

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Langzeit-Outcome und Lebensqualität von Patienten
nach Resektion zerebraler kaverner Malformationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Katharina Kürten
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Referent: Prof. Dr. Steiger
Korreferent: Prof. Dr. Seitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Vortrag bei der 64. Jahrestagung, Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Düsseldorf, Mai 2013.

Als Poster bei der Vollversammlung der Französischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SNCLF), Paris, November 2013.

Zusammenfassung

Fragestellung und Ziele: Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung des Langzeit-Outcomes und der Lebensqualität von Patienten nach operativer Resektion einer kavernösen vaskulären Malformation. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf Unterschieden hinsichtlich der anatomischen Lokalisation (Hirnstamm vs. Nicht-Hirnstamm), dem Zusammenhang mit Epilepsie sowie der subjektiven Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes (SF-36).

Methodik: Die klinisch retrospektive Studie umfasste 60 Patienten (21 Männer, 39 Frauen) die im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf operativ behandelt wurden. Die Untersuchung des Langzeit-Outcomes erfolgte anhand der Auswertung klinischer und radiologischer Daten sowie über den Versand des SF-36 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an alle Patienten. Hiermit wurden Summenscores für die physische Gesundheit (PCS) sowie psychische Gesundheit (MCS) ermittelt.

Ergebnisse und Diskussion: Das durchschnittliche Follow-up Intervall betrug 46,5 Monate. 67% der Kavernome waren supratentoriell lokalisiert, 27% im Bereich des Hirnstammes und 7% im Cerebellum. Klinisch präsentierten sich die Patienten initial mit einer Einblutung (68%), neurologischen Defiziten (45%), epileptischen Anfällen (40%) oder Kopfschmerzen (25%). Im Vergleich zur Normstichprobe der bundesdeutschen Bevölkerung schätzen die Patienten nach dem Follow-up ihren eigenen Gesundheitszustand subjektiv nicht signifikant schlechter ein.

Unterschiede bezüglich der Lokalisation des Kavernoms (Hirnstamm- vs. Nicht-Hirnstammgruppe) zeigten sich in der operativen Morbidität und in einem schlechteren körperlichen Langzeitergebnis (PCS; $p < .01$). Auch waren Patienten nach Resektion eines Hirnstammkavernoms signifikant häufiger berufsunfähig (60% vs. 17,2%; $p < .01$). Für die psychische Gesundheit (MCS) konnte ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht nachgewiesen werden.

Bei keinem Patienten, unabhängig davon ob er sich initial mit oder ohne einen epileptischen Anfall präsentiert hatte, kam es postoperativ zu weiteren Anfallsereignissen.

Schlussfolgerungen: Aus unserer Studie folgern wir, dass nach wie vor die operative Resektion von symptomatischen zerebralen kavernösen Malformationen die Therapie der Wahl darstellt. Unsere Studie zeigte in Bezug auf die körperliche und psychische Gesundheit insgesamt erfreuliche Langzeitergebnisse, insbesondere bei Patienten mit Läsionen außerhalb des Hirnstammes. Obwohl Patienten mit Hirnstammkavernomen signifikant häufiger berufsunfähig waren, spiegelte sich dies nicht in der psychischen Gesundheit wider. Eine effektive postoperative Rehabilitation erscheint unverzichtbar. Hinsichtlich des Epilepsierisikos nach Operation konnte ein Vorteil der erweiterten Resektion (inkl. Hämosiderinsäum) gegenüber einer einfachen Entfernung der Läsion in der untersuchten Population nicht sicher nachgewiesen werden.

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|---------------|---|-------------|------------------------------------|
| Abb. | Abbildung | VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| AGES | Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung | VITA | Vitalität |
| ANOVA | Analysis of Variance | Vgl. | Vergleiche |
| AOVM | angiographically occult vascular Malformation | vs. | versus |
| AVM | Arteriovenöse Malformation | | |
| CCM1 | Cerebral cavernous malformation protein 1 | | |
| CT | Computertomografie Computertomogramm | | |
| DVA | developmental venous anomaly | | |
| EMRO | Emotionale Rollenfunktion | | |
| et al. | und andere | | |
| FLAIR | fluid attenuated inversion recovery | | |
| HE | Hounsfield-Einheit | | |
| Kap. | Kapitel | | |
| KÖFU | Körperliche Funktionsfähigkeit | | |
| KÖRO | Körperliche Rollenfunktion | | |
| MCS | Mental health component summary score | | |
| MRT | Magnetresonanztomografie Magnetresonanztomogramm | | |
| mSv | Millisievert | | |
| N | Anzahl | | |
| PCS | Physical health component summary score | | |
| PSYC | Psychisches Wohlbefinden | | |
| SCHM | Körperliche Schmerzen | | |
| SF-36 | Short Form-36 | | |
| SOFU | Soziale Funktionsfähigkeit | | |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Historischer Hintergrund | 1 |
| 1.2 | Epidemiologie | 2 |
| 1.3 | Histopathologie | 3 |
| 1.4 | Molekulargenetische Grundlagen | 5 |
| 1.5 | Klinische Symptomatik | 6 |
| 1.6 | Diagnostik | 6 |
| 1.6.1 | <i>CT Bildgebung</i> | 7 |
| 1.6.2 | <i>MRT Bildgebung</i> | 8 |
| 1.7 | Therapie / Clinical management..... | 11 |
| 1.8 | Zusammenhang von Kavernomen und Epilepsie..... | 13 |
| 2 | Ziele dieser Arbeit | 14 |
| 3 | Material und Methoden | 16 |
| 3.1 | Datengrundlage/Ausgewähltes Patientenkollektiv..... | 16 |
| 3.1.1 | <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> | 16 |
| 3.1.2 | <i>Erfasste Werte</i> | 17 |
| 3.2 | Fragebogen | 19 |
| 3.3 | Statistische Testverfahren | 22 |
| 3.4 | Auswertung des Bildmaterials | 25 |
| 4 | Ergebnisse | 27 |
| 4.1 | Deskriptive Statistik | 27 |
| 4.1.1 | <i>Initiale Symptomatik</i> | 27 |
| 4.1.2 | <i>Radiologische Bildgebung</i> | 29 |
| 4.1.3 | <i>Chirurgie</i> | 30 |
| 4.1.4 | <i>Histopathologie</i> | 31 |
| 4.1.5 | <i>SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand</i> | 32 |
| 4.2 | Analytische Statistik..... | 33 |
| 4.2.1 | <i>Verlauf der klinischen Symptomatik</i> | 33 |
| 4.2.2 | <i>Kavernome des Hirnstammes</i> | 35 |
| 4.2.3 | <i>Postoperative Komplikationen und operative Morbidität</i> | 42 |
| 4.2.4 | <i>Epilepsie</i> | 43 |
| 4.2.5 | <i>SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand; Vergleich von Studien- und Normpopulation</i> | 45 |
| 5 | Diskussion | 53 |
| 5.1 | Langzeitverlauf des Gesundheitszustandes und langfristige Auswirkung der Erkrankung auf die Berufsfähigkeit | 53 |
| 5.1.1 | <i>Vergleich von Norm- und Studienpopulation</i> | 54 |
| 5.2 | Hirnstammkavernome | 57 |
| 5.3 | Epilepsie | 59 |
| 6 | Schlussfolgerungen | 62 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 63 |
| 8 | Anhang | 67 |

1 Einleitung

1.1 *Historischer Hintergrund*

Um die Erstbeschreibung und Geschichte kaverner vaskulärer Malformationen zu ergründen, muss man über 160 Jahre zurückgehen, denn der Begriff „*cavernös*“ kam im Zusammenhang mit vaskulären Läsionen bereits in einem Werk des Freiherrn von Rokitansky Mitte des 19. Jahrhunderts zur Sprache.⁶¹

Daran angelehnt schrieb Hubert von Luschka im Jahre 1854 in einem Werk des Pathologen Rudolf Virchow einen Fallbericht, in dem er eine erste detaillierte Beschreibung einer Malformation eines Blutgefäßes lieferte. Diese nannte er „*kavernöses Blutgeschwulst des Gehirns*“ und ging dabei auf die tumorartige Präsentation des Kavernoms ein, mit einem Stroma und blutführenden Hohlräumen.⁴⁶

Eine erste detaillierte histopathologische Schilderung dieser Malformation lieferte Virchow selbst 1864.⁶⁶ Bis dato gingen alle pathologischen Befundbeschreibungen auf Autopsiepräparate zurück.

Über eine Zeitspanne von fast einem Jahrhundert blieb die Anzahl der detektierten kavernen Malformationen aufgrund unzureichender diagnostischer Möglichkeiten gering, was sich durch neue bildgebende Verfahren wie der zerebralen Angiografie, erstmals 1927 von Moniz durchgeführt, allmählich änderte. Doch auch mittels dieses neuen diagnostischen Verfahrens wurden nicht wesentlich mehr Kavernome diagnostiziert, da sie vielfach in der Angiografie nicht sichtbar sind. Man bezeichnet sie daher als sogenannte „*okkulte Malformation*“ (s. Kap. 1.3). In diesem Zusammenhang verwendeten Crawford & Russell im Jahre 1956 den Terminus „*kryptische Gefäßmalformationen*“ zur Beschreibung einer Reihe von Fällen zerebraler Blutungen mit bis dahin unbekannter Ätiologie, die jedoch klinische Gemeinsamkeiten aufwiesen.¹⁵ Sie traten vor allem in jüngeren Patientengruppen auf und obwohl die Symptome plötzlich eintraten, verloren die Patienten erst verzögert oder nur teilweise das Bewusstsein.

Voigt & Yasargil veröffentlichten 1976 die erste große Übersichtsarbeit über insgesamt 164 in der Literatur berichtete Patienten mit zerebralen kavernen Malformationen.⁶⁷ Sie beschrieben sie als bräunliche, maulbeerartige Läsionen und analysierten die Inzidenz, Pathologie, klinische Präsentation und Diagnostik.^{5,67} Zu dieser Zeit wurden in der Literatur 21 Fälle von erfolgreichen operativen Extirpationen kaverner

vaskulärer Malformationen geschildert und als Therapie der Wahl bei günstig gelegenen, singulären Läsionen angesehen.

Das erfolgreiche operative Vorgehen ist wesentlich auf die Einführung des Operationsmikroskopes und die Etablierung mikrochirurgischer Operationstechniken Ende der 1960er Jahre zurückzuführen.

Erst die Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik durch CT (1970er Jahre) und MRT (1980er Jahre) machte die Diagnosestellung immer sicherer und erlaubte genauere Aussagen über die Häufigkeit und Inzidenz der Erkrankung wie im folgenden Abschnitt dargelegt (vgl. Kapitel 1.2).

1.2 Epidemiologie

Vaskuläre Malformationen des Gehirns können in 4 Hauptkategorien klassifiziert werden. Zu diesen gehören die arteriovenösen Malformationen, venöse Malformationen, kavernöse Malformationen und kapilläre Teleangiektasien. 8-15% entfallen davon auf die kavernösen Malformationen, denen sich die vorliegende Arbeit widmet.⁶⁹ Näherungsweise geht man von einer Inzidenz von 0,4% bis 0,8% aus, sowohl bei Autopsie als auch bei MRT-Bildgebung.^{1,21,36,39,51}

Die Diagnosestellung erfolgt typischerweise in der 2. bis 5. Lebensdekade, sodass durch diese Erkrankung ein junges Patienten Klientel betroffen ist. Es können jedoch Patienten jeden Lebensalters erkranken, sowohl Kinder als auch Patienten höheren Alters. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen.²⁰

Etwa ein Viertel der Kavernompatienten weisen multiple Läsionen auf.⁴⁹ Während multiple Kavernome bei sporadischem Auftreten nur in etwa 10-20% der Fälle nachzuweisen sind, liegt die Assoziation bei der hereditären, also familiär vererbten Form (autosomal-dominant) bei über 50%.^{19,28} Die Häufigkeit variiert jedoch in verschiedenen ethnischen Gruppen. So wird in der Literatur beispielsweise eine familiäre Form bei Lateinamerikanern in 50% der Fälle angegeben, wohingegen dies bei Kaukasiern nur in 10-20% der Fall ist.⁴⁰

Eine weitere wichtige Größe im Zusammenhang mit dieser Erkrankung ist das Blutungsrisiko. Hier können die Risikowerte jedoch nur geschätzt werden und liegen in der Literatur zwischen 2 - 5% pro Jahr.^{20,33,45,49} Die Wahrscheinlichkeit für eine

symptomatische Blutung erhöht sich jedoch bei den Patienten, die sich schon einmal mit einer Einblutung präsentierten.

Bei Patienten mit Hirnstammkavernomen wird das Blutungsrisiko durch verschiedene Studienarten zwischen 0,6% bis 6,8% pro Patientenjahr angegeben.^{21,31,42} Das Risiko einer Rezidivblutung liegt mit 5% bis 60% pro Patientenjahr dagegen deutlich höher.^{21,31,35,42} Ebenso ist das Risiko einer erneuten Blutung bei subtotaler Resektion des Kavernoms deutlich erhöht. In einer Übersichtsarbeit von Gross et al. über 1390 Patienten mit Hirnstammkavernomen betrug die Rate der Rezidivblutungen bei 105 Patienten mit partieller Resektion 62%.³¹

1.3 Histopathologie

Kavernome zählen zu den sogenannten Harmartomen, das bedeutet, dass sie als gutartige Gefäßmissbildungen bezeichnet werden und keine Wachstumsautonomie aufweisen.⁴⁹

Eine einheitliche Nomenklatur zur Einteilung der verschiedenen vaskulären Läsionen des zentralen Nervensystems wurde erstmals von Russel und Rubinstein im Jahre 1959 vorgeschlagen.⁵ Sie nahmen eine systematische Unterteilung in die 4 Hauptkategorien anhand histopathologischer Kriterien vor: arteriovenöse Malformationen, venöse Malformationen, kavernöse Malformationen und kapilläre Teleangiektasien. Die Autoren beschrieben kavernöse Malformationen als gut abgrenzbare, maulbeerenartige Läsionen, die lobulär gegliedert sind. Sie können sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark auftreten. Es handelt sich um sinusoidale Hohlräume, die meist mit einer einzigen Reihe endothelialer Zellen ausgekleidet sind. Der Durchmesser der einzelnen Gefäße wird mit 30-50 µm angegeben.²⁸ Im Gegensatz zu anderen vaskulären Malformationen, wie beispielsweise den arteriovenösen Malformationen (AVM), charakterisiert die kavernösen Malformationen ein langsames intraläsionelles Strömungs- und Druckprofil, es fehlen große zuführende Arterien oder drainierende Venen.⁴⁷ Dies erklärt auch den angiografisch „okkulten“ Charakter.

Das die Gefäßmissbildung umgebende Stroma weist bestimmte Charakteristika auf. Es besteht aus Kollagen- und Elastinfilamenten und kann Muskelzellen enthalten. Im Gegensatz zu Teleangiektasien befindet sich bei kavernösen Malformationen zwischen den sinusoidalen Hohlräumen kein Hirngewebe.^{6,63} Rigamonti beschrieb jedoch, dass es

sich in etwa 35% der Fälle um multilobuläre Kavernome handelt, bei denen sehr wohl Hirngewebe zwischen den Blutgefäßen zu finden ist.⁶⁰ Aufgrund der Gemeinsamkeiten beider Pathologien bestand lange Zeit Uneinigkeit, ob es sich bei Teleangiektasien und kavernösen Malformationen nicht um zwei Extreme einer gemeinsamen vaskulären Entität handelt.

Es ist möglich, dass die Läsion satellitenartige Ausläufer in das benachbarte Hirngewebe projiziert.²⁰ Das angrenzende Hirngewebe ist ebenfalls von einer reaktiven Gliosezone gekennzeichnet und enthält häufig einen umgebenden Saum aus Hämosiderin und anderen Blutabbauprodukten. Im Saum sind vor allem hämosiderinhaltige Makrophagen zu finden, welche auf Mikroblutungen unterschiedlichen Alters schließen lassen und sich auch in der T₂-MRT-Sequenz typischerweise in verschiedenen Signalstärken darstellen.³⁶ Aufgrund des niedrigen Blutflusses kommt es gehäuft zu Thrombosen, deren Organisation in diversen Stadien nachweisbar ist.²⁰ Je nach Ausprägung des Kavernoms lassen sich in der Bildgebung ebenso Kalzifikationen nachweisen.^{5,28,47}

Da ein fließender Übergang zwischen den Hauptkategorien der vaskulären Malformationen möglich ist, werden in der Literatur von diversen Autoren auch so genannte „mixed lesions“ beschrieben.

Ebenso können Kavernome auch mit anderen Entitäten assoziiert sein. In 24-26% der Fälle wird ein gleichzeitiges Auftreten von Kavernomen und sogenannten „*developmental venous anomalies*“ (DVA) gefunden.⁵⁵ Bei DVAs handelt es sich um gutartige venöse Fehlbildungen, die bei etwa 2,5% in Autopsiebefunden nachgewiesen werden können und die aufgrund ihres geringen Blutungsrisikos selten symptomatisch werden.^{20,55} Eine Assoziation mit der sporadischen Form der zerebralen kavernösen Malformationen ist häufiger zu finden als mit der hereditären Form.²⁰ Da sie gesundes Hirngewebe drainieren sind sie bei der Resektion eines assoziierten Kavernoms zu erhalten.²⁰ Zur Diskussion steht, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen wiederholten Mikroblutungen und hämodynamischen Besonderheiten venöser Malformationen und der Neubildung kavernöser Malformationen gibt.²¹

1.4 Molekulargenetische Grundlagen

Zur Klärung der Entstehung von Kavernomen wurde der Fokus diverser Studien auf immunhistochemische Abläufe und die Erforschung genetischer Determination gelegt. Die Mehrzahl, etwa 80% aller Kavernome, tritt sporadisch auf, wobei es, wie in Kap. 1.3 erwähnt, ethnische Variationen gibt.^{28,70} Auch als Folge einer Strahlentherapie in der Kindheit oder wie einmalig berichtet als seltene Komplikation im Rahmen einer chirurgischen Intervention nach Gamma-Knife-Behandlung kann es zur Entstehung kavernöser vaskulärer Malformationen kommen.^{18,54}

Bisher wurden im Zusammenhang mit hereditären Kavernomen drei Genlokalisierungen identifiziert, bei denen eine Mutation zur Ausprägung der Malformation führt. Dabei handelt es sich um Gendefekte auf den Chromosomen 7q, 7p und 3q, durch die es zum Ausfall von verschiedenen Proteinen kommt und somit zu einer Prädisposition für Kavernome.^{17,20,32} Bekannt sind mittlerweile die Proteine CCM 1,2 und 3.

Alle detektierten Proteine spielen eine entscheidende Rolle als Adapterproteine in der Zelladhäsion. Das *Cerebral cavernous malformation 1 protein* (CCM1) ist in endothelialen Zellen und Astrozyten des zentralen Nervensystems exprimiert und stabilisiert unter normalen Bedingungen, unter anderem im Komplex mit den Proteinen CCM2 und CCM3, die endothelialen Zellkontakte untereinander. Über den so genannten Delta-NOTCH-Signalweg wird die Proliferation der Zelle durch CCM1 inhibiert, ebenso wie der programmierte Zelltod und das Aussprossen neuer Blutgefäße. In Zusammenarbeit mit β 1-Intergrin im Cytoplasma wird die Interaktion von Endothel und extrazellulärer Matrix unterstützt. Unter Anwesenheit von CCM1 konnte in Experimenten eine deutlich reduzierte VEGF-induzierte Angiogenese nachgewiesen werden. Daher liegt der Schluss nahe, dass bei einem Gendefekt in einem der CCM-Gene und Ausfall des CCM1 die Proliferation und Angiogenese nicht ausreichend inhibiert werden und es zu einem Wachstum neuer Blutgefäße aus dem bestehenden Endothel kommt.^{9,11,63,68}

Für CCM3 wurde außerdem eine Hochregulation in apoptotischen Zellen nachgewiesen, wo es neben proapoptischen Effekten auch zellprotektive Effekte nach oxidativem Stress aufweist.²⁷

1.5 **Klinische Symptomatik**

Kavernome können eine große Bandbreite an Symptomen hervorrufen. Durch die Heterogenität der Läsionen hinsichtlich ihrer Lage, Größe und Blutungsrisiko präsentieren sich die Patienten vor der Diagnosestellung sehr unterschiedlich. Nicht selten kommt es auch zu Zufallsbefunden bei klinisch stummen Kavernomen.

Mit einer Inzidenz von 35-70% zählen epileptische Anfälle zu den häufigsten klinischen Symptomen, mit denen sich die Patienten präsentieren (Vgl. Kap. 1.8).³⁴ Dabei kann es sich sowohl um Auraerscheinungen als auch um fokale oder generalisierte Anfallsmuster handeln. Das geschätzte Risiko für das Auftreten eines Anfallgeschehens wird zwischen 1,5 % und 2,4% pro Patient pro Jahr angegeben.^{16,20,52}

Durch ein akutes Blutungsereignis oder Größenprogredienz des Kavernoms können fokale neurologische Defizite auftreten. Dieser Symptomenkomplex ist in der klinischen Ausprägung sehr vielschichtig und kann sich in Form von motorischen und/oder sensiblen Störungen sowie der Beeinträchtigung einzelner Hirnnerven präsentieren.

Nicht selten stellen sich die Patienten auch mit starken Kopfschmerzen und/oder Schwindel vor.^{5,16,41,69}

1.6 **Diagnostik**

Seit der erstmaligen Beschreibung kaverner Malformationen 1854 wurden bis zum Jahre 1955 nur etwa 60 Fälle in der Literatur beschrieben.⁵

Auch durch die Etablierung der zerebralen Angiografie gelang es nicht, die Anzahl der sicheren Diagnosen signifikant zu erhöhen.

Dem liegt die Problematik zugrunde, dass durch den langsamen Blutfluss nur etwa 10% der Kavernome angiografisch detektiert werden können, durch einen „*zarten Blush in der späten kapillären oder frühen venösen Phase*“.²⁸ Diese Eigenschaft brachte Kavernomen auch die Bezeichnung angiografisch okkulte Malformation (AOVM) ein.

Den Durchbruch in der Diagnostik von Kavernomen brachten erst bildgebende Verfahren wie die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT).

1.6.1 CT Bildgebung

Seit der Entwicklung der Computertomografie durch Hounsfield und Cormack zu Beginn der 1970er Jahre ist dieses Röntgenverfahren zur Erzeugung dreidimensionaler Schichtbilder, als diagnostisches Instrument aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken.³⁷

Die Vorteile des Verfahrens liegen vor allem in der kurzen Untersuchungszeit sowie schneller und flächendeckender Verfügbarkeit, weshalb die CT sich in der Notfalldiagnostik zerebraler Blutungen etabliert hat. Jedoch ist die Untersuchung auch mit einer relativ hohen Strahlenbelastung für die Patienten verbunden. Die effektive Strahlendosis einer Computertomografie des Schädels liegt bei 1,7-2,3 mSv. Dies entspricht etwa der durchschnittlichen natürlichen effektiven Strahlendosis eines Jahres in Deutschland mit 2,1 mSv. (Quelle: Bundesamt für Strahlenschutz)

Abhängig von der Dichte des Gewebes und der damit verbundenen Schwächung der Röntgenstrahlung bei dessen Durchtritt werden mittels mathematischer Verfahren Signalwerte ermittelt und zu einem Schichtbild unterschiedlicher Graustufen zusammengesetzt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Dichtewerte dienen die Hounsfield-Einheiten (HE). Typische Dichtewerte für Wasser sind 0 HE, frische Blutungen haben etwa Werte von 79-90 HE.⁵⁹

Gewebe mit einer annähernd gleichen Graustufe wie die Bezugsgröße bezeichnet man als isodens. Liegt der Dichtewerte im Vergleich zur Bezugsgröße höher, spricht man von hyperdens, liegt er tiefer, von hypodens.⁵⁹

Im Computertomogramm stellen sich kavernöse vaskuläre Malformationen typischerweise im Vergleich zum umgebenden Hirnparenchym hyperdens dar. Intraläsionäre Verkalkungen lassen sich gut nachweisen.^{1,36} Jedoch sind die Veränderungen in der CT Bildgebung nicht spezifisch und differentialdiagnostisch muss an andere Ursachen zerebraler Blutungen, Granulome oder Neoplasien gedacht werden.³⁶

CT-Bildgebungen von Kavernomen der vorliegenden Studie sind beispielhaft in Abbildung 1 dargestellt.

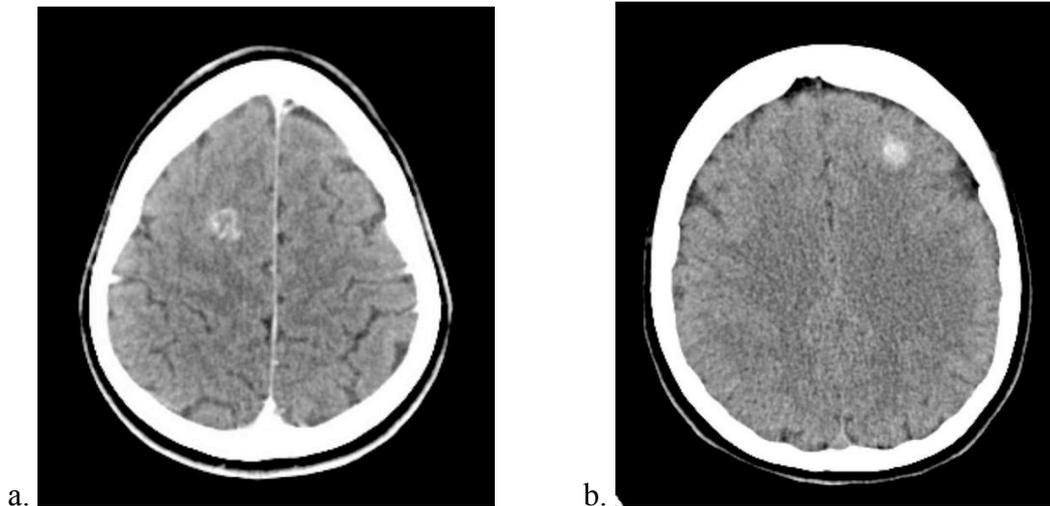


Abb. 1: Axiale Bilder von kranialen Computertomografien bei kavernen vaskulären Malformationen; rechts frontal gelegen, zentral hypodens (a.), im linken Frontallappen, homogen (b.)
 Quelle: Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

1.6.2 MRT Bildgebung

Den Goldstandard in der Diagnostik kaverner vaskulärer Malformationen stellt die Magnetresonanztomografie dar. Etwa 30-50% der Fälle, bei denen im CT keine Läsion nachgewiesen werden konnte, werden schließlich mit Hilfe des MRT detektiert.¹

Seit der Etablierung des MRT als diagnostisches Werkzeug stiegen die diagnostizierten Fälle sprunghaft an, wodurch auch Prävalenzen und Inzidenzen anstiegen.

Bei der Magnetresonanztomografie wird ein dreidimensionales Schnittbild ohne Verwendung von Röntgenstrahlung erzeugt. Durch die Einwirkung eines starken äußeren Magnetfeldes richten sich die Protonen im menschlichen Körper durch ihr magnetisches Dipolmoment entlang der Feldlinien aus. Dabei weisen sie neben ihrer Eigenrotation (Kernspin) auch eine Bewegung entlang der Achse des Magnetfeldes auf, die als Präzession bezeichnet wird. Das Phänomen der Resonanz wird durch die identische Präzessionsfrequenz aller Protonen im starken Magnetfeld ermöglicht. Zur Bilderzeugung werden die Protonen mittels eines Impulses angeregt und geben diese Energie bei Abschalten des Impulses wieder ab (Relaxation). Diese besteht aus einer Längsrelaxation mit der Zeitkonstante T_1 und einer Querrelaxation mit der Zeitkonstante T_2 .⁵⁹

Bildkontraste werden durch charakteristische Gewebeparameter wie beispielsweise die Protonendichte, und somit dem Wassergehalt, erzeugt.

T_1 -Wichtung: Fett/weiße Hirnsubstanz bezeichnet man als hyperintens, da sie hell erscheinen.

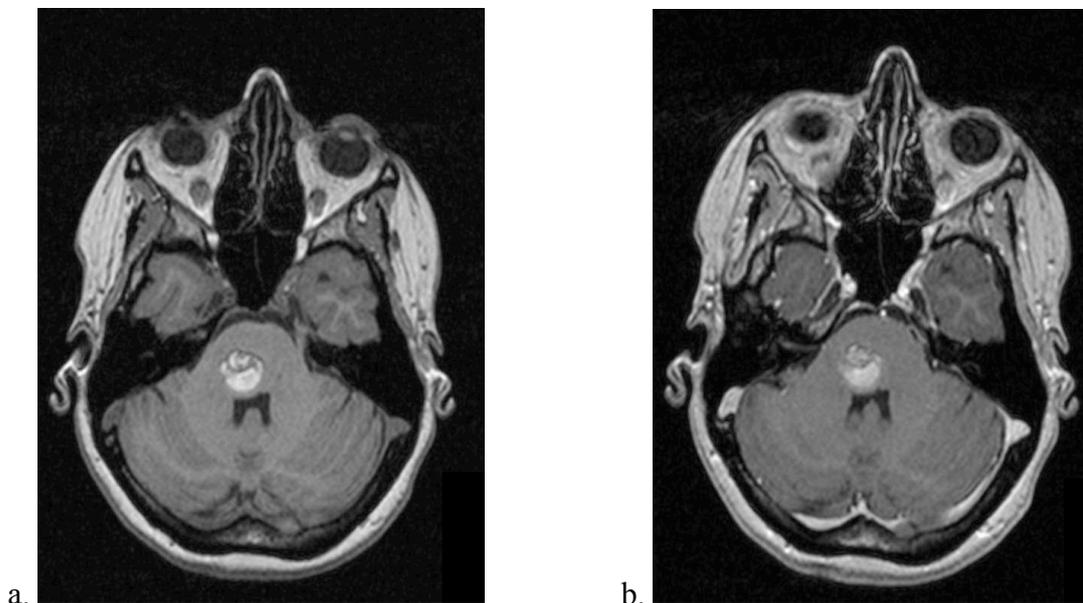
Wasser/grauere Hirnsubstanz bezeichnet man als hypointens, da sie dunkel erscheinen.

T₂-Wichtung: Wasser/Liquor/Ödeme erscheinen hyperintens und hell, Gewebe und Muskulatur erscheinen hypointens.

Kavernöse vaskuläre Malformationen präsentieren sich im MRT abhängig von der ausgewählten Wichtung unterschiedlich. Hauptsächlich wird in der Klinik die T₂-Wichtung genutzt, in der Kavernome durch einen hypointensen Hämosiderinsaum auffallen. Hier sorgt das periphere Hämosiderin für eine T₂-Zeitverkürzung, was einen Holostrahl um die Läsion erklärt.¹ In der T₁-Wichtung dagegen zeigt sich ein hyperintensives Signal durch die Umwandlung von Hämoglobin zu Methämoglobin. Klinisch hat sich die T₂*- Sequenz bewährt, welche die sensitive Detektion auch sehr kleiner Kavernome erlaubt.³⁶

Zur Beurteilung der biologischen Aktivität der kavernösen vaskulären Malformation eignet sich die FLAIR-Sequenz (*fluid attenuated inversion recovery*) der MRT. In dieser lassen sich die periläsionale Gliose sowie inflammatorische Aktivität nachweisen.^{1,21}

Abbildung 2 zeigt die verschiedenen Sequenzen der MRT-Bildgebung eines Hirnstammkavernoms aus der vorliegenden Studie.



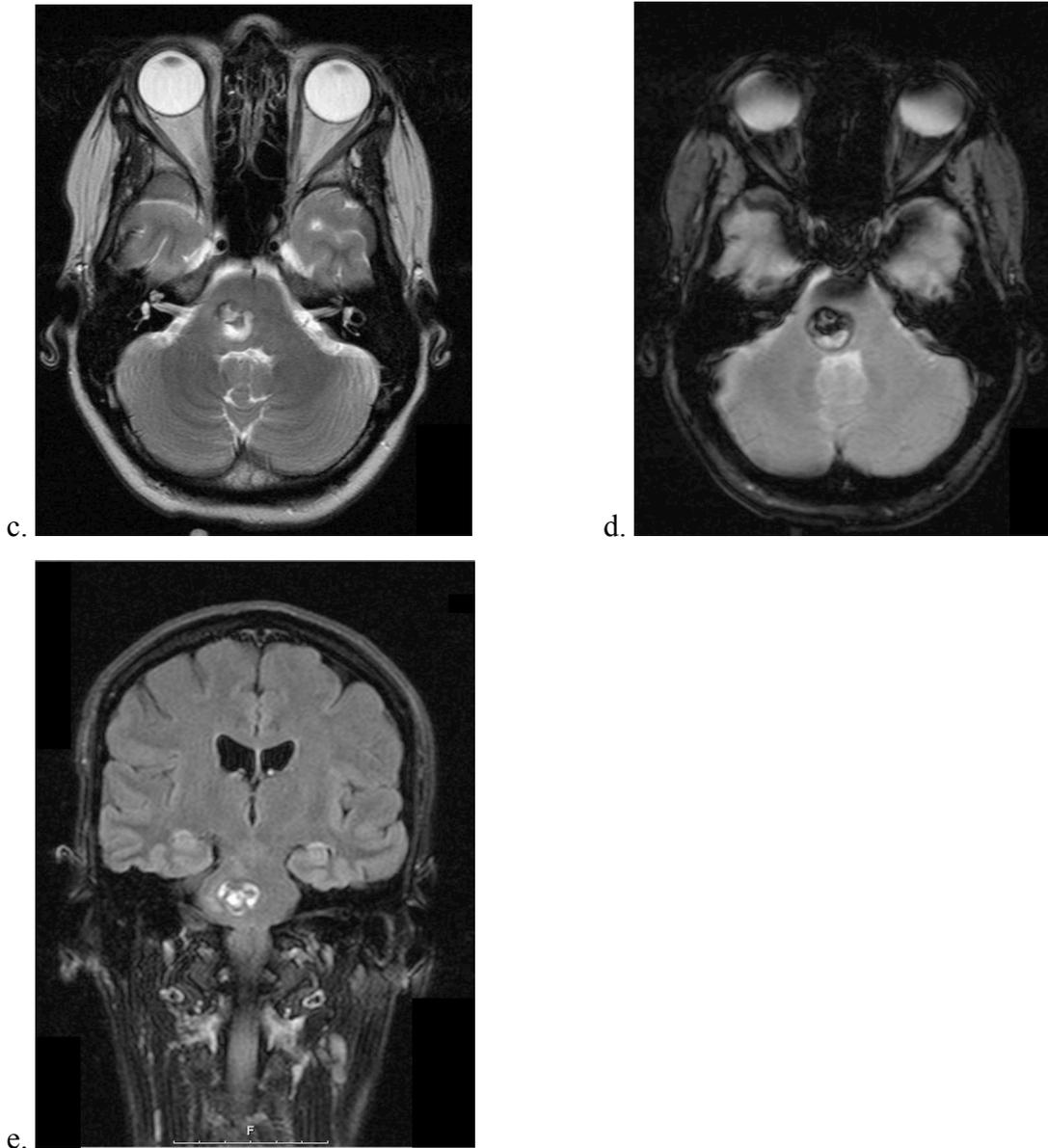


Abb. 2: MRT Bildgebung eines Hirnstammkavernoms.

- a. Axial, T₁-Wichtung, nativ; b. Axial, T₁-Wichtung, mit Kontrastmittel (Gadolinium)
 c. Axial, T₂-Wichtung; d. Axial, T₂*-Wichtung
 e. Coronar, FLAIR Sequenz

Quelle: Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Durch die unterschiedlichen Blutungsstadien innerhalb einer Läsion, mit sowohl frischen Einblutungen als auch älteren Blutungsresiduen, kommt es in der MRT-Darstellung zu unterschiedlichen Signalstärken. Zambramsky et al. erstellten in Anlehnung an die magnetresonanztomografische Präsentation der Läsionen eine vierstufige Klassifikation. Anhand dieser können Kavernome in unterschiedliche Stadien von subakuter Hämorrhagie (Läsion Typ I), Blutungen und Thrombose unterschiedlichen Alters und Organisationsgrad (Typ II), chronische Hämorrhagie (Typ III) und Mikroblutungen (Typ IV) klassifiziert werden.⁶⁹

1.7 *Therapie / Clinical management*

Das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit gesichertem Nachweis eines Kavernoms ist von vielen Faktoren abhängig. Zu berücksichtigen sind dabei die Lokalisation der Malformation, die Operabilität, das Risiko einer Blutung und die Schwere der klinischen Symptomatik.

Bei der Entscheidung, wie im individuellen Fall mit dem Patienten verfahren werden soll, stehen einerseits die reine Observation des klinischen und radiologischen Befundes, andererseits die operative Mikrochirurgie und die stereotaktische Radiochirurgie zur Auswahl.

Zu den Patienten, die zunächst einer abwartenden Strategie zugeführt werden können, gehören diejenigen, die sich ohne eine gravierende klinische Symptomatik vorstellen. Dazu zählt das Fehlen einer klinisch relevanten Blutung, epileptischer Anfälle oder fokal neurologischer Ausfälle. Bei akzidentell entdeckten vaskulären Malformationen wird diese Vorgehensweise deshalb häufig angewandt, insbesondere dann, wenn sich die Läsion in funktionell bedeutenden und operativ schwer zugänglichen Arealen befindet. Die engmaschige radiologische und klinische Evaluation des Patienten zum Ausschluss einer beginnenden oder zunehmenden klinischen Symptomatik und vor allem einer Größenprogredienz oder Einblutung des Kavernoms ist bei diesem Vorgehen unverzichtbar.

Die klassische mikrochirurgische Resektion von symptomatischen Kavernomen stellt heutzutage die häufigste Methode zur Behandlung von Patienten mit kavernösen vaskulären Malformationen dar.

Der geeignete Zeitpunkt für operative Maßnahmen bei Patienten, die sich mit einer oder mehreren Hämorrhagien präsentieren, wird gerade bei Patienten mit Kavernomen im Bereich des Hirnstammes im Rahmen des klinischen Managements kontrovers diskutiert.

Zum einen wird die Meinung vertreten, die Malformation möglichst früh zu reseziieren um die Bildung der periläsionalen Gliose zu verhindern, andere Autoren schlagen dagegen vor, mit der operativen Intervention so lange abzuwarten, bis es zu einer Reduktion des post-hämorrhagischen Ödems sowie Organisation und Abkapselung der Gliose gegenüber umliegendem Hirngewebe gekommen ist.^{21,44,58}

Eine weitere Option bei der Therapie von Kavernomen stellt die stereotaktische Radiochirurgie dar. Dieses Verfahren wurde im Jahre 1968 erstmals von Lars Leksell, einem schwedischen Neurochirurgen, durchgeführt. Bei der Radiochirurgie werden kleine Volumina einmalig, durch die Fokussierung mehrerer Strahlenquellen, mit einer Hochdosis-Strahlentherapie bestrahlt. Ziel ist die unmittelbare Schädigung des Zielvolumens mit bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes. Dabei kann entweder mit hochdosierter Gammastrahlung (Gamma-Knife-Radiochirurgie) oder Linearbeschleunigern (Linac-Radiochirurgie) gearbeitet werden, die Röntgenstrahlen nutzen.⁵³ Die zur Therapie der Gefäßmalformationen am häufigsten verwendete Methode stellt das Gamma-Knife dar. Hierbei handelt es sich um ²⁰¹Cobalt-60 Strahlenquellen, die auf das zu bestrahlende Gewebe fokussiert werden.

Die Nutzung der Radiochirurgie als therapeutisches Verfahren bei tief sitzenden kavernösen Malformationen, bei denen ein hohes Risiko von der chirurgischen Exzision ausgeht, wird kontrovers diskutiert. Befürworter sehen in diesem Verfahren eine adäquate Alternative zur konventionellen Chirurgie mit einer signifikanten Reduktion des Risikos einer wiederholten Blutung.^{29,45} Kritisch hinterfragt wird hingegen, inwiefern die Bestrahlung zu einer Neubildung vaskulärer Tumoren beitrage und ob das Verfahren wirklich adäquat das Blutungsrisiko senke oder im Gegenteil sogar erhöhe.^{31,36,54,58}

Eine besondere Stellung im klinischen Management nehmen, aufgrund ihrer Lokalisation, Kavernome des Hirnstammes ein. Sie machen zwischen 9 und 35% aller kavernösen Malformationen aus.⁵⁶

Das jährliche Risiko einer erstmals auftretenden Blutung wird in der Literatur mit 3,1-6% pro Person pro Jahr angegeben.^{21,31,52} Das Risiko einer weiteren Blutung liegt jedoch um einiges höher, nämlich bei etwa 30-60%.^{8,21,31,35}

Eine Blutung im Bereich des Hirnstammes mit der Gefahr der oberen (im Bereich des Tentorium) oder unteren (im Bereich des Foramen magnum) Herniation ist durch das Vorhandensein lebenswichtiger Steuerzentren potentiell lebensbedrohlich. Durch die Lokalisation des Atem- und Kreislaufzentrums, Hirnnerven und deren Kerngebiete endet eine Blutung in diesem Bereich in etwa 20% der Fälle letal. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass sich gerade Patienten mit einem Kavernom im Bereich der Pons oder der Medulla oblongata mit komplexen Symptomen präsentieren, die aus einem neurologischen Defizit im Bereich der Hirnnerven resultieren.

1.8 **Zusammenhang von Kavernomen und Epilepsie**

Zwischen 35% und 70% der Patienten mit kavernösen vaskulären Malformationen werden erstmals durch einen epileptischen Anfall symptomatisch.^{12,25,34,38,51} Bei einem solchen Anfallsgeschehen kommt es im zentralen Nervensystem zu einer paroxysmalen synchronischen Entladung von Neuronengruppen. Die Folge sind plötzliche, unwillkürliche Verhaltens- und Befindensstörungen.⁴⁸ Äußern können sich diese Verhaltensstörungen auf unterschiedliche Art und Weise, je nachdem ob es sich um einen fokalen oder generalisierten Anfall handelt. Bei generalisierten Anfällen ist ein plötzlicher Bewusstseinsverlust mit anschließender tonisch-klonischer Krampfphase und eventuell auftretendem postiktalen Nachschlaf charakteristisch.

Epileptische Anfälle im Rahmen einer kavernösen vaskulären Malformation ist den symptomatischen Ursachen zuzurechnen. Dabei wiesen diverse Studien eine Korrelation zwischen der supratentoriellen Lokalisation und dem Auftreten von Epilepsie auf. Die Läsion an sich löst vermutlich nicht direkt einen Anfall aus, jedoch wird dem umgebenden Hämosiderin und der reaktiven Gliose epileptogenes Potential zugesprochen.^{38,39} Grundlegend für diese Annahme sind Studien, die nach einer extensiven Resektion des Kavernoms inklusive des Hämosiderinsaumes ein besseres Anfall-Outcome nachwiesen.^{12,39,62}

Weitere vermutete prognostische Faktoren sind die temporale Lokalisation der Läsion, männliches Geschlecht und die Größe des umgebenden Hämosiderinsaumes.⁵¹

Menzler et al. benannten in ihrer 2010 erschienenen Studie die Beteiligung des Cortex, im Besonderen des mesiotemporal archicorticalen Cortex, als wichtigsten prognostischen Faktor für das Auftreten epileptischer Anfälle.⁵¹ Ebenso konnte ein signifikanter Nachweis für den Zusammenhang von Epilepsie und Durchmesser des Kavernoms, dem Fehlen eines umgebenden Ödems und der Lokalisation in der linken Hemisphäre erbracht werden.⁵¹

2 Ziele dieser Arbeit

1. Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Frage nach dem klinischen Langzeit-Outcome von Patienten nach operativer Resektion einer kavernen vaskulären Malformation. Durch Informationen aus retro- oder prospektiven Untersuchungen zum Langzeit-Outcome kann die Beratung von Patienten und Angehörigen zu Risiken und Nutzen einer operativen Therapie, im speziellen abhängig von der Lokalisation, verbessert werden. Dies spielt eine noch erheblichere Rolle, wenn die Patienten vor der Entscheidung stehen, sich den Risiken einer operativen Resektion ihres Kavernoms auszusetzen, wenn dem gegenüber nur eine milde klinische Symptomatik steht. Die Patienten müssen für sich abwägen, ob die Angst vor einer erneuten Einblutung oder einem epileptischen Anfallsereignis größer ist oder die Gefahr der möglichen intraoperativen Verletzung von funktionellen Hirnstrukturen. Dabei kommt der kompetenten ärztlichen Beratung, gestützt durch Studien aus dem klinischen Versorgungsalltag, eine entscheidende Rolle zu. Es ergibt sich also die Notwendigkeit, mögliche Risikofaktoren und -konstellationen herauszuarbeiten, die dann auf den spezifischen Patienten angewendet werden können. Ebenso soll der Zusammenhang zwischen Kavernomen und epileptischen Anfällen, im Hinblick auf Prädiktoren für das postoperative Anfalls-Outcome sowie die Bedeutung der erweiterten Resektion inklusive Hämosiderinsaum, untersucht werden.
2. Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit ist es, die Lebensqualität von Patienten nach einer operativen Resektion, sowie die Auswirkungen auf die Berufsfähigkeit der Patienten zu untersuchen. Da bei dieser Erkrankung ein junges Patientenkontinuum betroffen ist, ist es auch für die Gesellschaft von Interesse, junge Arbeitskräfte wieder möglichst schnell ins Berufsleben zu integrieren. Die Patienten selbst erleben ihre Erkrankung, auch durch das plötzliche Auftreten der Erkrankung oder durch einen Zufallsbefund, als erheblichen Einschnitt in ihrem Leben. Ängste werden dabei nicht nur durch die Operation selbst, deren mögliche Komplikationen oder durch das Auftreten von postoperativen Defiziten hervorgerufen, sondern auch durch die Befürchtung von langfristigen Beeinträchtigungen des Alltags und des Berufslebens. Da es abhängig von der Lokalisation der Läsion (Hirnstamm vs. Nicht-Hirnstamm), deutliche Unterschiede sowohl im Operationsrisiko als auch in

der operativen Morbidität gibt, soll die vorliegende Studie auf lokalisationsbedingte Besonderheiten eingehen. Dabei soll durch die Verwendung eines validierten Fragebogens zum Gesundheitszustand (SF-36) der Fokus sowohl auf den körperlichen als auch den psychischen Folgen der Erkrankung liegen.

3 Material und Methoden

3.1 *Datengrundlage/Ausgewähltes Patientenkollektiv*

In einer retrospektiven Studie wurden Patienten im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2010 betrachtet, die an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf an einem intrazerebralen Kavernom operativ behandelt wurden. Patienten mit Kavernomen anderer Lokalisationen wie beispielsweise der Wirbelsäule wurden nicht berücksichtigt. Die benötigten Daten für die Studie wurden durch Sichtung archivierter Arztbriefe, Operations- und Pathologieberichte der Patienten ermittelt. Diese lagen in digitalisierter Form oder in Papierform vor. Die MRT- und CT-Bilder standen uns in digitalisierter Form über das universitätsinterne PACS Web System zur Verfügung und wurden mittels der programmassoziierten Funktionen ausgewertet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität begutachtet und genehmigt (Studennummer: 4246).

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium der Studie war das Vorliegen einer intrazerebralen kavernösen vaskulären Malformation mit totaler oder partieller operativer Resektion des Kavernoms. Voraussetzung war ebenfalls die postoperative histopathologische Sicherung als „kavernöse vaskuläre Malformation“ durch das Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Um sicherzustellen, dass eine statistische Auswertung der Studie repräsentativ möglich ist, musste eine ausreichende Datenlage in den archivierten Akten vorliegen.

Ausschlusskriterien der Studie waren asymptomatische Kavernome mit fehlender operativer Versorgung der Patienten und abwartender Strategie. Selbst bei durchgeführter Operation schloss eine histopathologisch nicht eindeutig als „kavernöse vaskuläre Malformation“ gesicherte Läsion diese Patienten von der Studie aus. Patienten mit Kavernomen des Rückenmarkes oder anderen extrakraniell gelegenen Lokalisationen wurden nicht einbezogen. Konnten aus den schriftlich festgehaltenen Befunden, Anamnesegesprächen und diagnostischen Bildgebungen nicht ausreichend

Informationen über die Patienten ermittelt werden, war dies ebenfalls ein Kriterium, welches zum Ausschluss aus der Studie führte.

3.1.2 Erfasste Werte

Der Dokumentationszeitraum umfasste die präoperative Phase, die operative Resektion des Kavernoms einschließlich der postoperativen Phase. Neben den persönlichen Daten der Patienten wie Name, Geburtsdatum und Alter lag der Fokus bei der Erfassung der Werte auf den krankheitsassoziierten Daten. Zunächst wurde der Aufnahmebefund erfasst. Die Symptome, mit denen sich die Patienten präsentierten, variierten von neurologischen Ausfällen, epileptischen Anfällen bis zu akuten Blutungsereignissen. Damit zusammenhängend, gaben die Patienten plötzlich einsetzenden Kopfschmerz oder Schwindel an.

Die Lokalisation des Kavernoms wurde durch die Auswertung der präoperativen MRT- oder CT-Bilder genau bestimmt. Die Einteilung erfolgte in den Kategorien „Supratentoriell“, „Hirnstamm“ und „Cerebellum“. Diese Kategorisierung wurde auch in bereits publizierten Veröffentlichungen gewählt und hat sich in der Auswertung bewährt, da sich Kavernome in den verschiedenen Lokalisationen sowohl in ihrer klinischen Symptomatik als auch in ihrer therapeutischen Konsequenz erheblich unterscheiden. Der groben Einteilung in die drei Hauptgruppen folgte dann die weitere Unterteilung in Subgruppen. Subgruppen der supratentoriell gelegenen Kavernome waren: Lobus frontalis, Lobus temporalis, Lobus parietalis und Lobus occipitalis. Bei den Hirnstammkavernomen unterschieden wir in Kavernome des Mesencephalons, der Pons und der Medulla oblongata. Cerebellär gelegene Kavernome wurden aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie nicht weiter aufgeteilt.

Bei den Patienten, die sich präoperativ mit einmaligen oder wiederholten Episoden von Krampfanfällen präsentierten, wurden folgende Parameter erfragt: Alter beim ersten Anfallsgeschehen, Anfallsmuster (generalisierter oder fokaler Krampfanfall), Einnahme von Antiepileptika. Die vergleichbare Einteilung postoperativer Krampfanfälle erfolgte mittels Engels Klassifikation, die im Folgenden in Tabelle 1 dargestellt ist.²⁴

| | |
|---|---|
| Klasse I: frei von behindernden Anfällen | |
| IA | komplett anfallsfrei |
| IB | ausschließlich nicht behindernde, einfache fokale Anfälle |
| IC | einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle |
| ID | ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie |
| Klasse II: seltene, nicht behindernde Anfälle ("nahezu anfallsfrei") | |
| IIA | anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle |
| IIB | seltene behindernde Anfälle |
| IIC | mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle |
| IID | ausschließlich nächtliche Anfälle |
| Klasse III: lohnenswerte Verbesserung | |
| IIIA | lohnenswerte Anfallsreduktion |
| IIIB | längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2 jährigen Follow-up Periode |
| Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung | |
| IVA | signifikante Anfallsreduktion |
| IVB | keine wesentliche Änderung |
| IVC | Verschlechterung der Anfälle |

Tabelle 1: Engels-Klassifikation zur Einteilung epileptischer Anfälle

Die ermittelten Daten, die die Operation betrafen, bezogen sich vor allem auf die Indikation zur Operation, der neurochirurgischen Methode bzw. den Zugangsweg und intraoperative Besonderheiten, die eventuell das Outcome des Patienten beeinflussen konnten. Besonderes Augenmerk legten wir darauf, ob das Kavernom makroskopisch in toto entfernt wurde oder ob sich die Operateure aufgrund einer ungünstigen Lokalisation und schwierigen intraoperativen Verhältnissen für eine Teilresektion des Kavernoms entschieden.

Die postoperative Phase der Patienten wurde gesondert betrachtet. Von besonderem Interesse war, ob die Patienten nach der Resektion des Kavernoms eine Rezidivblutung erlitten, weiterhin epileptische Krampfeignisse boten oder noch Kopfschmerzen oder Schwindel angaben.

3.2 Fragebogen

Den Fokus unserer Studie legten wir vor allem auf das Langzeit-Outcome der Patienten nach der operativen Resektion des Kavernoms. Um eine standardisierte Erfassung der Langzeitfolgen und eine vergleichbare Auswertung des schwer zu ermittelnden Begriffes der „Lebensqualität“ zu gewährleisten, wurde der SF-36-Fragebogen (Short Form-36) zum Gesundheitszustand verwendet. Dieser Fragebogen erfüllt die allgemein gültigen Anforderungen an ein standardisiertes Testverfahren und ist somit das Instrument der Wahl. Er wurde bereits in diversen Studien verwendet und ermöglicht die erforderliche Vergleichbarkeit. Für die vorliegende Studie wurde die deutschsprachige Version verwendet. Die für den SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand beschriebene Normpopulation aus dem Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 wurde als Normpopulation für den Vergleich mit der Studienpopulation zugrunde gelegt.^{22,57}

Die Standardisierung der Werte wurde wie in der Handanweisung zur Auswertung des Fragebogens vorgenommen, mit fehlenden Werten wurde wie dort vorgeschlagen verfahren.¹⁰

Alle Itemscores wurden, wie vorgesehen, auf einen Wert zwischen 0 und 100 umgerechnet um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Daten der Normpopulation wurden einer Veröffentlichung des Bundes-Gesundheitssurveys entnommen.²² Diese wurde aus einer repräsentativen Stichprobe der ost- und westdeutschen Bevölkerung von 6964 Probanden zwischen dem 18. und 80. Lebensjahr im Jahre 1998 erhoben und normiert.

In unserer Studie wurde der SF-36-Fragebogen zeitgleich an die Patienten verschickt, das Follow-up Intervall seit der Operation der Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 46,5 Monate. Die Auswertung der ausgefüllten Fragebögen erfolgte per Hand unter zu Hilfenahme des Handbuches zur Auswertung des SF-36 Fragebogens.¹⁰ Der Fragebogen beinhaltet 11 Fragen mit insgesamt 36 Items die bei der Auswertung 9 Skalen zum Gesundheitszustand und Gesundheitskonzepten der Patienten zugeordnet werden können. Die 9 Skalen sind in Tabelle 2 dargestellt und im Folgenden kurz beschrieben.

| Skala | Abkürzung | Items | Itemanzahl |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Körperliche Funktionsfähigkeit | KÖFU | 3a – 3j | 10 |
| Körperliche Rollenfunktion | KÖRO | 4a – 4d | 4 |
| Körperliche Schmerzen | SCHM | 7, 8 | 2 |
| Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | AGES | 1, 11a – 11d | 5 |
| Vitalität | VITA | 9a, 9g, 9e, 9i | 4 |
| Soziale Funktionsfähigkeit | SOFU | 6, 10 | 2 |
| Emotionale Rollenfunktion | EMRO | 5a – 5c | 3 |
| Psychisches Wohlbefinden | PSYC | 9b, 9c, 9d, 9f, 9h | 5 |
| Veränderung des Gesundheitszustandes | | 2 | 1 |

Tabelle 2: Übersicht über Skalen und Items des SF-36-Fragebogens zum Gesundheitszustand

Körperliche Funktionsfähigkeit

In dieser Skala wird hauptsächlich erfragt, inwiefern die Patienten alltägliche körperliche Aktivitäten wie die Selbstversorgung, Gehen und Treppensteigen bewältigen können.

Körperliche Rollenfunktion

Diese Skala soll den Grad der Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes durch die körperlichen Tätigkeiten erfassen. Bestehen beispielsweise Einschränkungen in der Art der Aktivität oder können nicht alle Aktivitäten wie gewöhnlich ausgeführt werden?

Körperliche Schmerzen

Hier soll nicht nur das Ausmaß der Schmerzen, sondern auch die daraus resultierenden Einschränkungen im täglichen Leben erfasst werden.

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

In dieser Skala liegt das Augenmerk auf der persönlichen Beurteilung der Patienten des eigenen Gesundheitszustandes, vor allem im Vergleich zu anderen Personen. Ebenso werden zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit erfasst.

Vitalität

Auch in der Skala „Vitalität“ geht es wiederum um die Empfindungen der Patienten bezüglich ihres eigenen Gesundheitszustandes. Ob sie das Gefühl haben voller Energie zu sein oder sich oft erschöpft und müde fühlen.

Soziale Funktionsfähigkeit

Aus der Krankheit resultierende emotionale Probleme, beziehungsweise die Möglichkeit der Ausführung normaler sozialer Aktivitäten, ist Gegenstand der sechsten Skala des SF-36.

Emotionale Rollenfunktion

Im Mittelpunkt des Interesses steht in dieser Skala das Ausmaß der emotionalen Probleme, die die Arbeit der Patienten beeinträchtigen. Hier können die Patienten angeben, ob sie das Gefühl haben, weniger zu leisten oder in der Sorgfältigkeit der Ausführung ihrer Arbeit beeinträchtigt sind.

Psychisches Wohlbefinden

Hier soll die allgemeine psychische Gesundheit der Patienten erfasst werden. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang zum Beispiel ob die Patienten seit der Operation unter Depressionen oder Ängsten leiden.

Veränderungen der Gesundheit

In dieser letzten Skala des SF-36-Fragebogens soll der Verlauf der Gesundheitsentwicklung dokumentiert werden. Hier werden die Patienten nach ihrer Einschätzung gefragt, ob sich ihr Gesundheitszustand, im Vergleich zum Jahr zuvor merklich gebessert oder verschlechtert hat oder gleich geblieben ist.

In einem untersuchten Kollektiv ist es bei jeder Skala des SF-36-Fragebogens von Interesse, wie gut die Stichprobe durch die Fragen der Skala differenziert wird. Durch die Begrenzung der Skalenwerte in Scores in einem Rahmen zwischen 0 (schlechtester Wert und größtmögliche Beeinträchtigung = Boden) und 100 (bestmöglicher Wert und keinerlei Beeinträchtigung = Decke), findet sich immer auch ein Anteil der Probanden an den Endpunkten dieser Skala wieder. Die Boden- und Deckeneffekte zeigen, wie groß dieser Anteil an der Gesamtstichprobe ist. Je mehr Items und Fragen in die Berechnung des Scores eingehen, desto zuverlässiger werden auch feine Unterschiede in alltäglichen Einschränkungen im Score widergespiegelt. Boden- und Deckeneffekte wurden sowohl für die Normpopulation im Bundes-Gesundheitssurvey angegeben als auch für die vorliegende Datenerhebung berechnet.⁵⁷

Zusätzlich können bei der Auswertung des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand aus den erreichten Punktzahlen der Patienten zwei Summenscores berechnet werden (Unterstützung durch „05“-Statistikberatung, Düsseldorf). Zum einen ein körperlicher Summenscore (*physical health component summary score*, PCS), der sich aus den Skalen KÖFU, KÖRO, SCHM, und AGES zusammensetzt und unter Zuhilfenahme von Gewichten errechnet wird. Die Skalen VITA, SOFU, EMRO und PSYC werden zu einem psychischen Summenscore (*mental health component summary score*, MCS) verrechnet und geben somit eine verlässlichere Aussage über den mentalen Gesundheitszustand der Patienten. Die Summenscores einer deutschen und amerikanischen gesunden Normpopulation ohne chronische Erkrankungen wurden ebenfalls veröffentlicht und dienen zum Vergleich mit den eigenen berechneten Werten.²³

Die genannten Summenscores wurden auch für das vorliegende Patientenkollektiv berechnet und für die Auswertung zugrunde gelegt.

Außerdem fügten wir zu den Fragen des SF-36 noch einige weitere hinzu, die uns im Speziellen, zugeschnitten auf die zugrunde liegende Erkrankung, in der Nachbeobachtung der Patienten interessierte. Da es sich um ein relativ junges Patientenkollektiv handelte, war es für uns wichtig zu erfahren, ob die Patienten ihren erlernten Beruf auch nach der Operation noch ausüben können.

Die Patienten, die vor der Operation an epileptischen Anfällen litten, sollten angeben, ob sie seit der operativen Resektion der Läsion noch einmal, und wenn ja, in welcher Häufigkeit, ein epileptisches Anfallsgeschehen stattgefunden hat.

Der gesamte Fragebogen befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

3.3 Statistische Testverfahren

Nachdem sowohl die Daten zum Krankheitsverlauf der Patienten als auch die ausgefüllten Fragebögen erfasst worden waren, begann die statistische Auswertung der Daten. Hierfür wurde die Software SPSS Statistics Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) verwendet. Die erfassten Variablen wurden kodiert und in das Programm eingepflegt. Dabei wurde das Skalenniveau (metrisch, ordinal oder nominal) bei der Auswahl des richtigen Testverfahrens berücksichtigt. Bei allen angegebenen metrischen

Variablen und den daraus ermittelten arithmetischen Mittelwerten wird nach dem Symbol „±“ die Standardabweichung desselben angegeben.

Die bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit verwendeten Testverfahren werden im Folgenden kurz erläutert.

χ^2 -Test nach Pearson

Der χ^2 -Test gehört zu den so genannten „Nichtparametrischen Testverfahren“ und kann zur Untersuchung von Variablen mit ordinalem und nominalem Skalenniveau angewandt werden. Er dient zur Überprüfung, ob sich zwei unabhängige Stichproben hinsichtlich eines Merkmales signifikant unterscheiden oder ob ein signifikanter Zusammenhang besteht. Unerlässlich ist dabei die Errechnung von erwarteten Häufigkeiten, die mit den tatsächlich ermittelten Häufigkeiten der Merkmalsausprägung verglichen werden. Äquivalent zum t-Test wird auf ein vorher festgelegtes Signifikanzniveau α geprüft. Der χ^2 -Test eignet sich für große Stichproben, bei denen die erwarteten Häufigkeitswerte > 5 liegen. Ist dies nicht der Fall, kann auf den Fisher-Test ausgewichen werden.^{7,65}

Dieses Testverfahren wurde in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung signifikanter Zusammenhänge bei Variablen mit nominalem Skalenniveau verwendet. Dazu zählte die präoperative oder postoperative Symptomatik wie Blutungsereignisse, epileptische Anfälle oder neurologische Ausfälle und deren Häufung bei bestimmter anatomischer Lokalisation der Läsion.

t-Test

Der t-Test dient in der Statistik dazu, aus den der selbst beobachteten Stichprobe gezogenen Erkenntnissen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Grundgesamtheit zu ziehen. Dafür eignet sich ein Einstichproben-t-Test. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Frage, ob die Nullhypothese $H_0: \mu = \mu_0$ gelte, also der Erwartungswert μ einer Grundgesamtheit gleich μ_0 sei oder die Alternativhypothese $H_1: \mu \neq \mu_0$ gelte.

Häufigere Anwendung in der medizinischen Statistik findet jedoch der t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben. Verbundene Stichproben eignen sich bei der Untersuchung von Daten, die zweimal am gleichen Patienten erhoben wurden, beispielsweise vor oder nach einer therapeutischen Intervention. Zum Vergleich werden

die Differenzen der beiden Stichproben unter der Voraussetzung der Normalverteilung herangezogen. Angenommen werden kann hierbei entweder die Nullhypothese $H_0: \mu_1 = \mu_2$ oder die Alternativhypothese $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$.

Entscheidend für die Ablehnung der Nullhypothese ist die betragsmäßige Überschreitung des Wertes t vom kritischen Wert der t -Verteilung zum Signifikanzniveau α . Die Festlegung des Signifikanzniveaus erfolgt dabei nach den in der medizinischen Forschung üblichen Kategorien $0,05 \leq p \leq 0,1$ (schwachsignifikant), $0,01 \leq p \leq 0,05$ (signifikant), $p \leq 0,01$ (hochsignifikant).

Sollen zwei oder mehrere Gruppen miteinander verglichen werden, kommt hierfür der t -Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Hier werden anstelle der Differenzen von wiederholten Messungen an einem Patienten die Mittelwerte der Stichproben unterschiedlicher Patienten verglichen, unter der Voraussetzung der konstanten Varianz in beiden Gruppen. Dies wird unter Zuhilfenahme des Levene-Tests zur Varianzgleichheit geprüft.^{7,65}

In der vorliegenden Studie kam der t -Test für unverbundene Stichproben bei metrischen Variablen zur Anwendung. Der stationäre Aufenthalt in Tagen, der maximale Durchmesser des Kavernoms oder die ermittelten Summenscores des SF-36 Fragebogens wurden mittels t -Test auf signifikante Unterschiede in den Patientengruppen mit Hirnstammkavernom und Kavernomen anderer Lokalisation untersucht.

Ein- /Multifaktorielle ANOVA

Bei der ANOVA (*Analysis of Variance*) handelt es sich um eine Varianzanalyse, die als Alternative zum t -Test für den Zusammenhang von mehr als zwei Gruppen angewandt werden kann. Über einen Mittelwertvergleich wird der Einfluss einer nominalskalierten auf eine oder mehrere metrische Variablen untersucht. Je nach Anzahl der untersuchten Variablen wird zwischen einer ein- und einer multifaktoriellen Varianzanalyse unterschieden.

Die Effektstärke von Eta Quadrat als Effektgröße bei Varianzanalysen kann in folgende Kategorien eingeteilt werden:

| Effektstärke nach Cohen (1988) ¹⁴ | |
|--|------------------|
| η^2 0,01 | Kleiner Effekt |
| η^2 0,06 | Mittlerer Effekt |
| η^2 0,14 | Großer Effekt |

Tabelle 3: Effektstärke bei Varianzanalysen nach Cohen

In der vorliegenden Arbeit diente dieses Testverfahren dazu, einen möglichen Zusammenhang der Skalen des SF-36-Fragenbogens und der Lokalisation des Kavernoms zu ermitteln.

3.4 *Auswertung des Bildmaterials*

Die Auswertung der radiologischen Diagnostik erfolgte unter Zuhilfenahme der universitätsinternen PACS Software (IDS7, Sectra, Linköping) die alle Bilddatensätze digital zur Verfügung stellt. Da in den meisten Fällen zur Diagnostik der vaskulären Malformation ein MRT angefertigt wurde, favorisierten wir dieses bildgebende Verfahren bei der Auswertung. Kavernome lassen sich in der T₂*-Wichtung am sichersten nachweisen. Zur Ermittlung des Durchmessers griffen wir auf das programmassoziierte Vermessungs-Tool zurück, da dies auf den Bilddatensatz kalibriert ist und die gewünschten zu vermessenden Strecken in Millimetern angibt. Ausgewählt wurde entsprechend die Schicht des MRT, in dem sich das Kavernom in seiner maximalen Ausprägung darstellte.

Abbildung 3 zeigt exemplarisch, wie bei der Messung vorgegangen wurde.

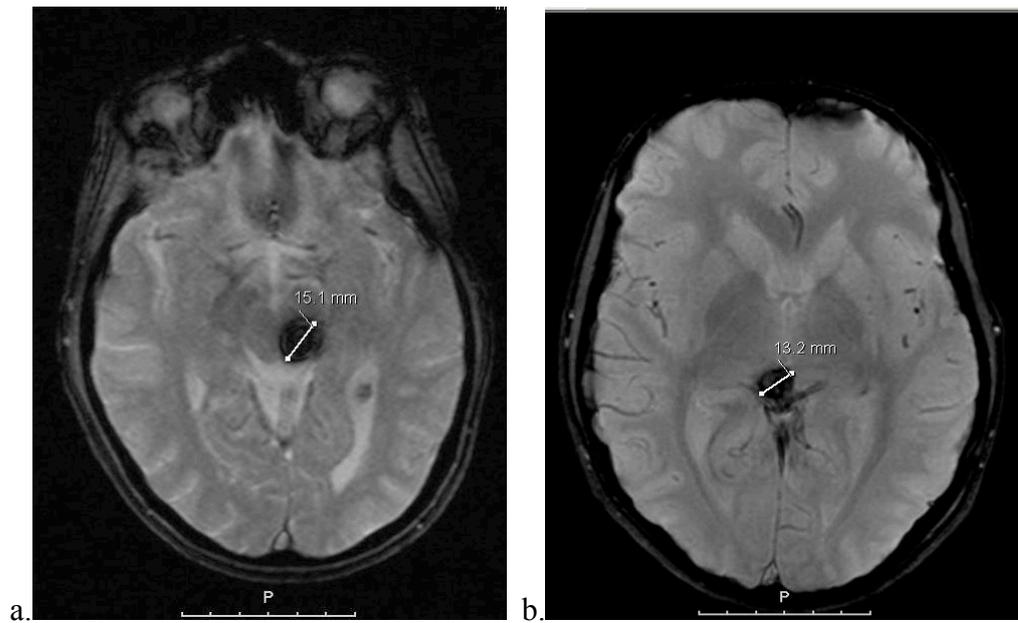


Abb. 3: Vermessung des maximalen Durchmessers in der MRT-Bildgebung zweier Hirnstammkavernome. Kavernom im Bereich des Mesencephalon, colliculus superior links, T_2^* -Wichtung, axial (a.) Kavernom im Bereich des Mesencephalons, colliculus superior rechtsseitig, T_2^* -Wichtung, axial (b.).

Quelle: Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die untersuchte Studienpopulation umfasste insgesamt 60 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2010 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

Darunter befanden sich 39 Frauen (65%) und 21 Männer (35%). Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt betrug $39,8 \pm 15,3$ Jahre (Median 40,0). Bei den Frauen lag das mittlere Alter bei $42,1 \pm 15,5$ Jahren, während das arithmetische Mittel bei den Männern bei $35,5 \pm 14,3$ Jahren lag. Der jüngste Patient war am Tag der Operation 12 und die älteste Patientin 76 Jahre alt. Die Spannweite betrug somit 64 Jahre.

Die Patienten verblieben im Mittel $11,4 \pm 7,1$ (Median 9,0) Tage in stationärer Betreuung, bevor sie nach Hause oder in rehabilitative Maßnahmen entlassen wurden. Der kürzeste stationäre Aufenthalt betrug dabei 3 Tage, während der längste Aufenthalt 42 Tage andauerte.

4.1.1 Initiale Symptomatik

Die Patienten stellten sich mit sehr unterschiedlichen Symptomkomplexen in der neurochirurgischen Klinik vor. Ein Überblick über die initiale Symptomatik gibt Tabelle 4. Im Vordergrund standen die intrakranielle Blutung und damit assoziierte Symptome. 41 Patienten (68,3%), die später dann einer operativen Resektion zugeführt wurden, präsentierten sich initial mit einem vorausgegangenem Blutungsereignis. In der daraufhin durchgeführten MRT-Diagnostik zeigten sich dann zum Teil frische Einblutungen, gemischt mit älteren Blutungsresiduen, die für ein mehrzeitiges bzw. chronisches Blutungsgeschehen sprachen. Jedoch waren alle Patienten bei Vorstellung in der Klinik wach, ansprechbar und zeigten keinerlei Bewusstseinsbeeinträchtigung.

Weitere Symptome, die mit einer intrakraniellen Blutung assoziiert waren, sind Kopfschmerzen und Schwindel. Von einer schweren und anhaltenden Kopfschmerzsymptomatik berichteten 23 der Patienten (38,3%). Über Schwindel klagten 18 Patienten (30%).

Bei 8 Patienten (13,3%) zeigte sich bei Aufnahme ein auffälliges Gangbild mit unsicherem Gang, Fallneigung zu einer Seite oder Gleichgewichtsstörungen.

Ein weiteres großes Symptombildeten die epileptischen Anfälle. 40% der Studienpopulation, also 24 Patienten, wiesen im Vorfeld der Operation zumindest einen Krampfanfall auf. Die epileptischen Anfälle zeigten kein einheitliches Muster bei den Patienten, sondern präsentierten sich in einem großen Spektrum. So wurden einerseits lediglich Auren beschrieben, andererseits reichten die Anfallsmuster auch von Absencen und fokalen bis hin zu generalisierten Anfällen (Grand-Mal-Anfall). Bei einigen Patienten zog sich das Anfallsgeschehen bereits über einige Jahre hin, mit gelegentlichen, rezidivierenden Anfällen, bevor die Diagnose eines Kavernoms gestellt wurde, oder diese dann einer operativen Intervention zugeführt wurden. Somit variierte das Alter beim ersten Anfall. Es lag im Mittel bei $36,8 \pm 14,8$ Jahren.

Des Weiteren konnten bei den Patienten eine Fülle weiterer neurologischer Defizite erhoben werden, durch die sich die intrakraniellen Läsionen zum ersten Mal symptomatisch äußerten. Um diese besser untersuchen zu können, erfolgte eine Einteilung in Unterkategorien. So wurde zum einen in sensorische und motorische Beeinträchtigungen unterteilt und zum anderen eine Hirnnervenbeteiligung unterschieden. Da die Präsentation häufig sehr komplex war, konnten die Symptome eines Patienten auch zwei Kategorien zugeordnet werden. 63,3% der Patienten wiesen vor der Operation keinerlei neurologisches Defizit auf, sondern präsentierten sich mit einem der oben genannten Symptome.

3 Patienten (5%) wiesen ein sensorisches Defizit in Form von Dys- und Hypästhesien der Extremitäten auf, 11 (18,3%), klagten über motorische Einschränkungen. Die Bandbreite reichte von diskreten Störungen der Feinmotorik bis hin zu Paresen einer oder mehrerer Extremitäten.

Bei ebenfalls 11 Patienten (18,3%) zeigte sich eine eingeschränkte Funktion der Hirnnerven in der klinisch neurologischen Untersuchung wie beispielsweise Fazialisparesen (Hirnnerv VII) sowie Schmerzen und Ausfälle im Bereich des N. trigeminus (Hirnnerv V). Auch berichteten die Patienten von Doppelbildern mit einer Beeinträchtigung der Hirnnerven III, IV und VI, also dem N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens. Nur bei einer Patientin traten auch präoperativ Schluckstörungen auf mit einer Schädigung des N. glossopharyngeus (Hirnnerv IX). Gesteigerte Muskeleigenreflexe bei der Aufnahme zeigte nur eine Patientin.

| Symptom | Anzahl Patienten | Prozent* |
|-----------------------|------------------|----------|
| Blutung | 41 | 68,3 |
| Epilepsie | 24 | 40 |
| Kopfschmerzen | 23 | 38,3 |
| Schwindel | 18 | 30 |
| Motorisches Defizit | 11 | 18,3 |
| Hirnnervenbeteiligung | 11 | 18,3 |
| Unsicheres Gangbild | 8 | 13,3 |
| Sensorisches Defizit | 3 | 5 |
| Pathologische Reflexe | 1 | 1,7 |

Tabelle 4: Initiale Klinische Symptomatik der Patienten (n=60) mit kaverner vaskulärer Malformation

* Es sind Mehrfachnennungen möglich, daher ist die Summe > 100%

4.1.2 Radiologische Bildgebung

In der Auswertung der radiologischen Bilder fielen bei 12 Patienten multiple kavernöse Malformationen des Gehirns auf. Dies entspricht 20% der Patienten. Der Maximalwert lag hier bei 3 Läsionen mit unterschiedlicher Lokalisation. In Absprache mit den behandelnden Ärzten wurde die Strategie gewählt, zunächst nur die symptomatischen Läsionen einer operativen Intervention zuzuführen. Im Folgenden beziehen sich die Angaben bezüglich der Lokalisation deshalb nur auf die symptomatische Läsion der Patienten mit multiplen Kavernomen.

Bei der Auswertung der radiologischen Bilder wurde der maximale Durchmesser der Kavernome ermittelt. Durchschnittlich betrug die Größe der Läsionen $15,2 \pm 8,8$ mm (Spannweite 4,0 bis 45,0 mm; Median 13,0 mm).

Bei der Lokalisation zeigte sich eine gleichförmige Aufteilung in Bezug auf die Seiten. 28 Patienten (46,7%) zeigten eine Raumforderung auf der linken Seite und ebenfalls 28 Patienten wiesen eine Läsion auf der rechten Seite auf. Bei 4 Patienten konnte die Seite nicht sicher zugeordnet werden beziehungsweise lag die Läsion mittig im Hirnstamm oder Kleinhirn.

Die Häufigkeitsverteilung der 40 supratentoriell gelegenen Kavernome zeigte folgende Aufteilung auf die Großhirnloben: 12 Lobus temporalis, 12 Lobus frontalis, 3 Lobus parietalis, 1 Lobus occipitalis und jeweils ein Patient mit einer Läsion im Bereich des Corpus callosum und des Thalamus. Läsionen, die im Übergangsbereich der Hirnloben lagen, wurden einer eigenen Lokalisation zugeordnet. Jeweils 3 Läsionen lagen somit

temporooccipital und parietooccipital, 2 Kavernome frontotemporal und jeweils eine Läsion frontoparietal und temporoparietal.

Die insgesamt 16 diagnostizierten Kavernome im Bereich des Hirnstammes konnten folgenden topografischen Regionen zugeordnet werden: 11 im Bereich der Pons, 4 im Mesencephalon und eine Raumforderung im Bereich der Medulla oblongata.

4 Kavernome lagen cerebellär, wobei hier aufgrund der kleinen Gruppengröße auf eine genaue Einteilung in die beiden Kleinhirnhemisphären verzichtet wurde.

Die Ergebnisse der Lokalisationen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

| Lokalisation | Anzahl der Fälle | Prozent | Prozente der Untergruppe |
|------------------------|------------------|-------------|--------------------------|
| Supratentoriell | 40 | 66,7 | |
| Lobus frontalis | 12 | | 30 |
| Lobus temporalis | 12 | | 30 |
| Lobus parietalis | 3 | | 7,5 |
| Temporooccipital | 3 | | 7,5 |
| Parietooccipital | 3 | | 7,5 |
| Frontotemporal | 2 | | 5 |
| Lobus occipitalis | 1 | | 2,5 |
| Corpus callosum | 1 | | 2,5 |
| Thalamus | 1 | | 2,5 |
| Frontoparietal | 1 | | 2,5 |
| Temporoparietal | 1 | | 2,5 |
| Hirnstamm | 16 | 26,7 | |
| Pons | 11 | | 68,8 |
| Mesencephalon | 4 | | 25 |
| Medulla oblongata | 1 | | 6,25 |
| Cerebellum | 4 | 6,7 | |
| Gesamt | 60 | 100 | |

Tabelle 5: Lokalisation der zerebralen Kavernome (n=60) bezogen auf die anatomische Struktur

4.1.3 Chirurgie

Das Risiko einer operativen Entfernung des Kavernoms wurde je nach Lokalisation, Beschwerden der Patienten und Blutungsgefahr abgewogen. Zur Resektion der Läsion wurde der jeweils optimale operative Zugangsweg gewählt (vgl. Tabelle 6). Bei 6 Patienten (10%) wurde bewusst nur eine Teilresektion durchgeführt um, zum Beispiel durch eine ungünstige Lage das Risiko-Nutzen-Verhältnis nicht zugunsten des Risikos zu verschieben. Bei 2 Patienten lag dabei die Läsion, die partiell reseziert wurde, im Hirnstamm, bei 4 Patienten supratentoriell. Bei 51 Patienten (85%) wurde die kavernöse

Malformation in toto entfernt. Bei 3 Patienten konnte keine genaue Angabe aus den Operationsberichten bzw. der Bildgebung ermittelt werden.

| Operativer Zugangsweg | Anzahl Patienten | Prozent |
|-------------------------------------|------------------|---------|
| Frontale Kraniotomie | 11 | 18,3 |
| Temporale Kraniotomie | 9 | 15 |
| Suboccipitale Kraniotomie | 7 | 11,7 |
| Prä-/Postzentrale Kraniotomie | 5 | 8,3 |
| Subtemporale Kraniotomie | 4 | 6,7 |
| Prä-/Retrosigmoidale Kraniotomie | 4 | 6,7 |
| Occipitale Kraniotomie | 3 | 5 |
| Parietoccipitale Kraniotomie | 3 | 5 |
| Nicht näher bezeichnete Kraniotomie | 3 | 5 |
| Pterionale Kraniotomie | 2 | 3,3 |
| Temporoccipitale Kraniotomie | 2 | 3,3 |
| Periorbitale Kraniotomie | 2 | 3,3 |
| Retromastoidale Kraniotomie | 1 | 1,7 |
| Temporoparietale Kraniotomie | 1 | 1,7 |
| Suprasylviische Keyhole Kraniotomie | 1 | 1,7 |
| Supracerebelläre Kraniotomie | 1 | 1,7 |
| Paracondyläre Kraniotomie | 1 | 1,7 |

Tabelle 6: Operative Zugangswege zur Resektion der kavernoßen vaskulären Malformation

Bei ungünstig gelegenen Kavernomen wie im Bereich des Hirnstammes, in enger topographischer Beziehung zu Hirnnervenkernen oder anderen wichtigen Strukturen, sind Verfahren wie das intraoperative Neuromonitoring oder die Neuronavigation im operativen Management unerlässlich. Ebenso wird intraoperativ häufig die Sonografie zur Lokalisations- und Lagekontrolle eingesetzt.

Nach Auswertung der Operationsdokumentation konnten diese Daten auch für das Studienkollektiv erhoben werden. Bei 34 Operationen (56,7%) wurde die Neuronavigation zur genauen Resektion der Läsion herangezogen. In 13 Fällen (21,67%) wurde ein intraoperatives Neuromonitoring mit der Ableitung evozierter Potentiale genutzt. Bei 10 Eingriffen (16,7%) erfolgte die Resektion unter Zuhilfenahme des Ultraschalls.

4.1.4 Histopathologie

Die histopathologische Begutachtung des Operationsmaterials und die Klassifizierung als „kavernöse vaskuläre Malformation“ waren Kriterien für den Einschluss in die Studie. Des Weiteren konnten wichtige Schlüsse aus den pathologischen Protokollen

gezogen werden. Ein Hämosiderinsaum, als Hinweis auf akute oder ältere Blutungen, wurde bei 56 Präparaten (93,3%) gefunden. Nur bei einem Präparat dagegen wurde die Angabe verneint und bei 3 Präparaten fehlten Angaben.

Die Veränderung des an die Malformation angrenzenden Hirngewebes in Form einer „reaktiven Gliose“ konnte bei 41 Präparaten (68,3%) nachgewiesen werden, während dies bei 10 Präparaten (16,7%) nicht der Fall war. Bei 9 Begutachtungen fehlte hier die Angabe.

4.1.5 SF - 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand

In der vorliegenden Untersuchung unseres Patientenkollektives von 60 Patienten konnten wir eine Rücklaufquote von 80,4% (45 Rückläufe von 56 verschickten Fragebögen) erreichen, die die Basis für die anschließende statistische Auswertung bildeten. An 4 ausländische Patienten konnte aufgrund fehlender Kontaktdaten kein Fragebogen versandt werden. Bei allen Patienten, die auf dem Postweg nicht erreicht werden konnten, wurde versucht, die Anzahl der auswertbaren Fragebögen durch Telefoninterviews zu steigern. War auch dies nicht möglich, musste angenommen werden, dass die Patienten zwischenzeitlich unbekannt verzogen oder eventuell verstorben waren.

Die Patienten wurden zusätzlich gebeten anzugeben, ob sie ihren Beruf auch nach der Operation noch ausführen können oder ob sie seitdem berufsunfähig sind. 44 Patienten machten hier eine Angabe. 30 Patienten (68,2%) des untersuchten Kollektivs können nach der Operation normal in ihrem erlernten Beruf arbeiten, 14 Patienten (31,8%) sind seitdem berufsunfähig oder in Frührente.

Um die Patienten auch in der Langzeitbetreuung nach Genesung von der Operation sowie zum Ausschluss eventueller Rezidive optimal zu betreuen, finden in zunächst kürzeren und dann zunehmend längeren Abständen Nachuntersuchungen der Patienten statt. Der Mittelwert des Intervalls zwischen Operation und letzter Nachuntersuchung lag bei $46,5 \pm 32,5$ Monaten. Im Rahmen der Nachuntersuchungen wird noch einmal eine radiologische Bildgebung durchgeführt und es erfolgt die Dokumentation eventuell neuer oder wieder aufgetretener Symptome seit der Operation. So ist die Langzeitbeobachtung der Patienten gewährleistet, die ebenso wie die initial dargebotenen Symptome in die statistische Auswertung eingegangen sind.

In der folgenden statistischen Auswertung wurden zahlreiche Ergebnisse bezüglich des Langzeit-Outcomes auf Basis derjenigen Patienten erhoben, die an der Befragung durch den verschickten SF-36-Fragebogen teilnahmen. Um zu ermitteln, ob ein eventueller „*selection bias*“ hinsichtlich des somit ausgewählten Subkollektives besteht, wurden beide Kollektive entsprechend der erhobenen Variablen verglichen.

Das Kollektiv der Patienten (n=45), die den beantworteten Fragebogen zurückgesandt hatten, war zum Zeitpunkt der Operation im Mittel $40,1 \pm 14,2$ Jahre alt, darunter befanden sich 30 weibliche und 15 männliche Patienten. Der durchschnittliche postoperative stationäre Aufenthalt betrug $11,2 \pm 7,5$ Tage.

Ähnliche Daten bot auch das Kollektiv derjenigen Patienten (n=15), die nicht an der Befragung teilnahmen. Das Alter zum Operationszeitpunkt betrug $38,8 \pm 18,7$ Jahre, darunter 9 Frauen und 6 Männer. Die Patienten wurden postoperativ im Mittel noch $12,0 \pm 5,8$ Tage stationär betreut.

4.2 Analytische Statistik

Bei allen statistischen Testverfahren hängt die Güte und Aussagekraft der Ergebnisse immer auch von der Größe der untersuchten Kollektive und Populationen ab. Kavernöse Malformationen kommen im klinischen Alltag seltener vor, sodass nur 60 Patienten in die Studienpopulation aufgenommen werden konnten. Da für einige statistische Auswertungen auch Untergruppen mit einer kleineren Anzahl von Patienten gebildet wurden, sind die Ergebnisse im Hinblick auf eine Verallgemeinerung der Testaussage auf eine Gesamtpopulation vorsichtig zu interpretieren. Zum Teil konnten auch nur Tendenzen für einen signifikanten Unterschied zwischen untersuchten Kollektiven ermittelt werden.

4.2.1 Verlauf der klinischen Symptomatik

Aufgrund der erhobenen Daten konnten die initialen Symptome der Patienten mit denen, die die Patienten in der postoperativen Phase aufwiesen, verglichen werden.

Von Interesse war vor allem, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass sich die initiale Symptomatik durch eine intrazerebrale Blutung oder neurologisches Defizit nach der

Operation zurückbildet und ob die Patienten in der Nachbeobachtung noch Krampfanfälle erlitten haben.

Tabelle 7 bietet einen Überblick über die postoperativ aufgetretenen Symptome der Patienten. Da nicht für jeden Patienten retrospektiv Daten erhoben werden konnten, handelt es sich um unterschiedlich große Kollektive. Daher werden für die einzelnen Symptome nur die gültigen Prozentzahlen, also bezogen auf die Größe des Kollektivs als 100% angegeben.

| Symptom | Anzahl Patienten | Gültige Prozente |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Hirnnervenbeteiligung | 12 | 20,3 |
| Motorisches Defizit | 11 | 18,6 |
| Kopfschmerzen | 10 | 17,2 |
| Sensorisches Defizit | 1 | 1,8 |
| Blutung | 1 | 1,7 |
| Epileptischer Anfall | 0 | 0 |

Tabelle 7: Postoperative klinische Symptomatik der Patienten mit kaverner vaskulärer Malformation

41 Patienten (68,3%) wiesen präoperativ akute oder chronische Blutungsereignisse auf. Bezogen auf das Gesamtkollektiv, eingeschlossen auch die Patienten, die sich initial mit anderen klinischen Symptomen vorstellten, konnte nur bei einer Patientin eine Komplikation im Sinne einer Nachblutung im postoperativen Verlauf festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist gerade für das Management von Patienten interessant, die sich initial mit einer milden klinischen Symptomatik ohne Blutungsereignis präsentierten und sich im Rahmen der Operation einem Nachblutungsrisiko aussetzen.

Auch im Langzeitverlauf lassen sich die Tendenzen bestätigen. Die bei der Nachuntersuchung erhobenen Daten geben Aufschluss darüber, ob auch langfristig ein Wiederauftreten einer Blutung verhindert wurde. Bei 50 Patienten konnten die Informationen im Rahmen der Nachuntersuchungen erhoben werden. Bei 4 Patienten trat eine erneute Blutung auf, die jedoch darauf zurückzuführen ist, dass alle dieser Patienten multiple Kavernome aufwiesen. Die ursprünglich symptomatische Läsion wurde in allen Fällen komplett reseziert.

23 Patienten (38,3% des gesamten Patientenkollektivs) präsentierten sich eingangs mit einer über einen längeren Zeitraum andauernden, intensiven Kopfschmerzsymptomatik. In diesen Fällen wurde nach der durchgeführten Bildgebung die Indikation zur operativen Resektion gestellt.

Postoperativ (n=58) litten noch 5 von 21 (23,8%) initialen Kopfschmerzpatienten, bei denen eine Angabe aus den Daten erhoben werden konnte, an Kopfschmerzen. 16 Patienten (76,2%) gaben an, keine Kopfschmerzen mehr zu haben. In der ersten Nachuntersuchung (n=50) gaben 19 von 21 Patienten (90,5%) an, keine erneute, mit zum Zeitpunkt vor der Resektion vergleichbare, Kopfschmerzepisode erlitten zu haben. 2 Patienten (9,5%) litten noch immer daran.

Wie bei den Symptomen anderer Art, war von Interesse, ob Patienten, die initial nicht an Kopfschmerzen litten, diese nach der Operation angaben. Im untersuchten Kollektiv von 37 Patienten postoperativ und 29 Patienten bei der Nachuntersuchung lag die Anzahl der Patienten, die initial keine, jedoch nach der Operation Kopfschmerzen angaben bei 5 Patienten und bei der Nachuntersuchung bei 4 Patienten.

Geprüft wurde außerdem ein eventuell signifikanter Zusammenhang zwischen einer initialen Blutung und einer bestehenden Kopfschmerzsymptomatik. Dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p = .327$). Unter den Patienten mit nachgewiesener Einblutung gaben 14 Patienten (34,1%) Kopfschmerzen an, 27 Patienten (65,9%) nicht. Unter der Vorstellung, dass Einblutungen des Kavernoms durch das abgelagerte Hämosiderin eventuell signifikant häufiger zu epileptischen Anfällen bei den Patienten führen, wurde nach einer Beziehung zwischen initialer Blutung und Auftreten eines Krampfanfallgeschehens gesucht. Der durchgeführte χ^2 -Test nach Pearson konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis aufweisen ($p = .821$). Von den 24 Patienten mit epileptischem Anfall in der Vorgeschichte zeigten 16 Patienten (66,7%) initial eine Blutung, 8 Patienten (33,3%) jedoch keine, sodass in dieser Studie nicht davon ausgegangen werden kann, dass beide Symptome ursächlich zusammenhängen.

4.2.2 Kavernome des Hirnstammes

Kavernomen, die im Bereich des Hirnstammes liegen, kommt in der Literatur immer eine besondere Aufmerksamkeit zu und eine Reihe von Veröffentlichungen widmet sich allein dieser Sublokalisierung. Daher wurden die 16 Patienten mit Hirnstammkavernomen auch in der vorliegenden Studie gesondert betrachtet und in der statistischen Auswertung konnten einige signifikante Unterschiede im Bezug auf die Lage (Hirnstamm vs. Nicht-Hirnstamm) ermittelt werden.

Durch die besondere Lage besteht bei mesencephaler Lage oder einem Kavernom im Bereich der Pons oder Medulla oblongata die Gefahr der Hirnnervenbeteiligung. In unserer Studienpopulation traten Hirnnervenbeteiligungen ausschließlich bei diesen Patienten auf, lediglich 5 Patienten mit Hirnstammkavernom präsentierten sich nicht mit einer Hirnnervensymptomatik. Die Patienten mit supratentoriell oder cerebellär gelegenen Läsionen zeigten keine diesbezügliche Symptomatik. ($p < .01$)

Betrachtet man, wie in Abbildung 4 dargestellt, die Länge des stationären Aufenthaltes in Tagen als Hinweis auf die Schwere des Eingriffes bzw. eventuell aufgetretene postoperative Komplikationen, kann man einen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Mittelwerte feststellen. Der Mittelwert in der Gruppe der Patienten ohne Hirnstammkavernom lag bei $9,9 \pm 4,5$ ($n=44$), während die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus bei den Patienten mit Hirnstammkavernom $15,4 \pm 10,8$ ($n=16$) betrug. Der T-Test für unabhängige Stichproben gibt hier, unter Berücksichtigung des Levene-Test für die Varianzgleichheit, eine zweiseitige Signifikanz von $p = .062$ an.

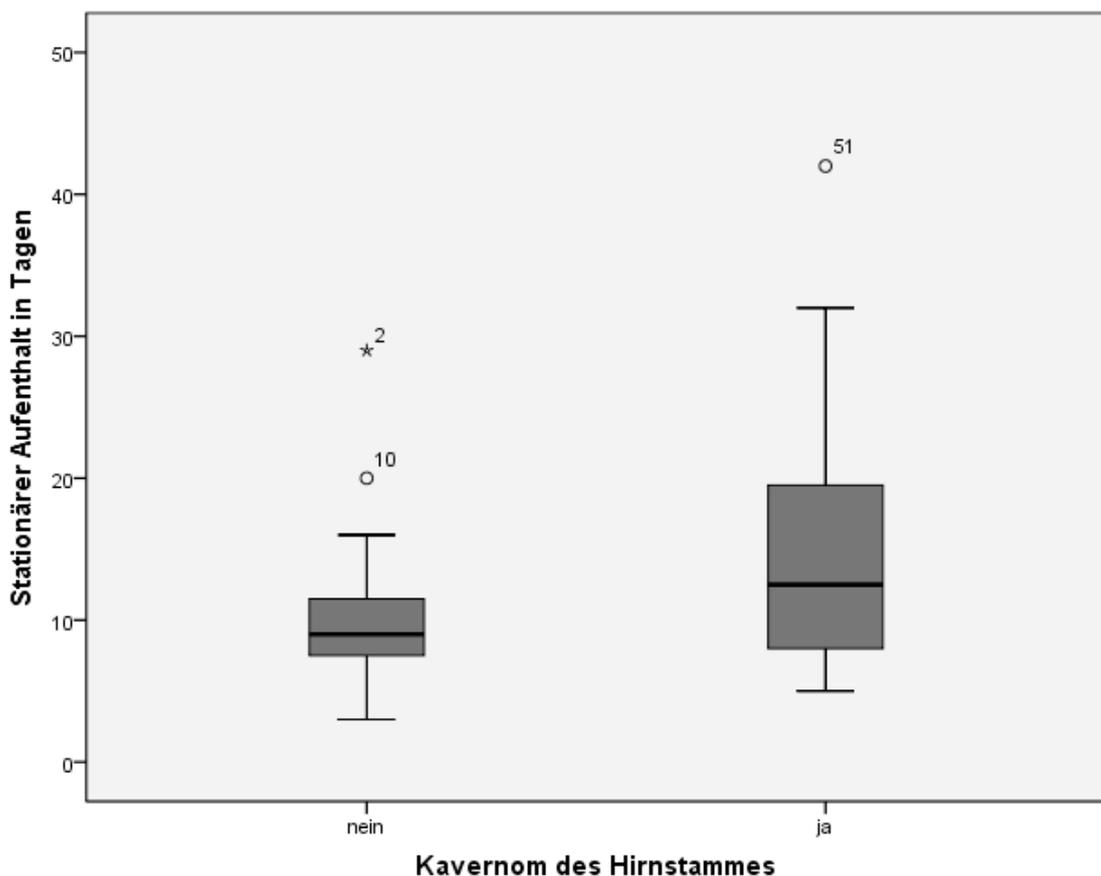


Abb. 4: Vergleich stationärer Aufenthalt unterschieden nach Lokalisation im Hirnstamm

Die drei gekennzeichneten Patienten (2, 10, 51, vgl. Abb. 4), die sich deutlich außerhalb der Standardabweichung befinden, zeigten postoperative Komplikationen und mussten deshalb deutlich länger stationär behandelt werden als der Durchschnitt.

Um Erklärungen für die längeren stationären Aufenthalte von Patienten mit Hirnstammkavernomen zu finden, prüften wir, ob die Größe des Kavernoms Einfluss auf die postoperative Liegezeit und das Outcome der Patienten hat. Es wurde nach einer Korrelation zwischen dem maximalen Durchmesser und dem stationären Aufenthalt gesucht. Bei den Patienten mit einem supratentoriell gelegenen Kavernom konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit einem Hirnstammkavernom dagegen, zeigte sich ein schwach signifikanter Zusammenhang mit einem $p = .098$. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson liegt bei 0,443. Da es sich nur um eine kleine Fallzahl von 15 Patienten handelte, muss das Ergebnis zurückhaltend interpretiert werden. Jedoch liegt die Annahme nicht fern, dass es gerade im vulnerablen Hirnstammbereich mit einem geringeren Volumen und weniger Spielraum zur Verdrängung des umgebenden Hirngewebes, bei größeren Kavernomen zu einer massiveren Einengung von Hirnnervenkernen und wichtigen Steuerzentren kommt. Bei supratentoriell gelegenen Läsionen scheint dagegen die Größenzunahme weniger problematisch zu sein.

Um die beiden Patientenkollektive in der subjektiven Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes zu vergleichen, nutzten wir den SF-36-Fragebogen. Je höher der Mittelwert des Fragebogens, desto höher ist sowohl die Lebensqualität als auch die Fähigkeit in Alltagssituationen zurechtzukommen zu bewerten. Vergleicht man die Mittelwerte der Fragebögen über die 8 Skalen hinweg, so kommt man zu folgenden Ergebnissen: Der Mittelwert der Patienten ohne Hirnstammkavernom im Fragebogen liegt bei $77,9 \pm 19,4$ ($n=30$), die Gruppe der Patienten mit Läsion im Bereich des Hirnstammes ($n=15$) dagegen kommt im Durchschnitt auf $61,9 \pm 25,4$ Scorepunkte, zweiseitige Signifikanz $p = .023$. Abbildung 5 stellt die Ergebnisse grafisch dar.

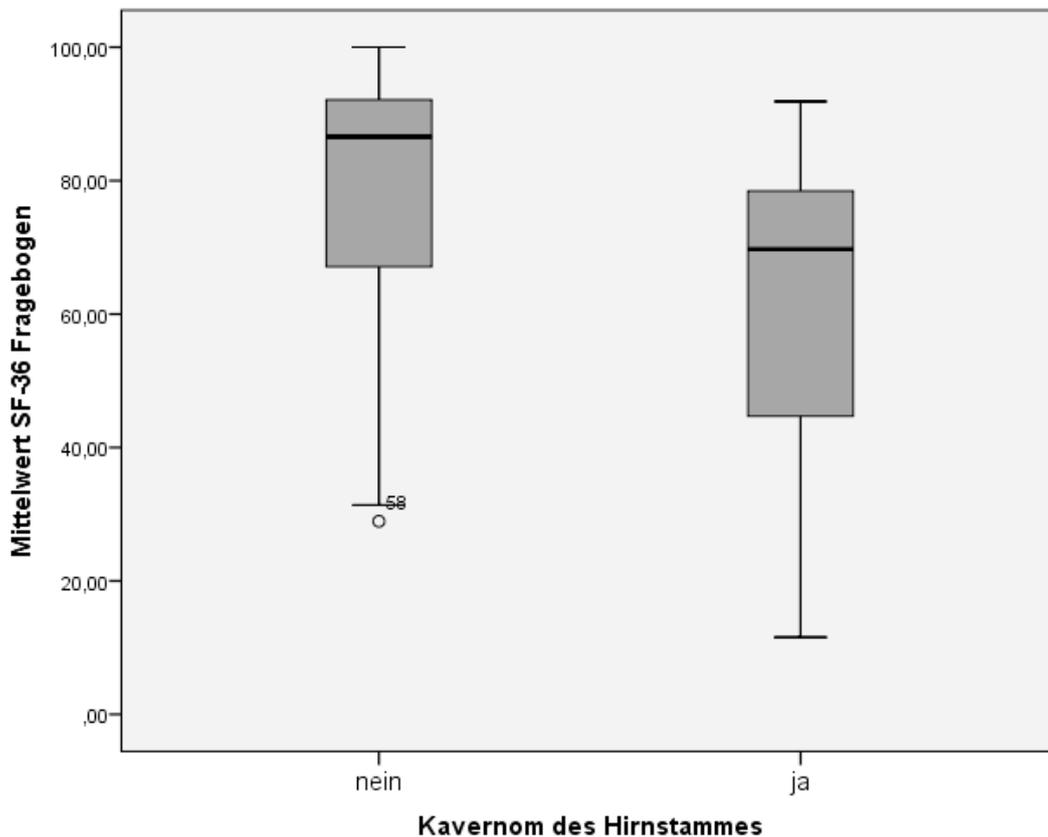


Abb. 5: Mittelwerte des SF-36-Fragebogens bei Patienten mit Hirnstammkavernom im Vergleich zu Patienten mit Kavernomen anderer Lokalisation, $p = .023$

Da der Vergleich der Mittelwerte über alle Skalen hinweg jedoch nur einen groben Überblick über die Lebensqualität der Patienten gibt, müssen die Skalen einzeln betrachtet werden, um genaue Aussagen über die verschiedenen Dimensionen von Gesundheit treffen zu können. Die detaillierte Auswertung lohnt sich dahingehend, dass nur dadurch differenziert werden kann, in welcher der großen Kategorien, der körperlichen oder der psychischen Gesundheit die Defizite der Patienten mit Hirnstammkavernomen liegen. Für den Vergleich verschiedener Subgruppen eignen sich die ermittelten Summenscores PCS und MCS.

Vorab ist zu erwähnen, dass die Patienten der Hirnstamm-Gruppe in allen Skalen des SF-36-Fragebogens und somit in allen abgebildeten Dimensionen von Gesundheit im Durchschnitt schlechtere Ergebnisse erzielten als die Vergleichsgruppe mit Kavernomen anderer Lokalisation.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen den Vergleich der körperlichen und psychischen Gesundheit zwischen den Patienten mit Hirnstammkavernom und Patienten mit einem Kavernom anderer Lokalisation.

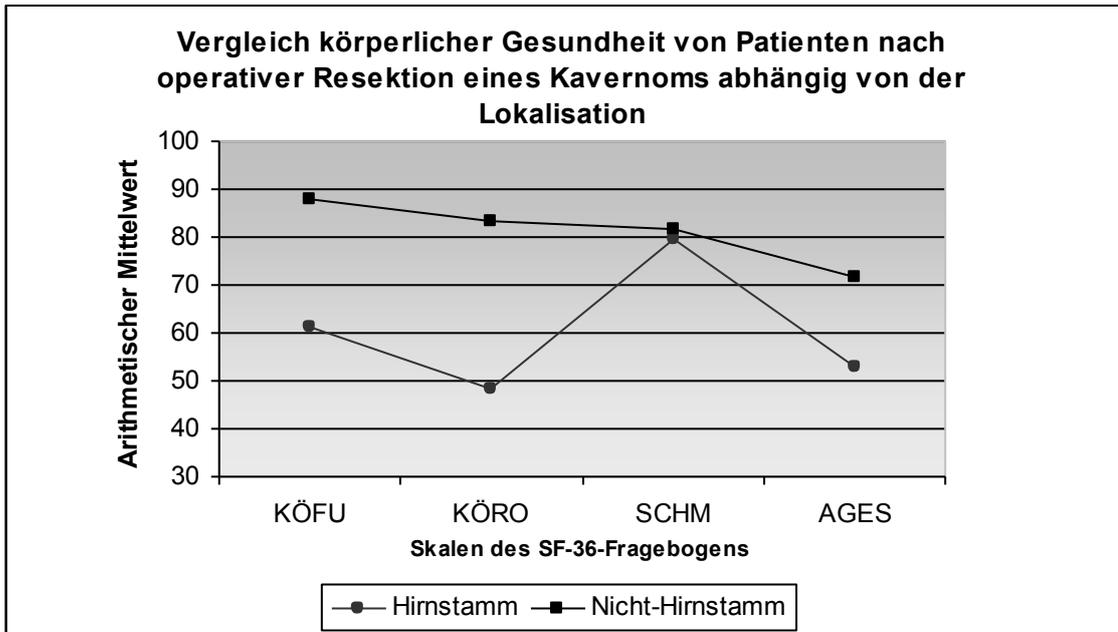


Abb. 6: Vergleich körperlicher Gesundheit von Patienten nach operativer Resektion eines Kavernoms abhängig von der Lokalisation

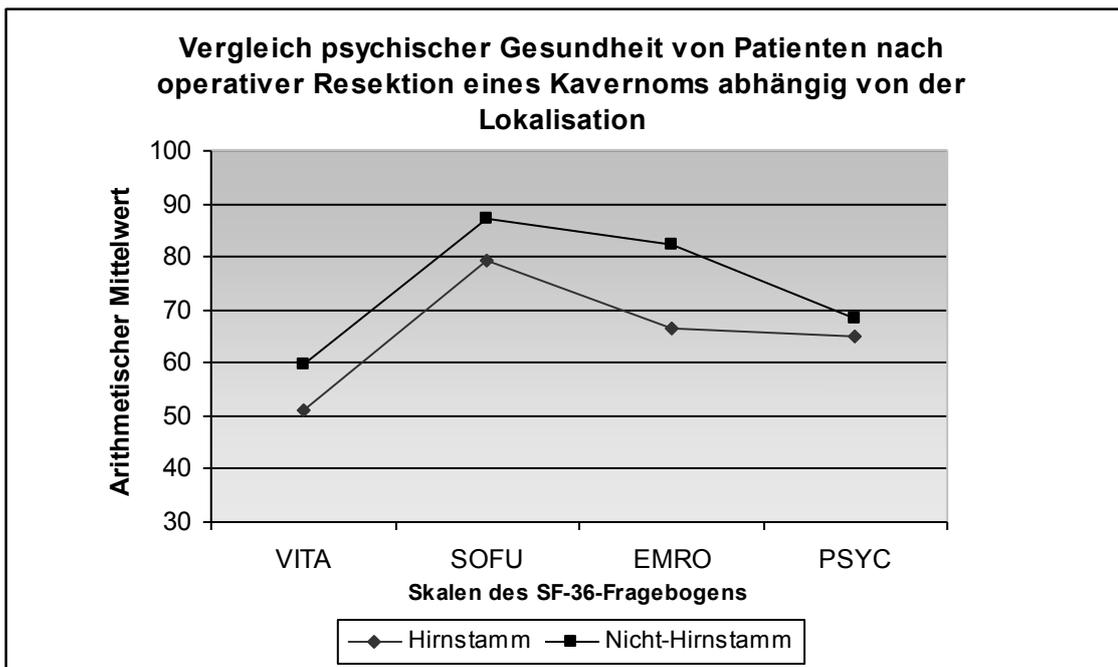


Abb. 7: Vergleich psychischer Gesundheit von Patienten nach operativer Resektion eines Kavernoms abhängig von der Lokalisation

Zur statistischen Auswertung der Summenscores PCS und MCS beider Subpopulationen „Hirnstammkavernom“ versus „Nicht- Hirnstammkavernom“ wurde eine einfaktorische ANOVA durchgeführt. In der körperlichen Gesundheit (PCS) unterscheiden sich beide Untersuchungspopulationen signifikant ($p < .01$; Partielles $\eta^2=0,178$). Für die psychischen Gesundheitsdimensionen (MCS) konnte dieser Unterschied nicht nachgewiesen werden ($p = .86$).

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Ergebnisse im Diagramm.

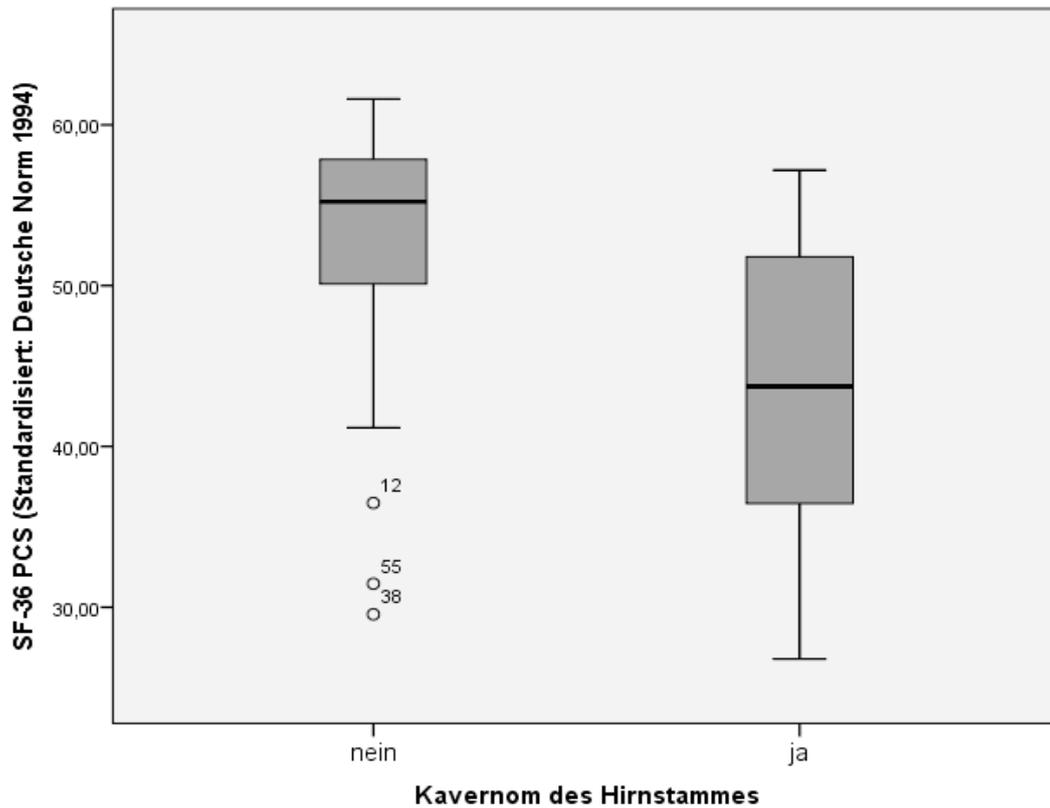


Abb. 8: Vergleich PCS (Standardisiert: Deutsche Norm 1994) von Patienten mit Hirnstammkavernom und Kavernom anderer Lokalisation

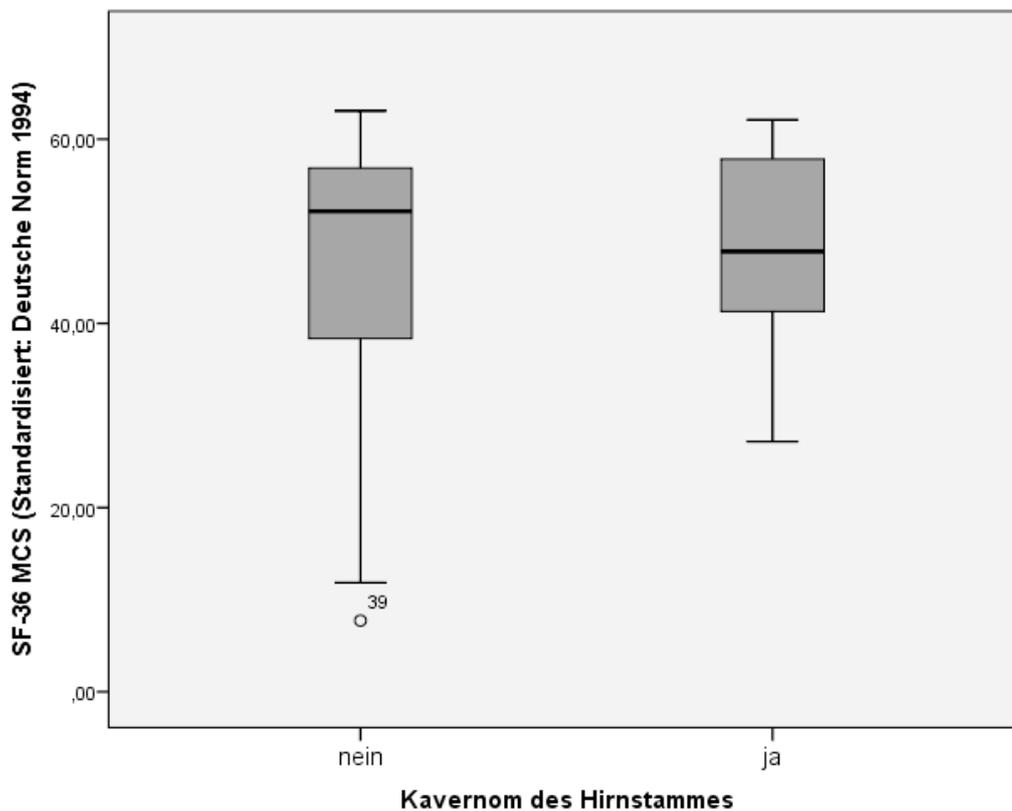


Abb. 9: Vergleich MCS (Standardisiert: Deutsche Norm 1994) von Patienten mit Hirnstammkavernom und Kavernom anderer Lokalisation

Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass die Defizite von Patienten mit Hirnstammkavernomen eher im körperlichen als im psychischen Bereich liegen. Eine zusätzlich durchgeführte ANOVA mit den einzelnen Skalen des SF- 36 Fragebogen zeigte signifikante Unterschiede in den Skalen KÖFU (Signifikanz $p = .02$; Partielles $\eta^2=0.123$), KÖRO ($p = .01$; Partielles $\eta^2=0,149$) und AGES ($p < .02$; Partielles $\eta^2=0,133$).

Das scheinbar schlechtere Outcome der Patientengruppe mit Hirnstammkavernom spiegelt sich auch in der Nachbeobachtung wider (Vgl. Abbildung 10). Hier bietet das Kriterium der Berufsunfähigkeit einen guten Indikator für die langfristige Beeinträchtigung der Patienten.

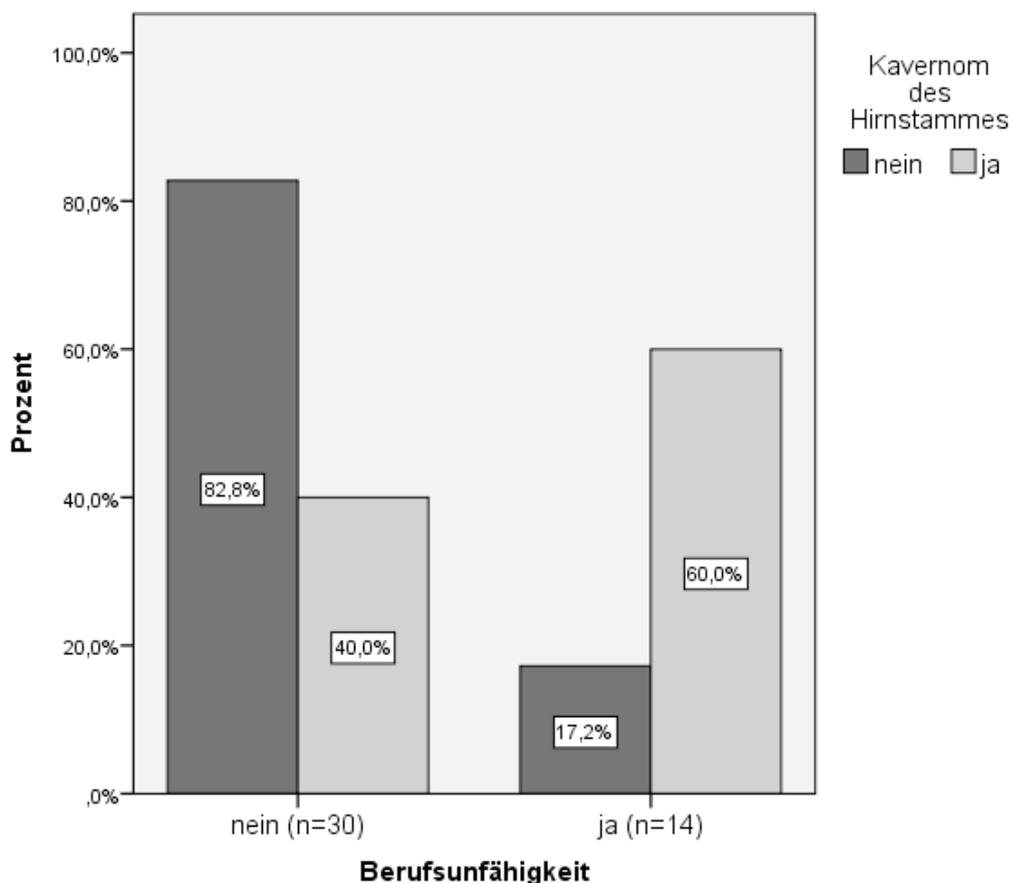


Abb. 10: Anteil berufsunfähiger Patienten mit und ohne Hirnstammkavernom

Der Anteil berufsunfähiger Patienten nach operativer Resektion liegt in der Gruppe der Patienten mit Hirnstammkavernom bei 60% (9 von 15 Patienten), wohingegen in der Gruppe der Patienten mit Nicht- Hirnstammkavernomen nur 5 von 29 Patienten (17,2%) ihren Beruf nicht mehr ausführen konnten. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p<.01$).

4.2.3 Postoperative Komplikationen und operative Morbidität

Um bei Patienten mit milder klinischer Symptomatik oder einmaligen Blutungs- oder Anfallsereignissen eine Nutzen-Risiko-Abwägung treffen zu können, ist die operative Morbidität sowie die Rate postoperativer Komplikationen bei kavernösen Malformationen von großem Interesse. Wie groß ist das Risiko einzuschätzen, dass sich ein Patient durch den operativen Eingriff in seinem neurologischen Status verschlechtert und diese Symptomatik auch persistiert?

Unterschieden wurde bei den postoperativen Komplikationen in Nachblutungen, Infektionen oder internistische Komplikationen, die einen komplizierten Verlauf der Patienten, verbunden mit einer verlängerten intensivmedizinischen Behandlung, nach sich zogen. Erfreulicherweise zeigte nur eine Patientin eine postoperative Nachblutung (1,7%), 4 (6,7%) Patienten zeigten sonstige Komplikationen wie beispielsweise Pneumonien.

Bei den 6 Patienten, bei denen eine subtotal Resektion des Kavernoms durchgeführt wurde, trat keine Rezidivblutung auf. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten kann hier jedoch keine fundierte Aussage bezüglich einer Rezidivblutungsrate bei partieller Resektion getroffen werden.

Besonders interessierten uns die Patienten (n=6), bei denen die kavernöse Malformation nicht in toto entfernt werden konnte. Hier zeigte kein Patient im postoperativen Verlauf sowie im weiteren Follow-up eine erneute Blutung.

Bei der operativen Morbidität in Bezug auf den neurologischen Status ergaben sich abhängig von der Lokalisation folgende Ergebnisse:

Postoperativ zeigten in der Gruppe der Patienten mit supratentoriell und cerebellär gelegenen Läsionen 76,7% der Patienten (n=33/43) postoperativ einen konstanten neurologischen Status ohne neu aufgetretenes Defizit. 14% der Patienten (n=6/43) zeigten nach der Resektion einen verbesserten und 9,3% (n=4/43) einen schlechteren Status. Im Langzeitverlauf zwischen postoperativer Phase und letzter Nachuntersuchung zeigten jedoch alle Patienten (n=37) ein verbessertes oder konstantes neurologisches Outcome ohne weitere Verschlechterung der Symptomatik.

Von 16 Patienten mit Hirnstammkavernom präsentierten sich 37,5% (n=6/16) mit einem postoperativ konstanten und 31,2% (n=5/16) mit einem verbesserten neurologischen Status. 31,2% der Patienten (n=5/16) verschlechterten sich nach der Operation, wobei das neu aufgetretene neurologische Defizit bei 4 der 5 Patienten auch noch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bestand. Zu einer weiteren Verschlechterung

des neurologischen Status im Langzeitverlauf ist es jedoch bei keinem der Patienten gekommen. Die Ergebnisse der operativen Morbidität sind in Abbildung 11 dargestellt.

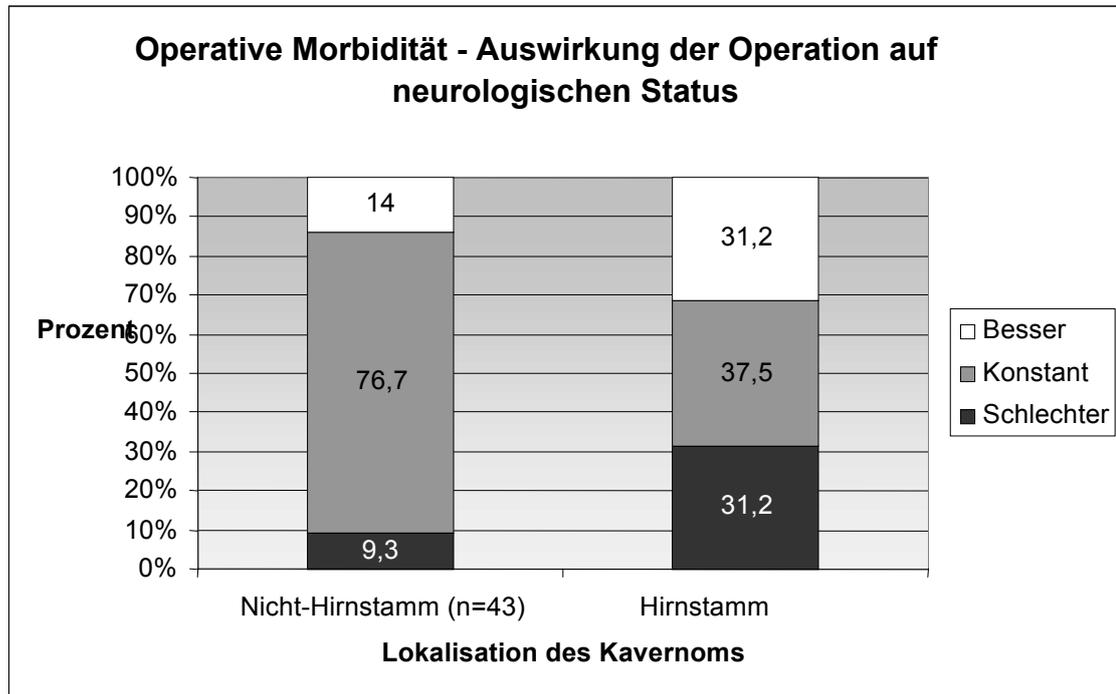


Abb. 11: Operative Morbidität – Auswirkungen der Operation auf den neurologischen Status

4.2.4 Epilepsie

Da epileptische Anfälle, ausgelöst durch eine kavernöse vaskuläre Malformation, einen großen Symptomkomplex im initialen klinischen Bild der Patienten ausmachten, bildeten wir eine gesonderte Gruppe der 24 Patienten, die sich anfangs mit einem Anfallsgeschehen präsentierten, um sie mit den übrigen Patienten vergleichen zu können.

Das Auftreten eines epileptischen Anfalles korrelierte in unserer Stichprobe nicht signifikant ($p = .32$) mit der Seite, auf der das Kavernom aufgetreten war. Bei 9 Patienten befand sich das Kavernom auf der rechten Seite, bei 14 Patienten auf der linken und bei einem Patienten mittig, sodass es nicht genau einer Hemisphäre zugeordnet werden konnte.

Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf den maximalen Durchmesser des Kavernoms bei den Patienten mit epileptischem Anfall und Patienten ohne diese Symptomatik aufgezeigt werden.

Betrachtet man jedoch die Unterteilung in die Sublokalisationen „supratentoriell“, „Hirnstamm“ und „Kleinhirn“, so gibt es hier durchaus ein signifikantes Ergebnis, $p < .01$ nach Pearson, bezüglich des Auftretens epileptischer Anfälle. 22 (91,7%) der 24 Fälle entfallen auf die Lokalisation „supratentoriell“. Nur zwei Patienten, die an einem Anfallsereignis litten, präsentierten sich in der Bildgebung mit einem Kavernom des Hirnstammes, genauer im Bereich der Pons. Dies bestätigte der χ^2 -Test nach Pearson mit einem signifikanten zweiseitigen Ergebnis von $p < .01$.

Aufgrund dieses Ergebnisses interessierte uns weiter, ob eine solche Signifikanz auch im Bezug auf die einzelnen Lobi der Großhirnhemisphären zu ermitteln ist. Wir unterteilten zunächst in insgesamt 11 Sublokalisationen, die sich dadurch ergaben, dass wir einigen Läsionen, die an einer Grenze zwischen zwei Lobi lagen, eine eigene Lokalisation zuordneten.

Es wurden also die 22 Fälle der supratentoriell gelegenen Kavernome betrachtet, die zum Auftreten eines Krampfanfalles geführt hatten.

Dabei entfielen die größten Anteile auf den Lobus temporalis (7 Fälle, 31,82%) und den Lobus frontalis (5 Fälle, 22,7%). Die weiteren epileptogenen Kavernome ließen sich folgenden Lokalisationen zuordnen: 3 temporooccipital, 2 Lobus parietalis, 2 parietooccipital und jeweils ein Fall frontotemporal, frontoparietal und temporoparietal.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Lokalisationen.

| Lobus | Anzahl der Fälle | Prozent |
|--------------------------------------|------------------|---------|
| Lobus temporalis | 7 | 31,8 |
| Lobus frontalis | 5 | 22,7 |
| Lobus temporalis / Lobus occipitalis | 3 | 13,6 |
| Lobus parietalis | 2 | 9,09 |
| Lobus occipitalis / Lobus parietalis | 2 | 9,09 |
| Lobus frontalis / Lobus parietalis | 1 | 4,6 |
| Lobus temporalis / Lobus parietalis | 1 | 4,6 |
| Lobus frontalis / Lobus temporalis | 1 | 4,6 |
| Gesamt | 22 | 100 |

Tabelle 8: Lokalisationen der epileptogenen supratentoriell gelegenen Kavernomen (n=22), aufgeteilt nach anatomischen Hirnlappen

Da die vielen Sublokalisationen jedoch bei den kleinen Fallzahlen für eine statistische Auswertung problematisch sind, empfahl es sich, sich auf die 4 Hauptlokalisationen Lobus frontalis, Lobus temporalis, Lobus parietalis und Lobus occipitalis zu beschränken und die Fälle mit Grenzlokalisationen jeweils gleichermaßen den beteiligten Lobi zuzuordnen. Die so umkodierten Variablen wurden dann noch einmal einem χ^2 -Test nach Pearson unterzogen.

Die Ergebnisse zeigen, dass bezüglich der frontal gelegenen Malformationen keine Signifikanz nachweisbar ist. Von den durch die Umkodierung entstandenen 15 Fällen führten 7 zu einem epileptischen Anfall, während 8 Läsionen in dieser Lokalisation kein epileptogenes Potential boten. Ebenso verhielt es sich mit der Lokalisation „occipital“. Hier konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit Kavernomen dieser Lokalisation signifikant häufiger epileptische Anfälle erleiden.

Anders verhielt es sich dagegen bei den kavernösen vaskulären Malformationen im Lobus temporalis. Reduziert auf die Hauptlokalisationen entfallen nun 50% der epileptogenen Kavernome auf den temporalen Hirnlappen. In zwei Drittel der Fälle führt hier die temporale Lage der Läsion zum Auftreten epileptischer Krampfanfälle ($p < .01$).

Auch die Kavernome, die im Lobus parietalis, liegen führen nach statistischer Auswertung mit $p < .05$ signifikant häufiger zu epileptischen Anfällen (6 von 8 Fällen).

In der Langzeitbeobachtung der Patienten, die präoperativ unter Krampfanfällen gelitten hatten ($n=24$), konnten bei 18 Patienten Angaben über postoperativ aufgetretene Anfälle erhoben werden. Bei allen waren seit der Operation keine Krampfanfälle mehr aufgetreten. Dies entspricht einer Einordnung in die Engelsklassifikation nach Klasse IA, komplett anfallsfrei. 4 Patienten berichteten noch eine Therapie mit Antiepileptika fortzuführen.

4.2.5 SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand; Vergleich von Studien- und Normpopulation

Insgesamt konnten 45 der SF-36-Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden. Untersucht wurde auch, ob in den jeweiligen Skalen des SF-36 in unserer Stichprobe Boden- oder Deckeneffekte vorlagen, wie sie auch in der Stichprobe des Bundes-Gesundheitssurvey für alle Skalen beschrieben wurden. Die Ergebnisse der Boden- und Deckeneffekte der vorliegenden Studie wurden in Abbildung 12 zusammengefasst.

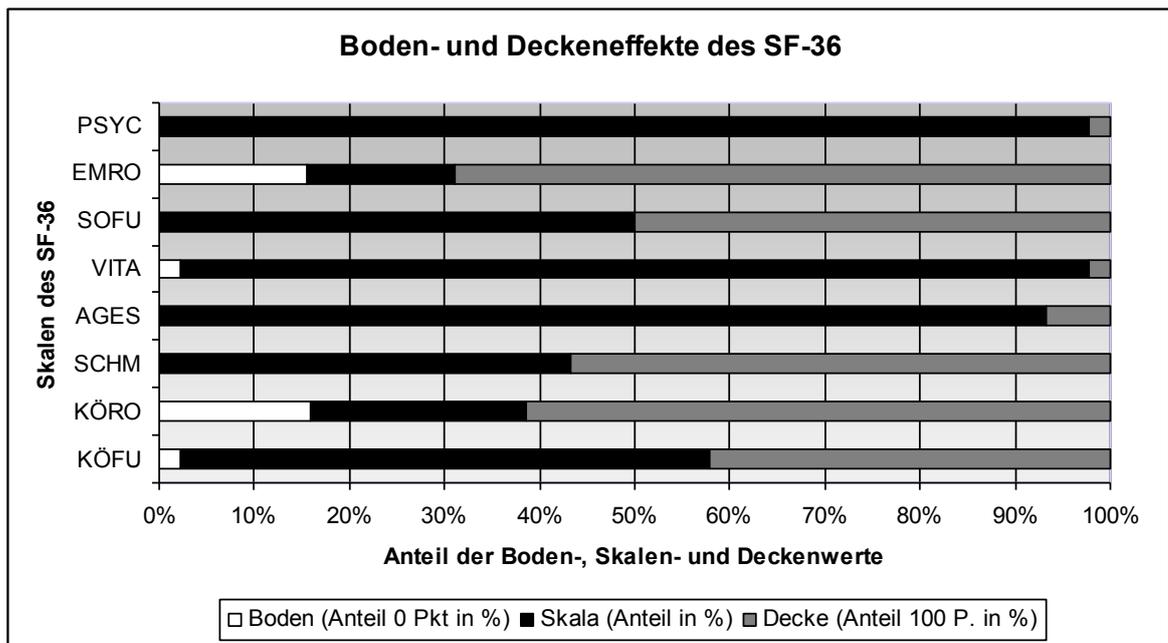


Abb. 12: Boden- und Deckeneffekte des SF-36 in der vorliegenden Studie

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studienpopulation, unterschieden nach den jeweiligen Skalen, dargestellt:

| | KÖFU | KÖRO | SCHM | AGES | VITA | SOFU | EMRO | PSYC |
|--------------------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|
| N | 45 | 44 | 44 | 44 | 45 | 44 | 45 | 45 |
| Mittelwerte Gesamt | 78,94 | 72,16 | 81,08 | 65,82 | 56,89 | 84,66 | 77,04 | 67,93 |
| Standardabweichung | 29,74 | 39,18 | 26,58 | 22,92 | 24,21 | 22,01 | 39,03 | 21,07 |
| Mittelwerte Männer | 87,33 | 78,33 | 91,67 | 65,46 | 67,00 | 88,33 | 91,11 | 70,53 |
| Mittelwerte Frauen | 74,75 | 68,96 | 75,60 | 66,00 | 51,83 | 82,75 | 70,00 | 65,63 |
| Median | 92,50 | 100,00 | 100,00 | 67,00 | 60,00 | 87,50 | 100,00 | 66,00 |
| Minimum | 0 | 0 | 12 | 10 | 0 | 12,5 | 0 | 16 |
| Maximum | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Untersuchungspopulation nach Skalen des SF-36 Fragebogens

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in den Summenscores PCS und MCS des SF-36-Fragebogens konnten nicht ermittelt werden. Nur in der Skala „emotionale Rollenfunktion“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied nach dem Geschlecht. Die männlichen Patienten erreichten in dieser Skala durchschnittlich 91,1 Punkte, während für die Patientinnen nur durchschnittlich 70,0 Scorepunkte ermittelt werden konnten. Somit zeigte sich eine zweiseitige Signifikanz von $p = .03$.

Die Skala „emotionale Rollenfunktion“ zeigte jedoch die größten Boden- und Deckeneffekte über alle Skalen hinweg (15,6% Boden und 68,9% Decke), was darauf schließen lässt, dass dieses Item mit lediglich 3 Fragen, keine präzise Differenzierung des Kollektives ermöglicht.

In dieser letzten Skala des SF-36-Fragebogens „Veränderung des Gesundheitszustandes“ soll der Verlauf der Gesundheitsentwicklung dokumentiert werden. Hier werden die Patienten nach ihrer Einschätzung gefragt, ob sich ihr Gesundheitszustand im Vergleich zum Jahr zuvor merklich gebessert oder verschlechtert hat oder gleich geblieben ist. (vgl. Abb. 13). 24 (53,3%) Patienten antworteten hier, dass sie keinen Unterschied in ihrem Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr feststellen könnten. 9 Patienten (20,0%) fühlten sich viel besser, 6 Patienten (13,3%) etwas besser als vor einem Jahr. Eine Verschlechterung des eigenen Gesundheitszustandes konstatierten insgesamt 5 Patienten. 4 (11,1%) gaben dabei an, sich etwas schlechter, ein Patient (2,2%) sogar viel schlechter als vor einem Jahr zu fühlen. Eine Patientin wurde aus der Auswertung herausgenommen, da sie angab, unter Depressionen zu leiden und sich dadurch im Vergleich zum Jahr zuvor schlechter fühle. Grundsätzlich ist in dieser Skala natürlich nicht auszuschließen, dass die Patienten auch aufgrund anderer körperlicher oder seelischer Befindlichkeiten eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zum Vorjahr erleben.

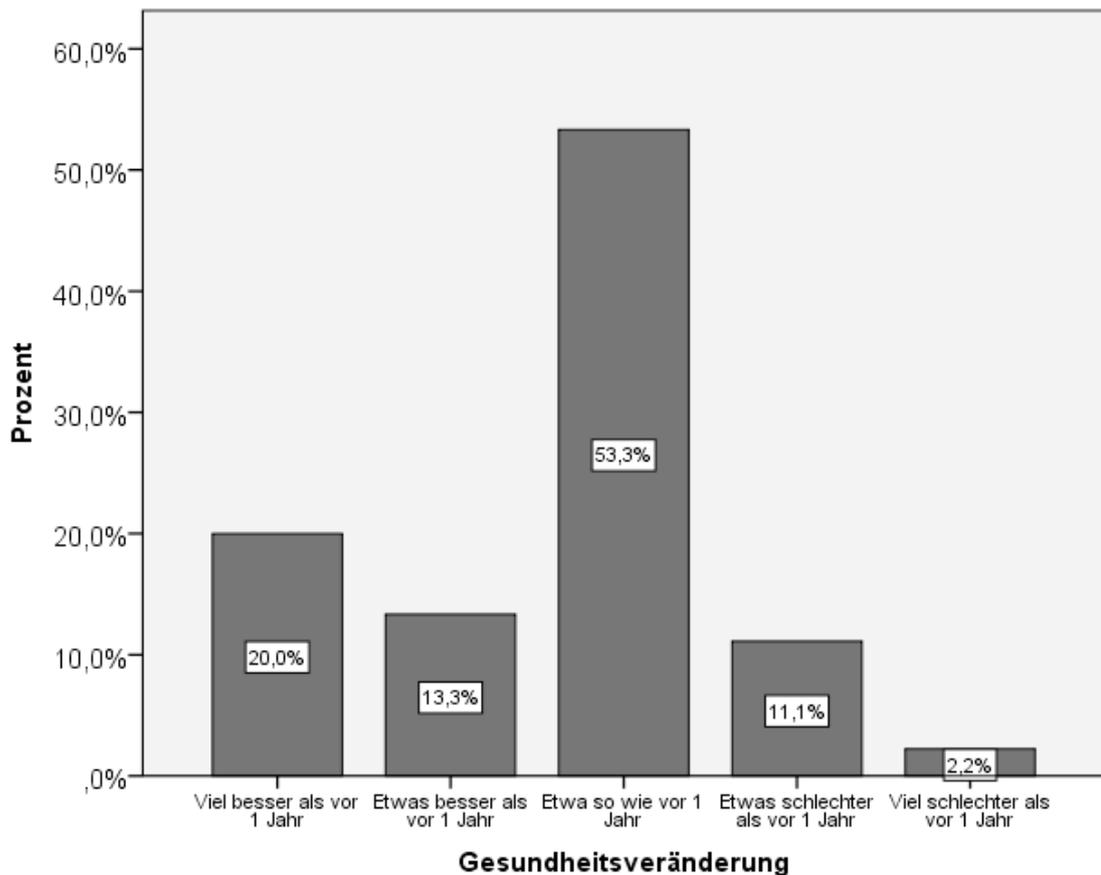


Abb. 13: Veränderung des Gesundheitszustandes der Patienten im Vergleich zum Vorjahr

Die Altersspannweite im Kollektiv der Patienten, deren Fragebogen ausgewertet werden konnte, lag zwischen 13 und 67 Jahren, der Mittelwert bei $40,1 \pm 14,2$ Jahren. Zur Überprüfung der Annahme, dass sich jüngere Patienten besser von der Operation erholen als ältere, wurde eine eventuelle Korrelation zwischen Alter zum Zeitpunkt der Operation und dem Mittelwert des SF-36 Fragebogens als Marker für die Lebensqualität im Langzeitverlauf untersucht. Diese Untersuchung erfolgte getrennt anhand der Summenscores für die körperliche und psychische Gesundheit der Patienten. Im Bereich der psychischen Gesundheit im Langzeitverlauf ist kein signifikanter Unterschied, bezogen auf das Alter zum Operationszeitpunkt, nachzuweisen ($p = .89$). Im Bereich der körperlichen Gesundheit lässt sich dieser Zusammenhang jedoch ermitteln ($p = .024$; Korrelation nach Pearson -0.343). Abbildung 14 zeigt das entsprechende Diagramm.

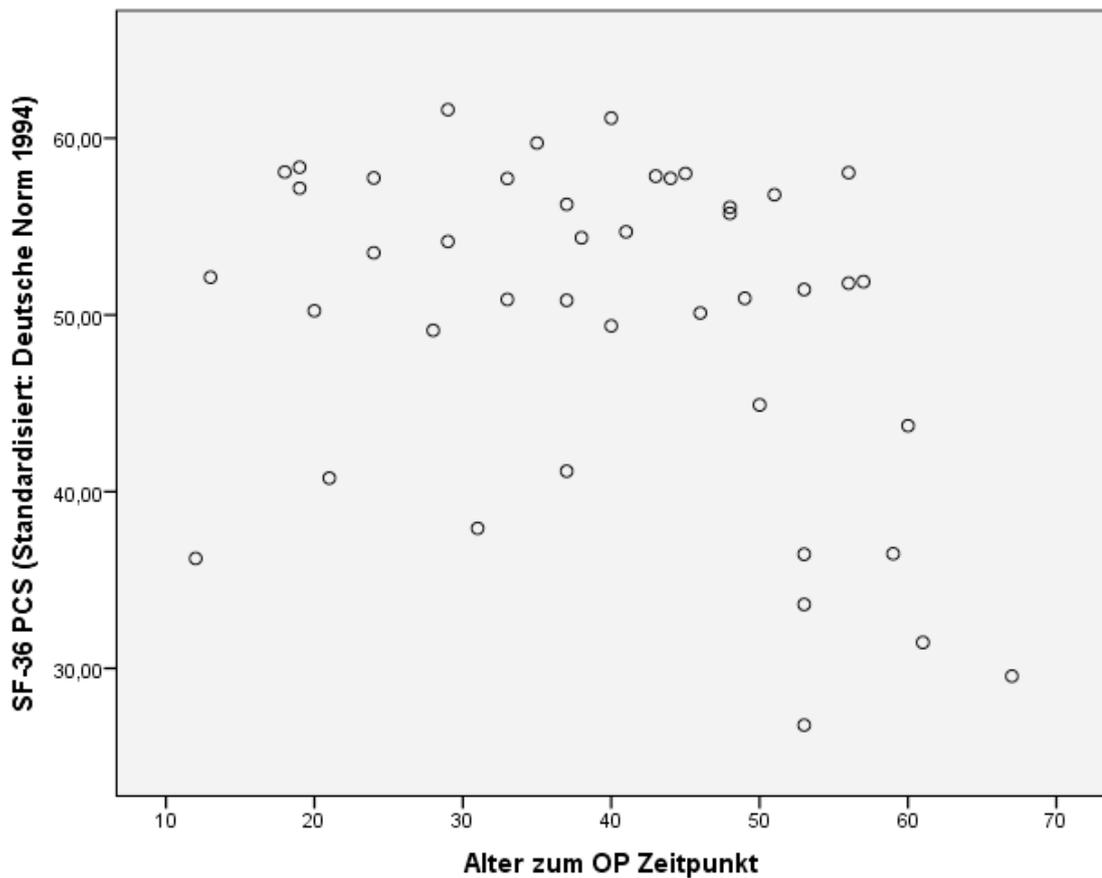


Abb. 14: Körperlicher Summenscore des SF-36 Fragebogen, standardisiert nach Deutscher Norm, abhängig vom Alter zum Operationszeitpunkt

Da die beiden Summenscores jeweils 4 Skalen zusammenfassen, wurde auch jede einzelne Skala auf eine mögliche Korrelation mit dem Patientenalter zum Operationszeitpunkt untersucht. In der Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. ($p = .01$; Korrelation nach Pearson -0.469). Das Ergebnis ist in Abbildung 15 dargestellt.

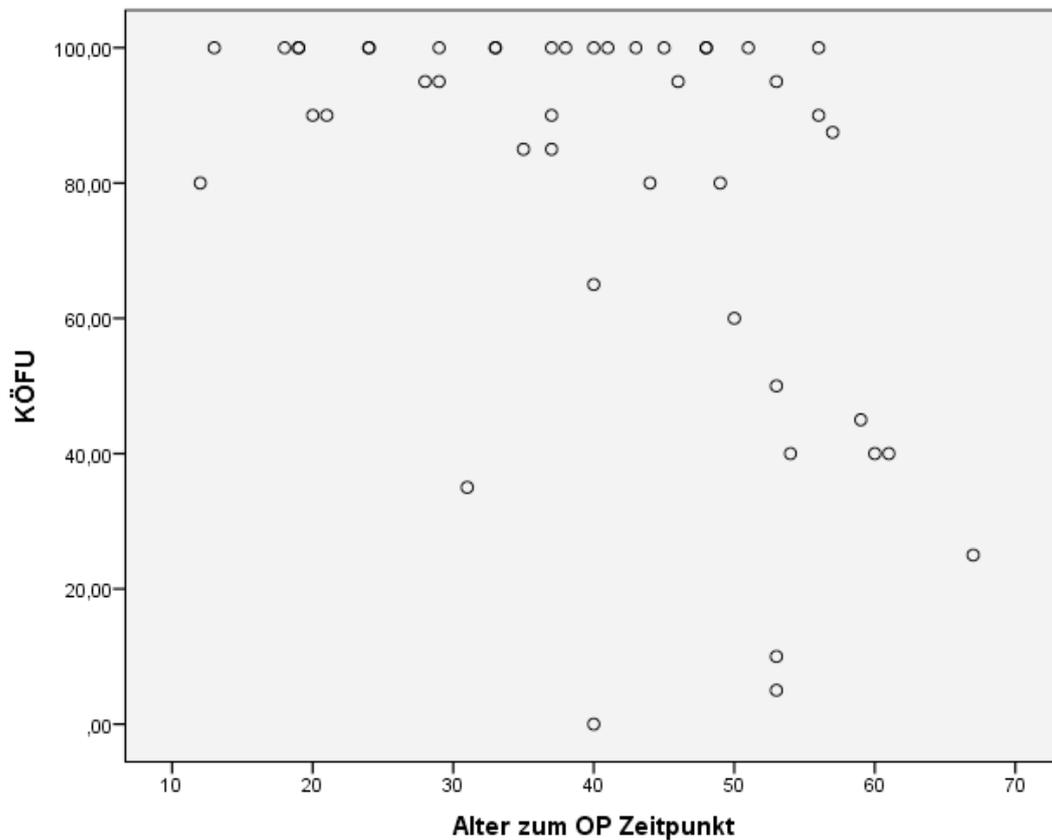


Abb. 15: Korrelation zwischen Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ und Alter zum Operationszeitpunkt

Zum Vergleich der eigenen Studienergebnisse nutzten wir Ergebnisse einer repräsentativen Stichprobe der erwachsenen deutschen Bevölkerung, die vom Bundesministerium für Gesundheit im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 veröffentlicht wurde. Aus dieser Befragung resultieren die bis heute aktuellsten Daten, welche unserem Vergleich zugrunde liegen. In den Daten wurde sowohl nach dem Geschlecht differenziert, als auch in verschiedenen Altersgruppen unterteilt und „SF-36-Profile“ erstellt, die sich aus den arithmetischen Mittelwerten der einzelnen Skalen zusammensetzen. Ein solches Profil konnten auch wir nach der Befragung der Patienten erstellen, wobei in unserer Auswertung die Daten nicht gewichtet wurden.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen den Profilvergleich der Norm- und Studienpopulation in den 8 Skalen des SF-36-Fragebogens zum Gesundheitszustand, unterschieden nach dem Geschlecht.

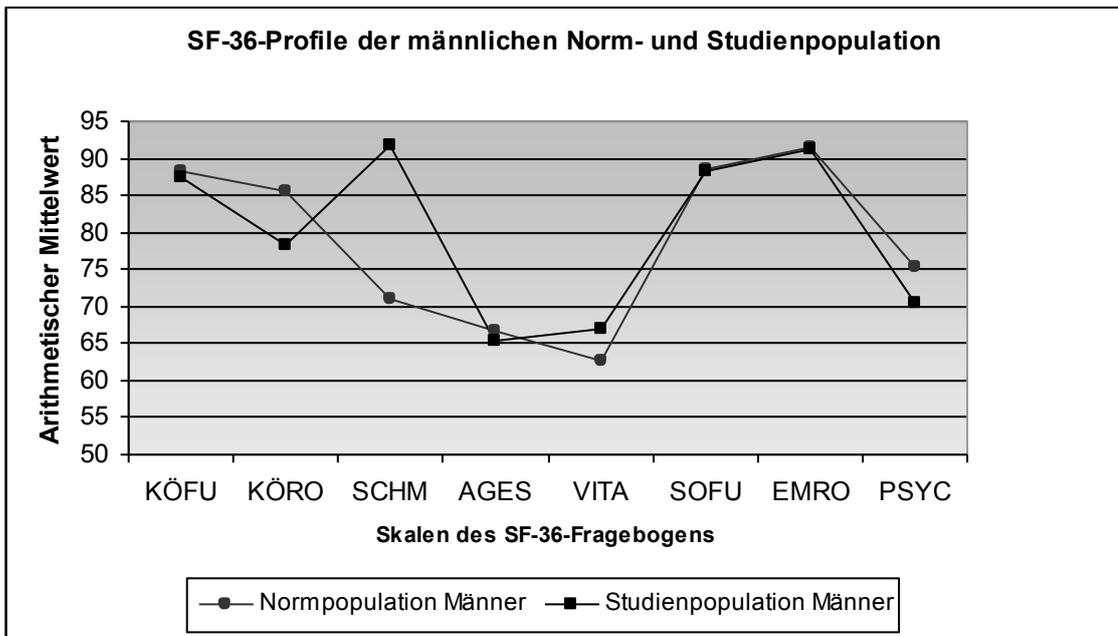


Abb. 16: SF-36-Profile der männlichen Norm- und Studienpopulation

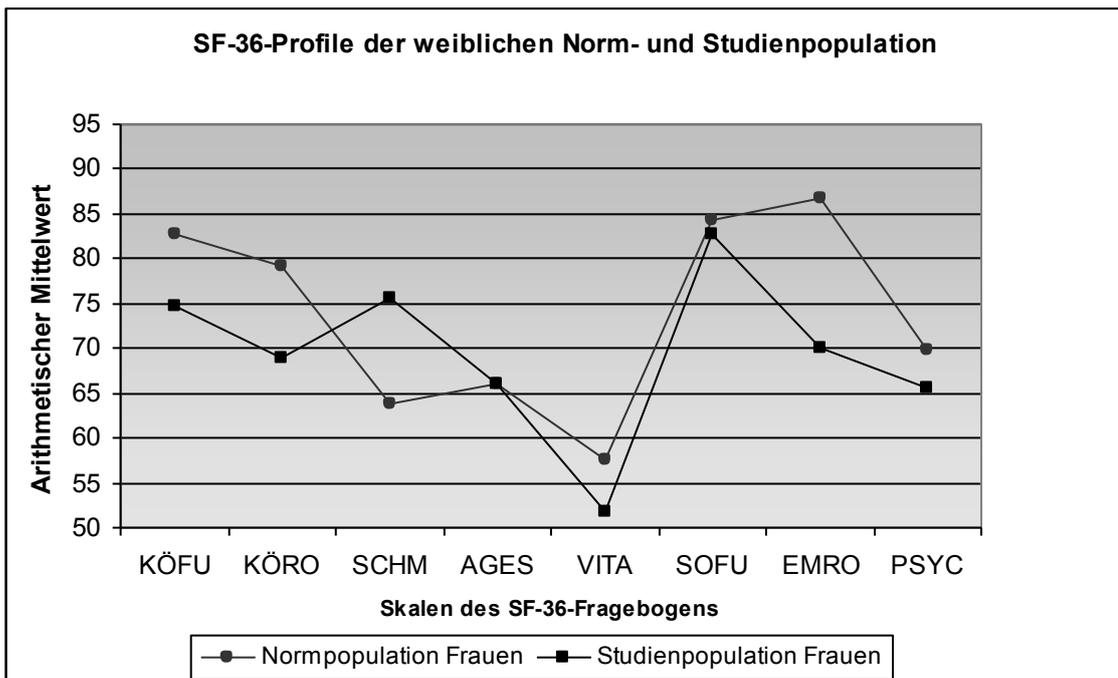


Abb. 17: SF-36-Profile der weiblichen Norm- und Studienpopulation

Der Vergleich gibt Aufschluss darüber, ob sich Patienten nach der operativen Entfernung des Kavernoms in der subjektiven Einschätzung ihrer Gesundheit maßgeblich von der restlichen Bevölkerung unterscheiden. Auf den ersten Blick fällt zwar auf, dass die Kurven sowohl der weiblichen als auch der männlichen Studienpopulation in den meisten Skalen unter der Normpopulationskurve liegen, jedoch beträgt die Abweichung nach unten maximal 7,21 Prozentpunkte (KÖRU) bei

den Männern und 16,7 Prozentpunkte (EMRO) bei den Frauen. Zudem zeigt die Grafik, dass sowohl beim weiblichen, als auch beim männlichen Geschlecht der Trend des jeweiligen Kurvenverlaufs bis auf einzelne Ausreißer vergleichbar ist und verdeutlicht, dass ein Vergleich zur Normpopulation zumindest näherungsweise möglich ist.

Die männliche Studienpopulation erzielte sogar in 2 Skalen (SCHM, VITA) höhere Durchschnittswerte als die Bevölkerung, das Ergebnis war jedoch nur in der Skala „Schmerz“ statistisch signifikant ($p < .01$). Die weibliche Studienpopulation dagegen lag nur in einer Skala (SCHM) darüber. Hier konnte allerdings keine Signifikanz nachgewiesen werden.

5 Diskussion

Für unsere Studie untersuchten wir 60 Patienten, die an der Neurochirurgischen Klinik der Uniklinik Düsseldorf zwischen 2000 und Ende 2010 operiert wurden. Der Zeitraum wurde bewusst gewählt, da in den letzten 10 Jahren wichtige technologische und operative Neuerungen ihren Einzug in den OP gefunden haben und davon auszugehen ist, dass dies bedeutenden Einfluss auf das operative Outcome und die Lebensqualität gehabt hat. Zu diesen Verbesserungen gehören die funktionelle Bildgebung, die Verfügbarkeit der Neuronavigation und des intraoperativen Neuromonitorings, der intraoperative Ultraschall sowie die Möglichkeit von Wacheingriffen bei eloquent gelegenen Läsionen. Diese Möglichkeiten ermöglichen ein immer schonenderes operatives Vorgehen. Bereits während der Operation können hier zuverlässige Aussagen über eventuelle Komplikationen und funktionelle Defizite gegeben werden, noch bevor fragliche Strukturen entfernt werden.

Auch aufgrund dieser intraoperativen Möglichkeiten wurde in unserem Studienkollektiv bei 6 Patienten das Kavernom nicht vollständig entfernt. So wurde bei erkennbarer Abschwächung im Neuromonitoring, einer risikobehafteten Präparation an wichtigen Nervenbahnen oder auch unter Berücksichtigung des Zustands der Patienten die Strategie intraoperativ geändert.

5.1 ***Langzeitverlauf des Gesundheitszustandes und langfristige Auswirkung der Erkrankung auf die Berufsfähigkeit***

Ein bedeutender Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Frage nach dem Langzeit-Outcome und der Lebensqualität von Patienten nach der operativen Entfernung einer kavernösen vaskulären Malformation. Diese wichtigen Aspekte des körperlichen und psychosozialen Wohlbefindens der Patienten im langfristigen Verlauf, gehen über die rein operative und rehabilitative Nachsorge hinaus und fanden bisher selten Eingang in größere Studien. Hier stehen nicht selten die körperlichen und funktionellen Verbesserungen oder Verschlechterungen der Patienten im Vordergrund und dem Aspekt der „psychischen Gesundheit“ kommt eine untergeordnete Rolle zu. Insbesondere um sich ein ganzheitliches Bild von dem Patientenkollektiv zu

verschaffen, entschieden wir uns für die Nutzung des SF-36-Fragebogens, um mit seinen 4 psychisch orientierten Skalen auch diesen Aspekt genauer zu untersuchen. Interessant ist außerdem der Vergleich mit den SF-36-Profilen einer Normpopulation, denn das Ziel eines Eingriffs bei meist jungen Patienten sollte eine möglichst vollständige Genesung sowie berufliche Wiedereingliederung in die Gesellschaft sein.

Der SF-36 bietet ein gutes Instrument zur Erfassung der subjektiven Gesundheitseinschätzung eines Patienten.

Der Rücklaufquote von 80,4% kann man entnehmen, dass sich ein Großteil der Patienten recht guter Gesundheit erfreut und somit in der Lage sowie auch bereit war, die von uns gestellten Fragen zu beantworten.

5.1.1 Vergleich von Norm- und Studienpopulation

Sowohl bei der Datenerhebung im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys als auch in unserer Patientenbefragung weisen die weiblichen Probanden niedrigere Werte auf als die männlichen, bewerten also ihre Gesundheit subjektiv schlechter als Männer.

In einigen Skalen erreicht das männliche Kollektiv gar höhere Werte auf als die Normpopulation. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Erkrankung zunächst widersprüchlich.

Die Tatsache, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit durchschnittlich 35,5 Jahren bei den Männern und 42,1 Jahren bei den Frauen im Mittel 10,6 bzw. 4,0 Jahre jünger ist als die Normpopulation (46,1 Jahre), trägt nur bedingt zur Erklärung bei. Die Autoren des Bundes-Gesundheitssurveys konnten lediglich in den körperlich orientierten Skalen eine Verstärkung der Einschränkungen, abhängig vom Alter, feststellen. Die psychisch orientierten Skalen zeigen nur eine geringe Beeinflussung der subjektiven Bewertung des Gesundheitszustandes durch das Alter.⁵⁷

Niedrige Punktwerte in der Dimension „Vitalität“, die sich sowohl in der Studien-, als auch in der Normpopulation wiederfinden, zeigen, dass auch gesunde Personen durch verschiedene Faktoren Einschränkungen ihrer Vitalität erleben. Alltagssituationen und Aufgaben werden entweder mit Elan und Energie angegangen oder es kommt durch Alltagsbelastungen zu Müdigkeit und Erschöpfung. Abhängig vom Gesundheitszustand kann es also zu einer erheblichen Einschränkung des Vitalitätsempfindens kommen. Die geringe Abweichung des Studienprofils von dem der Normpopulation zeigt jedoch, dass

nicht von einem alleinigen Effekt der Erkrankung und der Folgen der Operation auf die Skala „Vitalität“ ausgegangen werden kann, sondern auch die vermeintlich niedrigen Punktwerte im Durchschnitt liegen. Die geringen Boden- und Deckeneffekte in dieser Skala zeigen eine gute Differenzierung des Patientenkollektives durch die Fragen des Items.

Ein weiteres à priori unerwartetes Ergebnis in der Untersuchung des Patientenkollektivs war die Tatsache, dass sowohl bei den befragten Männern, als auch den Frauen in der Skala „körperliche Schmerzen“ deutlich höhere und somit bessere Prozentpunktwerte erreicht wurden als in der bundesdeutschen Stichprobe. Die Patienten werden zur Erfassung dieser Skala nach der Stärke ihrer Schmerzen in den vergangenen vier Wochen und den daraus resultierenden Einschränkungen bei der Ausübung von Alltagstätigkeiten befragt. Bei der männlichen Studienpopulation lag der arithmetische Mittelwert mit 91,7 Scorepunkten 20,6 Prozentpunkte über dem der Normpopulation, bei den Frauen betrug die positive Abweichung 11,7 Prozentpunkte. Eine Erklärung für dieses Ergebnis ist folgende: Ein Großteil der Patienten hat vor der operativen Resektion eine lang andauernde Episode schwerer Kopfschmerzen und Schwindel durchleben müssen oder es kam zu schmerzhaften Parästhesien. In der Skala „Schmerz“ wird nur eine kurze retrospektive Zeitspanne (4 Wochen) vor dem Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens erfasst und die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass nur wenige Patienten auch nach der Operation noch an Kopfschmerzen litten. Es kann somit vermutet werden, dass die Patienten die Schmerzen vor der Operation als viel einschränkender erlebt haben und im Vergleich dazu postoperativ eine deutliche Erleichterung ihrer Schmerzsymptomatik empfanden. Hier gibt es womöglich eine andere Wahrnehmung der Dimension „körperliche Schmerzen“ im Gegensatz zur Normpopulation und eine, bei gleicher Schmerzintensität, unterschiedlich erlebte Einschränkung in der Ausübung alltäglicher Arbeiten.

Um diesem Aspekt weiter nachzugehen, wäre eine prospektive Befragung der Patienten vor einer operativen Resektion mittels SF-36 aufschlussreich. So könnten eventuelle Zusammenhänge von prä- und postoperativen Schmerzen sowie der Einschränkung des Gesundheitszustandes in der Skala „körperliche Schmerzen“ oder „Vitalität“ näher untersucht werden.

Betrachtet man allein die 4 Dimensionen, die zur psychischen Gesundheit gezählt werden (VITA, SOFU, EMRO, PSYC), so sind die Kurven der männlichen Studien- und Normpopulation bis auf geringe Abweichungen nahezu deckungsgleich. Das Profil

der weiblichen Studienpopulation weicht dagegen etwas stärker, in der Skala „emotionale Rollenfunktion“ sogar deutlich, vom Profil der Normpopulation ab. Ebenso kann in dieser Skala auch ein signifikanter Geschlechterunterschied innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs festgestellt werden. Dass dieser Wert deutlich aus den Rahmen fällt, könnte dadurch begründet sein, dass die Fragen der Skala „emotionale Rollenfunktion“ sowohl im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 als auch in unserer Datenerhebung, mit den höchsten Boden- und Deckeneffekten (79,3% Decke, 13,4% Skala und 7,3% Boden im Bundes-Gesundheitssurvey und 67,5% Decke, 15% Skala und 17,5% Boden in der vorliegenden Studie) möglicherweise keine optimale Differenzierung des Kollektivs zu leisten vermag. Die Skala stützt sich auf ein einziges Item im SF-36 und erfragt, inwiefern seelische Probleme die Probanden in den vergangenen 4 Wochen in der Ausübung von Alltagstätigkeiten zu Hause oder im Beruf eingeschränkt haben.

Aufgrund der hohen Streubreite, die sowohl in der Normpopulation als auch in unserer Befragung erreicht wurden und des hohen Anteils an Decken- und Bodeneffekten, erscheint eine zuverlässige Interpretation schwierig.

Bei insgesamt 14 Patienten (31,8%) zeigte sich im Langzeitverlauf, dass sie ihren erlernten Beruf nicht mehr ausführen konnten. Bei 8 Patienten wurden körperliche Gründe, jedoch nur bei 3 Patienten psychische Erkrankungen angegeben. Es ist vorstellbar, welche einschneidende Veränderungen die Berufsunfähigkeit im Leben der betroffenen Patienten hinterlässt. Soziale als auch finanzielle Einschränkungen für die Patienten sind die Folge.

Interessanterweise schlug sich dies in unserer Population aber nicht negativ im subjektiven Gesundheitsgefühl (SF-36) im Vergleich zum Normkollektiv nieder. Trotzdem bedürfen diese Patienten, die ein relativ junges Patientenkollektiv darstellen, nicht zuletzt auch aus volkswirtschaftlicher Sicht eine optimale Behandlung, Betreuung und Rehabilitation.

Abschließend kann festgehalten werden, dass der SF-36-Fragebogen bis auf eine Ausnahme („emotionale Rollenfunktion“) scheinbar gut geeignet ist, das in höchstem Maße heterogene Patientenkollektiv mit der Normpopulation zu vergleichen.

5.2 *Hirnstammkavernome*

Kavernome des Hirnstammes machen etwa 9-35% aller kavernösen vaskulären Malformationen aus.^{13,50,56} Die vulnerable Lokalisation der Läsionen, die damit verbundenen höheren Operationsrisiken sowie das unklare Blutungsrisiko führen noch immer zu kontroversen Diskussionen in der Literatur, wie mit den entsprechenden Läsionen verfahren werden soll.

Bei der Bewertung unserer Daten ist zu beachten, dass es sich ausschließlich um operierte Hirnstammkavernome handelt.

In unseren Ergebnissen spiegelte sich ein schlechteres Langzeit-Outcome von Patienten mit einem Kavernom des Hirnstammes im Vergleich zu supratentoriellen und cerebellären Lokalisationen wider. Die Patienten müssen länger stationär betreut werden ($15,4 \pm 10,8$ Tage bei Patienten mit Hirnstammkavernomen vs. $9,9 \pm 4,5$ Tage bei Patienten mit Kavernomen anderer Lokalisation). Hauptgrund für das deutlich schlechtere Abschneiden dieser Patientengruppe ist die extrem ungünstige Lage mit Nähe zu den Kerngebieten der Hirnnerven und überlebenswichtigen Steuereinheiten.

Bei Porter et al., deren Studie sich ausschließlich mit 100 Patienten mit Hirnstammkavernomen beschäftigte, lag die mittlere Dauer der Hospitalisation bei 12 Tagen.⁵⁶ Dies kommt unseren Ergebnissen mit einer mittleren stationären Verweildauer von 15,4 Tagen nahe.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie war, dass Patienten nach Resektion ihres Hirnstammkavernoms ihren Gesundheitszustand subjektiv schlechter einschätzten als bei Nicht-Hirnstammlokalisation. Die Diskrepanz war hier im Bereich der körperlichen Gesundheit deutlicher als im psychischen Bereich. Dieses Ergebnis ist vor dem neuroanatomischen Hintergrund nicht verwunderlich. Die Gefahr postoperativer Hirnnervenausfälle oder sensomotorischer Defizite ist bei einer Mitbeteiligung des Hirnstammes bedeutend größer.

Wider Erwarten ist jedoch die psychische Gesundheit, abgebildet durch den MCS Summenscore des SF-36-Fragebogens, bei Patienten mit einem Hirnstammkavernom nicht signifikant schlechter als bei den Patienten mit Kavernom anderer Lokalisation. Dies ist zumal vor dem Hintergrund überraschend, dass der Anteil der Berufsunfähigkeit in der Hirnstamm-Gruppe mit 60% deutlich höher ist als in der Nicht-Hirnstamm Gruppe (17,2%). Selbst der Verlust der Arbeitsfähigkeit und größere körperliche Einschränkungen scheinen die Patienten nicht wesentlich in sozialen

Kontakten zu Freunden und Verwandten oder im seelischen Wohlbefinden einzuschränken.

Eine Erklärung für dieses zunächst widersprüchliche Ergebnis könnte sein, dass 69% (n=11/16) der Hirnstammkavernom Patienten in unserer Studie nach der Operation ein verbessertes oder konstantes neurologisches Outcome aufwiesen. Der präoperative neurologische Status war in dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der Nicht-Hirnstamm Gruppe durch neurologische Defizite meist deutlich schlechter und beeinträchtigender für die Patienten, vergleicht man beispielsweise präoperative Kopfschmerzepisoden mit deutlichen Hirnnervenbeeinträchtigungen. In dieser Hinsicht erscheint in Verbindung mit einem verbesserten postoperativen neurologischen Status ein durchschnittlicher MCS-Summenscore nachvollziehbar.

Einen erheblichen Stellenwert in der Verbesserung des Langzeit-Outcomes nach einer Hirnoperation hat auch die neurologische Rehabilitation. Hier werden nicht nur körperliche Defizite durch spezielle Trainingsmaßnahmen verbessert, sondern auch psychologische Hilfestellungen in Problemen des täglichen und sozialen Lebens angeboten und somit die soziale Funktionsfähigkeit und Lebensqualität verbessert.

Der Effekt der Rehabilitation auf die Verbesserung der Lebensqualität ist bei Krankheitsbildern wie dem Schlaganfall bereits in Studien nachgewiesen.^{2,43} Bei Kavernomen fehlen hier entsprechende Studien, wobei die Evaluation mit Hilfe des SF-36-Fragebogens im direkten Anschluss an eine Rehabilitation sicherlich nützliche Ergebnisse bringen würde.

Zur Diskussion steht noch immer, wie mit Patienten verfahren werden soll, bei denen ohne initiale Symptomatik, also als Zufallsbefund, eine kavernöse vaskuläre Malformation diagnostiziert wird. Gerade für diese Population muss entschieden werden, inwiefern das Risiko einer Operation zu rechtfertigen ist. Somit wird sich bei Patienten mit asymptomatischen Zufallsbefunden zunächst für ein konservatives Vorgehen mit kurzen Follow-up Intervallen entschieden.^{8,21,30}

Uneinigkeit besteht dagegen beim Vorgehen bei Patienten mit einmaligem Blutungsereignis. Hauck et al. beschrieben in ihrer Studie über 44 Patienten mit Hirnstammkavernomen, dass sich das Outcome mit zunehmender Anzahl an Blutungsepisoden verschlechtert, respektive das symptomfreie Intervall zwischen derartigen Episoden kleiner wird.³⁵

Chen et al. sowie weitere Autoren schlagen eine konservative Behandlung bei schneller neurologischer Verbesserung nach der ersten Blutungsepisode sowie milder klinischer Symptomatik vor.^{8,13,21}

Zu bedenken ist in diesen Fällen immer die operative Morbidität. In unserer Studie trat bei 4 von 16 Patienten nach der Operation ein neues neurologisches Defizit auf, das bei 4 Patienten (25%) auch in der Langzeitbeobachtung noch bestand. Bei 69% der Patienten verbesserte sich der neurologische Status oder blieb konstant.

Da in unsere Studie ausschließlich Patienten einbezogen wurden, die einer operativen Strategie zugeführt wurden, kann kein Vergleich zu konservativ behandelten Patienten erfolgen. Dies scheint jedoch für künftige Studien sinnvoll, da es in Studien unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich des Langzeit-Outcomes zwischen operativ und konservativ behandelten Patienten gab. Bisher veröffentlichte Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse im Langzeit-Outcome zwischen der operativen und der konservativ behandelten Gruppe.^{21,64}

5.3 Epilepsie

Unter den vielfältigen Symptomen, mit denen sich Patienten mit zerebralen kavernösen Malformationen vorstellen, machen epileptische Anfälle den größten Anteil mit 35-70% aus.^{12,25,34} In unserer Studienpopulation lag der Anteil initial bei 40%. Nach der Operation waren alle Patienten anfallsfrei. In der Literatur wird in bis zu 40% der Fälle auch nach der operativen Resektion noch von Anfällen berichtet, die nicht gut auf antiepileptische Medikation ansprechen.^{12,25}

Fernández et al. konnten in einer retrospektiven Studie über 54 Patienten keinen signifikanten Vorteil für ein günstiges Anfalls-Outcome bei operativ behandelten Patienten im Gegensatz zur konservativ therapierten Gruppe nachweisen. Dies spräche zunächst für einen medikamentösen Therapieversuch, bei dem im zweiten Schritt dann eine operative Therapie angestrebt wird.²⁶

Aufgrund der starken Auswirkung von Anfallsereignissen auf die Lebensqualität der Patienten, kommt der Kontrolle postoperativer Anfälle, sowie der Identifikation von Faktoren die das Anfalls-Outcome positiv beeinflussen, eine enorme Bedeutung zu.

Englot et al. konnten in einer 2011 veröffentlichten Übersichtsarbeit über 31 Studien mit insgesamt 1226 Patienten einen Zusammenhang zwischen der Größe des Kavernoms (max. Durchmesser >1,5cm) und einem größeren postoperativen Anfallsrisiko nachweisen.^{3,25} Dies spricht für ein schnelles operatives Management, um eine Größenzunahme der kavernösen Malformation und dem damit verbundenen Risikoanstieg postoperativer Anfälle zu minimieren.²⁵ Bei einem postoperativen Anfallsrisiko von 0% kann dieser Zusammenhang in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Während bei radikaler Resektion des Kavernoms ein signifikant günstigeres Outcome nachgewiesen wurde, konnte dies für die erweiterte Resektion des Hämosiderinsaumes um die Malformation herum in der Übersichtsarbeit von Englot et al. nicht belegt werden.²⁵

In unserer Studienpopulation wurde in 93,3% der Fälle der Hämosiderinraum um die Läsion herum entfernt. Bei den verbliebenen 6,7% wurde aufgrund verschiedener Gründe auf die erweiterte Resektion verzichtet, da diese beispielsweise ein erhöhtes intraoperatives Risiko bedeutet hätte. Das Outcome in unserer Studie ist somit bei extensiver Resektion gut, genauere Aussagen zur Bedeutung der extensiven Resektion als Prädiktor für das postoperative Anfalls-Outcome sind jedoch nicht möglich. Baumann et al. wiesen in einer im Jahre 2006 erschienenen Studie über 31 Patienten mit pharmakotherapie-refraktärer Epilepsie, die dann einer operativen Therapie zugeführt wurden, ein verbessertes Langzeit-Outcome bei Patienten mit extensiver Resektion gegenüber Patienten mit einfacher Resektion der Läsion nach.⁴ Der Unterschied ließ sich jedoch nicht im kurzfristigen Follow-up nach einem Jahr, sondern erst nach 3 Jahren signifikant nachweisen.

Ebenso scheinen Häufigkeit der Anfälle sowie das Anfallsmuster präoperativ einen Einfluss auf das postoperative Anfalls-Outcome zu haben. Patienten mit einmaligen oder sporadischen Anfällen zeigen signifikant häufiger eine postoperative Anfallsfreiheit im Gegensatz zu Patienten mit häufigen und komplexen, sekundär generalisierten Anfällen.^{3,39}

Das lokalisationsabhängige Auftreten von epileptischen Anfällen ist in diversen Studien und Übersichtsarbeiten untersucht worden.^{3,25,34,51} Wir konnten ebenfalls eine Assoziation zwischen der temporalen Lokalisation der Malformation und dem Auftreten von epileptischen Anfällen, wie bereits in der Literatur beschrieben, zeigen.¹² Auch hier können wir jedoch aufgrund fehlender postoperativ aufgetretener Anfälle unserer

Patienten keine Angabe zur Assoziation von der Lokalisation des Kavernoms und dem postoperativen Anfalls-Outcome machen. Baumann et al. konnten in ihrer Studie ein verbessertes Outcome bei mesiotemporal im Gegensatz zu neokortikal temporal gelegenen Kavernomen zeigen. Diese Beobachtung beschränkte sich jedoch auf das erste postoperative Jahr und konnte im weiteren Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden.³

6 Schlussfolgerungen

Basierend auf den Studienergebnissen und der aktuellen Literatur, zählt die operative Resektion kaverner vaskulärer Malformationen bei symptomatischen Läsionen als Therapie der Wahl. Unsere Ergebnisse zeigen gerade bei Patienten mit Kavernomen außerhalb des Hirnstammes nach Resektion für die körperliche sowie psychische Gesundheit keinen signifikanten Unterschied zur Normalbevölkerung. Auch die operative Morbidität zeigt für diese Patienten allenfalls eine vorübergehende Verschlechterung des neurologischen Status. Ein zunächst abwartendes Therapiemanagement bei Zufallsbefunden oder milder klinischer Symptomatik (einmaliges Anfallsereignis oder subakutes Blutungsgeschehen) ist jedoch ebenfalls zu rechtfertigen, gerade wenn die Operationsrisiken bei ungünstiger Lokalisation höher erscheinen als der Nutzen.

Die Frage nach der Radikalität der Operation, im Bezug auf die Resektion des Hämosiderinraumes als günstiger Prognosefaktor für das postoperative Anfalls-Outcome kann aufgrund unserer Untersuchungen nicht abschließend beantwortet werden. Als Bestätigung für eine erweiterte Resektion des Kavernoms können jedoch fehlende postoperative Anfälle bei den Patienten der Studienpopulation gesehen werden.

Insgesamt trat nur in einem Fall eine Nachblutung im postoperativen Verlauf auf. Auch bei den Patienten, bei denen bewusst nur eine Teilresektion des Kavernoms durchgeführt wurde, gab es keine Komplikationen durch Nachblutungen. Aufgrund der geringen Größe dieser Subpopulation (6 Patienten) kann keine fundierte Aussage bezüglich des Rezidivblutungsrisikos getroffen werden.

In der subjektiven Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes gibt es, gerade bei den Patienten mit Kavernomen außerhalb des Hirnstammes, sowohl im körperlichen als auch psychischen Bereich keinen Anhaltspunkt für eine längerfristige und einschneidende Beeinträchtigung der Patienten. In vielen Fällen kann durch die Operation eine Symptomverbesserung erzielt werden. Bei Patienten mit Hirnstammkavernomen bestehen auch postoperativ häufig körperliche Defizite, die sich im Bereich der Berufsunfähigkeit widerspiegeln. Dennoch konnten wir erfreulicherweise in der psychischen Gesundheit keinen signifikanten Unterschied zu Nicht-Hirnstamm-Gruppe feststellen.

7 Literaturverzeichnis

1. Ahlhelm F, Hagen T, Schulte-Altendorneburg G, Grunwald I, Reith W, Roth C: Cavernous malformations. **Radiologe** **47**:863-867, 2007
2. Aprile I, Di Stasio E, Romitelli F, Lancellotti S, Caliandro P, Tonali P, et al: Effects of rehabilitation on quality of life in patients with chronic stroke. **Brain Inj** **22**:451-456, 2008
3. Baumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo Russo G, et al: Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. **Epilepsia** **48**:559-563, 2007
4. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, et al: Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. **Epilepsia** **47**:563-566, 2006
5. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U: Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. **Neurosurg Rev** **25**:1-53; discussion 54-55, 2002
6. Böcker Wea: **Pathologie. Vol 3**, München: Urban und Fischer, 2004
7. Bortz J, Lienert GA: **Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung. Vol 3**, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008
8. Bozinov O, Hatano T, Sarnthein J, Burkhardt JK, Bertalanffy H: Current clinical management of brainstem cavernomas. **Swiss Med Wkly** **140**:w13120, 2010
9. Brusch R, Liebler SS, Wustehube J, Bartol A, Herberich SE, Adam MG, et al: Integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 attenuates sprouting angiogenesis. **Circ Res** **107**:592-601, 2010
10. Bullinger M: **SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand**. Göttingen: Hofgrefe, 1998
11. Cavalcanti DD, Kalani MY, Martirosyan NL, Eales J, Spetzler RF, Preul MC: Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease. **J Neurosurg** **116**:122-132, 2012
12. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT: Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. **Neurosurgery** **65**:31-37; discussion 37-38, 2009
13. Chen L, Zhao Y, Zhou L, Zhu W, Pan Z, Mao Y: Surgical strategies in treating brainstem cavernous malformations. **Neurosurgery** **68**:609-620; discussion 620-601, 2011
14. Cohen J: **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition**: Lawrence Erlbaum Associates, 1988
15. Crawford JV, Russell DS: Cryptic arteriovenous and venous hamartomas of the brain. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **19**:1-11, 1956
16. Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD, Craven TE: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. **J Neurosurg** **75**:702-708, 1991
17. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, et al: A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. **Hum Mol Genet** **4**:453-458, 1995
18. Duhem R, Vinchon M, Leblond P, Soto-Ares G, Dhellemmes P: Cavernous malformations after cerebral irradiation during childhood: report of nine cases. **Childs Nerv Syst** **21**:922-925, 2005

19. Dziedzic T, Kunert P, Matyja E, Ziora-Jakutowicz K, Sidoti A, Marchel A: Familial cerebral cavernous malformation. **Folia Neuropathol** **50**:152-158, 2012
20. Eddleman C, Hunt Batjer H, Awad I: Cerebral Cavernous Malformations and Venous Anomalies: Diagnosis, Natural History and Clinical Management, in Mohr JP (ed): **Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management**: Elsevier, Vol. 5, pp 1388-1397, 2011
21. El Ahmadieh TY, Aoun SG, Bendok BR, Batjer HH: Management of Brainstem Cavernous Malformations. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**, 2012
22. Ellert U, Bellach M-B: Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. **Gesundheitswesen** **61 Sonderheft 2**:184-190, 1999
23. Ellert U, Kurth B-M: Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der Erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. **Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz** **2004** 47:1027-1032, Springer Medizin Verlag, 2004
24. Engel JJ, Van Ness PC: Outcome with respect to epileptic seizure. **New York: Raven Press**, 1993
25. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF: Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. **J Neurosurg** **115**:1169-1174, 2011
26. Fernandez S, Miro J, Falip M, Coello A, Plans G, Castaner S, et al: Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. **Seizure** **21**:785-788, 2012
27. Fidalgo M, Guerrero A, Fraile M, Iglesias C, Pombo CM, Zalvide J: Adaptor protein cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) mediates phosphorylation of the cytoskeletal proteins ezrin/radixin/moesin by mammalian Ste20-4 to protect cells from oxidative stress. **J Biol Chem** **287**:11556-11565, 2012
28. Forsting M: Kavernome: eine gefährliche Erkrankung? **Klinische Neuroradiologie** **1**:S. 14-19, 2005
29. Fuetsch M, El Majdoub F, Hoevels M, Muller RP, Sturm V, Maarouf M: Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of brainstem cavernomas. **Strahlenther Onkol** **188**:311-316, 2012
30. Giliberto G, Lanzino DJ, Diehn FE, Factor D, Flemming KD, Lanzino G: Brainstem cavernous malformations: anatomical, clinical, and surgical considerations. **Neurosurg Focus** **29**:E9, 2010
31. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R: Brainstem Cavernous Malformations: 1390 Surgical Cases from the Literature. **World Neurosurg**, 2012
32. Gunel MA, I.A.; Finberg K.; Anson, J.A.; Steinberg, G.K.; Batjer, H.H.; Kopitnik, T.A.; Morrison, L.; Gianotta, S.L.; Nelson-Williams, C.; Lifton, R.P.: A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. **New England Journal of medicine** **334**:S. 946-951, 1996
33. Hacke WP, K.: **Neurologie. Vol 13**, Heidelberg: Springer, 2010
34. Hammen T, Romstock J, Dorfler A, Kerling F, Buchfelder M, Stefan H: Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: a study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy. **Seizure** **16**:248-253, 2007
35. Hauck EF, Barnett SL, White JA, Samson D: Symptomatic brainstem cavernomas. **Neurosurgery** **64**:61-70; discussion 70-61, 2009
36. Hegde AN, Mohan S, Lim CC: CNS cavernous haemangioma: "popcorn" in the brain and spinal cord. **Clin Radiol** **67**:380-388, 2012

37. Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. **Br J Radiol** **46**:1016-1022, 1973
38. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R: Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. **Neurology** **76**:1548-1554, 2011
39. Kim W, Stramotas S, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Yang I: Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. **J Clin Neurosci** **18**:877-880, 2011
40. Kivelev J, Niemela M, Kivisaari R, Dashti R, Laakso A, Hernesniemi J: Long-term outcome of patients with multiple cerebral cavernous malformations. **Neurosurgery** **65**:450-455; discussion 455, 2009
41. Kivelev J, Niemela M, Kivisaari R, Hernesniemi J: Intraventricular cerebral cavernomas: a series of 12 patients and review of the literature. **J Neurosurg** **112**:140-149, 2010
42. Kondziolka D, Monaco EA, 3rd, Lunsford LD: Cavernous malformations and hemorrhage risk. **Prog Neurol Surg** **27**:141-146, 2013
43. Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. **Lancet** **363**:352-356, 2004
44. Lewis AI, Tew JM, Jr.: Management of thalamic-basal ganglia and brain-stem vascular malformations. **Clin Neurosurg** **41**:83-111, 1994
45. Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. **J Neurosurg** **113**:23-29, 2010
46. Luschka H: Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes. In: **Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin, Band 6**. Berlin, Verlag Georg Reimer: Virchow RL, 1854
47. Maraire JN, Awad IA: Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. **Neurosurgery** **37**:591-605, 1995
48. Masuhr KF, Neumann M: **Neurologie. Vol 5**, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005
49. Mattler H, Mumenthaler M: **Neurologie. Vol 12**, Stuttgart: Thieme, 2008
50. Menon G, Gopalakrishnan CV, Rao BR, Nair S, Sudhir J, Sharma M: A single institution series of cavernomas of the brainstem. **J Clin Neurosci** **18**:1210-1214, 2011
51. Menzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A, et al: Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. **Neurosurgery** **67**:918-924, 2010
52. Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard JM, Hoenig-Rigamonti K, et al: The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. **Neurosurgery** **44**:1166-1171; discussion 1172-1163, 1999
53. Moskopp, Wassmann: **Neurochirurgie. Vol 1** Stuttgart: Schattauer, 2005
54. Park YS, Kim SH, Chang JH, Chang JW, Park YG: Radiosurgery for radiosurgery-induced cavernous malformation. **World Neurosurg** **75**:94-98, 2011
55. Perrini P, Lanzino G: The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. **Neurosurg Focus** **21**:e5, 2006
56. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, et al: Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. **J Neurosurg** **90**:50-58, 1999

57. Radoschewski MB, B.-M.: Der SF-36 im Bundes-Gesundheits- Survey – Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, **Gesundheitswesen Vol 61, Sonderheft 2**, 1999
58. Ramina R, Mattei TA, de Aguiar PH, Meneses MS, Ferraz VR, Aires R, et al: Surgical management of brainstem cavernous malformations. **Neurol Sci 32**:1013-1028, 2011
59. Reiser M, Kuhn FP, Debus J: **Radiologie. Vol 2**, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006
60. Rigamonti D, Spetzler RF, Drayer BP, Bojanowski WM, Hodak J, Rigamonti KH, et al: Appearance of venous malformations on magnetic resonance imaging. **J Neurosurg 69**:535-539, 1988
61. Rokitsansky CFv: **Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie**. Wien: Braunmüller und Seidel, 1846
62. Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, Trattinig S, Knosp E: Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. **Neurosurgery 63**:888-896; discussion 897, 2008
63. Tanriover G, Sozen B, Seker A, Kilic T, Gunel M, Demir N: Ultrastructural analysis of vascular features in cerebral cavernous malformations. **Clin Neurol Neurosurg**, 2012
64. Tarnaris A, Fernandes RP, Kitchen ND: Does conservative management for brain stem cavernomas have better long-term outcome? **Br J Neurosurg 22**:748-757, 2008
65. Trampisch HJ, Windeler J: **Medizinische Statistik. Vol 2**, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 2000
66. Virchow R: Angiome. In: Virchow RL **Die krankhaften Geschwülste, Band 3**. Berlin: Hirschwald, 1864-1865
67. Voigt K, Yasargil MG: Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas. Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and treatment. Review of the literature and report of an unusual case. **Neurochirurgia (Stuttg) 19**:59-68, 1976
68. Wustehube J, Bartol A, Liebler SS, Brutsch R, Zhu Y, Felbor U, et al: Cerebral cavernous malformation protein CCM1 inhibits sprouting angiogenesis by activating DELTA-NOTCH signaling. **Proc Natl Acad Sci U S A 107**:12640-12645, 2010
69. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al: The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. **J Neurosurg 80**:422-432, 1994
70. Zhu Y, Wu Q, Fass M, Xu JF, You C, Muller O, et al: In vitro characterization of the angiogenic phenotype and genotype of the endothelia derived from sporadic cerebral cavernous malformations. **Neurosurgery 69**:722-731; discussion 731-722, 2011

8 Anhang

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten diejenige ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet
- Sehr gut
- Gut
- Weniger gut
- Schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr
- Derzeit etwas besser als vor einem Jahr
- Etwa so wie vor einem Jahr
- Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr
- Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand in diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?

a. Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben

- Ja, stark eingeschränkt
- Ja, etwas eingeschränkt
- Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

- b. Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, Golf spielen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- c. Einkaufstaschen heben oder tragen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- d. Mehrere Treppenabsätze steigen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- e. Einen Treppenabsatz steigen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- f. Sich beugen, knien, bücken**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- g. Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- h. Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- i. Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
- j. Sich baden oder anziehen**
- Ja, stark eingeschränkt
 - Ja, etwas eingeschränkt
 - Nein, überhaupt nicht eingeschränkt

- 4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?**
- a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein**
 Ja Nein
 - b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte**
 Ja Nein
 - c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun**
 Ja Nein
 - d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (Ich musste mich z.B. besonders anstrengen)**
 Ja Nein
- 5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?**
- a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein**
 Ja Nein
 - b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte**
 Ja Nein
 - c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten**
 Ja Nein
- 6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?**
- Überhaupt nicht
 - Etwas
 - Mäßig
 - Ziemlich
 - Sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

- Ich hatte keine Schmerzen
- Sehr leicht
- Leicht
- Mäßig
- Stark
- Sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht
- Ein bisschen
- Mäßig
- Ziemlich
- Sehr

**9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).
Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen...**

a. ...voller Schwung

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

b. ...sehr nervös

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

c. ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

d. ...ruhig und gelassen

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

e. ...voller Energie

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

f. ...entmutigt und traurig

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

g. ...erschöpft

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

h. ...glücklich

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

i. ...müde

- Immer
- Meistens
- Ziemlich oft
- Manchmal
- Selten
- Nie

10. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche der Freunde, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer
- Meistens
- Manchmal
- Selten
- Nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

a. Ich scheine etwas leichter krank zu werden als andere

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen die ich kenne

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit

- Trifft ganz zu
- Trifft weitgehend zu
- Weiß nicht
- Trifft weitgehend nicht zu
- Trifft überhaupt nicht zu

12. Können Sie Ihre berufliche Tätigkeit auch nach Ihrer Operation noch ausführen?

- Ja Nein

Wenn nein, warum nicht?:

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen nur, wenn sie vor Ihrer Operation / seit Ihrer Operation an Krampfanfällen (Epilepsie) gelitten haben / leiden:

13. Nehmen Sie derzeit Medikamente gegen Ihre Epilepsie ein?

- Ja Nein

14. Wie häufig haben Sie vor Ihrer Operation unter epileptischen Anfällen gelitten?

- Mehr als ein Anfall pro Tag
- Mehr als ein Anfall pro Monat
- Weniger als ein Anfall pro Monat
- Gelegentliche Anfälle
- Einmaliger Anfall

15. Wie häufig leiden Sie seit Ihrer Operation unter epileptischen Anfällen?

- Mehr als ein Anfall pro Tag
- Mehr als ein Anfall pro Monat
- Weniger als ein Anfall pro Monat
- Gelegentliche Anfälle
- Einmaliger Anfall
- Ich bin anfallsfrei

Vielen Dank!

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. H.-J. Steiger für die freundliche Überlassung des Themas und die allzeit kompetente Betreuung und Hilfestellung.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer OA Dr. J.-F. Cornelius für die fortwährende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und stete Bereitschaft, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Ich danke außerdem meiner Familie sowie Herrn Sven Möser für ihre Unterstützung, Tipps und aufmunternden Worte, durch die diese Arbeit erst entstehen konnte.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Katharina Kürten