

**Aus der Klinik und Poliklinik der Neurochirurgie  
Direktor/in Univ.- Prof. Dr. H.Schroeder  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald**

**Langzeitergebnisse und Lebensqualität nach Resektion des ZNS Kavernoms: Eloquente  
Gruppe vs. Nicht-Eloquente Gruppe.**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von: Loay Shoubash

geb. am: 29.01.1988

in: Jordanian

## 2. Seite der Dissertation

Dekan: Herr Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Agnes Flöel

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Henry Schoeder

3. Gutachter: Herr Dr. med. Michael Kirsch

Ort, Raum: Greifswald, per Zoom

Tag der Disputation: 21.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
<b>Zusammenfassung:</b> .....	6
<b>Schlüsselwörter:</b> .....	8
<b>Abkürzungen:</b> .....	8
<b>Einführung und Beschreibung:</b> .....	9
<b>Epidemiologie</b> .....	9
<b>Ätiologie und Genetik</b> .....	9
<b>Symptome</b> .....	9
<b>Blutungsrisiko</b> .....	10
<b>Behandlung</b> .....	10
<b>Methoden</b> .....	11
<b>Teilnehmer und Studiendesign</b> .....	11
<b>Studienstatistik</b> .....	12
<b>Ethik</b> .....	13
<b>Ergebnisse:</b> .....	13
<b>Bevölkerung und klinische Präsentation</b> .....	13
<b>Bildgebende MRT und perioperative Auswertung</b> .....	16
<b>Operation</b> .....	17
<b>Neurochirurgische Morbidität</b> .....	19
<b>Nachblutung und Reoperation</b> .....	23
<b>Epilepsie Outcome und AED</b> .....	23
<b>Rückkehr zur Arbeit und Patientenzufriedenheit</b> .....	23
<b>Genetik</b> .....	24
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), ein langfristiges Ergebnis:</b> .....	24
<b>Diskussion:</b> .....	28
<b>Chirurgisches Ergebnis:</b> .....	28
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> .....	30
<b>Stärke und Begrenzung der Studie</b> .....	32
<b>Fazit:</b> .....	33
<b>Danksagung:</b> .....	33
<b>Offenlegung:</b> .....	33

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>34</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>40</b>

## **Langzeitergebnisse und Lebensqualität nach Resektion des ZNS-Kavernoms: Eloquente Gruppe vs. Nicht-Eloquente Gruppe.**

Loay Shoubash, MD,<sup>1</sup> Jörg Baldauf, MD,<sup>1</sup> Marc Matthes,<sup>1</sup> Michael Kirsch, MD,<sup>2</sup> Matthias Rath, MD,<sup>3</sup> Ute Felbor, MD,<sup>3</sup> Henry W. S. Schroeder, MD<sup>1</sup>

1: Klinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

2: Klinik für Neuroradiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

3: Genetisches Institut, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

Loay Shoubash

Universitätsmedizin Greifswald

Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald

Telephone: 00493834866163

Fax: 00493834866164

[loay.shoubash@uni-greifswald.de](mailto:loay.shoubash@uni-greifswald.de)

<https://orcid.org/0000-0002-0433-832X>

**Laufender Titel:** Lebensqualität nach mikrochirurgischer Resektion des ZNS-Kavernoms

**Ethik-Genehmigung:** Der Fragebogen und die Methodik für diese Studie wurden von der Ethikkommission für Humanforschung der Universität Greifswald genehmigt (Studien-ID: BB 031/18).

**Interessenkonflikte/ Wissen:**

Alle Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

**Acknowledgments:** None

## **Zusammenfassung:**

### **HINTERGRUND:**

Die chirurgische Resektion von Kavernomen oder kavernösen Malformationen (CM) in eloquenten Arealen ist heutzutage möglich und wird mit gutem Ergebnis berichtet. Die Lebensqualität der Patienten postoperativ ist hingegen nicht genug untersucht.

### **ZIELSETZUNG:**

Analyse der langfristigen Lebensqualität nach ZNS-Kavernomresektion

### **METHODEN:**

Daten für Patienten mit ZNS-Kavernom, die zwischen 2000 und 2016 mikrochirurgisch in einem tertiären medizinischen Zentrum behandelt wurden, wurden retrospektiv überprüft. Es wurden nur Patienten mit histopathologischer Sicherung des Kavernoms und mit vollständigen Dateninformationen eingeschlossen. Die klinischen Daten wurden analysiert. Zwischen 2017 und 2019 wurde ein Follow-up durchgeführt.

Die eloquenten Areale wurden nach Spazler-Martin-Definition definiert. Die Lebensqualität (QoL) wurde mit dem Short Form-12-Fragebogen (SF12) bewertet.

### **ERGEBNISSE:**

Insgesamt 69 Patienten (39 Männer, 30 Frauen) wurden in die Studie eingeschlossen.

41 Läsionen befanden sich in einem eloquenten Bereich. Die Verteilung war wie folgt: Hirnstamm n = 8, Sensomotorisch n = 14, Sprachzentrum n = 8, Sehbahnen n = 5, tiefe Kleinhirnkerne oder Kleinhirnstiele n = 4 und Basalganglien n = 2.

22 Läsionen wurden in einem nicht eloquenten Bereich gefunden. 3 Läsionen befanden sich im Orbit und 3 im Rückenmark. 8 Patienten hatten multiple Kavernome.

42,0% der Patienten hatten fokale neurologische Defizite (FND), 34,8% hatten Anfälle und 11,6% hatten beide Symptome. Die postoperative Verschlechterung der modifizierten Rankin-Skala (mRS) betrug 19,5% für die Eloquente-Gruppe (EG) gegenüber 4,5% für die Nicht-Eloquente-Gruppe (NEG).

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren war der neurologische Status besser oder unverändert bei 85,4% der EG und bei 100% der NEG im Vergleich zum Ausgangswert.

44 Patienten (EG n = 27, NEG n = 14) konnten an der letzten Nachuntersuchung teilnehmen. Die EG hatte mit Ausnahme der physischen Rolle (RP) größtenteils vergleichbare QoL-Ergebnisse, die mit der NEG übereinstimmten. Die Studienpopulation schnitt im Vergleich zu den Normen

nur bei der Hälfte der Parameter von SF12 gut ab. Die allgemeine Gesundheit (GH), Vitalität, körperliche (RP) und emotionale Rolle (RE) waren jedoch signifikant schlechter.

**FAZIT:**

Bei einem späten Follow-up war die chirurgische Morbidität in der NEG vorübergehend und erholte sich größtenteils in der EG. In Bezug auf die Lebensqualität berichteten Patienten nach eloquenter Kavernomresektion in den meisten SF12-Domänen (mit Ausnahme der physischen Rolle) im Vergleich zur NEG über eine nicht minderwertige Lebensqualität. Sie berichteten jedoch über eine „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)“, die unterhalb der Normstichprobe lag und von den eingeschränkten physisch bedingten (RP) und emotional bedingten Rollenfunktionen (RE) beeinflusst wurde.

**Schlüsselwörter:**

Kavernom; Zerebrale kavernöse Fehlbildung; Lebensqualität, Eloquent chirurgische Resektion.

**Abkürzungen:**

AED = Antiepileptika

CM = kavernöse Malformation

CRE = kavernombedingte Epilepsie

DVA = entwicklungsbedingte venöse Anomalie

EG = eloquente Gruppe

FND = fokales neurologisches Defizit

NEG = nicht-Eloquente Gruppe

Normen = normative deutsche Bevölkerung

NS = nicht signifikant

MRT = Magnetresonanzbild

mRS = modifizierte Rankin-Skala

Pts = Patienten

SD = Standardabweichung

SF12 = Kurzform 12

QoL = Lebensqualität.

ZNS = Zentrales Nervensystem



## **Einführung und Beschreibung:**

Das Kavernom oder kavernöse Malformation (CM) ist eine gutartige Gefäßfehlbildung, die in den Kapillaren auftritt. Hauptsächlich fehlen der Kapillarwand glatte Muskeln und endotheliale enge Verbindungen,<sup>30</sup> wodurch das CM anfällig für Blutungen ist.

Grob gesagt hat CCM eine maulbeerartige Form, was auf die mehrzeitigen Blutungen zurückzuführen ist. Es ist von einer Schicht früherer Blutungen (Hämosiderinring) und einer äußeren Schicht reaktiver Gliose umgeben. CMs, die das Zentralnervensystem beeinflussen, sind klinisch signifikant.

## **Epidemiologie**

Die genaue Inzidenz und Prävalenz von CMs wird aufgrund der asymptomatischen Natur der Krankheit unterschätzt. Die CM-Prävalenz liegt zwischen 0,04 und 0,08% und könnte aufgrund von Autopsiestudien 0,5% erreichen.<sup>26 4</sup> Die Diagnose von zufälligen Kavernomen nimmt jedoch mit fortschreitender Bildgebung zu. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist gleich und die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, meist zwischen 30 und 40 Jahren.<sup>16 15</sup>

## **Ätiologie und Genetik**

Sporadische und familiäre CM sind zwei anerkannte CM-Typen. 40% der sporadischen Fälle sind mit einer duralvenösen Anomalie (DVA) assoziiert und häufig als einzelne Läsion vorliegend, während die familiäre Form meist als multiples Kavernom und ohne assoziierte DVA vorkommt.<sup>23</sup> Die Vererbung familiärer CMs weist ein autosomal dominantes Muster auf mit unvollständiger Penetranz und wurde mit drei anerkannten genetischen Mutationen in Verbindung gebracht CCM 1-3.<sup>12 16</sup>

## **Symptome**

Symptomatische CMs treten häufig mit Anfällen oder fokalen neurologischen Defiziten (FND) auf. Ein erheblicher Teil der CMs wird zufällig identifiziert (geschätzte 20-50%).<sup>24</sup>

Die Symptomatik der Krankheit hängt nicht unbedingt mit Makroblutungen zusammen, da ein erneutes Auftreten von Symptomen ohne radiologische Anzeichen einer Blutung auftreten könnte (25%). Kavernomblutungen können auch ohne offensichtliche Symptome auftreten.<sup>3 5</sup>

### **Blutungsrisiko**

Das jährliche Gesamtblutungsrisiko beträgt 2,4% Patienten pro Jahr.<sup>15</sup> Bei zuvor nicht rupturierten CM beträgt das Blutungsrisiko 0,3-2,8% Patienten pro Jahr, aber das Risiko erreicht 6,3% - 32,2% Patienten pro Jahr, sobald das Kavernom blutet.<sup>2 37</sup>

### **Behandlung**

Die Behandlung erfolgt multimodal und individuell, da es noch keinen Standardbehandlungsalgorithmus gibt.<sup>28</sup> Die Hauptbehandlungsmodalitäten sind konservative oder chirurgische Behandlungen.

In asymptomatischen Fällen von Läsionen in hoch eloquenten Bereichen könnte ein konservatives „Abwarten und Sehen“-Verfahren die erste Wahl sein.<sup>19 25</sup>

Frühere Veröffentlichungen berichten jedoch, dass das schlechte präoperative Leistungsniveau bei der Präsentation ein prädiktiver Faktor für ein schlechtes Ergebnis ist. Das heißt, die abwartende Strategie für eloquente CM nach der ersten Blutung birgt das Risiko, dass diese Patienten eine ungünstige neurologische Leistung haben. Aufgrund des erhöhten Risikos einer erneuten Blutung bleibt die mikrochirurgische Resektion die endgültige Behandlung für ZNS-Kavernome.<sup>14</sup>

Die chirurgische Behandlung, die Gegenstand dieser Studie ist, wird empfohlen bei: (1-) symptomatischen Läsionen oder sogar asymptomatischen Läsionen, wenn sie sich in einem nicht eloquenten Bereich befanden (Empfehlung der Klasse IIb, Stufe C). (2-) In eloquenten oder tief gelegenen Bereichen kann eine Operation in Betracht gezogen werden, wenn die Läsion symptomatisch ist oder nach einer vorherigen Blutung (Klasse IIb, Stufe B). (3-) Eine chirurgische Resektion wird auch bei einer kavernombedingten Epilepsie (CRE) empfohlen,

insbesondere in der frühen Dauer der Präsentation oder bei Anfällen, die gegen eine medizinische Therapie resistent sind (Klasse IIa, Stufe B).<sup>41 3 32</sup>

Das Hauptanliegen bei der Behandlung von Kavernomen ist das Ergebnis einer chirurgischen Behandlung. Es besteht die Notwendigkeit, die Lebensqualität der Patienten nach einer chirurgischen Resektion des Kavernoms zu validieren, insbesondere in tiefen oder beredten Bereichen. Dies erleichtert es den behandelnden Ärzten, die Patienten besser über das Ergebnis zu beraten.

Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir viele Studien, die das Ergebnis nach einer ZNS-Kavernomoperation unter anderem das in eloquenten Regionen befindliche Kavernom beurteilen.<sup>9 17 27 34 36 41 41 43 18</sup> Die Studien zur Beurteilung der Lebensqualität sind jedoch begrenzt. Nur zwei Studien und eine Fallserie bewerten die Lebensqualität dieser Patienten, darunter zwei Studien, in denen nur die Hirnstammfälle bewertet wurden.<sup>10 11 20</sup>

Zwei Hauptaspekte hat diese Studie: 1) das mikrochirurgische Ergebnis und 2) die Lebensqualität nach einer Resektion des ZNS-Kavernoms. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten mit ZNS-Kavernom nach einer Langzeitbeobachtung nach der Operation eine günstige Lebensqualität haben würden, selbst bei Kavernomen in eloquenten Bereichen.

## **Methoden**

### **Teilnehmer und Studiendesign**

Von Januar 2000 bis Dezember 2016 wurden 74 Patienten mit ZNS Kavernom, die am Universitätsklinikum Greifswald in Deutschland operativ behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Diese Studie wurde von der Ethikkommission des Krankenhauses genehmigt.

Das Einschlusskriterium war eine histopathologische Bestätigung des ZNS-Kavernoms und vollständige Dateninformationen der Patienten. Fünf Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Zwei hatten keine eindeutige histopathologische Bestätigung von CM und die verbleibenden drei Patienten gingen für die Nachsorge verloren, so dass insgesamt 69 Probanden

in die Studie einbezogen wurden. Klinische Diagramme, Bildgebungsstudien, Operationsberichte und Follow-up-Notizen wurden überprüft.

Informationen zu Geschlecht, Durchschnittsalter, Ort der Läsion, Symptomen des Patienten, Dauer der Beschwerde, Anamnese und Medikamenten einschließlich Antiepileptika (AED), präoperativen MRT-Befunden (einschließlich Ort und Größe [maximaler Durchmesser] von CMs und Die Zabramski-Klassifikation,<sup>42</sup> assoziierte DVA), die Aufenthaltsdauer und die Operationsdauer wurden erfasst. Patienten mit einer positiven Familienanamnese von CMs und multiplen Kavernomen wurde eine genetische Beratung angeboten.

Die neurologische Untersuchung (Wachsamkeit / Bewusstsein, Orientierung, Schwindel, Kopfschmerzen, Hirnnervenstatus, sensomotorisches Defizit, Gangbild, Epilepsie) wurde prä- und postoperativ gemäß der modifizierten Rankin-Skala (mRS) standardisiert.<sup>29</sup> Eine Änderung von mindestens einer mRS-Klasse wurde als besser, schlechter oder unverändert definiert.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: eloquente Gruppe (EG) und nicht eloquente Gruppe (NGE). Die Eloquenz wurde aus der Spetzler-Martin-Definition übernommen.<sup>35</sup>

Die Patienten wurden dann zu einem Follow-up, dem sogenannten letzte Follow-up (LFU), eingeladen und zwischen 2017 und 2019 befragt. In diesem Follow-up wurde ein neurologischer Status mit einer aktualisierten MRT-Bildgebung überprüft. Des Weiteren haben die Patienten die Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) in der Kurzform „SF12“ beantwortet.<sup>38</sup> Die Auswertung dieser Ergebnisse konzentrierte sich auf einen Vergleich zwischen 1) den beiden Gruppen EG und NEG, 2) der Studienpopulation mit normativen deutschen Bevölkerung (Normen).<sup>40</sup>

## **Studienstatistik**

Alle Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung ausgedrückt. Für die Untergruppenanalyse wurde der exakte Fisher-Test für kategoriale Varianzen verwendet und ein unabhängiger t-Test mit zwei Stichproben wurde für kontinuierliche Variablen durchgeführt.

Statistische Analysen wurden unter Verwendung von im Handel erhältlicher Software (SPSS, Ver. 20.0) durchgeführt und ein zweiseitiger P-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant und  $P <0,01$  als hoch signifikant angesehen.

### **Ethik**

Es wurde im Rahmen einer übergeordneten Beobachtungsstudie an Patienten mit CM mit Zustimmung der Ethikkommission des Krankenhauses durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

#### **Bevölkerung und klinische Präsentation**

69 Patienten bildeten die Studienkohorte, darunter 30 Frauen (43,48%) und 39 Männer (56,52%). Das Durchschnittsalter bei der Operation betrug 41,3 Jahre (SD 16,2, Bereich 16-78 Jahre).

**Table 1** zeigt eine Zusammenfassung der demografischen und klinischen Merkmale der gesamten Studienpopulation, EG und NEG.

*Table 1 Demografische und klinische Merkmale von 69 Patienten mit CM, unterteilt in zwei Gruppen: eloquente Gruppe (EG) und nicht eloquente Gruppe (NEG).*

Zahl der Patienten	Studienpopulation	Eloquente Gruppe	Nicht eloquente Gruppe	Signifikanz
	69	41	22	
Durchschnittsalter bei der Operation in Jahren	41.7 (SD 16.2) (Bereich, 16-78 years)	42.4 (SD 16.6)	40.0 (SD 16.2)	
Weiblich (%)	30 (43.48%)	22 (53.7%)	7 (31.8%)	

Mittlere Präsentationsdauer in Monaten	40.2 (SD 80.9) (Bereich, 1 - 400)	48.4 (SD 94,5)	26.3 (SD 63.2)	
Symptomen (%)				
- FND	-29 (42.03%)	-19 (46.3%)	-4 (18.1%)	
- Krampfanfall	-24 (34.78%)	-14 (34.1%)	-11 (50%)	
- FND and Krampfanfall	-8 (11.59%)	-6 (14.6%)	-2 (9.1%)	
- Inzidentell	-4 (5.8%)	-1 (2.4%)	-3 (13.6%)	
- Kopfschmerzen	-4 (5.8%)	-2 (4.9%)	-2 (9.1%)	
Mittleres Follow-up in Jahren	6.5 (SD 4.6) (Bereich, 1-18)	5.8 (SD 4.0)	7.6 (SD 5.6)	
Mittlere CM-Größe in mm	18.1 (SD 10.4) (Bereich, 4-56)	18.4 (SD 9.8)	16.1 (SD 9.0)	NS
Mittlere Betriebszeit in Minuten	223.0 (SD 100.0) (Bereich, 82-573)	240.2 (SD 100.1)	184.6 (SD 94.6)	P Value = 0.0362 †
Mittlere Aufenthaltsdauer in Tagen	9.9 (SD 4,3) (Bereich, 5-28)	10.2 (SD 4,9)	9.5 (SD 3,4)	NS
Zabramski Klassifikation I/II/III/IV	22/40/7/0 32/58/10/0	13/27/1/0 32/66/2	5/11/6/0 23/50/27/0	

Rate (%)				
----------	--	--	--	--

-Die Werte geben die Anzahl der Fälle (%) an, sofern nicht anders angegeben. Mittelwerte werden mit Standardabweichungen dargestellt. Alle p-Werte dienen zum Vergleich der Differenz zwischen Untergruppen.

CM = Kavernom Fehlbildung; Pts = Patienten; EG = eloquente Gruppe; NEG = nicht eloquente Gruppe; SD = Standardabweichung; FND = fokales neurologisches Defizit; mRS = modifizierte Rankin-Skala; NS = nicht signifikant. † T-test.

Die anatomischen Lokalisationen der operierten Läsionen und die Eloquenz sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Die Orbital- und Rückenmarkkavernome wurden für einen vernünftigen Vergleich zwischen EG und NEG aus der Untergruppenstatistik ausgeschlossen.

**Tabelle 2:** anatomische Lokalisation und funktionelle Lokalisation des chirurgisch resezierten CM.

anatomische Lokalisation		funktionelle Lokalisation	
	Zahl der Patienten		Zahl der Patienten
<b>Supratentoriell</b>	<b>47</b>	<b>Eloquent</b>	<b>41</b>
Lobus frontalis	18	Sensomotorische Region	14
Lobus temporalis	13	Sprachzentrum	8
Lobus parietalis	7	Visuszentrum	5
parieto-occipital	5	Basale ganglia	2
Lobus occipitalis	2	Cerebelläre tief Nuclei, and Peduncles	4
<b>Basale Ganglia</b>	<b>2</b>	Hirnstamm	8
<b>Cerebellär</b>	<b>8</b>	<b>Nicht-Eloquent</b>	<b>22</b>
<b>Hirnstamm</b>	<b>8</b>	Lobus frontalis	7
Mittelhirn	1	Lobus temporalis	8

Pons	4	Lobus parietalis	3
Ponto-medullär	1	Cerebelläre Hemisphere	4
Medulla oblongata	2	Lobus occipitalis	0*
Andere: Rückenmark n=3, orbital n=3, multiple n=8			

*\* Alle okzipitalen Läsionen befanden sich in der visuellen Eloquenz*

Von diesen Patienten hatten 29 (42,0%) FND und 24 (34,8%) symptomatische fokale Epilepsie und 8 Patienten (11,6%) sowohl FND als auch Anfälle.

4 Patienten (5,8%) hatten nur langjährige unspezifische Kopfschmerzen und 4 (5,80%) Patienten als zufällige Befunde, wobei 2 von ihnen aufgrund von Fernblutungen und die anderen 2 aufgrund von nicht kavernombedingter Epilepsie auftraten.

Die mittlere Dauer der präoperativen Anamnese betrug 40,2 Monate (SD 80,9) aller Kavernome. Das mittlere letzte verfügbare Follow-up betrug 6,5 Jahre.

### **Bildgebende MRT und perioperative Auswertung**

Das MRT wurde routinemäßig innerhalb einer Woche vor der Operation durchgeführt, hauptsächlich zu Zwecken der Neuronavigation. Es wurde eine standardmäßige präoperative Aufarbeitung durchgeführt, einschließlich funktioneller MRT, neurophysiologischer Testung und Epilepsie-Aufarbeitung, falls erforderlich. Die häufigste Art der MRT-Präsentation war der Zabramski-Grad 2 (58,0%).

Ein postoperativer CT-Scan wurde bei allen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Operation durchgeführt, um Blutungen auszuschließen. Die MRT wurde routinemäßig innerhalb der ersten drei Monate nach der Operation durchgeführt, dann jährlich oder bei Bedarf an der LFU. Die Bildgebungsstudien wurden von einem Neuroradiologen gelesen.



## Operation

Die Patienten wurden in unserem Institut von verschiedenen Neurochirurgen operiert. Der Behandlungsansatz war in allen Fällen homogen. Bei Bedarf wurde eine Kombination aus intraoperativer Neuronavigation, Ultraschall oder neurophysiologischer Überwachung verwendet.

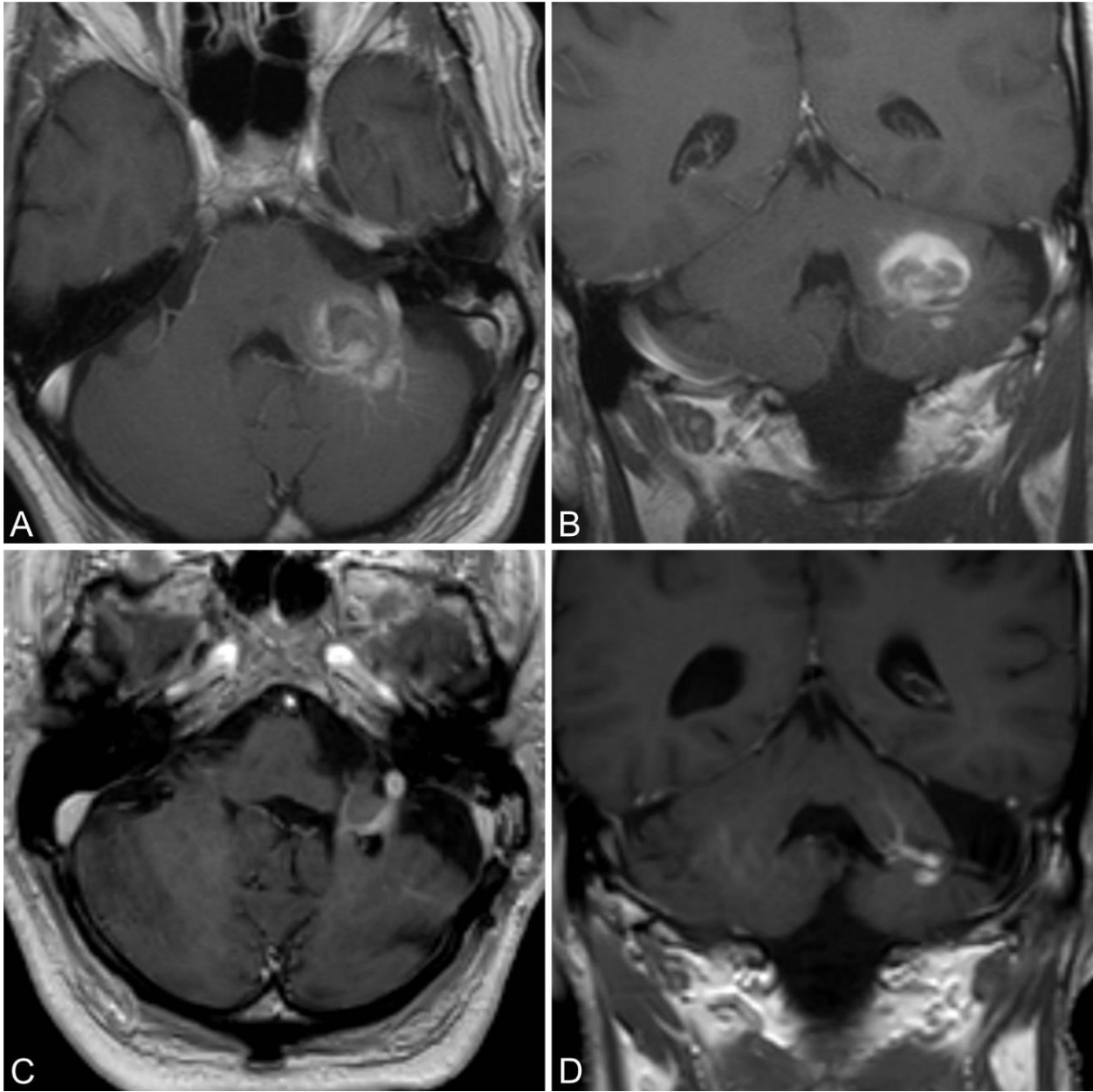
Ziel der Operation war eine totale Läsionektomie. Eine radikale Resektion (Lobektomie) wurde nur bei einem Patienten mit persistierender refraktärer Epilepsie nach der ersten Läsionektomie durchgeführt.

Eine vollständige Resektion wurde bei 64 Patienten (92,7%) erreicht, die durch intraoperative Inspektion und postoperative MR-Bildgebung bestimmt wurden. 4 Patienten (7,3%) hatten ein dokumentiertes Restkavernom, von denen 2 in der frühen postoperativen Phase eine Nachresektion benötigten.

Bei allen anderen resezierten Läsionen gab es in der postoperativen MR-Bildgebung kein Rezidiv.

Eine begleitende venöse Entwicklungsanomalie (DVA) wurde bei 19 Patienten (27,5%) festgestellt und blieb in allen Fällen erhalten (Siehe **Abb. 1**).

Die Operationsdauer in der EG war länger als bei der NEG; der Unterschied war signifikant ( $p < 0,05$ , T-Test).



*Abb. 1 Infratentorielles CM im linken mittleren Kleinhirnstiel. Präoperative axiale (a) und koronale (b) T1-gewichtete MR-Bilder mit Gadolinium, die ein Kavernom mit assoziierter DVA zeigen. Postoperative axiale (c) und koronale (d) T1-gewichtete Bilder mit Gadolinium, die eine vollständige Resektion des CM unter Erhalt des DVA zeigen.*

## Neurochirurgische Morbidität

Basierend auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) erhielten Patienten mit schweren Anfällen oder Kopfschmerzen mRS 1. Im Gegensatz dazu wurde die Präsentation von einfachen, nicht behindernden Anfällen oder chronisch sporadisch wiederkehrenden Kopfschmerzen, die mit Medikamenten kontrolliert werden, als mRS 0 angesehen. **Tabelle 3** zeigt die Verteilung der Patienten nach mRS.

**Tabelle 3** Modifizierte Rankin-Skala zeigt die entsprechenden Ergebnisse der Studie.

mRS	Bei der Vorstellung: EG	NEG	Direkt postoperativ: EG	NEG	Bei dem letzten follow-up: EG	NEG
0	6	7	13	11	21	14
1	23	14	16	9	9	7
2	4	0	5	1	6	0
3	3	0	4	0	1	0
4	5	1	2	1	1	0
5	0	0	1	0	3	0
6	0	0	0	0	0	1+

+ starb an einer anderen Krankheit

Direkt postoperativ wurde bei 31,7% der EG und 4,5% der NEG eine neue FND oder eine Verschlechterung der vorliegenden Symptome beobachtet, wie in **Tabelle 4** gezeigt.

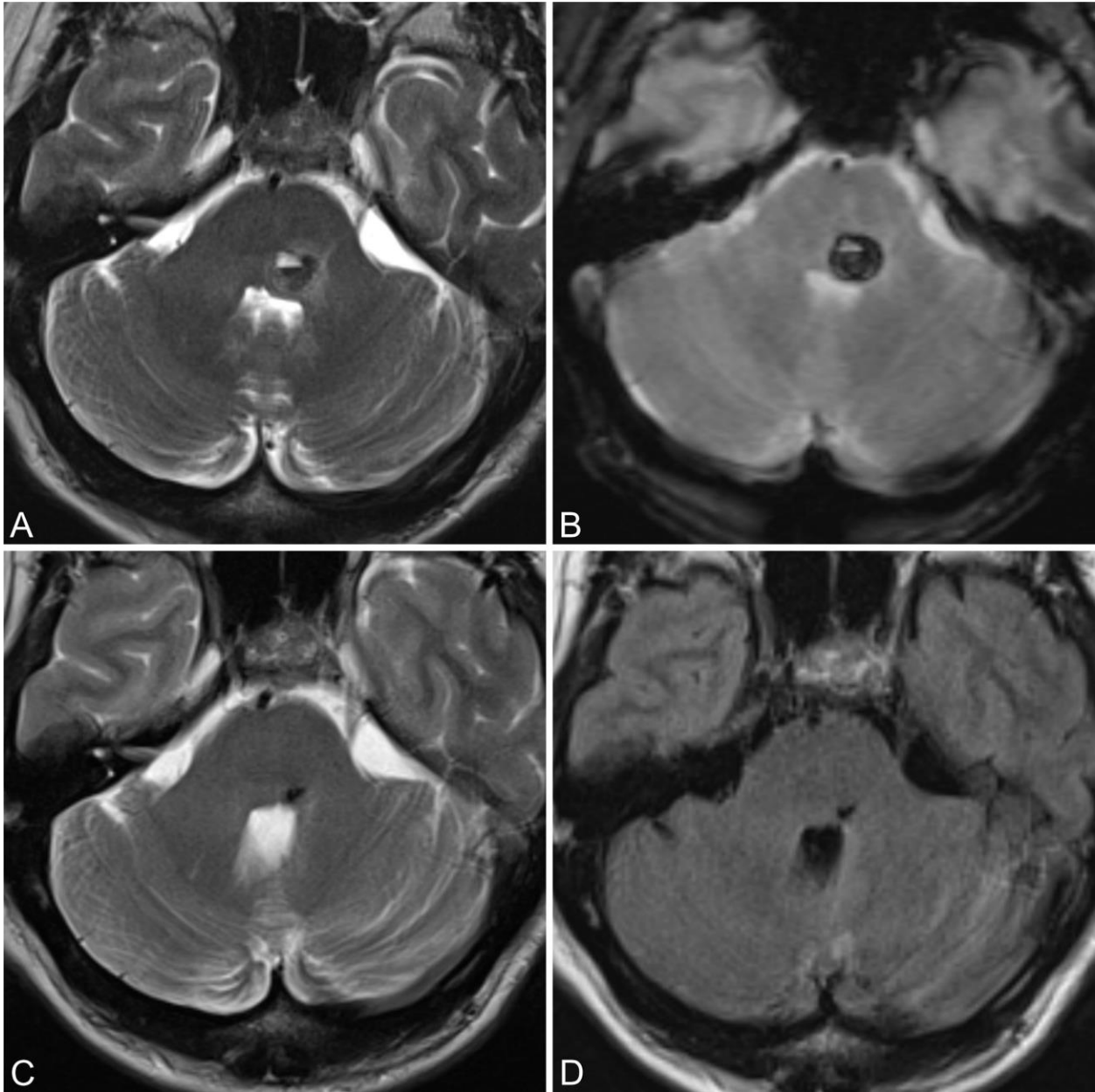
Eine sofortige Verschlechterung um einen oder mehrere Grade des mRS wurde bei 19,5% der Patienten mit eloquenten Kavernomen und 4,5% der Patienten mit nicht eloquenten Kavernomen beobachtet, die der chirurgischen Morbidität entsprachen. Mit anderen Worten, der

neurologische Status bzw. die mRS unmittelbar postoperativ war bei 80,5% in der EG und 95,5% in der NEG unverändert oder besser. Es gab keine Fälle von Mortalität.

Nach einem Jahr erholten sich 44,4% dieser Patienten und kehrten zum Ausgangswert oder besser zurück.

Bei der späten Nachuntersuchung war der Status nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren bei 85,4% der Patienten in der EG unverändert oder besser als der Ausgangswert bei der Präsentation gegenüber 100% der Patienten in der NEG. (Siehe **Abb. 2**)

12 von 63 Fällen (19,0%) mit intrakraniellm CM hatten präoperativ chronisch behindernde Kopfschmerzen. Bei der letzten Nachuntersuchung hatte nur ein Patient (1,6%) anhaltende Kopfschmerz-Episoden.



*Abb. 2 Hirnstamm-CM in den Rückenpons. a, b, c präoperatives axiales T2, axiales Gradientenecho und koronales T1; d, e postoperative axiale T2- und axiale T1-MRT-Bilder. Der Patient zeigte bei der Präsentation ein gemischtes neurologisches Defizit und mRS 2, das bei der Nachuntersuchung besser war, und berichtete über eine insgesamt günstige Lebensqualität.*

**Table 4:** Liste der postoperativen Komplikationen.

	Zahl	Bemerkungen:	Reoperation erforderlich:
FND*	5		
-Parese	4	Neue FND war in 8 Fällen Eine Verschlechterung einer bekannten FND trat in 6 Fällen auf	
-Parästhesie	1		
-Dysphasie	1		
-Kognitive Störung	2		
-Ataxie	3		
-Doppelbilder	1		
-Gesichtsfeldausfall			
Postoperative Blutung #	4		
Medizinisches Problem	1	LAE trat bei einem Patienten mit Hirnstammkavernom auf	
Tiefe	1		
Venenthrombose Lungenembolie			
Wundinfektion	1		1 reoperation
Liquorfistel	2		1 reoperation

*\* Die Summe der postoperativen FND beträgt mehr als 14, da einige Patienten eine gemischte FND hatten*

*# Blutungen, die sich leicht aus dem Resektionsbett erstreckten*

*-FND = fokales neurologisches Defizit; CSF = cerebrospinale Flüssigkeiten; CRE = kavernombedingte Epilepsie; LAE = Lungenarterienembolie.*

## **Nachblutung und Reoperation**

Postoperative Blutungen, definiert als Verlängerung der Blutungen außerhalb des Resektionsgebietes in den postoperativen Bildgebungsstudien, wurden bei 4 Patienten (5,7%) beobachtet. Keine von diesen erforderte eine chirurgische Evakuierung.

Wie in **Tabelle 4** gezeigt, erforderten zwei postoperative Komplikationen eine Reoperation aufgrund einer Liquorfistel und einer postoperativen Wundinfektion.

## **Epilepsie Outcome und AED**

In Bezug auf Patienten mit kavernombedingter Epilepsie gaben 23 von 29 Patienten (79,3%) an, anfallsfrei zu sein oder nur selten behindernde Anfälle zu haben.

Bei der letzten Nachuntersuchung konnten 46,4% der Patienten den AED senken oder abbrechen.

## **Rückkehr zur Arbeit und Patientenzufriedenheit.**

In Beantwortung der Zusatzfrage bei der letzten Nachuntersuchung („Hat die Operation Ihre Erwartungen hinsichtlich des postoperativen Verlaufs der Behandlung erfüllt?“) äußerten 88,8% der Patienten ihre Zufriedenheit mit der Behandlung.

In Bezug auf die Wiedereingliederung oder die Rückkehr zur Grundaktivität konnten 57,1% der Patienten in der EG zur Arbeit zurückkehren, verglichen mit 85,7% der Patienten in der NEG,

einschließlich zweier pensionierter Patienten, die die Hausarbeit wie vor der Operation erledigen konnten.

## **Genetik**

Da eine positive Familienanamnese und mehrere CMs auf die familiäre Form der CM hinweisen, wurde allen Studienteilnehmern, die diese Kriterien erfüllten, eine genetische Beratung angeboten. Drei der acht Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur genetischen Analyse der drei krankheitsassoziierten Gene CCM1 (auch bekannt als KRIT1), CCM2 und CCM3 (auch bekannt als PDCD10). Eine pathogene CCM1-Frameshift-Variante wurde bei einem Probanden identifiziert, und bei den beiden Brüdern wurde eine CCM2-Spleißstellenmutation festgestellt, die gemäß den Richtlinien des American College für Medizinische Genetik und Genomik (ACMG) ebenfalls als pathogen eingestuft wurde.<sup>31</sup>

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), ein langfristiges Ergebnis:**

Die Bewertung der Lebensqualität mit dem SF12-Fragebogen wurde während der letzten Nachuntersuchung (LFU) durchgeführt.

Die Gesamtrate der Befragten des SF12-Fragebogens betrug 44 Fälle (63,8%). Das mittlere Intervall zwischen der Operation und der Umfrage betrug 8,7 Jahre.

Die 8 Domäne der SF12-Fragebögen sowie die Zusammenfassung der physischen (PCS) und psychischen Gesundheitskomponenten (MCS) wurden in der Studiengruppe und der normalen deutschen Bevölkerung (Normen) berechnet.<sup>40</sup> Die Ergebnisse sind in **Tabelle 5** gezeigt und **Abbildung 3** dargestellt.

1) Lebensqualität nach Eloquenz, EG vs. NEG: Die Untergruppenanalyse zeigte nach langer Nachuntersuchung keinen statistischen Unterschied zwischen beiden Untergruppen. Obwohl nicht signifikant, zeigte die EG interessanterweise sogar eine bessere Bewertung der allgemeinen



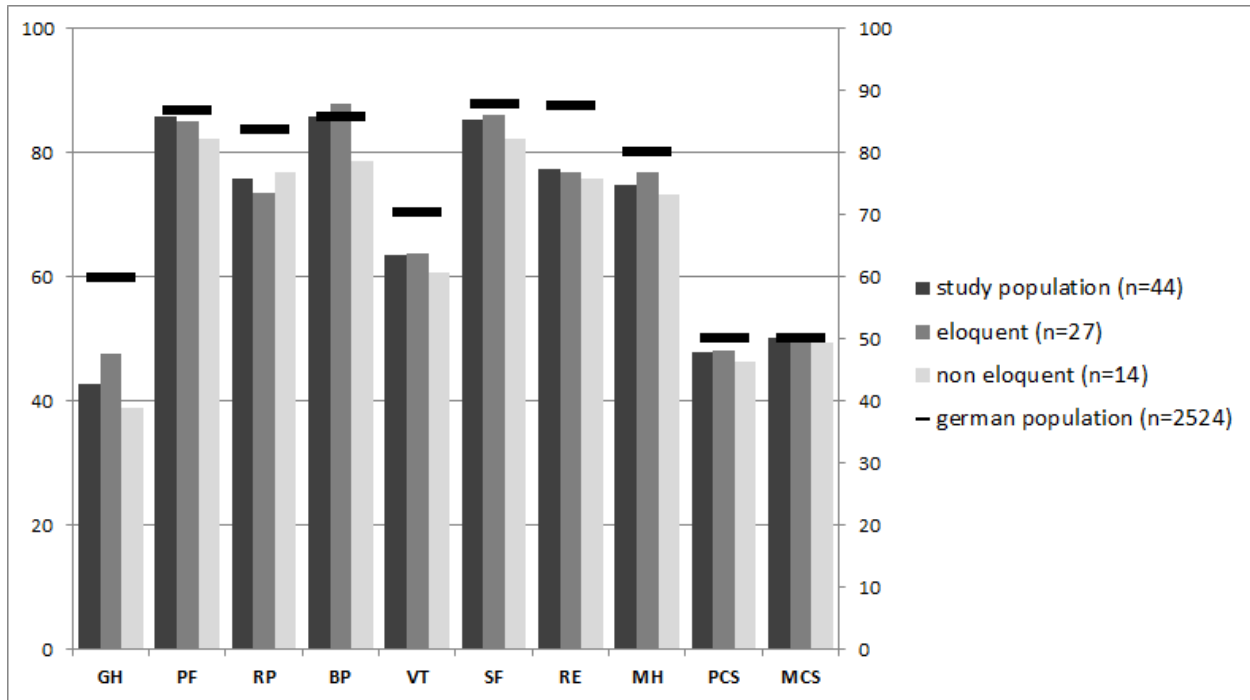
Gesundheit (GH) und der körperlichen Schmerzen (BP) sowie eine leichte Tendenz zu einer besseren Bewertung in allen Domänen mit Ausnahme der physischen Rolle (RP).

2) Vergleich mit der normativen deutschen Bevölkerung (Normen): Der physische und mentale Komponentenwert der gesamten Studienpopulation und der Untergruppen im Vergleich zu Normen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Patienten erzielten hinsichtlich der Bewertung der mentalen Komponenten die gleichen Werte wie die Normen.

**Bei der Analyse der körperlichen Gesundheit** war die allgemeine Gesundheit (GH) in Bezug auf Normen im Vergleich zu Untergruppen hoch signifikant besser ( $p < 0,01$ ).

Die physische Rolle (RP) zeigte auch eine bessere Punktzahl in Normen; dieser Unterschied war signifikant im Vergleich zur EG und der Studienpopulation ( $p < 0,05$ ), jedoch nicht zur NEG.

**Psychische Gesundheit, Analyse:** Die Patienten berichteten Vitalität (VT, Energie) und emotionale Rolle (RE) schlechter als die normative Bevölkerung, wo nur die emotionale Rolle Domain einen hoch signifikanten Unterschied zeigte ( $p < 0,01$ ), wie in **Tabelle 5** dargestellt.



*Abb. 3 Barograph mit den Ergebnissen des SF12-Fragebogens für die Studienpopulation (schwarz), die eloquente Untergruppe (grau), die nicht eloquente Untergruppe (weiß) und die gesunde deutsche Bevölkerung (schwarze Linie)*

*Die 8 Punkte und die 2 globalen Bewertungen des Fragebogens sind die horizontale Linie. Die Skala reicht von 0 bis 100.*

*- BP = körperliche Schmerzen; GH = allgemeine Gesundheitswahrnehmung; MCS = zusammengesetzte Skala für psychische Gesundheit; MH = psychische Gesundheit; PCS = physikalische zusammengesetzte Skala; PF = körperliche Funktion; RE = emotionale Rolle; RP = physische Rolle; SF = soziales Funktionieren; VT = Vitalität.*

**Table 5: Ergebnisse des SF-12-Fragebogens für Studienbevölkerung, Untergruppen und gesunde Bevölkerung (Deutschland)**

	Studie n44 Mean(S D)	Deutsche Bevölker ung n 2524 Mean(SD )	Studie vs Normen	EG n 27 Mean (SD)	NEG n 14 Mean (SD)	EG vs normen	NEG vs normen	EG vs NEG
GH	42.73 (27.05)	59.79 (23.10)	P < 0.0001 T-Test	47.59 (26.36)	38.93 (27.89)	P=0.006 4 T-Test	P=0.000 7 T-Test	NS
PF	85.80 (27.70)	86.76 (24.32)	NS	85.19 (27.09)	82.14 (30.11)	NS	NS	NS
RP	75.85 (27.41)	83.61 (22.55)	P=0.0243 T-Test	73.61 (30.29)	76.79 (23.95)	P=0.022 5 T-Test	NS	NS
BP	85.80 (21.16)	85.66 (23.15)	NS	87.96 (17.50)	78.57 (27.49)	NS	NS	NS
VT	63.64 (22.53)	70.40 (18.56)	P=0.0171 T-Test	63.89 (25.32)	60.71 (18.90)	NS	NS	NS
SF	85.23 (23.08)	87.83 (20.10)	NS	86.11 (21.18)	82.14 (28.47)	NS	NS	NS
RE	77.27 (26.72)	87.51 (20.45)	P= 0.0011 T-Test	76.85 (27.89)	75.89 (27.50)	P=0.007 3 T-Test	P=0.034 4 T-Test	NS
MH	74.72 (16.06)	80.10 (22.73)	NS	76.85 (17.92)	73.21 (11.87)	NS	NS	NS
PCS	47.81 (6.00)	50.00 (10.12)	NS	48.04 (5.97)	46.31 (5.97)	NS	NS	NS
MCS	50.11 (9.12)	49.99 (10.08)	NS	50.69 (9.61)	49.43 (9.12)	NS	NS	NS

- # T Test  $P < 0,05$  signifikant

- ## T Test  $P < 0,01$  hoch signifikant

- BP = körperliche Schmerzen; EG = eloquente Gruppe; GH = allgemeine

Gesundheitswahrnehmung; MCS = zusammengesetzte Skala für psychische Gesundheit; MH = psychische Gesundheit; NEG = nicht eloquente Gruppe; PCS = physikalische zusammengesetzte Skala; PF = körperliche Funktion; RE = emotionale Rolle; RP = physische Rolle; SF = soziales Funktionieren; VT = Vitalität.

## **Diskussion:**

### **Chirurgisches Ergebnis:**

Das eloquente Kavernom ist eine einzigartige Entität, da Patienten mit signifikanten Symptomen, die einst als Hochrisikogruppe für Operationen galten, heutzutage dank der neuesten Technologie eine chirurgische Resektion.

In dieser Studie waren 94,1% der Patienten symptomatisch, 88,4% der Patienten zeigten neue neurologische Symptome. Eine Blutung aus CM bei der Präsentation, wie gemäß Al-Shahi et al. Definiert,<sup>6</sup> wurde bei 48 Patienten (69,5%) beobachtet. Infolgedessen entwickelten 93,7% dieser Patienten ein fokales neurologisches Defizit und 6,3% zeigten radiologische Blutungen ohne erkennbare Symptome der Läsion.

Die kurzfristige Morbidität nach der Operation wurde in 19,5% der Fälle in der EG gegenüber 4,5% in der NEG beobachtet. Nach einem Jahr erholten sich 44,4% und kehrten zum Ausgangswert zurück. Die Ergebnisse der vorgestellten Studie waren gut mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen vergleichbar. In einer kürzlich von Sanmillan et al. durchgeführten Studie, in der das chirurgische Ergebnis von 20 Patienten mit Kavernom an einer eloquenten Stelle untersucht wurde, hatten 50% der Patienten eine vorübergehende Verschlechterung und alle erholten sich nach einem Jahr.<sup>34</sup> Eine größere Studie (n 79) berichtete, dass 97,4% der Patienten nach supratentorieller Kavernomresektion in eloquenten Bereichen bei der letzten Nachuntersuchung einen besseren oder identischen Status hatten.<sup>9</sup> Wostrack et al. (n 41)

berichteten, dass 47% der Patienten ein neues postoperatives Defizit hatten. Bei der Nachuntersuchung erholten sich 80% zumindest auf den präoperativen Status.<sup>41</sup>

Im Allgemeinen haben die Nicht-Hirnstamm-Kavernome, insbesondere die supratentoriellen Kavernome, auch in eloquenten Bereichen ein gutes Ergebnis.

In dieser Studie hatten 94,5% der Patienten (mit Nicht-Hirnstamm-Kavernom) ein besseres oder identisches Ergebnis bei der letzten Nachuntersuchung. Während 62,5% der Hirnstammkavernome bei der letzten Nachuntersuchung ein besseres oder identisches neurologisches Ergebnis hatten. Eine Studie mit einer größeren Stichprobe von Hirnstammkavernomen (n 260) zeigte postoperativ bei 53% der Patienten eine Rate neuer FND und bei 93 Patienten (36%) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten eine dauerhafte Morbidität bei neuen Defiziten.<sup>1</sup> Darüber hinaus waren die Ergebnisse einer großen Metaanalyse auch mit unserer Studie vergleichbar.<sup>13</sup>

Unbehandelt verschlechtern sich die Hirnstammläsionen jedoch aufgrund der hohen Nachblutungsrate schnell (geschätzte 32,2% Patienten / Jahr und können auch bis zu 52,7% Patienten / Jahr erreichen).<sup>37</sup>

Der Grund für diese höhere Nachblutungsrate im Hirnstammbereich ist tatsächlich, dass eine kleine Blutung oder eine minimale Vergrößerung des Kavernoms dramatische Symptome hervorruft und schnell bemerkt wird, während bei nicht eloquenten Läsionen in asymptomatischen Fällen eine Mikroblutung auftreten kann.

Die Kenntnis des Verlaufes des eloquenten Kavernoms und in geringerem Maße des Hirnstammkavernoms rechtfertigt die Entscheidung für eine Operation in diesen hoch eloquenten Bereichen.<sup>22 33</sup>

Die Angst vor den chirurgischen Morbiditäten sollte überdacht werden, wenn wir uns die verlängerte Nachsorge der Patienten ansehen, bei der sich das neurologische Ergebnis größtenteils erholt und das Risiko einer Blutung aus dem Kavernom durch die vollständige Resektion abnimmt oder sogar beseitigt wird.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Obwohl die Operation in einem eloquenten Bereich im Vergleich zu Operationen an einem nicht eloquenten Ort ein höheres Komplikationsrisiko aufweist, zeigte die aus SF12 extrahierte gesundheitsbezogene Lebensqualität keinen Unterschied in Bezug auf die körperliche und geistige Gesundheit zwischen beiden Gruppen (EG und NEG). Interessanterweise berichtete die EG nach längerem Follow-up über bessere Werte in Bezug auf die körperliche und geistige Gesundheit, insbesondere in den Bereichen allgemeine Gesundheit (GH) und körperliche Schmerzen (BP).

Eine Ausnahme ergibt sich, wenn wir die Untergruppen mit den Normen verglichen. Es war nicht überraschend, dass die physikalische Rolle (RP) der EG signifikant niedriger als die Normen war, jedoch nicht in der NEG. Insgesamt schnitt die Studienpopulation bei der Hälfte der Parameter des SF12 im Vergleich zu ihrer normativen Entsprechung gut ab. Sie drückten jedoch eine schlechtere Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit und der emotionalen Rolle ( $p < 0,01$ ) sowie der körperlichen Rolle ( $p < 0,05$ ) aus. Die Probanden erzielten nahezu die gleichen Werte wie die Normen für die Bewertung der mentalen Komponenten.

Nach unserem Kenntnisstand wurde die Lebensqualität von Patienten mit Kavernom nach chirurgischer Behandlung in zwei früheren Studien und einer Fallserie bewertet, darunter zwei Studien nur für Hirnstammkavernome.

Cornelius et al. (2016) verglichen die Lebensqualität zwischen Hirnstamm- und Nicht-Hirnstamm-Kavernomen und stellten fest, dass Patienten mit einer Hirnstammläsion in Bezug auf die Bereiche der körperlichen Gesundheit und der Lebensqualität erwartungsgemäß weitaus schlechter waren. Die Autoren verglichen die Studienergebnisse mit einer Umfrage der deutschen Bevölkerung aus dem Jahr 1998. Frühere Studien zur Lebensqualität von Patienten nach einer Hirnstamm-Kavernom-Operation berichteten über eine günstige Lebensqualität bei Patienten mit einem Ergebnis in Bezug auf die psychische Gesundheit.<sup>10 11 20</sup>

Eine weitere Studie wurde unter Berücksichtigung der Zufriedenheit der Patienten mit Epilepsie im Zusammenhang mit Kavernomen durchgeführt. Die Bewertung erfolgte jedoch durch eine Umfrage per E-Mail. Der Autor verwendete keine standardmäßige gesundheitsbezogene Umfrage.<sup>39</sup>

In keiner der oben genannten Studien wurde jedoch die Lebensqualität der Studienpopulation nach funktionellem Ort der Läsion (Eloquenz) sortiert bewertet. Sie taten stattdessen zwischen Hirnstamm und Nicht-Hirnstamm-Kavernome. Die Nicht-Hirnstamm-Kavernome weisen je nach Eloquenz eine breite Palette von Erscheinungsformen auf, von asymptomatisch bis zu signifikanten Behinderungen. Die Wahrnehmung der Lebensqualität bei Patienten mit körperliche Behinderungen unterscheidet sich bei Patienten mit Oligosymptomatik. Daher suchten wir eine Studie, um die entsprechend verteilte Lebensqualität zu bewerten. Um die Ergebnisse zur Lebensqualität zusammenzufassen, stellten wir fest, dass Patienten mit Kavernomen in eloquenten Regionen nach der Operation im Vergleich zur NEG meist eine nicht minderwertige Lebensqualität hatten.

Im Vergleich zu ihrer normativen Entsprechung schnitt die EG bei der Hälfte der Parameter von SF12 gut ab und berichtete über eine bessere Punktzahl in Bezug auf körperliche Schmerzen. Auf der anderen Seite berichteten sie über eine allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die den Normen unterlegen war und mit begrenzten physischen und emotionalen Rollen zusammenhängt. Die Zusammenfassung der mentalen Komponenten war in dieser Studie in allen Gruppen gleich.

Diese Ergebnisse ähneln früheren Studien zur Lebensqualität nach einer chirurgischen Resektion des Kavernoms. Der einzige Unterschied in dieser Studie besteht in der Domäne der körperlichen Funktionsweise. Unsere Patienten berichteten im Gegensatz zu früheren Studien über eine gute Punktzahl in dieser Domäne. Unsere Erklärung lautet wie folgt: Die vorherigen Studien umfassten die Hirnstammkavernome als Gruppe und verglichen sie mit der normativen Population,<sup>10 11 20</sup> und der Nicht-Hirnstammgruppe.<sup>10,11</sup> Es ist nicht überraschend, dass die Hirnstammgruppe einen schlechteren Wert für die körperliche Funktionsfähigkeit angab. In der vorliegenden Studie konnten die Patienten in der eloquenten Gruppe einen Gesichtsfelddefekt oder eine leichte Hemiparästhesie aufweisen und dennoch eine gute Wahrnehmung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Hirnstammgruppe melden. Dies könnte den beobachteten Unterschied erklären.

Unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien zeigen, dass die mit dem neurologischen Ergebnis einhergehende Lebensqualität ein wesentliches und wirksames Element ist, um die Entscheidung für die Behandlung von ZNS-Kavernomen zu unterstützen, insbesondere wenn sich das Kavernom in einem eloquenten Bereich befand.

Die Beobachtung, wie es diesen Patienten Jahre nach der Operation geht, wird voraussichtlich die Entscheidungsfindung in den künftig auftretenden Fällen verfeinern.

### **Stärke und Begrenzung der Studie**

Eine wesentliche Stärke dieser Studie besteht darin, dass wir bei mehr als der Hälfte der Patienten über einen längeren Zeitraum nach der Operation (mittlere Zeit bis zum Interview 8,7 Jahre) persönliche Interviews für QoL-Messungen durchgeführt haben. Einige frühere Studien führten solche Interviews nur per Post oder Telefon durch.<sup>10 11 39</sup> Darüber hinaus ergab sich die Korrelation zur normalen deutschen Bevölkerung aus derselben Umfrage aus dem Jahr 2018, die mit dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung dieser Studie vergleichbar ist.

Unsere Studie unterliegt jedoch einigen Einschränkungen. Erstens haben wir nur Teilnehmer aus einem einzigen Tertiärzentrum rekrutiert, und die Ergebnisse können möglicherweise nicht auf andere Einrichtungen oder Bevölkerungsgruppen übertragen werden. Zweitens gab es, wie in den zuvor durchgeführten Studien zur Lebensqualität des Kavernoms, keine präoperative Bewertung der Lebensqualität unserer Patienten, um die Verbesserung der Lebensqualität postoperativ aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zu korrelieren. Die präoperative QoL-Bewertung gilt unserer Meinung nach jedoch nur für einen Teil der Patienten in der klinischen Praxis, insbesondere in elektiven Fällen, die eine relativ lange Dauer von Symptomen oder Epilepsie aufweisen und nicht in der akuten Form der Krankheit vorliegen.

Zusammenfassend fügt die vorliegende Studie der Literatur Informationen zur Lebensqualität nach einer Kavernomoperation hinzu, die zur Validierung des Wohlbefindens der Patienten nach einer chirurgischen Behandlung erforderlich sind. Der Vergleich zwischen eloquenten und nicht eloquenten Kavernomen führte nach längerem Follow-up zu interessanten und neuen



Ergebnissen. Die Bewertung der Lebensqualität von ZNS-Kavernomen wurde nur in 3 früheren Veröffentlichungen durchgeführt.<sup>10 11 20</sup>

**Fazit:**

Bei einem späten Follow-up war die chirurgische Morbidität in der NEG vorübergehend und erholte sich größtenteils im EG (85,4% der Patienten). In Bezug auf die Lebensqualität berichteten Patienten nach eloquenter Kavernomresektion in den meisten SF12-Domänen (mit Ausnahme der physischen Rolle) im Vergleich zur NEG über eine nicht minderwertige Lebensqualität. Sie berichteten jedoch über eine allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die den Normen unterlegen war und von den begrenzten physischen und emotionalen Rollen beeinflusst wurde.

**Danksagung:**

keine

**Offenlegung:**

Die Autoren berichten über keinen Interessenkonflikt hinsichtlich der in dieser Studie verwendeten Materialien oder Methoden oder der in diesem Artikel angegebenen Ergebnisse.

## Literaturverzeichnis

1. Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF: Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: a single-center case series of 300 surgically treated patients. **Neurosurgery** **68**:403–14; discussion 414–5, 2011
2. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T: Natural history of intracranial cavernous malformations. **J Neurosurg** **83**:56–59, 1995
3. Akers A, Al-Shahi Salman R, A Awad I, Dahlem K, Flemming K, Hart B, et al: Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. **Neurosurgery** **80**:665–680, 2017
4. Al-Holou WN, O'Lynnner TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Gregory Thompson B, Muraszko KM, et al: Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. **J Neurosurg Pediatr**:198–205, 2012
5. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, Angioma Alliance Scientific Advisory Board: Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. **Stroke** **39**:3222–3230, 2008
6. Al-Shahi Salman R, Salman RA-S, Berg MJ, Morrison L, Awad IA: Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain. **Stroke** **39**:3222–3230, 2008
7. 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
8. Bertalanffy H, Gilsbach JM, -R. Eggert H, Seeger W: Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: Report of 26 cases. **Acta Neurochirurgica** **108**:91–99, 1991  
Available: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01418515>.
9. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT: Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. **Journal of Neurosurgery** **114**:814–827, 2011 Available:

<http://dx.doi.org/10.3171/2010.5.jns091159>.

10. Cornelius JF, Kürten K, Fischer I, Hänggi D, Steiger HJ: Quality of Life After Surgery for Cerebral Cavernoma: Brainstem Versus Nonbrainstem Location. **World Neurosurgery** **95**:315–321, 2016 Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.014>.
11. Dukatz T, Sarnthein J, Sitter H, Bozinov O, Benes L, Sure U, et al: Quality of Life After Brainstem Cavernoma Surgery in 71 Patients. **Neurosurgery** **69**:689–695, 2011 Available: <http://dx.doi.org/10.1227/neu.0b013e31821d31b7>.
12. El-Koussy M, Stepper F, Spreng A, Lukes A, Gralla J, Brekenfeld C, et al: Incidence, clinical presentation and imaging findings of cavernous malformations of the CNS. A twenty-year experience. **Swiss Med Wkly** **141**:w13172, 2011
13. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R: Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. **World Neurosurg** **80**:89–93, 2013
14. Gross BA, Du R: Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis. **J Neurosurg** **126**:1079–1087, 2017
15. Gross BA, Lin N, Du R, Day AL: The natural history of intracranial cavernous malformations. **Neurosurg Focus** **30**:E24, 2011
16. Horne MA, Flemming KD, Su I-C, Stapf C, Jeon JP, Li D, et al: Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet Neurol** **15**:166–173, 2016
17. Jung YJ, Hong SC, Seo DW, Hong SB: Surgical resection of cavernous angiomas located in eloquent areas--clinical research. **Acta Neurochir Suppl** **99**:103–108, 2006
18. Kivelev J, Koskela E, Setälä K, Niemelä M, Hernesniemi J: Long-term visual outcome after microsurgical removal of occipital lobe cavernomas. **J Neurosurg** **117**:295–301, 2012
19. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, Yu G, Berenstein A, Woo H, et al: Natural history of brainstem cavernous malformations. **Neurosurgery** **48**:47–53; discussion 53–4, 2001
20. Lashkarivand A, Ringstad G, Eide PK: Surgery for Brainstem Cavernous Malformations: Association between Preoperative Grade and Postoperative Quality of Life. **Oper Neurosurg (Hagerstown)**:2019 Available: <http://dx.doi.org/10.1093/ons/opz337>.
21. Li D, Wu Z-Y, Liu P-P, Ma J-P, Huo X-L, Wang L, et al: Natural history of

brainstem cavernous malformations: prospective hemorrhage rate and adverse factors in a consecutive prospective cohort. **J Neurosurg**:1–12, 2020

22. Mathiesen T, Edner G, Kihlström L: Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. **J Neurosurg** **99**:31–37, 2003

23. Meng G, Bai C, Yu T, Wu Z, Liu X, Zhang J, et al: The association between cerebral developmental venous anomaly and concomitant cavernous malformation: an observational study using magnetic resonance imaging. **BMC Neurol** **14**:50, 2014

24. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee Y-C, Tsushima Y, et al: Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. **BMJ** **339**:b3016, 2009

25. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, et al: Management of Cerebral Cavernous Malformations: From Diagnosis to Treatment. **The Scientific World Journal** **2015**:2015 Available: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/808314/>. Accessed 11 February 2018

26. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J: [131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies]. **Neurochirurgie** **35**:82–3, 128–31, 1989

27. Pinsker M, Nabavi A, Mehdorn H: Neuronavigation and Resection of Lesions Located in Eloquent Brain Areas under Local Anesthesia and Neuropsychological-Neurophysiological Monitoring. **min - Minimally Invasive Neurosurgery** **50**:281–284, 2007 Available: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985825>.

28. Poorthuis MHF, Klijn CJM, Algra A, Rinkel GJE, Al-Shahi Salman R: Treatment of cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-regression analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **85**:1319–1323, 2014

29. Quinn T, Dawson J, Walters M: Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. **Scott Med J** **53**:44–47, 2008

30. Raychaudhuri R, Huntington Batjer H, Awad IA: Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects. **Surg Neurol** **63**:319–328, 2005

31. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular

Pathology. **Genet Med** 17:405, 2015

32. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al: Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management-Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia** 54:2025–2035, 2013
33. Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matthies C: Surgical management of brainstem cavernomas. **J Neurosurg** 95:825–832, 2001
34. Sanmillan JL, Lopez-Ojeda P, Fernández-Conejero I, Fernández-Coello A, Plans G, Ali-Ciurana Y, et al: Treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas: experience after 10 years of patient-tailored surgical protocol. **Acta Neurochir** 160:1963–1974, 2018
35. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 65:476–483, 1986
36. Sun G-C, Chen X-L, Zhao Y, Wang F, Song Z-J, Wang Y-B, et al: Intraoperative MRI with integrated functional neuronavigation-guided resection of supratentorial cavernous malformations in eloquent brain areas. **Journal of Clinical Neuroscience** 18:1350–1354, 2011 Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.01.025>.
37. Taslimi S, Modabbernia A, Amin-Hanjani S, Barker FG 2nd, Macdonald RL: Natural history of cavernous malformation: Systematic review and meta-analysis of 25 studies. **Neurology** 86:1984–1991, 2016
38. Turner-Bowker D, Hogue SJ: Short Form 12 Health Survey (SF-12), in **Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research**. 2014, pp 5954–5957
39. Van Gompel JJ, Marsh WR, Meyer FB, Worrell GA: Patient-assessed satisfaction and outcome after microsurgical resection of cavernomas causing epilepsy. **Neurosurg Focus** 29:E16, 2010
40. Wirtz MA, Morfeld M, Glaesmer H, Brähler E: Normierung des SF-12 Version 2.0 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer deutschen bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. **Diagnostica** 64:215–226, 2018
41. Wostrack M, Shiban E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang Y-M, et al: Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. **Acta Neurochir** 154:1419–1430, 2012

42. 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
43. Zanello M, Wager M, Corns R, Capelle L, Mandonnet E, Fontaine D, et al: Resection of cavernous angioma located in eloquent areas using functional cortical and subcortical mapping under awake conditions. Outcomes in a 50-case multicentre series. **Neurochirurgie** **63**:219–226, 2017 Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.08.008>.

## **Eidesstattliche Erklärung**

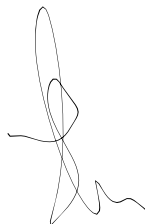
Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum 19.04.2021

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a trailing line.