siehe Abbildung 13). Von 103 Patienten sind 63 Patienten dekomprimiert und 40 zusätzlich stabilisiert worden. Die Stabilisierung erfolgte auf unterschiedliche Art und Weise. Für die Betrachtung des SINS (4) kommen alle 103 Patienten in Frage, für die Score übergreifende Analyse musste ein Patient ausgeschlossen werden.

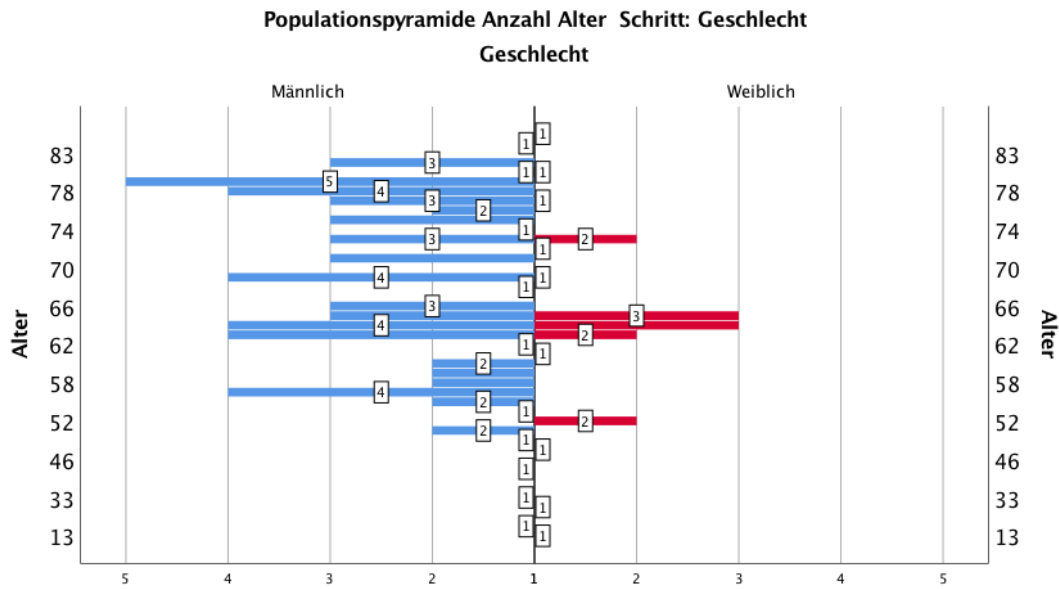


Abbildung 13 Altersverteilung der Kohorte

5.1 Retrospektiver Vergleich der Patienten innerhalb des SINS Interpretationsbereich „potenziell instabil“ 7P-12P

Die SINS Kategorie „potenziell instabil“ (4) umfasst 63 Patienten, von denen 26 stabilisiert und 37 nicht stabilisiert wurden. Im Vergleich dieser beider Gruppen zeigte sich ein signifikant niedrigerer Karnofsky Performance Status (KPS) (78) (0,7 Punkte, 0P=KPS 10-40 %, 1P=KPS 50-70 %, 2P=80-100 %, in der veränderten Form im Tokuhashi Score(5)) bei rein entlasteten Patienten im Vergleich zu den stabilisierten Patienten (1,4 Punkte (p<0,001, T-Test)) (siehe Abbildung 14).

Populationspyramide Anzahl General condition Schritt: stabilisiert / nicht-instabilisiert stabilisiert / nicht-instabilisiert

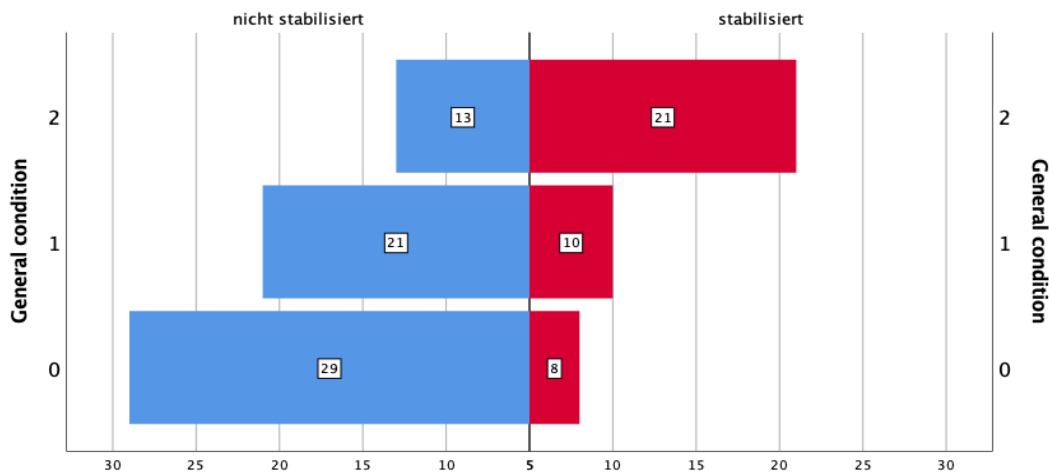


Abbildung 14 Häufigkeitstabelle stabilisiert vs. nicht stabilisiert in Bezug zum Allgemeinzustand in der Untergruppe 7-12P nach Fisher et al.

Auch im Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen ist ein signifikanter Unterschied zwischen den stabilisierten (Mittelwert 1,6 Punkte, >50 % Kollaps = 3 Punkte, <50 % = 2 Punkte, kein Kollaps mit >50 % Wirbelkörper betroffen = 1 Punkt) und nicht stabilisierten Patienten (Mittelwert 0,97 Punkte, $p = 0,038$, T-Test) zu erkennen (siehe Abbildung 15).

Populationspyramide Anzahl Vertebral body collapse Schritt: stabilisiert / nicht-instabilisiert stabilisiert / nicht-instabilisiert

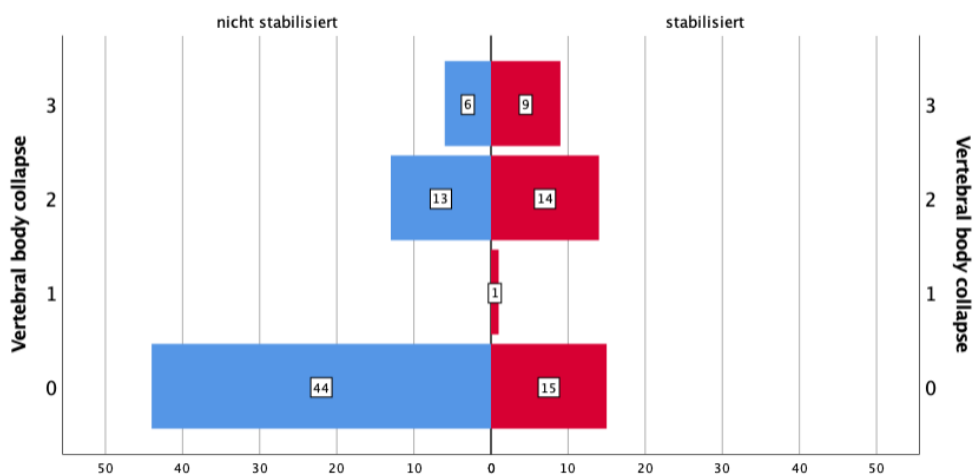
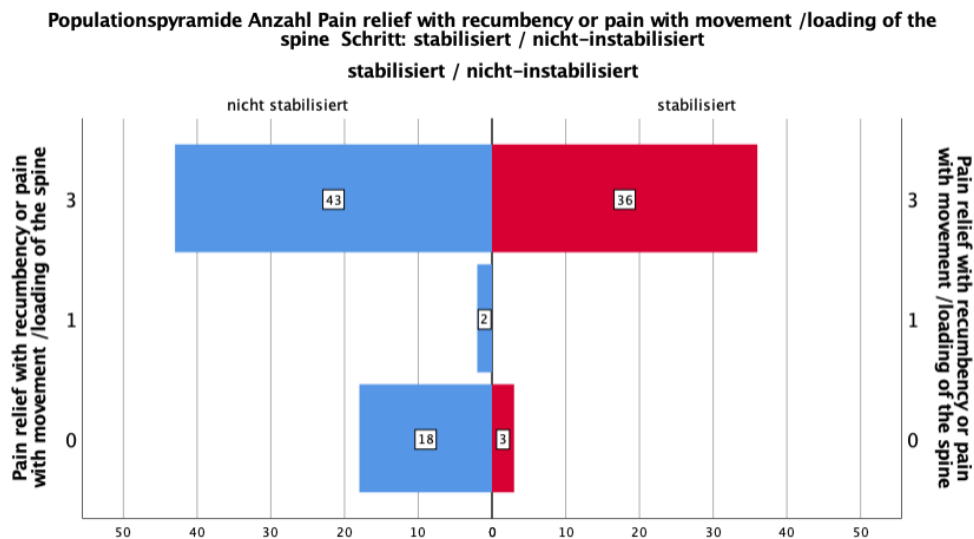


Abbildung 15 Häufigkeitstabelle „stabilisiert vs. nicht stabilisiert“ in Bezug zu dem Frakturausmaß in der Untergruppe 7-12P nach Fisher et al.

Zudem gaben stabilisierte Patienten eine ausgeprägtere präoperative Schmerzsymptomatik an, als solche, bei denen sich für eine alleinige Dekompression entschieden wurde (2,88 Punkte zu 2,43 Punkten, $p=0,045$ T-Test) (dauerhafter/ bewegungsabhängiger Schmerz=3 Punkte, gelegentlicher nicht bewegungsabhängiger Schmerz=1 Punkt) (siehe Abbildung 16).



5.2

Abbildung 16 Häufigkeitstabelle „stabilisiert vs. nicht stabilisiert“ in Bezug zu „Schmerzsymptomatik“ in der Untergruppe 7-12P nach Fisher et al.

Retrospektiver Vergleich des SINS 10P gegen 11P (4)

Der SINS (4) Bereich 10 und 11 umfasst insgesamt 21 Patienten, 10 mit einem Punktwert 10 und 11 Patienten mit einem Punktwert 11. Es ist eine reziproke Tendenz zu erkennen (siehe Abbildung 17). Erst ab einem Score von 13 Punkten wird der Patient zwar als „instabil“ bewertet, jedoch soll laut dem SINS im Bereich von 7 bis 18 Punkten bereits eine Stabilisierung erwägt werden (4,56). Ein großer Teil der mit 10 Punkten klassifizierten Patienten wurde gemäß Therapieempfehlungen nicht stabilisiert, wohingegen viele Patienten, die einen Punktwert von 11 erreichten, stabilisiert wurden. Dieser „cut off“, der eine eindeutige Tendenz zeigt, Patienten mit 11 Punkten bereits mehrheitlich zu stabilisieren, wurde mit Hilfe eines Levene- Tests der Varianzgleichheit und eines T-Tests für unabhängige Stichproben nachgewiesen

($p = 0,016$) (92–100). Neben der T- Test-Berechnung wurden die Daten aufgrund des kleinen Patientenkontingentes mit dem Mann- Whitney- U- Test reevaluiert ($p=0,019$) (92–100).

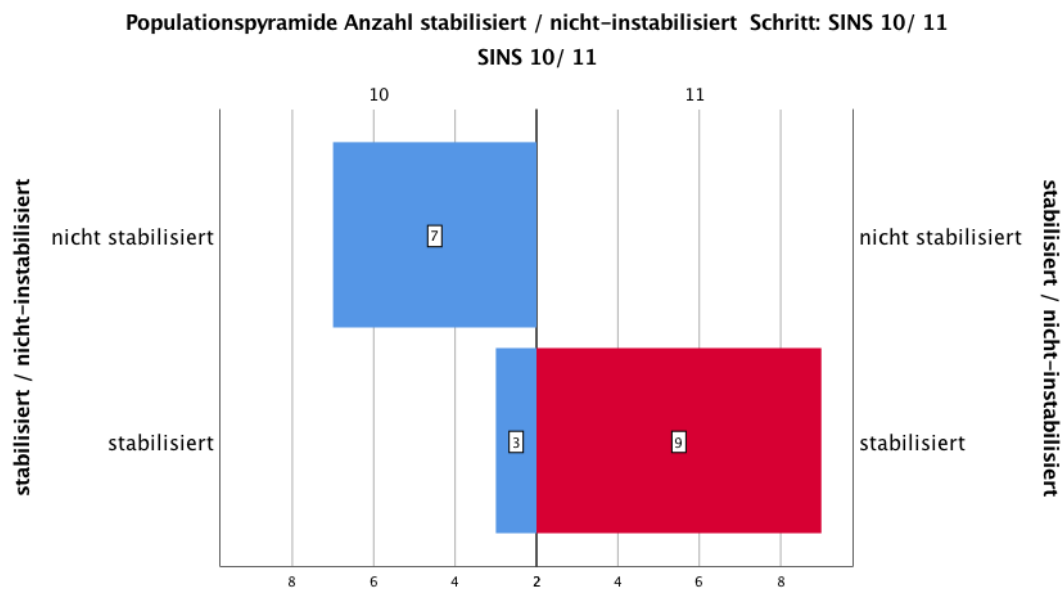


Abbildung 17 Häufigkeitstabelle 10 Punkte vs. 11 Punkte in Bezug zum Untersuchungsfaktor stabilisiert / nicht stabilisiert in der Untergruppe 10-11P nach Fisher et al.

Auch in dem zu untersuchenden Faktor „Number of extraspinal bone metastases foci“ (5) zeigen sich Unterschiede, die jedoch mit $p = 0,058$ (T-Test) und $p = 0,059$ (Mann-Whitney U Test) nicht signifikant sind. In der Untergruppe mit 11 erreichten Punkten ist eine höhere Anzahl von extraspinalen Metastasen analysiert worden, als in der vergleichenden Gruppe, welche mit 10 Punkten bewertet wurde (siehe Abbildung 18).

Populationspyramide Anzahl Number of extraspinal bone metastases foci Schritt: SINS 10/ 11
SINS 10/ 11

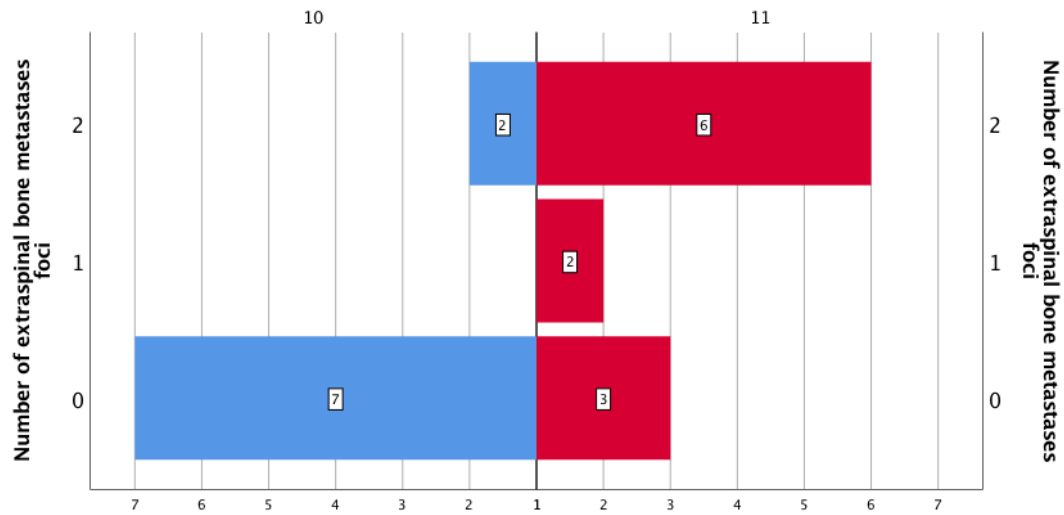


Abbildung 18 Häufigkeitstabelle 10 Punkte vs. 11 Punkte in Bezug zu der Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen in der Untergruppe 10-11P nach Fisher et al.

5.3 Retrospektiver Vergleich Frauen gegen Männer

Vergleicht man geschlechtergetrennt alle weiblichen und männlichen Patienten, zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Insgesamt konnten 27 weibliche und 75 männliche Patienten in diesen Auswertungsabschnitt mit eingeschlossen werden. Die Diskrepanz zum kompletten Patientenkontingent ergibt sich aus dem Ausschluss eines Patienten/ einer Patientin bei einzelnen fehlenden zu erhebenden Daten (Vergleich Seite 38).

Ein signifikanter Unterschied ist festzustellen bei der Betrachtung des Allgemeinzustandes nach dem Karnofsky Performance Status (5,78) der Patienten mit $p=0,037$ (T- Test) (siehe Abbildung 19). Die Bewertung des Allgemeinzustandes der Frauen erfolgt deutlich besser, als die der Männer.

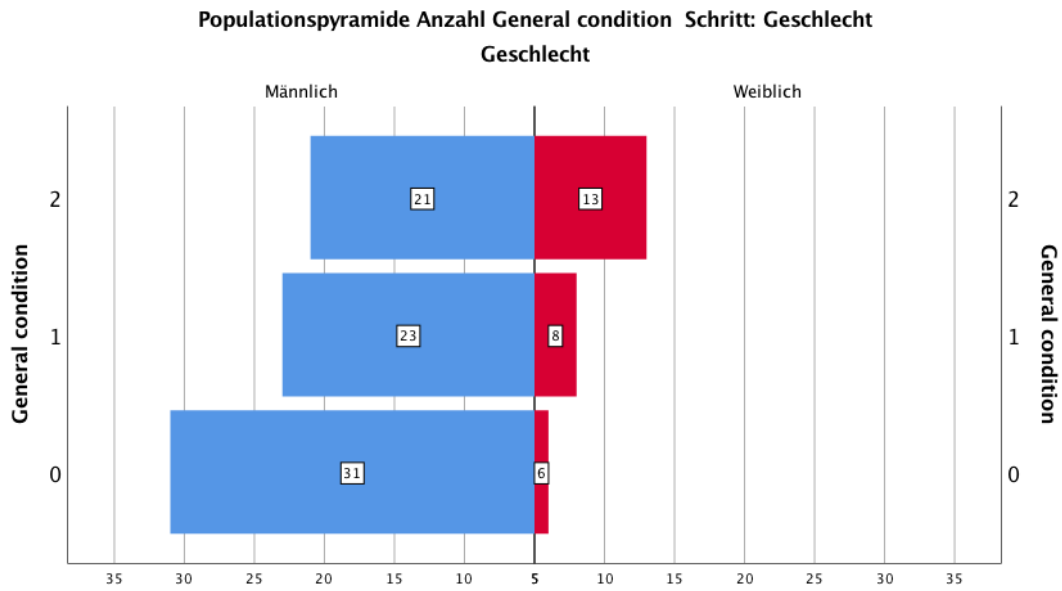


Abbildung 19 Häufigkeitstabelle Männlich vs. Weiblich im Bezug zum Allgemeinzustand

Ebenfalls ist ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf eine Stabilisierung zu erkennen ($p= 0,031$ T- Test) Hier wird deutlich, dass im Kontingenz verhältnismäßig mehr Frauen stabilisiert wurden und kontrastbildend dazu bei mehr Männern auf eine Stabilisierung verzichtet wurde (siehe Abbildung 20).

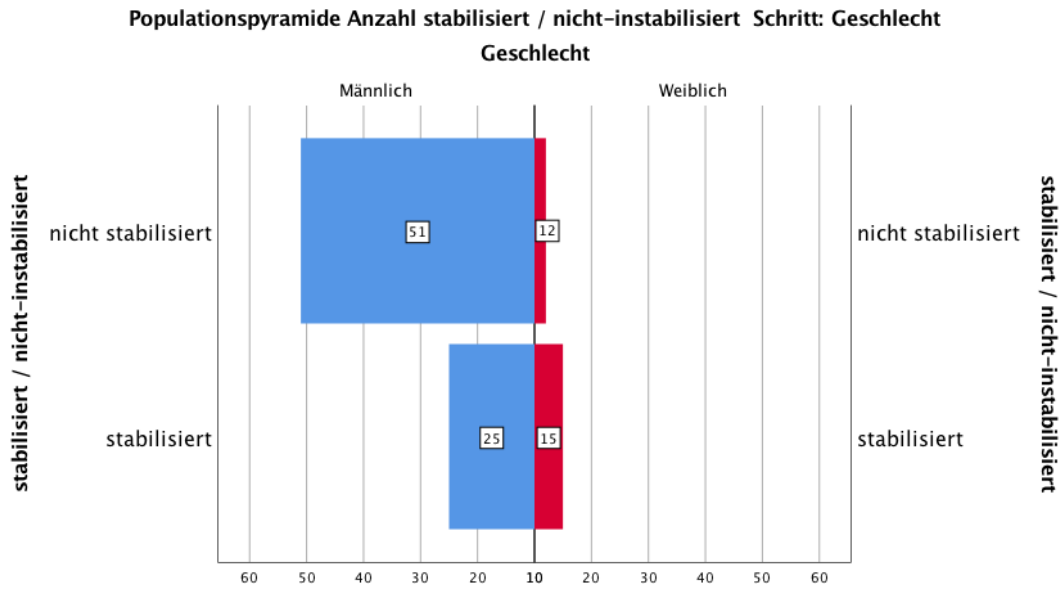


Abbildung 20 Häufigkeitstabelle Männlich vs. Weiblich in Bezug zum Untersuchungsfaktor stabilisiert / nicht stabilisiert

Auch bei der getrennten Betrachtung der Art und Schwere der Knochenläsionen (4) der weiblichen und männlichen Patienten wird ein signifikanter Unterschied deutlich ($p = 0,039$ T-Test) (siehe Abbildung 21).

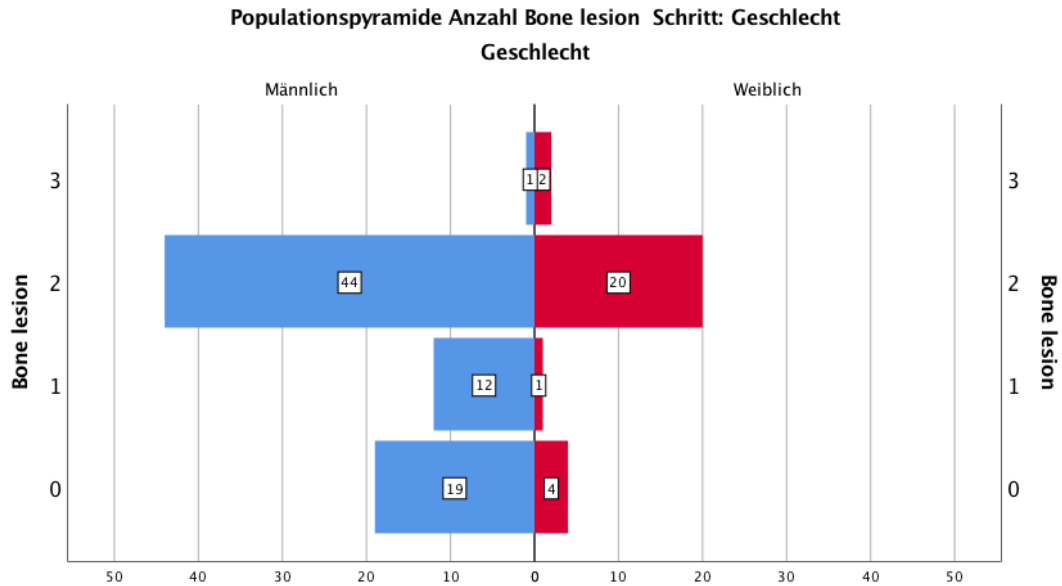


Abbildung 21 Häufigkeitstabelle Männlich vs. Weiblich in Bezug zur Art der Knochenläsion

6. Diskussion

6.1 Einleitung und Rückschlüsse auf die Fragestellung

Die in dieser Arbeit erarbeiteten Resultate und die daraus resultierenden Ergebnisse sollen darstellen ob retrospektiv der SINS score entsprechend den Vorgaben angewendet wurde. Neben den umfangreichen Klassifizierungen, die sich über die Jahre im klinischen Alltag durchgesetzt haben, stellt diese Arbeit die Wichtigkeit einzelner Faktoren in der Entscheidung besonders heraus.

Die durchgeführte retrospektive Studie hinterleuchtet die Frage, ob und wann eine stabilisierende Operation bei ossären Metastasen durchgeführt wurde und welche Faktoren präoperativ die Entscheidung haben beeinflussen können.

Der präoperative Schmerz, das Ausmaß einer vorhandenen Fraktur der Wirbelkörper und der Allgemeinzustand des Patienten sind drei entscheidende Faktoren, die dazu haben beitragen können eine Stabilisierung vorzunehmen.

6.2 Präoperativer Schmerz

Patienten mit stärkerer präoperativen Schmerzsymptomatik sind häufiger einer stabilisierenden Operation unterzogen worden. Dieses Resultat lässt sich gut mit den Aussagen vieler der internationalen Studien bekräftigen. Obwohl in den verglichenen Studien häufiger das Resultat ist, nach einer Stabilisierung der Wirbelsäule die Schmerzsymptomatik deutlich gesenkt zu haben, lassen sich die Ergebnisse doch in einen kausalen Zusammenhang bringen (41,74–76,101–104). Lässt sich durch eine stabilisierende Operation die präoperative Schmerzsymptomatik deutlich verbessern, ist der Nutzen einer stabilisierenden Operation für den Patienten bewiesen.

6.3 Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen

Das Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen als einer der wichtigen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Faktoren zur Indikation einer stabilisierenden Operation scheint hinsichtlich der anatomischen Annahme der Stützfunktion der Wirbelsäule naheliegend. Auch im Hinblick auf die Gefahr einer eintretenden Beschädigung des Myelons hin und der Einschränkung der Beweglichkeit der Patienten hin ist eine Betrachtung des Frakturausmaßes zur Indikationsstellung essentiell. Die Studie „Wirbelkörperstabilität“ im spinalen Metastasenmanagement“ von Wieden et al. die das Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen als einen essentiellen Faktor hinterleuchtet, bestätigt die in dieser Studie erarbeiteten Resultate (101).

6.4 Allgemeinzustand

Insgesamt ist der Allgemeinzustand, engl. general condition, definiert als eine objektive Beschreibung der allgemeinen geistigen und körperlichen Verfassung eines Patienten und beinhaltet neben der medizinischen Konstitution und den Selbstpflegeaspekten wie Hygiene und Ernährung, auch das Schlafverhalten, die Mobilität und die soziale Integration. Als ein subjektiver Faktor ist er abhängig von dem jeweiligen Untersucher. (105,106) In den unterschiedlichen Arbeiten wird der Allgemeinzustand nicht immer einheitlich durch die ADL (82), nach Karnofsky (78) oder anderen bekannten Scores angegeben. Häufig sind auch Annahmen zu finden, welche neurologische Ausfälle mit dem Allgemeinzustand des Patienten verknüpfen. Dieser Umstand macht den systematischen Vergleich der herausgearbeiteten Daten schwierig.

Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich, dass Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand seltener stabilisiert wurden, als Patienten mit einem guten Allgemeinzustand. Eine Begründung könnte in dem hohen intra- und postoperativen Risiko des Eingriffes und dem schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis liegen. Diese

Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur zu findenden Ergebnissen. Hier ist ebenfalls das interdisziplinäre Nutzen-Risiko-Verhältnis, sowie die Prävention intra- und postoperativer Komplikationen maßgeblich für die Entscheidungsfindung (101,103,107).

6.5 Nicht signifikant aber klinisch relevant?

Neben den klinisch und statistisch relevanten Ergebnissen, sollen kurz auch die statistisch nicht signifikanten, jedoch klinisch relevanten Ergebnisse diskutiert werden. Eine höhere Anzahl extraspinaler Knochenmetastasen geht mit einem höheren SINS (4) einher, was in den Ergebnissen besonders in den beiden Gruppen mit zehn und elf Punkten nach dem SINS (4) aufgefallen ist. Diese beiden Gruppen, die nach dem SINS in derselben Kategorie sind (4), bilden in den vorliegenden Ergebnissen beschriebenen cut off. Dieser cut off beschreibt bei gleicher Therapieempfehlung nach dem SINS (4) eine vermehrte Stabilisierung in der Gruppe mit elf Punkten als in der 10-Punkte-Gruppe. Der real unterschiedliche Therapieansatz, zu stabilisieren oder nicht, der beiden Gruppen ließ sich als statistisch signifikant herausarbeiten. Kritisch gesehen werden muss jedoch das mit 21 Patienten geringe Kontingent der Gruppen zehn und elf Punkte.

Nach statistischer Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test, welcher eine statistische Signifikanz in besonders kleinen Kollektiven nachweisen kann, ist dieser hingegen als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Eine Vergrößerung des Patientenkollektives in diesem beschränkten Score-Bereich könnte jedoch die Resultate erneut verlässlicher auswerten und eine hier maskierte Signifikanz aufdecken.

6.6 Geschlechter getrennte Auswertung

Obwohl in der geschlechter-getrennten Auswertung statistisch gesehen signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern gefunden werden konnten, so sind diese im Konsens der deutlich männlich belasteten Studienkohorte für eine Auswertung nicht herangezogen worden. Hypothesen könnten in diesem Zusammenhang etwaige Korrelationen zwischen Hormonstatus und dem Auftreten von ossären Metastasen, sowie zwischen Osteoporose und Indikationen zu stabilisierenden Operationen sein (108–111).

Der folgende systematische Vergleich mit internationalen Studien vergleicht die drei besonders klinisch relevant herausgearbeiteten Ergebnisse und bekräftigt die Resultate aus unterschiedlichen Ansätzen.

6.7 Systematischer Vergleich der erarbeiteten Ergebnisse mit vorhandenen Studien

Der im „The Spine Journal“ 2018 erschienene Artikel „Patient-reported outcomes after surgical stabilization of spinal tumors: symptom-based validation of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) and surgery“ (75) umfasst eine prospektive Kohortenstudie mit 131 Patienten im Zeitraum von 2014 bis 2016 von Hussain et al. (75). Er beschreibt den Behandlungserfolg operativer spinaler Stabilisationen bei bereits diagnostizierten spinalen Tumoren (75). Zur Hilfe genommen wurden dabei sowohl der SINS (56) zur Klassifizierung der Instabilität, der BPI, der „brief pain inventory“(112), und der MDASI (113), zur Klassifizierung einer vorhandenen Schmerzsymptomatik. Die Studie schließt mit dem Resultat, ein steigender SINS korreliere mit der Intensität der präoperativen Schmerzsymptomatik (75). Da in der verglichenen Studie nur stabilisierte Patienten eingeschlossen wurden (75), in dieser Arbeit jedoch stabilisierte und nicht stabilisierte Patienten eingeschlossen wurden, lassen sich die beiden Ergebnisse nur bedingt vergleichen. Dennoch lässt sich

folgender Gedanke aus den beiden Studien herausarbeiten: Ein höherer SINS gehe mit einer höheren präoperativen Schmerzsymptomatik einher und bedeute zudem eine stärkere Indikation zu Wirbelsäulenstabilisierung. Die Indikation zur Wirbelsäulenstabilisierung gehe ihrerseits unabhängig des SINS mit einer höherer präoperativen Schmerzsymptomatik einher. Somit unterstützt diese Studie die Resultate, die Operationsindikation ist von einer präoperativen Schmerzsymptomatik abhängig zu machen.

Dieser Artikel "Is there a correlation between the spinal instability neoplastic score and mechanical pain in patients with metastatic spinal cord compression? A prospective cohort study" (74) ist 2017 im „Journal of Craniovertebral Junction and Spine“ erschienen und basiert auf einer prospektiv durchgeführten Kohortenstudie. Diese umfasst ein Patientenkontingent von 79 Patienten in einem Zeitraum von 2012 bis 2015 (74). Hierbei wurden die Intensität der prä- und postoperativen Schmerzsymptomatik mithilfe der VAS, der visuellen Analogskala, der neurologische Status mit dem AIS und der SINS zur Ermittlung der Wirbelsäulenstabilität ermittelt (74). Auch aus diesen Daten konnte der Schluss gezogen werden, ein höherer SINS korreliere mit einem erhöhten präoperativen mechanischen Schmerz (74). Zudem sei dieser durch ein operatives Verfahren signifikant reduziert worden. Auch der neurologische Status konnte durch die operative Therapie verbessert werden, was jedoch für das systematische Review nur zu Vollständigkeit angegeben wird. Analog zur ersten verglichenen Studie in Kapitel 6.7.1 lassen sich ähnliche Korrelationen zwischen Schmerzintensität und der Höhe des SINS erkennen und vergleichen.

„Prognostische Scores bei Wirbelsäulemetastasen“ (107) ist eine im Springer Verlag „Orthopäde“ im Jahr 2013 erschienene Arbeit der Universität Leipzig sowie des Parkkrankenhauses Leipzig, welches sich mit unterschiedlichen Prognostiken von Wirbelsäulenmetastasen beschäftigt (107). Unter anderem wird in der Conclusio der Arbeit angeführt, dass operative Maßnahmen zur deutlichen Verbesserung der

Lebensqualität führen. Ein Faktor sei dabei die deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik (107). Im weiteren Verlauf wird ebenfalls angeführt, der Karnofsky Performance Status, der wiederum den Allgemeinzustand des Patienten angibt, sei einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Kritisch in dieser Arbeit ist, dass nicht weiter beschrieben wird, von welcher Art der operativen Behandlung in diesem Fall auszugehen ist (107). Es ist unklar, ob zwischen einzelnen operativen Techniken oder nur zwischen dem Schweregrad der Operation unterschieden wurde. Daher bietet diese Arbeit nur einen Teilgedanken im systematischen Review, soll jedoch der Meinungsbildung zur Verfügung stehen. Die Besserung der Schmerzsymptomatik postoperativ (107) kann dabei die in dieser Dissertation angeführten Resultate unterstützen.

Der hier zum Vergleich herangezogene Artikel "Improvement in pain after lumbar surgery in cancer patients with mechanical radiculopathy" (102), wurde 2014 im „The Spine Journal 14“ veröffentlicht. Die retrospektive Studie umfasst 55 Patienten in einem Zeitraum von acht Jahren und betrachtet die postoperative Schmerzintensität und den Allgemeinzustand bei Patienten mit spinalen Tumoren, welche einer spinalen Dekompression und einer Stabilisierung unterzogen worden sind (102). Die Studie erwähnt dabei explizit auch, dass ca. 98 % Prozent der beobachteten Patienten nach dem SINS mit instabil zu bewerten waren. Damit ist diese Studie nicht kongruent zu der eigenen, jedoch lassen sich ähnliche, klinisch wichtige, Korrelationen zwischen der prä- und der postoperativen Schmerzsymptomatik wie in der eigens durchgeführten Studie erkennen. Weiterhin wird in der Diskussion angeführt, die Patienten mit der meisten Schmerzreduktion, seien diese, mit dem schlechtesten präoperativen Allgemeinzustand, der sich parallel zum Schmerz ebenfalls signifikant verbessert haben soll (102). Dieses Resultat deckt sich nicht mit denen dieser Dissertation, ermöglicht aber eine kritische Betrachtung der Arbeit. Unabhängig von der Höhe des SINS, welcher Gegenstand der eigenen Arbeit war, zeigt diese Studie lediglich, dass eine operative Versorgung die Schmerzen und den Allgemeinzustand

der Patienten verbessert (102). Der Faktor, dass nahezu alle Patienten einen SINS von 13 bis 18, „instable“ haben (102), macht diese Studie für die Unterstützung der herausgearbeiteten Ergebnisse und die Diskussion wertvoll.

Die im „NEUROSURGERY“ 2016 veröffentlichte Arbeit des „Department of Neurosurgery, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery,“ „Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors“ (104) von Choi et al. ist sowohl eine Literaturrecherche, als auch ein Review evidenzbasierter Entscheidungsstrategien im Umgang mit metastasierten spinalen Erkrankungen (104). Die Arbeit fasst unterschiedliche Entwicklungen im Umgang mit spinalen Metastasen der letzten Jahre zusammen. Neue Ansätze in der Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie haben direkten Einfluss auf die Prognose und die postoperative Entwicklung der Tumorpatienten (104). Besonders minimalinvasive Verfahren und zielgerichtete Therapie beeinflussen die Lebensqualität der Patienten positiv.

Dieser Artikel kann nur bedingt mit der grundlegenden Studie dieser Dissertation verglichen werden. Hervorzuheben sind Aussagen dieses Artikels wie “(...) patient-related factors including the indication for surgery (pain control, stability, decompression, or separation surgery) and the patient’s prognosis.” (104) welche darauf schließen lassen, dass auch hier die Schmerzsymptomatik neben weiteren Symptomen als Entscheidungsfaktor für eine chirurgische Therapie eine signifikante Rolle spielt. Auf die in der Arbeit dargestellten unterschiedlichen Verfahren zur operativen und radiotherapeutischen Verfahren, soll hier nicht weiter eingegangen werden, da diese für einen Vergleich keine hilfreichen Informationen beinhalten.

Der Artikel “Current Paradigms for Metastatic Spinal Disease: An Evidence-Based Review” (103) von P. E. Kaloostian et al. von 2014 aus dem *Annals of surgical oncology* ist ebenfalls ein evidenzbasiertes Review verschiedener Therapieansätze in der Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen (103). Ähnlich dem darüber genannten Artikel, soll der Vergleich nur einen Hinweis und ein Verständnis schaffen, dass in der

Entscheidungsfindung zur operativen Therapie, prä- und postoperative Schmerzen, der Allgemeinzustand und weitere individuelle Faktoren eine wichtige Rolle spielen (103). Zudem unterstützen die Resultate dieser Arbeit, die in dieser Dissertation herausgearbeiteten Ergebnisse, der Faktor Schmerz und das Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen spielen in der Therapiefindung eine entscheidende Rolle (103).

Der zum Review herangezogene Artikel „Wirbelkörperstabilität“ (101) im spinalen Metastasenmanagement, Kriterien und Strategien zur operativen Intervention“ aus dem Journal „Orthopäde 2012“ vom Springer-Verlag fasst für den Leser Informationen über Wirbelkörperstabilitäten, die Entscheidungsgrundlagen für spezielle Therapien und operative Therapieziele zusammen (101). Es werden besonders palliative und kurative Therapiekonzepte zusammengetragen, aufgearbeitet und im Hinblick auf ihre Bedeutung für das Überleben des Patienten bewertet (101). In der Schlussfolgerung des Artikels wird auf einen Artikel „Spinal metastasis in the elderly.“ von Aebi verwiesen (26). In diesem Artikel wird besonders das Ausmaß einer vorhandenen Wirbelkörperfraktur und die Größe des Einbruchs eines Wirbels, als entscheidender Faktor zur Therapiefindung hervorgehoben (101). Zudem nutzt der Autor den Vergleich zu Aebi et al. um unterstützend zu beschreiben, dass durch eine operative Therapie, sowohl die Lebensqualität verbessert, als auch die Schmerzsymptomatik reduziert werden kann(26,101). Alle drei hier genannten Faktoren decken sich mit den in dieser Studie herausgearbeiteten Resultaten.

Der Vollständigkeit halber soll auch der Artikel “Spinal metastasis in the elderly.” (26) aus dem Eur Spine Journal von 2003 verfasst von Aebi (26), Teil dieses Review sein. Dieser befasst sich ebenfalls, wie zuvor erwähnt, mit der Entscheidungsfindung von Therapieansätzen bei spinalen Tumoren und oder Metastasen. Dabei wurden verschiedene, über diese Arbeit hinausgehende Konzepte (Chemotherapie,

Bisphosphonate, adjuvante Therapien etc.) ebenfalls mitberücksichtigt und auf dieser Grundlage ein Therapiealgorithmus erstellt (26).

Zentraler Punkt des Therapiealgorithmus ist die Schmerzsymptomatik, aber auch das neurologische Defizit des Patienten (26). In der Schlussfolgerung des Artikels wird beschrieben, dass durch eine operative Versorgung die effektivste Schmerzreduktion erzielt werden kann (26). In Zusammenschau mit den eigenen Ergebnissen zeigt sich erneut die Schmerzsymptomatik als ein entscheidender Faktor für eine Indikation zur operativen Intervention. (26)

Der hier verglichene Artikel "Comparison of the Therapeutic Efficacy of Surgery with or without Adjuvant Radiotherapy versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression: A Meta-Analysis" (41) von Bin Chen et al. von dem Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine ist eine Metaanalyse, welche in erster Linie 8 Studien in ihre Beobachtung mit einschließt (41). In der Metaanalyse soll der Unterschied einer Radiotherapie mit und ohne chirurgische Therapie untersucht werden (41). Obwohl sich diese Metaanalyse und die darin untersuchten Studien vom Aufbau und den untersuchten Faktoren von der hier durchgeführten Studie unterscheidet, lassen sich die Resultate doch aufeinander beziehen. Bin Chen et al. beschreibt in seinem Artikel, dass eine chirurgische Therapie mit oder ohne Radiotherapie gegenüber der Radiotherapie alleine einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik bietet (41). Auch der Allgemeinzustand beziehungsweise von Bin Chen et al. als Lebensqualität bezeichneter Zustand, wird durch einen kombinierten oder alleinigen chirurgischen Therapieansatz signifikant verbessert (41). Kritisch betrachten muss man bei dem Vergleich beider Arbeiten, dass in der Metaanalyse keine genaueren Angaben zur durchgeführten chirurgischen Intervention zu finden sind. Bei der Betrachtung eines für die Metaanalyse herangezogenen Artikels von Young et al. „Treatment of spinal epidural metastases Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy“ kann eine

Laminektomie als chirurgische Intervention als Einflussfaktor für die Resultate der Metaanalyse von Bin Chen et al. ausgeschlossen werden (58). Wenn nun eine Laminektomie alleine und eine kombinierte Laminektomie mit Radiotherapie keinen signifikanten Erfolgsunterschied zeigen, folgert sich als Konsequenz für die Metaanalyse, dass andere durchgeführte chirurgische Interventionen ausschlaggebend sind. Dieser Annahme folgend kann auch diese Studie, die herausgearbeiteten Resultate unterstützen.

Der Artikel "Spinal Instability Neoplastic Score component validation using patient-reported outcomes" (76) von Hussain et al. veröffentlicht Januar 2019 im J Neurosurg Spine beschreibt eine prospektiv angelegte Studie, welche 131 Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen einschließt (76). Alle eingeschlossenen Patienten wurden operativ stabilisiert, mit Hilfe des SINS klassifiziert und auf PRO, das prä- und postoperative Outcome, untersucht. Alle Patienten der Studie erzielten einen SINS zwischen sieben bis zwölf Punkten und wurden zur Vergleichbarkeit in zwei Gruppen, Sieben bis neun und zehn bis zwölf Punkte eingeteilt (76). Das Ergebnis der prospektiven Studie bestätigt die in dieser Arbeit herausgearbeiteten Ergebnisse. Hussain et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass der SINS Faktor "mechanical pain" (4) und das präoperative Wohlbefinden, welches auch mit Allgemeinzustand übersetzt werden kann, durch eine durchgeführte Stabilisierung deutlich verbessert werden können (76). Die schlussfolgernde Aussage, ein höherer SINS führe zu einer höheren Schmerzreduktion lässt sich reziprok auf die Resultate der in dieser Arbeit durchgeführten Studie beziehen. Ein höherer SINS ist an eine stärkere Empfehlung zu einer stabilisierenden operativen Therapie gekoppelt, welche wiederum eine deutliche verbesserte Schmerzreduktion bedeutet. Daher scheint bestätigend in dieser Studie der Faktor "präoperative Schmerzsymptomatik" für den klinischen Alltag und die Therapiefindung ein wichtiger Parameter zu sein (76).

6.8 Kritik und Bias

Retrospektive Studien im Allgemeinen bieten neben einigen Vorteilen auch Nachteile bei der Übertragung der Daten auf den klinischen Alltag und die Gesamtbevölkerung. Einige davon sind die bereits in der Einleitung genannten Stichprobenverzerrungen, der so genannte Recall Bias, und die Verzerrung durch Confounders (114–117).

Stichprobenverzerrungen können immer dann auftreten, wenn ein Patientenbeziehungsweise Studienkollektiv nicht randomisiert, sondern nach bestimmten Kriterien selektiv zusammengestellt wurde. Umso enger und spezifischer ein Kontingent ist, umso schwieriger ist die Übertragung auf eine Population. In dieser Arbeit ist zwar selektiv ein Kollektiv von Patienten zusammengestellt worden, die Selektion erfolgte jedoch sehr breit und nur mittels eines Faktors, der Diagnose nach ICD. Diese Art der Selektion soll eine möglichst große Vergleichsgrundlage der Daten bilden, bei gleichzeitig erhaltener Möglichkeit, die Daten auf eine Population übertragen zu können. Gerade im Hinblick auf Geschlecht und Alter ist diese Studie breit gefasst.

Die als Recall Bias bezeichneten Verzerrungen durch Erinnerungslücken sind in dieser Arbeit nicht zu erwarten, da alle Informationen, die zur Auswertung benötigt wurden, in digitaler Form bereits vorlagen (114,117). Eine Verzerrung oder Verfälschung durch den Patienten am Tag der Erhebung der Daten durch Kollegen der Klinik ist allerdings nicht mehr auszuschließen.

Confounders, also Störgrößen, die einen kausalen Zusammenhang verzerren und verfälschen können oder auch Scheinkausalitäten hervorrufen, müssen auch bei dieser Arbeit betrachtet und bedacht werden (115,116). Gerade im Randbereich der Studie, in dem nur geringe Fallzahlen vorliegen, wäre durch die Vergrößerung der

Kohorte mittels weiterer Forschung sichergestellt, ob Confounders in dieser Studie vorhanden sind oder nicht.

Ein in der Auswertung und Bewertung zu beachtender Faktor durch den Leser stellt die für diese Studie im Vorfeld getroffene Definition dar. Wie bereits im Material- und Methodenteil der Arbeit dargestellt konnte nach Tokuhashi et al. (5,59). und Tomita et al. (6) nicht genau herausgearbeitet werden, inwieweit eine operative Therapie und die Behandelbarkeit von Metastasen zu definieren ist. Mit der für diese Studie subjektiv gewählten Definition als Grundlage der Datenerhebung ist eine Objektivierung zwar gewährleistet, bei Änderung der Definition jedoch von einem systematischen Fehler auszugehen .

Des Weiteren ist gerade der Allgemeinzustand des Patienten, angegeben durch die Klassifizierung nach Karnofsky et al. (78) und die Klassifizierung nach Frankel et al. (79), für das Ausmaß einer neurologischen Einschränkung als subjektiv zu betrachten. Eine Änderung des Untersuchungspersonals könnte sich demnach auf die Resultate auswirken.

Trotz der hier dargestellten Kritik ist für die durchgeführte Studie eine objektiv vergleichbare Grundlage zur Analyse und Auswertung der Daten gegeben.

7. Zusammenfassung

In der Dissertation wird retrospektiv ein 103 Patienten umfassendes selektives Patientenkontingent der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Köln in dem Zeitraum von 2006 bis 2019 mit einem mittleren Alter von 64,7 Jahren analysiert. Grundlegende neurochirurgische, onkologische bzw. therapeutische und prognostische Scores dienen als Grundlage dieser Arbeit. Im Schwerpunkt dient sie der Darstellung einer Korrelation klinischen Auftretens der Patienten, Allgemeinzustand, Schmerzsymptomatik und Stabilität der Wirbelsäule im Hinblick auf durchgeführte operative Therapien bei neoplastischen Grunderkrankungen, alle als Faktoren verschiedener Klassifizierungen. Alle benötigten Patienteninformationen stammen aus dem Klinikinformationssystem der Universitätsklinik Köln

Analysiert wurde das Kollektiv dabei nach dem „*spinal neoplastic instability score*“(SINS) (4), sowie den Klassifikationen nach Tokuhashi (5,59). und nach Tomita (6) – sowie den, für diese notwendigen Frankel und Karnofsky Performance Status (4–6,78,79). Weiterhin soll in dem etablierten spinal neoplastic instability score von Fisher et al. (4) der als intermediäre instabile benannte Sektor genauer betrachtet und diskutiert werden. Neben der klinischen Anwendbarkeit, soll auch der retrospektive Vergleich bereits therapierter Patienten ohne, und besonders unter Anwendung des SINS (4,56) im Hinblick auf therapieentscheidende Einzelfaktoren aus den 3 genannten Klassifizierungen beschrieben werden. Besonderes Augenmerk wird dabei auf operative Stabilisierungen mittels Fixateur, Schrauben und Stabsysteme oder vergleichbare Interventionen gelegt. Gibt es Korrelationen zwischen der Lebenserwartung und einer durchzuführenden Operation? Unterscheiden sich stabilisierte und nicht stabilisierte Patienten eventuell im Hinblick einzelner Faktoren und stehen diese Faktoren in Beziehung zur mit Hilfe der Scores ermittelten Lebenserwartung?

Etwaige Korrelationen werden anschließend in einem systematischen Review mit ähnlichen Arbeiten vergleichend dargestellt.

Korrelationen zwischen den genannten Scores stellen sich in der Arbeit besonders im Hinblick auf einzelne Faktoren innerhalb, als auf die Scores in ihrer Gesamtheit.

Score übergreifend konnte in der Gruppe 7 bis 12 Punkte (nach SINS) im Vergleich zum Tokuhashi Score (5,59), ein signifikant schlechterer Allgemeinzustand, durch einen niedrigeren Karnofsky Performance Status (KPS) (78,80), bei rein dekomprimierten Patienten im Vergleich zu den stabilisierten Patienten mit $p < 0,001$ im T-Test nachgewiesen werden.

Innerhalb des SINS (4,56) alleine, ließ sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit dem Score 10 und 11 herausarbeiten. Obwohl bei beiden Patientenuntergruppen laut den Empfehlungen des SINS eine stabilisierende Operation erwogen werden soll (4), sind im direkten Vergleich mehr Patienten in Gruppe 11 stabilisiert worden ($p = 0,035$ T-Test/ sowie $p = 0,029$ Mann Whitney U Test). Im Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen ist ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den stabilisierten (1,6 Punkte) und nicht stabilisierten Patienten (0,97 Punkte) mit $p = 0,038$, im T-Test zu finden. Stabilisierte Patienten zeigten ein höheres Ausmaß an Wirbelkörperfrakturen mit stärkerem absolutem Einbruch als nicht stabilisierte Patienten. Stabilisierte Patienten geben zudem auch eine weitaus stärkere präoperative Schmerzsymptomatik an, als solche, bei denen eine reine Dekompression oder keine operative Therapie durchgeführt wurde (2,88 Punkte zu 2,43 Punkten, $p = 0,045$ T-Test).

Eine signifikante Korrelation der Klassifizierung nach Tomita et al. (6) mit den anderen angewandten Scores konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Therapieentscheidung eine Stabilisierung durchzuführen, hing nach den vorliegenden Ergebnissen demnach nicht allein von dem Gesamtscore des SINS (4) und anderer Klassifikationen, sondern besonders von dem Allgemeinzustand des Patienten, von dem Ausmaß der Wirbelkörperfrakturen, sowie der präoperativen Schmerzsymptomatik ab.

Diese Beobachtung ließ sich mit Hilfe eines systematischen Reviews mit zehn vergleichbaren Arbeiten für die dargestellten Faktoren weiter bestätigen. Besonders die prä- und postoperative Schmerzsymptomatik des Patienten ist Gegenstand vieler unterschiedlicher, auch kritischer Arbeiten (8–13). Viele der Arbeiten bestätigen jedoch die hier herausgearbeiteten Daten. Da sich nicht jeder gelesene Artikel kongruent zu der durchgeführten Arbeit zeigt, ist zum Vergleich im Rahmen des systematischen Reviews, auf sekundäre und tertiäre Informationen zurückgegriffen worden. Einige Ergebnisse wurden nur deskriptiv dargestellt. Dennoch ist die Indikation zur operativen Therapie weiterhin individuell an den Patienten anzupassen und jedes Mal neu zu prüfen und zu bewerten.

Im Hinblick auf den klinischen Nutzen dieser Dissertation sollte jedoch auch das geringe Patientenkontingent und die teils sekundären Daten beachtet werden. Im Weiteren bietet sich eventuell eine Ausweitung der Studie auf nationaler Ebene an, um eventuelle Fehlerquellen ausschließen zu können.

8. Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel Online | Score [Internet]. [zitiert 29. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Score/K0KMN>
2. Reith FCM, Van den Brande R, Synnot A, Gruen R, Maas AIR. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med.* Januar 2016;42(1):3–15.
3. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* August 2014;13(8):844–54.
4. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, u. a. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine.* 15. Oktober 2010;35(22):E1221-1229.
5. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine.* 1. Oktober 2005;30(19):2186–91.
6. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine.* 1. Februar 2001;26(3):298–306.
7. Aoude A, Amiot L-P. A comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis. *Can J Surg J Can Chir.* Juni 2014;57(3):188–93.
8. Papastefanou S, Alpantaki K, Akra G, Katonis P. Predictive value of Tokuhashi and Tomita scores in patients with metastatic spine disease. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012;46(1):50–6.
9. Ulmar B, Naumann U, Catalkaya S, Muche R, Cakir B, Schmidt R, u. a. Prognosis scores of Tokuhashi and Tomita for patients with spinal metastases of renal cancer. *Ann Surg Oncol.* Februar 2007;14(2):998–1004.
10. Lee C-H, Chung CK, Jahng T-A, Kim K, Kim CH, Hyun S-J, u. a. Which one is a valuable surrogate for predicting survival between Tomita and Tokuhashi scores in patients with spinal metastases? A meta-analysis for diagnostic test accuracy and individual participant data analysis. *J Neurooncol.* Juni 2015;123(2):267–75.
11. Bogduk N. Functional anatomy of the spine. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [zitiert 29. Mai 2020]. S. 675–88. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534866000326>
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 1 Knochen, Bänder und Gelenke. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, Herausgeber. *Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem* [Internet]. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clsport0001/0/coAna00003/4-694>
13. user: Lange123. File:Wirbelsäule-3J-sag-T2-FSE2.jpg - Wikimedia Commons

[Internet]. [zitiert 4. Januar 2021]. Verfügbar unter:

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wirbels%C3%A4ule-3J-sag-T2-FSE2.jpg>

14. Devereaux MW. Anatomy and Examination of the Spine. *Neurol Clin.* Mai 2007;25(2):331–51.
15. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 1.4 Aufbau eines Wirbels. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, Herausgeber. *Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem* [Internet]. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clRadio0001/0/coRadSBNS00215/4-54833>
16. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, u. a., Herausgeber. Präpkurs-Lernprogramm interaktiv. In: *Duale Reihe Anatomie* [Internet]. 5., korrigierte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11350838#/ebook_cs_11350838_SL76598672
17. Wirbelsäule (Columna vertebralis): Aufbau, Bewegungsausmaße und Gefäßversorgung [Internet]. via medici: leichter lernen - mehr verstehen. [zitiert 24. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/anatomie/wirbelsaeule+columna+vertebralis+aufbau+bewegungsausmae+und+gefassversorgung>
18. Miele VJ, Panjabi MM, Benzel EC. Anatomy and biomechanics of the spinal column and cord. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012 [zitiert 29. Mai 2020]. S. 31–43. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444521378000024>
19. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 4.23 Übersicht über das Nervensystem am Hals und Versorgung durch Spinalnervenäste. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, Herausgeber. *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie* [Internet]. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00078/4-9823>
20. Wirbel (Vertebrae) [Internet]. via medici: leichter lernen - mehr verstehen. [zitiert 29. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/anatomie/wirbel+vertebrae?langtext=true>
21. de:Benutzer:Lange123. Deutsch: MRT der Wirbelsäule, Bandscheiben sind markiert [Internet]. 2004 [zitiert 27. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wirbels%C3%A4ule-3J-sag-T2-FSE2.jpg>
22. Communications E. Übersicht über das Nervensystem am Hals und Versorgung durch Spinalnervenäste [Internet]. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00078/0>
23. Rückenmark: Lage und Aufbau [Internet]. via medici: leichter lernen - mehr verstehen. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/anatomie/rueckenmark+lage+und+aufbau>
24. Kastrup M, Melzer-Gartzke C. Periduralanästhesie/Kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie/CSE. In: Kastrup M, Kerner T, Kox WJ, Spies C, Zielke H, Melzer-

- Gartzke C, Herausgeber. SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie [Internet]. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2013 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coAnae00037/4-3239>
25. Scharpf S. Knochentumoren und deren Darstellung in bildgebenden Verfahren. 2013 [zitiert 20. Juli 2019]; Verfügbar unter: <https://publikationen.sulb.uni-saarland.de/handle/20.500.11880/21952>
26. Aebi M. Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* Oktober 2003;12 Suppl 2:S202-213.
27. Mack MG. Bildgebende Diagnostik von Knochenmetastasen. :29.
28. Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C. Knochenmetastasen (Bewegungsapparat). In: Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C, Herausgeber. Pareto-Reihe Radiologie Bewegungsapparat [Internet]. 1. Auflage. 2007 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/clRadio0001/0/coRadSBNS00185/4-52656>
29. Schmid TA, Conen KL, Mosna-Firlejczyk K, Groß MW, Zimmermann FB. Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie: Knochenmetastasen. *Info Onkol.* Oktober 2013;16(6):31–9.
30. Layer G. Skelettmetastasen. In: Stäbler A, Herausgeber. Handbuch diagnostische Radiologie [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005 [zitiert 16. Januar 2021]. S. 327–38. (Handbuch diagnostische Radiologie). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/3-540-26388-8_11
31. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. Bone and cancer: the osteoncology. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis.* Mai 2013;10(2):121–3.
32. Pschyrembel Online | B-Symptomatik [Internet]. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/B-Symptomatik/K0QS8>
33. Barragán-Campos HM, Jiménez-Zarazúa O, Mondragón JD. Diagnosis and Treatment Options of Spinal Metastases. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* Juni 2015;67(3):140–57.
34. Herneth A, Müller-Mang C, Imhof H, Prayer D. Ossäre Metastasen (Wirbelsäule). In: Imhof H, Herausgeber. Pareto-Reihe Radiologie Wirbelsäule [Internet]. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2006 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coRadSBNS00283/4-60194>
35. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* Juni 2001;27(3):165–76.
36. Koob S, Kehrer M, Strauss A, Janzen V, Wirtz D, Schmolders J. Knochenmetastasen – Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie (Teil 1). *Z Für Orthop Unfallchirurgie.* Dezember 2017;155(06):716–26.
37. Stenzl A, Fehm T, Hofbauer LC, Jakob F. Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie - Unter Mitarbeit von T. Todenhöfer. Springer-Verlag; 2014. 228

S.

38. Neurath MF, Akat K. Grauer Teil: Grundlagen. In: Neurath F, Lohse AW, Herausgeber. Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung [Internet]. 5., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/2383201#/ebook_2383201_SL89388713
39. Hellerhoff. Mammakarzinom mit osteolytischen Metastasen [Internet]. [zitiert 16. Januar 2021]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Knochenmetastase_Mamma-Ca_WS_CT_KFsag_02.jpg
40. van Oorschot B, Höller U, Ottstadt M, Schulze W, Pigorsch S, Riesenbeck D, u. a. Update – Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen: Empfehlungen der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten. *Onkol.* März 2018;24(3):253–8.
41. Chen B, Xiao S, Tong X, Xu S, Lin X. Comparison of the Therapeutic Efficacy of Surgery with or without Adjuvant Radiotherapy versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* Juni 2015;83(6):1066–73.
42. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M, Nakahashi M, Sawada H, Matsumoto K, u. a. Clinical Results of Minimally Invasive Spine Stabilization for the Management of Metastatic Spinal Tumors Based on the Epidural Spinal Cord Compression Scale. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1258706.
43. Mitchell UH, Hurrell J. Clinical spinal instability: 10 years since the derivation of a clinical prediction rule. A narrative literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2019;32(2):293–8.
44. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, u. a. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 20. August 2005;366(9486):643–8.
45. Filis AK, Aghayev KV, Doulgieris JJ, Gonzalez-Blohm SA, Vrionis FD. Spinal neoplastic instability: biomechanics and current management options. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* April 2014;21(2):144–50.
46. Alpantaki K, Ioannidis A, Raptis K, Spartalis E, Koutserimpas C. Surgery for spinal metastatic tumors: Prognostication systems in clinical practice (Review). *Mol Clin Oncol.* Mai 2020;12(5):399–402.
47. Kunitz A. Behandlung: Knochenmetastasen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin* [Internet]. 20. Auflage. ABW Verlag; 2020 [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11262871#/ebook_cs_11262871_cs22407
48. Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen [Internet]. [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/80607/Behandlung-von-Wirbelsaeulenmetastasen>
49. Lepsien U. Allgemeines Therapiekonzept bei Knochenmetastasen. In: Winkelmann W, Herausgeber. *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie - Tumoren, tumorähnliche*

Erkrankungen [Internet]. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2004 [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/702831#/ebook_702831_SL21036082

50. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, u. a. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1386–422.
51. Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage; 2002.
52. ESMO-Guidelines: Bevorzugte Empfehlung von Denosumab bei Knochenmetastasen [Internet]. *Oncotrends*. 2014 [zitiert 22. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.oncotrends.de/esmo-guidelines-bevorzugte-empfehlung-von-denosumab-bei-knochenmetastasen-422988/>
53. Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), Bundesverband Selbstständiger Physiotherapeuten (IFK), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Anästhesiologie Und Intensivmedizin(DGAI), Deutsche Gesellschaft Für Arbeitsmedizin Und Umweltmedizin (DGAUM), u. a. Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017 [zitiert 5. Januar 2021]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-lang.pdf>
54. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop*. Dezember 1989;(249):256–64.
55. Mirels H. The Classic: Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures: *Clin Orthop*. Oktober 2003;415:S4–13.
56. Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL, Boriani S, Varga PP, Rhines LD, u. a. Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol Lond Engl*. 4. März 2014;9:69.
57. Quotengrote. Seitliche Röntgenaufnahme einer Osteosynthese vom Brustwirbelkörper(BWK) 5/6 zu 8/9 mit Impaktfraktur und Kompression BWK 7 und Fraktur BWK 8 nach 12 Wochen [Internet]. 2017 [zitiert 16. Januar 2021]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:R%C3%B6ntgenkontrolle_-_12_Wochen_-_seitlich.png
58. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. *J Neurosurg*. Dezember 1980;53(6):741–8.
59. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. November

1990;15(11):1110–3.

60. Utzschneider S, Weber P, Fottner A, Wegener B, Jansson V, Dürr HR. Prognoseadaptierte operative Behandlung von Knochenmetastasen. *Orthop.* April 2009;38(4):308–15.
61. Pralong A. S3-Leitlinie Palliativmedizin. 2020;555.
62. Pschyrembel Online | Chemotherapie [Internet]. [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Chemotherapie/K04QL/doc/>
63. Der Begründer der Chemotherapie bekam den Nobelpreis für Medizin [Internet]. *AerzteZeitung.de*. [zitiert 24. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Panorama/Der-Begruender-der-Chemotherapie-bekam-den-Nobelpreis-fuer-Medizin-316184.html>
64. GmbH RLS. Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung - PatientenInfo-Service [Internet]. [zitiert 24. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/xyz/xofigo-1100-kbqml-injektionsloesung/#1>
65. Therapie von Skelettmetastasen [Internet]. [zitiert 24. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Nuklearmedizin/de/therapiestation/schmerztherapie-folder/index.html>
66. Federmann J. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. 2019;345.
67. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* September 2014;25:iii124–37.
68. Bartl R, Bartl C, Gradinger R. Einsatz der Bisphosphonate in der Orthopädie und Unfallchirurgie. *Orthop.* Juni 2008;37(6):595–614.
69. Scriba GKE. Bisphosphonate im Überblick. *Pharm Unserer Zeit.* 2000;7.
70. Communications E. Datenbank Arzneimittel [Internet]. [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/ebarz0002#/ebook_ebarz0002_arz00411
71. Off-label Uses of Denosumab in Metabolic Bone Diseases - PubMed [Internet]. [zitiert 22. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454537/?from_term=RANKL+denosumab&from_pos=6
72. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534–42.
73. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol.* 2014;5:511.
74. Cavalcante RA, Fernandes YB, Marques RA, Santos VG, Martins E, Zaccariotti VA, u. a. Is there a correlation between the spinal instability neoplastic score and mechanical pain in patients with metastatic spinal cord compression? A prospective cohort study. *J Craniovertebral Junction Spine.* September 2017;8(3):187–92.
75. Hussain I, Barzilai O, Reiner AS, DiStefano N, McLaughlin L, Ogilvie S, u. a. Patient-reported outcomes after surgical stabilization of spinal tumors: symptom-based

validation of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) and surgery. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 2018;18(2):261–7.

76. Hussain I, Barzilai O, Reiner AS, McLaughlin L, DiStefano NM, Ogilvie S, u. a. Spinal Instability Neoplastic Score component validation using patient-reported outcomes. *J Neurosurg Spine.* 18. Januar 2019;1–7.

77. Huisman M, van der Velden JM, van Vulpen M, van den Bosch MAAJ, Chow E, Öner FC, u. a. Spinal instability as defined by the spinal instability neoplastic score is associated with radiotherapy failure in metastatic spinal disease. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 1. Dezember 2014;14(12):2835–40.

78. Karnofsky DA. Cancer chemotherapeutic agents. *CA Cancer J Clin.* 1961;11(2):58–66.

79. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, u. a. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia. November 1969;7(3):179–92.

80. Yıldız Çeltek N, Süren M, Demir O, Okan İ. Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turk J Med Sci.* 18 2019;49(3):894–8.

81. Capaul M, Zollinger H, Satz N, Dietz V, Lehmann D, Schurch B. Analyses of 94 consecutive spinal cord injury patients using ASIA definition and modified Frankel score classification. *Paraplegia.* September 1994;32(9):583–7.

82. Edemekong PF, Levy SB. Activities of Daily Living (ADLs). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [zitiert 9. März 2019]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>

83. Katz S. Assessing Self-maintenance: Activities of Daily Living, Mobility, and Instrumental Activities of Daily Living. *J Am Geriatr Soc.* Dezember 1983;31(12):721–7.

84. Subramanian S, Viswanathan VK. Lytic Bone Lesions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 12. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539837/>

85. Stahl M. Ösophaguskarzinom. In: Kreuzer K-A, Beyer J, Herausgeber. Hämatologie und Onkologie [Internet]. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/1279149#/ebook_1279149_SL54965068

86. Pathria M. Imaging of spine instability. *Semin Musculoskelet Radiol.* März 2005;9(1):88–99.

87. Reddington JA, Mendez GA, Ching A, Kubicky CD, Klimo P, Ragel BT. Imaging characteristic analysis of metastatic spine lesions from breast, prostate, lung, and renal cell carcinomas for surgical planning: Osteolytic versus osteoblastic. *Surg Neurol Int.* 2016;7(Suppl 13):S361-365.

88. Stehr-Zirngibl S. Schmerzmessung und Dokumentation. In: Theodoridis T, Krämer J, Herausgeber. Injektionstherapie an der Wirbelsäule [Internet]. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter:

https://eref.thieme.de/ebooks/1651481#/ebook_1651481_SL66078572

89. Radl R, Maafe M, Ziegler S. Skoliose: Die krumme Wirbelsäule. Orthop. Mai 2011;40(5):449–62.
90. Muto M, Giurazza F, Guarnieri G, Izzo R, Diano A. Neuroimaging of Spinal Instability. Magn Reson Imaging Clin N Am. August 2016;24(3):485–94.
91. Imhof H, Herausgeber. Wirbelsäule [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006 [zitiert 11. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-002-23553>
92. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Einführung in die Inferenzstatistik. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 1–60. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_1
93. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Testmethoden für Rangdaten. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 135–225. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_3
94. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Testmethoden für Häufigkeiten. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 61–134. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_2
95. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Testmethoden für Kardinaldaten. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 227–55. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_4
96. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Zusammenhangsmaße und deren Tests. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 257–307. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_5
97. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Weitem Methodon. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 375–8. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_9
98. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Übereinstimmungsmaße für subjektive Merkmalsbeurteilungen. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 309–28. (Springer-

Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_6

99. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Verteilungsfreie Analyse von Abfolgen und Zeitreihen. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 345–73. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_8
100. Bortz J, Lienert GA, Barskova T, Leitner K, Oesterreich R, Herausgeber. Verteilungsfreie Sequenzialstatistik. In: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [zitiert 24. Mai 2020]. S. 329–43. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75738-2_7
101. Wiedenhöfer B, Möhlenbruch M, Hemmer S, Lehner B, Klöckner K, Akbar M. „Wirbelkörperstabilität“ im spinalen Metastasenmanagement. *Orthop.* 1. August 2012;41(8):623–31.
102. Moliterno J, Veselis CA, Hershey MA, Lis E, Laufer I, Bilsky MH. Improvement in pain after lumbar surgery in cancer patients with mechanical radiculopathy. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 1. Oktober 2014;14(10):2434–9.
103. Kaloostian PE, Yurter A, Zadnik PL, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review. *Ann Surg Oncol.* Januar 2014;21(1):248–62.
104. Choi D, Bilsky M, Fehlings M, Fisher C, Gokaslan Z. Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors. *Neurosurgery.* 1. März 2017;80(3S):S131–7.
105. Pschyrembel Online | Allgemeinzustand [Internet]. [zitiert 16. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Allgemeinzustand/T00HP>
106. Communications E. Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung [Internet]. [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/2383201?fromSearch=true#/ebook_2383201_SL89388713
107. von der Höh NH, Gulow J, Tschöke SK, Völker A, Heyde CE. [Prognosis scores for spinal metastases]. *Orthopade.* September 2013;42(9):725–33.
108. Vanasse A, Dagenais P, Niyonsenga T, Grégoire J-P, Courteau J, Hemiari A. Bone mineral density measurement and osteoporosis treatment after a fragility fracture in older adults: regional variation and determinants of use in Quebec. *BMC Musculoskelet Disord.* 21. Juni 2005;6:33.
109. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review - PubMed [Internet]. [zitiert 5. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258724/>
110. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* März 2017;4(1):46–56.
111. Poidvin A, Carel J-C, Ecosse E, Levy D, Michon J, Coste J. Increased risk of bone

tumors after growth hormone treatment in childhood: A population-based cohort study in France. *Cancer Med.* 14. Juni 2018;

112. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994;23(2):129–38.

113. MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) [Internet]. MD Anderson Cancer Center. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/md-anderson-symptom-inventory.html>

114. Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(1):87–91.

115. Starks H, Diehr P, Curtis JR. The Challenge of Selection Bias and Confounding in Palliative Care Research. *J Palliat Med.* Februar 2009;12(2):181–7.

116. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! *Anesth Analg.* 2017;125(3):1042–8.

117. Neugebauer R, Ng S. Differential recall as a source of bias in epidemiologic research. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(12):1337–41.

9. Curriculum Vitae

Persönliches

Name	Philipp-Simon d’Aiello
Anschrift	Zülpicher Straße 223, 50937 Köln
Geburtsdatum	26.11.1993
Geburtsort	Gelsenkirchen, NRW, Deutschland
Familienstand	alleinstehend
Staatsbürgerschaft	deutsch
Religionszugehörigkeit	römisch-katholisch
Eltern	Issmar Matuszak d’Aiello, Angestellter Knappschaft-Bahn-See Emanuela d’Aiello, Angestellte Verwaltungsgericht Gelsenkirchen, christlich-jüdische Zusammenarbeit
Geschwister	Melina-Sofie d’Aiello, Auszubildene Technischer Produktdesigner, ETABO Energietechnik und Anlagenservice GmbH

Schulische und universitäre Ausbildungen und Abschlüsse

2000 - 2004	Grundschule „Georgstraße Gelsenkirchen“
2004 - 2013	Gymnasium am Stoppenberg, Essen
2013	Allgemeine Hochschulreife
2013 - 2019	Sanitätsoffizieranwärter der Bundeswehr
2013 - 2019	Studium der Humanmedizin an der

Universität zu Köln

- Apr. 2016 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(Physikumsäquivalenzprüfung)
- Okt. 2018 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(schriftlich)
- Dez. 2019 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(mündlich) mit Erlangen der Approbation

Praktika/ Famulaturen und Praktisches Jahr

- 2014 Krankenpflegepraktikum,
Marienhospital Gelsenkirchen, sowie
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- 2015 Famulatur, Dr. med. Hans-Bernd Teffett
und Michael Schulte-Huxel,
Gelsenkirchen
- 2016 Famulatur, Bundeswehrkrankenhaus
Berlin,
- 2017 und 2018 Famulatur, Medical Squadron NATO
Airbase Geilenkirchen
- 2017 Famulatur, Einsatzgruppenversorger
Frankfurt am Main
- 2017 Famulatur und militärisch- medizinisches
Unterstützungspersonal der deutschen
Bundeswehrdelegation des "4-daagse
Nijmegen" Marsches
- 2017 Famulatur,
Bundeswehrzentralkrankenhaus
Koblenz,

2019	Praktisches Jahr Universitätsklinik Köln, Innere Medizin, Allgemeine und viszerale Chirurgie, Dermatologie
2019	Praktisches Jahr, All India Institute Of Medical Sciences (AIIMS), Neu-Delhi, Indien, Allgemeine Chirurgie
2019	The Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien, Innere Medizin

Dissertation

seit 2016	Dissertation, Neurochirurgie, Titel: „Zeigen die Scores SINS nach Fisher et al., Tomita et al, Tokuhashi et al untereinander korrelierende Bewertungsfaktoren und Therapieempfehlungen bei Patienten mit spinalen Metastasen und/ oder spinalen Instabilitäten - Eine retrospektive Analyse und ein systematisches Review.“
Betreuer	Prof. Dr. med. B. Krischek

Sprachen

Englisch	flüssig
----------	---------

Köln, den 02.02.202128.08.2022

.....

Unterschrift: