

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig – Maximilians – Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg – Christian Tonn

**Symptomatische Hirnstammkavernome:
Funktionelle Ergebnisse nach
mikrochirurgischer Resektion**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von

Christoph Schwartz

aus Klagenfurt, Österreich

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Zausinger
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christoph Hamburger
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Jennifer Linn
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Histopathologie und Inzidenz von Hirnstammkavernomen	6
1.2 Blutungsrisiko und Neurologie	9
1.3 Bildgebende Verfahren	11
1.4 Therapiekonzepte	14
1.5 Ziele der Studie	34
2. Patienten und Methoden	36
2.1 Patientenauswahl, Einschlusskriterien und klinisches Follow – Up	36
2.2 MRT – Auswertung, operative Therapie	38
2.3 Statistische Analysen	40
3. Resultate	42
3.1 Patientenpopulation, Operationen und klinisches Follow – Up	42
3.2 Lokalisation und MRT – Charakteristika der Hirnstammkavernome	49
3.3 Posthämorrhagische Symptomatik und Entwicklung bis zur Operation	55
3.4 Ausprägung und Verlauf präoperativ bestandener Hirnnervendefizite	56

3.5 Ausprägung und Verlauf präoperativ	
bestandener Halbseitendefizite	58
3.6 Ausprägung und Verlauf postoperativ neu aufgetretener Defizite	59
3.7 Scandinavian Stroke Score und Barthel – ADL Index Ergebnisse	66
3.8 Therapie – assoziierte Komplikationen	72
3.9 Overall Outcome	72
3.10 Prognostische Faktoren	73
4. Diskussion	85
4.1 Hintergrund und allgemeine Aspekte	85
4.2 Bildgebung und Operationstechnik	87
4.3 Neurologische und funktionelle Ergebnisse	89
5. Schlussfolgerungen	97
6. Zusammenfassung	99
7. Tabellen	19
7.1 Studienübersicht zur chirurgischen Therapie	
von Hirnstammkavernomen	19
7.2 Studienpopulation: Alter, Lokalisation, OP – Zugänge	45
7.3 MRT – Charakteristika	50

7.4 Detaillierte radiologische Auswertung	51
7.5 Entwicklung von spezifischen neurologischen Defiziten	61
7.6 Studienpopulation: Neurologisches Outcome	68
7.7 Ergebnisse der Korrelationsanalysen	75
8. Abkürzungen	102
9. Literaturverzeichnis	103
10. Publikation	123
11. Danksagung	124

Einleitung

1.1 Histopathologie und Inzidenz von Hirnstammkavernomen

Kavernöse Malformationen, auch Kavernome bzw. kavernöse Angiome genannt, werden oftmals aufgrund ihres typischen intraoperativen Aussehens als Maulbeer – artige Läsionen beschrieben. Histopathologisch bestehen Kavernome aus Sinusoiden, deren Wand von einer singulären Schicht Endothel gebildet wird; eine gefäßtypische umgebende Muskelschicht oder Elastin bestehen nicht. Zudem findet sich zwischen den Gefäßschlingen kein Hirnparenchym; charakteristischerweise können Thrombosen und Kalzifikationen sowie Mikroblutungen und eine umgebende Gliosezone beobachtet werden. Diese beiden typischen histopathologischen Charakteristika, das Fehlen einer Myothelschicht sowie das Nichtvorhandensein von zwischen den Gefäßschlingen liegendem Hirnparenchym, stellen wichtige Unterscheidungsmerkmale zu der Entität der arteriovenösen Malformationen (AVMs) dar [1, 2]. Eine weitere Besonderheit von Kavernomen ist, dass diese oftmals mit venösen Malformationen, sogenannten Developmental Venous Anomalies (DVAs), vergesellschaftet sind. Basierend auf kernspintomographischen und intraoperativen Daten kann von einer Rate an assoziierten DVAs von in etwa 25 % bei Patienten mit sporadischen zerebralen Kavernomen ausgegangen werden [3, 4]. Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen dem Kavernom und der assoziierten venösen

Malformation ist nicht sicher geklärt. Es existieren Modelle, welche besagen, dass die atypische venöse Drainage ursächlich für die Kavernomentstehung sein könnte; hämodynamische Faktoren, hervorgerufen durch die assoziierten venösen Malformationen könnten die Ausbildung von Kavernomen induzieren [5 – 8].

Kavernöse Malformationen kommen im gesamten zentralen Nervensystem (ZNS), supra – als auch infratentoriell, sowie im Rückenmark vor. Insgesamt wird angenommen, dass in etwa 10 % aller vaskulären Malformationen des ZNS Kavernomen entsprechen, wobei eine Prävalenz für die Gesamtpopulation von circa 0,4 % bis 0,5 % angenommen werden kann [9 – 13]. Die häufigste Lokalisation sind die Großhirnhemisphären, wo sich über 80 % der Kavernome befinden, wobei Studien von einem Anteil von circa 17 % von Kavernomen berichten, welche im Hirnstamm lokalisiert sind [12 – 16]. Typischerweise findet sich der Hauptanteil der im Hirnstamm lokalisierten Kavernome in der Pons gelegen. In der bislang größten Fallserie zu diesem Thema zeigte sich folgende Verteilung; 11.2 % medullär, 15.4 % pontomedullär, 43.1 % pontin, 11.9 % pontomesencephal, sowie 18.5 % mesencephal gelegen [17].

Der Großteil der Kavernome entsteht sporadisch und nur ein geringer Anteil wird nach einem autosomal – dominanten Erbgang vererbt, wobei hier eine inkomplette Penetranz mit intra – als auch interfamiliärer Expressivität beschrieben wurde [18]. Diese teilweise auftretende familiäre Häufung von Kavernomen ist bereits seit längerem bekannt und wurde bereits im Jahre 1989

beschrieben [19]. Es wurden drei Genloci, CCM1, CCM2 und CCM3, beschrieben, welche eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung von familiären Kavernom – Syndromen spielen [20 – 23]. Diese Genloci befinden sich auf den Chromosomenarmen 7q, 7p sowie 3q und entsprechende genetische Tests zum Nachweis der entsprechenden Genmutationen in CCM1, CCM2 und CCM3 sind mittlerweile verfügbar [18]. Typischerweise finden sich bei Patienten, welche an einem familiären Kavernom – Syndrom leiden, multiple intrakranielle Kavernome, deren Anzahl mit dem Alter üblicherweise zunimmt [24]. Sürücü et al. berichtete über eine Mutationsfrequenz der Gene CCM1, CCM2 und CCM3 von 43 % – 54 %, 13 % – 22 % bzw. < 10 % in Patienten mit Kavernomsyndrom [20, 22, 23, 25 – 32]. Die genaue Funktion der Genprodukte bzw. der Pathomechanismus bleibt bislang unklar. Allerdings ist bekannt, dass die jeweiligen Genprodukte, CCM1, CCM2 und CCM3, zusammen mit Komponenten des Zytoskeletts sowie der Zellverbindungen einen größeren Komplex bilden, welcher dann eine Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion zu spielen scheint [33]. Hierbei wird CCM1 in Astrozyten als auch Endothelzellen exprimiert und fungiert als Regulator der Angiogenese, indem es Endothelproliferation und Zellmigration inhibiert [34 – 36].

1.2 Blutungsrisiko und Neurologie

Vor Anwendung jeden invasiven Verfahrens, sei es eine Operation oder eine Bestrahlung, ist es erforderlich und ethisch geboten, den Nutzen der Prozedur gegen dessen Risiken bzw. dem natürlichen Verlauf der Erkrankung abzuwägen. Im Falle von Patienten mit Hirnstammkavernomen ist es daher nötig, das Blutungsrisiko und die aus einer Blutung resultierenden neurologischen Defizite dem Risiko des operativen Eingriffs gegenüberzustellen. Ein hierbei wichtiger Aspekt ist, dass Hirnstammkavernome im Vergleich zu ihren supratentoriellen Pendanten mit einem deutlich höheren Blutungsrisiko vergesellschaftet sind. Für supratentoriell gelegene Kavernome werden jährliche Blutungsraten von 0,25 % bis 0,7 % beschrieben, wohingegen in der Literatur für Hirnstammkavernome jährliche Blutungsrisiken von circa 3,8 % für solche ohne vorhergegangenes Blutungsereignis, bzw. bis 34,7 % für eine Rezidivblutung angegeben werden [12, 13, 37]. Die Gründe für diese sich deutlich unterscheidenden Blutungsraten sind bislang ungeklärt. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass aufgrund der hocheloquenten Lage im Bereich des Hirnstammes auch kleinste Blutungen zu einer korrespondierenden Symptomatik führen können und es dadurch zu einer verhältnismäßigen „Überdiagnostik“ von Kavernomblutungen im Vergleich zu hemisphärisch gelegenen Kavernomen in diesem Bereich kommt. Gesichertes Erkenntnis ist jedoch, wie auch in dem Review – Artikel von Gross et al. angeführt, dass ein vorhergegangenes Blutungsereignis anhand der aktuellen Literaturlage als wichtigster Risikofaktor für eine neuerliche Blutung angesehen

werden muss, wohingegen die Größe des Kavernoms nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint [13, 38].

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen supratentoriell und im Hirnstamm gelegenen Kavernomen ist die durch Blutungsereignisse hervorgerufene Symptomatik. Während supratentorielle Kavernome typischerweise durch Anfallsereignisse, verursacht durch den lokal reizenden Effekt der Hämosiderinablagerungen auf das umliegende Hirnparenchym, auffällig werden, zeigen Patienten mit Blutungen aus einem Hirnstammkavernom typischerweise definierte fokale – neurologische Defizite [12, 17, 39, 40]. Entsprechend ihrer Lage bestehen die Defizite zumeist aus Hirnnervenaffektionen bzw. einer Halbseitensymptomatik mit peripheren motorischen als auch sensiblen Ausfällen.

Eine Reihe von Autoren dokumentieren z.T. hohe Anteile betroffener Patienten mit Hirnnervendefiziten oder einer Halbseitensymptomatik nach Blutung aus einem Hirnstammkavernom: Wang et al. beschrieben 137 Fälle, wobei jeweils 51,1 % der Patienten mit Hirnnervendefiziten sowie 53,3 % der Patienten mit Hemiparesen symptomatisch wurden [41]; Huang et al. berichteten von 30 Patienten, von denen 53,3% eine Trigeminaffektion, 33,3 % eine Facialisparesie, 33,3 % eine Nervus vestibulocochlearis Affektion, sowie 33,3 % eine Affektion kaudaler Hirnnerven zeigten. Zudem wurden bei 50,0 % eine Hemiparese bzw. bei 40,0 % eine Hemihypästhesie diagnostiziert [42]. Bruneau et al. untersuchten 23 Fälle von Patienten, wovon 91,3 % Hirnnervendefiziten

sowie 60,9 % Hemiparesen und 56,5 % Hemihypästhesien aufwiesen [14]. Abla et al. publizierten eine Serie von 252 Fällen, wovon 41,7 % an posthämorrhagischen Hirnnervendefiziten sowie 23,0 % an einer Hemiparese bzw. 38,9 % an einer Hemihypästhesie litten [17].

Eine eher unspezifische Symptomatik bestehend aus Kopfschmerzen (39 %), Übelkeit/Erbrechen (17 %) und Schwindel (25 %) wurde in der großen Serie von Abla et al. beobachtet [17]. Zudem tritt die Symptomatik typischerweise abrupt nach dem Blutungsereignis auf [14, 17, 42].

1.3 Bildgebende Verfahren

In der bildmorphologischen Diagnostik von Kavernomen kommen prinzipiell zwei Modalitäten zum Einsatz, die Computertomographie und die Kernspintomographie (MRT). Die am längsten verfügbare zerebrale Bildgebungsmethode, die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), spielt nur noch eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik von Kavernomen. Dies ist darauf begründet, dass sich Kavernome aufgrund ihrer Struktur und der intrakavernösen Flussverhältnisse mittels DSA meist nicht darstellen lassen [39, 43, 44]. Lediglich für die Darstellung von assoziierten arteriovenösen Shunts, bzw. venösen Drainagen kann die DSA noch von Nutzen sein [39]. Auf dieses Phänomen der Nichtdarstellbarkeit durch eine konventionelle Angiographie bezieht sich auch die mittlerweile veraltete Bezeichnung für Kavernome, der „Angiographically Occult Vascular Malformation (AOVM)“ [45].

Computertomographische Untersuchungen, welche seit den Siebziger Jahren vermehrt zum Einsatz kamen, führten erstmals zu einem deutlichen Anstieg der diagnostizierten Kavernome [46]. Auch heutzutage hat diese Art der bildmorphologischen Diagnostik noch ihren Stellenwert, insbesondere in der Notfallsituation zum Nachweis einer akuten Blutung und eines assoziiertem Ödems. Ferner kann die Computertomographie wichtige Informationen hinsichtlich der umgebenden knöchernen Verhältnissen liefern, wie zum Beispiel über das Ausmaß der Pneumatisierung des Mastoids, bzw. den Verlauf des Bulbus venae jugularis, was im Rahmen der präoperativen Zugangsplanung eine Rolle spielen kann. Aus diesem Grunde wird auch weiterhin vor einer geplanten retromastoidalen Trepanation eine Computertomographie mit Knochenfensterdarstellung routinemäßig in unserer Klinik durchgeführt.

Den Goldstandard der bildmorphologischen Abklärung bei Patienten mit Hirnstammkavernomen stellt allerdings die MRT – Diagnostik dar. Rigamonti et al. konnten bereits 1987 in einer vergleichenden Studie zwischen CT und MRT – Diagnostik die bessere Sensitivität der letzteren darstellen [44]. Aufgrund ihrer Auflösung können auch kleinste Kavernome nachgewiesen werden und die topographische Information dient maßgeblich auch als Grundlage für die Operations – bzw. Zugangsplanung. Typischerweise werden native sowie Kontrastmittel – gestützte T1 gewichtete – Sequenzen, T2 – gewichtete Sequenzen, als auch Gradienten – Echo – Sequenzen in drei Ebenen (axial, sagittal und coronar) durchgeführt. Zudem können assoziierte DVAs im Detail

identifiziert werden. Postoperativ liefert die MRT wertvolle Information hinsichtlich morphologischer Läsionen und vor allem hinsichtlich des Resektionsausmaßes.

Neben den Standardsequenzen wurden weitere MRT – Techniken zur bildgebenden, insbesondere präoperativen, morphologischen Charakterisierung von Kavernomen etabliert: Im Jahre 2013 untersuchten Dammann et al. 20 Patienten mit supra – und infratentoriellen Kavernomen mittels 7 Tesla MRT [47]. Hierbei ergab sich im Gesamtkollektiv eine höhere Nachweisrate der venösen Drainage der Kavernome im Vergleich zu mittels 1,5 Tesla MRT untersuchten Patienten. Zudem wurde eine neue Klassifikation der venösen Drainage vorgeschlagen: Typ 1 „Caput medusae – artige Formation mit Sammelvene bzw. typische DVA“, Typ 2 „Drainage über eine einzelne transzerebrale bzw. subpiaie Vene“ und Typ 3 „Drainage über multiple transzerebrale Venen“. Die genaue Bedeutung dieser venösen Malformationen bleibt weiterhin unklar, jedoch folgerten die Autoren, dass mit den aktuell routinemäßig angewandten Feldstärken deren Häufigkeit deutlich unterschätzt sein könnte. Allerdings muss angemerkt werden, dass sich bei der verwendeten, sehr hohen Feldstärke auch kleinste venöse Gefäße im Bereich des Kavernoms abbilden und es unklar bleibt, ob diese tatsächlich mit dem Kavernom assoziiert sind, bzw. eine relevante venöse Drainage des Kavernoms darstellen. Zausinger et al. evaluierten im Jahre 2006 die Wertigkeit der „Three – dimensional constructive interference in steady – state (3D – CISS)“ MRT – Sequenz im

Rahmen der operativen Versorgung von insgesamt 13 Patienten mit Hirnstammkavernomen [48]. Bei einer 3D – CISS Sequenz handelt es sich um eine extrem dünn-schichtige und stark T2 – gewichtete, bzw. auf Gradienten – Echo basierende MRT – Sequenz [49]. Die Autoren schlussfolgerten, dass die 3D – CISS Sequenz den herkömmlichen Sequenzen hinsichtlich der Identifikation einer sicheren chirurgischen Eintrittszone in den Hirnstamm überlegen ist. Aufgrund dieser Studie wurde die 3D – CISS Sequenz in der Neurochirurgischen Klinik der LMU in den präoperativen Routine – Algorithmus bei Patienten mit Hirnstammkavernomen aufgenommen und fand auch im Rahmen der nachfolgend dargestellten Arbeit ihre Anwendung. Insgesamt wurden 12 Patienten, welche bereits in der oben genannten Pilotstudie inkludiert waren, im Rahmen dieser Studie nochmals detailliert bezüglich ihrer langfristigen neurologischen Ergebnisse evaluiert.

1.5 Therapiekonzepte

Bezüglich der Therapie von Kavernomen stehen prinzipiell zwei Verfahren zur Verfügung: Die mikrochirurgische Resektion zum einen und die stereotaktische Radiochirurgie zum anderen. Das Ziel beider Verfahren ist es, das Kavernom entweder durch eine operative Entfernung oder durch einen postradiogenen Verschluss mittels Thrombosierung der Sinusoide „auszuschalten“ und somit das Blutungsrisiko zu eliminieren. Eine medikamentöse Therapieoption zur Senkung des Blutungsrisikos ist nicht vorhanden.

Zur Evaluation der radiochirurgischen Therapieoption: Amin-Hanjani et al. veröffentlichte 1998 eine Serie von 95 Patienten mit insgesamt 98 Läsionen, wovon ca. 70 % symptomatisch geblutet hatten und sich 57 % im Hirnstamm befanden. Die Autoren evaluierten die Reduktion des Blutungsrisikos nach Protonenbestrahlung [50]. Für die Patientenkohorte, welche prä – interventionell bereits ein Blutungsereignis erlitten hatte, fand sich ein jährliches Blutungsrisiko von 10,4 % über den Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren. Dem gegenüber gestellt wurde ein über den Verlauf des Follow – Up errechnetes jährliches Re – Blutungsrisiko ohne Behandlung von 17,4 %. Ferner wurde ein jährliches Re – Blutungsrisiko von 22,4 % für die ersten zwei Jahre nach Behandlung kalkuliert. Eine Therapie–assoziierte permanente Morbidität wurde bei 16,8 % der Patienten beobachtet, wobei auch drei Patienten an den Bestrahlungsfolgen verstarben. Chang et al. berichteten 1998 über ihre Erfahrungen nach stereotaktischer LINAC – Radiochirurgie in einer Serie, bestehend aus 57 Patienten mit symptomatischen AOVMs [51]. 18 der behandelten Patienten (31,6%) erlitten eine Rezidivblutung nach der Radiochirurgie, wobei der Großteil (16/18) der Blutungsereignisse innerhalb der ersten drei Jahre nach der Bestrahlung stattfand. Zudem mussten sich acht Patienten (14,0 %) einer konsekutiven mikrochirurgischen Resektion aufgrund von Therapie–assoziierten Komplikationen (Radionekrose, Re – Blutung, epileptische Anfälle/neurologische Verschlechterung) unterziehen. In einer weiteren Serie von 22 Patienten wurde ein kalkuliertes jährliches Re –

Blutungsrisiko von 8 % nach Therapie, sowie eine Rate von Radiotherapie – induzierter permanenter Morbidität von 22,7 % angegeben [52]. In sechs Fällen musste eine chirurgische Resektion angeschlossen werden; viermal (66,7 %) aufgrund einer Strahlennekrose und zweimal (33,3 %) aufgrund von Blutungsereignissen. Kondziolka et al. veröffentlichten in einer Serie von 47 Patienten mit 47 Kavernomen, wobei sich 27 Kavernome im Hirnstamm befanden, folgende Ergebnisse: Das Blutungsrisiko wurde mit 8,8 % pro Jahr während der ersten zwei Jahre und für den anschließend Follow – Up Zeitraum (mittleres Follow – Up 3,6 Jahre) mit 1,1 % angegeben, zwei Patienten (4,3 %) zeigten nach durchgeführter stereotaktischer Radiochirurgie eine permanente neurologische Verschlechterung [53]. Pollock et al. evaluierten das Outcome von 17 Patienten mit eloquent gelegenen Kavernomen, 12 hiervon im Hirnstammbereich, und berichteten eine Re – Blutungsrate von 8,8 % pro Jahr innerhalb der ersten beiden Jahre nach Radiochirurgie, gefolgt von 2,9 % pro Jahr über die nachfolgenden Jahre des Follow – Up (medianes Follow – Up 51 Monate) [54]. Die Blutungsrate vor Bestrahlung wurde mit 40,1 % angegeben und eine permanente Therapie–assoziierte Morbidität von 41 % dokumentiert.

Den oben genannten Studien müssen entsprechende Studien, welche die Ergebnisse der mikrochirurgischen Resektion evaluieren, gegenübergestellt werden. In der bislang größten, durch Abla et al. veröffentlichten Serie bezüglich der chirurgischen Behandlung von Hirnstammkavernomen, wurden insgesamt 260 Patienten mit 278 Hirnstammkavernomen, 252 hiervon mit

symptomatischen Blutungsereignissen, untersucht [17]. Neue permanente neurologische Defizite nach Operation wurden bei 93 (35,5 %) Patienten beobachtet. Ferner erlitten 18 (6,9 %) Patienten eine Re – Blutung, woraus sich während des klinischen Follow – Up Intervalls (mittleres Follow – Up 51 Monate für 240 Patienten, wobei 20 Patienten als „lost to Follow – Up“ klassifiziert wurden) ein jährliches postoperatives Re – Blutungsrisiko von 2,0 % ergab. Eine weitere klinische Serie, veröffentlicht von Wang et al., ergab folgende Resultate: Von 137 Patienten zeigten 99 (72,3 %) postoperativ einen gebesserten oder stabilen Zustand und nur drei (2,3 %) erlitten über den Verlauf des Follow – Up Intervalls eine Re – Blutung [41]. Ferroli et al. publizierten im Jahre 2005 die Studienresultate von 52 Patienten, welche chirurgisch wegen eines Hirnstammkavernoms behandelt wurden. Zehn Patienten (19,2 %) zeigten eine permanente Therapie – assoziierte Morbidität, sowie eine Mortalitätsrate von 1,9 % [37]. Insgesamt erlitten vier Patienten (7,7 %) eine Re – Blutung. Fritschi et al. evaluierten eine Patientenkohorte, bestehend aus 139 Fällen, wovon 93 einer mikrochirurgischen Operation unterzogen wurden [55]. Von den chirurgisch behandelten Patienten zeigten 83,9 % postoperativ keine oder nur leichte neurologische Defizite. Porter et al. publizierten im Jahre 1999 eine Studie, in welcher 87 Patienten an einem Hirnstammkavernom operiert wurden; 86,9 % zeigten eine postoperative Verbesserung bzw. einen stabilen Zustand und die perioperative Mortalität wurde mit 3,5 % angegeben [56] Eine Übersicht der Resultate der wichtigsten chirurgischen Studien ist in Tabelle 7.1 aufgeführt.

Zusammenfassend kann anhand der bislang vorliegenden Daten geschlussfolgert werden, dass die operative Resektion die deutlich effektivere Methode darstellt, um eine Senkung des Re – Blutungsrisikos zu erreichen. Obwohl radiochirurgische Maßnahmen bei arteriovenösen Malformationen (AVMs) zu einer Sklerose und einer daraus resultierenden Obliteration der Gefäße führen, scheint dies im Falle der Kavernome nicht oder nur unzureichend der Fall zu sein [57 – 60]. Dies ist mutmaßlich auf den unterschiedlichen histopathologischen Aufbau der Gefäßstruktur, insbesondere das Fehlen des Myothels und der damit verbundenen fehlenden Möglichkeit einer Fibrosierung, zurückzuführen. Beide Therapieansätze sind mit dem Risiko einer postinterventionellen neurologischen Verschlechterung vergesellschaftet, allerdings muss dieses in beiden Fällen gegen das hohe Re – Blutungsrisiko im Rahmen des Spontanverlaufs abgewogen werden. Insgesamt ist die chirurgische Resektion als Methode der Wahl bezüglich der Therapie von symptomatischen Hirnstammkavernomen anzusehen. Zudem führte auch die Anwendung neuer Technologien, insbesondere die präoperative Bildgebung und das intraoperative Setup betreffend, zu einer Verbesserung des perioperativen Managements (siehe Abbildungen 1 bis 5) und damit der postoperativen Ergebnisse.

Tabelle 7.1: Studienübersicht zur chirurgischen Therapie von Hirnstammkavernomen

<i>Autor, Jahr:</i>	<i>Patientenzahl:</i>	<i>Präoperative fokale – neurologische Symptome:</i>	<i>Alter:</i>	<i>Follow – Up:</i>	<i>Postoperatives neurologisches Outcome:</i>	<i>Re – Blutungen nach OP:</i>
Abla et al, 2010	260 (252 mit geblutetem Hirnstamm = kavernom), alle operiert	Hirnnervendefizit bei 63 %, Hemiparese bei 37 %, Hemihypästhesie bei 53 %	41,8 Jahre	51 Monate	Permanente neue Defizite bei 36 % (93/260), Keine perioperative Mortalität	6,9 % (18/260)
Ferrolli et al., 2005	52 (50 mit symptomatischem Hirnstamm = kavernom), alle operiert	Hirnnervendefizit bei 44,2 %, Hemiparese bei 28,8 %, Hemihypästhesie bei 11,5 %	28,5 Jahre	51,5 Monate	Permanente Morbidität bei 19,2 % (10/52), Perioperative Mortalität 1,9 %	Keine
Fritschi et al., 1994	137 (101 mit geblutetem	Zumeit Hirnnervendefizite und	31,8 Jahre	30,3 Monate	Volle Erholung bei 39,8 % (37/93), Leichte Behinderung bei 44,1 % (41/93),	2,2 %

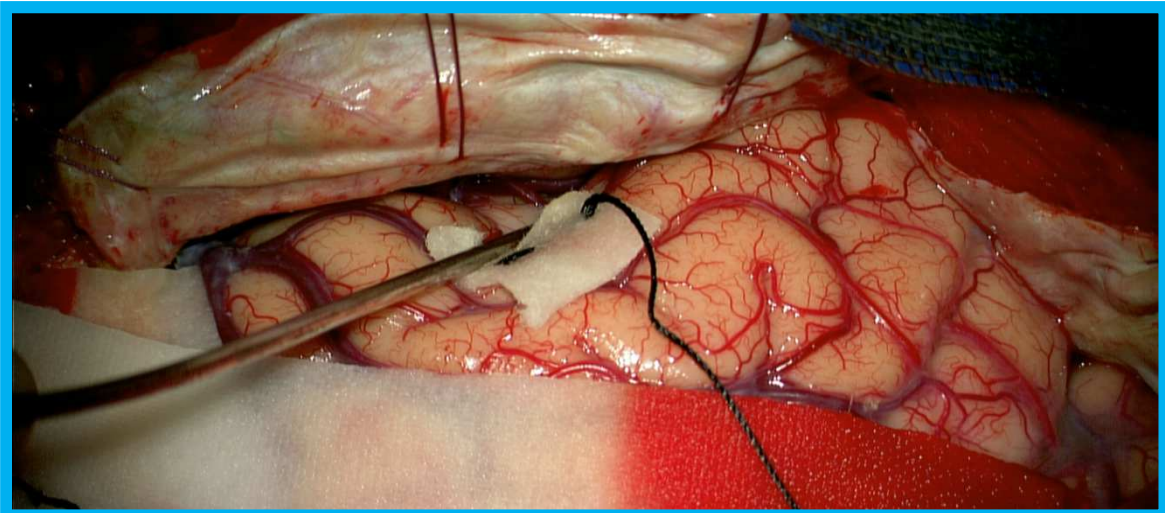
	Hirnstamm = kavernom), 93 operiert	Halbseitensymptomatik			Mittelschwere Behinderung bei 15 % (14/93), Schwere Behinderung bei 1,1 % (1/93), Perioperative Mortalität 1,1 % (1/93)	
Huang et al., 2009	30 (28 symptomatischem Hirnstamm = kavernom), 22 operiert	CN V bei 53,3 %, CN VII bei 33,3 %, CN VIII bei 33,3 %, CN IX – XII bei 33,3 %, Hemiparese bei 50,0 %, Hemihypästhesie bei 40,0 %	40,4 Jahre	48,5 Monate	Verbesserung bei 45,5 % (10/22), Stabiler Zustand bei 40,9 % (9/22), Verschlechterung bei 16,7 % (2/12), Permanente Morbidität 13,6 %, Keine perioperative Mortalität	Keine
Porter et al., 1999	100 (97 mit geblutetem Hirnstamm = kavernom), 86	Hirnnervendefizite bei 69,0 %, Hemiparese bei 38,0 %	37 Jahre	35 Monate	Verbesserung/stabiler Zustand bei 86,9 % (73/84), Neues Hirnnervendefizit bei 32,6 % (28/86), Neue Hemiparese bei 29,1 % (25/86),	Keine

	operiert				3,5 % (3/87) Mortalität	
Sindou et al, 2000	12 (11 mit geblutetem Hirnstamm = kavernom), alle operiert	Dysphagie/ Diplopia bei 41,7 %, Hemiparese bei 25,0 %, Koma bei 16,7 %	43 Jahre	66 Monate	Verbesserung bei 66,7 % (8/12), Stabiler Zustand bei 16,7 % (2/12), Verschlechterung bei 16,7 % (2/12), Keine perioperative Mortalität	Keine
Wang et al., 2003	137 (alle mit symptomatischem Hirnstamm = kavernom), alle operiert	Hirnnervendefizite bei 51,1 %, Hemiparese bei 53,3 %, Hemihypästhesie bei 38,7 %	33.5 Jahre	52 Monate	Verbesserung oder stabiler Zustand bei 72,3 % (99/137), Verschlechterung oder neue Defizite bei 27,7 % (38/137), Keine perioperative Mortalität	2,2 % (3/137)

Abbildung 1: Intraoperative Aspekte während der Resektion eines mesencephalen gebluteten Hirnstammkavernoms über einen linksseitigen subtemporalen Zugang

Abb. 1a und 1b: Die Dura ist bogenförmig nach kaudal gestielt geöffnet und mittels Hochnähten fixiert. Es wird der Temporallappen, unter Erhalt der kortikalen Gefäße sowie Brückenvenen von der Schädelbasis abpräpariert, und nach kranial angehoben.

1a:



1b:

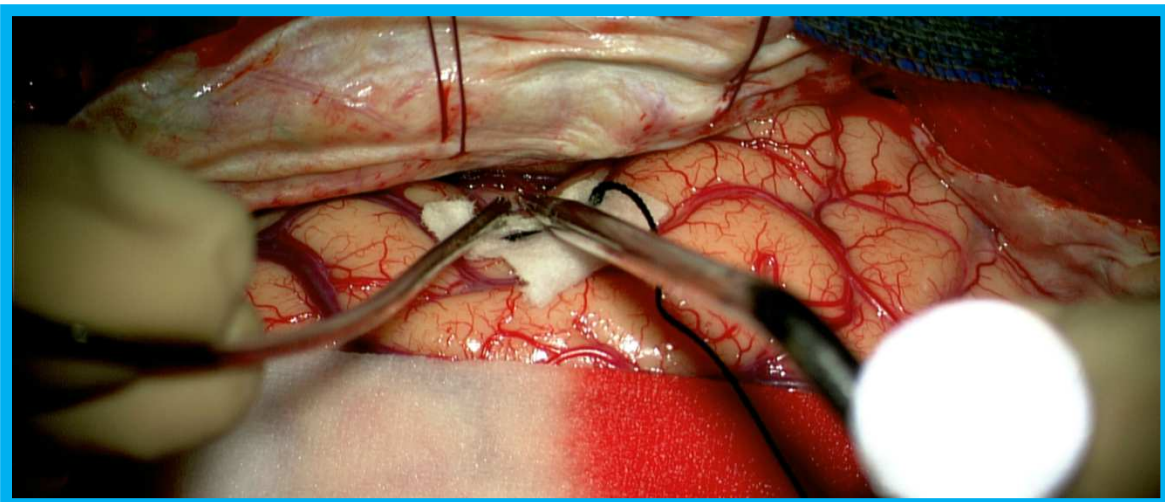
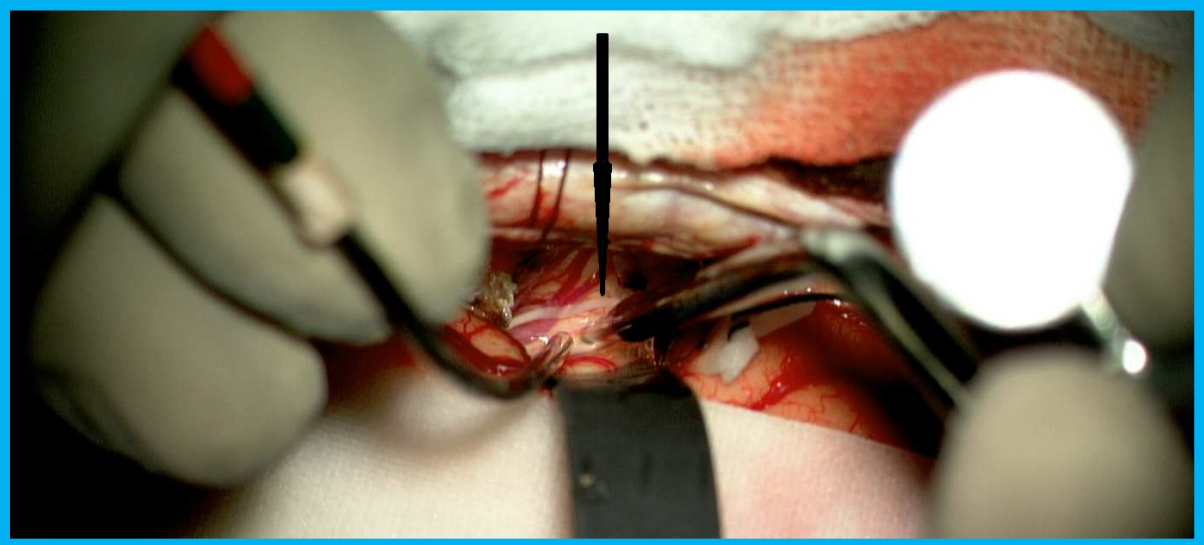


Abb. 1c und 1d: Nach entsprechender Präparation kommt der Hirnstamm zur Darstellung und die genaue Lage des Kavernoms wird mittels der Navigation verifiziert. Es wird ein Zugang kranial des N. abducens (siehe Pfeil), welcher gut zur Darstellung kommt, gewählt.

1c:



1d:

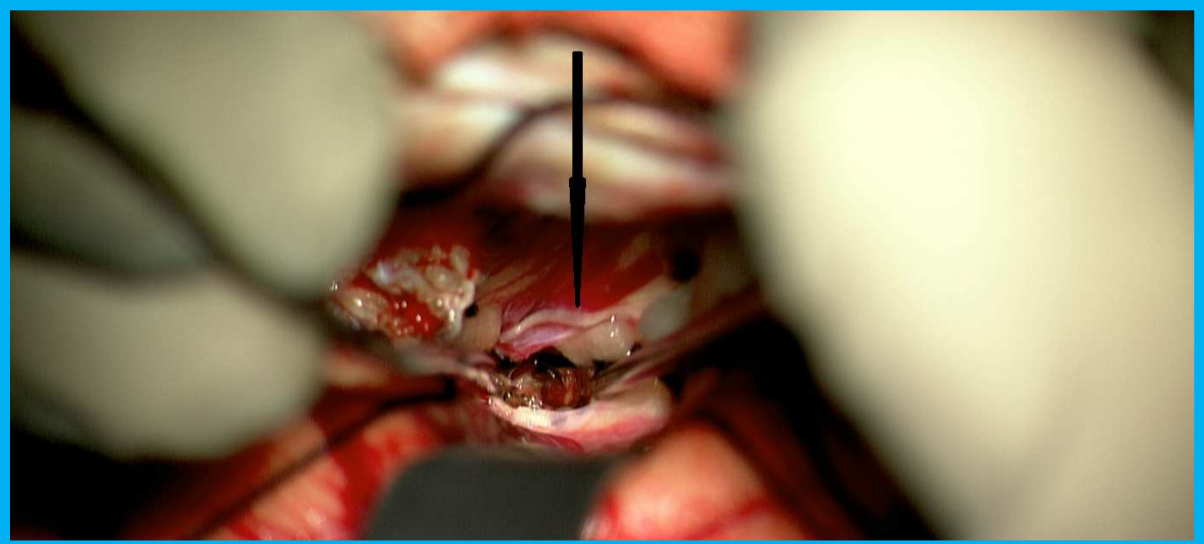
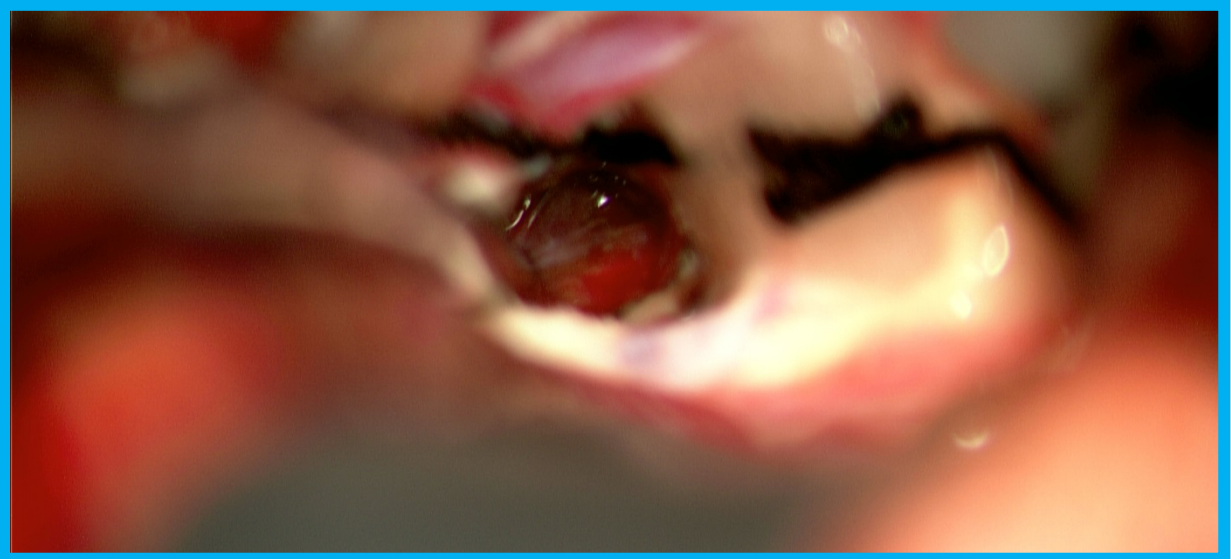


Abb. 1e und 1f: Das Kavernom wird mittels des Mikrodissektors vom umliegenden Hirnparenchym gelöst und anschließend entfernt. Abschließende Blutstillung, Spülen mit körperwarmer Kochsalzlösung und Einlegen von Watte.

1e:



1f:

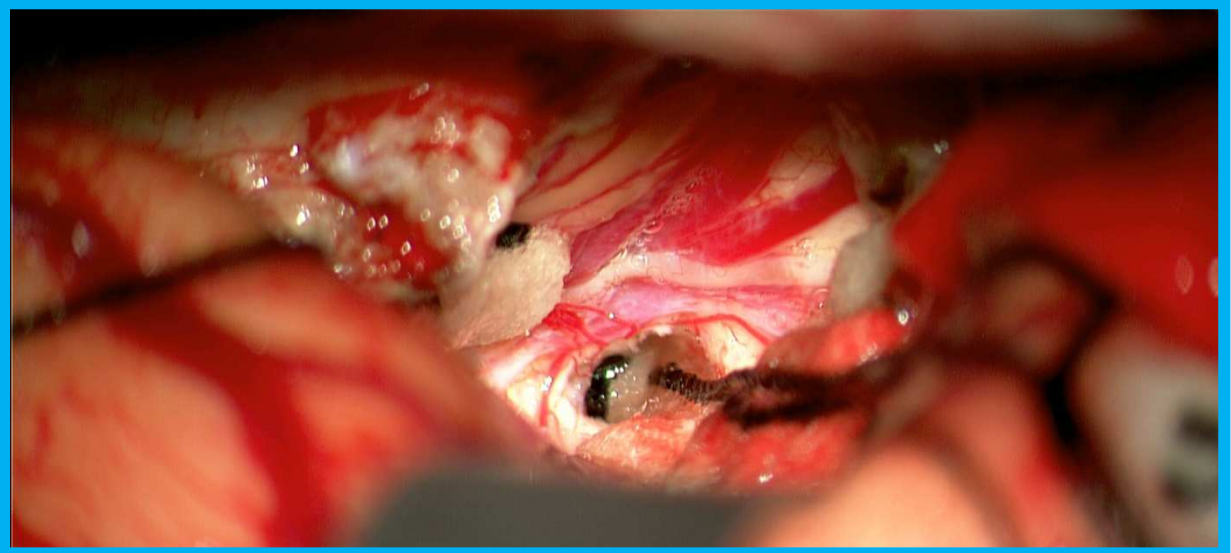
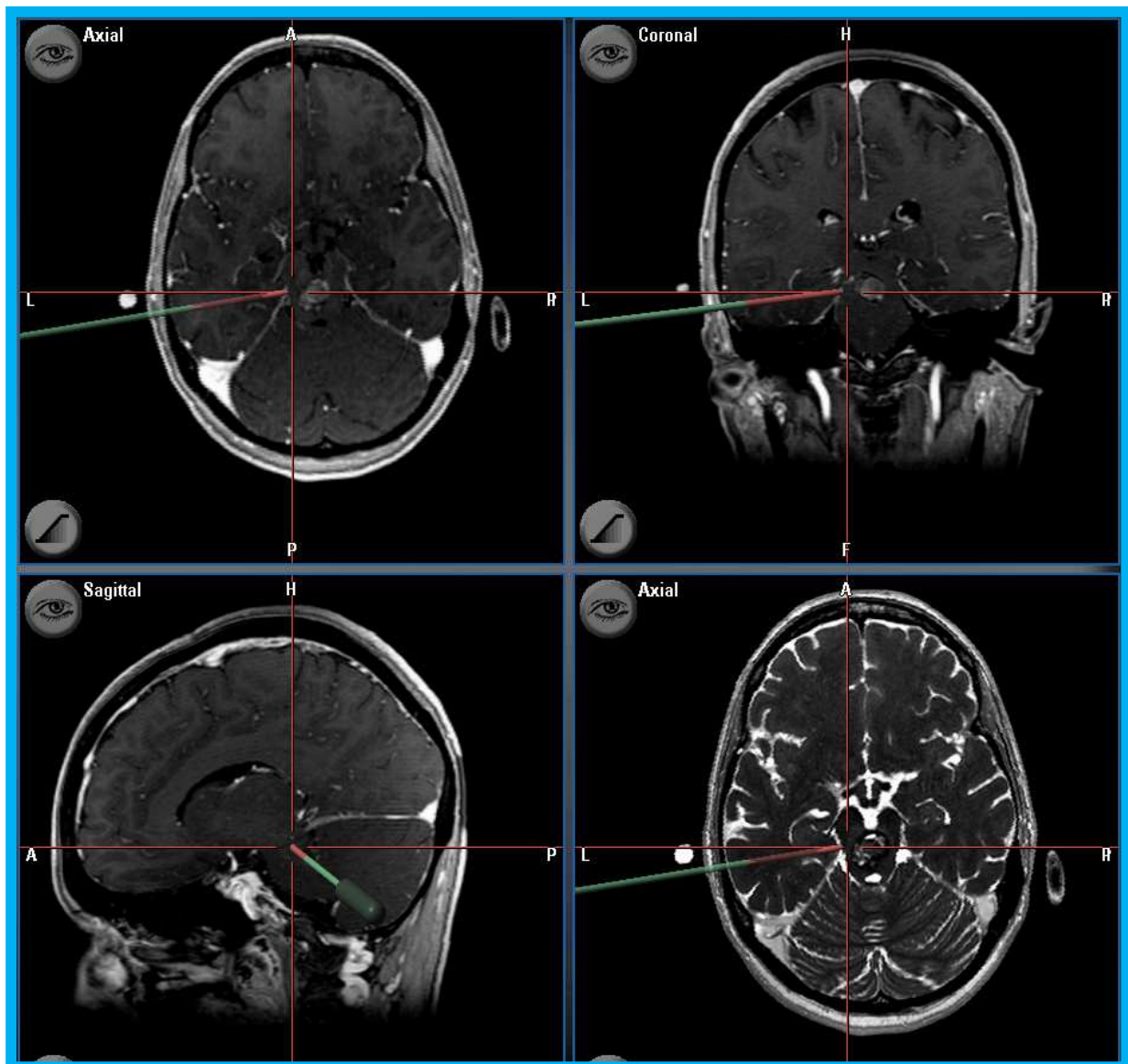


Abbildung 2: Verwendung des intraoperativen Navigationssystems

Abb. 2: Unter Verwendung des intraoperativen Navigationssoftware (Brainlab VectorVision cranial) erfolgt die Planung des Zugangsweges. Dies wird anfänglich zur Planung der Kraniotomie als auch wiederholt während der Präparation des subtemporalen Zuganges durchgeführt. Mittels des Pointers lässt sich jederzeit die aktuelle Position in Bezug auf das Kavernom feststellen.

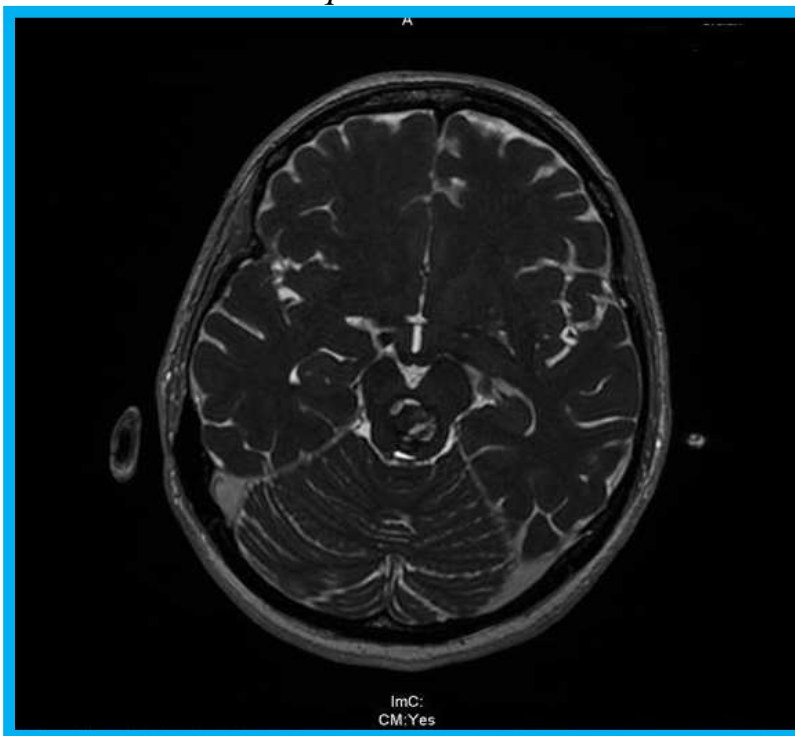
2:



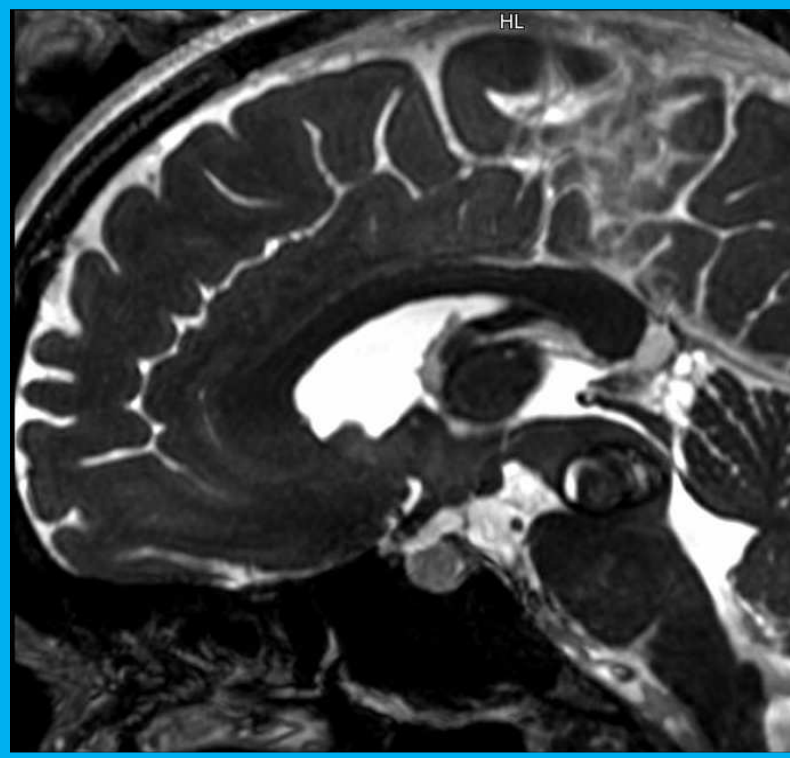
Abbildungen 3 und 4: Prä – und postoperative MRT – Bildgebung einer Patientin mit geblutetem Hirnstammkavernom im Mesencephalon

Abb. 3: In den axialen, sagittalen und coronaren CISS – Sequenzen (Abb. 3.1, 3.2 und 3.3) der präoperativen angefertigten MRT – Bildgebung zeigt sich das im Mesencephalon gelegene Kavernom. Dank der dünnenschichtigen T2 – gewichteten Darstellung kommen die über dem Kavernom gelegene Parenchymschicht, als auch die teils zystische Binnenstruktur gut zur Darstellung. Diese zeigt insbesondere im Vergleich mit der herkömmlichen T2 – Sequenz (Abb. 3.4) eine detailliertere Darstellung. Die Kontrastmittel gestützte T1–gewichtete Sequenz (Abb. 3.5) zeigt eine KM–Aufnahme im Bereich des Kavernoms.

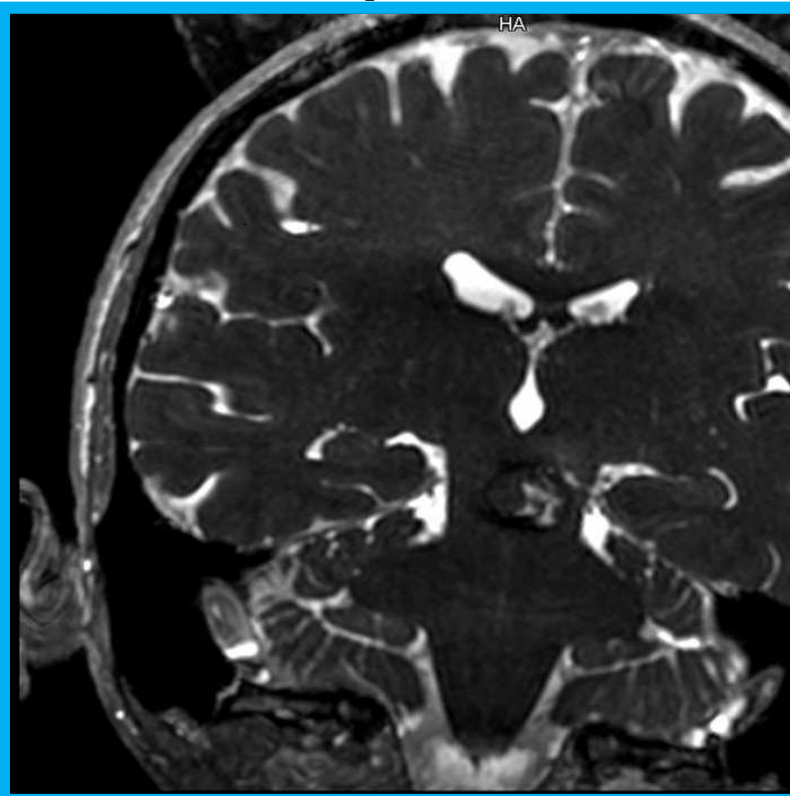
3.1: axiale CISS – Sequenz



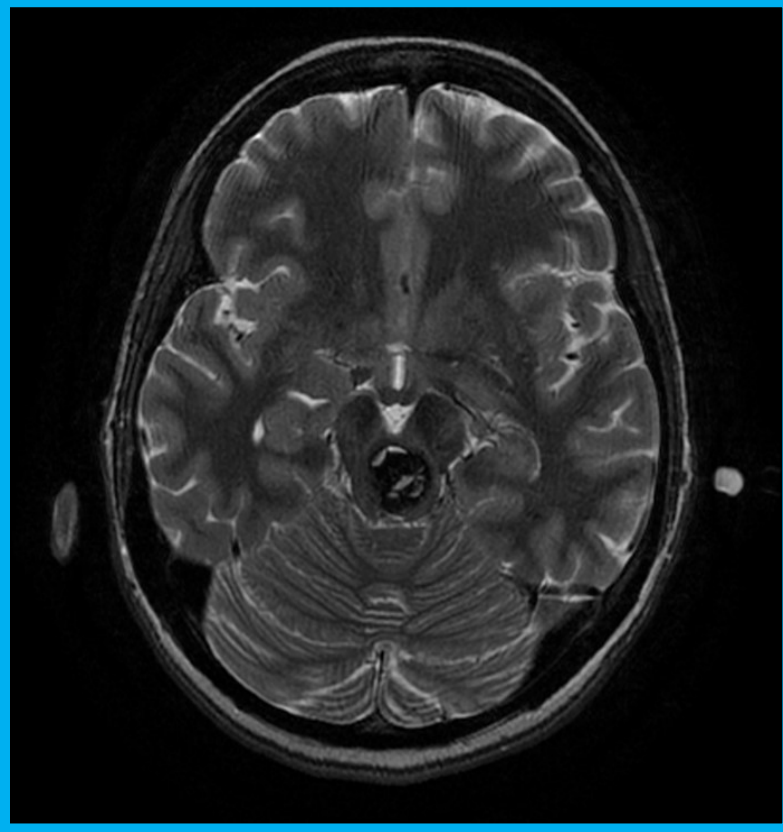
3.2: sagittale CISS – Sequenz



3.3: coronare CISS – Sequenz



3.4: axiale T2 - Sequenz



3.5: axiale T1 – Sequenz nach Kontrastmittelgabe

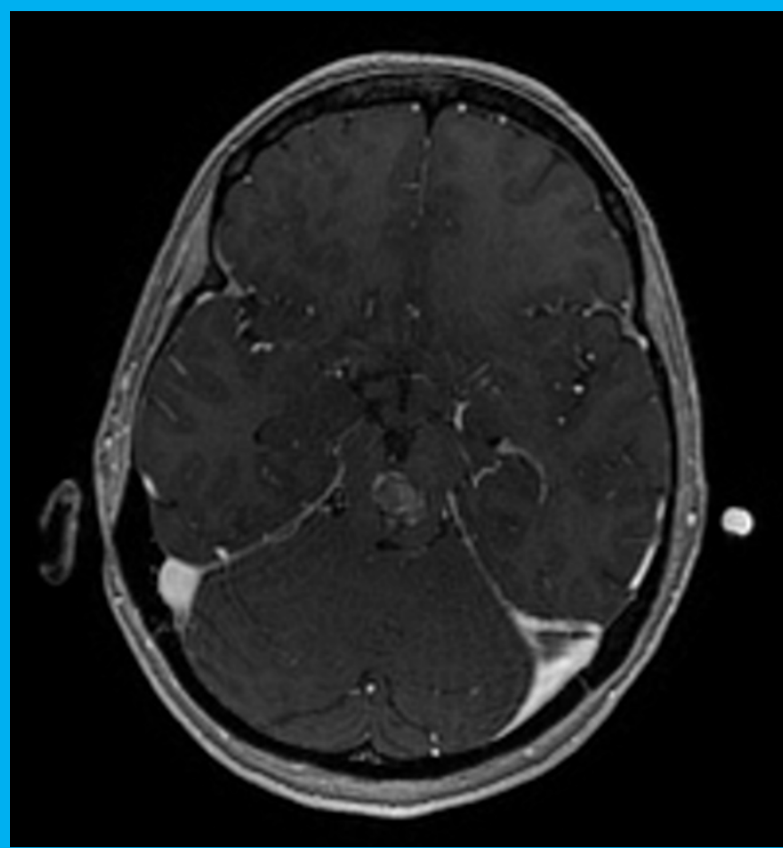
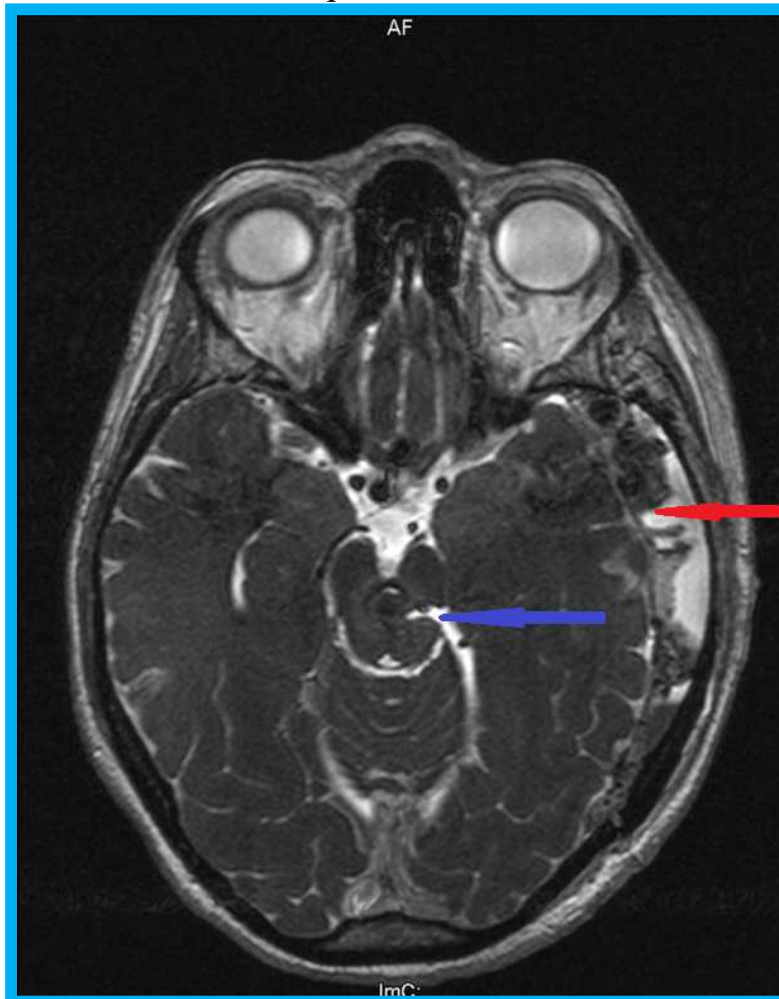
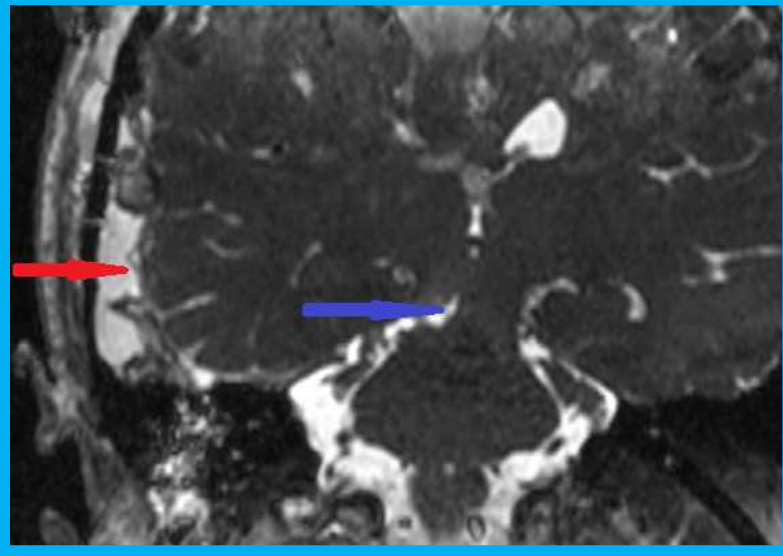


Abb. 4: In der postoperativ angefertigten MRT – Diagnostik zeigt sich in den CISS (4.1, 4.2 und 4.3), T2 – (4.4), als auch T1 – gewichteten (4.5) Sequenzen eine vollständige Resektion der Kavernommatrix. Ferner zeigt sich der gewählte schmale transparenchymatöse Zugangsweg (jeweils blauer Pfeil) als auch ein postoperatives subdurales Hygrom links temporal (jeweils roter Pfeil).

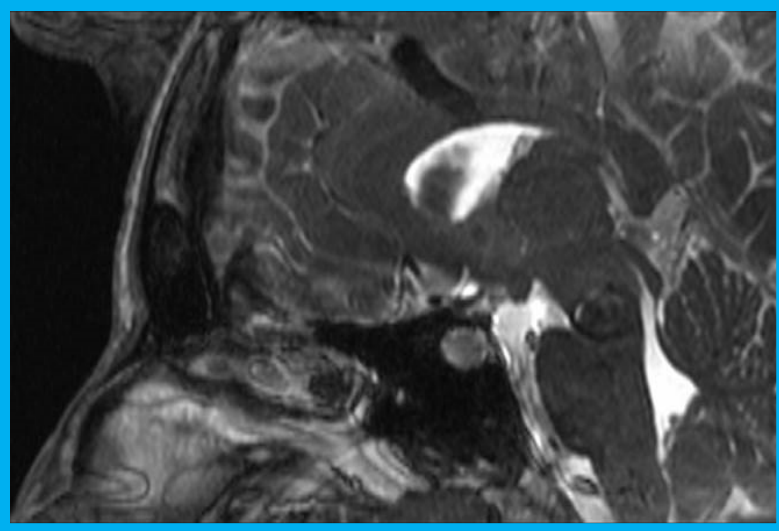
4.1: axiale CISS – Sequenz



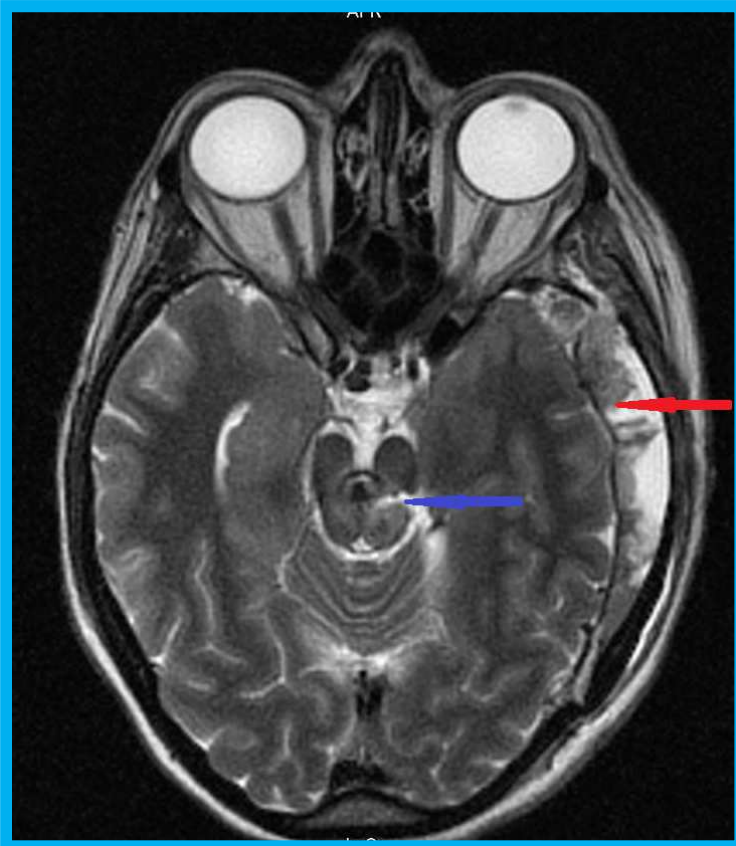
4.2: *coronare CISS – Sequenz*



4.3: *sagittale CISS – Sequenz*



4.4: axiale T2 – Sequenz



4.5: axiale T1 – Sequenz nach Kontrastmittelgabe

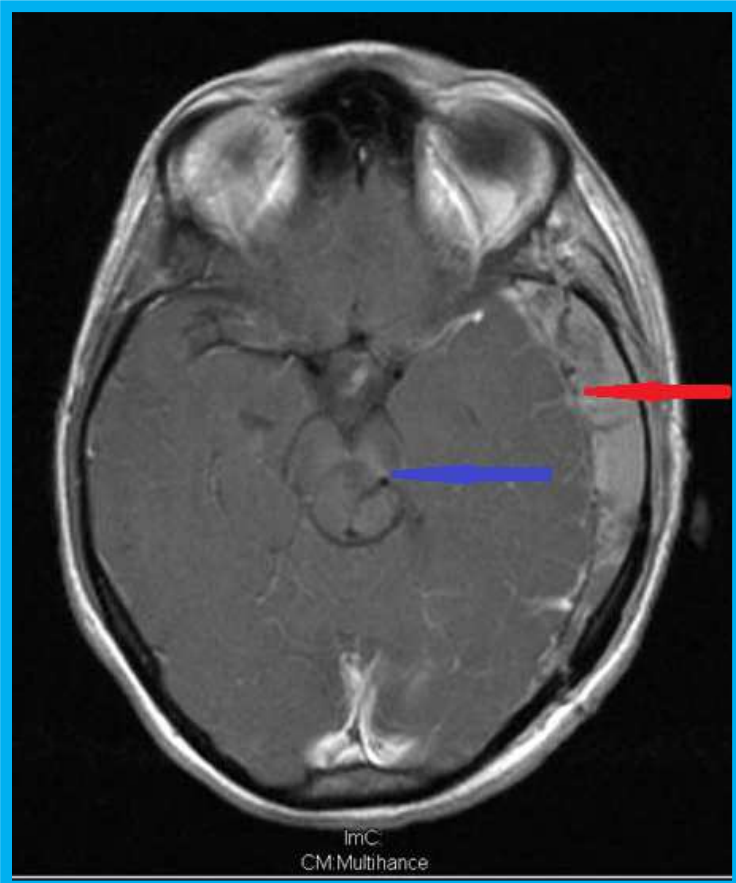


Abbildung 5: Intraoperatives Setup

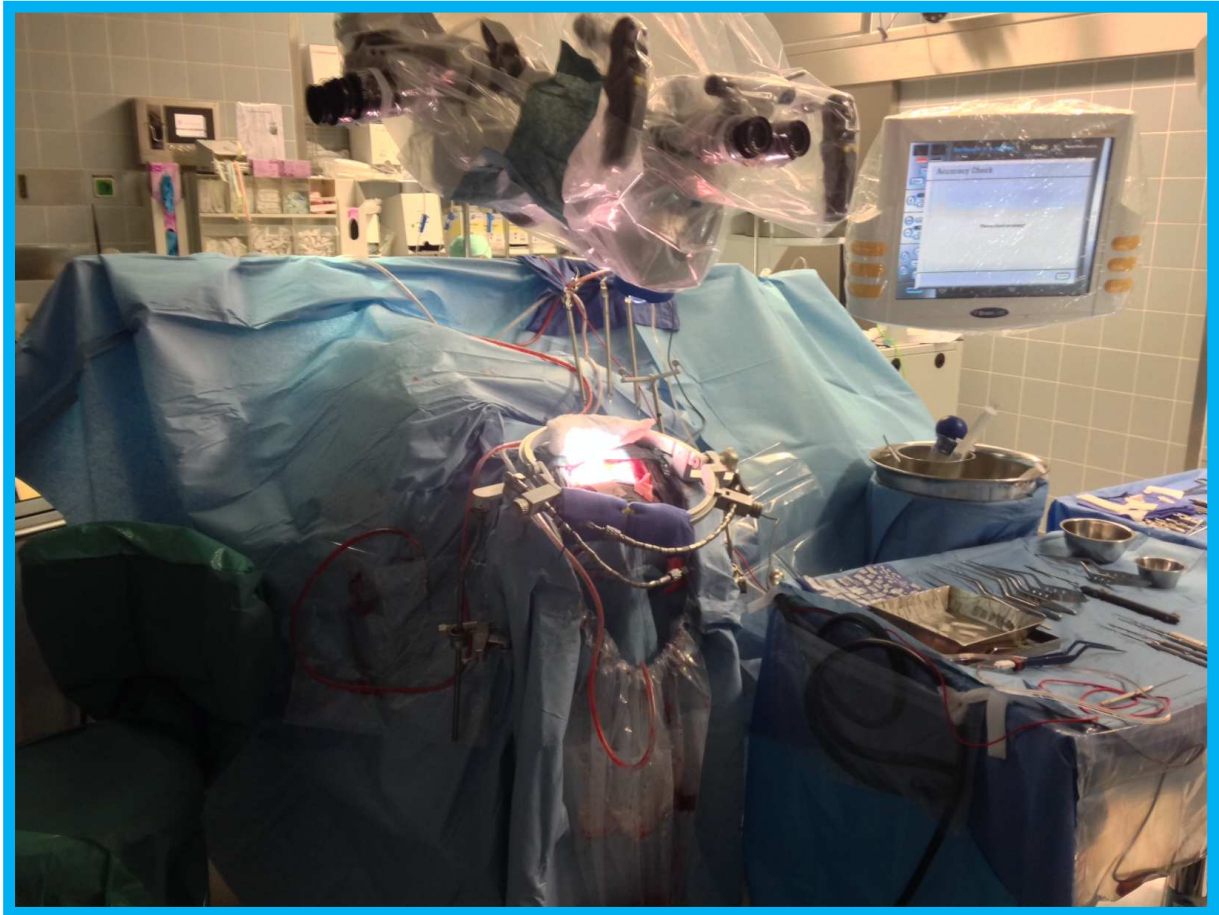
Abb. 5.1: Elektrophysiologisches Monitoring inklusive intraorbitaler Nadelelektroden zum Monitoring der Augenmuskelfunktion bzw. CN III, CN IV und CN VI.

5.1



Abb. 5.2: Intraoperatives Setup mit Neuronavigation, intraoperativem Ultraschall und OP – Mikroskop.

5.2



1.6 Ziele der Studie

Die Studie beinhaltete mehrere Zielsetzungen:

In erster Linie sollte eine detaillierte Aufarbeitung der klinischen Verläufe der an unserer Klinik operativ behandelten Patienten erfolgen. Wie angeführt, sind bereits klinische und radiologische Daten bezüglich der Resektion von Hirnstammkavernomen in der medizinischen Literatur vorhanden. Jedoch liegen kaum detaillierte Berichte vor, welche die postoperative Entwicklung von spezifischen neurologischen Defiziten beschreiben.

Insbesondere liegen bislang keine bzw. kaum genaue Daten über den zeitlichen Ablauf der postoperativen Entstehung oder Rückbildung potentieller neurologisch-funktioneller Defizite vor. Dieser Aspekt stellte eine der zentralen Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit dar. Basierend auf den, nach einem standardisierten zeitlichen Schema erfolgten, postoperativen klinischen Kontrolluntersuchungen führten wir eine detaillierte neurologische Reihen – Analyse durch. Da für den individuellen Patienten im Alltagsleben nicht nur die Entwicklung seines spezifischen neurologischen Defizits von klinisch – funktioneller Bedeutung ist, wurde additiv eine Analyse bezüglich der Selbstständigkeit in Bezug auf die Durchführung von Alltagstätigkeiten angeschlossen. Als Evaluationstool hierfür diente der Barthel – ADL Index.

Ein wesentlicher Zielparameter mit prospektivem Charakter für nachfolgende chirurgische Behandlungsentscheidungen war eine Charakterisierung von besonders für die operative Therapie geeigneten Patienten und in diesem

Zusammenhang das präoperative Abschätzen des Risikoprofils des einzelnen Patienten. Aus diesem Grunde erfolgten multiple Korrelationsanalysen klinischer und radiomorphologischer Parameter mit der Zielsetzung der Identifikation von prognostischen Einflussfaktoren.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl, Einschlusskriterien und klinisches Follow – Up

Mit Hilfe des hausinternen computer – basierten Operationsdokumentations – systems („Codiag“) wurden mittels der Suchparameter „Diagnose: Kavernom“ sowie dem „Operationszeitraum: 01.01.2002 bis 31.12.2011“ Patienten retrospektiv entsprechend der Zielkriterien ermittelt. Eine sekundäre manuelle Durchsicht der initial gelisteten Patienten identifizierte solche, deren Kavernom sich in der Hirnstammregion (Mesencephalon, Pons, Medulla oblongata, 4. Ventrikel) befand. Essentielles Einschlusskriterium war, dass betroffene Patienten an einem symptomatischen, d.h. gebluteten, Hirnstammkavernom gelitten hatten und ein klinisches und radiologisches Follow – Up von mindestens sechs Monaten nach der Operation aufweisen mussten.

Die detaillierte Auswertung der neurologischen Defizite wurde anhand der Aufzeichnungen bezüglich des neurologischen Status in den Patientenakten des stationären Aufenthalts sowie der nachfolgenden ambulanten Vorstellungen durchgeführt. Der Großteil der operierten Patienten stellte sich innerhalb der ersten drei bis sechs Monate nach der Operation zu einer initialen ambulanten Follow – Up Evaluation in unserer Klinik vor, konsekutive ambulante Vorstellungen wurden individuell, basierend auf den MRT – Befunden als auch dem Zustand des Patienten, terminiert. Zusätzlich wurden standardisierte

Telefoninterviews mit insgesamt 28 Patienten durchgeführt, um den aktuellen neurologischen Status zu verifizieren und Unsicherheiten auszuräumen.

Die Evaluation der spezifischen Defizite geschah zu folgenden Zeitpunkten: Neurologischer Status nach dem Blutungsereignis, Status am Tag der stationären Aufnahme zur Operation, am Tag der Entlassung aus der stationären Behandlung sowie zum Zeitpunkt der ambulanten Wiedervorstellungen in der Poliklinik. Es erfolgte eine detaillierte Analyse der postoperativen Entwicklung von Defiziten, die präoperativ bestanden hatten, von posthämorrhagisch aufgetretenen Defiziten bis zum Zeitpunkt der Operation, sowie eine Beurteilung von postoperativ neu aufgetretenen Symptomen bzw. OP – assoziierten Komplikationen über den Nachbeobachtungszeitraum. Hierzu wurden tabellarische individualisierte Verläufe mit den entsprechenden Follow – Up Daten erstellt. Ferner erfolgte eine Auswertung des „Overall Outcome“ bis zum Ende des Follow – Up, welche die genannten Outcome – Parameter, gewichtet nach dem entsprechenden Schweregrad, berücksichtigte.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden anhand der Kurzform der „Scandinavian Stroke Scale (SSS)“ hinsichtlich ihres präoperativen als auch postoperativen Status evaluiert [61]. Hierbei handelt es sich um eine international etablierte Skala zur Evaluierung von Schlaganfallpatienten. Es werden jeweils die Bereiche Orientierung, Hirnnerven (Ookulomotorik bzw. Facialisfunktion), Sprache sowie periphere Motorik abgefragt und abschließend

die in den jeweiligen Bereichen erreichten Punkte zu einer Gesamtpunkteanzahl addiert.

Ein weiteres wesentliches Anliegen der Studie war es, die Alltagsfähigkeiten der Patienten („Activities of daily living“) zu analysieren. Hierzu wurde eine Auswertung mittels des Barthel – ADL Index herangezogen [62 – 63]. Hierbei werden ebenfalls diverse alltagsrelevante Bereiche, wie etwa Körperpflege, Nahrungsaufnahme sowie Mobilität getrennt voneinander evaluiert und die erreichten Teilpunktwerte zu einem Gesamtscore addiert. Den Patienten wurden nach vorausgegangenem telefonischen Instruktionen entsprechende Barthel–ADL Index Fragebögen sowie dazugehörige schriftliche Instruktionen per Post zugesandt. Jeder Patient erhielt ein Exemplar des Barthel – ADL Index Fragebogens zur Evaluation des aktuellen Status und wurde gebeten, diesen per Ankreuzen der entsprechenden Punkteanzahl auszufüllen und anschließend wieder zurückzusenden.

2.2 MRT – Auswertung, operative Therapie

Präoperativ wurde bei nahezu allen Patienten eine kraniale MRT – Diagnostik durch die Kollegen der Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum der Universität München, durchgeführt. Nur vor drei Operationen lag lediglich eine extern angefertigte MRT – Diagnostik vor. Diese drei Patienten wurden anhand dieser externen MRT – Bildgebung operiert. Das im Haus durchgeführte MRT – Protokoll bestand üblicherweise aus den folgenden Sequenzen: SE/FSE MRT

T1 – gewichtet, T2 – und T2* – gewichtet, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenz, sowie three – dimensional constructive in steady state (3D – CISS) Sequenz. Die Sequenzen wurden zudem in drei Ebenen (axial, coronar, sagittal) rekonstruiert. Das präoperative Protokoll wurde bereits einleitend und im Rahmen der Pilotstudie ausführlich beschrieben [48]. Zudem erhielten alle Patienten ein postoperatives Kontroll – MRT zur Detektion des Resektionsausmaßes vor Entlassung aus der Klinik. Die gesamte prä – als auch postoperative MRT – Bildgebung wurde im Rahmen dieser Studie nochmals von einem erfahrenen Neuroradiologen (A. Grillhösl) ausgewertet, welcher gegenüber den klinischen Outcome – Daten bzw. Re – Blutungsereignissen der Patienten geblindet war.

Die chirurgischen Eingriffe wurden ausschließlich durch zwei erfahrene Schädelbasischirurgen durchgeführt, Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn und Priv.-Doz. Dr. med. Christian Schichor, wobei Ersterer an allen Operationen beteiligt war. Bei allen Operationen wurde die assoziierte DVA erhalten, um eine venöse Abflussstauung und eine damit potentiell assoziierte konsekutive neurologische Verschlechterung zu vermeiden. Zudem wurde ein extensives intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring zur Überwachung der Hirnstammfunktionen angewandt. Diese bestand aus kontinuierlicher Ableitung der somatosensiblen Potenziale (SSEPs) des Nervus medianus und des Nervus tibialis anterior beidseits, Ableitung der akustisch evozierten Potenziale (AEPs) beidseits, sowie Durchführung von Elektromyogrammen (EMGs) des Musculus

pollicis brevis, des Musculus tibialis anterior, des Musculus orbicularis oculi und oris, des Musculus masseter, des Musculus trapezius sowie der intrinsischen Muskulatur der Zunge und des Pharynx.

Zur Durchführung der Resektion wurden standardisierte Zugänge zum Hirnstamm angewandt. Diese waren: Retrosigmoidale bzw. suboccipitale Zugänge für rein pontin lokalisierte Hirnstammkavernome, der subtemporale Zugang für Läsionen in der pontomesencephalen Region, retromastoidale/suboccipitale oder median occipitale Trepanationen für pontomedulläre Läsionen, sowie der median occipitale Zugang zum Boden des 4. Ventrikels und zur Medulla oblongata für medullär lokalisierte Kavernome.

2.3 Statistische Analysen

Wie einleitend geschildert, war es ein wesentliches Ziel dieser Studie prognostische Faktoren für das postoperative neurologische Outcome der Patienten zu identifizieren. Insbesondere sollten Faktoren, welche mit spontaner Rückbildung von posthämorrhagischen Defiziten assoziiert sind, sowie Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen neuen Defiziten detektiert werden. Hierzu wurden uni – als auch multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Es wurden separate Analysen bezüglich der Zielparameter Hirnnervendefizite, Halbseitensymptomatik, Overall Outcome, als auch postoperative transiente und permanente neue Defizite ausgewertet. Die analysierten klinischen Parameter betrafen beispielsweise das Alter der

Patienten zum Zeitpunkt der Operation oder die Zeitdauer des Bestehens der präoperativen Defizite, als auch radiologische Charakteristika wie Durchmesser oder Volumen der Kavernome, Vorhandensein von assoziierten DVAs, direkter Kontakt zwischen Kavernom und DVA, genaue Lokalisation im Hirnstamm, Dicke der umgebenen Hämosiderinschicht, sowie Distanz zwischen pialer Oberfläche und Oberfläche des Hirnstammkavernoms. Sämtliche statistischen Analysen wurden mittels SPSS Statistics, IBM Software, durchgeführt.

3. Resultate

3.1 Patientenpopulation, Operationen und klinisches Follow – Up

Mittels der beschriebenen Suchkriterien konnten wir 38 Patienten identifizieren, welche im Zeitraum von 2002 bis 2011 an einem Hirnstammkavernom in der Klinik für Neurochirurgie der Universität München operiert worden waren. Drei dieser Patienten mussten aufgrund eines zu kurzen klinischen Follow – Up aus der Studie exkludiert werden, so dass letztlich eine Patientenpopulation von 35 Individuen zur Auswertung zur Verfügung stand. Das Kollektiv bestand aus 15 männlichen und 20 weiblichen Patienten (Männer: Frauen Ratio = 1:1,3). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation reichte von sieben bis 70 Jahre; das durchschnittliche Alter lag bei $39,3 \pm 13,0$ Jahren.

Das mediane Follow – Up für die gesamte Patientenpopulation betrug 44,0 Monate (mittleres Follow – Up \pm Standardabweichung: $51,5 \pm 31,8$ Monate), reichend von acht bis 115 Monate nach initialer Operation. Die mediane Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bzw. vom angenommenen Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses bis zur Operation lag bei zwei Monaten, wobei die erhobene Zeitdauer von weniger als vier Wochen bis hin zu 156 Monaten lag.

Alle 35 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium eines symptomatischen bzw. posthämorrhagischen Hirnstammkavernoms mit mindestens einer präoperativen Episode einer transienten oder permanenten neurologischen Verschlechterung.

34,3 % (12/35) der Patienten erlitten multiple präoperative Blutungsereignisse, 5,7 % (2/35) Patienten waren bereits vor dem Einschlusszeitraum wegen eines anderen Hirnstammkavernoms operiert worden.

Die Analyse der MRT – Bildgebung ergab, dass 31,4 % (11/35) der Patienten an multiplen intrakraniellen Kavernomen im Sinne eines Kavernomatose litten. Keiner der Patienten war einer kranialen Ganzhirnbestrahlung unterzogen worden war, was nach Literaturlage ursächlich für eine Agglomeration von intrakraniellen Kavernomen sein kann [64]. Familiäre Kavernom – Syndrome als weiterer potentieller Risikofaktor lagen ebenfalls anamnestisch nicht vor, allerdings wurden im Rahmen dieser Studie keine entsprechenden genetischen Testungen durchgeführt.

Insgesamt mussten fünf Patienten (Pat. IDs: 3, 23a und 23b, 24a und 24b, 26a, 28) zweimal wegen des gleichen Hirnstammkavernoms operiert werden, um eine vollständige Resektion zu erreichen; zudem litt ein Patient (Pat. ID: 26a, 26b und 26c) an insgesamt drei symptomatischen Ponskavernomen, welche jeweils zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten operiert wurden. Somit behandelt die Studie eine Patientenkohorte von 35 Patienten, welche an insgesamt 37 verschiedenen Hirnstammkavernomen mittels 42 Operationen behandelt wurden. Unter den oben genannten fünf Patienten, welche eine Nachresektion benötigten, waren drei Patienten (Pat. IDs: 3, 26a und 28), bei welchen dies innerhalb desselben stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde, da residuale Kavernomanteile bereits in den unmittelbar postoperativ angefertigten MRT –

Aufnahmen ersichtlich gewesen waren. Im Falle der anderen beiden Patienten (Pat. IDs: 23a und 23b, 24a und 24b) erfolgte die Nachresektion aufgrund von symptomatischen Nachblutungen. Eine additive retrospektive Evaluation der postoperativen Bildgebung dieser beiden Fälle im Rahmen dieser Studie bestätigte allerdings die initial nur inkomplett durchgeführte Resektion. Aus diesem Grunde muss postuliert werden, dass die Nachblutungen unserer Patienten, welche im Rahmen des Follow – Up beobachtet wurden, auf Kavernomreste und nicht auf ein Rezidiv zurückzuführen waren. Die abschließende Auswertung sämtlicher postoperativer MRT – Bildgebungen bestätigte schlussendlich die Komplettresektion für alle eingeschlossenen Fälle. Wie beschrieben, fand üblicherweise eine initiale postoperative Wiedervorstellung nach drei bis sechs Monaten statt. Die Aufzeichnungen dieser Follow – Up Visite stand nach insgesamt 88,1 % (37/42) der durchgeführten Operationen zur Auswertung zur Verfügung. 88,6 % (31/35) der Patienten hatten die ihnen zugeschickten Barthel – ADL Fragebögen zur Auswertung an uns zurückgesandt. Eine detaillierte Darstellung der Patientenpopulation ist in Tabelle 7.2 zu finden.

Tabelle 7.2: Studienpopulation: Alter, Lokalisation, OP – Zugänge

<i>Patienten ID:</i>	<i>Alter bei Operation, Geschlecht:</i>	<i>Lokalisation, Seite:</i>	<i>Zugang, Seite:</i>	<i>Resektionsausmaß postoperatives MRT:</i>
1	61, M	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
2	47, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
3	48, M	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
4	31, M	Pons/Medulla, L	retrosigmoidal, L	komplett
5	36, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
6	26, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
7	38, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
8	55, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
9	40, M	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
10	37, M	Pons/Mesencephalon, R	subtemporal, R	komplett

11	13, W	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
12	21, M	Medulla, L	retrosigmoidal, L	komplett
13	70, W	Pons/Medulla, L	median suboccipital	komplett
14	66, W	Pons/Mesencephalon, L	subtemporal, L	komplett
15	33, W	Pons/Medulla, L	retrosigmoidal, L	komplett
16	54, M	Medulla, M	median suboccipital	komplett
17	33, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
18	49, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
19	32, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
20	29, W	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
21	44, W	Pons/Mesencephalon, R	subtemporal, R	komplett
22	43, M	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
23a	11, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	partiell

23b	13, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
24a	31, W	Pons, L	retrosigmoidal, L	partiell
24b	32, W	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
25	7, M	Pons, R	retrosigmoidal, R	komplett
26a	38, W	Boden 4. Ventrikel	retrosigmoidal, L retrosigmoidal, R	komplett
26b	41, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
26c	42, W	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
27	36, W	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
28	52, M	Boden 4. Ventrikel	retrosigmoidal, L median suboccipital	komplett
29	65, W	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
30	54, M	Pons/Medulla R	retrosigmoidal, R	komplett

31	40, M	Boden 4. Ventrikel	median suboccipital	komplett
32	17, M	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
33	54, M	Medulla, R	retrosigmoidal, R	komplett
34	67, M	Pons, L	retrosigmoidal, L	komplett
35	27, W	Pons/Mesencephalon, R	retrosigmoidal, R	komplett

a, b, c = verschiedene stationäre Aufenthalte desselben Patienten

3.2 Lokalisation und MRT – Charakteristika der Hirnstammkavernome

Bezüglich der Lokalisation der operierten Kavernome wurden folgende Befunde erhoben: Mit 48,6 % (18/37) lag der Großteil der symptomatischen Kavernome in der Pons, 10,8 % (4/37) fanden sich pontomesencephal gelegen, 10,8 % (4/37) lagen pontomedullär, 21,6 % (8/37) fanden sich am Boden des 4. Ventrikels und 8,2 % (3/37) lagen in der Medulla oblongata. Die wichtigsten radiomorphologischen Charakteristika waren wie folgt: Der mittlere Durchmesser der Kavernome betrug $16,1 \pm 4,5$ mm (Median: 16,0 mm), reichend von 6,0 bis 27,0 mm, das mittlere Volumen war $2,7 \pm 2,0$ cm³ (Median: 2,2 cm³) reichend von 0,2 bis 8,7 cm³. Es fand sich ein mittlerer Abstand von der Oberfläche des Kavernoms bis zur pialen Oberfläche von $0,4 \pm 0,8$ mm (Median: 0,0 mm) reichend von 0,0 bis 3,0 mm. Assoziierte DVAs wurden für insgesamt 28,6 % (10/37) der Kavernome nachgewiesen. Eine tabellarische Übersichtstabelle der MRT – Kriterien sowie eine detaillierte Auflistung der Vermessungsergebnisse sind in den Tabellen 7.3 bzw. Tabelle 7.4 einzusehen.

Tabelle 7.3: MRT – Charakteristika

Mittlerer axialer Durchmesser:	16,1 ± 4,5 mm (Median: 16,0; Range 6,0 to 27,0 mm)
Mittleres Volumen:	2,7 ± 2,0 cm ³ (Median: 2,2, Range 0,2 to 8,7 cm ³)
Mittleres zystisches Volumen:	0,9 ± 1,1 cm ³ (Median: 0,7; Range 0,0 to 4,7 cm ³)
Mittlere Dicke des Hämosiderinsaumes:	2,4 ± 1,8mm (Median: 2,0; Range 0,0 to 11,0 mm)
Mittlere Distanz Kavernom/Pia:	0,4 ± 0,8 mm (Median: 0,0; Range 0,0 to 3,0 mm)
Assoziierte DVAs:	27,0% (10/37)
Direkter Kontakt Kavernom/DVA:	13,5% (5/37)

Tabelle 7.4: Detaillierte radiologische Auswertung

Patienten ID:	Maximaler Durchmesser (mm):	Volumen (cm³):	Zystisches Volumen (cm³):	Hemosiderinsaum – Dicke (mm):	Distanz Kavernom/ Pia (mm):	Assoziierte DVA:	Kontakt Kavernom/DVA:	Multiple Kavernome:	Ödem:
1	21,0	4,22	1,81	2,5	0,0	ja	ja	nein	nein
2	17,0	3,52	0,43	2,5	1,0	nein	nein	nein	nein
3	16,0	2,23	0,80	1,0	0,0	nein	nein	ja	nein
4	15,0	1,57	0,52	2,5	1,0	nein	nein	nein	ja
5	10,0	0,83	0,24	1,5	0,0	ja	nein	nein	nein
6	10,0	0,81	0,22	2,0	0,0	nein	nein	nein	ja
7	17,0	1,69	0,80	1,5	0,0	nein	nein	nein	nein
8	14,0	1,97	0,13	4,0	0,5	ja	ja	nein	ja
9	21,0	6,24	0,04	1,5	1,0	ja	ja	ja	ja

10	13,0	0,90	0,28	2,5	0,5	nein	nein	ja	nein
11	18,0	3,25	1,61	2,0	0,0	nein	nein	nein	nein
12	11,0	0,92	0,19	1,0	0,0	nein	nein	nein	nein
13	20,0	4,43	2,21	2,5	0,0	nein	nein	nein	ja
14	17,0	2,30	0,47	0,0	0,0	nein	nein	ja	ja
15	6,0	0,17	0,04	1,5	0,0	nein	nein	ja	nein
16	8,0	0,45	0,02	2,0	0,0	ja	nein	nein	nein
17	23,5	5,93	3,59	0,5	1,5	ja	ja	nein	ja
18	16,0	2,70	0,39	3,5	0,0	nein	nein	nein	nein
19	11,0	0,45	0,00	11,0	1,0	nein	nein	nein	ja
20	15,0	1,89	0,90	25	0,0	ja	ja	nein	ja
21	18,0	4,30	1,17	3,5	0,0	nein	nein	ja	nein
22	14,0	1,61	0,84	0,5	3,0	ja	nein	nein	nein

23a	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
23b	18,0	4,09	0,83	3,0	0,0	nein	nein	nein	nein
24a	16,0	3,04	0,81	2,5	0,5	nein	nein	nein	nein
24b	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
25	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
26a	27,0	8,71	4,69	1,0	0,0	nein	nein	ja	ja
26b	11,0	1,51	0,34	3,0	0,0	nein	nein	ja	ja
26c	13,0	0,68	0,23	3,5	0,0	nein	nein	ja	ja
27	11,0	1,58	0,71	1,0	3,0	nein	nein	nein	nein
28	21,0	4,38	1,54	3,5	0,0	ja	nein	nein	nein
29	20,0	5,58	3,73	1,0	0,0	nein	nein	ja	ja
30	15,0	2,21	0,00	3,0	0,0	nein	nein	nein	nein
31	12,0	1,19	0,20	2,0	0,0	ja	nein	nein	ja

32	19,0	4,60	0,95	4,0	0,0	nein	nein	ja	ja
33	13,0	1,20	0,00	3,5	0,0	nein	nein	ja	ja
34	23,0	3,90	0,67	1,5	0,0	nein	nein	nein	nein
35	16,0	1,93	1,03	1,0	0,0	nein	nein	nein	nein

n.a. = Daten nicht vorliegend

3.3 Posthämorrhagische Symptomatik und Entwicklung neurologischer

Defizite bis zur Operation

Unmittelbar nach dem letzten Blutungsereignis vor den operativen Eingriffen litten insgesamt 68,6 % (24/35) unserer Patientenpopulation entweder an einzelnen oder multiplen Hirnnervendefiziten. Diese betrafen sämtliche Hirnnerven mit Ausnahme des CN II sowie des CN XI, wobei die in der Pons gelegenen Hirnnervenkerngebiete des Nervus trigeminus, Nervus abduzens und des Nervus facialis am häufigsten betroffen waren.

Ferner zeigten 62,9 % (22/35) der Patienten eine posthämorrhagische Halbseitensymptomatik, bestehend aus einer Hemiparese, Hemihypästhesie oder einer Kombination aus beiden Syndromen. Die gesamte Kohorte betreffend zeigte sich eine in etwa gleichmäßige Verteilung bezüglich peripherer motorischer oder sensibler Ausfälle.

Zudem wiesen 11,5 % (4/35) der Patienten eine unspezifische Symptomatik wie Schwindel und Kopfschmerzen auf, welche schlussendlich zur Diagnostik und Entdeckung des Hirnstammkavernoms führten. Somit war für den Großteil der Patienten (31/35) ein fassbares fokalneurologisches Defizit nach dem Blutungsereignis zu verzeichnen.

11,4 % (4/35) der Patienten zeigten eine vollständige, 17,1 % (6/35) eine partielle Rückbildung der posthämorrhagisch aufgetreten Symptomatik bis zum Zeitpunkt der operativen Resektion. Spezifische fokale – neurologische Symptome, welche eine Komplettremission im oben genannten Zeitraum

aufwiesen, umfassten vier Hirnnervendefizite, jeweils den CN V, CN VII als auch CN VIII betreffend, sowie sieben Halbseitendefizite, bestehend aus vier motorischen und drei sensiblen Defiziten. Hieraus ergab sich folgende Symptomatik für die gesamte Studienpopulation am Tage der stationären Aufnahme zur Durchführung der geplanten Operation:

60,0 % (21/35) der Patienten litten an insgesamt 44 unterschiedlichen Hirnnervendefiziten und 40,0 % (14/35) an 22 Halbseitensyndromen, bestehend aus zehn motorischen und zwölf sensiblen Defiziten. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten, 40,0 % (14/35), litt an einer Kombination aus multiplen fokalneurologischen Defiziten vor ihrer jeweiligen ersten Operation.

3.4 Ausprägung und Verlauf präoperativ bestandener Hirnnervendefizite

Die detaillierte Analyse der präoperativ, am Tag der Aufnahme zur operativen Versorgung, bestandenen Hirnnervendefizite ergab folgende Resultate:

Bis zur ersten ambulanten postoperativen Wiedervorstellung, welche routinemäßig innerhalb der ersten sechs Monate durchgeführt wurde, hatte sich von zwei Nervus oculomotorius – Paresen eine (50,0 %) komplett rückgebildet und eine (50,0 %) unverändert dargestellt; von neun Trigeminaffektionen hatten sich drei (33,3 %) komplett erholt, zwei (22,2 %) waren gebessert, zwei (22,2 %) unverändert und für zwei (22,2 %) fehlten entsprechende klinische Follow – Up Daten. Von 14 Nervus abducens – Paresen hatten sich zwei (14,3 %) komplett rückgebildet, zwei (14,3 %) gebessert, neun (64,3 %) hatten

sich unverändert dargestellt und in einem Fall (7,1 %) war der Status unbekannt. Von zehn Facialispareesen hatten sich vier (40,0 %) rückgebildet, eine (10,0 %) gebessert, drei (30,0 %) waren unverändert und für zwei (20,0 %) fehlten entsprechende klinische Daten. Von drei Affektionen des Nervus vestibulocochlearis hatte sich eine (33,3 %) gebessert und zwei (66,7 %) wurden als unverändert beurteilt; von drei Nervus glossopharyngeus – Defiziten hatten sich zwei (66,7 %) rückgebildet und eine (33,3 %) war unverändert; eine (100,0 %) Nervus vagus bzw. Nervus laryngeus recurrens – Parese hatte sich komplett erholt und zwei (100,0 %) Nervus hypoglossus – Defizite waren unverändert geblieben.

Insgesamt ergaben sich folgende Entwicklungen der Defizite innerhalb des ersten halben Jahres nach den Operationen: Von 39 Symptomen die Hirnnervenfunktion betreffend, für welche Daten für diesen Zeitpunkt des Follow – Up vorlagen, hatten sich 33,3 % (13/39) komplett erholt, 15,4 % (6/39) gebessert und 51,3 % (20/39) waren unverändert geblieben.

Bis zum Ende des Follow – Up hatten sich folgende Ergebnisse gezeigt: Von zwei Nervus oculomotorius – Paresen war eine (50,0 %) komplett rückgebildet und eine (50,0 %) war unverändert vorhanden; von neun Trigemiusdefiziten hatten sich drei (33,3 %) komplett erholt, vier (44,4 %) waren unverändert und zwei (22,2 %) waren unverändert; von 14 Abducensnerv – Lähmungen hatten sich fünf (35,7 %) komplett erholt, drei (21,4 %) hatten sich gebessert und sechs (42,9 %) waren unverändert; von zehn Facialispareesen hatten sich vier (40,0 %)

erholt, zwei (20,0 %) gebessert und vier (40,0 %) waren unverändert; eine (33,3 %) Nervus vestibulocochlearis – Affektion hatte sich gebessert und zwei (66,7 %) waren unverändert; von drei Nervus glossopharyngeus – Defiziten waren zwei (66,7 %) komplett erholt und eines (33,3 %) unverändert, eine (100,0 %) Nervus laryngeus recurrens – Lähmung war rückgebildet und zwei (100,0 %) Nervus hypoglossus – Paresen waren als unverändert gewertet worden. Insgesamt hatten sich also 36,4 % (16/44) der Symptome bis zum Ende des klinischen Follow – Up komplett rückgebildet, 22,7 % (10/44) hatten sich gebessert und 40,9 % (18/44) waren im Verlauf unverändert geblieben.

Ferner ist zu erwähnen, dass sich postoperativ keine, weder permanente noch transiente, Verschlechterung eines vorbestehenden Hirnnervendefizits gezeigt hatte. Eine tabellarische Auflistung ist der Tabelle 7.3 zu entnehmen.

3.5 Ausprägung und Verlauf präoperativ bestandener Halbseitendefizite

Von insgesamt zehn präoperativ bestandenen Hemiparesen zeigten sich bis zur ersten Wiedervorstellung zwei (20,0 %) vollständig rückgebildet, vier (40,0 %) hatten sich gebessert, zwei (20,0 %) waren unverändert verblieben und zwei (20,0 %) hatten sich im Vergleich zum präoperativen Status verschlechtert. Von den insgesamt zwölf Hemihypästhesien fanden sich vier (33,3 %), welche sich rückgebildet hatten, eine (8,3 %) hatte sich gebessert, fünf (41,7 %) waren unverändert und zwei (16,7 %) hatten sich verschlechtert. Innerhalb der ersten Monate nach Operation hatten sich also sechs (27,3 %) Defizite rückgebildet,

fünf (22,7 %) waren gebessert, sieben (31,8 %) unverändert und vier (18,2 %) verschlechtert.

Zum Zeitpunkt der letzten Follow – Up Untersuchung hatten sich vier (40,0 %) Hemiparesen komplett erholt, vier (40,0 %) sich gebessert, eine (10,0 %) war unverändert und eine (10,0 %) hatte sich verschlechtert. Unter den Hemihypästhesien fanden sich zu diesem Zeitpunkt fünf (41,7 %) komplette Rückbildungen, eine (8,3 %) Verbesserung, fünf (41,7 %) unveränderte Defizite und eine (8,3 %) Verschlechterung. Hieraus ergab sich zusammenfassend folgendes Bild: Neun (40,9 %) Symptome hatten sich komplett rückgebildet, fünf (22,7 %) hatten sich gebessert, sechs (27,3 %) waren idem und zwei (9,1 %) hatten sich im Vergleich zu präoperativ verschlechtert. Eine sekundäre Verschlechterung über den Follow – Up Zeitraum war für kein Defizit notiert worden. Eine tabellarische Auflistung ist in Tabelle 7.3 einzusehen.

3.6 Ausprägung und Verlauf postoperativ neu aufgetretener Defizite

Neben der Auswertung der bereits präoperativ bestehenden Defizite über den postoperativen Follow – Up Verlauf, erfolgte eine separate Analyse der postoperativ neu aufgetretenen Defizite. Obwohl sich, wie oben angeführt, keine Verschlechterung eines bereits präoperativen Hirnnervendefizits gezeigt hatte, litten unmittelbar postoperativ 31,4 % (11/35) der Patienten an insgesamt elf neuen Symptomen, die Hirnnerven betreffend. Diese neuen Hirnnervendefizite bestanden aus einer Trigeminaffektion, zwei Abducens – Paresen, sieben

Facialispareesen und einer Affektion des Nervus vestibulocochlearis. Bis zum Ende des klinischen Follow - Up hatten sich hiervon vier (36,4 %) komplett rückgebildet, hierunter befanden sich drei Facialispareesen sowie die eine Trigeminaffektion, eine Verbesserung war für drei (27,3 %) Defizite, alle den CN VII betreffend, dokumentiert.

Zudem zeigten postoperativ 17,1 % (6/35) der Patienten eine neue Halbseitensymptomatik, bestehend aus fünf Hemiparesen und einer Hemihypästhesie. Bis zum Ende des Follow – Up hatten sich hiervon vier (66,7 %) komplett rückgebildet, drei motorische Defizite und die eine Hemihypästhesie, eine Verbesserung wurde für die beiden verbleibenden Hemiparesen (33,3 %) beobachtet. Somit hatten sich alle postoperativ aufgetretenen Halbseitensymptomatiken entweder komplett erholt oder über den Nachbeobachtungszeitraum hinweg zumindest gebessert.

Zusammenfassend ergab sich in der Patienten – basierten Analyse folgendes Bild: 20,0 % (7/35) der Patienten zeigten postoperativ ein permanentes neues fokalneurologisches Defizit, in der Mehrzahl bestehend aus Facialispareesen sowie peripheren motorischen Defiziten. Es muss betont werden, dass alle permanent fortbestehenden Hemiparesen von geringer Ausprägung waren und somit nur zu minimalen Einschränkungen der Alltagsfunktion der Patienten führten. Eine tabellarische Darstellung ist in Tabelle 7.5 inkludiert.

Tabelle 7.5: Entwicklung von spezifischen neurologischen Defiziten

<i>Entwicklung von posthämorrhagischen Hirnnervendefiziten</i>			
<i>Direkt nach Blutung:</i>	<i>Bei Aufnahme zur Operation:</i>	<i>3 – 6 Monate Follow – Up:</i>	<i>Letztes Follow – Up:</i>
CN III: n=2	CN III: n=2	1 komplett erholt 1 unverändert	1 komplett erholt 1 unverändert
CN V: n=10	CN V: n=9	3 komplett erholt 2 gebessert 2 unverändert 2 n.a.	3 komplett erholt 4 gebessert 2 unverändert
CN VI: n=14	CN VI: n=14	2 komplett erholt 2 gebessert 9 unverändert 1 n.a.	5 komplett erholt 3 gebessert 6 unverändert

CN VII: n=11	CN VII: n=10	4 komplett erholt 1 gebessert 3 unverändert 2 n.a.	4 komplett erholt 2 gebessert 4 unverändert
CN VIII: n=4	CN VIII: n=3	1 gebessert 2 unverändert	1 gebessert 2 unverändert
CN IX: n=3	CN IX: n=3	2 komplett erholt 1 unverändert	2 komplett erholt 1 unverändert
CN X: n=1	CN X: n=1	1 komplett erholt	1 komplett erholt
CN XII: n=2	CN XII: n=2	2 unverändert	2 unverändert
Gesamt: n=47 3 rückgebildet bis zur OP	Gesamt: n=44	13 komplett erholt 6 gebessert 20 unverändert	16 komplett erholt 10 gebessert 18 unverändert

		5 n.a.	
<i>Entwicklung von posthämorrhagischen Halbseitendefiziten</i>			
<i>Direkt nach Blutung:</i>	<i>Bei Aufnahme zur Operation:</i>	<i>3 – 6 Monate Follow – Up:</i>	<i>Letztes Follow – Up:</i>
Hemiparese: n=14	Hemiparese: n=10	2 komplett erholt 4 gebessert 2 unverändert 2 verschlechtert	4 komplett erholt 4 gebessert 1 unverändert 1 verschlechtert
Hemihypästhesie: n=15	Hemihypästhesie: n=12	4 komplett erholt 1 gebessert 5 unverändert 2 verschlechtert	5 komplett erholt 1 gebessert 5 unverändert 1 verschlechtert
Gesamt: n=29 7 rückgebildet	Gesamt: n=22	6 komplett erholt 5 gebessert	9 komplett erholt 5 gebessert

bis zur OP		7 unverändert 4 verschlechtert	6 unverändert 2 verschlechtert
<i>Entwicklung von postoperativ neuen Hirnnervendefiziten</i>			
<i>Direkt nach Operation:</i>	<i>3 – 6 Monate Follow – Up:</i>	<i>Letztes Follow – Up:</i>	
CN V: n=1	1 unverändert	1 komplett erholt	
CN VI: n=2	1 unverändert 1 n.a.	2 unverändert	
CN VII: n=7	1 komplett erholt 6 unverändert	3 komplett erholt 3 gebessert 1 unverändert	
CN VIII: n=1	1 unverändert	1 unverändert	
Gesamt: n=11	1 komplett erholt 9 unverändert	4 komplett erholt 3 gebessert	

	1 n.a.	4 unverändert
<i>Entwicklung von postoperativ neuen Halbseitendefiziten</i>		
<i>Direkt nach Operation:</i>	<i>Direkt nach Operation:</i>	<i>Direkt nach Operation:</i>
Hemiparese: n=5	1 komplett erholt 3 unverändert 1 n.a.	3 komplett erholt 2 gebessert
Hemihypästhesie: n=1	1 unverändert	1 rückgebildet
Gesamt: n=6	1 komplett erholt 4 unverändert 1 n.a.	4 komplett erholt 2 gebessert

n.a. = unzureichende Daten zu diesem Zeitpunkt des klinischen Follow - Ups

3.7 Scandinavian Stroke Score und Barthel – ADL Index Ergebnisse

Zur standardisierten Auswertung des prä – und postoperativen funktionell – neurologischen Allgemeinstatus unserer Patienten diente die Kurzform der Scandinavian Stroke Score (SSS), wobei die Auswertung retrospektiv erfolgte.

Es konnte hiermit ein mittlerer präoperativer Wert von $11,0 \pm 2,4$ Punkte (Median: 11,0 Punkte; Range 7 – 13 Punkte) und ein mittlerer postoperativer Wert von $11,4 \pm 2,2$ Punkte (Median: 12,0 Punkte; Range 8 – 13 Punkte) ermittelt werden, wobei die maximal zu erreichende Punktezahl bei 13,0 Punkten liegt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen und postoperativen Werten bestand nicht ($p = 0,55$; T – Test). Bezogen auf den SSS zeigte sich nach insgesamt 39 stationären Aufenthalten in 30,8 % (12/39) der Fälle eine postoperative Besserung, in 51,3 % (20/39) der Fälle ein unveränderter Status und in 17,9 % (7/39) eine Verschlechterung.

Die Analyse der Barthel – ADL Index Fragebögen, wobei Ergebnisse für 88,6 % (31/35) der Patienten vorlagen, zeigte einen mittleren Score gegen Ende des Follow – Up von $90,0 \pm 18,8$ (Median: 100,0) und einen Range von 35,0 bis 100,0 Punkten. Anhand des Barthel – ADL Score zeigte sich in der Zusammenschau mit den während der Nachsorge erhobenen Befunden, dass alle bis auf einen Patienten ihre Alltagstätigkeiten selbstständig erledigen und an normalen sozialen Tätigkeiten partizipieren konnten. Ferner konnten von den 23 Patienten, welche präoperativ einen Beruf ausübten bzw. eine Ausbildung

durchliefen, 78,3 % (18/23) diese Tätigkeiten bis zum Ende des Follow – Up wieder aufnehmen. Details siehe in Tabelle 7.6.

Tabelle 7.6: Studienpopulation: Neurologisches Outcome

<i>Patienten ID:</i>	<i>Präoperative Spontan – remission von Symptomen:</i>	<i>Präoperativ fokal – neurologisches Defizit:</i>	<i>Postoperativ neues fokal – neurologisches Defizit:</i>	<i>Jeweiliger postoperativer fokal – neurologischer Status:</i>	<i>Präoperative Scandinavian Stroke Scale:</i>	<i>Postoperative Scandinavian Stroke Scale:</i>	<i>Barthel – ADL Index:</i>
1	keine	ja	permanent	verschlechtert	8	8	75
2	komplett	nein	transient	unverändert	13	13	100
3	partiell	ja	permanent	verschlechtert	13	8	50
4	partiell	ja	permanent	verschlechtert	11	10	100
5	keine	ja	keines	unverändert	12	12	100
6	keine	ja	keines	verbessert	7	10	100
7	komplett	nein	keines	unverändert	13	13	100

8	keine	ja	keines	verbessert	11	13	95
9	keine	ja	keines	komplett erholt	12	13	100
10	partiell	ja	transient	unverändert	13	13	100
11	komplett	nein	transient	unverändert	13	13	100
12	keine	ja	keines	verbessert	11	13	100
13	keine	ja	keines	verbessert	13	13	95
14	keine	ja	keines	unverändert	13	13	100
15	keine	ja	keines	komplett erholt	11	13	100
16	keine	nein	keines	verschlechtert	13	12	90
17	keine	nein	permanent	komplett erholt	11	13	100
18	keine	ja	keines	verbessert	10	10	100
19	keine	ja	keines	unverändert	11	11	75
20	keine	ja	keines	verbessert	13	13	100

21	keine	ja	keines	verbessert	10	10	100
22	keine	ja	keines	verbessert	12	12	100
23a	keine	ja	keines	verbessert	12	12	n.a.
23b	keine	ja	keines	verbessert	12	13	n.a.
24a	partiell	ja	keines	komplett erholt	11	13	n.a.
24b	keine	ja	keines	komplett erholt	11	13	n.a.
25	keine	ja	keines	verbessert	12	12	n.a.
26a	partiell	ja	permanent	verschlechtert	13	11	n.a.
26b	keine	ja	permanent	verschlechtert	11	10	n.a.
26c	keine	ja	keines	unverändert	10	10	35
27	keine	ja	permanent	verschlechtert	11	8	85
28	keine	ja	permanent	verschlechtert	12	10	100
29	keine	ja	keines	verbessert	8	11	100

30	komplett	nein	keines	unverändert	13	13	100
31	partiell	ja	keines	unverändert	11	11	85
32	keine	ja	transient	verbessert	10	10	70
33	keine	ja	keines	komplett erholt	13	13	100
34	keine	ja	keines	verbessert	8	11	35
35	keine	ja	keines	verbessert	7	8	n.a.

n.a. = Daten nicht vorliegend

3.8 Therapie – assoziierte Komplikationen

Neben dem bereits gelisteten Auftreten von postoperativ neu aufgetretenen neurologischen Defiziten wurden weitere Komplikationen in unserer Patientenkohorte beobachtet: Insgesamt kam es bei 14,3 % (5/35) der Patienten zu nicht – neurologischen Therapie – assoziierten Komplikationen; diese bestanden aus einer Liquorfistel im Wundbereich und daraus resultierender lokaler Wundrevision, einem postoperativen Hydrocephalus mit Notwendigkeit der transienten Anlage einer externen Ventrikeldrainage, wobei der betroffene Patient keine Shuntpflichtigkeit entwickelte, sowie internistischen Komplikationen (transientes Vorhofflimmern sowie postoperative Pneumonie) in zwei Fällen. Keine dieser nicht-neurologischen Komplikationen führte zu einer Langzeit – Morbidität; ferner wurde in unserer Patientenkohorte keine postoperative Mortalität verzeichnet.

3.9 Overall Outcome

Das “Overall Outcome”, also die Summe der neurologischen Defizite, stellt den wichtigsten Outcome–Parameter dieser Studie dar. Zur Auswertung des Overall Outcome wurden die postoperative Entwicklung der präoperativ bereits bestandenen neurologischen Defizite, der Verlauf von postoperativ neuen Defiziten, Therapie – assoziierte Komplikationen, sowie die Scandinavian Stroke Score und Barthel – ADL Index Punkte in ihrer Gesamtheit herangezogen. Bei Vorliegen von multiplen neurologischen Defiziten wurden

diese nach Ihren entsprechenden Schweregraden und daraus resultierenden Einschränkungen gewertet.

Als Resultat dieser Auswertung konnten folgenden Resultate verzeichnet werden: Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes war für 14,3 % (5/35) der Patienten eine vollständige Rückbildung jeglicher neurologischer Symptomatik zu verzeichnen, 40,0 % (14/35) zeigten sich im Vergleich zum präoperativen Status gebessert, 25,7 % (9/35) waren unverändert und 20,0 % (7/35) hatten sich postoperativ verschlechtert.

Wie bereits erläutert, waren die ersten sechs Monate nach der Operation, obwohl auch noch spätere Verbesserungen zu verzeichnen waren, entscheidend für das Gesamtbild der neurologischen Funktion und deren Entwicklung, was sich letztlich auf die im abschließenden neurologischen Status unserer Patienten niederschlug. In keinem Fall war eine sekundäre bzw. verzögerte neurologische Verschlechterung nach diesem Zeitraum zu verzeichnen.

3.10 Prognostische Faktoren

Ein wichtiges Ziel der Studie war es, prognostische Faktoren zu identifizieren. Hierzu waren multiple Korrelationsanalysen anhand der klinischen und radiologischen Parameter durchgeführt worden. Im Resultat konnten allerdings weder prognostische Faktoren, welche den postoperativen Verlauf von bestehenden Defiziten determinieren, noch hinsichtlich der Spontanremission von posthämorrhagischen Symptomen, noch für das Auftreten von neuen

Defiziten identifiziert werden. Hervorzuheben ist insbesondere, dass weder der Durchmesser des Hirnstammkavernoms, noch das errechnete Volumen oder der Abstand zwischen der pialen Oberfläche und dem Kavernom einen prognostischen Einfluss auf das neurologische Outcome zeigten. Die entsprechenden p – Werte hierzu waren 0,24, 0,72 und 0,84. Zudem korrelierten weder der Durchmesser, noch das Volumen der Kavernome mit der Rate der Spontanremissionen von posthämorrhagischen Symptomen ($p = 0,38$ bzw. $p = 0,85$). Sämtliche Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen können in Tabelle 7.7 zusammengefasst eingesehen werden.

Tabelle 7.7: Ergebnisse der Korrelationsanalysen

<i>Alter und neurologische Ergebnisse</i>	
Präoperative Hirnnervendefizite	p = 0,9
Präoperative Halbseitensymptomatik	p = 0,9
Overall outcome	p = 0,67
<i>Zeitspanne Blutung bis OP und neurologische Ergebnisse</i>	
Präoperative Hirnnervendefizite	p = 0,84
Präoperative Halbseitensymptomatik	p = 0,89
Overall outcome	p = 0,25
<i>Mittlerer axialer Durchmesser und neurologische Ergebnisse</i>	
Präoperative Hirnnervendefizite	p = 0,93
Präoperative Halbseitensymptomatik	p = 0,8
Overall outcome	p = 0,24

Mittleres Volumen und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,99

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,99

Overall outcome p = 0,72

Mittleres zystisches Volumen und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,97

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,99

Overall outcome p = 0,58

Assoziierte DVA und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,52

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,13

Overall outcome p = 0,76

Kontakt Kavernom/DVA und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,51

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,20

Overall outcome p = 0,17

Lokalisation und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,83

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,16

Overall outcome p = 0,54

Distanz Kavernom/Pia und neurologische Ergebnisse

Präoperative Hirnnervendefizite p = 0,83

Präoperative Halbseitensymptomatik p = 0,79

Overall outcome p = 0,36

<i>Hämosiderinsaum – Dicke und neurologische Ergebnisse</i>	
Präoperative Hirnnervendefizite	p = 0,99
Präoperative Halbseitensymptomatik	p = 0,16
Overall outcome	p = 0,45
<i>Ödem und neurologische Ergebnisse</i>	
Präoperative Hirnnervendefizite	p = 0,84
Präoperative Halbseitensymptomatik	p = 0,48
Overall outcome	p = 0,86
<i>Alter und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,49
Permanent neu vs. keine	p = 0,54
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,17

<i>Zeitspanne Blutung bis OP und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,85
Permanent neu vs. keine	p = 0,46
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,45
<i>Mittlerer axialer Durchmesser und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,16
Permanent neu vs. keine	p = 0,94
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,61
<i>Mittleres Volumen und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,21
Permanent neu vs. keine	p = 0,52
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,28

<i>Mittleres zystisches Volumen und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,26
Permanent neu vs. keine	p = 0,25
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,41
<i>Assoziierte DVA und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,99
Permanent neu vs. keine	p = 0,49
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,5
<i>Kontakt Kavernom/DVA und postoperativ neu aufgetretene Defizite</i>	
Transient neu vs. keine	p = 0,99
Permanent neu vs. keine	p = 0,89
Transient und permanent neu vs. keine	p = 0,37

Location and und postoperativ neu aufgetretene Defizite

Transient neu vs. keine p = 0,49

Permanent neu vs. keine p = 0,64

Transient und permanent neu vs. keine p = 0,90

Mittlere Distanz Kavernom/DVA und postoperativ neu aufgetretene Defizite

Transient neu vs. keine p = 0,98

Permanent neu vs. keine p = 0,56

Transient und permanent neu vs. keine p = 0,84

Hämosiderinsaum – Dicke und postoperativ neu aufgetretene Defizite

Transient neu vs. keine p = 0,79

Permanent neu vs. keine p = 0,58

Transient und permanent neu vs. keine p = 0,81

Ödem und postoperativ neu aufgetretene Defizite

Transient neu vs. keine | p = 0,92

Permanent neu vs. keine | p = 0,65

Transient und permanent neu vs. keine | p = 0,13

Alter und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten

Partiell vs. komplett vs. keine | p = 0,87

Zeitspanne Blutung bis OP und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten

Partiell vs. komplett vs. keine | p = 0,24

Mittlerer axialer Durchmesser und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten

Partiell vs. komplett vs. keine | p = 0,38

Mittleres Volumen und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten

Partiell vs. komplett vs. keine | p = 0,85

<i>Mittleres zystisches Volumen und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,87
<i>Assoziierte DVA und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,17
<i>Kontakt Kavernom/DVA und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,17
<i>Lokalisation und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,55
<i>Mittlere Distanz Kavernom/Pia und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,48
<i>Hämosiderinsaum – Dicke und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten</i>	
Partiell vs. komplett vs. keine	p = 0,52

Ödem und Spontanremission von posthämorrhagischen Defiziten

Partiell vs. komplett vs. keine

p = 0,08

4. Diskussion

4.1 Hintergründe und allgemeine Aspekte

Die vorliegende Studie stellt eine detaillierte Aufarbeitung der klinischen und radiomorphologischen Daten von 35 Patienten dar, welche in der Neurochirurgischen Klinik der Universität München zwischen 2001 und 2012 wegen eines symptomatischen Hirnstammkavernoms operiert wurden. Wir konnten zeigen, dass eine mikrochirurgische Kavernomexstirpation unter Anwendung modernster neurochirurgischer und radiologischer Techniken in aller Regel erfolgreich und mit einem moderaten Risiko für die Patienten zu erreichen ist. Die Patienten zeigten in unserer Serie gute funktionelle Ergebnisse bezogen auf den neurologischen Status und alle Patienten bis auf einen konnten postoperativ ein selbstständiges Leben fortsetzen.

Die Behandlung von posthämorrhagischen bzw. symptomatischen Hirnstammkavernomen stellt ein hoch diffiziles Krankheitsbild in der Neurochirurgie dar, so dass die chirurgische Behandlung nur an wenigen spezialisierten Kliniken erfolgt. Wie in der Einleitung ausgeführt, bestehen prinzipiell zwei Behandlungsoptionen, nämlich die mikrochirurgische Resektion und die radiochirurgische Therapie. Allerdings zeigten die radiochirurgischen Verfahren bisher insuffiziente Behandlungserfolge in Bezug auf eine Senkung des Blutungsrisikos der Kavernome, des Weiteren besteht bei radiochirurgischer Behandlung ein relevantes Risiko des Verschlusses der oftmals assoziierten

DVA, was zu einer venösen Abflussstörung mit konsekutiver neurologischer Verschlechterung des Patienten führen kann. In der Folge wird innerhalb der neurochirurgischen Gesellschaft heutzutage nur die mikrochirurgische Resektion, bei gegebener Behandlungsindikation, als sinnvolle Therapieoption für symptomatische Patienten angesehen [14, 17, 46, 50, 65].

Mit der weit verbreiteten Anwendung von flächendeckend zur Verfügung stehender MRT – Diagnostik hat die Diagnosestellung von Hirnstammkavernomen über die letzten zwei Jahrzehnte zugenommen [13]. Wenn man den postoperativen neurologischen Verlauf für unsere Patientenkohorte betrachtet, ist es nötig, sich folgende Gegebenheiten vor Augen zu halten: Wie eingangs dargestellt, sind Kavernome des Hirnstammes mit einem deutlich höheren Blutungsrisiko als ihre supratentoriell gelegenen Pendanten assoziiert, zweitens stellt der Hirnstamm eines der eloquentesten Areale des menschlichen Gehirns dar. Aus diesem Grunde können auch sehr kleine Läsionen bzw. Blutungsereignisse zu schweren neurologischen Ausfällen und signifikanter Morbidität führen [13, 17, 37, 42, 46, 55, 66]. Wenn man also die in unserer, wie auch in anderen Studien vergleichbarer Größenordnung, verzeichneten postoperativen Verschlechterungen, transient wie auch permanent, evaluiert, sollte dies immer unter Berücksichtigung des natürlichen Verlaufes der Erkrankung geschehen.

Zwar besteht eine Chance für betroffene Patienten, wie auch in unserer Serie zu beobachten, dass sich die akut posthämorrhagisch aufgetreten Ausfälle spontan

rückbilden, so besteht jedoch weiterhin ein hohes Re – Blutungsrisiko, welches üblicherweise mit einer neuerlichen Aggravierung des Zustandes der Patienten einhergeht und oftmals mit einer hohen permanenten Morbidität assoziiert ist [41]. Diese Beobachtung konnte in unserer Serie bestätigt werden: Bei allen Patienten, welche ein neuerliches Blutungsereignis erlitten, führte dies zu einer sekundären neurologischen Verschlechterung. Anders als supratentoriell gelegene Kavernome, welche üblicherweise durch epileptische Anfälle, ausgelöst durch die Wirkung des Hämatoms oder der Hämoglobinabbauprodukte auf das umgebene Hirnparenchym symptomatisch werden, manifestieren sich Blutungen im Hirnstammbereich üblicherweise im Auftreten von spezifischen fokal – neurologischen Defiziten [17, 37, 46, 55].

4.2 Bildgebung und Operationstechnik

Weiterentwicklungen im Bereich der präoperativen Bildgebung, der mikrochirurgischen Techniken, als auch die Verwendung von intraoperativem elektrophysiologischem Monitoring haben es Neurochirurgen in zunehmendem Ausmaß ermöglicht, in hocheloquenten Arealen wie dem Hirnstamm operative Eingriffe durchzuführen. In der Pilotstudie zu diesem Projekt konnte in Kollaboration mit den Kollegen der Neuroradiologie die Wertigkeit von moderner MRT – Bildgebung anhand von 3D – CISS Sequenzen demonstriert werden [48]. Aufgrund dieser Erfahrungen fand die 3D – CISS Sequenz routinemäßig in der präoperativen Diagnostik bei Hirnstammkavernompatienten

in unserer Klinik Verwendung und wurde auch regelhaft im Rahmen der präoperativen Diagnostik der Patienten der aktuellen Studie verwendet. Insbesondere die präoperative Zugangsplanung hat wesentlich hiervon profitiert: Diese spezielle MRT – Sequenz ermöglicht eine detaillierte Darstellung der in der Nähe gelegen Hirnnerven, eine präzise Abschätzung der Dicke der über dem Kavernom gelegenen Parenchymschicht, sowie eine Identifikation von assoziierten DVAs. Im Rahmen dieser Studie wurde, analog zur Pilotstudie, die gesamte präoperative MRT – Bildgebung aller eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Nützlichkeit der 3D – CISS Sequenzen evaluiert. Die im Rahmen der Erststudie erhobenen Ergebnisse konnten in der aktuellen Studienpopulation bestätigt werden und bekräftigten den Nutzen der 3D – CISS – MRT im Rahmen der präoperativen Zugangsplanung. Bei nur einem Patienten (Pat. ID: 28) obstruierte eine Vene den initial gewählten Zugangsweg – diese war auf den präoperativen Aufnahmen nicht entsprechend dargestellt – und es musste eine Zweitoperation zum Erreichen der Komplettresektion durchgeführt werden.

Ein wesentliches Prinzip der operativen Therapie von Hirnstammkavernomen ist es, die venöse Drainage des perikavernösen Hirnparenchyms zu erhalten. In der Einleitung war bereits auf die kürzlich von Dammann et al. publizierte Studie hingewiesen worden, welche sich mit der venösen Drainage von supra – als auch von infratentoriellen Kavernomen unter Anwendung von 7 Tesla MRT – Bildgebung beschäftigt und eine neue Subklassifikation der venösen

Malformationen vorschlägt [47]. Ein direkter Vergleich unserer Beobachtungen mit deren Daten war im Rahmen dieser Studie nicht möglich, da uns kein 7 Tesla MRT zur Verfügung stand, andererseits das Vorhandensein einer DVA in unserer Serie mittels der post KM – T1 – gewichteten Sequenzen analysiert wurde und nicht anhand von Suszeptibilitäts – gewichteten Sequenzen (SWI).

Vergleicht man allerdings die in der genannten Studie gefundene Rate von DVAs (20,0 %), welche mittels eines 1,5 Tesla Scanners erhoben wurde, stellt man fest, dass sich diese nur geringfügig von der von uns ermittelten Frequenz (29,0 %) unterscheidet. Die abermalige Durchsicht der MRT – Bildgebung der zehn Patienten, welche eine DVA in unserer Serie aufwiesen, zeigte, dass diese allesamt dem von Dammann et al. vorgeschlagenen Subtyp VM Variante I, also der klassischen DVA, entsprachen. Nichtsdestotrotz zeigen die 7 Tesla Daten, dass die Rate an assoziierten venösen Malformationen bei Kavernomen unter Anwendung der aktuell gängigen Standard MRT – Protokolle möglicherweise noch unterdiagnostiziert wird. Somit besteht weiterhin die Notwendigkeit auch auf diesem Gebiet Fortschritte zu erreichen, um das zukünftige perioperative Management noch zu verbessern.

4.3 Neurologische und funktionelle Ergebnisse

Betrachtet man die neurologischen Ergebnisse unserer Patientenserie zeigt sich, dass wir erfreulicherweise keine tödliche Blutung oder Behandlungsfolge, weder unmittelbar nach der Operation, noch während des Follow – Up zu verzeichnen

hatten. Diese Daten bezüglich einer geringen assoziierten Mortalität decken sich mit den Berichten anderer Gruppen [17, 41, 46]. Darüber hinaus können die Ergebnisse bezüglich der behandlungsassoziierten neurologischen Defizite als zufriedenstellend angesehen werden. Die Detailanalyse offenbarte, dass sich von den evaluierten Hirnnervendefiziten sensible Defizite, sprich Trigeminiusnervaffektionen, tendenziell postoperativ besser erholten als motorische Hirnnervendefizite, welche höhere Raten an einem postoperativ persistierenden Status aufwiesen. Postoperativ neu aufgetretene Hirnnervendefizite betrafen hauptsächlich den Nervus facialis, jedoch zeigten hiervon über 85,0 % eine vollständige Erholung bzw. zumindest Besserung bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes. Betrachtet man alle postoperativ neu aufgetretenen Hirnnervendefizite zeigt sich eine Rate von 63,6 % an Besserung bzw. Rückbildung über den Follow – Up Verlauf. Erwähnenswert ist hierbei, dass sich die Besserungen oftmals erst mit Verzögerung nach den ersten drei bis sechs Monaten einstellten.

Auch die Halbseitendefizite betreffend konnten gute Ergebnisse bezüglich des postoperativen Verlaufes verzeichnet werden. Insgesamt sind unsere neurologischen Outcome – Daten in Konkordanz mit bereits veröffentlichten Ergebnissen: In der bislang größten klinischen Studie von Abla et al., welche sich mit dieser Thematik beschäftigte, wurde eine Rate von 36,0 % an postoperativen neuen permanenten Defiziten angegeben [17].

Neben der Outcome – Analyse der neurologischen Defizite war es ein Anliegen der Studie, den zeitlichen Verlauf der zu erwartenden Ergebnisse abzubilden, begünstigt durch den standardisierten Nachbeobachtungs – Algorithmus. Die präoperativ bestandene Symptomatik betreffend zeigten insgesamt sieben der insgesamt 44 verzeichneten Hirnnervendefizite eine im Verlauf eingetretene Besserung nach der ersten postoperativen Wiedervorstellung, wobei hierunter auch drei Komplettremissionen – alle den Nervus abducens betreffend – zu verzeichnen waren. Bei den Halbseitendefiziten wurde eine Verbesserung bei drei Defiziten über den weiteren Verlauf dokumentiert, wobei alle drei zu einer Komplettremission führten. Dies betraf jeweils zwei Hemiparesen und eine Hemihypästhesie. Bei den postoperativ neu aufgetretenen Symptomen zeigten drei Hirnnervendefizite eine Besserungstendenz nach den ersten Monaten, wobei sich hiervon alle komplett rückbildeten; diese waren allesamt Nervus abducens – Paresen. Zudem besserten sich noch vier der insgesamt sechs neu aufgetretenen peripheren motorischen bzw. sensiblen Defizite; darunter fanden sich Komplettremissionen bei zwei Hemiparesen und des einen sensiblen Defizits. Wie bereits in den Resultaten betont, fand sich weder bei den Symptomen, die präoperativ bestanden hatten, noch bei den postoperativ neuen Symptomen eine sekundäre Verschlechterung über den Verlauf. Aufgrund dieser Beobachtungen lässt sich folgern, dass die ersten Monate nach der Operation determinierend für den weiteren Verlauf und den resultierenden neurologischen Endzustand zu sein scheinen, obwohl auch noch spätere

Besserungen möglich sind. Diese Studie stellt unseres Wissens nach die erste Arbeit dar, in welcher der Aspekt des zeitlichen Verlaufes der postoperativen neurologischen Entwicklung gesondert untersucht wurde. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass mehr als 75,0 % unserer Patienten ihren ursprünglich ausgeübten Beruf bzw. Ausbildung postoperativ wieder aufnehmen konnten. Auch dies geschah in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

Bemerkenswert ist auch das gute Ergebnis des gesamtneurologischen Status der Patienten nach einer Hirnstammoperation. Dies ist ein wesentlicher Aspekt, welcher in die präoperative Beratung von betroffenen Patienten mit einfließen sollte. Der mittlere postoperative Barthel – ADL Index lag bei 90,0 Punkten und stellt damit ein sehr gutes Resultat dar. Ab einem Barthel – ADL Index von 70,0 Punkten kann üblicherweise von einem sich selbstversorgenden Patienten ausgegangen werden. Dies wird oftmals auch als Parameter für die Therapiefähigkeit von Patienten, beispielsweise die selbstständige Einnahme von adjuvanter Chemotherapie bei Gliompatienten, herangezogen. Die von uns erhobenen Daten decken sich mit den kürzlich von Dukatz et al. publizierten Ergebnissen [67]. Dieser hatte in einer Serie von 71 Patienten einen postoperativ gebesserten Karnofsky Performance Score (KPS) bei über 60,0 % der Patienten festgestellt, über 80,0 % der Patienten gaben an, subjektiv von dem Eingriff profitiert zu haben.

Das Gesamtrisiko eines Patienten für das postoperative Auftreten eines neuen Defizits lag bei etwa 20,0 % in unserer Patientenkohorte. Dieses Risiko ist in etwa gleich bzw. leicht niedriger als jenes, das andere Gruppen ermittelt haben [14, 17, 56, 66]. Vordergründig betrachtet handelt es sich angesichts der Größenordnung und im Vergleich zu gängigen Risiken von intrakraniellen Operationen um ein signifikantes Risiko und eine vergleichsweise hohe eingriffsbedingte Morbidität. Wenn man die Ergebnisse betrachtet, muss man sich allerdings das hohe Re – Blutungsrisiko im Spontanverlauf von 85,0 % mit dem assoziierten Risiko einer weiteren potentiell schwerwiegenden neurologischen Verschlechterung vor Augen halten [41, 68]. Unter diesem Aspekt relativiert sich die durch die Operation bedingte Morbidität erheblich. Ferner muss betont werden, dass es sich in unserer Studie nur um Patienten handelte, welche bereits eine symptomatische Blutung erlitten hatten. Dies führt mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine bereits vor der Operation vorliegende strukturelle Schädigung zu einer erhöhten Vulnerabilität des umgebenen Hirnparenchyms. Zudem konnten wir auch in unserer Serie das bekannte hohe Re – Blutungsrisiko bei Hirnstammkavernomen verifizieren; beide Patienten (Pat. IDs: 23a und 23b, 24a und 24b), bei welchen initial nur eine inkomplette Resektion durchgeführt wurde, erlitten neuerliche symptomatische Blutungen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums. Des Weiteren befanden sich auch zwei Patienten (Pat. IDs: 11 und 35) in unserer Studienpopulation, welche bereits zuvor inkomplett operiert worden waren, wobei eine Operation extern

und die andere Jahre vor Beginn des aktuellen Einschlusszeitraumes erfolgt waren. Eine Studie bezifferte das Risiko, eine Nachblutung aus einem inkomplett resezierten Hirnstammkavernom zu erleiden, mit 43,0 % [66]. Ferner erlitt eine Patientin (Pat. ID: 26a, 26b und 26c), welche multiple Hirnstammkavernome aufwies, aus allen drei vorliegenden Kavernomen eine symptomatische Blutung über den Studienverlauf. Abschließend kann anhand der aktuell vorliegenden Datenlage geschlussfolgert werden, dass obwohl die mikrochirurgische Resektion eines symptomatischen Hirnstammkavernoms mit einem relevanten therapie – assoziierten Risiko (~ 20,0 %) vergesellschaftet ist, dieses im Vergleich mit dem Spontanverlauf (Re – Blutungsrisiko bis 85,0 %) allerdings als geringer angesehen werden sollte.

Ein weiteres Anliegen dieser Studie war es, prognostische Faktoren für den Spontanverlauf und das postoperative Outcome von Patienten mit Hirnstammkavernomen zu identifizieren. Dies könnte zu einer besseren präoperativen Beratung und Patientenauswahl führen und möglicherweise das perioperative Management beeinflussen. Obwohl, wie im Detail dargestellt, eine ausgiebige statistische Analyse erfolgte, konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den gewählten klinischen und radiomorphologischen Parametern gefunden werden. Allerdings wurden unsere Ergebnisse dahingehend bestätigt, als dass bereits andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen der Größe oder der genauen Lokalisation der Kavernome und dem Patienten – Outcome feststellen konnten [14, 41]. Ferner sahen wir keinen

Zusammenhang zwischen der Lokalisation sowie dem daraus resultierendem chirurgischen Zugang und den neurologischen Ergebnissen bzw. der operationsbedingten Morbidität. Wir verwendeten standardisierte Zugänge, wie in den Methoden aufgelistet, basierend auf der genauen Lage der Kavernome im Hirnstamm anhand der präoperativ durchgeführten MRT – Bildgebung. Laterale Zugänge, retromastoidal und subtemporal, wurden für pontine bzw. mesencephale Läsionen und median suboccipitale bzw. trans – cerebellomedulläre für Kavernome im Bereich des 4. Ventrikel angewandt. Bei Letzteren wurde eine Spaltung des kaudalen Anteils des Kleinhirnwurmes durchgeführt, was in der Regel kein relevantes zusätzliches zugangsbedingtes Trauma darstellt. Falls es durch die Operation zu einem neuen Hirnnervendefizit kam, war dies nicht durch eine Schädigung des Nervens im peripheren Verlauf bedingt, sondern durch eine Reaktion des umgebenden Hirnparenchyms (z.B.: des Colliculus facialis) im Bereich des posthämorrhagischen Kavernoms im Rahmen oder nachfolgend der Resektion. Basierend auf unseren Beobachtungen kann geschlussfolgert werden, dass der jeweils gewählte operative Zugang keinen wesentlichen Einfluss auf die OP – assoziierte Morbidität hatte und somit die jeweils gewählten Zugänge als sicher angesehen werden können.

Obwohl wir in der statistischen Auswertung keinen Zusammenhang zwischen dem Operationszeitpunkt und dem neurologischen Outcome unserer Patienten fanden, schließen wir uns entsprechend der klinischen Erfahrung anderen Gruppen an, dass der optimale Operationszeitpunkt etwa drei bis vier Wochen

nach dem initialen Blutungsereignis liegt [41, 46, 69 – 72]. Die Durchführung der Operation während der subakuten Phase hat folgende Vorteile: Es ist bereits eine Organisation des Hämatoms zu verzeichnen, daneben befindet sich das umgebende Ödem üblicherweise bereits in Rückbildung. Zudem sollte bis zu diesem Zeitpunkt noch keine perilaesionale Gliose – Bildung eingesetzt haben, welche die Resektion zusätzlich erschweren kann. Allerdings, sollte es zwischenzeitlich zu einer progredienten Verschlechterung des Patienten kommen oder ein relevanter Masseneffekt durch die Blutung bestehen, ist die operative Resektion selbstverständlich vorzuziehen.

5. Schlussfolgerungen

Basierend auf unseren Studienergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass eine Kompletresektion eines symptomatischen Hirnstammkavernoms mit einem relativ niedrigen Risiko einer Langzeit – Morbidität sowie einem moderaten Risiko der Entwicklung eines postoperativ neuen und permanenten neurologischen Defizits (~ 20 %) durchgeführt werden kann. Das bekanntermaßen hohe Blutungsrisiko von Hirnstammkavernomen bestätigte sich abermals, einerseits für Hirnstammkavernome im Allgemeinen und andererseits für Reste nach zuvor durchgeführten partiellen Resektionen.

Ferner zeigte unsere Serie, dass für die betroffenen Patienten eine exzellente Chance besteht, auch postoperativ ein unabhängiges selbständiges Leben in Bezug auf die „Activities of daily living“ – Funktionen zu erreichen. Diese Operationsergebnisse sind durch die Kombination der Anwendung von modernen mikrochirurgischen Techniken inklusive präoperativer Bildgebung (z.B.: 3D – CISS Sequenzen) und der daraus resultierenden OP – Planung zu erreichen. Anhand unserer Daten zeigt sich zudem, dass die ersten Monate nach der Operation richtungsweisend für den weiteren postoperativen Verlauf bezogen auf das neurologische Outcome waren und zudem sekundäre Verschlechterungen, ausgenommen aufgrund neuerlicher Blutungsereignisse, ein seltenes Phänomen zu sein scheinen.

Aufgrund dieser Daten sehen wir die Empfehlung zur Resektion von symptomatischen Hirnstammkavernomen gegeben, sofern diese für chirurgische Eingriffe zugänglich sind.

6. Zusammenfassung

Symptomatische Kavernome des Hirnstammes sind mit einem erheblichen Blutungsrisiko und daraus resultierender Morbidität vergesellschaftet. Diese Studie beinhaltet eine detaillierte neurologische als auch radiologische Aufarbeitung von Patienten, welche allesamt ein symptomatisches Blutungsereignis erlitten hatten und sich einer mikrochirurgischen Resektion unterzogen. Alle Patienten dieser Studie wurden sowohl prä – als auch postoperativ neurologisch und radiologisch evaluiert und es erfolgte eine Bewertung anhand der Kurzform der „Scandinavian Stroke Scale“. Ferner wurden, unter der Zielsetzung mögliche klinische sowie radiologische prognostische Faktoren zu identifizieren, multiple uni – als auch multivariate Analysen durchgeführt.

Die Studienpopulation bestand aus 35 Patienten, wobei das mittlere Alter bei Operation bei 39.3 ± 13.0 Jahren lag und insgesamt 37 verschiedene Hirnstammkavernome zwischen den Jahren 2002 und 2011 reseziert wurden. Die mediane klinische Nachbeobachtungszeit lag bei 44,0 Monaten, von acht bis 116 Monate reichend. In den postoperativ angefertigten MRT – Aufnahmen konnte schlussendlich eine Komplettresektion bei allen Patienten dokumentiert werden. Die postoperative neurologische Auswertung zeigte am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes folgende Ergebnisse: 5/35 Patienten zeigten eine vollständige Rückbildung der präoperativ bestandenen Defizite, für 14/35

Patienten konnte eine Besserung dokumentiert werden und 9/35 Patienten wurden als unveränderten hinsichtlich ihres Zustandes gewertet. Bei 7/35 Patienten kam es zum Auftreten eines postoperativ neuen und permanenten neurologischen Defizites. Die jeweiligen prä – und postoperativen „Scandinavian Stroke Scale“ – Ergebnisse lagen bei $11,0 \pm 2,4$ bzw. $11,4 \pm 2,2$ Punkten, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied erhoben werden konnte ($p = 0,55$). Ferner konnte für keinen der analysierten klinischen als auch radiologischen Faktoren ein signifikanter prognostischer Einfluss auf den postoperativen Verlauf nachgewiesen werden.

Im Gesamtergebnis ergab die vorliegende Studie, eine effektive Methode der Behandlung von symptomatischen Hirnstammkavernomen darstellt, welche drohende weitere Blutungsereignisse mit damit verbundener neurologischer Verschlechterung verhindern kann und mit einem insgesamt moderaten behandlungsassoziierten Risiko ($\sim 20,0\%$) bei gutem funktionellen Outcome assoziiert ist. Ferner zeigten unsere Langzeitergebnisse, dass eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik, sowohl präoperativ bestandener Defizite als auch postoperativ neu entstandener Defizite betreffend, möglich ist. Zudem konnte demonstriert werden, dass der postoperative neurologische Verlauf hauptsächlich innerhalb der ersten sechs Monate nach Operation determiniert wird, allerdings sind auch spätere Besserungen durchaus möglich. Ein hoher Prozentsatz unserer Patienten erreichte im langfristigen postoperativen Verlauf ein sehr gutes Ergebnis im Hinblick auf deren Alltagsfähigkeiten. Aufgrund

unserer Erfahrungen empfehlen wir die Resektion von symptomatischen Hirnstammkavernomen für Patienten, bei welchen diese chirurgisch zugänglich sind.

8. Abkürzungen (alphabetisch geordnet)

3D – CISS = Three – dimensional constructive interference in steady – state

AOVM = Angiographically Occult Vascular Malformation

CN II – XII = entsprechende Hirnnerven

CT = Computertomographie

DSA = Digitale Subtraktionsangiographie

DVA = Developmental venous anomaly

L = links

MRT = Magnetresonanztomographie

n.a. = unzureichende Daten

R = rechts

SSS = Scandinavian Stroke Scale

9. Literaturverzeichnis

1. Maraire JN, Awad IA.

Intracranial cavernous malformations: lesions behaviour and management strategies.

Neurosurgery. 1995 Oct; 37(4) 591 – 605.

2. McCormick WF.

The pathology of vascular (“arteriovenous”) malformations.

J Neurosurgery. 1966 Apr; 24(4) 807 – 16.

3. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA.

A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations.

Neurosurgery. 1999 Jan; 44(1): 41 – 6.

4. Wurm G, Schnizer M, Fellner FA.

Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical considerations.

Neurosurgery. 2005 Jul; 57(1 Suppl): 42 – 58.

5. Campeau NG, Jane JJ.

De novo development of a lesion with the appearance of a cavernous malformation adjacent to an existing developmental venous anomaly.

AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Jan; 26(1): 156 – 9.

6. Perrini P, Lanzino G.

The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations.

Neurosurg Focus. 2006 Jul 15; 21(1): e5.

7. Sharma A, Zipfel GJ, Hildebolt C, Derdeyn CP.

Hemodynamic effects of developmental venous anomalies with and without cavernous malformations.

AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Sep; 34(9): 1746 – 51.

8. Petersen TA, Morrison LA, Schrader RM, Hart BL.

Familial versus sporadic cavernous malformations: differences in developmental venous anomaly association and lesion phenotype.

AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Feb; 31(2): 377 – 82.

9. Kivelev J, Niemelä M, Hernesniema J.

Outcome after microsurgery in 14 patients with spinal cavernomas and review of the literature.

J Neurosurg Spine. 2010 Oct; 13(4): 524 – 34.

10. McCormick WF, Hardman JM, Boulter TR.

Vascular malformations (“angiomas”) of the brain. With special reference to those occurring in the posterior fossa.

J Neurosurg. 1968 Mar; 28(3): 241 – 51.

11. McCormick WF, Nofzinger JD.

“Cryptic” vascular malformations of the central nervous system.

J Neurosurg. 1966 May; 24(5): 865 – 75.

12. Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Elster AD, Craven TE

An analysis of the natural history of cavernous angiomas.

J Neurosurg. 1991 Nov; 75(5): 702 – 8.

13. Robinson JR, Awad IA, Little JR.

Natural history of the cavernous angioma.

J Neurosurg. 1991 Nov; 75(5): 709 – 14.

14.Bruneau M, Bijenga P, Reverdin A, Riliet B, Regli L, Villemure JG,
Porchet F, de Tribolet N.

Early surgery for brainstem cavernomas.

Acta Neurochir (Wien). 2006 Apr; 148(4): 405 – 14.

15.Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer
BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G.

The natural history of familial cavernous malformations: results of an
ongoing study.

J Neurosurg. 1994 Mar; 80(3): 422 – 30.

16.Bernotas G, Rastenyte D, Deltuva V, Matukevicious A, Jaskeviciene V,
Tamasauskas A.

Cavernous angiomas: an uncontrolled clinical study of 87 surgically
treated patients.

Medicine (Kaunas). 2009; 45(1): 21 – 8.

17.Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF.

Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: a single – center case series of 300 surgically treated patients.

Neurosurgery. 2011 Feb; 68(2): 403 – 14.

18.Sürücü O, Sure U, Gaetzner S, Stahl S, Benes L, Bertalanffy H, Felbor U.

Clinical impact of CCM mutation detection in familial cavernous angioma.

Child Nerv Syst. 2006 Nov; 22(11): 1461 – 4.

19.Bicknell JM.

Familial cavernous angioma of the brain stem dominantly inherited in Hispanics.

Neurosurgery. 1989 Jan; 24(1): 102 – 5.

20. Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irthum B, Jacquet G, Lonjon M, Moreau JJ, Neau JP, Parker F, Tremoulet M, Tournier – Lasserre E. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. Am J Hum Genet. 2005 Jan; 76(1): 42 – 51.

21. Laberge – le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecillon M, Marechal E, Joutel A, Bach JF, Tournier – Lasserre E. Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. Nat Genet. 1999 Oct; 23(2): 189 – 93.

22. Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM, Huang E, Zawistowski JS, Stoffer T, Verlaan D, Balogun F, Hughes L, Leedom TP, Plummer NW, Cannella M, Maglione V, Squitieri F, Johnson EW, Rouleau GA, Ptacek L, Marchuk DA. Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine – binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. Am J Hum Genet. 2003 Dec; 73(6): 1459 – 64.

23. Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, Ottenbacher M, Sorlie M, Leedom TP, Cannella M, Maglione V, Ptacek L, Johnson EW, Marchuk DA.
Low frequency of PDCD10 mutations in a panel of CCM3 probands:
potential for a fourth CCM locus.
Hum Mutat. 2006 Jan; 27(1): 118.
24. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier – Lasserre E.
Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic feature in 57
French families. Société Française de Neurochirurgie.
Lancet. 1998 Dec 12; 352(9144): 1892 – 7.
25. Sürücü O, Sure U, Gaetzner S, Stahl S, Benes L, Bertalanffy H, Felbor U.
Clinical impact of CCM mutation detection in familial cavernous
angiomas.
Childs Nerv Syst. 2006 Nov; 22(11): 1461 – 4.
26. Cavé-Riant F, Denier C, Labauge P, Cécillon M, Maciazek J, Joutel A,
Laberge – Le, Couteulx S, Tournier – Lasserre E.
Spectrum and expression analysis of KRIT1 mutations in 121 consecutive
and unrelated patients with Cerebral Cavernous Malformations.
Eur J Hum Genet. 2002 Nov; 10(11): 733 – 40.

27. Denier C, Goutagny S, Labuague P, Krivosic V, Arnoult M, Cousin A, Benabid AL, Comoy J, Frerbeau P, Gilbert B, Houtteville JP, Jan M, Lapierre F, Loiseau H, Menei P, Mercier P, Moreau JJ, Nivelon – Chevallier A, Parker F, Redondo AM, Scarabin JM, Tremoulet M, Zerah M, Maciazek J, Tournier – Lasserre E. Société Française de Neurochirurgie.

Mutations within the MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations.

Am J Hum Genet. 2004 Feb; 74(2): 326 – 37.

28. Guclu B, Ozturk AK, Pricola KL, Bilguyar K, O’Roak BJ, Gunel M.

Mutations in apoptosis – related gene, PDCD10, cause cerebral cavernous malformation 3.

Neurosurgery. 2005 Nov; 57(5): 1008 – 13.

29. Verlaan DJ, Davenport WJ, Stefan H, Sure U, Siegel AM, Rouleau GA.

Cerebral cavernous malformations: mutations in Krit1.

Neurology. 2002 Mar 26; 58(6): 853 – 7.

30. Verlaan DJ, Laurent SB, Rochefort DL, Liquori CL, Marchuk DA, Siegel AM, Rouleau GA.

CCM2 mutations account for 13% of cases in a large collection of kindreds with hereditary cavernous malformations.

Ann Neurol. 2004 May; 55(5): 757 – 8.

31. Verlaan DJ, Laurent SB, Sure U, Bertalanffy H, Andermann E, Andermann F, Rouleau GA, Siegel AM.

CCM1 mutation screen of sporadic cases with cerebral cavernous malformations.

Neurology. 2004 Apr 13; 62(7): 1213 – 5.

32. Verlaan DJ, Roussel J, Laurent SB, Elger CE, Siegel AM, Rouleau GA.

CCM3 mutations are uncommon in cerebral cavernous malformations.

Neurology. 2005 Dec 27; 65(12): 1982 – 3.

33. Hilder TL, Malone MH, Bencharit S, Colicelli J, Haystead TA, Johnson GL, Wu CC.

Proteomic identification of the cerebral cavernous malformation signaling complex.

J Proteome Res. 2007 Nov; 6(11): 4343 – 55.

34. Zhang J, Rigamonti D, Dietz HC, Clatterbuck RE.

Interaction between krit1 and malcavernin: implications for the pathogenesis of cerebral cavernous malformations.

Neurosurgery. 2007 Feb; 60(2): 353 – 9.

35. Glading A, Han J, Stockton RA, Ginsberg MH.

KRIT-1/CCM1 is a Rap1 effector that regulates endothelial cell cell junctions.

J Cell Biol. 2007 Oct 22; 179(2): 247 – 54.

36. Wüstehube J, Bartol A, Liebler SS, Brütsch R, Zhu Y, Felbor U, Sure U, Augustin HG, Fischer A.

Cerebral cavernous malformation protein CCM1 inhibits sprouting angiogenesis by activating DELTA-NOTCH signaling.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 13; 107(28): 12640 – 5.

37. Ferroli P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CL, Broggi G.

Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients.

Neurosurgery. 2005 Jun; 56(6): 1203 – 12.

38. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR.

Brainstem cavernous malformations.

Neurosurgery. 2009 May; 64(5): E805 – 18.

39. Bertalanffy H, Kühn G, Scheremet R, Seeger W.

Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas.

Neurol Med Chir (Tokyo). 1992 Aug; 32(9): 659 – 66.

40. Ferroli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G.

Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy.

Neurol Sci. 2006 Feb; 26(6): 390 – 4.

41. Wang CC1, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL.

Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases.

Surg Neurol. 2003 Jun; 59(6): 444 – 54.

42. Huang AP, Chen JS, Yang CC, Wang KC, Yang SH, Lai DM, Tu YK.
Brain stem cavernous malformations.
J Clin Neurosci. 2010 Jan; 17(1): 74 – 9.
43. Lobato RD, Perez C, Rivas JJ, Cordobes F.
Clinical, radiological, and pathological spectrum of angiographically
occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and
review of the literature.
J Neurosurg. 1988 Apr; 68(4): 518 – 31.
44. Rigamonti D, Spetzler RF, Drayer BP, Bojanowski WM, Hodak J,
Rigamonti KH, Plenge K, Powers M, Rekate H.
Appearance of venous malformations on magnetic resonance imaging.
J Neurosurg. 1988 Oct; 69(4): 535 – 9.
45. Dillon WP.
Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis,
pathophysiology, and treatment.
AJNR Am J Neuroradiol. 1997 Nov – Dec; 18(10): 1839 – 46.

46. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U.

Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients.

Neurosurg Rev. 2002 Mar; 25(1 – 2): 1 – 53.

47. Dammann P, Wrede KH, Maderwald S, El Hindy N, Mueller O, Chen B,

Zhu Y, Hütter BO, Ladd ME, Schlamann M, Sandalcioglu IE, Sure U.

The venous angioarchitecture of sporadic cerebral cavernous malformations: a susceptibility weighted imaging study at 7 T MRI.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Feb; 84(2): 194 – 200.

48. Zausinger S, Yousry I, Brueckmann H, Schmid-Elsaesser R, Tonn JC.

Cavernous malformations of the brainstem: three – dimensional – constructive interference in steady – state magnetic resonance imaging for improvement of surgical approach and clinical results.

Neurosurgery. 2006 Feb; 58(2): 322 – 30.

49.Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Fukuta T.

MR cisternography of the cerebellopontine angle: comparison of three-dimensional fast asymmetrical spin-echo and three-dimensional constructive interference in the steady-state sequences.

AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Jun – Jul; 22(6): 1179 – 85.

50.Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH.

Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron.

Neurosurgery. 1998 Jun; 42(6): 1229 – 36.

51.Chang SD, Levy RP, Adler JR Jr, Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg

GK.

Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: 14-year experience.

Neurosurgery. 1998 Aug; 43(2): 213 – 20.

52.Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L.

Radiosurgery for cavernous malformations.

J Neurosurg. 1998 Feb; 88(2): 293 – 7.

53.Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR.

Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations.

J Neurosurg. 1995 Nov; 83(5): 825 – 31.

54.Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ.

Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations.

J Neurosurg. 2000 Dec; 93(6): 987 – 91.

55.Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM.

Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases.

Acta Neurochir (Wien). 1994; 130(1 – 4): 35 – 46.

56.Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC.

Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage.

J Neurosurg. 1997 Aug; 87(2): 190 – 7.

57.Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chiarego G.

Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations.

Neurosurgery. 1989 Jun; 24(6): 833 – 40.

58.Colombo F, Pozza F, Chiarego G, Casentini L, De Luca G, Francescon P.

Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update.

Neurosurgery. 1994 Jan; 34(1): 14 – 20.

59.Friedman WA, Bova FJ.

Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations.

J Neurosurg. 1992 Dec; 77(6): 832 – 41.

60.Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA,

Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ.

Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain.

J Neurosurg. 1991 Oct; 75(4): 512 – 24.

61.Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, Ammeling B, Nolte PN, Thron A.

Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization.

Neurology. 1992 Feb; 42(2): 289 – 98.

62.Korner-Bitensky N, Wood-Dauphinee S.

Barthel Index information elicited over the telephone. Is it reliable?

Am J Phys Med Rehabil. 1995 Jan-Feb;74(1):9-18.

63.Wade DT, Collin C.

The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability?

Int Disabil Stud. 1988; 10(2): 64 – 7.

64. Walch J, Tettenborn B, Weber J, Hundsberger T.

Radiation-induced cavernoma after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation in an adult patient suffering from acute myeloid leukaemia.

Case Rep Neurol. 2013 Apr 18; 5(1): 91 – 7.

65. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Vymazal J, Novotny J Jr.

Gamma knife radiosurgery of the brain stem cavernomas.

Minim Invasive Neurosurg. 2000 Dec; 43(4): 201 – 7.

66. Cenzato M, Stefini R, Ambrosi C, Giovanelli M.

Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management.

Acta Neurochir (Wien). 2008 Sep; 150(9): 879 – 86.

67. Dukatz T, Sarnthein J, Sitter H, Bozinov O, Benes L, Sure U, Bertalanffy H.

Quality of life after brainstem cavernoma surgery in 71 patients.

Neurosurgery. 2011 Sep; 69(3): 689 – 95.

68. Tung H, Giannotta SL, Chandrasoma PT, Zee CS.

Recurrent intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations.

J Neurosurg. 1990 Aug; 73(2): 174 – 80.

69. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W, Röckelein G, Kömpf D, Ruprecht KW.

Surgical removal of pontomesencephalic cavernous hemangiomas.

Neurosurgery. 1990 Mar; 26(3): 449 – 56.

70. Fahlbusch R, Strauss C.

Surgical significance of cavernous hemangioma of the brain stem.

Zentralbl Neurochir. 1991; 52(1): 25 – 32.

71. Fahlbusch R, Strauss C, Huk W.

Pontine-mesencephalic cavernomas: indications for surgery and operative results.

Acta Neurochir Suppl (Wien). 1991; 53: 37 – 41.

72.Mathiesen T, Edner G, Kihlström L.

Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series.

J Neurosurg. 2003 Jul; 99(1): 31 – 7.

10. Publikation

Die im Rahmen der Doktorarbeit erhobenen Daten wurden unter dem Titel „Symptomatic cavernous malformations of the brainstem: functional outcome after microsurgical resection“ im Journal of Neurology publiziert: J Neurol. 2013 Nov; 260(11): 2815 – 2822.

Zudem erfolgte eine Präsentation der Resultate während der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2011 in Hamburg.

11. Danksagung

Zu allererst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Zausinger bedanken, welcher mir als Doktorvater zur Seite stand und mir seine Unterstützung während der gesamten Arbeit zukommen ließ.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jörg – Christian Tonn bedanken, welcher es mir ermöglichte, eine Ausbildung an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München zu beginnen, in deren Rahmen auch dieses wissenschaftliche Projekt entstand.

Ein besonderer Dank gebührt auch Herrn Dr. med. Andreas Grillhösl, welcher die neuroradiologischen Auswertungen durchführte und auch nach Verlassen des Klinikums Großhaderns immer für Fragen zur Verfügung stand, sowie meiner Kollegin Frau Dr. med. Bogdana Suchorska, die sich für die statistischen Analysen verantwortlich zeigte.

Zuletzt geht mein Dank an meine Eltern, welche mich stets während meiner gesamten universitären Ausbildung unterstützten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Eidesstattliche Versicherung

Schwartz, Christoph

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Symptomatische Hirnstammkavernome: Funktionelle Ergebnisse nach mikrochirurgischer Resektion

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.06.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand