

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Westphal
Doktorvater: PD Dr. med. Jan Regelsberger

Hirnstammkavernome – Blutungsrisiko und klinischer Verlauf von 50 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Sanaz Mazaheri
geboren in Teheran, Iran

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

26.08.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. Jan Regelsberger

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. U. Kehler

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

PD Dr. C. Hagel

INHALTSVERZEICHNIS

I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG.....	3
II. EINLEITUNG.....	4
1. Kavernome.....	4
1.1. Definition.....	4
1.2. Lokalisation und Epidemiologie der Kavernome	7
1.3. Ätiologie und Pathogenese der Kavernome.....	8
1.3.1. Ätiologie und Prävalenz	8
1.3.2. Blutungsformen und Blutungsrisiko.....	10
2. Hirnstammkavernome.....	12
2.1. Klinische Symptomatik der Hirnstammkavernome.....	12
2.2. Diagnostik	12
2.3. Therapie.....	14
2.3.1. Mikrochirurgie	14
2.3.2. Stereotaktische Radiochirurgie	17
III. MATERIAL UND METHODEN.....	19
1. Patienten und Datengewinnung.....	19
2. Datenbearbeitung.....	19
IV. ERGEBNIS.....	27
1. Gesamtes Patientenkollektiv.....	27
1.1. Alter und Geschlecht.....	27
1.2. Lokalisation und Größe der Läsionen	28
1.3. Blutungen und Blutungsraten.....	29
1.4. Symptomatik	34
2. Klinische Daten der operierten Patienten	36
2.1. Alter und Geschlecht.....	36
2.2. Lokalisation und Größe der operierten Kavernome.....	37
2.3. Blutungen und Blutungsraten.....	38

2.4.	Symptomatik	40
2.4.1.	Vergleich präoperativer und postoperativer Symptomatik.....	40
2.4.2.	Rankin-Skala.....	43
2.4.3.	Einflüsse auf das klinische Ergebnis.....	47
2.4.4.	Operative Zugänge und ihre Korrelation zum klinischen Ergebnis.....	52
2.5.	Restkavernome und de novo-Kavernome.....	53
2.6.	Komplikationen	54
3.	Klinische Daten der nicht operierten Patienten.....	55
V.	DISKUSSION	58
1.	Kritische Betrachtung dieser Studie	58
2.	Gesamtes Patientenkollektiv.....	60
3.	Operierte Patienten	62
3.1.	Blutungen und Blutungsraten.....	62
3.2.	Restkavernome und DVAs.....	65
3.3.	Postoperatives klinisches Ergebnis.....	66
3.4.	Einflüsse auf das klinische Ergebnis.....	67
3.5.	Zugänge.....	70
3.6.	Komplikationen	70
4.	Gruppe nicht operierter Patienten	73
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	74
VII.	ANHANG	75
1.	Tabelle 10 Gesamtes Kollektiv aus 50 Patienten mit einem Hirnstammkavernom	75
2.	Abkürzungsverzeichnis	76
3.	Patientenfragebogen.....	78
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	83
IX.	DANKSAGUNG	88
X.	LEBENS LAUF	89
XI.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	89

I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

1854 wurde erstmalig ein Kavernom oder auch kavernöses Hämangiom durch den deutschen Anatom Hubert von Luschka beschrieben (Bertalanffy et al. 2002, Siegel et al. 2005). Kavernome werden als venöse Gefäß-Neubildung mit niedriger Durchflussgeschwindigkeit charakterisiert und sind am häufigsten im Gehirn lokalisiert (Ahlhelm et al. 2007). Kavernome des Hirnstammes sind als eigene Entität aufzufassen, da sie verglichen mit Kavernomen in anderen Gehirnregionen nicht nur wesentlich häufiger vorkommen, sondern auch vermehrt zu Blutungen neigen, welche meist mit einer schwerwiegenden neurologischen Symptomatik einhergehen (Robinson et al. 1993a, Maraire und Awad 1995, Porter et al. 1999). Aufgrund der anatomischen Lage im Hirnstamm ist eine chirurgische Behandlung mit einem nicht unerheblichen Risiko assoziiert. Die ersten neurochirurgischen Resektionen von Hirnstammkavernomen wurden von dem amerikanischen Neurochirurgen Walter Edward Dandy 1928 durchgeführt (Porter et al. 1999), jedoch war die Behandlung unter der noch wenig entwickelten Technik mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Folglich wurden neurochirurgische Eingriffe am Hirnstamm bis 1965 nicht häufig durchgeführt. Mit Einführung neuer bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie und Magnetresonanztomographie, mikrochirurgischer Operationsverfahren sowie intraoperativer Bildgebungen, hat sich sowohl die Diagnose als auch die Therapie von Hirnstammkavernomen in den letzten 30 Jahren in der klinischen Praxis etabliert (Del Curling et al. 1991, Kondziolka et al. 1995b, Porter et al. 1997). Die neuen technischen Möglichkeiten benötigen eine Evaluierung der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung, um in Zukunft evidenzbasiert zu behandeln. In der vorliegenden Arbeit werden anhand einer retrospektiven Studie von 50 Patienten mit der Diagnose eines Hirnstammkavernoms die Blutungsrisiken sowie die Risiken und Nutzen eines neurochirurgischen Eingriffes untersucht.

II. EINLEITUNG

1. Kavernome

1.1. Definition

Zerebrale Gefäßanomalien werden basierend auf dem radiologischen und histologischen Erscheinungsbild eingeteilt in arterielle, arteriovenöse (AVM) und venöse Malformationen. Die Gruppe der venösen Malformationen wird nochmals unterteilt in entwicklungsbedingte Venenanomalien (aus dem Englischen: developmental venous anomalies = DVA), zerebrale Teleangiektasien und Kavernome.

Die DVAs werden synonym „venöse Malformationen“ oder „medulläre venöse Malformationen“ genannt. Die Bezeichnung „Malformation“ ist irreführend, da DVAs genau genommen eine Norm-Variante und keine echte Gefäßfehlbildung darstellen. Mit mehr als 60% sind sie die häufigste intrakranielle Venenanomalie, bestehend aus einem Geflecht dilatierter Venen. Sie konvergieren radiär in eine zentral gelegene, dilatierte Sammelvene und drainieren in das oberflächliche oder seltener in das tiefe venöse System des Gehirns. Im Gegensatz zu den Kavernomen findet sich normales Hirngewebe innerhalb des Venengeflechts (Zimmer et al. 2007). In ihrer Größe variieren sie zwischen einem und mehreren Zentimetern. DVAs sind weder alters- noch geschlechtsbezogen. Die Prävalenz der DVAs beträgt Autopsiestudien zufolge 2,5% (Ostertun und Solymosi 1993). Das Besondere ist ihre häufige Assoziation mit Kavernomen (Awad et al. 1993, Robinson et al. 1993a, Ciricillo et al. 1994, Maraire und Awad 1995, Perrini und Lanzino 2006). In der Literatur variieren die Angaben bezüglich des gemeinsamen Auftretens von DVAs und Kavernomen von 16,6% (Zimmerman et al. 1991) bis zu 100% (Porter et al. 1999). DVAs werden in 1,9% der Fälle symptomatisch und neigen zu spontanen Blutungen, wobei hierfür jedoch die kavernösen Anteile und nicht die DVAs selbst ursächlich sind (Awad et al. 1993). DVAs sind entgegen der Kavernome angiographisch darstellbar und bedürfen selbst keiner Therapie. Beim gemeinsamen Auftreten mit einem Kavernom muss die DVA bei einer operativen Resektion bewahrt werden, da sonst eine kongestive Ischämie droht (Rigamonti et al. 1988, Maraire und Awad 1995, Porter et al. 1999, Bertalanffy

et al. 2002, Ferroli et al. 2005, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Gross et al. 2012, Li et al. 2013). Von einigen Autoren wird die Meinung vertreten, dass DVAs durch ihre spezielle turbulente Hämodynamik und den undichten Bereichen der Kapillaren die Angiogenese stimulieren und dadurch die Bildung von Kavernomen begünstigen (Rigamonti et al. 1990, Awad et al. 1993, Ciricillo et al. 1994, Porter et al. 1997, Wurm et al. 2005).

Die zerebralen Teleangiektasien machen 16–20% aller intrakraniellen Gefäßmissbildungen aus. Sie bestehen aus multiplen, dünnwandigen und erweiterten Kapillaren. Wie auch die DVAs, weisen die zerebralen Teleangiektasien funktionell normales Hirngewebe auf. Des Weiteren zeigen sie histopathologisch keine gliotischen Veränderungen auf, auch fehlen Verkalkungen und Hämosiderin-Ablagerungen. In ihrer Größe variieren sie, sind mit mehreren Millimetern aber im Durchschnitt kleiner als DVAs und Kavernome. Die Prävalenz der zerebralen Teleangiektasien beträgt Autopsiestudien zufolge ungefähr 0,7% (Carter und Spetzler 1995). Teleangiektasien werden sehr selten symptomatisch und besitzen mit weniger als 1,5% das geringste Blutungsrisiko von allen zerebralen Gefäßanomalien (Gross et al. 2013). Bei pontiner Lage machen sie sich am häufigsten durch Schwindel, Gangstörung oder Hörminderung bemerkbar. Eine operative Therapie wird auch bei einer symptomatischen Teleangiektasie nicht empfohlen. Es wurden jedoch Fälle zerebraler Teleangiektasien beschrieben, aus denen sich ein Kavernom entwickelt hat (Awad et al. 1993, Lee et al. 1997).

Kavernome machen ca. 5–15% der vaskulären Malformationen des ZNS aus. Nach den DVAs (Rohde et al. 2007) sind sie somit die zweithäufigste venöse zerebrovaskuläre Malformation (Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002, Braga et al. 2006, Mindea et al. 2006). Synonym für Kavernome werden auch die Begriffe „Kavernöses Hämangiom“, „Kavernöses Angiom“ und „Kavernöse Malformation“ verwendet. Makroskopisch erscheinen sie dunkelrot bis livide als gut abgrenzbare, lobulierte, blutgefüllte Läsionen (Abbildung 1), die ein charakteristisches maulbeerartiges Erscheinungsbild aufweisen.

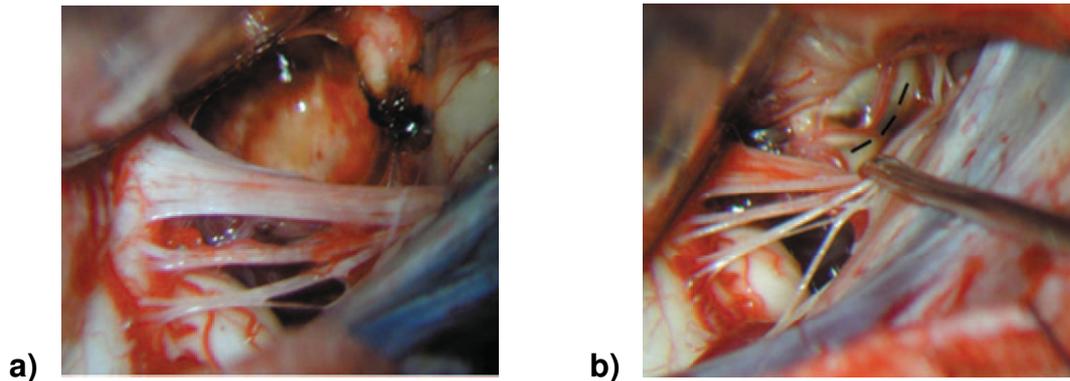


Abbildung 1 a) Kavernom vor der Resektion und b) Kavernom-Höhle nach der Resektion. Intraoperative Aufnahmen des gleichen Kavernoms, bei rechts suboccipitalem retrosigmoidalem Zugang. Die gestrichelte Linie deutet auf die pontine Inzision hin (aus Ferroli et al. 2005).

Histologisch stellen sich Kavernome als dünnwandige Räume dar, die mit einer einzelnen Endothelschicht ausgekleidet sind. Durch die Abwesenheit einer Kapsel, einer elastischen Membran oder einer Gefäßmuskulatur fehlt eine echte Umgrenzung der Läsion gegenüber dem umgebenden Hirnparenchym. Die einzelnen Kavernen werden entweder nur durch ihre Endothelien oder zusätzlich durch zwischengelagertes kollagenes Bindegewebe voneinander getrennt. Der fehlende Nachweis von Hirngewebe innerhalb dieser kavernösen Malformation ist das entscheidende Merkmal der Kavernome (Bertalanffy et al. 2002) (Abbildung 2).

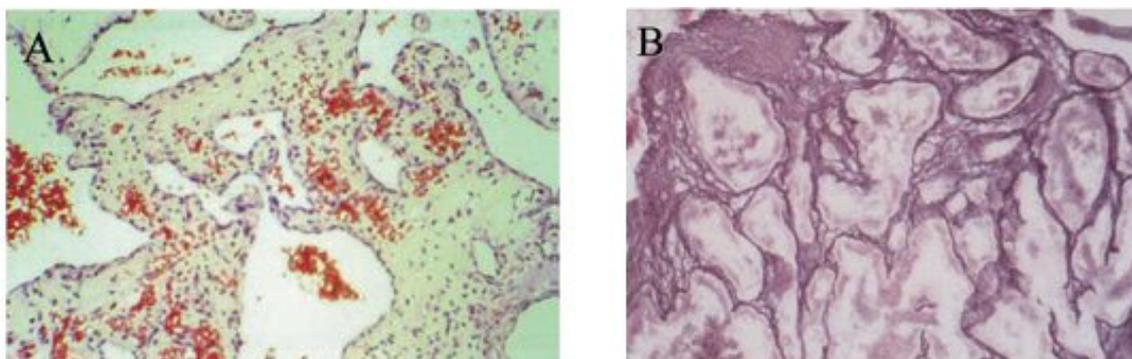


Abbildung 2 Histologische Aufnahmen zerebraler Kavernome ohne zwischengelagertes Hirngewebe. A) HE-Färbung bei 400-facher Vergrößerung, B) Retikulin-Färbung bei 250-facher Vergrößerung (aus Bertalanffy et al. 2002).

Obwohl es sich bei Kavernomen um venöse Gefäßanomalien im Niederdrucksystem handelt, neigen sie zu Blutungen. Radiologisch lassen sich DVAs, Teleangiektasien und Kavernome in MRT-Aufnahmen voneinander differenzieren (Abbildung 3).

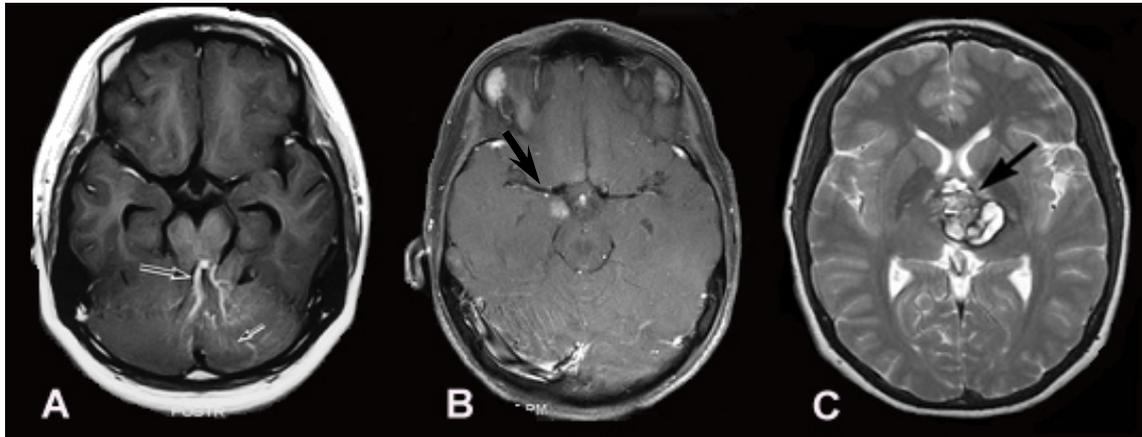


Abbildung 3 MRT von DVA, Teleangiektasie und Kavernom. A) DVA: Die mit Kontrastmittel angereicherte T 1 gewichtete MRT-Aufnahme zeigt das für die DVA typische Caput medusae, bestehend aus einer medullären Vene (schmaler Pfeil) sowie einer Sammelveine (langer Pfeil) im Bereich des Mittelhirns und den cerebellären Hemisphären, B) Teleangiektasie: T1-gewichtete MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelgabe zeigt eine Anreicherung in der rechten mesotemporalen Region und C) Kavernom: T2-gewichtete Aufnahme eines Kavernoms (Pfeil) mit einer linksseitig gelegenen DVA in der linken Thalamusregion (überarbeitete Bilder nach Abe et al. 2003 (A), Sayama et al. 2009 (B) und Abla et al. 2008 (C)).

1.2. Lokalisation und Epidemiologie der Kavernome

Bezüglich ihrer Lokalisation lassen zerebrale Kavernome eine klare Verteilungsstruktur erkennen. Sie finden sich am häufigsten supratentoriell, wo sie der Literatur nach in 60–84% der Fälle angegeben werden. In 16–40% der Fälle sind die Kavernome infratentoriell gelegen (Requena et al. 1991, Robinson et al. 1991, Maraire und Awad 1995, Porter et al. 1997, Moriarity et al. 1999, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002).

Hirnstammkavernome machen 9–35% aller intrakraniellen Kavernome aus (Fritschi et al. 1994, Kondziolka et al. 1995b, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001, Braga et al. 2006). Sie verdienen wegen ihrer tiefen Lage und der wichtigen nervalen Strukturen in dieser Region eine besondere Aufmerksamkeit. Ihre Prävalenz, basierend auf

Autopsie- sowie MRT-Daten, wird weltweit auf 0,1–0,9% geschätzt (Gunel et al. 1996, Braga et al. 2006, Denier et al. 2006, Maiuri et al. 2006, Mindea et al. 2006). Betrachtet man die Gesamtheit der infratentoriellen Kavernome, sind sie den Literaturangaben nach mit 35–62% der Fälle am häufigsten im Pons vertreten (Requena et al. 1991, Fritschi et al. 1994, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003) (Abbildung 4).

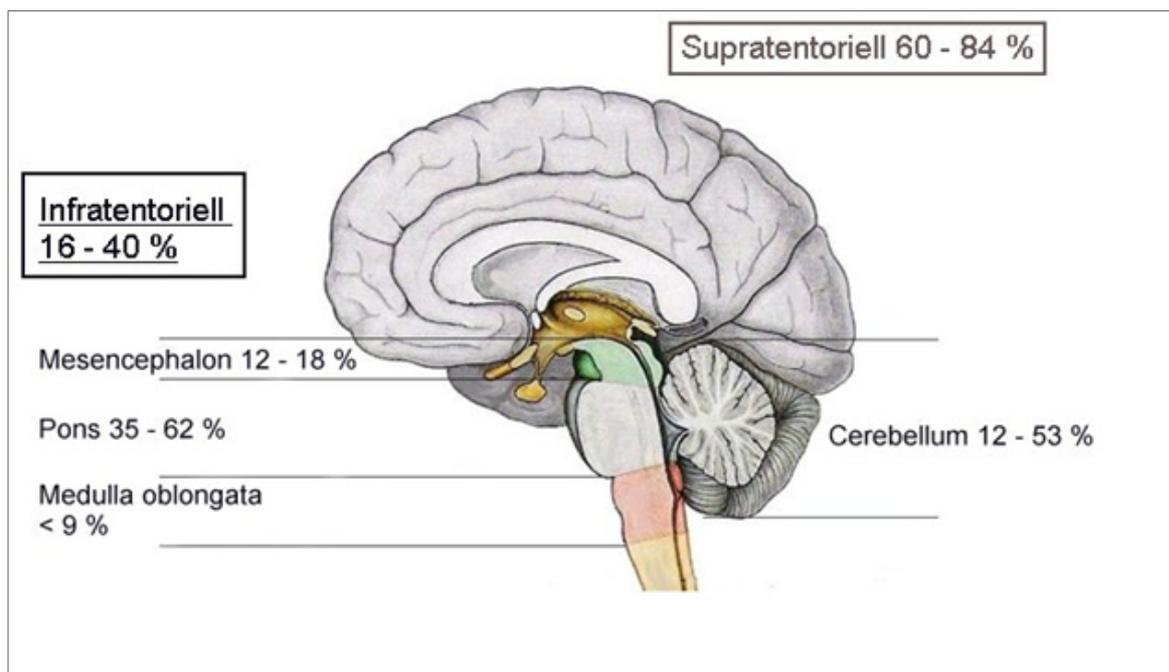


Abbildung 4 Verteilung der zerebralen Kavernome (Requena et al. 1991, Robinson et al. 1991, Fritschi et al. 1994, Kondziolka et al. 1995b, Maraire und Awad 1995, Gunel et al. 1996, Porter et al. 1997, Moriarity et al. 1999, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003, Braga et al. 2006, Denier et al. 2006, Maiuri et al. 2006, Mindea et al. 2006) (überarbeitete Abbildung nach Samii et al. 2001).

1.3. Ätiologie und Pathogenese der Kavernome

1.3.1. Ätiologie und Prävalenz

Die ätiologische Einteilung der zerebralen Kavernome erfolgt in eine familiäre und eine sporadische Form. Kavernome der familiären Form treten typischerweise multipel auf und weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine genetische Prädisposition hin (Zabramski et al. 1994). Diese Kavernome sind durch ein

progredientes klinisches Erscheinungsbild charakterisiert und neigen vermehrt in jüngeren Jahren des Patienten zu Blutungen (Del Curling et al. 1991, Houtteville 1997, Labauge et al. 1998). Das Durchschnittsalter der Patienten mit familiär bedingten Kavernomen liegt bei der Erstdiagnose ungefähr bei 35 Jahren, womit sie im Vergleich zu der sporadischen Form um circa zehn Jahre früher auftreten (Del Curling et al. 1991, Robinson et al. 1991, Zabramski et al. 1994). Die familiäre Form kommt vermehrt bei mexikanisch-amerikanischen Familien vor, bei welchen ihre Prävalenz mit nahezu 50% höher ist als bei anderen ethnischen Gruppen (Gunel et al. 1996, Denier et al. 2006).

Sporadisch auftretende Kavernome kommen deutlich häufiger vor als Kavernome der familiären Form. So werden 70% aller zerebralen Kavernome zu der sporadischen Form gezählt. In 75% der Fälle treten die Kavernome bei dieser Form solitär auf. Ein weiteres Merkmal ist die gleichzeitige Präsenz einer entwicklungsbedingten Venenanomalie (DVA). Im Hirnstamm sind die Kavernome in 8–100% der Fälle mit DVAs assoziiert (Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001).

Rigamonti et al. wiesen 1988 bei der familiär gehäuften Form einen autosomal dominanten Vererbungsmodus mit klinisch inkompletter Penetranz nach. Grundsätzlich beträgt bei einem autosomal-dominanten Erbgang die Wahrscheinlichkeit, die Veranlagung auf die Nachkommen zu vererben, 50%. Durch die inkomplette Penetranz sinkt die Wahrscheinlichkeit auf 30%, wobei die Symptome innerhalb einer Familie variabel sind. Ungefähr 60% der Mutationsträger erkranken tatsächlich (Rigamonti et al. 1988). Es konnten bisher drei Gen-Orte auf den chromosomalen Abschnitten 7q (CCM1), 7p (CCM2) und 3q (CCM3) bestimmt werden, welche mit dieser Erkrankung assoziiert sind. Als erstes wurde das CCM1-Gen, welches für die hereditäre Form verantwortlich ist, beschrieben. Ungefähr 40% Prozent der hereditären Kavernomträger weisen einen Defekt im CCM1 auf (Craig et al. 1998). Auch die Defekte auf dem CCM2- und CCM3-Gen wurden identifiziert. Bei ungefähr 20% der Individuen mit familiären Kavernomen findet sich der Gen-Defekt im CCM2 (Craig et al. 1998, Verlaan et al. 2004). Das CCM3-Gen (auch PDCD10, programmed cell death 10 gene, genannt) verursacht ca. 40% der hereditären Kavernome. Denier et al. beschreiben bei Kavernomen eine Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp. Sie fanden signifikant höhere Werte bei Patienten

in Familien mit einem Gen-Defekt im CCM3-Gen bezüglich der Prävalenz und der Blutungsneigung der Kavernome (Denier et al. 2006). Der Nachweis der Gen-Orte durch Kopplungsanalysen bei belasteten Familien ohne spanische Herkunft spricht für eine genetische Heterogenität, so dass die Gen-Defekte einzeln und unabhängig voneinander auftreten können, um die Entstehung eines Kavernoms zu begünstigen (Gunel et al. 1996, Craig et al. 1998, Labauge et al. 1998).

Es gibt sogenannte „de novo“-Kavernome, also eine Neubildung von Kavernomen, bei denen jedoch unklar ist, ob es sich hierbei um tatsächlich „neue“ Läsionen handelt, die sich nur der vorherigen bildgebenden Diagnostik entzogen hatten, oder ob tatsächlich eine echte pathologische Neubildung vorliegt (Maraire und Awad 1995). Bekannt sind echte Neubildungen von Kavernomen nach Radiotherapien (Detwiler et al. 1998, Amirjamshidi und Abbassioun 2000, Heckl et al. 2002, Jain et al. 2005). Insbesondere bei Kindern kann eine Bestrahlung des Gehirns mit einer Dosis von über 30Gy die Bildung von Kavernomen zur Folge haben (Detwiler et al. 1998, Heckl et al. 2002, Nimjee et al. 2006, Burn et al. 2007). Es wird vermutet, dass durch die Bestrahlung ischämische Läsionen hervorgerufen werden, die wiederum eine Aktivierung von Wachstumsfaktoren zur Folge haben. Unter dem Einfluss der Wachstumsfaktoren wie TGF β , PDGF, Tenascin und vor allem VEGF und TGF α (Viale et al. 2002) können Kavernome neu entstehen oder auch an Größe zunehmen. Demnach sind Kavernome als dynamische Läsionen mit aktivem Wachstumspotential aufzufassen.

Zusammenfassend ist von einer multifaktoriellen Genese bei der Entstehung, der Neubildung und dem Wachstum von Kavernomen auszugehen. Der genaue Mechanismus ist nicht geklärt und bleibt Gegenstand aktueller Forschungen.

1.3.2. Blutungsformen und Blutungsrisiko

Blutungen treten sowohl extraläsional (aus dem Kavernom in das umliegende Hirnparenchym) als auch intraläsional (innerhalb des Kavernoms) auf und führen beide zu einer Größenzunahme des Kavernoms. Auch die Kombination beider Varianten ist bekannt. Extraläsionale Blutungen treten bei Ruptur einer peripheren dünnen Kavernenwand auf. Sie scheinen aufgrund des langsamen Blutflusses und des niedrigen Blutdrucks der Läsion selbstlimitierend zu sein (Houtteville 1997). Die

Blutungen selbst wie auch die Resorption mit Ausbildung von Zysten (Pozzati et al. 1989) führen zu einer Größenzunahme der Läsion. Die Blutungen bestimmen damit maßgeblich die klinische Dynamik dieser Läsionen.

Das Risiko einer Kavernom-Blutung ist im Wesentlichen abhängig von vorausgegangenen Blutungen, dem Alter des Patienten und der Lokalisation des Kavernoms innerhalb des Gehirns. Vergleicht man Blutungsraten von Erwachsenen und Kindern, finden sich höhere Raten bei den Kindern. Dieses ist dadurch erklärt, dass das kumulative Risiko für eine Reblutungsrate bei Kindern natürlicherweise höher ist als bei Erwachsenen (Di Rocco et al. 1997).

Hinsichtlich der Lokalisation fanden Porter et al. (Porter et al. 1997) bei infratentoriellen Kavernomen eine deutlich höhere Blutungsrate im Vergleich zu den supratentoriellen Lokalisationen. Während das allgemeine Blutungsrisiko supratentorieller Kavernome mit einer jährlichen Blutungsrate von 0,5% und einer Reblutungsrate von 5% angegeben wird (Del Curling et al. 1991, Robinson et al. 1991), sind Kavernome des Hirnstamms mit einer jährlichen Blutungsrate von bis zu 6% pro Patient assoziiert. Auch ihre jährliche Reblutungsrate liegt mit 21–61% pro Patient deutlich höher (Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Ablal et al. 2011, Li et al. 2013).

In zwei Studien mit prospektivem Design wurde die jährliche prospektive Blutungsrate von Hirnstammkavernomen berechnet und mit 2,4% (Kondziolka et al. 1995b) und 10,6% (Porter et al. 1997) pro Patient angegeben. Hier erfolgte die Berechnung der Blutungsrate in Abhängigkeit der gesamten Blutungsepisoden, welche in einer bestimmten prospektiven Beobachtungszeit (nach der ersten Blutung) auftraten. Hierfür wurden operierte Patienten bis zum Zeitpunkt der Operation und nicht operierte Patienten bis zur letzten Untersuchung beobachtet. Dies steht im Gegensatz zur Berechnung der retrospektiven Blutungsrate, bei der generell davon ausgegangen wird, dass das Kavernom seit der Geburt präsent war. Die Berechnung der retrospektiven Blutungsrate hängt somit von den gesamten Blutungsepisoden in der Anamnese und dem Lebensalter, die der Patient zum Zeitpunkt seiner letzten Blutung hat, ab.

2. Hirnstammkavernome

2.1. Klinische Symptomatik der Hirnstammkavernome

Kavernome können über viele Jahre klein und asymptomatisch bleiben oder aber durch Blutungen und einem lokalen Massen-Effekt, abhängig von ihrer Lokalisation, Symptome auslösen. Die Blutungen aus Kavernomen sind im Gegensatz zu Blutungen aus arteriell durchflossenen Malformationen (Aneurysmen und arteriovenöse Angiome) selten unmittelbar lebensbedrohlich. Das klinische Bild entwickelt sich bei Hirnstammkavernomen meist akut, wobei sich die neurologischen Defizite durch die Resorption der Blutung zurückbilden können oder aber einen progressiven Verlauf annehmen und mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen (Fritschi et al. 1994). Zweitblutungen präsentieren sich Literaturangaben zufolge mit deutlich ausgeprägteren Symptomen als zuvor (Kupersmith et al. 2001, Samii et al. 2001, Ferroli et al. 2005, Li und Zhong 2007). Die typischen neurologischen Defizite der Hirnstammkavernome werden durch die enge Nachbarschaft zum funktionellen Parenchym mit den dicht anliegenden Bahnen und Nuclei und deren Verdrängung verursacht (Del Curling et al. 1991, Robinson et al. 1991, Zimmerman et al. 1991, Bertalanffy et al. 2002). So kann im Hirnstamm bereits eine kleine Blutung zu einer schwerwiegenden Symptomatik führen (Fritschi et al. 1994). Häufig sind die Defizite von unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet (Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999).

2.2. Diagnostik

Die zerebralen Kavernome sind angiographisch in der Regel nicht nachweisbar und wurden daher Mitte der fünfziger Jahre als kryptische bzw. okkulte Malformationen bezeichnet (Maraire und Awad 1995). Aus diesem Grund war vor der Einführung der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie die Diagnose „zerebrales Kavernom“ eine Seltenheit. Vor allem seit der Einführung der MRT in 1980er Jahren werden Kavernome vermehrt diagnostiziert (Del Curling et al. 1991, Kondziolka et al. 1995b, Porter et al. 1997). Die Computertomographie ergibt für das Kavernom relativ einheitliche, aber keineswegs spezifische Befunde. Auf

Nativaufnahmen ist das zerebrale Kavernom in der Computertomographie meist als schollige, noduläre und heterogene Hyperdensität vom umgebenden Hirnparenchym abzugrenzen (Requena et al. 1991, Ahlhelm et al. 2007) (Abbildung 5 (a)).

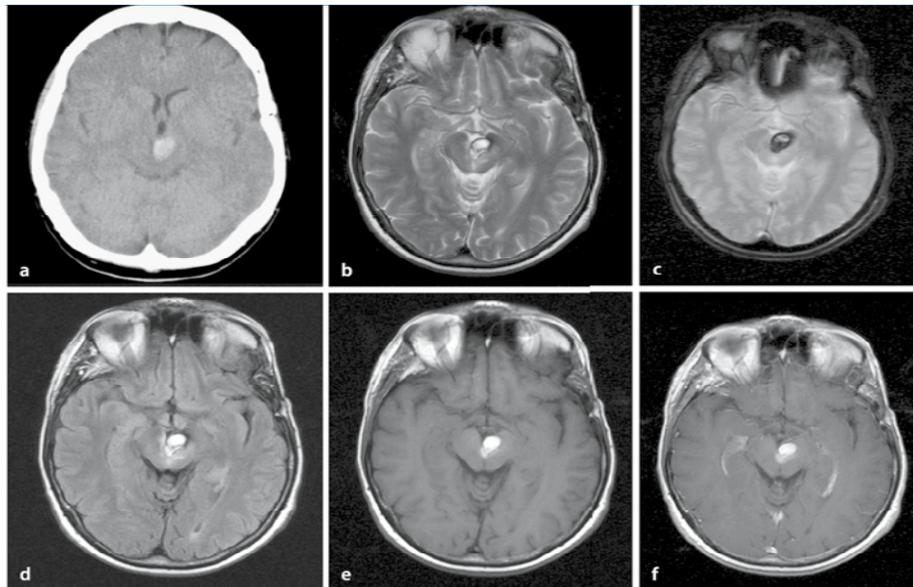


Abbildung 5 Eingeblutetes Kavernom a) Im CCT ist die Blutung als hyperdense Läsion erkennbar, b) im MRT mit T2 gewichteter Turbospinechotechnik und c) in T2* gewichteter Gradientenechotechnik mit Nachweis eines Halosaums um die popkornähnliche Struktur, d) in der FLAIR-Technik ist ein Ödem um die Läsion erkennbar, e) MRT in T1-Wichtung mit Nachweis einer sich hyperintens darstellenden Läsion, die auch nach f) Kontrastmittelgabe kein Enhancement aufweist (aus Ahlhelm et al. 2007).

Die MRT stellt heute den Goldstandard in der Diagnostik des Kavernoms dar. Sie ermöglicht präzise Aussagen über Morphologie, Lokalisation, Ausdehnung und raumfordernde Wirkung der Kavernome (Ahlhelm et al. 2007). In der Magnetresonanztomographie weisen Kavernome typischerweise eine Popkorn- oder Maulbeerform mit einem Kern von gemischter Signalintensität auf. Der Kern des Kavernoms beinhaltet meist Blutungen unterschiedlichen Alters (Abbildung 5 (b)–(c)), die als Hämosiderinablagerungen sichtbar werden. In der T1-Wichtung ist in Abhängigkeit der verschiedenen Blutungsstadien ein variables Signalverhalten zu sehen. In der T2-Wichtung fallen sie durch einen hyperintensen Kern, umgeben von einem hypointensen Hämosiderinring, auf (Ahlhelm et al. 2007). Differenzialdiagnostisch müssen in erster Linie Oligodendrogliome in Betracht

gezogen werden. Einblutungen und Verkalkungen machen mitunter eine sichere Zuordnung schwierig, erst Verlaufsuntersuchungen klären die Diagnose. Umschriebene Blutungen finden sich in der Bildgebung auch bei Traumata des ZNS, hypertensiven Erkrankungen und Amyloidangiopathien (Ahlhelm et al. 2007). Bei diesen Patienten ist jedoch ein Trauma, ein Hypertonus oder eine Demenz häufig bekannt und infolge der Anamnese von Hirnstammkavernomen, mit akutem Symptom-Beginn, zu unterscheiden. Spezielle MRT-Sequenzen ermöglichen die Darstellung von Hirnnerven wie das 3D-CISS (three-dimensional constructive interference in steady-state imaging) (Zausinger et al. 2006) oder Nervenfasernzüge wie das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI, DW-MRI aus dem Englischen „diffusion weighted magnetic resonance imaging“) (Chen et al. 2007), mit denen eine sehr detaillierte Auflösung zu erreichen ist.

2.3. Therapie

Das Behandlungskonzept der Hirnstammkavernome richtet sich nach dem neurologischen Status des Patienten, der Kavernom-Lokalisation und seiner Nähe zur pialen Oberfläche, der Anzahl der Blutungen und dem Alter des Patienten (Cantore et al. 1999, Porter et al. 1999, Bertalanffy et al. 2002, Sandalcioglu et al. 2002, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005). Abhängig von diesen Faktoren stellen sich der Literatur zu Folge grundsätzlich zwei Therapieoptionen: die operative Entfernung des Kavernoms (Mikrochirurgie) oder die Radiochirurgie.

2.3.1. Mikrochirurgie

Die Operation der Hirnstammkavernome erfordert spezielle Vorbereitungen, die im Gegensatz zu vielen anderen neurochirurgischen Eingriffen einer besonderen Erwähnung bedürfen. Insbesondere sollte die Narkoseführung ein elektrophysiologisches Monitoring ermöglichen und daher hierbei auf Pharmaka verzichtet werden, welche die Reizleitung beeinflussen. Akustisch-, somatosensorisch- und motorisch-evozierte Potentiale sind ebenso wie die direkte Stimulation von Hirnnervenkerengebieten oder ihres weiteren Verlaufes unabdingbar, um eine Schädigung der Nervenbahnen oder deren Kerngebiete zu vermeiden

(Steinberg et al. 2000, Rostomily et al. 2006). Eine ausreichende Freilegung mit adäquater Visualisierung unter dem Mikroskop, eventuell auch unter zusätzlicher Verwendung des Endoskopes, sind Voraussetzung, um Gefäße in der Umgebung, hier auch durchlaufende Venen, erhalten zu können. Die Freilegung des Hirnstamms erfordert zunächst, die normale Anatomie eindeutig zu identifizieren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die normalen Verhältnisse durch das Kavernom verlagert sein können (Porter et al. 1999). Die elektrophysiologischen Signale erleichtern die topographische Zuordnung und die intraoperative Orientierung. Bei lateralen und anterior-lateralen Zugängen müssen die arteriellen Perforatoren des Hirnstamm-Parenchyms sorgfältig geschont werden. Sogenannte „safe entry zones“, also sichere Einstiegszonen des ventralen Hirnstammes, sind der medulläre anterior-laterale Sulcus sowie der paramediane Bereich des Pons (Cantore et al. 1999, Porter et al. 1999, Recalde et al. 2008, Hauck et al. 2009, Wostrack et al. 2012). An der pialen Oberfläche ist eine leichte Verfärbung in Form eines schwarzen Punktes oder einer gelblichen Kolorierung als Zeichen einer stattgehabten Einblutung erkennbar. Diese erleichtern die Orientierung und das weitere Vorgehen maßgeblich, sind aber nicht immer zu sehen. Eine kleine Eröffnung an der Stelle der Verfärbung ermöglicht einen gefahrlosen Zugang zum Kavernom selbst. Das Kavernom selbst imponiert als beerenartige Struktur mit vielen einzelnen, venösen Blasen (Fritschi et al. 1994, Maraire und Awad 1995, Bertalanffy et al. 2002, Ferroli et al. 2005). Dieses wird von innen verkleinert und anschließend in seiner Zirkumferenz aus der gliösen Randzone herausgelöst. Eine solche hämorrhagische, gliöse Randzone ermöglicht die sichere Entfernung des Kavernoms, jedoch kann diese teilweise oder ganz fehlen. Wird während der operativen Präparation eine Veränderung in den elektrophysiologischen Signalen wahrgenommen, erfolgt eine Pause oder Präparation an anderer Stelle. Ziel der Operation ist die vollständige Entfernung des Kavernoms. Eine Blutstillung gelingt meist durch temporäre Einlage von Hämostyptika problemlos und stellt keine eigentliche Komplikation der Operation dar (Sandalcioglu et al. 2002, Rostomily et al. 2006). Grundsätzlich sind die neurochirurgischen Zugangswege zum Hirnstamm von der Lokalisation des Kavernoms abhängig. Die kürzeste Distanz zwischen dem Kavernom und der Hirnstamm-Oberfläche ist als der risikoärmste Zugangsweg gekennzeichnet (Zimmerman et al. 1991, Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Ziyal et al. 1999, Bertalanffy et al. 2002, Hauck et al. 2009, Wostrack et al. 2012). Folglich ist die Kenntnis über die Lokalisation des Kavernoms und die der umgebenden

Strukturen von äußerster Wichtigkeit für die Indikation einer Operation und die Auswahl des Zuganges. Besonders präzise Kenntnisse über das parenchymale Hirngewebe über der Läsion und die Topographie der kavernösen Malformation in Bezug zu den funktionell wichtigen Nuclei und Bahnen, insbesondere den benachbarten Hirnnerven und -gefäßen, bestimmen die Wahl des operativen Zuganges.

Aufgrund der anatomischen Komplexität des Hirnstammes erfordern die chirurgischen Zugangswege eine sorgfältige Planung. Es erscheint daher sinnvoll, die Zugangswege nach der Lokalisation der Kavernome im Hirnstamm zu unterteilen (Rostomily et al. 2006). Im Folgenden werden die Lokalisationen der Kavernome und deren empfohlenen chirurgischen Zugänge (nach Rostomily et al. 2006) aufgelistet:

1) Mesencephalon posterior:

- supracerebellär infratentoriell in sitzender Position (Abbildung 6 A)

2) Mesencephalon anterior-lateral (sehr selten indiziert)

- transventrikulärer, transcallosaler Zugang
- orbitozygomatisch- oder fronto-temporal transsylvisch (Abbildung 6 H)

3) Pons posterior-lateral

- retrosigmoidaler infratentorieller Kleinhirnbrückenwinkel Zugang (Abbildung 6 E)
- präsigmoidal transpetrosal kombiniert supra-infratentorieller Zugang (Abbildung 6 G)

4) Pons anterior-lateral (Abbildung 6 H)

- subtemporal
- petrosal retrolabyrinthär

5) Medulla oblongata anterior (sehr selten indiziert) (Abbildung 6 I)

- transoral

6) Medulla oblongata posterior-lateral

- Median suboccipital , ggfs. mit lateraler Erweiterung (Abbildung 6 F)
- Transcondylär extrem lateral

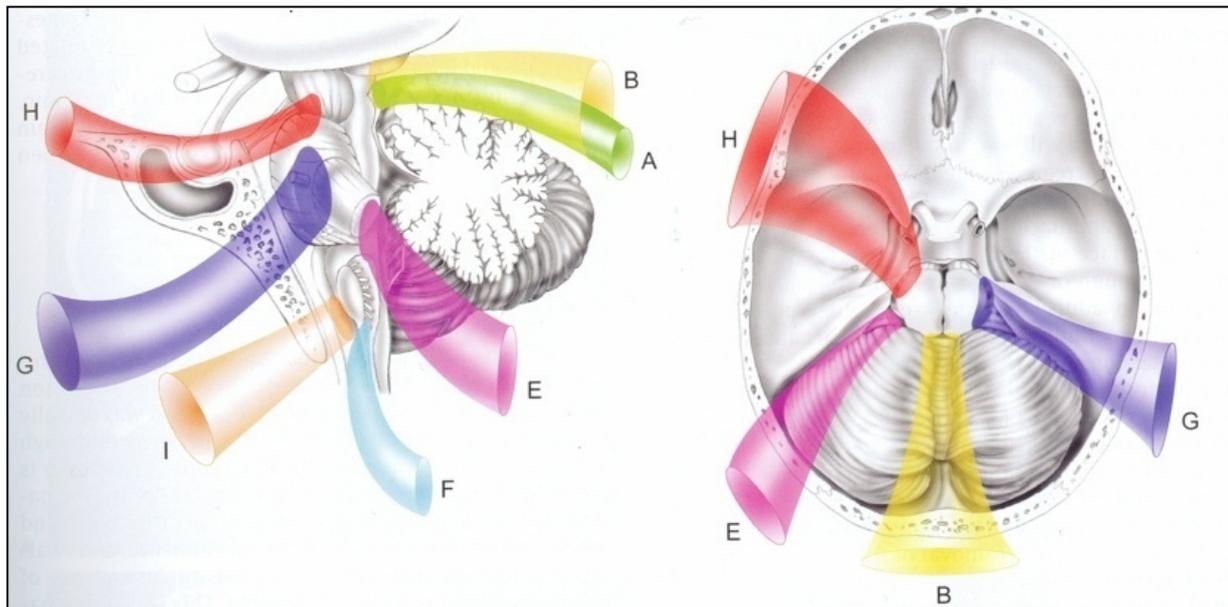


Abbildung 6 Chirurgische Zugänge zum Hirnstamm. A = supracerebellär infratentoriell, B = supracerebellär transtentoriell, E = retrosigmoidal, F = median suboccipital, G = präsigmoidal kombiniert supra-infratentoriell, H = orbitozygomatisch-transsylvigal, I = transoral (aus Ziyal et al. 1999).

2.3.2. Stereotaktische Radiochirurgie

Neben der chirurgischen Resektion ist nach Maßgabe der Literatur die stereotaktische Radiochirurgie als mögliche Behandlungsalternative zu nennen. Die stereotaktische Radiochirurgie ist eine minimal-invasive Bestrahlungsmethode, die eine chirurgische Eröffnung des Kopfes nicht notwendig macht. Bei dieser Behandlung wird auf das Kavernom eine hohe Strahlendosis appliziert. Durch die Berechnung am Computer ist eine hochpräzise Bestrahlung möglich, welche die Strahlendosis im gesunden Gewebe reduziert, um relevante Nebenwirkungen an den umgebenden gesunden Gewebestrukturen möglichst zu vermeiden (Deinsberger 2003, Rostomily et al. 2006). Nach Literaturangaben ist der maximal therapeutische Effekt mit einer minimalen Komplikationsrate zu erzielen, wenn die Strahlendosis unter 15 Gy liegt (Kim et al. 2005, Liscak et al. 2005). Das radiochirurgische Verfahren wird im Bereich des Gehirns vor allem mit dem Kobaltgerät (Gamma-Knife-Radiochirurgie) angewandt, kann aber auch mit dem Linearbeschleuniger (LINAC-Radiochirurgie) durchgeführt werden (Deinsberger 2003, Huang et al. 2006). Bei der stereotaktischen Radiochirurgie wird das Kavernom als Ursache der Beschwerden nicht beseitigt, sondern eine Obliteration der Malformation angestrebt

(Liscak et al. 2005). Patienten im hohen Lebensalter, denen eine Operation in Vollnarkose nicht zugemutet werden kann oder aufgrund der Begleiterkrankungen zu risikoreich erscheint sowie Patienten mit tief im Hirnstamm gelegenen Prozessen mögen geeignete Kandidaten zur stereotaktischen Bestrahlung sein (Kondziolka et al. 1995a).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten und Datengewinnung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht 50 Patienten, die im Zeitraum von 1988 bis 2009 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgrund der Diagnose eines Hirnstammkavernoms vorgestellt wurden. Die Patienten werden in die Gruppe der operierten Patienten (n = 31) und in eine zweite Gruppe der nicht operierten Patienten (n = 19) eingeteilt. Die für die vorliegende Studie relevanten klinischen Daten der Patienten wurden aus den Krankenakten der operierten Patienten entnommen. Diese beinhalteten Operationsberichte, Arztbriefe aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Berichte aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, histologische Befunde aus dem Institut der Neuropathologie, sowie Berichte aus verschiedenen Rehabilitationskliniken. Die Diagnosestellung eines Kavernoms erfolgte bei 47 Patienten durch eine Magnetresonanztomographie und bei drei Patienten durch eine zerebrale Computertomographie.

In der Gruppe der operierten Patienten liegt von allen 31 Patienten der histoneuropathologische Befund über ein Kavernom vor, der die Diagnose bestätigt.

Zum Ausschluss eines Rest-Kavernoms erfolgten bei 20 der 31 Patienten bis sechs Monate nach einer Operation MRT-Verlaufsuntersuchungen. Weitere postoperative MRT-Kontrollen sind, sofern sie für notwendig gehalten wurden, in jährlichen Intervallen erfolgt und liegen für acht Patienten vor. Diese Befunde sind in die Auswertung eingegangen.

2. Datenbearbeitung

Retrospektiv wurden folgende Parameter für die Gruppe operierter Patienten recherchiert und ausgewertet: Patientennummern beziehen sich in der gesamten vorliegenden Studie auf die aus Tabelle 10 im Anhang und werden mit „#“ aufgezählt.

Definition der Zeiträume

Der präoperative Zeitraum wurde als jener zwischen einer letzten Kavernom-Blutung und der Operation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf definiert. Um den Einfluss des präoperativen Zeitraums auf das klinische Ergebnis zu evaluieren, wurde für jeden Patienten dieser Zeitraum in Tagen bestimmt und in Wochen oder Monaten umgerechnet. War das Datum der Blutung bekannt, wurde dieses als solches übernommen. Im Falle der Beschreibung „Anfang des Monats“ wurde für die Berechnung des Blutungsdatums der 1. des jeweiligen Monats genommen. Wenn nur der Monat der Blutung dokumentiert war, wurde bei all diesen Patienten jeweils der 15. des Monats zur Berechnung genommen. Wurde nur das Jahr der Blutung dokumentiert, wurde jeweils der 15.06. des Jahres zur Berechnung verwendet. Bei einem Patienten, der keine Kavernom-Blutung hatte, wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung für die Berechnung des präoperativen Zeitraumes verwendet. Die Umrechnung von Wochen in Monate erfolgte durch die Division der Wochen durch den Faktor 4,5.

Als postoperativer Nachbeobachtungszeitraum wurde der Zeitraum nach der ersten Operation bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung des Patienten definiert, welche aus der vorliegenden Dokumentation der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie den Rehabilitationskliniken hervorging. Hierbei wurde der Zeitraum in Tage berechnet und als Wochen und Monate festgehalten. Zeiträume, die nicht auf eine glatte Wochenzahl fielen, wurden bei Überschreitung bis zum dritten Wochentag auf die volle Wochenzahl abgerundet, ab dem vierten Tag auf die nächste Woche aufgerundet. Die Umrechnung von Wochen in Monate erfolgte durch die Division der Wochen durch den Faktor 4,5.

Als gesamter Beobachtungszeitraum wurde jener Zeitraum ab Erstdiagnose bzw. erster Blutung bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung definiert.

Alter und Geschlecht der Patienten

Das Alter der Patienten wurde bei jeder bekannten Präsenz von Symptomen bzw. einer Blutung festgehalten. Für die Berechnung des Durchschnittsalters der Patienten im Gesamtkollektiv wurde das jeweilige Alter zum Zeitpunkt der bekannten Erstsymptomatik verwendet. Zur Analyse der Gruppe der operierten Patienten wurde das Alter zum Zeitpunkt der letzten Blutung vor der Operation herangezogen.

Wurden Patienten aufgrund eines Rezidivs ein zweites Mal operiert (#10 und 17), wurde das letzte Blutungsdatum vor der zweiten Operation verwendet.

Lokalisation und Größe der Kavernome

Zur genauen Beschreibung der Kavernom-Lokalisation innerhalb des Hirnstamms wurde dieser bezüglich seiner anatomischen Einteilung modifiziert und folgenden fünf Ebenen zugeteilt: mesencephal, pontomesencephal, pontin, pontomedullär und medullär.

Für die Bestimmung der Kavernom-Größe wurde jeweils der größte Durchmesser für die Angaben bestimmt. Die Größe der Kavernome wurde in vier Gruppen eingeteilt: <10 mm, 10–20 mm, 20–30 mm und >30 mm. Wurde die genaue Größe des Kavernoms angegeben, wurde sie als solche in die jeweilige Gruppe eingeteilt. Bei der Beschreibungen „erbsengroß“ wurde die Einteilung der Kavernom-Größe in die Gruppe <10 mm, bei „kirschgroß“ in die Gruppe 10–20 mm und bei „walnussgroß“ in die Gruppe 20–30 mm vorgenommen. Für die Berechnung der Durchschnittsgröße wurde jeweils die größte Zahl der Gruppe verwendet. 38 Größenangaben basierten auf Grundlage von MRT-Aufnahmen, zwei auf Grundlage von CCT-Aufnahmen, fünf auf Basis histologischer Befunde und eine Größenangabe basiert auf einen Operationsbericht.

Blutung und Blutungsrate

Als Blutungsereignis wurde gewertet, wenn aufzuweisen war:

1. akute klinische Symptomatik wie Kopfschmerzen, Hirnnervenstörungen, Lähmungen und/oder Gefühlsstörungen der Extremitäten, welche sich spätestens durch einen der folgenden Punkte bestätigte, und/oder
2. radiologisch gesicherte Blutung durch MRT oder CCT, und/oder
3. intraoperativ, durch frische Blutungsanteile, und/oder
4. histopathologisch bestätigte frische oder alte Blutungen.

Die Blutungen wurden für den Zeitraum ab der ersten bekannten Blutung eines Kavernoms bis zum Ende der Beobachtungszeit gezählt. Bei operierten Patienten wurden Blutungen aus Rezidiven mitberücksichtigt. Die Blutungshäufigkeit der Kavernome wurde eingeteilt in keine Blutung, einmalige Blutung und mehrfachen Blutungen, letztere definieren sich durch zweimalige und dreimalige Blutungen.

Blutungen aus de-novo-Kavernomen werden im gesonderten Kapitel „Restkavernome und de-novo-Kavernome“ aufgeführt und wurden nicht mitgezählt. Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen Blutungsepisode wurde berechnet. Von zwei Patienten (#12 und 32) mit je dreimaliger Blutung war jeweils das Alter zum Zeitpunkt der zweiten Blutung nicht bekannt; hier wurde für die Berechnung „Alter zum Zeitpunkt der zweiten Blutung“ der Mittelwert aus dem Alter zum Zeitpunkt der ersten und der dritten Blutung verwendet. Auch die Zeit-Abstände zwischen den einzelnen Blutungen wurden bestimmt, für die Berechnung der Signifikanz wurden die zwei oben genannten Patienten (#12 und 32) ausgelassen.

Die Blutungsrate eines Kavernoms kann auf verschiedene Weise und zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurden die Blutungsraten für das Gesamtkollektiv und die Gruppe operierter Patienten jeweils gesondert berechnet.

Für das Gesamtkollektiv und die Gruppe nicht operierter Patienten wurden die retrospektive Blutungsrate und die Reblutungsrate berechnet. Die Berechnung der jährlichen retrospektiven Blutungsrate der Kavernome erfolgt unter der Annahme, dass die gebluteten Kavernome bei jedem Patienten seit der Geburt präsent waren. Sie errechnete sich durch die Division aller bekannten Blutungsepisoden, geteilt durch die Summe des Alters aller Patienten zum Zeitpunkt der letzten Blutung. Die jährliche Reblutungsrate wurde durch die Division von Folgeblutungen (das heißt Blutungsepisoden, die nach der ersten Blutung folgten), geteilt durch den gesamten Beobachtungszeitraum aller Patienten (in Jahren), berechnet (Porter et al. 1999).

Für operierte Patienten erfolgten andere und zusätzliche Berechnungen: Die präoperativen Werte bezogen sich jeweils immer auf den Zeitraum bis zur ersten Operation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die jährliche retrospektive Blutungsrate wurde durch die Division aller Blutungsepisoden, welche bis zur ersten Operation auftraten, geteilt durch die kumulativen Patientenjahre jeweils zum Zeitpunkt der letzten Blutung, berechnet (Porter et al. 1999). Die jährliche präoperative Reblutungsrate wurde durch die Division der Folgeblutungen, geteilt durch den Zeitraum zwischen der ersten Blutung und der ersten Operation aller operierter Patienten (in Jahren), berechnet (Li et al. 2013). Zusätzlich wurde die Blutungsrate und Reblutungsrate für Patienten mit Mehrfachblutungen berechnet. Hier wurde für die jährliche retrospektive Blutungsrate die Anzahl der

Mehrfachblutungen durch das kumulative Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Blutung geteilt. Die Berechnung der jährlichen Reblutungsrate dieser Patienten erfolgte durch Division der Folgeblutungen, geteilt durch den Zeitraum zwischen der ersten Blutung und der ersten Operation dieser Patienten (Li et al. 2013).

Die Berechnung der postoperativen Blutungsrate erfolgte durch Division der Blutungsepisoden, die nach der ersten Operation aus Kavernom-Rezidiven folgten, geteilt durch die Beobachtungszeit aller operierter Patienten (in Jahren) nach der ersten Operation bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (Li et al. 2013).

Klinische Symptomatik

Zur Erfassung der präoperativen und postoperativen klinischen Symptomatik wurden die Symptome aller Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung präsentierten, eruiert. Hierfür wurden die Symptome in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Hirnnerven-Defizite, aufgeteilt in die Gruppen III, IV/VI; V; VII/VIII und IX–XII
2. Kleinhirnsymptomatik, definiert durch die Präsenz von mindestens eines der folgenden Symptome: Schwindel, Gangunsicherheit, Sprechstörungen, Schluckstörungen, Nystagmus, Ataxie und Dysdiadochokinese
3. Paresen/Plegien, definiert durch partielle oder vollständige motorische Einschränkungen einer Körperhälfte oder mindestens einer Extremität
4. Sensibilitätsstörungen mit Hypästhesien und/oder Hypalgesien einer Körperhälfte oder mindestens einer Extremität
5. Kopfschmerzen
6. Übelkeit und Erbrechen.

Gegebenenfalls andere vorher bestandene Symptome, die sich bis zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme im Krankenhaus spontan zurückgebildet hatten, wurden nicht berücksichtigt. Wurden Patienten aufgrund eines Kavernom-Rezidivs ein zweites Mal operiert, wurde der Symptom-Status vor der zweiten Operation gewertet.

Postoperativ wurde bei jedem Patienten für jedes einzelne Symptom die postoperative Status-Veränderung analysiert und in folgende fünf Gruppen unterteilt: „keine“, „besser“, „unverändert“, „schlechter“ und „neu“. Zur Wertung der postoperativen Symptom-Veränderung wurden die Symptome dann in die drei

Gruppen „verbessert“, „verschlechtert“ und „unverändert“ kategorisiert. Als „verbessert“ wurden die Patienten eingestuft, bei denen die präoperativ bestehenden Symptome postoperativ nicht mehr präsent waren, eine Besserung zeigten, oder die Summe der gebesserten Defizite die der eventuell unveränderten oder neu aufgetretenen Symptome überstieg. Als „verschlechtert“ wurde der Status der Patienten definiert, die zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung eine Akzentuierung der präoperativ bestehenden Symptome zeigten, oder bei denen gar die Summe der neu aufgetretenen Defizite die Summe der eventuell präoperativ bestehenden Symptome überstieg. Als „unverändert“ wurde der Status derjenigen Patienten definiert, bei denen die Operation keinen Einfluss auf die präoperativ bestehenden Symptome hatte, oder insgesamt die Summe der präoperativen Defizite der Summe der postoperativen entsprach. Auch die Korrelation zwischen den operativen Zugängen und dem klinischem Ergebnis wurde hiernach bewertet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Einteilung und Definition des postoperativen Symptom-Status

Symptome postoperativ	Definition	postoperativer Symptom-Status
Keine	Präoperative Symptome sind postoperativ nicht mehr präsent	Besser
Besser	Präoperative Symptome zeigen sich postoperativ durch eine milde oder deutliche Besserung, sind jedoch vorhanden	
Unverändert	Der postoperative Status gleicht dem präoperativen Status	Unverändert
Schlechter	Postoperative Defizite haben sich im Vergleich zum präoperativen Status verschlechtert	Verschlechtert
Neu	Postoperativ zeigt sich ein neues Symptom, welches präoperativ nicht präsent war	

Postoperatives klinisches Ergebnis

Für die Bewertung der Patienten in Hinblick auf eine Abhängigkeit im Alltag sowie die Präsenz und Qualität der klinischen Symptome wurde die Rankin-Skala nach Fritschi (Fritschi et al. 1994) verwendet (Tabelle 2). Mittels dieser Skala wurde das postoperative klinische Ergebnis und somit die Bewertung des operativen Erfolges gewertet. Eine Stufe innerhalb der Rankin-Skala wird folgend als „Score“ bezeichnet. Die Einteilung des präoperativen klinischen Symptom-Status erfolgte für den Zustand bei Aufnahme im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Wurden Patienten ein zweites Mal operiert, wurde der Score vor der zweiten Operation gewertet. Das postoperative Ergebnis wurde für den Score-Status zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung gewertet. Auch hier erfolgte die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen „verbessert“, „verschlechtert“ und „unverändert“. Als „verbessert“ galten Patienten, bei denen sich der Wert innerhalb der Rankin-Skala verringerte, als „verschlechtert“ galten diejenigen, bei denen sich der Wert innerhalb der Rankin-Skala vergrößerte und in die Gruppe „unverändert“ kamen Patienten, bei denen der postoperative Score dem präoperativen glich.

Nicht operierte Patienten wurden jeweils zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in die Rankin-Skala eingestuft und ihr klinischer Verlauf hiernach bewertet.

Tabelle 2 Definition der Rankin-Skala

Grad	Definition
I	<u>Vollkommene Erholung (normal)</u> Patient führt ein normales und unabhängiges Leben, ohne neurologische Defizite
II	<u>Minimal behindert</u> Patient führt ein normales und unabhängiges Leben, mit leichten neurologischen Defiziten
III	<u>Mittelgradig behindert</u> Patient hat neurologische oder geistige Beeinträchtigungen, ist aber unabhängig
IV	<u>Schwerbehindert</u> Patient ist bei Bewusstsein, aber im Alltag abhängig von anderen
V	<u>Tot</u>

Die Einteilung des Symptom-Status der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in die Rankin-Skala (nach Fritschi et al. 1994).

Mikrochirurgische Resektion und operative Zugänge

Die operierten Patienten wurden in mikrochirurgischer Technik operiert. Seit dem Jahre 2000 wurden die Hirnstammfunktionen der Patienten bei Eingriffen am Hirnstamm durch ein intraoperatives Monitoring überwacht. Hierzu gehört die Überprüfung der somatosensibel evozierten Potenziale (SSEP), motorisch evozierten Potenziale (MEP), akustisch evozierten Potenziale (AEP) und das Hirnnervenmonitoring. Es wurden vier verschiedene chirurgische Zugangswege zum Hirnstamm gewählt: median suboccipital, supracerebellär-infratentoriell, kombiniert supra-infratentoriell und retrosigmoidal.

Restkavernome und de novo-Kavernome

Als Restkavernom wurden Kavernome definiert, die sich nach einer operativen Entfernung erneut an gleicher Lokalisation präsentierten. Die Kavernome, die sich nach einer Operation an einer anderen Lokalisation fanden, werden als de-novo-Entstehungen bezeichnet.

De-novo-Kavernome und ihre etwaigen Blutungen werden separat aufgeführt, ihre Werte gehen nicht in die Rechnung der übrigen Kavernome ein.

Komplikationen

Als Komplikationen wurden definiert: postoperativ neu aufgetretene klinische Symptome, Folgeeingriffe (wie Tarsoraphien, die aufgrund operativ bedingter neuer Defizite notwendig waren), ein akutes Lungenversagen sowie operationsbedingte Nebenwirkungen wie Meningitis und Bildung einer Liquorfistel.

Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden wie folgt berechnet: Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 gesetzt. Für die Berechnung eines signifikanten Unterschieds wurden das Programm GraphPad Prism 5 und GraphPad Prism 6 verwendet. Lag das Signifikanzniveau bei $<0,05$, wurde es mit einem Sternchen (*) versehen und lag es bei $<0,01$, mit zwei Sternchen (**).

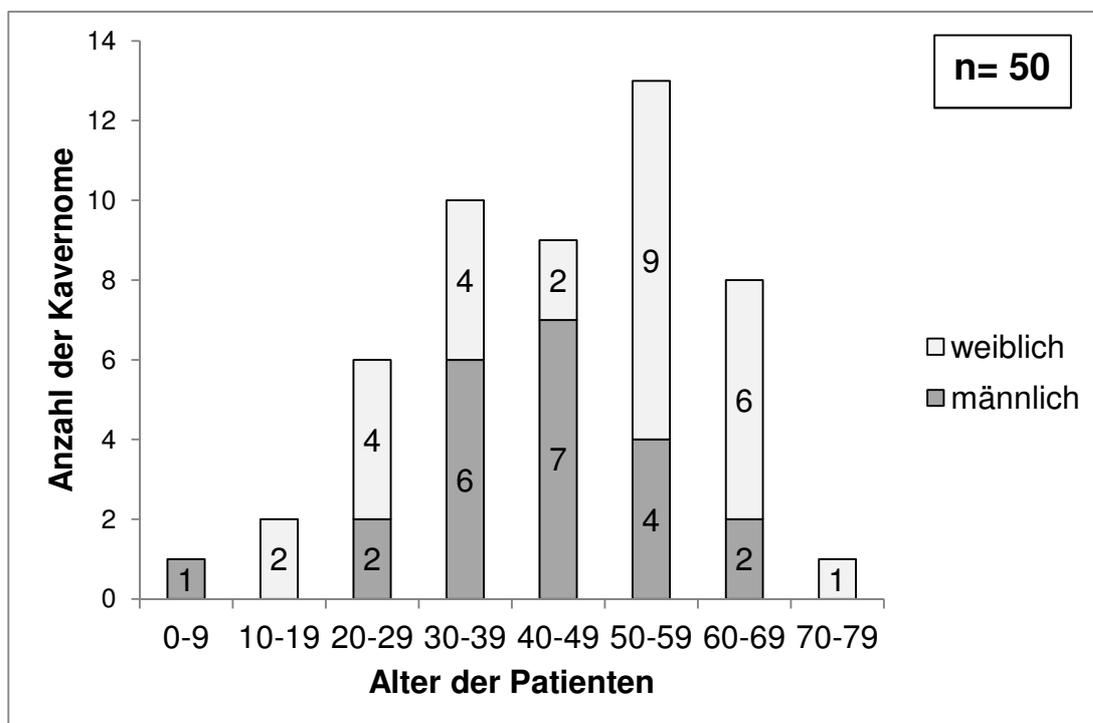
IV. ERGEBNIS

1. Gesamtes Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst ein Kollektiv von 50 Patienten, bei welchen ein Hirnstammkavernom diagnostiziert wurde. 31 dieser Patienten wurden operiert, 19 Patienten wurden nicht operiert. In der Tabelle 10 im Anhang ist das Gesamtkollektiv mit den wichtigsten Daten dargestellt.

1.1. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der gesamten Gruppe von 50 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 44,1 Jahre (SD \pm 15,9 Jahre) mit einer Altersspanne von 9 bis 77 Jahren. Hiervon waren 28 der Patienten weiblichen und 22 männlichen Geschlechts (Grafik 1). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl weiblicher und männlicher Patienten ($p = 0,1623$; Mann-Whitney Test, GraphPad Prism 6).



Grafik 1 Verteilung der Kavernome bezüglich Alter und Geschlecht. Die Grafik zeigt die Verteilung der 50 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, unterteilt nach ihrem Geschlecht in die entsprechende Altersdekade.

1.2. Lokalisation und Größe der Läsionen

32 Kavernome (64%) waren im Pons gelegen, sieben (14%) im Bereich des pontomedullären Übergangs, fünf (10%) im Bereich des pontomesencephalen Übergangs, vier (8%) im Mesencephalon und zwei Kavernome (4%) in der Medulla oblongata (Abbildung 7).

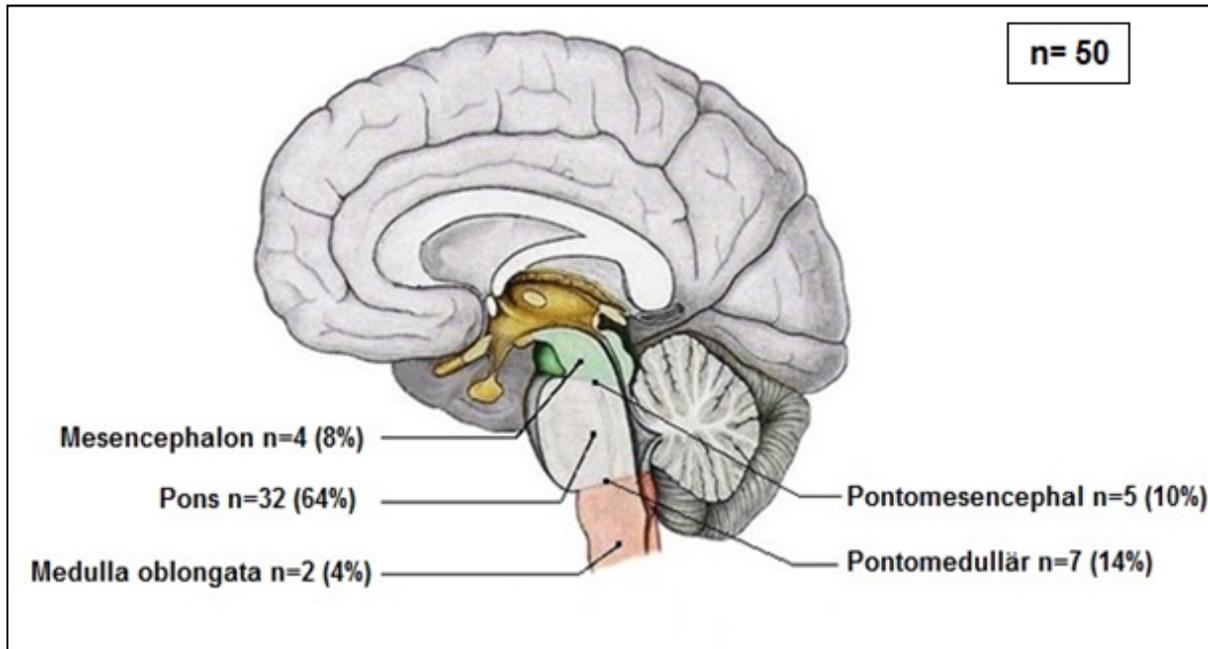


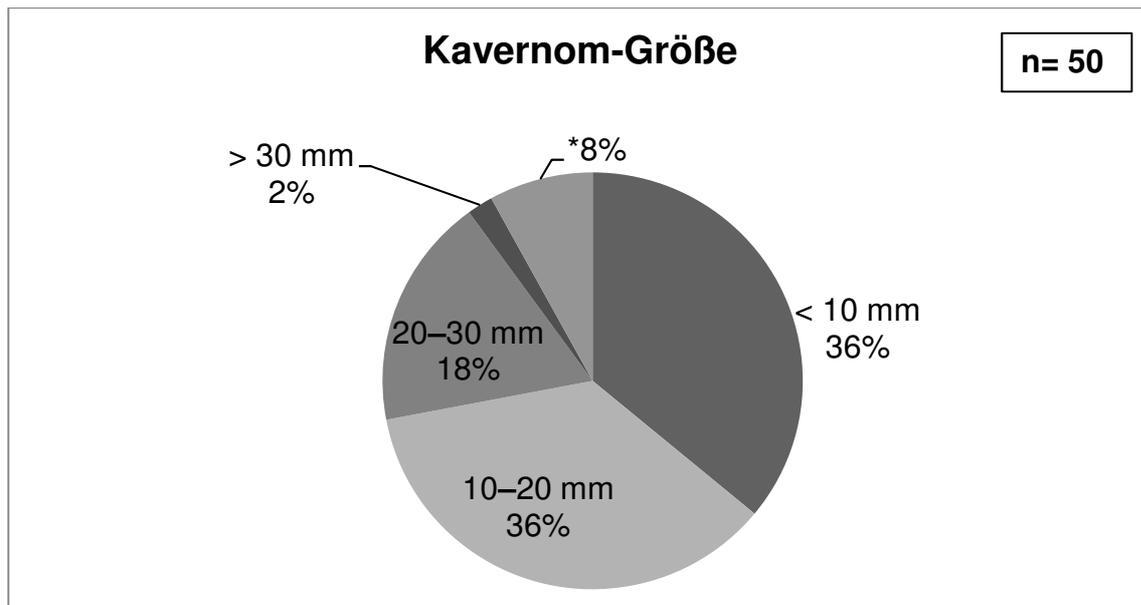
Abbildung 7 Kavernomverteilung innerhalb des Hirnstammes. Vom gesamten Kollektiv (n = 50) ist die Lokalisation der Kavernome im Mesencephalon, Pons, der Medulla Oblongata, im pontomesencephalen und pontomedullären Bereich dargestellt. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben (überarbeitete Abbildung nach Samii et al. 2001).

Größe der Kavernome

Die Läsionen hatten einen Durchmesser von 3 mm bis 39 mm (Grafik 2). Bei vier Patienten (8%) war die Kavernom-Größe nicht bekannt. Von 46 Patienten hatten

- 18 Kavernome eine Größe von bis zu 10 mm,
- 18 Kavernome eine Größe von 10–20 mm,
- 9 Kavernome eine Größe von 20–30 mm, und
- 1 Kavernom hatte eine Größe von über 30 mm.

Das ergibt bei 46 Patienten eine Durchschnittsgröße der Hirnstammkavernome von 18,5 mm (SD \pm 8,1 mm).

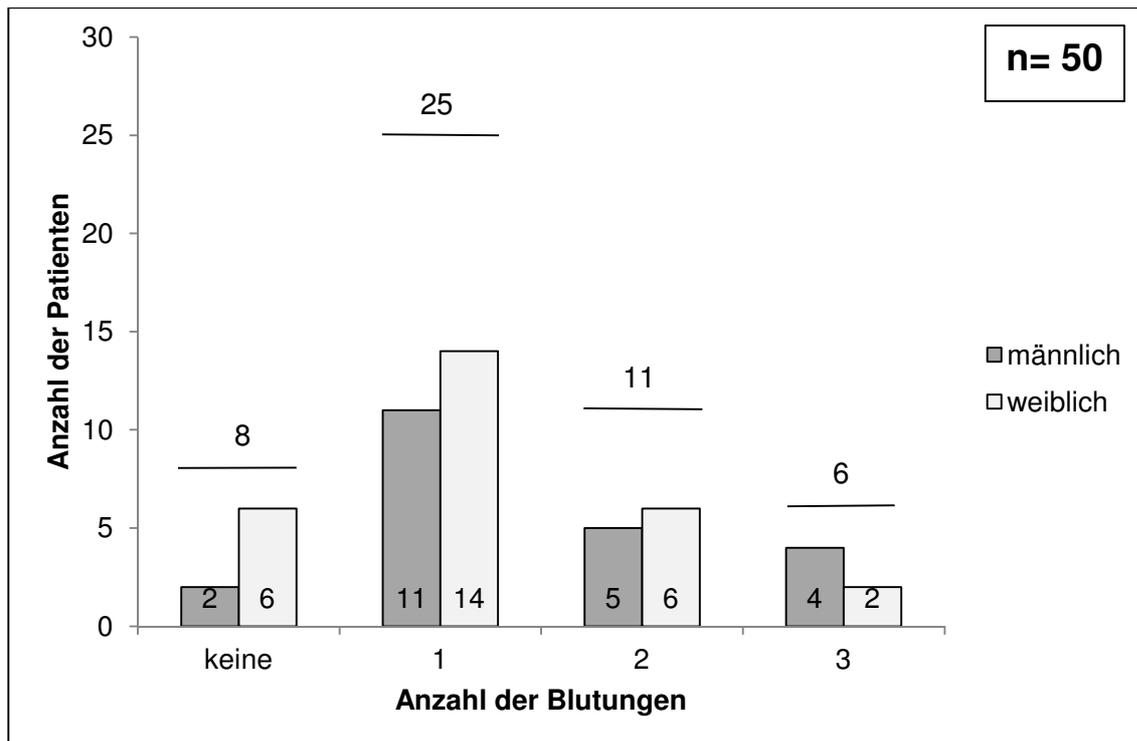


Grafik 2 Kavernom-Größe. Dargestellt ist die Verteilung von 50 Hirnstammkavernomen nach ihrer Größe in die Gruppen <10 mm, 10–20 mm, 20–30 mm und >30 mm. Bei 36% (n = 18) der Patienten hatte das Kavernom eine Größe von <10 mm, bei 36% (n = 18) eine Größe von 10–20 mm, bei 18% (n = 9) eine Größe von 20–30 mm und bei 2% (n = 1) war das Kavernom >30 mm. * = Von vier Patienten (8%) (#33, 42, 46 und 47) ist die Größe des Kavernoms nicht bekannt.

1.3. Blutungen und Blutungsraten

Blutungen

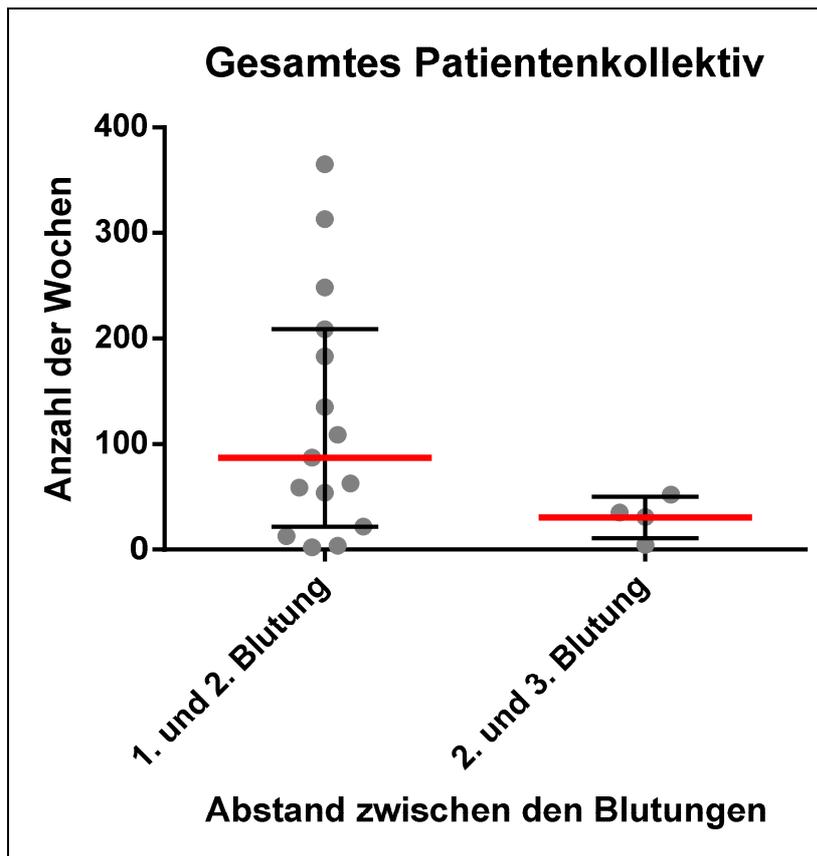
42 (84%) der 50 Patienten zeigten bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung Hinweise für eine Blutung. Hiervon hatten 25 Patienten (50%) eine einmalige Blutung, und 17 Patienten (34%) hatten mehrmalige Blutungen, darunter 11 (22%) mit zweifacher, und sechs Patienten (12%) mit dreifacher Blutung. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Anzahl der Blutungen zwischen weiblichen (22 Blutungen) und männlichen Patienten (20 Blutungen) ($p = 0,34$; Berechnung nach 2way ANOVA GraphPad Prism 6) (Grafik 3).



Grafik 3 Blutungsepisoden von 50 Patienten. Dargestellt ist die Anzahl der Kavernom-Blutungen, die sich bis zum Ende der Beobachtungszeit ereigneten. In den jeweiligen Blutungsgruppen sind die Patienten nach ihrem Geschlecht in zwei Balken unterteilt. Über den Balken steht jeweils die Summe der Patienten in der entsprechenden Blutungsgruppe.

Zeitpunkt der Blutungsepisoden

Das Durchschnittsalter der 50 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. der ersten Blutung betrug 44,1 Jahre (SD \pm 15,9 Jahre, Minimum 9 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 43,5 Jahre). Von allen 11 Patienten mit zweimaliger Blutung und von vier der sechs Patienten mit dreimaliger Blutung sind die genauen Blutungsdaten jeder einzelnen Blutung bekannt. Die zweite Blutung trat bei 15 Patienten (11 Patienten mit zweimaliger und vier Patienten mit dreimaliger Blutung) im Durchschnitt 29 Monate nach der ersten Blutung ein (SD \pm 27 Monate, Minimum 15 Tage, Maximum 85,2 Monate, Median 20,3 Monate). Die dritte Blutung folgte bei vier Patienten im Durchschnitt 7,1 Monate nach der zweiten Blutung (SD \pm 4,6 Monate, Minimum 31 Tage, Maximum 12 Monate, Median 7,7 Monate). Der Abstand zwischen zweiter und dritter Blutung ist nicht signifikant kürzer als der Abstand zwischen erster und zweiter Blutung ($p = 0,1135$, Mann-Whitney Test, GraphPad Prism 6) (Grafik 4).



Grafik 4 Blutungsabstände von Patienten mit mindestens einer Blutung. Dargestellt sind die zeitlichen Abstände (in Wochen) zwischen der ersten und zweiten Blutung von 15 Patienten (Durchschnitt 124,4 Wochen, Median 87,1 Wochen) sowie zwischen der zweiten und dritten Blutung von vier Patienten (Durchschnitt 30,6 Wochen, Median 32,9 Wochen) ($p = 0,1135$). Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die roten Linien zeigen den Median, die schwarzen Querstriche grenzen den Interquartilsabstand ab.

Blutungsrate und Re-Blutungsrate

Das gesamte Kollektiv zeigte insgesamt 65 Blutungsepisoden in einem gesamten Beobachtungszeitraum (Erstdiagnose bis zum Tag der letzten Nachuntersuchung) von kumulativ 109,2 Jahren und einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 26,6 Monaten je Patient (SD \pm 45 Monate, Minimum 6 Tage, Maximum 15,7 Jahre, Median 7,5 Monate). Unter der Annahme, dass die gebluteten Kavernome seit der Geburt präsent waren, beträgt für das gesamte Patientenkollektiv die jährliche retrospektive Blutungsrate zum Zeitpunkt der letzten Blutung 2,9% pro Patient (in 2254 Patientenjahren). Es gab 42 Folgeblutungen bei 17 Patienten in insgesamt 109,2 Jahren, welche sich auf 9 männliche und 8 weibliche Patienten verteilten. Die jährliche Reblutungsrate beträgt für das Gesamtkollektiv somit 38,5% pro Patient.

Die Lokalisation der Kavernome innerhalb des Hirnstamms und die jeweilige Blutungshäufigkeit werden in Tabelle 3 dargestellt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Lokalisation innerhalb des Hirnstammes und der Häufigkeit der Blutungsereignisse ($p = 0,4207$, Kruskal-Wallis Test, GraphPad Prism 5).

Die Tabelle 4 stellt die Anzahl der Kavernom-Blutungen und die therapeutische Maßnahme dar.

Tabelle 3 Blutungsepisoden in Abhängigkeit zur Kavernom-Lokalisation

Lokalisation	Blutungen [n]				Gesamt
	keine	1 malig	2 malig	3 malig	
Mesencephalon	1 (33%)	2 (66%)	1 (33%)	-	4
pontomesencephal	-	5 (100%)	-	-	5
Pons	6 (19%)	15 (47%)	7 (22%)	4 (12%)	32
Pontomedullär	1 (14%)	2 (29%)	2 (29%)	2 (29%)	7
Medulla oblongata	-	1 (50%)	1 (50%)	-	2

Dargestellt sind die Verteilung von 50 Kavernomen innerhalb des Hirnstamms und die jeweiligen Blutungsepisoden. Der prozentuale Anteil, bezogen auf die Gesamtzahl der Kavernome innerhalb einer Lokalisationshöhe, steht in Klammern.

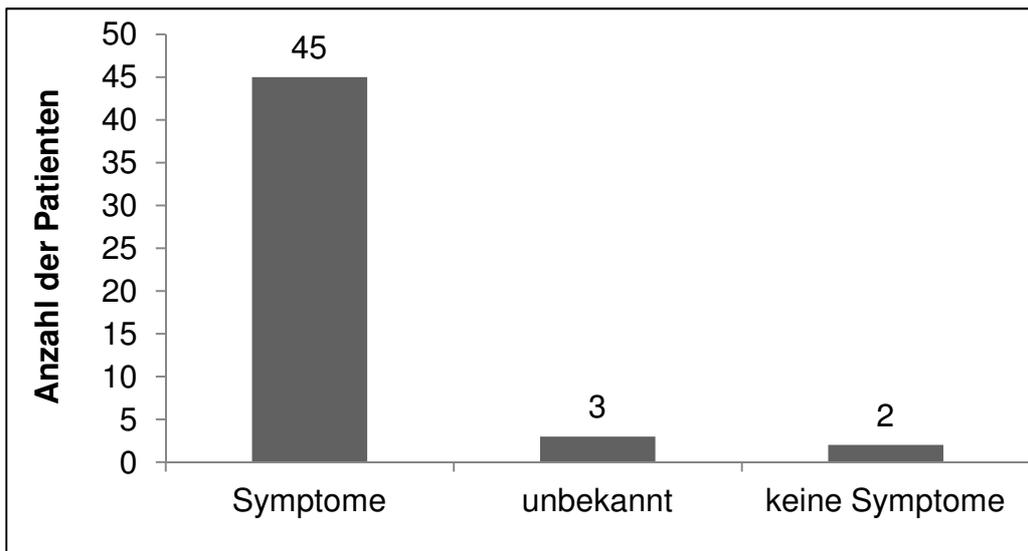
Tabelle 4 Blutungsepisoden und Therapieform

Anzahl der Blutungen	Therapie		Gesamtzahl
	operativ	konservativ	
0	1	7	8
1	16	9	25
2	9	2 *)	11
3	5	1	6
Gesamt	31	19	50

Dargestellt ist die Anzahl der Patienten je nach Blutungsepisode, aufgeteilt in die Gruppen 0 bis 3, und die jeweilige Therapieform, operativ und konservativ. *) Eine Patientin (#37) entschied sich trotz Empfehlung gegen einen operativen Eingriff.

1.4. Symptomatik

45 Patienten waren symptomatisch. Von drei Patienten ist die primäre Symptomatik nicht bekannt (#36, 46 und 50). Bei zwei Patienten war die Diagnose eines Hirnstammkavernoms ein Zufallsbefund (#42 und 43) (Grafik 6).



Grafik 6 Klinische Symptomatik des gesamten Patientenkollektivs. 45 Patienten zeigten eine Symptomatik und von drei Patienten ist die Symptomatik nicht bekannt. Bei zwei Patienten war das Hirnstammkavernom ein Zufallsbefund, diese zeigten keine klinische Symptomatik.

39 Patienten (87%) zeigten Hirnnerven-Defizite, hierunter 12 Patienten (27%) mit Defiziten des HN III, 18 Patienten (40%) mit Defiziten der HN IV/VI, 18 Patienten (40%) mit Defiziten des HN V, 20 Patienten (44%) mit Defiziten der HN VII/VIII sowie 16 Patienten (36%) mit Defiziten der HN IX–XII. Klinische Zeichen einer Kleinhirnsymptomatik mit Ataxie, Dysmetrie, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel und Sprachstörungen zeigten sich bei 29 Patienten (64%). 17 Patienten (38%) fielen durch eine Parese oder Plegie von mindestens einer Extremität auf. 18 Patienten (40%) zeigten eine Sensibilitätsstörung einer Körperhälfte oder Extremität. 21 Patienten (47%) klagten über Kopfschmerzen und 15 Patienten (48%) über Übelkeit oder Erbrechen (Tabelle 5).

Tabelle 5 Häufigkeit klinischer Symptomatik

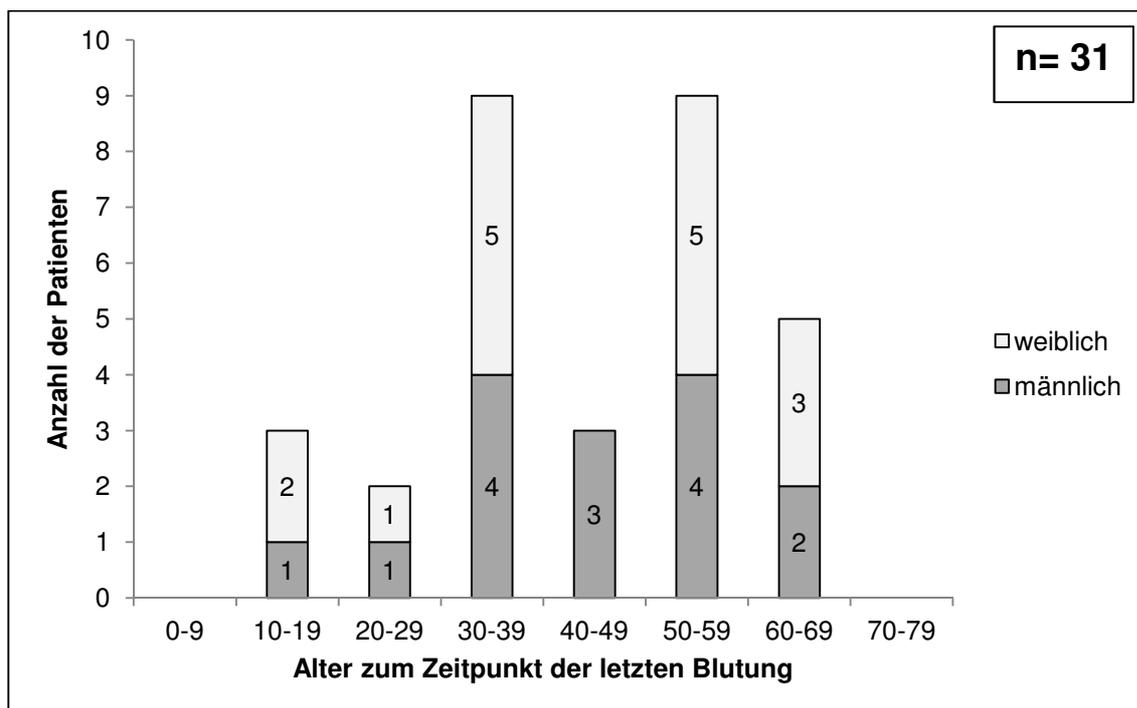
Symptome	Patienten	
	Anzahl [n]	Anteil [%]
Hirnnerven-Defizite	39	87
III	12	27
IV/VI	18	40
V	18	40
VII/VIII	20	44
IX–XII	16	36
Kleinhirnsymptomatik	29	64
Paresen/Plegien	17	38
Sensibilitätsstörung	18	40
Kopfschmerzen	21	47
Übelkeit/Erbrechen	15	48

Aufgelistet sind die klinischen Symptome von 45 Patienten. In der rechten Spalte steht der prozentuale Anteil der jeweiligen Symptomatik bezogen auf insgesamt 45 Patienten. Von fünf Patienten ist die Symptomatik nicht bekannt.

2. Klinische Daten der operierten Patienten

2.1. Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 31 Patienten operiert. Das Geschlechterverhältnis betrug 16 weibliche zu 15 männlichen Patienten. Die Verteilung in die entsprechenden Altersdekaden zum Zeitpunkt der letzten Blutung zeigt Grafik 7.



Grafik 7 Verteilung der Kavernome operierter Patienten bezüglich Alter und Geschlecht. Dargestellt ist die Verteilung von 31 operierten Patienten in Lebensdekaden, zum Zeitpunkt der letzten Blutung, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht.

Das Durchschnittsalter der 31 operierten Patienten betrug zum Zeitpunkt der letzten Blutung 42,4 Jahre (SD \pm 16 Jahre, Minimum 10 Jahre, Maximum 66 Jahre, Median 44,2 Jahre).

Sieben (23%) der 31 operierten Patienten (#8, 10, 13, 16, 21, 28 und 29) präsentierten zusätzlich zum Kavernom eine DVA.

2.2. Lokalisation und Größe der operierten Kavernome

Die Verteilung der Kavernome innerhalb des Hirnstamms war wie folgt: ein Kavernom (3%) lag im Mesencephalon, drei Kavernome (10%) waren im Bereich des pontomesencephalen Übergangs, 20 Kavernome (65%) im Pons, fünf Kavernome (16%) im Bereich des pontomedullären Übergangs und zwei Kavernome (6%) in der Medulla oblongata lokalisiert (Abbildung 8).

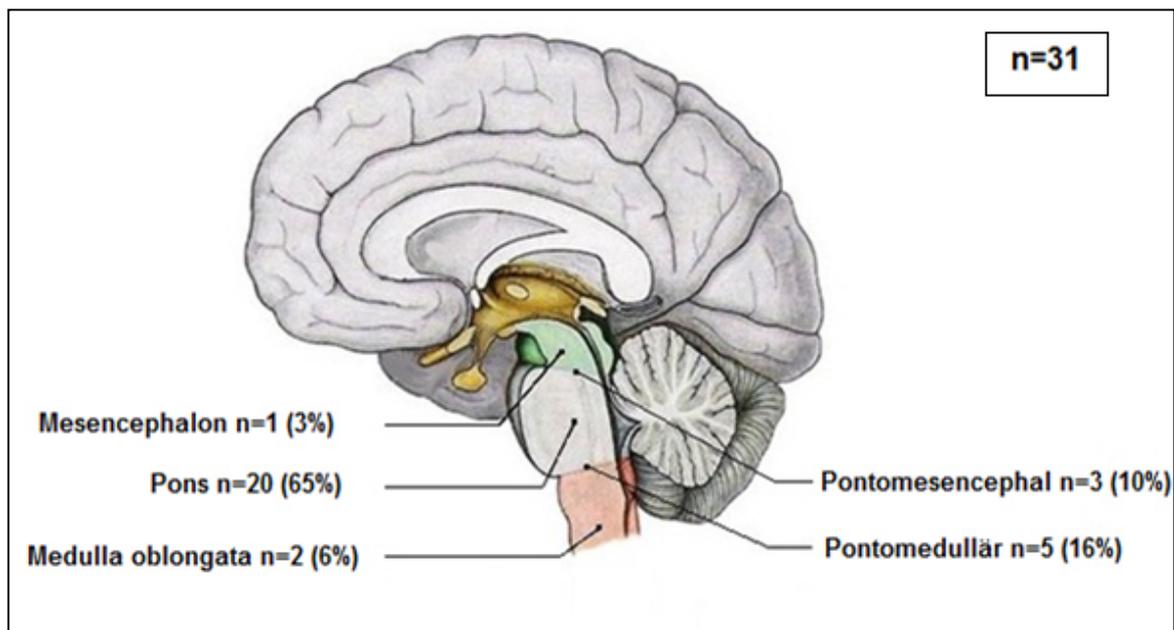


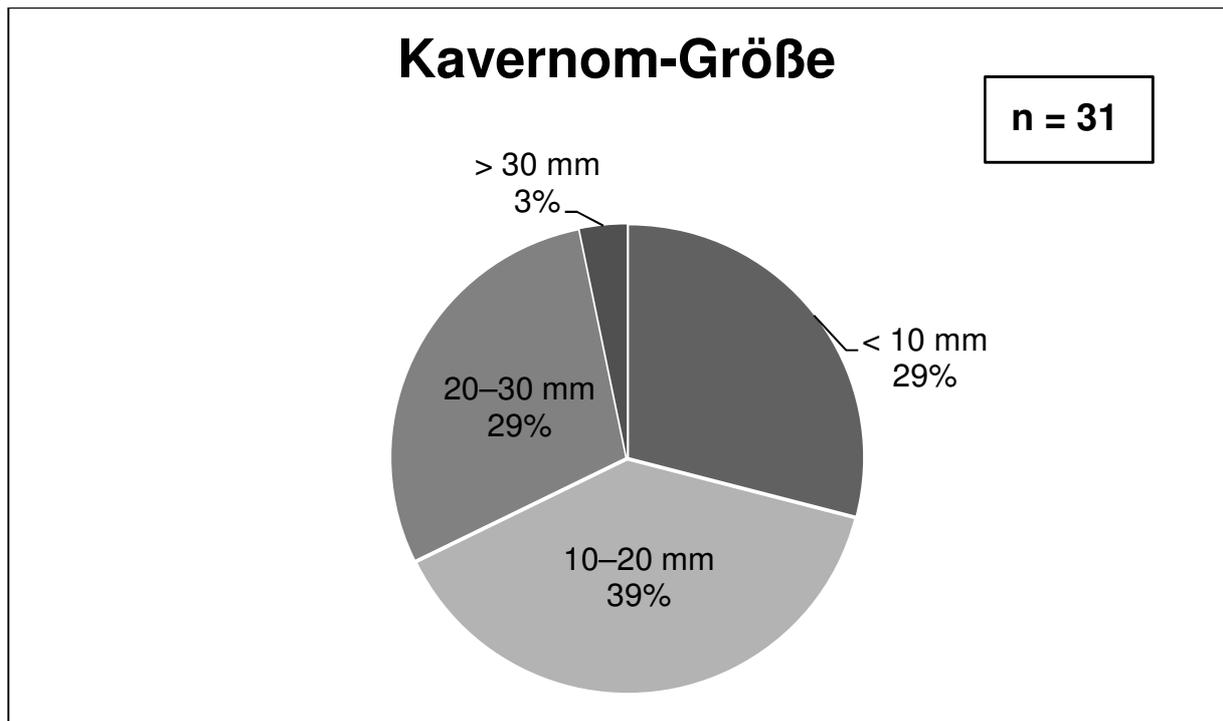
Abbildung 8 Lokalisationsverteilung. Von 31 operierten Patienten ist die Verteilung der Kavernome innerhalb des Hirnstamms dargestellt. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben (überarbeitete Abbildung nach Samii et al. 2001).

Größe der Kavernome

Von allen 31 operierten Patienten ist die Kavernom-Größe bekannt. Diese zeigten einen Durchmesser von 5–39 mm (Grafik 8). In vier Gruppen eingeteilt, hatten

- 9 Kavernome eine Größe von bis zu 10 mm,
- 12 Kavernome eine Größe 10–20 mm,
- 9 Kavernome eine Größe von 20–30 mm, und
- 1 Kavernom eine Größe von über 30 mm.

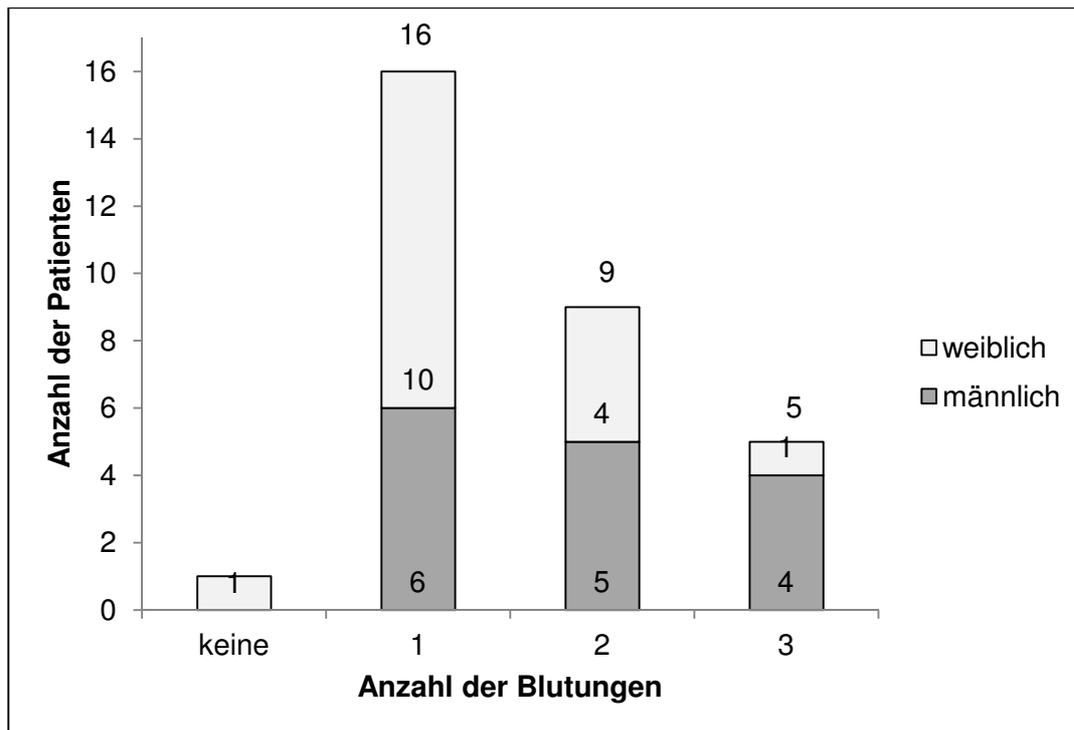
Das ergibt eine Durchschnittsgröße der operierten Hirnstammkavernome von 20,6 mm (SD \pm 8,5 mm).



Grafik 8 Kavernom-Größe. Dargestellt ist die Verteilung der Hirnstammkavernome 31 operierter Patienten nach ihrer Größe, unterteilt in die Gruppen <10 mm, 10–20 mm, 20–30 mm und >30 mm.

2.3. Blutungen und Blutungsraten

Dreißig von 31 operierten Patienten (97%) hatten bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mindestens eine Blutung, hiervon waren 15 männlich und 15 weiblich. Eine Patientin (3%) hatte keine Blutung. 16 Patienten (52%) hatten eine einfache Blutung. Bei 14 Patienten (45%) traten insgesamt 33 Mehrfachblutungen auf, hiervon hatten neun Patienten (29%) zweifache und fünf Patienten (16%) dreifache Blutungen (Grafik 9), das ergibt eine Anzahl von 19 Folgeblutungen. Bei 31 operierten Patienten gab es somit 49 Blutungsepisoden in einem gesamten Beobachtungszeitraum von insgesamt 97,9 Jahren (Erstdiagnose bis zum Tag der letzten Nachuntersuchung) und einer durchschnittlichen gesamten Beobachtungszeit von 38,4 Monaten je Patient (SD \pm 53,3 Monate, Minimum 51 Tage, Maximum 15,7 Jahre, Median 12,2 Monate).



Grafik 9 Blutungsepisoden operierter Patienten. Dargestellt sind die Blutungsepisoden 31 operierter Patienten, welche bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung auftraten, unterteilt nach dem Geschlecht. Innerhalb der Balken steht die Anzahl der Patienten der jeweiligen Geschlechtergruppe. Über den Balken steht die Summe der in der Gruppe vertretenden Patienten.

Bis zum Zeitpunkt der ersten Operation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf traten insgesamt 46 Blutungen auf, 30 Patienten hatten mindestens eine Blutung, bei 12 Patienten folgten 16 weitere Blutungen. Das Durchschnittsalter der operierten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. der ersten Blutung betrug 41,1 Jahre (SD \pm 15,5 Jahre, Minimum 9 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 42,6 Jahre). Die zweite Blutung folgte im Durchschnitt nach 27 Monaten (SD \pm 27,8 Monate, Minimum 15 Tage, Maximum 85 Monate, Median 14,6 Monate) und die dritte Blutung nach 7,1 Monaten (SD \pm 4,6 Monate, Minimum 1 Monat, Maximum 12,2 Monate, Median 7,7 Monate).

Die jährliche retrospektive Blutungsrate beträgt 3,5% (46 Blutungsepisoden in 1310 Patientenjahren), die jährliche Reblutungsrate 37,1% pro Patient (16 Folgeblutungen in 43,2 Beobachtungsjahren). Für Patienten mit Mehrfachblutungen beträgt die jährliche retrospektive Blutungsrate 5,5% (28 präoperative Mehrfachblutungen in 509 Patientenjahren), und die Reblutungsrate 39,7% (16 Folgeblutungen in 40,3 Beobachtungsjahren).

Nach der Erst-Operation traten insgesamt drei Blutungen bei zwei Patienten in kumulativ 56,5 postoperativen Nachbeobachtungsjahren auf (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 22,2 Monate pro Patient, SD \pm 43 Monate, Minimum 1 Tag, Maximum 14,5 Jahre, Median 6 Monate). Das postoperative Blutungsrisiko betrug somit 5,3% pro Jahr. Für die ersten zwei Jahren nach einer Operation betrug die postoperative Blutungsrate 8,6% (zwei Blutungen in 23,4 postoperativen Nachbeobachtungsjahren) und für die Zeit danach 2,3% (eine Blutung in 44,5 postoperativen Nachbeobachtungsjahren).

2.4. Symptomatik

2.4.1. Vergleich präoperativer und postoperativer Symptomatik

Jedes Symptom der 31 operierten Patienten wurde gezählt und der postoperative Status zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in die Kategorien „kein“, „verbessert“, „unverändert“, „verschlechtert“ und „postoperativ neues Defizit“ eingeteilt. Folglich setzt sich die Anzahl der Patienten im Status „postoperativ“ aus der Summe der Patienten zusammen:

- (1) bei denen sich das Symptom zwar gebessert hat aber noch präsent war
- (2) mit unveränderten Symptomen
- (3) bei denen sich das präoperativ bestehende Symptom postoperativ verschlechtert hat und
- (4) mit postoperativ neu aufgetretenen Symptomen (Tabelle 6 und Grafik 10).

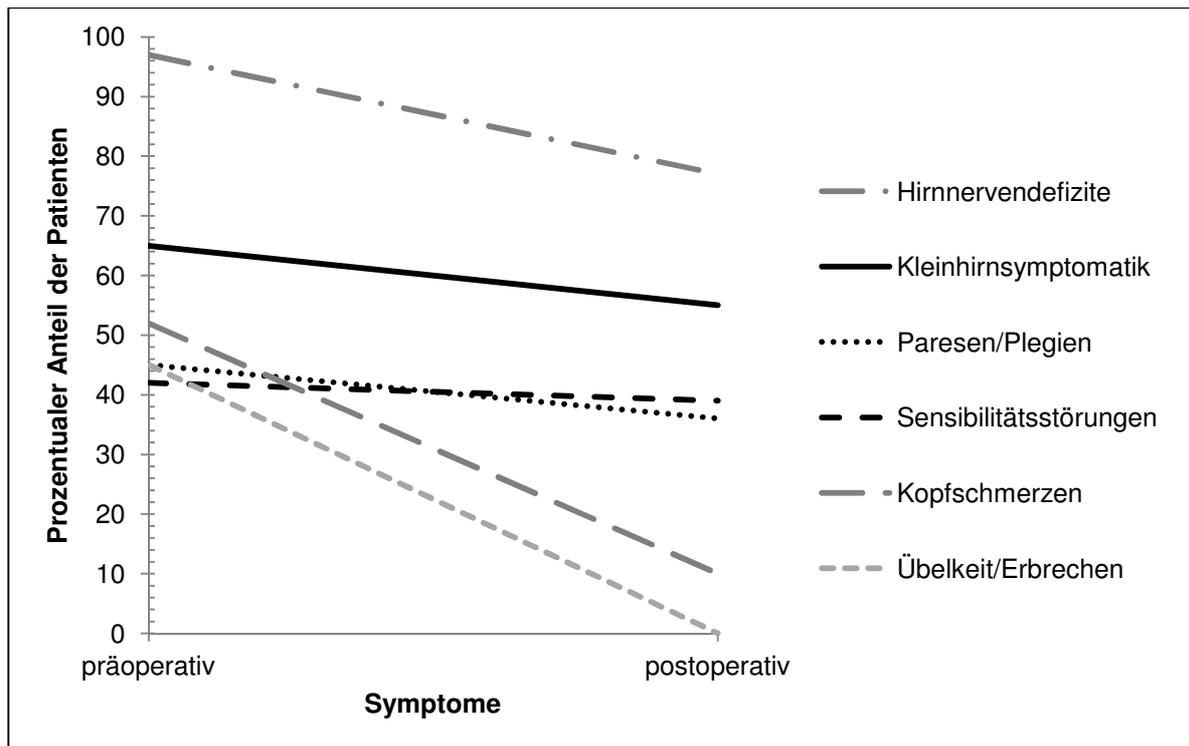
Präoperativ hatten 30 Patienten Defizite eines oder mehrerer Hirnnerven, postoperativ insgesamt noch 24 Patienten. Klinische Zeichen einer Kleinhirnsymptomatik mit Ataxie, Dysmetrie, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel oder Sprachstörungen zeigten präoperativ 20 und postoperativ noch 17 Patienten. Paresen oder Plegien von mindestens einer Extremität zeigten präoperativ 14 und postoperativ 11 Patienten. 13 Patienten zeigten präoperativ eine Sensibilitätsstörung von mindestens einer Extremität und postoperativ noch 12 Patienten. Präoperativ hatten 16 Patienten Kopfschmerzen und postoperativ drei Patienten. 14 Patienten hatten Übelkeit oder Erbrechen, während postoperativ kein Patient diese Symptome mehr aufwies (Tabelle 6).

Tabelle 6 Präoperative und postoperative Symptomatik bei 31 operierten Patienten mit einem Hirnstammkavernom

Klinische Symptomatik	Präoperativ		Postoperativ	
	Anzahl der Patienten [n]	(%)	Anzahl der Patienten [n]	(%)
Hirnnerven-Defizite	30	(97)	24	(77)
- III	12	(39)	12	(39)
- IV, VI	12	(39)	10	(32)
- V	14	(45)	11	(36)
- VII, VIII	13	(42)	15	(48)
- IX, X, XI, XII	15	(48)	8	(26)
Kleinhirnsymptomatik	20	(65)	17	(55)
Paresen/Plegien	14	(45)	11	(36)
Sensibilitätsstörung	13	(42)	12	(39)
Kopfschmerzen	16	(52)	2	(10)
Übelkeit/Erbrechen	14	(45)	0	

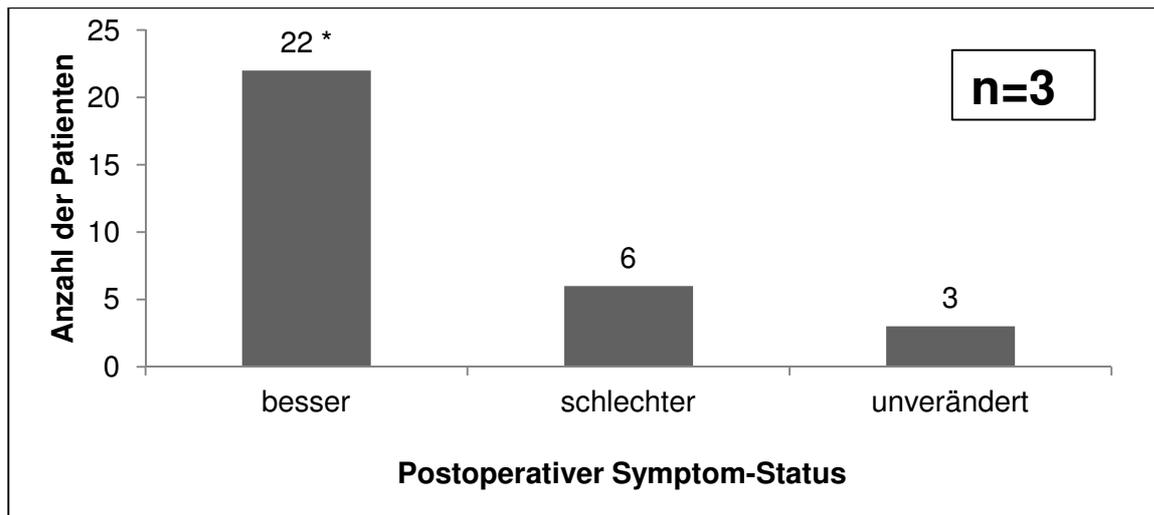
Jedes einzelne Symptom wurde präoperativ und postoperativ gezählt. Da mehrere Patienten an mehr als nur einer Hirnnervenstörung gelitten haben, ist die Summe dieser Gruppe größer als die Gesamtanzahl der Patienten. Die in Klammern angegebenen Zahlen geben den prozentualen Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Symptom, bezogen auf 31 Patienten wieder. Die postoperative Patientengruppe setzt sich zusammen aus Patienten, bei denen: (1) sich das Symptom gebessert hat aber noch präsent war, (2) die Symptome unverändert blieben, (3) sich das präoperativ bestehende Symptom postoperativ verschlechtert hat und (4) mit postoperativ neue Symptome auftraten.

Zur Veranschaulichung werden die präoperativen Symptome und die postoperativ zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung noch bestehenden Symptome der 31 Patienten mit den Werten aus Tabelle 6 dargestellt (Grafik 10).



Grafik 10 Vergleich des Patientenanteils mit klinischen Symptomen präoperativ und postoperativ. Die Grafik stellt von 31 Patienten den prozentualen Anteil der präoperativen und die Summe der postoperativ noch bestehenden Symptome zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung dar. Auch hier setzt sich die postoperative Patientengruppe zusammen aus Patienten, bei denen: (1) sich das Symptom gebessert hat aber noch präsent war, (2) die Symptome unverändert blieben, (3) sich das präoperativ bestehende Symptom postoperativ verschlechtert hat und (4) postoperativ neue Symptome auftraten. Die klinischen Ergebnisse der einzelnen Hirnnerven wurden als eine Gruppe zusammengefasst.

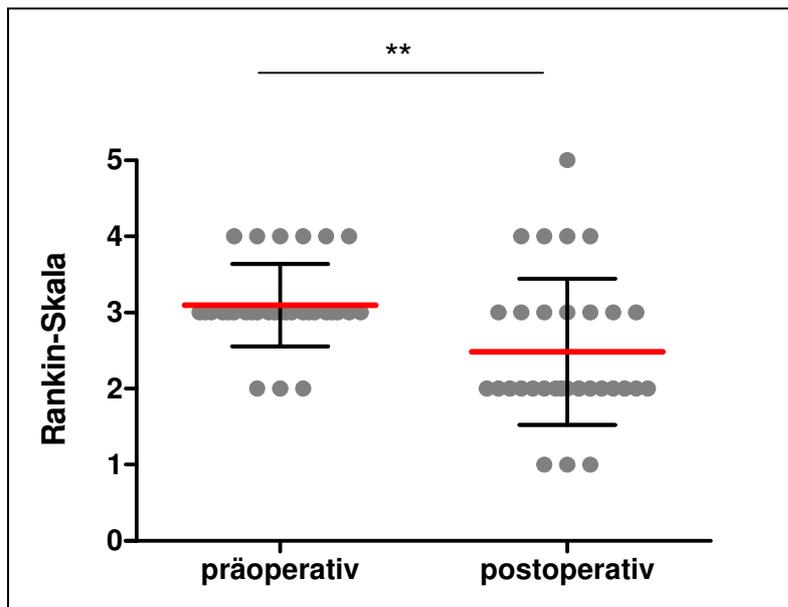
Nach Auszählung und Bilanzierung aller Symptome wurden für jeden Patienten die Veränderungen präoperativ (vor der letzten Operation) versus postoperativ am Ende der Beobachtungszeit verglichen. Der Zeitraum zwischen der letzten Operation und der letzten Nachuntersuchung betrug im Durchschnitt 19,8 Monate je Patient (SD \pm 42,3 Monate, Minimum 1 Tag, Maximum 14,5 Jahre, Median 5,6 Monate). Hiernach war bei 22 Patienten der postoperative Symptom-Status verbessert (71%), bei sechs Patienten verschlechtert (19%) und bei drei Patienten (10%) blieb der Symptom-Status postoperativ unverändert (Grafik 11).



Grafik 11 Postoperativer Symptom-Status von 31 operierten Patienten. Eingeteilt ist der postoperative Status in die Kategorien „besser“, „schlechter“ und „unverändert“ zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mit Angabe der Patientenzahl. * Patient Nr. 17 (aus Tabelle 10) starb an den Folgen eines Akuten Lungenversagens (ARDS), jedoch wurde sein unmittelbar postoperativer Status als „gebessert“ gewertet, da sich seine neurologische Symptomatik in den ersten postoperativen Tagen gebessert hatte.

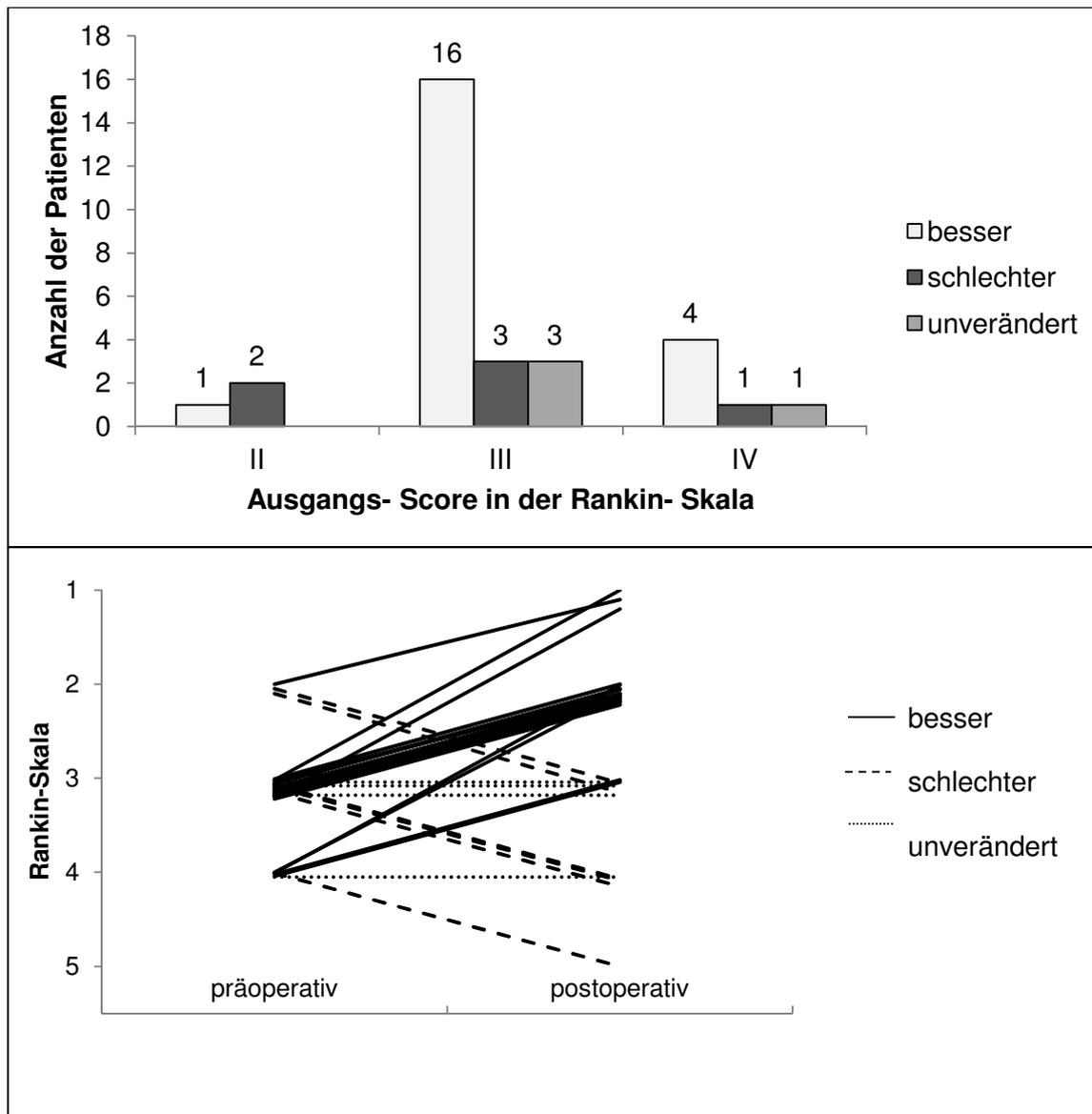
2.4.2. Rankin-Skala

Der neurologische Status der 31 operierten Patienten wurde präoperativ (zum Zeitpunkt kurz vor der letzten Operation) und postoperativ (zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung) in die Rankin-Skala nach Fritschi et al. 1994 eingestuft. Bei 21 Patienten (68%) besserte sich der Score, hierunter bei 17 Patienten um einen und bei vier Patienten um zwei Punkte. Bei vier Patienten (13%) blieb der Score unverändert und bei sechs Patienten (19%) verschlechterte er sich um einen Punkt. Der Durchschnitt-Score von 31 operierten Patienten betrug präoperativ 3,1 (SD \pm 0,54) und postoperativ 2,5 (SD \pm 0,96), was eine signifikante postoperative Besserung ausmacht ($p = 0,0024$; Wilcoxon Test, GraphPad Prism 5) (Grafik 12).



Grafik 12 Verteilung der Patienten in der Rankin-Skala prä- und postoperativ. Zum Vergleich ist der Status der 31 operierten Patienten in der Rankin-Skala prä- und postoperativ, zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, dargestellt. Der postoperative Score ist mit 2,5 signifikant niedriger als der präoperative Score mit 3,1 (**). Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die roten Linien zeigen den Mittelwert an, die schwarzen Querstriche die Standardabweichung.

Präoperativ war kein Patient Score I der Rankin-Skala zuzuordnen. Drei Patienten (10%) waren in der Rankin-Skala Score II, 22 Patienten (71%) Score III, und sechs Patienten (19%) waren Score IV zugeteilt. Postoperativ hatten drei Patienten (10%) Score I, 16 Patienten (52%) Score II, sieben Patienten (22%) Score III, vier Patienten (13%) Score IV, und ein Patient (3%) Score V (Grafik 13). Der letztgenannte Patient verstarb infolge eines akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) bei bereits präoperativ bestehenden Defiziten der HN IX–XII mit ausgeprägten Schluckstörungen und rezidivierenden Pneumonien. Kein Patient verstarb unmittelbar an den Folgen der Operation.



Grafik 13 Score-Veränderung innerhalb der Rankin-Skala präoperativ und postoperativ. Im oberen Teil der Grafik ist der Ausgangs-Score mit dem postoperativen Ergebnis, aufgeteilt in die Untergruppen „verbessert“, „verschlechtert“ und „unverändert“ wiedergegeben. Ein Patient (33%) von drei mit dem Ausgangs-Score II verbesserte sich postoperativ auf Score I. Die anderen beiden Patienten (67%) verschlechterten sich auf Score III. Von 22 Patienten in der Gruppe mit dem Ausgangs-Score III verbesserte sich der postoperative Score bei insgesamt 16 Patienten (73%), zwei Patienten (9%) auf Score I und bei 14 Patienten (64%) auf II. Unverändert bleibt der Score bei drei Patienten (14%) und bei drei weiteren Patienten (14%) verschlechterte der Score sich auf IV. Von sechs Patienten in der Gruppe mit Ausgangs-Score IV verbesserte sich postoperativ der Score bei insgesamt vier Patienten, bei zwei Patienten (33%) der Score auf II und bei zwei Patienten (33%) auf Score III. Bei einem Patienten (17%) blieb der Score unverändert, und bei einem (17%) verschlechterte er sich auf Score V. Über den Balken steht die jeweilige Anzahl der Patienten in der jeweiligen Ausgangs-Score-Gruppe. In dem unteren Teil der Grafik ist der Status jedes der 31 operierten Patienten präoperativ und postoperativ (zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung) innerhalb der Rankin-Skala aufgezeigt.

Folgend wird Bezug auf die Kavernom-Lokalisation genommen. Insgesamt verbesserte sich postoperativ der Score innerhalb der Rankin-Skala bei 68% (n = 21) der Patienten. Bei 55% (n = 17) der Patienten verbesserte sich der postoperative Score um einen Punkt, hiervon waren 7% (n = 2) pontomesencephalen, 32% (n = 10) pontinen, 10% (n = 3) pontomedullären und 6% (n = 2) medullären Ursprungs. Bei 13% (n = 4) der Patienten verbesserte sich der Score um zwei Punkte, hiervon waren alle pontinen Ursprungs. Bei 13% (n = 4) blieb der Score unverändert, hiervon waren 3% (n = 1) mesencephalen und 10% (n = 3) pontinen Ursprungs. Bei 19% (n = 6) der Patienten verschlechterte der Score sich um einen Punkt, hier lagen 3% (n = 1) pontomesencephal, 10% (n = 3) pontin und 6% (n = 2) pontomedullär (Tabelle 7). Es gab keine Korrelation zwischen der Kavernom-Lokalisation und der postoperativen Veränderung (p = 0,551; Turkey's Multiple Comparison Test, GraphPad Prism 5).

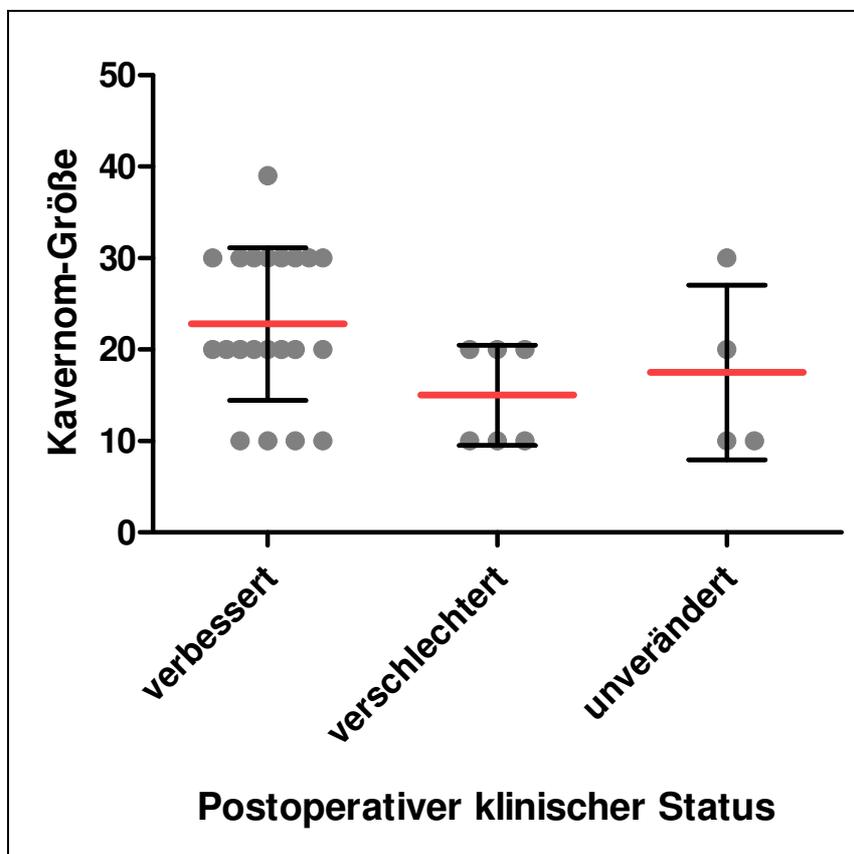
Tabelle 7 Postoperative Veränderung innerhalb der Rankin-Skala in Abhängigkeit von der Kavernom-Lokalisation

Score Lokalisation	verbessert um		un- verändert	ver- schlechtert	Gesamt
	1 Score	2 Score			
Mesencephalon	-	-	1 (3%)	-	1 (3%)
Pontomesencephal	2 (6%)	-	-	1 (3%)	3 (10%)
Pons	10 (32%)	4 (13%)	3 (10%)	3 (10%)	20 (65%)
Pontomedullär	3 (10%)	-	-	2 (6%)	5 (16%)
Medulla	2 (6%)	-	-	-	2 (6%)
Gesamt	17 (54%)	4 (13%)	4 (13%)	6 (19%)	31 (100%)

Die Tabelle zeigt die postoperative Score-Veränderung innerhalb der Rankin-Skala, zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, in Abhängigkeit der Kavernom-Lokalisation. In Klammern steht der prozentuale Anteil bezogen auf 31 operierte Patienten.

2.4.3. Einflüsse auf das klinische Ergebnis

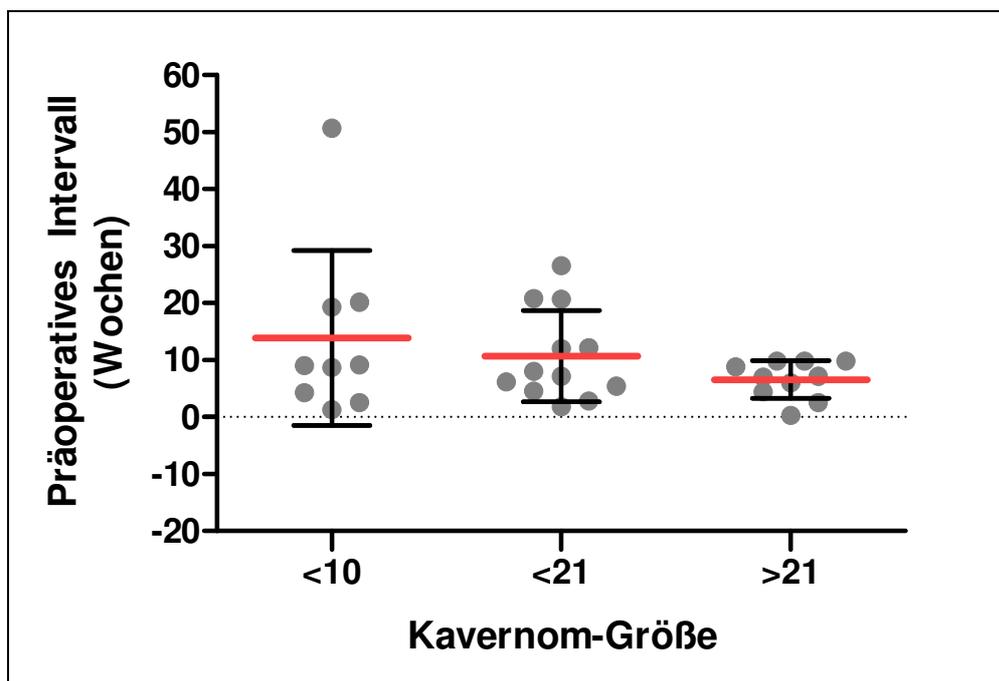
Zunächst sei der postoperative klinische Status in Abhängigkeit der Kavernom-Größe dargestellt. Die durchschnittliche Kavernom-Größe lag in der Gruppe „verbessert“ bei 22,8 mm (SD \pm 8,4 mm, Minimum <10 mm, Maximum 39 mm, Median 10–20 mm), in der Gruppe „verschlechtert“ bei 15 mm (SD \pm 5,5 mm, Minimum <10 mm, Maximum 10–20 mm, Median 10–20 mm) und in der Gruppe „unverändert“ bei 17,5 mm (SD \pm 9,6 mm, Minimum <10 mm, Maximum 20–30 mm, Median 10–20 mm). Die Kavernom-Größe hatte keinen Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis (Grafik 14) ($p = 0,985$, Kruskal Wallis Test, GraphPad Prism 5).



Grafik 14 Postoperativer klinischer Status in Abhängigkeit der Kavernom-Größe. Dargestellt ist die Kavernom-Größe der 31 operierten Patienten aufgeteilt nach ihrem jeweiligen postoperativen klinischen Status. Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die rote Linien zeigen den Mittelwert an, die schwarzen Querstriche die Standardabweichung.

Bei Patienten mit einer Kavernom-Größe von bis zu 10 mm lag das durchschnittliche präoperative Intervall bei 13,9 Wochen (SD \pm 15,3 Wochen, Minimum 9 Tage,

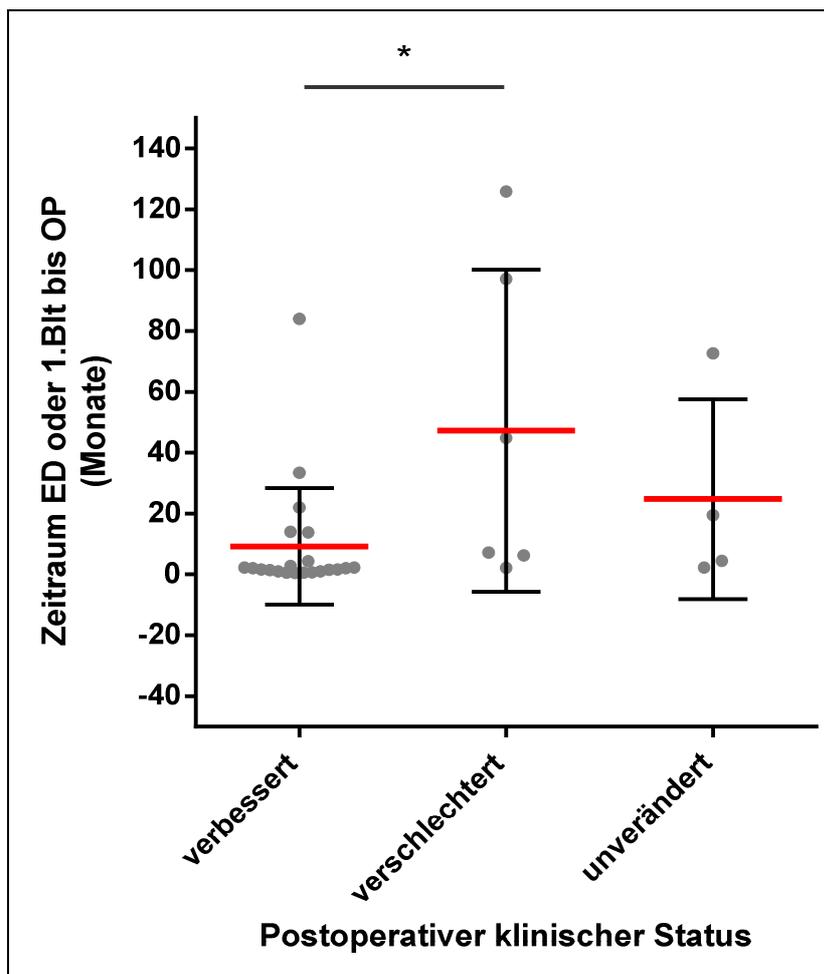
Maximum 50,7 Wochen, Median 9 Wochen), bei Patienten mit einer Kavernom-Größe von bis zu 21 mm bei 10,7 Wochen (SD \pm 8 Wochen, Minimum 13 Tage, Maximum 26,6 Wochen, Median 7,6 Wochen) und bei Patienten mit einer Kavernom-Größe von über 21 mm bei 6,6 Wochen (SD \pm 3,3 Wochen, Minimum 2 Tage, Maximum 9,9 Wochen, Median 7,1 Wochen) (Grafik 15). Es gab keine Korrelation zwischen der Kavernom-Größe und dem präoperativen Intervall ($p = 0,597$; Kruskal Wallis Test; GraphPad Prism 5).



Grafik 15 Kavernom-Größe und das präoperative Intervall. Dargestellt ist die Kavernom-Größe der Patienten, aufgeteilt in die Gruppen <10 mm, <21 mm und >21 mm. Die rote Linien zeigen den Mittelwert an, die schwarzen Querstriche die Standardabweichung.

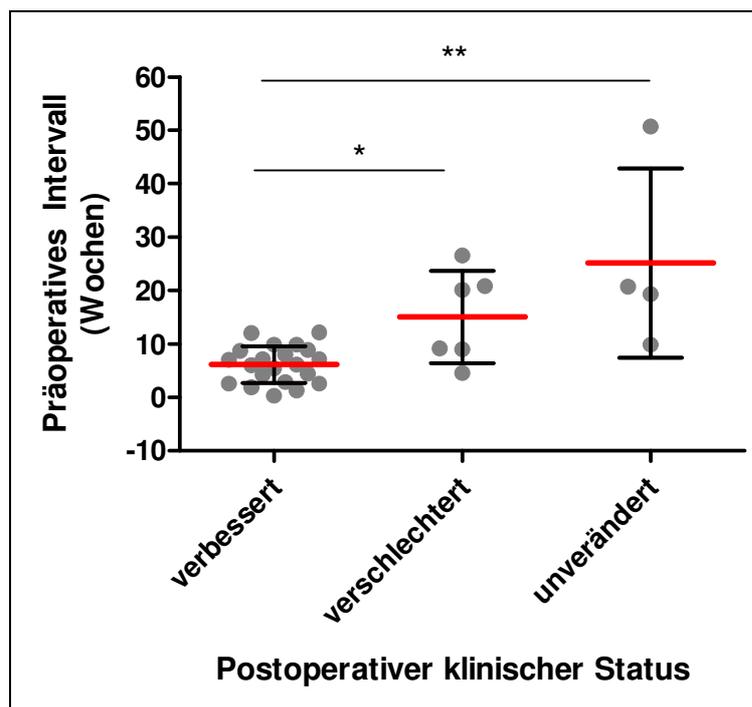
Folgend ist die präoperative Krankheitsdauer, definiert als der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose bzw. der ersten Blutung und der letzten Operation, dargestellt. Dieser betrug bei 31 operierten im Durchschnitt 18,6 Monate (SD \pm 32,4 Monate, Minimum 13 Tage, Maximum 10,4 Jahre, Median 9,9 Wochen). In der Gruppe „verbessert“ betrug die präoperative Krankheitsdauer im Durchschnitt 9,2 Monate (SD \pm 19,1 Monate, Minimum 13 Tage, Maximum 6,9 Jahre, Median 8,7 Wochen), in der Gruppe „verschlechtert“ 47,2 Monate (SD \pm 52,9 Monate, Minimum 64 Tage, Maximum 10,4 Jahre, Median 26 Monate) und in der Gruppe „unverändert“ betrug

die präoperative Krankheitsdauer im Durchschnitt 24,7 Monate (SD ± 32,9 Monate, Minimum 69 Tage, Maximum 6 Jahre, Median 12 Monate). Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „verbessert“ und „verschlechtert“; was schlussfolgern lässt, dass eine längere Krankheitsanamnese mit einem schlechteren postoperativen klinischen Ergebnis korreliert (*) ($p = 0,015$) (ANOVA, Dunn's multiple comparisons test, GraphPad Prism 6) (Grafik 16).



Grafik 16 Postoperatives Ergebnis in Abhängigkeit der Krankheitsdauer. Dargestellt ist die Verteilung der 31 operierten Patienten, aufgeteilt nach ihrem postoperativ klinischen Ergebnis, in Abhängigkeit des Zeitraumes zwischen der Erstdiagnose bzw. der ersten Blutung und der letzten Operation (in Monaten). Die Unterteilung erfolgte nach der Veränderung innerhalb der Rankin-Skala in die Gruppen „verbessert“, „verschlechtert“ und „unverändert“. Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die roten Linien zeigen den Mittelwert an, dieser lag in der Gruppe „verbessert“ bei durchschnittlich 9,2 Wochen (SD ± 19,1 Wochen), in der Gruppe „verschlechtert“ bei 47,2 Monate (SD ± 52,9 Wochen) und in der Gruppe „unverändert“ bei 24,7 Wochen (SD ± 32,9 Wochen). Der Unterschied zwischen den Gruppen „verbessert“ und „verschlechtert“ ist signifikant ($p = 0,015$, (*)). Die schwarzen Querstriche zeigen die Standardabweichung an.

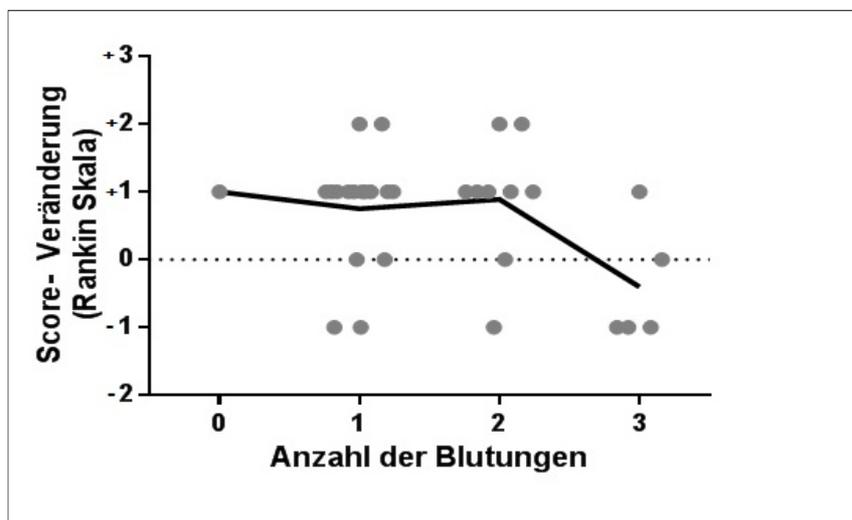
Das präoperative Intervall, definiert als der Zeitraum zwischen der letzten Blutung und der letzten Operation, betrug für 31 operierte Patienten 10,3 Wochen (SD \pm 9,9 Wochen, Minimum 2 Tage, Maximum 11,3 Monate, Median = 8 Wochen). In der Gruppe „verbessert“ lag das präoperative Intervall im Durchschnitt bei 6,1 Wochen (SD \pm 3,5 Wochen, Minimum 2 Tage, Maximum 12,1 Wochen, Median 6,1 Wochen), in der Gruppe „verschlechtert“ bei 15,1 Wochen (SD \pm 8,7 Wochen, Minimum 32 Tage, Maximum 26,6 Wochen, Median 14,6 Wochen) und in der Gruppe „unverändert“ bei 25,1 Wochen (SD \pm 17,7 Wochen, Minimum 9,9 Wochen, Maximum 11,3 Monate, Median 20 Wochen). Der Unterschied zwischen den Gruppen „verbessert“ und „verschlechtert“ (*) sowie zwischen „verbessert“ und „unverändert“ (**) ist signifikant (ANOVA, Dunn’s multiple comparisons test, GraphPad Prism 6). Somit korreliert eine kürzere präoperative Dauer mit einem besseren postoperativen klinischen Ergebnis (Grafik 17).



Grafik 17 Postoperatives Ergebnis in Abhängigkeit des präoperativen Intervalls. Dargestellt ist das postoperative klinische Ergebnis der 31 operierten Patienten in Abhängigkeit des präoperativen Intervalls (Zeitraum zwischen der letzten Blutung und der Operation) in Wochen. Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die roten Linien zeigen den Mittelwert an, die schwarzen Querstriche die Standardabweichung. Der Mittelwert des präoperativen Intervalls in der Gruppe „verbessert“ ist mit 6,1 Wochen (SD \pm 3,5 Wochen) signifikant kürzer als, sowohl der in der Gruppe „verschlechtert“ mit 15,1 Wochen (SD \pm 8,7 Wochen) (*) als auch der in der Gruppe „unverändert“ mit 25,1 Wochen (SD \pm 17,7 Wochen) (**).

Der Einfluss des präoperativen Intervalls auf das postoperative klinische Ergebnis war hierbei weder von den Blutungsepisoden in der Anamnese (ANOVA, Dunn's multiple comparisons test, GraphPad Prism 6) noch vom Ausgangs-Score abhängig. Es gab einen signifikanten Unterschied in der Gruppe Ausgangs-Score III zwischen dem präoperativen Intervall der Patienten, denen es postoperativ besser ging und denen, deren postoperativer Status unverändert blieb ($p = 0,0063$, Dunn's multiple comparisons test, GraphPad Prism 6). Andere Korrelationen waren in diesem Zusammenhang nicht zu finden.

Betrachtet man das postoperative klinische Ergebnis in Abhängigkeit der Blutungsepisoden in der Anamnese, so lässt sich zunächst festhalten, dass Patienten, die sich postoperativ „verbessert“ haben im Durchschnitt 1,4 Blutungen hatten. Patienten aus der Gruppe „verschlechtert“ hatten im Durchschnitt 2,2 Blutungen. Bei Patienten, deren postoperativer klinischer Status „unverändert“ blieb, zeigten 1,8 Blutungen in der Anamnese. Je mehr Blutungen in der Anamnese vorlagen, desto geringer war tendenziell die postoperative Score-Veränderung (Grafik 18).

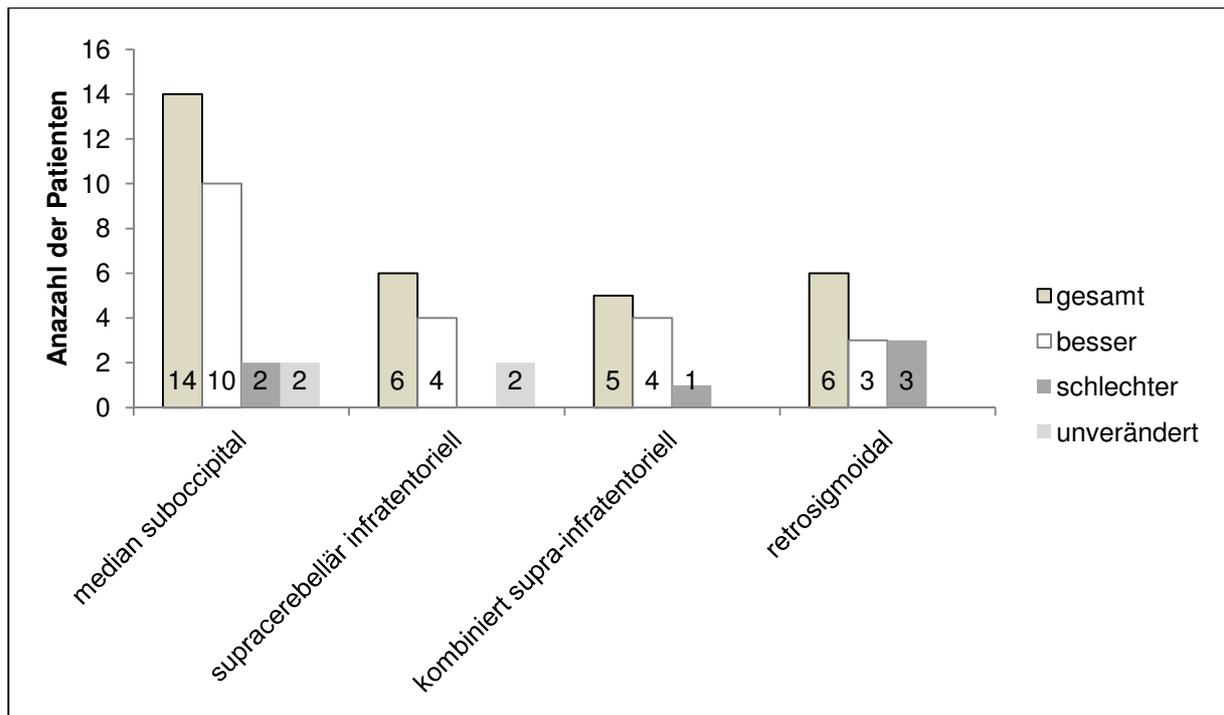


Grafik 18 Score-Veränderung innerhalb der Rankin-Skala in Abhängigkeit der Blutungsepisoden. Dargestellt ist die postoperative Score-Veränderung jedes operierten Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in Abhängigkeit der jeweiligen Blutungsanamnese. Positive Vorzeichen („+2“ und „+1“) bedeuten eine Verbesserung, „0“ bedeutet keine Veränderung und negative Vorzeichen („-1“ und „-2“) sind Verschlechterungen innerhalb der Rankin-Skala. Die grauen Punkte geben die Werte eines einzelnen Patienten wieder. Die schwarze Linie gibt den Mittelwert innerhalb der jeweiligen Blutungsgruppe wieder und deutet den Verlauf der Score-Veränderung, mit zunehmenden Blutungsepisoden in der Anamnese, an.

2.4.4. Operative Zugänge und ihre Korrelation zum klinischen Ergebnis

Das Kavernom im Mesencephalon wurde durch einen supracerebellär-infratentoriellen Zugang operiert. Zwei von drei Patienten mit pontomesencephal gelegenen Kavernom wurden über einen supracerebellär-infratentoriellen Zugang operiert, und ein Patient über einen retrosigmoidalen Zugang. Von 20 Patienten mit einem Kavernom im Pons wurden neun Patienten über einen median suboccipitalen Zugang operiert, drei Patienten über den supracerebellär-infratentoriellen Zugang, fünf Patienten über einen kombiniert supra-/infratentoriellen Zugang, und drei Patienten wurden über einen retrosigmoidalen Zugang operiert. Von fünf Patienten mit einem pontomedullär gelegenen Kavernom wurden drei über einen median suboccipitalen Zugang, operiert und bei zwei Patienten wurde das Kavernom über einen retrosigmoidalen Zugang entfernt. Bei zwei Patienten mit einem medullär gelegenen Kavernom wurde der median suboccipitale Zugang gewählt.

14 Patienten wurden über einen median suboccipitalen Zugang operiert, zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung war der klinische Status bei 71% dieser Patienten verbessert, bei 14% verschlechtert und bei 14% blieb er unverändert. Sechs Patienten wurden über einen supracerebellär-infratentoriellen Zugang operiert, bei 67% dieser Patienten besserte sich der postoperative klinische Status und bei 33% blieb er unverändert. Bei fünf Patienten wurde der kombiniert supra-/infratentoriellen Zugang gewählt. Hier erfuhren 80% postoperativ eine Besserung und 20% eine Verschlechterung. Bei sechs Patienten wurde das Kavernom über einen retrosigmoidalen Zugang entfernt, postoperativ haben sich klinisch 50% gebessert und 50% verschlechtert (Grafik 19).



Grafik 19 Gewählte Zugänge in Abhängigkeit zum postoperativen klinischen Ergebnis von 31 operierten Patienten. Im linken Balken ist die Gesamtzahl der Patienten mit dem entsprechend Zugang dargestellt, in den danebenstehenden Balken die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen postoperativ klinischen Ergebnis. In den Balken steht die jeweilige Anzahl der Patienten.

2.5. Restkavernome und de novo-Kavernome

Bei 26 der 31 operierten Patienten (84%) wurde das Kavernom vollständig entfernt. Insgesamt verblieb bei fünf Patienten (16%) ein Restkavernom (#1, 9, 10, 16 und 17). Zwei dieser Patienten erlitten erneut eine Blutung (#10 mit zwei Blutungen und #17 mit einer Blutung) und wurden aufgrund einer Symptom-Progredienz ein zweites Mal operiert. Die drei anderen Patienten wurden verlaufskontrolliert und zeigten im weiteren Verlauf von jeweils 176 Monaten (#1), 6 Monaten (#9) und 20 Monaten (#16) keine erneute Blutung oder klinischen Symptome.

Bei einem Patienten (3%) wurde zusätzlich zum pontin gelegenen Restkavernom ein de-novo-Kavernom im pontomedullären Bereich diagnostiziert (#10), welches aufgrund einer Blutung operiert wurde.

2.6. Komplikationen

Bei 48% der Patienten (n = 15) trat eine perioperative Komplikation auf. Einige Patienten haben mehrere Komplikationen erlitten (Tabelle 8). Am häufigsten traten postoperativ neue Hirnnerven-Defizite auf. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung persistierten die Defizite bei sieben Patienten. Somit beträgt die Langzeit-Morbidität 22,6%. Die perioperative Mortalität lag bei 3,2% (n = 1), bedingt durch Komplikationen eines ARDS.

Tabelle 8 Perioperative Komplikationen

Pat - Nr.	RS präOP/ postOP	Komplikation	postoperative Beob.-Zeit (in Tagen)
2	3/1	HN-Defizit IV,VI	710
4	3/3	HN-Defizite III, V, VII/VIII, IX–XII, KHS	10
5	4/2	Liquorfistel	28
7	4/2	HN-Defizit VII/VIII	736
8	2/1	Hemiparese, Liquorfistel	43
10	3/4	Restkavernom mit zweifacher Reblutung	936
11	3/3	HN-Defizit VII/VIII, Sensibilitätsstörung	7
12	3/4	HN-Defizit V, IX–XII	1
17	4/5	HRST, ARDS, Reblutung aus Restkavernom, Tod	13
20	3/4	HN-Defizit III, VII/VIII, KHS, Parese, Sensibilitätsstörung	13
22	3/2	HN-Defizite IV/VI, V, IX–XII	15
23	2/3	KHS	121
25	4/4	Liquorfistel	129
26	3/3	HN-Defizit VII/VIII, Liquorfistel, Meningitis	52
28	2/3	Verschlechterung des vorher bestehenden HN-Defizits VII mit Tarsoraphie	2813 (7,7 Jahre)

Die Patienten sind mit ihrem prä- und postoperativen Status nach der Rankin-Skala, ihren postoperativen Komplikationen sowie der postoperativen Beobachtungszeit aufgelistet. (RS = Rankin-Skala, HN = Hirnnerv, präOP = präoperativ, postOP = postoperativ, HRST = Herzrhythmusstörung).

3. Klinische Daten der nicht operierten Patienten

Insgesamt wurden 19 Patienten nicht operiert.

Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 49,1 Jahre, mit einer Altersspanne von 21–77 Jahren (SD \pm 15,4 Jahre). Das Geschlechterverhältnis betrug zwölf weibliche zu sieben männliche Patienten.

Eine Patientin (#36) hatte eine vergesellschaftete DVA.

Lokalisation und Größe der Kavernome

Die Kavernome dieser Gruppe waren wie folgt innerhalb des Hirnstamms verteilt: 12 Kavernome lagen im Pons, drei im Mesencephalon, zwei im pontomesencephalen und zwei im pontomedullären Bereich.

Von 15 Patienten ist die Kavernom-Größe bekannt. Diese reichten von 3–20 mm, mit einer Durchschnittsgröße von 14 mm (SD \pm 5,1 mm).

Blutungen und Blutungsraten

Sieben Patienten (37%) zeigten keine Anzeichen einer Blutung (#33, 41, 42, 43, 45, 46 und 49). Bei 12 Patienten haben die Kavernome geblutet, welche insgesamt 16 Blutungen verursachten. Hiervon hatten neun Patienten (47%) eine einmalige Blutung (#34, 35, 36, 38, 39, 40, 47, 48 und 50). Drei Patienten (16%) hatten Mehrfachblutungen, hiervon hatten zwei Patienten (11%) eine zweimalige (#37 und 44) und ein Patient (5%) eine dreimalige Blutung (#32).

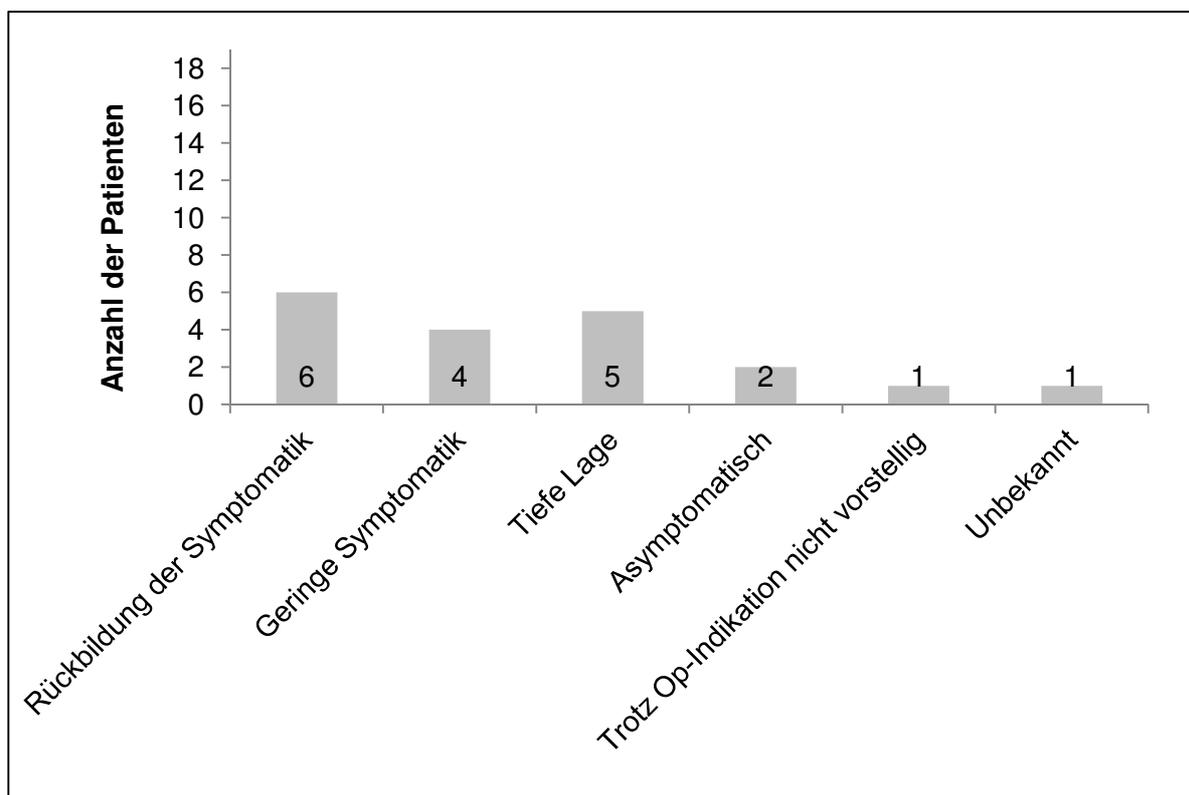
Die jährliche retrospektive Blutungsrate betrug 1,7% (16 Blutungen in 940 Patientenjahren), und die jährliche Reblutungsrate 35% (vier Folgeblutungen in 11,4 Beobachtungsjahren).

Klinik

Die 19 nicht operierten Patienten zeigten, wie auch die operierten Patienten, Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Kleinhirnsymptomatik, Hirnnerven-Defizite, Paresen/Plegien und eine Sensibilitätsstörung. Jedoch waren die Symptome in dieser Gruppe viel schwächer ausgeprägt, innerhalb weniger Tage von alleine wieder rückläufig oder nicht progredient.

Gründe für eine konservative Behandlung

Bei insgesamt zehn Patienten waren die Symptome nicht progredient (#32, 33, 39 und 50) oder innerhalb des stationären Aufenthaltes bereits wieder rückläufig (#34, 35, 36, 45, 46 und 49). Bei fünf Patienten (#38, 40, 41, 42 und 48) hatte das Kavernom die Oberfläche nicht erreicht. Bei zwei Patienten (#42 und 43) war die Diagnose des Hirnstammkavernoms ein Zufallsbefund. Die Hirnstammkavernome selbst waren asymptomatisch. Einer Patientin (#37) wurde bei bestehender Indikation wie progredienter Symptomatik und zweimaliger Blutung eine Operation empfohlen; jedoch entschied sich diese Patientin gegen eine Operation. Bei einer Patientin (#47) lag keine nähere Information für den Grund der konservativen Behandlung vor (Grafik 20).

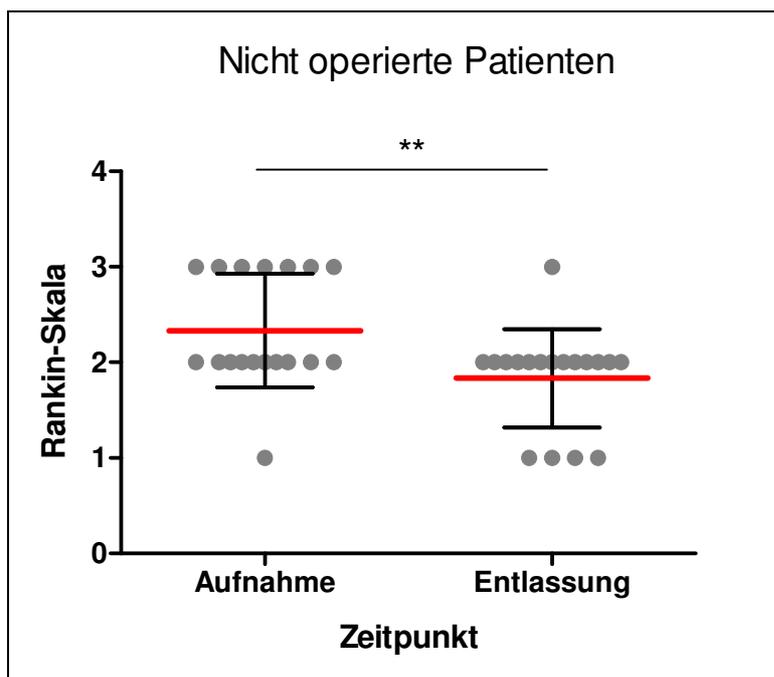


Grafik 20 Gründe für die konservative Behandlung von 19 nicht operierten Patienten. Innerhalb der Balken steht die Anzahl der in der Gruppe vertretenen Patienten.

Rankin-Skala

Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatte eine Patientin, bei der das Hirnstammkavernom ein Zufallsbefund war, einen Score von I (#43). Zehn Patienten hatten einen Score

von II (#32, 33, 36, 38, 40, 41, 42, 46, 48 und 50) und sieben Patienten einen Score von III (#34, 35, 37, 39, 44, 45 und 49). Von einer Patientin (#47) ist der Score unbekannt. Dies ergibt einen Durchschnittsscore von 2,3. Die durchschnittliche Beobachtungszeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung betrug 7,3 Monate (SD \pm 11,8 Monate, Minimum 6 Tage, Maximum 4 Jahre, Median 3,8 Monate). Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung hatten vier Patienten einen Score von I (#36, 43, 46 und 50), 13 Patienten hatten einen Score von II (#32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 48 und 49), und eine Patientin einen Score von III (#37). Dies ergibt einen Durchschnittsscore von 1,8 zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, welcher signifikant niedriger ist als der präoperative Durchschnittsscore (**) ($p = 0,0034$; Wilcoxon test, GraphPad Prism 5) (Grafik 21).



Grafik 21 Verteilung der nicht operierten Patienten in der Rankin-Skala. Zum Vergleich ist der Status von 18 nicht operierten Patienten in der Rankin-Skala zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie nach durchschnittlich 7,3 Monaten (SD \pm 11,8 Monaten) zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung dargestellt. Der Score zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ist mit 1,8 signifikant niedriger als der Score zum Zeitpunkt der Aufnahme mit 2,3 (**). Die grauen Punkte geben den Wert jedes einzelnen Patienten wieder. Die roten Linien zeigen den Mittelwert an, die schwarzen Querstriche die Standardabweichung. Von einem Patienten ist der Score nicht bekannt.

V. DISKUSSION

Hirnstammkavernome sind venöse Gefäßmissbildungen und machen 20% der intrakraniellen Kavernome aus (Abla et al. 2011). Charakteristisch ist die maulbeerförmige Gestalt dieser Malformationen ohne zwischenliegendes Hirnparenchym (Maraire und Awad 1995). Basierend auf Autopsie- sowie MRT-Daten wird ihre Prävalenz weltweit auf 0,1–0,9% geschätzt (Gunel et al. 1996, Braga et al. 2006, Denier et al. 2006, Maiuri et al. 2006, Mindea et al. 2006). Obwohl sie zu den Niederfluss-Malformationen gehören, haben besonders Hirnstammkavernome eine Neigung zu bluten. Ihre Blutungsrate wird im Vergleich zu Kavernomen anderer Lokalisation mit höheren Werten angegeben. Aufgrund der dicht beieinander liegenden Nervenbahnen im Hirnstamm kann eine Blutung zu schwerwiegenden neurologischen Defiziten führen, welche den Patienten in seiner Lebensqualität stark beeinträchtigen. Hat ein Hirnstamm-Kavernom bereits einmal geblutet, steigt das Risiko einer erneuten Blutung auf bis über das Zwölfwache (Fritschi et al. 1994, Kondziolka et al. 1995b, Bertalanffy et al. 2002, Mathiesen et al. 2003, Wang et al. 2003, Abla et al. 2011, Gross et al. 2012, Kondziolka et al. 2013, Li et al. 2013). Demzufolge sinkt mit jeder Blutung die Chance für eine klinische Erholung oder gar Genesung. Neben der konservativen Observation ist die chirurgische Entfernung der Malformation eine Therapieoption. Die Frage ist, ob durch eine chirurgische Entfernung das Risiko einer weiteren Blutung minimiert und eine fortschreitende klinische Verschlechterung des Patienten verhindert werden kann. Es gilt die Charaktereigenschaften dieser Läsionen im Hirnstamm herauszuarbeiten. Hierfür müssen chirurgische Eingriffe dem natürlichen Verlauf der Hirnstammkavernome gegenüber gestellt, und beeinflussbare Faktoren erkannt und beherrscht werden, um somit dem einzelnen Patienten die optimale Therapie anbieten zu können. In der vorliegenden Studie wurden 50 Patienten mit der Diagnose eines Hirnstamm-Kavernoms retrospektiv evaluiert, 31 Patienten wurden operativ und 19 konservativ behandelt.

1. Kritische Betrachtung dieser Studie

Einige Faktoren beeinträchtigen den Vergleich der Daten der vorliegenden Studie mit den international publizierten Daten. Zunächst sei der lange Beobachtungszeitraum

genannt, der sich von 1988 bis 2007 erstreckt und somit die Erhebung einer vollständigen Datenlage erschwert. Außerdem stehen Daten, welche durch Patientenbefragungen erhoben werden – ohne persönliche Vorstellung des Patienten beim Arzt– unter dem Einfluss der subjektiven Angaben des Betroffenen. In einem im Jahr 2007 durchgeführten Anschreiben in Form eines Patienten-Fragebogens betrug die Rücklaufquote 32%. Um klinische Aspekte zu eruieren und mit anderen Studien in der Literatur vergleichen zu können, ist es wichtig, den klinischen Status der Patienten zu gleichen Zeitpunkten zu erheben. Dies kann beispielsweise direkt nach einer Blutung, unmittelbar nach einer Operation und in gleichen Abständen nach der Operation geschehen. Da Patienten präoperativ meist erst nach einer Blutung oder sogar bereits mehrfachen Blutungen vorstellig werden, kann das empfohlene präoperative Intervall – der Zeitraum zwischen einer Blutung und einer Operation – schon längst verstrichen sein. Zusätzlich zu den dann bereits vorhandenen neurologischen Defiziten erschwert das pathologisch veränderte Gewebe den chirurgischen Eingriff. Dies kann das postoperative klinische Ergebnis negativ beeinflussen (Bertalanffy et al. 1991, Amin-Hanjani et al. 1998, Samii et al. 2001, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013). Auch für die Zeit nach einem chirurgischen Eingriff ist zur kontinuierlichen Verfolgung des neurologischen Status die Compliance des Patienten erforderlich.

Sowohl die Lokalisation des Kavernoms innerhalb wichtiger Nervenbahnen als auch die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie über die Jahre verschiedene Operateure die Eingriffe vornahmen, haben sicherlich einen Einfluss auf das klinische Ergebnis.

In der Literatur ist die Bewertung des klinischen Ergebnisses unterschiedlich definiert und erschwert den Vergleich der Studien untereinander. Während einige Autoren eine „Besserung“ auch für Patienten sehen, bei denen postoperativ der klinische Status unverändert blieb, werten andere Autoren diese Gruppen separat (Samii et al. 2001, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Diese beiden Patienten-Gruppen als eine zu betrachten führt zwangsläufig zu einer größeren Einheit sowie zu qualitativen und quantitativen Änderungen, welche statistische Berechnungen beeinflussen. Zudem macht die Benutzung verschiedener Skalen (Rankin Score, modified Rankin Score, Glasgow Outcome Score, Scandinavian Stroke Scale, Karnofsky Rating Scale, Barthel ADL) zur neurologischen Bewertung der Patienten den Vergleich der Studien untereinander komplex.

In vielen Studien besteht das Patientenkollektiv nicht nur aus Patienten mit Hirnstammkavernomen, sondern auch aus Patienten mit Kavernomen in anderen Bereichen des Gehirns, so dass Ergebnisse dieser Studien mit Vorsicht zu vergleichen sind (Bertalanffy et al. 1991, Del Curling et al. 1991, Requena et al. 1991, Robinson et al. 1991, Robinson et al. 1993a, Fritschi et al. 1994, Aiba et al. 1995, Amin-Hanjani et al. 1998, Moriarity et al. 1999, Sindou et al. 2000, Steinberg et al. 2000, Bertalanffy et al. 2002). Mit einem Patientenkollektiv von 31 Patienten sind statistische Analysen begrenzt möglich und haben eine geringe Aussagekraft. Das Patientenkollektiv für Hirnstammkavernome besteht in den Studien der Literatur zwischen 2 und 260 Patienten (Sakai et al. 1991, Zimmerman et al. 1991, Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Konovalov et al. 2000, Sindou et al. 2000, Kupersmith et al. 2001, Samii et al. 2001, Sandalcioglu et al. 2002, Ferroli et al. 2005, Braga et al. 2006, Bruneau et al. 2006, Rohde et al. 2007, Sola et al. 2007, Cenzato et al. 2008, Garrett und Spetzler 2009, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2010, Abla et al. 2011, de Aguiar et al. 2011, Gross et al. 2012, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Aufgrund und gerade wegen der relativ geringen Prävalenz dieser Gefäßmissbildungen ist es unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen wichtig, auch die kleinen Patientenkollektive zu evaluieren und zu vergleichen.

2. Gesamtes Patientenkollektiv

In der Literatur wird das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von 31,8–50 Jahren angegeben (Fritschi et al. 1994, Bertalanffy et al. 2002, de Aguiar et al. 2011, Wostrack et al. 2012, Kondziolka et al. 2013, Mai et al. 2013). Während einige Autoren eine bevorzugte Prävalenz von Kavernomen beim weiblichen Geschlecht beschreiben (Robinson et al. 1991, Robinson et al. 1993b, Maraire und Awad 1995, Bertalanffy et al. 2002, de Aguiar et al. 2011), wird in der Mehrheit der Fälle kein signifikanter Unterschied gefunden (Del Curling et al. 1991, Porter et al. 1997, Li et al. 2013). Zu betonen ist allerdings, dass die Patientenkollektive, bei denen Kavernome vermehrt beim weiblichen Geschlecht auftraten, nicht nur aus Patienten mit Hirnstammkavernomen bestanden, sondern auch Kavernome in anderen Hirnregionen bei der Auswertung mit einbezogen wurden.

Das Durchschnittsalter der 50 Patienten in der vorliegenden Studie passt mit 44,1 Jahren (Altersspanne 9–77 Jahre) zu den Angaben der Literatur und unterstreicht, dass Kavernome am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr symptomatisch werden. Auch hier traten die Kavernome tendenziell öfter beim weiblichen Geschlecht auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (28 weibliche zu 22 männlichen Patienten). Die höhere Prävalenz beim weiblichen Geschlecht könnte auf den in der Literatur beschriebenen Einfluss des hormonellen Zyklus der Frau beruhen, welcher ein Wachstum der Kavernome begünstigt (Robinson et al. 1991, Maraire und Awad 1995, Bertalanffy et al. 2002).

Der Literatur nach neigen Hirnstammkavernome, die bereits einmal geblutet haben, zu erneuten Blutungen (Del Curling et al. 1991, Robinson et al. 1991, Zimmerman et al. 1991, Robinson et al. 1993b, Kondziolka et al. 1995b, Porter et al. 1997, Bertalanffy et al. 2002, Mathiesen et al. 2003, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Gross et al., Li et al. 2013). Ferner scheinen die Abstände nach der ersten Blutung kürzer zu werden. So beschreiben Li et al. einen Abstand zwischen den ersten beiden Blutungen von durchschnittlich 15,5 Monaten und zwischen der zweiten und dritten Blutung von durchschnittlich 11,9 Monaten (Li et al. 2013). Bertalanffy et al. geben einen Zeitraum von 12 Monaten zwischen den ersten beiden Blutungen und sogar nur zwei Monaten zwischen der zweiten und dritten Blutung an (Bertalanffy et al. 2002). Hauck et al. berichten über Abstände von acht Monaten zwischen der ersten und zweiten sowie ein Monat zwischen zweiter und dritter Blutung (Hauck et al. 2009).

In der vorliegenden Studie trat die zweite Blutung im Durchschnitt 29 Monate nach der ersten Blutung ein, die dritte Blutung folgte im Durchschnitt nach 7,1 Monaten. Auch in der vorliegenden Studie ist der Abstand zwischen der zweiten und dritten Blutung kürzer als der Abstand zwischen der ersten und zweiten Blutung, wenn auch ohne signifikante Differenz ($p = 0,1135$) (Grafik 4). Außerdem ist eine Tendenz erkennbar, dass bei Kavernomen, die bereits zweimal geblutet haben, eine Neigung zur erneuten Blutung bestand, wenn die Kavernom-Größe weniger als 20 mm im Durchmesser betrug (Grafik 5). Die Lokalisation der Kavernome hatte weder in der Literatur noch in der vorliegenden Studie einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Blutungsneigung der Kavernome (Amin-Hanjani et al. 1998). Die Lokalisation der Mehrfach-Blutungen entsprach der Kavernom-Verteilung des gesamten Patientenkollektivs in überwiegend pontinen ($n = 32$) und pontomedullären Bereichen

(n = 7) (Tabelle 3). Auch die Abstände einzelner Blutungsepisoden ergaben in Bezug zur Kavernom-Lokalisation keinen signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend kann in der vorliegenden Studie bestätigt werden, dass Hirnstammkavernome vorwiegend im mittleren Lebensalter symptomatisch werden, und nach eingetretener Blutung ein sehr hohes Risiko besteht erneut zu bluten. Die zeitlichen Abstände zwischen zwei Blutungen verkürzen sich nach jeder erneuten Blutung unabhängig von der Kavernom-Lokalisation.

3. Operierte Patienten

Das Ziel einer Operation ist die vollständige Entfernung des Hirnstammkavernoms. Wie auch in der Literatur beschrieben (Fahlbusch und Strauss 1991, Zimmerman et al. 1991, Fritschi et al. 1994, Pechstein et al. 1997, Porter et al. 1997, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002), wurde in der vorliegenden Studie folgenden Patienten eine chirurgische Entfernung des Hirnstammkavernoms empfohlen:

- (1) Präsenz schwerwiegender neurologischer Defizite oder Symptome von progressivem Charakter, verursacht durch eine Blutung oder Reblutung
- (2) Gute Erreichbarkeit des Kavernoms bei oberflächlicher Lage des Hirnstamms.

Sowohl eine Besserung neurologischer Defizite als auch die Unterbindung des weiteren Prozess der klinischen Symptome können als Benefit betrachtet werden, da das Risiko einer weiteren Blutung durch den chirurgischen Eingriff minimiert oder ausgeschaltet wird (Samii et al. 2001, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013).

3.1. Blutungen und Blutungsraten

Aus den Studien der Literatur ergeben sich durchschnittliche Blutungsepisoden von 1,4–2,1 pro Patient (Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001, Wang et al. 2003, Ferrolì et al. 2005, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Li et al. 2013). In der vorliegenden Studie gab es bis zum Zeitpunkt der ersten Operation im Durchschnitt 1,5 Blutungsepisoden pro Patient (insgesamt 46 Blutungsepisoden bei 31 Patienten). Die durchschnittliche Blutungszahl der Patienten in der vorliegenden Studie liegt im

Rahmen der Angaben aus der Literatur und lässt einen Vergleich der präoperativen Blutungsraten zwischen den Studien zu.

Die Blutungsraten werden in der Literatur nicht einheitlich berechnet. Auch die Rechnungswege werden nicht immer im Detail angegeben, was einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Studien problematisch macht. Für prospektive und retrospektive Studien sind die Blutungsraten unterschiedlich zu berechnen. Bei der Berechnung der retrospektiven Blutungsrate wird davon ausgegangen, dass die Kavernome seit Geburt präsent waren. Da das Auftreten von de-novo-Kavernomen bekannt ist, wird die Blutungsrate durch die retrospektive Berechnung sehr wahrscheinlich unterschätzt. In prospektiven Studien könnte eine realistischere Blutungsrate eruiert werden (Bertalanffy et al. 2002, Hauck et al. 2009).

In der Literatur variieren die Angaben über die jährlichen retrospektiven Blutungsraten zwischen 3,8 und 6%. Für die jährliche Reblutungsrate werden Werte zwischen 21 und 61% angegeben (Fritschi et al. 1994, Porter et al. 1999, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Abla et al. 2011, Li et al. 2013).

Einige Autoren berechneten zusätzlich die Blutungsrate und Reblutungsrate für Patienten mit Mehrfachblutungen in der Anamnese. Die retrospektive Blutungsrate dieser Patienten wird mit bis zu 6% und die Reblutungsrate zwischen 23 und 69% pro Jahr angegeben (Abla et al. 2011, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013). Die durchschnittliche Krankheitsdauer, d.h. der Zeitraum von der Erstsymptomatik bis zur Operation, in dem die Blutungsepisoden auftraten, lag hierbei zwischen neun und 36 Monaten.

In der vorliegenden Studie betrug die jährliche retrospektive Blutungsrate 3,5% und die Reblutungsrate 37,1%. Für Patienten mit Mehrfachblutungen stieg die jährliche retrospektive Blutungsrate auf 5,5% und die jährliche Reblutungsrate auf 39,7% pro Jahr. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug hier 17 Monate. Die Daten der vorliegenden Studie passen zu denen aus der Literatur und können die Aussagen bestätigen, dass für Hirnstammkavernome mit positiver Blutungsanamnese ein großes Risiko für eine erneute Blutung besteht. Zudem steigt mit jeder Blutung die Gefahr einer weiteren Blutung. In Anbetracht des hohen Reblutungsrisikos und der kürzer werdenden Abstände zwischen den Folgeblutungen ist eine chirurgische Intervention somit nach der zweiten eingetretenen Blutung zu empfehlen.

In zwei Studien mit prospektivem Design wird das prospektive Blutungsrisiko mit 2,4% und 10,6% pro Patient pro Jahr angegeben (Kondziolka et al. 1995b, Porter et al.

1997). Auch Kondziolka et al. beschreiben eine Erhöhung der prospektiven Blutungsrate bei Patienten mit bereits einer Blutung in der Anamnese von 2,4 auf 5% (Kondziolka et al. 1995b). In diesen prospektiven Studien sind die durchschnittlichen Blutungsepisoden allerdings mit 0,07 Blutungen pro Patient (in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 34 Monaten; 3 Blutungen bei 43 Patienten bei Kondziolka et al.) und 0,3 Blutungen pro Patient (in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 30 Monaten; 17 Blutungen bei 52 Patienten bei Porter et al.) deutlich niedriger als die durchschnittlichen Blutungsepisoden der Patienten aus retrospektiven Studien der Literatur mit 1,4–2,1 Blutungen und auch niedriger als die der Patienten in der vorliegenden Studie mit 1,5 Blutungen (46 Blutungen bei 31 Patienten).

In der Literatur schwankt die Angabe über die postoperative Nachbeobachtungszeit zwischen 5,9 und 89 Monaten (Fritschi et al. 1994, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Bruneau et al. 2006, Garrett und Spetzler 2009, Ablá et al. 2011, de Aguiar et al. 2011, Wostrack et al. 2012, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Zur Berechnung der postoperativen Blutungsrate ist die postoperative Nachbeobachtungszeit erforderlich, welche in den Studien, die die postoperative Blutungsrate berechneten, mit durchschnittlich 51 und 89 Monaten (Ablá et al. 2011, Li et al. 2013) oder mit einem Median von 11 Monaten (Hauck et al. 2009) angegeben werden. Dort wird die jährliche postoperative Blutungsrate für die ersten zwei Jahre nach einer Operation mit 1,1 und 5% (Hauck et al. 2009, Li et al. 2013) und ohne zeitliche Eingrenzung mit 2% angegeben (Ablá et al. 2011). Bei Angaben einer postoperativen Nachbeobachtungszeit von mehr als zwei Jahren sinkt die postoperative Blutungsrate auf 0–0,4% (Hauck et al. 2009, Li et al. 2013). Da das Risiko einer postoperativen Blutung der Literatur nach mit der Zeit sinkt (Samii et al. 2001, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013), ist für die Wertung und den Vergleich der Ergebnisse untereinander die Angabe der postoperativen Nachbeobachtungszeit maßgeblich.

In der vorliegenden Studie beträgt die durchschnittliche postoperative Nachbeobachtungszeit 22,2 Monate pro Patient (Median 6 Monate). Die postoperative Blutungsrate beträgt 5,3% pro Jahr (verursacht durch drei Folgeblutungen bei zwei Patienten) und erscheint zunächst hoch. Dies liegt vor allem an der relativ kurzen postoperativen Nachbeobachtungszeit von 22,2 Monaten pro Patient in der vorliegenden Studie versus 51 Monate (20 Blutungen bei 260

Patienten bei Abla et al.) oder 89 Monate (8 Blutungen bei 240 Patienten bei Li et al.). Hauck et al. beschreiben in den ersten zwei Jahren nach einer Operation eine postoperative Blutungsrate von 5% und 0% für die Zeit danach, bei einem Median der postoperativen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten (Hauck et al. 2009). Verglichen mit der vorliegenden Studie betrug die postoperative Blutungsrate in den ersten zwei Jahren 8,6% und für die Zeit danach 2,3% bei einem Median von nur 6 Monaten. Auch das kleine Patientenkollektiv von 31 Patienten versus 240 und 260 Patienten spielt bei der Berechnung der postoperativen Blutungsrate, bei der die postoperative Beobachtungszeit all dieser Patienten mit einbezogen wird, eine ausschlaggebende Rolle.

3.2. Restkavernome und DVAs

Die Angaben über Restkavernome variieren in der Literatur von 1,2–50% (Porter et al. 1999, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Bruneau et al. 2006, Cenzato et al. 2008, Tarnaris et al. 2008, Abla et al. 2011, Li et al. 2013, Mai et al. 2013). Sie werden in der Literatur mit 33–100% der Fälle am häufigsten für eine postoperative Kavernom-Blutung verantwortlich gemacht (Fritschi et al. 1994, Bertalanffy et al. 2002, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Gross et al. 2012, Li et al. 2013).

In der vorliegenden Studie konnte bei 16% (n = 5) der operierten Patienten ein Restkavernom diagnostiziert werden. Zwei dieser Patienten wurden aufgrund einer erneuten Symptomatik ein zweites Mal operiert. Dabei konnte das Restkavernom vollständig entfernt werden. Auch in der vorliegenden Studie war bei 100% der Patienten (n = 3) eine postoperative Blutung durch ein Restkavernom verursacht. Dies passt zu den Angaben aus der Literatur.

Die Angaben über eine Koinzidenz von Kavernomen und DVAs variieren in der Literatur von 16–100%. In der vorliegenden Studie bestand diese Koinzidenz bei 23% der Patienten (n = 7), was die Aussagen der Literatur unterstreicht (Porter et al. 1999, Abla et al. 2011, Kondziolka et al. 2013, Li et al. 2013).

Abdulrauf et al. beschreiben vermehrte symptomatische Blutungen und Mehrfachblutungen für Kavernome, die mit einer DVA assoziiert sind (Abdulrauf et al. 1999).

In der vorliegenden Studie hatten 71% (n = 5) der Patienten mit DVA-assoziiertem Kavernom Mehrfachblutungen in der Anamnese. Auf der anderen Seite zeigten 36% (n = 5) der Patienten mit Mehrfachblutungen eine DVA (#8,10, 16, 21, 28). Unter Berücksichtigung der kleinen Patientenzahl in der vorliegenden Studie kann der Beobachtung von Abdulrauf et al. zugestimmt werden.

Zusammenfassend ist die gravierende Bedeutung einer kompletten Kavernom-Resektion zu betonen, um durch den chirurgischen Eingriff die Wahrscheinlichkeit eines Kavernom-Rezidivs zu vermeiden und die postoperative Blutungsrate zu minimieren.

3.3. Postoperatives klinisches Ergebnis

Im Vergleich zum präoperativen Status verbessert sich die klinische Symptomatik nach Angaben der Literatur bei 42–91% der Patienten am Ende des postoperativen Nachbeobachtungszeitraumes (Sandalcioglu et al. 2002, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Gross et al. 2012, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013), 3–20% der Patienten zeigen eine Verschlechterung (Sandalcioglu et al. 2002, Ferroli et al. 2005, Bruneau et al. 2006, Cenzato et al. 2008, Hauck et al. 2009, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013) und bei 4–59% bleibt der klinische Status unverändert (Sandalcioglu et al. 2002, Bruneau et al. 2006, Cenzato et al. 2008, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Die postoperativen Nachbeobachtungszeiten liegen zwischen 11 Monaten und 7,4 Jahren.

In der vorliegenden Studie war die klinische Symptomatik am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes im Vergleich zum präoperativen Status bei 71% der Patienten (n = 22) verbessert, bei 19% verschlechtert (n = 6) und bei 10% (n = 3) blieb er unverändert. Die Veränderung der Symptome hatte innerhalb der Rankin-Skala folgende Auswirkung: Eine Verbesserung zeigte sich bei 68% der Patienten, eine Verschlechterung bei 19% und bei 13% blieb der Score unverändert. Somit ist im Vergleich zu den Ergebnissen aus Studien der Literatur für das vorliegende operierte Patientenkollektiv ein gutes postoperatives klinisches Ergebnis zu verzeichnen. Direkt im Anschluss einer Operation ist eine vorübergehende Akzentuierung der Symptomatik für Tage bis wenige Wochen zu erwarten, welche

sich dann im weiteren Verlauf wieder bessert (Pechstein et al. 1997, Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013).

Es ist sinnvoll einzelne Symptome oder Symptom-Gruppen zu zählen und postoperativ auszuwerten, um eine prognostische Aussage machen zu können. Bisher sind nur wenige Daten in der Literatur diesbezüglich zu finden. Li et al. und Samii et al. zählten auch einzelne Symptome und sehen die beste Rückbildung für Paresen des HN III und Paresen der Extremitäten. Ungünstigere Verläufe beschreiben sie für Defizite des HN VI und VII sowie für Patienten mit sensiblen Störungen (Samii et al. 2001, Li et al. 2013). Abla et al. beschreiben eine postoperative Besserung bei Hemiparesen, Defiziten des HN III und V und bei einer sensiblen Symptomatik (Abla et al. 2011).

In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Hirnnerven-Defiziten, vor allem Paresen vom HN III und V, die günstigste Prognose. Auch Patienten mit einer Kleinhirnsymptomatik und Paresen einer Extremität hatten einen günstigen Verlauf. Ausnahmen mit einem ungünstigen Verlauf zeigten Patienten mit Paresen des HN VII und VIII sowie Patienten mit einer Sensibilitätsstörung.

3.4. Einflüsse auf das klinische Ergebnis

Präoperatives Intervall

Die präoperative Krankheitsdauer, definiert als der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose bzw. der ersten Blutung und einer Operation, hatte einen signifikanten Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis. Die Krankheitsanamnese war bei den Patienten, die sich postoperativ besserten signifikant kürzer als die Krankheitsanamnese der Patienten, die sich postoperativ verschlechterten (Grafik 16). Folglich sollten Patienten nach Erstdiagnose regelmäßig klinische Kontrolluntersuchungen erhalten, und bei gegebener Indikation sollte eine operative Empfehlung ausgesprochen werden (Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Schwartz et al. 2013).

Es gilt das günstigste präoperative Intervall, definiert als der Zeitraum zwischen der letzten Blutung und der Operation, zu eruieren, um nach der Patientenvorstellung die Chancen für das bestmögliche klinische Ergebnis zu erhöhen. Die Angaben

diesbezüglich variieren in der Literatur von „alsbald möglich“ (Wostrack et al. 2012) über 1–4 Wochen (Steinberg et al. 2000), 4–6 Wochen (Fahlbusch und Strauss 1991, Li et al. 2013) bis hin zu 8–10 Wochen (Bertalanffy et al. 1991, Fahlbusch und Strauss 1991, Sindou et al. 2000, Hauck et al. 2009, Li et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Bertalanffy et al. beschreiben ein geringeres Operationsrisiko für Patienten, wenn die chirurgische Entfernung des Kavernoms während der subakuten Phase (maximal 8–10 Wochen) der Blutung stattfindet, da sich das Hämatom schon teilweise organisiert, und die Lage des Patienten sich stabilisiert hat. Die Orientierung im operierten Gebiet kann in der akuten Phase aufgrund der Blutung und des umgebenden Ödems erschwert sein (Bertalanffy et al. 1991).

In der vorliegenden Studie hatte das präoperative Intervall einen signifikanten Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis. Bei Patienten, die postoperativ ein besseres klinisches Ergebnis aufwiesen, war das präoperative Intervall mit durchschnittlich 6,1 Wochen signifikant kürzer als bei Patienten, deren Zustand sich postoperativ verschlechtert (15,1 Wochen) und denen, deren postoperativer klinischer Status unverändert blieb (25,1 Wochen) (Grafik 17). Folglich kann die Empfehlung von Bertalanffy et al. 1991; Fahlbusch und Strauss 1991; Sindou et al. 2000; Hauck et al. 2009; Li et al. 2013 und Schwartz et al. 2013 unterstützt werden.

Klinische Ausgangssituation

Einige Autoren beschreiben eine geringere Chance auf Besserung für Patienten mit höherem Ausgangs-Score (Bertalanffy et al. 1991, Amin-Hanjani et al. 1998, Samii et al. 2001, Wostrack et al. 2012). Dieser These kann in der vorliegenden Studie nur zum Teil zugestimmt werden. Denn hier gab es postoperativ eine signifikante Besserung innerhalb der Rankin-Skala, obwohl die Mehrheit (90%) der operierten Patienten einen hohen Ausgangs-Score (III+IV) hatte (n = 28) (Grafik 13). Zudem wurde in Abhängigkeit der Ausgangssituation der Einfluss des präoperativen Intervalls auf das postoperative klinische Ergebnis untersucht. Für jede Ausgangs-Score-Gruppe wurde das präoperative Intervall bestimmt, und das postoperative Ergebnis festgehalten. Bei allen drei Ausgangs-Score-Gruppen war das präoperative Intervall in der Gruppe „verbessert“ kürzer. Demnach ist die Bedeutung des präoperativen Intervalls unabhängig von der klinischen Situation zu betonen.

Blutungsanamnese

Für Patienten mit präoperativen Mehrfachblutungen wird postoperativ ein schlechteres klinisches Ergebnis erwartet (de Aguiar et al. 2011, Kondziolka et al. 2013, Li et al. 2013), da die Chancen nach Mehrfachblutungen und infolgedessen klinisch schwerwiegenden Symptomen zu genesen als sehr niedrig eingestuft werden (Kondziolka et al. 1995b, Porter et al. 1997, Samii et al. 2001, Mathiesen et al. 2003, Hauck et al. 2009, Wostrack et al. 2012, Li et al. 2013).

In der vorliegenden Studie hatte die Anzahl der Blutungsepisoden in der Anamnese einen hohen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Es gab die Tendenz einer besseren Prognose für Patienten mit maximal einer Blutung, verglichen mit Patienten mit Mehrfachblutungen in der Anamnese (Grafik 18). Vier Patienten, bei denen sich der postoperative Zustand verschlechterte, hatten eine Mehrfachblutung. Drei dieser vier Patienten hatten einen hohen Ausgangs-Score.

Kavernom-Größe

In der Literatur wird die durchschnittliche Kavernom-Größe zwischen 14 und 20 mm angegeben (Porter et al. 1999, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Wostrack et al. 2012, Li et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Samii et al. beschreiben eine bessere Prognose für das postoperative klinische Ergebnis bei Patienten mit „kleineren Kavernomen“ (Samii et al. 2001). Aiba et al. beschreiben ein schlechteres postoperatives Ergebnis für Patienten mit einer Kavernom-Größe von über 15 mm (Aiba et al. 1995). Li et al. bewerten eine Kavernom-Größe von über 20 mm als erhöhtes Blutungs-Risiko, und zählen sie daher zu einer der Indikationen für einen chirurgischen Eingriff (Li et al. 2013).

In der vorliegenden Studie betrug die Durchschnittsgröße der Kavernome operierter Patienten 20,6 mm und war somit größer als die in der Literatur angegebene Durchschnittsgröße und auch größer als Kavernome von nicht operierten Patienten (14 mm). Die Kavernom-Größe hatte keinen Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis (Grafik 14). Auch große Kavernome (> 20 mm) sind mit gutem postoperativem Ergebnis operiert worden (90%; n = 9). Allerdings hatten alle Kavernome über 20 mm (n = 10) einen hohen Ausgangs-Score. Folglich ist es sinnvoll, die Kavernom-Größe als Kriterium für einen chirurgischen Eingriff zu betrachten, da mit wachsendem Kavernom das Risiko umliegendes Hirnparenchym zu verdrängen und neue Defizite auszulösen, steigt. Dies wiederum führt zu einem

schlechteren Ausgangs-Score und könnte das postoperative Ergebnis negativ beeinflussen.

3.5. Zugänge

Die meisten Autoren sind sich einig, dass der sicherste Weg Hirnstammkavernome zu entfernen der Zugang ist, an dem das Kavernom die Oberfläche erreicht (Pechstein et al. 1997, Cantore et al. 1999, Porter et al. 1999, Bertalanffy et al. 2002, Sandalcioglu et al. 2002, Sarma und Sekhar 2002, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Li et al. 2013). Normalerweise befinden sich dann weniger als 3 mm Hirnstammgewebe zwischen der Läsion und der Pia mater (Zausinger et al. 2006). In der Literatur als „safe entry-zone“ bezeichnet, wird, je nach Lage des Kavernoms innerhalb des Hirnstamms und seiner topographischen Beziehung zu umliegenden nervalen Strukturen, der möglichst sicherste Zugang zum Kavernom gewählt. Darunter ist der Zugang zu verstehen, der auf dem Weg zum Kavernom möglichst keine oder wenig wichtige Strukturen beinhaltet (Li et al. 2013). Im Hirnstamm dorsal gelegene Kavernome werden mit einer höheren postoperativen Morbidität beschrieben (Wostrack et al. 2012). Aguiar et al. und Mai et al. favorisieren den retrosigmoidalen Zugang selbst für rostral gelegene Kavernome, Kavernome im Mesencephalon, in der Fossa interpeduncularis sowie für Kavernome im pontomedullärem Übergang (de Aguiar et al. 2011, Mai et al. 2013).

Die kleine Anzahl des Patientenkollektivs mit 31 Patienten, und die breite Streuung der Lokalisationen lassen keine fundierte Aussage bezüglich der Wahl des chirurgischen Zugangs und dem postoperativ klinischen Ergebnis zu.

3.6. Komplikationen

In der Literatur werden bezüglich der Morbidität die perioperative und die Langzeit-Morbidität unterschieden. Die perioperative Morbidität wird in der Literatur bei Operationen an Hirnstammkavernomen von 25–56% (Zimmerman et al. 1991, Porter et al. 1999, Bertalanffy et al. 2002, Wang et al. 2003, Bruneau et al. 2006, Cenzato et al. 2008, Abla et al. 2011, Wostrack et al. 2012, Li et al. 2013) und die Langzeit-Morbidität von 9–35% angegeben (Porter et al. 1999, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Bruneau et al. 2006, Abla et al. 2011, de Aguiar et al. 2011, Gross et al. 2012,

Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Schwartz et al. 2013). Angaben zur operativ bedingten Mortalität bei Operationen an Hirnstammkavernomen werden zwischen 0 und 4% angegeben (Amin-Hanjani et al. 1998, Porter et al. 1999, Samii et al. 2001, Wang et al. 2003, Ferroli et al. 2005, Garrett und Spetzler 2009, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, de Aguiar et al. 2011, Gross et al. 2012, Bradac et al. 2013, Li et al. 2013, Mai et al. 2013, Schwartz et al. 2013).

Somit liegen in der vorliegenden Studie die perioperative Morbidität mit 48,4% (n = 15), die Langzeit-Morbidität mit 22,6% (n = 7) sowie die Mortalität mit 3,2% (n = 1) im Rahmen der Angaben aus der Literatur.

Vergleich zur Radiotherapie

Nach einer radiochirurgischen Behandlung werden die Blutungsraten in der Literatur von 11–15% innerhalb der ersten zwei Jahre (Gross et al. 2012, Wostrack et al. 2012) und von 1–8% für die Zeit danach angegeben (Mathiesen et al. 2003, Gross et al. 2012). Sie liegen damit höher als die ermittelten Blutungsraten durch einen chirurgischen Eingriff mit bis zu 8,6% für die ersten zwei Jahre und bis zu 2,3% für die Zeit danach. Auch Angaben über die strahleninduzierte temporäre Morbidität mit 59% und die permanente Morbidität mit 41% (Pollock et al. 2000) sind höher als die Angaben nach operierter Entfernung von Hirnstammkavernomen mit Angaben über die temporäre Morbidität bis zu 56% und die permanente Morbidität bis zu 35%. Darüber hinaus darf die Radiotherapie-induzierte Entstehung von Kavernomen nicht unberücksichtigt bleiben (Wostrack et al. 2012).

In Anbetracht der Ergebnisse aus der Literatur und der vorliegenden Studie sollte bei Hirnstammkavernomen, welche die genannten Indikationen erfüllen, als Therapieoption der chirurgische Eingriff empfohlen werden (Fritschi et al. 1994, Samii et al. 2001, Bertalanffy et al. 2002, Ferroli et al. 2005, Hauck et al. 2009, Abla et al. 2011, Gross et al. 2012, Wostrack et al. 2012, Li et al. 2013).

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich für die vorliegende Studie aussagen, dass vor allem Patienten mit hohem Ausgangs-Score (III + IV) und Mehrfachblutungen in der Anamnese eine schlechtere Prognose hatten. Auf der Basis der vorliegenden Daten sollte für die chirurgische Indikation Folgendes beachtet werden:

- (1) Das präoperative Intervall ist entscheidend und kurz zu halten (6 Wochen, $SD \pm 3$ Wochen), unabhängig von der klinischen Ausgangs-Situation, der Kavernom-Größe oder der Blutungsanamnese.
- (2) Bei Patienten mit Mehrfachblutungen in der Anamnese und persistierender klinischer Symptomatik sollte die Indikation für einen chirurgischen Eingriff großzügig gestellt werden.
- (3) Ein hoher Ausgangs-Score, sei es durch Mehrfachblutungen oder durch die verdrängende Komponente des Kavernoms verursacht, ist als ungünstig zu betrachten.
- (4) Angesichts der Beobachtung, dass Kavernome nach zweimaliger Blutung die Tendenz zur Blutung bei geringerer Größe haben, sollte im Rahmen von Verlaufskontrollen bei Kavernomen ab einer Größe von 20 mm die Indikation zur chirurgischen Intervention großzügig gestellt werden.

4. Gruppe nicht operierter Patienten

Eine Hirnstammläsion, welche nicht unmittelbar an die Hirnstamm-Oberfläche reicht, in seinem klinischen Bild asymptomatisch ist und weniger als 1 cm im Durchmesser misst bzw. nicht raumfordernd ist, sollte zunächst weiter beobachtet und nicht chirurgisch angegangen werden (Fritschi et al. 1994). Kondziolka et al. empfehlen eine konservative Therapie, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (Kondziolka et al. 2013):

- (1) asymptomatische Läsion
- (2) die Lage der Läsion innerhalb einer kritischen Hirnregion liegt, und der Patient entweder nur eine Blutungsepisode aufweist oder nur minimale Symptome vorliegen,
- (3) der Patient älter oder klinisch instabil ist, oder
- (4) multiple Kavernome vorliegen und die aktuelle Symptomatik nicht einem bestimmten Kavernom zugeordnet werden kann.

In der vorliegenden Studie erfüllen 17 der 19 Patienten diese Kriterien. Von den zwei restlichen Patienten ist bei einem Patienten der Grund für eine konservative Behandlung nicht bekannt, die andere Patientin wurde trotz einer Empfehlung zur Operation nicht vorstellig. Zum Zeitpunkt der Patientenvorstellung betrug der durchschnittliche Ausgangs-Score dieser Patienten in der Rankin-Skala 2,3; zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung war der Score mit 1,8 signifikant niedriger (Grafik 21). Die durchschnittliche Kavernom-Größe lag mit 14 mm unter der empfohlenen Größe von 20 mm, ab der eine Operation empfohlen wird (Samii et al. 2001, Li et al. 2013). Auch die Blutungsrate war mit 1,7% deutlich geringer als die Blutungsrate der Gruppe operierter Patienten mit 3,5%. Die Reblutungsrate in der Gruppe der nicht operierten Patienten lag mit 35% knapp unter der Reblutungsrate operierter Patienten mit 37,1%. Würde man eine Patientin (#37), die eine angeratene Operation abgelehnt hatte, nicht mit in die Berechnung einbeziehen, würde die Reblutungsrate der nicht operierten Patienten nur 26,3% betragen (3 Folgeblutungen in 11,4 Beobachtungsjahren).

Zusammengefasst ist ein konservatives Vorgehen bei oben beschriebenen Kriterien zu befürworten. In der vorliegenden Studie resultierte auf der Grundlage dieser Kriterien ein konservatives Vorgehen mit positiven klinischen Ergebnissen für 17 Patienten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv 50 Patienten mit einem Hirnstammkavernom evaluiert. Bei 31 Patienten wurde das Hirnstammkavernom operativ entfernt, 19 Patienten wurden konservativ behandelt. Für operativ behandelte Patienten war nach dem letzten chirurgischen Eingriff nach durchschnittlich 19,8 Monaten (SD \pm 42,3 Monate) bei 71% der Patienten der postoperative Symptom-Status verbessert (n = 22), bei 19% verschlechtert (n = 6) und bei 10% blieb er unverändert (n = 3). Entsprechend der Rankin-Skala lag der Durchschnitts-Score von 31 operierten Patienten präoperativ bei 3,1 (SD \pm 0,54) und postoperativ bei 2,5. (SD \pm 0,96). Eine schlechtere Prognose hatten Patienten mit Mehrfachblutungen in der Anamnese, vor allem in Verbindung mit gravierenden neurologischen Symptomen. Die präoperative Krankheitsdauer sowie das präoperative Intervall hatten einen signifikanten Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis. Präoperativ betrug die jährliche retrospektive Blutungsrate 3,5% und die Reblutungsrate 37,1%. Bei Patienten mit Mehrfachblutungen stieg die retrospektive Blutungsrate auf 5,5% und die Reblutungsrate auf 39,7%. Nach dem ersten chirurgischen Eingriff und einer postoperativen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlichen 22,2 Monaten pro Patient (Median 6 Monate) betrug die jährliche postoperative Blutungsrate 5,3%, 8,6% für ersten zwei Jahre und 2,3% für die Zeit danach. Ein Restkavernom verblieb nach der primären operativen Entfernung bei 16% der Patienten (n = 5), zwei dieser Patienten wurden erneut operiert.

Die perioperative Morbidität lag bei 48,4% (n = 15), die Langzeitmorbidität bei 22,6% (n = 7) und die Mortalität bei 3,2% (n = 1).

19 Patienten wurden konservativ behandelt, welche am Ende der Beobachtungszeit eine signifikante Besserung ihrer klinischen Situation erfuhren.

Hirnstamm-Kavernome, die die Hirnstammoberfläche erreichen, eine progrediente Symptomatik auslösen, den Patienten in seiner Lebensqualität einschränken, eine Mehrfachblutung in der Anamnese aufzeigen und eine Größe von > 20 mm aufweisen, sollten operativ therapiert werden. Vor allem bei Koinzidenz einer DVA ist eine komplette Resektion des Kavernoms anzustreben und die DVA dabei zu schonen. Werden diese Punkte beachtet, ist postoperativ, auch bei vorübergehender Akzentuierung der Symptomatik, mit einem guten klinischen Ergebnis sowie einer Senkung der Blutungsrate zu rechnen.

VII. ANHANG

1. Tabelle 10 Gesamtes Kollektiv aus 50 Patienten mit einem Hirnstammkavernom

Nr	sex	Lokalisation	Alter bei ED/z.Z.d.2.Bl/z.Z.d.3.Bl.	Bl.	präOP Intervall in d	Abstand OP letzte U in d	Behandlungsjahr	Rez	III	IV-VI	VII-VIII	V	IX-XII	KHS	Parese	Sensi	KS	Ü+E	Gr	Diag	Score	Post-Score	Zugang	DVA										
1	w	pontomesencephal	10	1	20	5292	Mrz. 90	1	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	20	MRT	3	2	supracerebellär-infratentoriell							
2	m	Pons	9/ 11	2	50	710	Mrz. 04	0	0	0	N	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	< 20	MRT	3	1	Kombiniert supra-infratentoriell						
3	w	Pons	11	1	69	176	Nov. 04	0	1	↑	0	0	1	↔	0	0	0	0	1	0	0	0	<30	MRT	3	2	Mittellinie-Suboccipital							
4	w	Pons	24	1	135	10	Jun. 93	0	0	N	0	0	0	0	N	0	N	0	1	1	↔	1	↔	1	0	0	0	<10	Histo	3	3	Mittellinie-Suboccipital		
5	m	Pons	25	1	69	28	Okt. 99	0	0	0	1	↑	1	↑	0	0	0	0	0	0	1	↑	1	0	1	0	0	0	<30	MRT	4	2	Kombiniert supra-infratentoriell	
6	w	Pons	29/ 30	2	38	363	Jan. 05	0	0	0	0	1	↔	1	↔	1	↔	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	< 20	MRT	3	2	retrosgmoidal		
7	w	Pons	29/ 30	2	2	736	Aug. 07	0	0	0	1	↔	0	N	1	↔	1	↔	1	0	1	0	1	↔	0	0	1	0	<30	MRT	4	2	Mittellinie-Suboccipital	
8	w	Pons	31/ 33	2	9	43	Aug. 06	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	↑	0	N	0	0	1	0	1	0	<10	Histo	2	1	Mittellinie-Suboccipital	1	
9	m	Pons	32	1	18	189	Aug. 08	1	0	0	0	0	0	1	↑	1	↑	1	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	<30	MRT	3	2	retrosgmoidal		
10	m	Pons	32/ 33/ 33	3	32	936	Feb. 95	1	1	↓	0	0	0	0	0	0	1	↔	1	↑	0	0	0	0	0	0	0	<20	MRT	3	4	Mittellinie-Suboccipital	1	
11	w	Mesencephalon	34/ 36	2	145	7	Aug. 92	0	1	↔	0	0	0	N	1	u	1	↔	1	↔	1	0	0	N	0	0	0	< 20	MRT	3	3	supracerebellär-infratentoriell		
12	m	pontomedullär	42/ 48/ 53	3	146	1	Okt. 94	0	0	0	1	↔	1	↔	0	N	0	N	0	0	1	↔	0	0	0	0	0	< 20	Histo	3	4	retrosgmoidal		
13	w	Pons	34	1	50	220	Mai. 03	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	↔	1	0	1	0	<30	MRT	3	2	supracerebellär-infratentoriell	1	
14	m	Medulla oblongata	37	1	43	8	Feb. 96	0	1	↔	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	↑	1	↔	1	0	1	< 20	MRT	3	2	Mittellinie-Suboccipital		
15	m	Pons	39	1	62	30	Jun. 97	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	↑	1	↑	0	0	1	0	1	0	<30	MRT	4	3	retrosgmoidal		
16	m	Pons	39/ 42	2	56	604	Sep. 93	1	1	↔	0	0	0	0	0	0	0	1	↑	0	0	0	0	1	0	1	0	< 20	MRT	3	2	supracerebellär-infratentoriell	1	
17	m	pontomedullär	42/ 46	2	63	13	Mrz. 93	1	1	↔	1	↔	1	↔	1	↔	1	↔	1	↑	1	↔	0	0	0	0	0	<10	MRT	4	5	retrosgmoidal		
18	m	Medulla oblongata	44/ 44	2	31	4512	Mrz. 89	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	↑	0	0	0	0	1	1	0	<30	MRT	3	2	Mittellinie-Suboccipital		
19	m	pontomedullär	48/ 54/ 55	3	85	39	Mai. 94	0	1	↑	1	0	1	↔	0	0	0	0	1	↑	1	0	0	1	0	1	0	< 20	MRT	3	2	Mittellinie-Suboccipital		
20	w	Pons	50	1	64	13	Aug. 98	0	0	N	0	0	1	↔	1	↔	1	↔	0	N	0	N	0	N	0	0	0	<10	intraoc	3	4	Kombiniert supra-infratentoriell		
21	m	Pons	49/ 50	2	42	237	Mai. 04	0	1	↑	1	↑	1	↔	1	↔	1	0	1	↑	1	↔	0	0	0	0	0	<30	MRT	4	3	Mittellinie-Suboccipital	1	
22	w	Pons	50	0	84	15	Feb. 90	0	0	0	N	1	↔	0	N	0	N	1	↔	0	0	0	0	0	1	0	0	< 20	CT	3	2	Mittellinie-Suboccipital		
23	w	pontomesencephal	51	1	186	121	Jul. 05	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	N	1	↑	1	↑	1	0	0	0	< 20	MRT	2	3	retrosgmoidal		
24	w	pontomedullär	54	1	30	169	Mrz. 06	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	↑	0	0	1	0	0	0	1	0	<10	MRT	3	2	Mittellinie-Suboccipital			
25	m	Pons	54	1	69	129	Feb. 04	0	0	0	1	↔	0	0	0	0	0	1	↔	1	↔	1	↔	0	0	0	0	<30	MRT	4	4	supracerebellär-infratentoriell		
26	m	Pons	54/ 59/ 60	3	355	52	Jun. 07	0	0	0	1	↔	0	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	3	3	Mittellinie-Suboccipital		
27	w	Pons	56	1	49	316	Jun. 04	0	0	0	0	0	0	0	1	↑	1	↑	1	0	1	0	1	0	1	0	0	<30	MRT	3	2	Kombiniert supra-infratentoriell		
28	w	Pons	58/ 65/ 66	3	141	2813	Jun. 96	0	0	0	1	↔	1	↓	0	0	0	0	0	N	0	0	0	N	1	0	0	<10	OP	2	3	Mittellinie-Suboccipital	1	
29	m	pontomesencephal	62	1	18	124	Jul. 05	0	1	↑	0	0	0	0	0	0	0	1	↑	0	1	0	0	0	0	0	0	<10	Histo	3	2	supracerebellär-infratentoriell	1	
30	w	Pons	65	1	13	254	Okt. 02	0	0	0	0	1	↑	1	0	1	0	0	0	0	0	1	↔	1	1	0	0	< 20	MRT	3	1	Kombiniert supra-infratentoriell		
31	w	pontomedullär	66	1	61	281	Jul. 04	0	1	↑	0	0	0	0	0	0	0	1	↑	0	0	0	0	1	0	1	0	<10	Histo	3	2	Mittellinie-Suboccipital		
32	w	Pons	29/ 31/ 33	3	/	/	/	/	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<20	MRT	2	2	/			
33	m	Pons	30	0	/	/	/	/	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	/					
34	m	Pons	30	1	/	/	/	/	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	<10	MRT	3	2	/				
35	m	Pons	21	1	/	/	/	/	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	<20	MRT	3	2	/				
36	w	pontomesencephal	37	1	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	2	1	/	1			
37	w	Pons	38/ 40	2	/	/	/	/	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	<20	MRT	3	3	/				
38	m	Mesencephalon	41	1	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	2	2	/				
39	w	Mesencephalon	42	1	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	<10	MRT	3	2	/				
40	m	Pons	44	1	/	/	/	/	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	<20	MRT	2	2	/				
41	m	Pons	50	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<20	MRT	2	2	/				
42	w	Pons	54	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MRT	2	2	/					
43	w	Pons	58	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	1	1	/				
44	w	pontomedullär	63	2	/	/	/	/	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	3	2	/				
45	w	Mesencephalon	62	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10	CT	3	2	/				
46	w	pontomedullär	63	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	/						
47	w	Pons	55	1	/	/	/	/	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	/	/	/						
48	m	pontomesencephal	66	1	/	/	/	/	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10	MRT	2	2	/				
49	w	Pons	67	0	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	<10	MRT	3	2	/				
50	w	Pons	77	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<10	CCT	2	1	/				

Alter bei ED/ z.Z.d.2./3.Bl. = Alter bei Erstdiagnose/Alter zum Zeitpunkt der 2./3. Blutung, Bl. = Blutung, präoperatives Intervall in d = Zeitraum zwischen der letzten Blutung und der OP in Tagen, Abstand OP–letzte U = Zeitraum zwischen der OP und der letzten Nachuntersuchung in Tagen, Rez = Rezidiv, III–XII = Hirnnerven-Staus präoperativ, in der Spalte daneben der jeweilige postoperative Status, KHS = Kleinhirnsymptomatik, Paresen = Paresen/Plegien, Sensi = Sensibilitätsstörung, KS = Kopfschmerzen, Ü+E = Übelkeit + Erbrechen, Gr = Größe, Diag = Diagnose bestätigt mittels, Postop-Score = postoperativer Score in der Rankin-Skala, DVA = Developmental Venous Anomaly. 1 = ja, 0 = nein; ↑ = verbessert, ↓ = verschlechtert, ↔ = unverändert, N = neues Defizit

2. Abkürzungsverzeichnis

I	N. olfactorius
II	N. opticus
III	N. oculomotorius
IV	N. trochlearis
V	N. trigeminus
VI	N. abducens
VII	N. facialis
VIII	N. vestibulocochlearis
IX	N. glossopharyngeus
X	N. vagus
XI	N. accessorius
XII	N. hypoglossus
3D-CISS	three-dimensional constructive interference in steady state imaging
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
bzw.	Beziehungsweise
CCM	cerebral cavernous malformation
CT	Computertomographie
CCT	Cerebrale Computertomographie
DTI	Diffusion-Tensor-imaging
DW-MRI	Diffusion weighted magnetic resonance imaging
DVA	Developmental Venous Anomaly
Gy	Gray
Hemi	Hemiparese
HN	Hirnnerv
HS	Hirnstamm
KHS	Kleinhirnsymptomatik
Li	Links
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
Mes	Mesencephalon

MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl	Nucleus
Nr.	Nummer
OP	Operation
Pat	Patient
PDGF	platelet derived growth factor
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
Pontomed	Pontomedullär
Pontomes	Pontomesencephal
post-op	Postoperativ
prä-op	Präoperativ
Re	Rechts
SD	Standardabweichung
SSEP	somatosensibel evozierte Potentiale
Tetra	Tetraparese
TGF	Transforming growth factor
TS	Tiefensensibilität
ZNS	Zentrales Nervensystem
#	Nummer

5. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet.....	<input type="checkbox"/> 1
Sehr gut.....	<input type="checkbox"/> 2
Gut.....	<input type="checkbox"/> 3
Weniger gut.....	<input type="checkbox"/> 4
Schlecht.....	<input type="checkbox"/> 5

6. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand vor der ersten Operation beschreiben?

Derzeit viel besser als vor der Operation.....	<input type="checkbox"/> 1
Derzeit etwas besser als vor der Operation.....	<input type="checkbox"/> 2
Etwa so wie vor der Operation.....	<input type="checkbox"/> 3
Derzeit etwas schlechter als vor der Operation.....	<input type="checkbox"/> 4
Derzeit viel schlechter als vor der Operation.....	<input type="checkbox"/> 5

7. Der zeitliche Abstand zwischen der Blutung und der OP betrug:

Bis 2 Monate.....	<input type="checkbox"/> 1
Bis 6 Monate.....	<input type="checkbox"/> 2
Bis zu 1 Jahr.....	<input type="checkbox"/> 3
Bis zu 2 Jahre.....	<input type="checkbox"/> 4
Über 2 Jahre.....	<input type="checkbox"/> 5

8. Hatten Sie Augenbewegungsstörungen? nein

Ja, die Störung ist – bezogen auf das gleiche Auge– bei folgender Bewegung:

Augenlidhebung, innen, oben, unten...	<input type="checkbox"/> 1	immer noch? ja <input type="checkbox"/>
Außen.....	<input type="checkbox"/> 2	immer noch? ja <input type="checkbox"/>
Schrag unten.....	<input type="checkbox"/> 3	immer noch? ja <input type="checkbox"/>
Doppelbilder.....	<input type="checkbox"/> 4	immer noch? ja <input type="checkbox"/>

Abbildung 8 Fragebogen zur Auswertung des subjektiven Wohlbefindens 2/5

9. a Haben Sie ein Taubheitsgefühl oder ein Kribbeln im Gesicht?

- ja nein

9. b. nähere Beschreibung des Taubheitsgefühl/Kribbeln (bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- a. kein Taubheitsgefühl vor, noch nach der Operation
- b. Taubheitsgefühl bestand vor der Operation und blieb unverändert
- c. Taubheitsgefühl bestand schon vor der Operation und verstärkte sich nach der Operation
- d. Taubheitsgefühl bestand vor der Operation und verschwand nach der Operation
- e. kein Taubheitsgefühl vor der Operation, Taubheitsgefühl nur kurz nach der Operation bevor es dann verschwand (wann? _____)

10.a Können Sie /Haben Sie:

ja nein

ja nein

Lächeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beidseits?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Augen zusammenkneifen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beidseits?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augenbrauen hochziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beidseits?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel, Gleichgewichtsstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---		
Tinnitus (Ohrensausen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beidseits?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.b nähere Beschreibung des Defizits (bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- a. kein Defizit vor, noch nach der Operation
- b. Defizit bestand vor der Operation und blieb unverändert
- c. Defizit bestand schon vor der Operation und verstärkte sich nach der Operation
- d. Defizit bestand vor der Operation und verschwand nach der Operation
- e. kein Defizit vor der Operation, Defizit nur kurz nach der Operation bevor es dann verschwand (wann? _____)

Abbildung 8 Fragebogen zur Auswertung des subjektiven Wohlbefindens 3/5

- c. Defizit bestand schon vor der Operation und verstärkte sich nach der Operation
- d. Defizit bestand vor der Operation und verschwand nach der Operation
- e. kein Defizit vor der Operation, Defizit nur kurz nach der Operation bevor es dann verschwand (wann? _____)

14.a Haben Sie Empfindungsstörungen bei Druck-, Schmerz- oder Temperatureinwirkungen auf der Haut?

- ja nein

14.b nähere Beschreibung des Defizits (bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- a. kein Defizit vor, noch nach der Operation
- b. Defizit bestand vor der Operation und blieb unverändert
- c. Defizit bestand schon vor der Operation und verstärkte sich nach der Operation
- d. Defizit bestand vor der Operation und verschwand nach der Operation
- e. kein Defizit vor der Operation, Defizit nur kurz nach der Operation bevor es dann verschwand (wann? _____)

15. Im Alltag ...

- a. kann ich alles selbständig und ohne weitere Schwierigkeiten erledigen
- b. kann ich keine frühere Aktivitäten ausführen, bin jedoch im Haushalt nicht auf Hilfe angewiesen
- c. brauche ich Unterstützung, kann jedoch eigenständig gehen
- d. brauche ich sowohl beim Gehen als auch bei der Körperhygiene Unterstützung
- e. bin ich bettlägerig, inkontinent und in jeder Hinsicht auf Hilfe angewiesen

16. Insgesamt bewerte ich den Operationserfolg als....

- a. exzellent
- b. gut
- c. nicht zufrieden stellend
- d. schlecht

Abbildung 8 Fragebogen zur Auswertung des subjektiven Wohlbefindens 5/5

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Abdulrauf SI, Kaynar MY und Awad IA (1999) A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery* 44: 41-6; discussion 46-7.
- Abla AA, Lekovic GP, Garrett M, Wilson DA, Nakaji P, Bristol R und Spetzler RF (2010) Cavernous malformations of the brainstem presenting in childhood: surgical experience in 40 patients. *Neurosurgery* 67: 1589-98; discussion 1598-9.
- Abla AA, Lekovic GP, Turner J, de Oliveira JG, Porter R und Spetzler RF (2011) Advances in the Treatment and Outcome of Brain Stem Cavernous Malformation Surgery: A Case Series of 300 Surgically Treated Patients. *Neurosurgery*.
- Ahlhelm F, Hagen T, Schulte-Altendorneburg G, Grunwald I, Reith W und Roth C (2007) [Cavernous malformations]. *Radiologe* 47: 863-7.
- Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N und Komata T (1995) Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 56-9.
- Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Ojemann RG und Crowell RM (1998) Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system. *Neurosurgery* 42: 1220-7; discussion 1227-8.
- Amirjamshidi A und Abbassioun K (2000) Radiation-induced tumors of the central nervous system occurring in childhood and adolescence. Four unusual lesions in three patients and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 16: 390-7.
- Awad IA, Robinson JR, Jr., Mohanty S und Estes ML (1993) Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 33: 179-88; discussion 188.
- Bertalanffy H, Gilsbach JM, Eggert HR und Seeger W (1991) Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: report of 26 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 108: 91-9.
- Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM und Sure U (2002) Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 25: 1-53; discussion 54-5.
- Bradac O, Majovsky M, de Lacy P und Benes V (2013) Surgery of brainstem cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 155: 2079-83.
- Braga BP, Costa LB, Jr., Lemos S und Vilela MD (2006) Cavernous malformations of the brainstem in infants. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 104: 429-33.
- Bruneau M, Bijlenga P, Reverdin A, Rilliet B, Regli L, Villemure JG, Porchet F und de Tribolet N (2006) Early surgery for brainstem cavernomas. *Acta Neurochir (Wien)* 148: 405-14.
- Burn S, Gunny R, Phipps K, Gaze M und Hayward R (2007) Incidence of cavernoma development in children after radiotherapy for brain tumors. *J Neurosurg* 106: 379-83.
- Cantore G, Missori P und Santoro A (1999) Cavernous angiomas of the brain stem. Intra-axial anatomical pitfalls and surgical strategies. *Surg Neurol* 52: 84-93; discussion 93-4.
- Carter LP und Spetzler RF (1995) Angiographically occult vascular malformations. IN HAMILTON, M. G. (Ed.) *Neurovascular Surgery*. McGraw-Hill Professional.
- Cenzato M, Stefani R, Ambrosi C und Giovanelli M (2008) Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management. *Acta Neurochir (Wien)* 150: 879-86; discussion 887.
- Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Buchfelder M und Nimsky C (2007) Diffusion tensor imaging and white matter tractography in patients with brainstem lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 1117-31; discussion 1131.

- Ciricillo SF, Dillon WP, Fink ME und Edwards MS (1994) Progression of multiple cryptic vascular malformations associated with anomalous venous drainage. Case report. *J Neurosurg* 81: 477-81.
- Craig HD, Gunel M, Cepeda O, Johnson EW, Ptacek L, Steinberg GK, Ogilvy CS, Berg MJ, Crawford SC, Scott RM, Steichen-Gersdorf E, Sabroe R, Kennedy CT, Mettler G, Beis MJ, Fryer A, Awad IA und Lifton RP (1998) Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 7: 1851-8.
- de Aguiar PH, Zicarelli CA, Isolan G, Antunes A, Aires R, Georgeto SM, Tahara A und Haddad F (2011) Brainstem cavernomas: a surgical challenge. *Einstein (Sao Paulo)* 10: 67-73.
- Deinsberger R (2003) Stereotaktische Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 4: 16-20.
- Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD und Craven TE (1991) An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75: 702-8.
- Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, Maciazek J, Vicaut E, Brunereau L und Tournier-Lasserre E (2006) Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol* 60: 550-6.
- Detwiler PW, Porter RW, Zabramski JM und Spetzler RF (1998) Radiation-induced cavernous malformation. *J Neurosurg* 89: 167-9.
- Di Rocco C, Iannelli A und Tamburrini G (1997) Cavernous angiomas of the brain stem in children. *Pediatr Neurosurg* 27: 92-9.
- Fahlbusch R und Strauss C (1991) [Surgical significance of cavernous hemangioma of the brain stem]. *Zentralbl Neurochir* 52: 25-32.
- Ferrolì P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CL und Broggi G (2005) Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 56: 1203-12; discussion 1212-4.
- Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF und Zabramski JM (1994) Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 130: 35-46.
- Garrett M und Spetzler RF (2009) Surgical treatment of brainstem cavernous malformations. *Surg Neurol* 72 Suppl 2: S3-9; discussion S9-10.
- Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR und Du R (2012) Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. *World Neurosurg* 80: 89-93.
- Gross BA, Puri AS, Popp AJ und Du R (2013) Cerebral capillary telangiectasias: a meta-analysis and review of the literature. *Neurosurg Rev* 36: 187-93; discussion 194.
- Gunel M, Awad IA, Finberg K, Steinberg GK, Craig HD, Cepeda O, Nelson-Williams C und Lifton RP (1996) Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery* 38: 1265-71.
- Hauck EF, Barnett SL, White JA und Samson D (2009) Symptomatic brainstem cavernomas. *Neurosurgery* 64: 61-70; discussion 70-1.
- Heckl S, Aschoff A und Kunze S (2002) Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer* 94: 3285-91.
- Houtteville JP (1997) Brain cavernoma: a dynamic lesion. *Surg Neurol* 48: 610-4.
- Huang YC, Tseng CK, Chang CN, Wei KC, Liao CC und Hsu PW (2006) LINAC radiosurgery for intracranial cavernous malformation: 10-year experience. *Clin Neurol Neurosurg* 108: 750-6.
- Jain R, Robertson PL, Gandhi D, Gujar SK, Muraszko KM und Gebarski S (2005) Radiation-induced cavernomas of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1158-62.
- Kim MS, Pyo SY, Jeong YG, Lee SI, Jung YT und Sim JH (2005) Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 102 Suppl: 102-6.

- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC und Kestle JR (1995a) Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 825-31.
- Kondziolka D, Lunsford LD und Kestle JR (1995b) The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 820-4.
- Kondziolka D, Monaco EA, 3rd und Lunsford LD (2013) Cavernous malformations and hemorrhage risk. *Prog Neurol Surg* 27: 141-6.
- Konovalov A, Samii M, Porter RW, Spetzler RF, Houteville JP, Yoshimoto T und Sambasivan M (2000) Brainstem cavernoma. *Surg Neurol* 54: 418-21.
- Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, Yu G, Berenstein A, Woo H, Jafar J, Mandel G und De Lara F (2001) Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 48: 47-53; discussion 53-4.
- Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C und Tournier-Lasserre E (1998) Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Societe Francaise de Neurochirurgie. Lancet* 352: 1892-7.
- Lee RR, Becher MW, Benson ML und Rigamonti D (1997) Brain capillary telangiectasia: MR imaging appearance and clinicopathologic findings. *Radiology* 205: 797-805.
- Li D, Yang Y, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR, Zhou H, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW und Zhang JT (2013) Hemorrhage risk, surgical management, and functional outcome of brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg* 119: 996-1008.
- Li ST und Zhong J (2007) Surgery for mesencephalic cavernoma: case report. *Surg Neurol* 67: 413-7; discussion 417-8.
- Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Vymazal J und Novotny J, Jr. (2005) Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 102 Suppl: 207-13.
- Mai JC, Ramanathan D, Kim LJ und Sekhar LN (2013) Surgical resection of cavernous malformations of the brainstem: evolution of a minimally invasive technique. *World Neurosurg* 79: 691-703.
- Maiuri F, Cappabianca P, Gangemi M, De Caro Mdel B, Esposito F, Pettinato G, de Divitiis O, Mignogna C, Strazzullo V und de Divitiis E (2006) Clinical progression and familial occurrence of cerebral cavernous angiomas: the role of angiogenic and growth factors. *Neurosurg Focus* 21: e3.
- Maraire JN und Awad IA (1995) Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 37: 591-605.
- Mathiesen T, Edner G und Kihlstrom L (2003) Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *J Neurosurg* 99: 31-7.
- Mindea SA, Yang BP, Shenkar R, Bendok B, Batjer HH und Awad IA (2006) Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurg Focus* 21: e1.
- Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard JM, Hoenig-Rigamonti K, Crone NE, Breiter SN, Lee RR und Rigamonti D (1999) The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery* 44: 1166-71; discussion 1172-3.
- Nimjee SM, Powers CJ und Bulsara KR (2006) Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 21: e4.
- Ostertun B und Solymosi L (1993) Magnetic resonance angiography of cerebral developmental venous anomalies: its role in differential diagnosis. *Neuroradiology* 35: 97-104.
- Pechstein U, Zentner J, Van Roost D und Schramm J (1997) Surgical management of brainstem cavernomas. *Neurosurg Rev* 20: 87-93.

- Perrini P und Lanzino G (2006) The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 21: e5.
- Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ und Link MJ (2000) Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 93: 987-91.
- Porter PJ, Willinsky RA, Harper W und Wallace MC (1997) Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 87: 190-7.
- Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT und Zabramski JM (1999) Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 90: 50-8.
- Pozzati E, Giuliani G, Nuzzo G und Poppi M (1989) The growth of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery* 25: 92-7.
- Recalde RJ, Figueiredo EG und de Oliveira E (2008) Microsurgical anatomy of the safe entry zones on the anterolateral brainstem related to surgical approaches to cavernous malformations. *Neurosurgery* 62: 9-15; discussion 15-7.
- Requena I, Arias M, Lopez-Ibor L, Pereiro I, Barba A, Alonso A und Monton E (1991) Cavernomas of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 590-4.
- Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT und Spetzler RF (1988) Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 319: 343-7.
- Rigamonti D, Spetzler RF, Medina M, Rigamonti K, Geckle DS und Pappas C (1990) Cerebral venous malformations. *J Neurosurg* 73: 560-4.
- Robinson JR, Awad IA und Little JR (1991) Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75: 709-14.
- Robinson JR, Jr., Awad IA, Masaryk TJ und Estes ML (1993a) Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery* 33: 547-54; discussion 554-5.
- Robinson JR, Jr., Awad IA, Magdinec M und Paranandi L (1993b) Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* 32: 730-5; discussion 735-6.
- Rohde V, Berns E, Rohde I, Gilsbach JM und Ryang YM (2007) Experiences in the management of brainstem hematomas. *Neurosurg Rev* 30: 219-23; discussion 223-4.
- Rostomily R, Sekhar L und Elahi F (2006) Cavernous malformations of the brain. IN SEKHAR, L. & FESSLER, R. (Eds.) *Atlas of neurosurgical techniques: brain*. 1 ed.
- Sakai N, Yamada H, Tanigawara T, Asano Y, Andoh T, Tanabe Y und Takada M (1991) Surgical treatment of cavernous angioma involving the brainstem and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 113: 138-43.
- Samii M, Eghbal R, Carvalho GA und Matthies C (2001) Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 95: 825-32.
- Sandalcioglu IE, Wiedemayer H, Secer S, Asgari S und Stolke D (2002) Surgical removal of brain stem cavernous malformations: surgical indications, technical considerations, and results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 351-5.
- Sarma S und Sekhar LN (2002) Brain stem cavernoma excised by subtemporal-infratemporal approach. *Br J Neurosurg* 16: 172-7.
- Schwartz C, Grillhosl A, Schichor C, Suchorska B, Romagna A, Tonn JC und Zausinger S (2013) Symptomatic cavernous malformations of the brainstem: functional outcome after microsurgical resection. *J Neurol*.
- Siegel AM, Bertalanffy H, Dichgans JJ, Elger CE, Hopf H, Hopf N, Keidel M, Kleider A, Nowak G, Pfeiffer RA, Schramm J, Spuck S, Stefan H, Sure U, Baumann CR,

- Rouleau GA, Verlaan DJ, Andermann E und Andermann F (2005) [Familial cavernous malformations of the central nervous system. A clinical and genetic study of 15 German families]. *Nervenarzt* 76: 175-80.
- Sindou M, Yada J und Salord F (2000) Functional results after microsurgical resection of brain stem cavernous malformations (retrospective study of a 12 patient series and review of the recent literature). *Acta Neurochir (Wien)* 142: 843-52; discussion 852-3.
- Sola RG, Pulido P, Pastor J, Ochoa M und Castedo J (2007) Surgical treatment of symptomatic cavernous malformations of the brainstem. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 463-70.
- Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ und Lopez JR (2000) Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery* 46: 260-70; discussion 270-1.
- Tarnaris A, Fernandes RP und Kitchen ND (2008) Does conservative management for brain stem cavernomas have better long-term outcome? *Br J Neurosurg* 22: 748-57.
- Verlaan DJ, Laurent SB, Rochefort DL, Liquori CL, Marchuk DA, Siegel AM und Rouleau GA (2004) CCM2 mutations account for 13% of cases in a large collection of kindreds with hereditary cavernous malformations. *Ann Neurol* 55: 757-8.
- Viale GL, Castellani P, Dorcaratto A, Pau A, Sehrbundt E, Siri A, Biro A und Zardi L (2002) Occurrence of a glioblastoma-associated tenascin-C isoform in cerebral cavernomas and neighboring vessels. *Neurosurgery* 50: 838-42; discussion 842.
- Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B und Zhao YL (2003) Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 59: 444-54; discussion 454.
- Wostrack M, Shiban E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang YM, Meyer B und Stoffel M (2012) Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochir (Wien)* 154: 1419-30.
- Wurm G, Schnizer M und Fellner FA (2005) Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical considerations. *Neurosurgery* 57: 42-58; discussion 42-58.
- Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D und Brown G (1994) The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80: 422-32.
- Zausinger S, Yousry I, Brueckmann H, Schmid-Elsaesser R und Tonn JC (2006) Cavernous malformations of the brainstem: three-dimensional-constructive interference in steady-state magnetic resonance imaging for improvement of surgical approach and clinical results. *Neurosurgery* 58: 322-30; discussion 322-30.
- Zimmer A, Hagen T, Ahlhelm F, Viera J, Reith W und Schulte-Altdorneburg G (2007) [Developmental venous anomaly (DVA)]. *Radiologe* 47: 868, 870-4.
- Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM und Hargraves RW (1991) Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 75: 32-9.
- Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E und Sen C (1999) Surgical management of cavernous malformations of the brain stem. *Br J Neurosurg* 13: 366-75.

IX. DANKSAGUNG

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. med. Manfred Westphal und PD Dr. med. Jan Regelsberger, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Jan Regelsberger für die Übernahme der Betreuung, das entgegengebrachte Vertrauen sowie seine Anregungen. Vielen Dank für die weitere Betreuung, trotz deines langen Arbeitstags und meines beginnenden Arbeitslebens. Danke, dass du immer Termine für Besprechungen ermöglicht hast, und auch die Distanz in den letzten Jahren kein Hindernis war Korrekturen, Anregungen und Ideen auszutauschen.

Vielen Dank an Frau Gottschalk und Herrn Baumgarten, die mit viel Mühe aus den großen Fässern der elektrischen Datenspeicher so einige Patienten-Informationen ausschöpften und mir Patienten-Akten zur Verfügung stellten.

Mein Dank geht auch an Prof. Dr. med. Christian Hagel und Frau Williams aus dem Institut für Neuropathologie, die mir auch nach Feierabend benötigte Unterlagen zur Verfügung stellten.

Ein Dank gebührt auch allen Mitarbeitern aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die mich in die Handhabungen der Computerprogramme und der Datenfindung einwiesen.

Ein ganz großer und besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die über die Jahre hinweg treu und motivierend hinter mir standen. Hier gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, Susan, Sassan, Ava, Danjar, Bahman, Felix, Aida, Branko, Joshua, Kerstin, Maria und Branko I. Danke, dass ihr mir von Anfang bis zum Ende dieser Arbeit (und auch sonst immer!) bedingungslose und uneingeschränkte Liebe und Kraft geschenkt habt und schenkt, Verständnis für die einst eingeschränkte Zeit hattet und im Notfall Laptops repariert.

Aida, vielen Dank auch für das Korrekturlesen.

Mein ganz besonderer Dank geht an dich Felix, für deine hilfreichen Diskussionen, kritischen Auseinandersetzungen meiner Arbeit und das Korrekturlesen. Danke für die vielen pausenlosen motivierenden Stunden.

Vielen Dank!

X. LEBENSLAUF

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

XI. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: