

Neuropathische Schmerzen nach operativer Versorgung benigner intraduraler Entitäten

Annika Nehiba

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Maria Wostrack
2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 13.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Klinik für Neurochirurgie, Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer

Neuropathische Schmerzen nach operativer Versorgung benigner intraduraler Entitäten

Dissertation

Annika Nehiba
aus München

2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 <i>Neuropathische Schmerzen – Hintergrund</i>	7
1.1.1 Pathophysiologie	7
1.1.2 Einfluss von NPS auf die Lebensqualität	8
1.1.3 Ökonomie und Kosten von NPS	9
1.1 <i>Intradurale Entitäten – Hintergrund</i>	10
1.1.1 Intradurale Tumore	10
1.1.2 Sonstige Pathologien	12
1.2 <i>Diagnostik</i>	13
1.2.1 Neoplasien	13
1.2.2 Neuropathische Schmerzen	17
1.3 <i>Therapie</i>	20
1.3.1 Neoplasien	21
1.3.2 Neuropathische Schmerzen	24
1.4 <i>Fallbeispiele</i>	28
1.4.1 Ependyom	28
1.4.2 Schwannom	30
1.4.3 Meningeom	33
1.5 <i>Fragestellung</i>	36
2. Material und Methoden	37
2.1 <i>Patientendaten</i>	37
2.1.1 Präoperative Daten	37
2.1.2 Intraoperativer Verlauf	38
2.1.3 Postoperative Daten	38
2.1.4 Langzeitergebnisse	38
2.2 <i>Skalen und Systeme</i>	39
2.2.1 Karnofsky-Performance-Status-Scale	39
2.3 <i>Statistische Methoden</i>	39
3. Ergebnisse	41
3.1 <i>Patientenpopulation</i>	41
3.2 <i>Chirurgische Daten</i>	42
3.3 <i>Neuropathische Schmerzen</i>	44
4. Diskussion	46
4.1 <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	46
4.2 <i>Methodische Herausforderungen und Einschränkungen</i>	47
4.2 <i>Vergleich der Ergebnisse</i>	47
4.3 <i>Behandlungsaussichten</i>	50
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Danksagung	60
8. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Übersicht der häufigsten primären intraduralen Tumore [19, 20]</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 2: System zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit von NPS [35].....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 3: Unterschiedliche Zugangswege zur Wirbelsäule nach aufsteigender Zugangsgröße.....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 4: Auszug aus den pharmakologischen Therapieempfehlungen der NeuPSIG [68].....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 5: MRT-Bild eines Filum terminale Ependymoms WHO-Grad I.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 6: MRT-Bild eines WHO-Grad I Schwannoms des BWK 7-10</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 7: MRT-Bild eines Meningeoms Höhe HWK 2-3.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 8: Flussdiagramm zur Fallauswahl.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 9: Aufschlüsselung der Tumorentitäten</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 10: Aufschlüsselung der Zugangsarten</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 11: Auswahl einiger analysierter Risikofaktoren.....</i>	<i>45</i>

Gender-Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Einige Abschnitte dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht in: “Neuropathic pain after spinal intradural benign tumor surgery: an underestimated complication?” Neurosurg Rev. 2022 Aug;45(4):2681-2687. Butenschoen VM, Nehiba A, Meyer B [1]

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ANOVA	Analysis of Variance
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomographie
DLPFC-rTMS	rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex
DN4	Douleur Neuropathique en 4 Questions
ED	Extradural
EM	Extramedullär
EMG	Elektromyographie
HRQoL	Health Related Quality of Life
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
Hz	Hertz
ID	Intradural
IM	Intramedullär
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
IQA	Interquartilabstand
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms
LOH	Length of Hospital Stay
LQ	Lebensqualität
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M1-rTMS	rTMS des primären Motorkortex
MCS	Motorkortexstimulation
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NF	Neurofibromatose
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPS	Neuropathische Schmerzen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NZS	Nozizeptive Schmerzen
OP	Operation
OR	Odds Ratio
rTMS	Repetitive transkranielle magnetische Stimulation
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SSNRIs	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer

STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
SW	Spannweite
SWK	Sakralwirbelkörper
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
THS	Tiefe Hirnstimulation
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Neuropathische Schmerzen – Hintergrund

Nach Vorschlag der International Association of the Study of Pain kann man Schmerzen grob in zwei Kategorien einteilen: Neuropathische und nozizeptive Schmerzen (NPS/NZS).

Trotz ihrer Unterschiede in Pathophysiologie und Symptomatik lassen sich die beiden Formen zum Teil nur schwer voneinander unterscheiden.

1.1.2 Pathophysiologie

NZS sind die bekannteren der beiden Schmerzarten. Hierunter wird der „klassische“ Schmerz verstanden, welcher auf einer Reizung peripherer Nerven beruht. Er dient dem Körper als Warnsignal vor äußeren oder inneren Schäden. Über unterschiedliche Nozizeptoren im Gewebe wird die Gefahr erfasst und über schnell leitende nicht-myelinisierte C-Fasern und dünn-myelinisierte A δ -Fasern an den Thalamus, somatosensorischen Kortex und das limbische System weitergeleitet. Durch einen adäquaten Reiz kommt es zu einer physiologischen Antwort des Körpers. Ein chronischer oder länger anhaltender Schmerz entsteht nur bei Fortbestehen des schädlichen Stimulus.

Bei NPS handelt es sich nicht länger um physiologische Schmerzprozesse, da sie keine Warnfunktion mehr innehaben. Entstehend durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems kommt es zum Teil auch ohne adäquaten Reiz zur Symptomatik. Die Pathophysiologie hinter diesem Phänomen ist vielseitig und noch nicht abschließend geklärt, sie beinhaltet zahlreiche Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem. Entsprechend der Lokalisation können periphere und zentrale NPS unterschieden werden. Einige der pathophysiologischen Ursachen umfassen eine Störung der Inhibition sowie strukturelle und neurodegenerative Veränderungen. Im Rahmen aller Schmerzformen werden Nozizeptoren von Entzündungsmediatoren (z. B. Zytokinen) erregt. [2] Bei NPS kommt es nach einer Nervenschädigung zur Ausschüttung dieser durch periphere Immunzellen sowie Mikroglia des Rückenmarks. Durch diese Entzündungsmediatoren wird zudem die Produktion und der Membraneinbau spannungsabhängiger Ionenkanäle erhöht, was wiederum den Schwellenwert zur Auslösung eines Aktionspotentials verringert und somit zur erhöhten Erregbarkeit der Membran führt. [3] Diese periphere Sensibilisierung kann für thermische, chemische und mechanische Reize beobachtet werden. Durch eine

erhöhte Sensibilität von Thermorezeptoren kann zum Beispiel eine erhöhte Körpertemperatur ausreichen um diese zu erregen und eine schmerzhaft Sensation auszulösen. [4] Auch zentral kommt es zur Sensibilisierung durch eine Veränderung der synaptischen Plastizität. Durch eine anhaltende Stimulation der verletzten Neurone wird das Schwellenpotential herabgesetzt und die Reaktivität erhöht. [3] Dieses Phänomen konnte auch in der Amygdala, dem Gyrus cingulare anterior und dem präfrontalen Kortex beobachtet werden. [5, 6] Daraus folgen Veränderungen emotionaler Aspekte der Schmerzwahrnehmung durch die langfristige kognitive Umwandlungen unter anderem zu konditionierter Angst führen können. [3]

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Erzeugung von ektopischen Aktionspotentialen innerhalb des nozizeptiven Systems außerhalb der eigentlichen Nozizeptoren wodurch spontan Schmerzen entstehen. Nicht nur an der verletzten Stelle des Neurons sondern auch im Soma der Spinalganglien des Hinterhorns sowie in den benachbarten intakten Afferenzen können solche ektopischen Impulse entstehen. [7, 8]

1.1.3 Einfluss von NPS auf die Lebensqualität

NPS haben vor allem als Form chronischer Schmerzen einen starken Einfluss auf die generelle Lebensqualität (LQ) der betroffenen Patienten sowie deren allgemeine Gesundheit. Um die Einschränkungen der LQ mess-, und somit vergleichbar zu machen werden zumeist unterschiedliche Bereiche der Health Related Quality of Life (HRQoL) gemessen. Hierzu gehören unter anderem die physische und emotionale Funktionsfähigkeit, Schlaf, sowie die Möglichkeit seine sozialen Rollen auszuführen. Eine Verschlechterung in all diesen Bereichen konnte im Rahmen mehrerer Studien nachgewiesen werden. [9-12] Zwar variierte die Stärke des Einflusses je nach verwendetem HRQoL-Maßstab, signifikante Einflüsse konnten jedoch durchweg aufgezeigt werden. Dabei zeigte die soziale Einbindung sich am wenigsten eingeschränkt. [13]

Eine französische Studie verglich NPS Patienten mit schmerzfreien und NZS Patienten. Es zeigte sich bei den NPS Probanden eine signifikant schlechtere LQ, sie schliefen schlechter und hatten eine höhere Rate an Depressionen und Angststörungen. Zudem wurden mehr Arztbesuche verzeichnet. Es fiel auf, dass diese Problematik unabhängig von Dauer und Stärke der Schmerzen war. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass evtl. die

Missempfindungen, die NPS kennzeichnen, als zum Teil sehr unangenehme Sensation, die Ursache für diese Beobachtungen sein könnten. [9]

Smith et. al. konnte die Feststellung, dass NPS sich gravierender als NZS auf das Leben der Betroffenen auswirken ebenso nachweisen. Bei Patienten mit NPS lassen sich signifikant größere Einschränkungen der Gesundheit und der allgemeinen Funktionsfähigkeit nachweisen, als bei NZS bei selber Intensität der Schmerzen. NPS haben einen ähnlich großen Einfluss auf das Leben der Patienten wie eine Koronare Herzkrankheit, ein frischer Myokardinfarkt oder ein schlecht eingestellter Diabetes. [10]

1.1.4 Ökonomie und Kosten von NPS

Jede Krankheit wird nicht nur an ihrem Einfluss auf das Leben des Patienten bemessen, sondern auch an ihren wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen auf die Gesellschaft. Auch NPS verursachen nicht nur finanzielle Folgen durch die entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem, zudem verringert sich auch die Arbeitskraft der erkrankten Person. Die wirtschaftlichen Verluste von NPS sind zum Teil schwer abzuschätzen, da berücksichtigt werden muss, dass die Erkrankung mit zahlreichen Komorbiditäten einhergeht. NPS sind unter anderem assoziiert mit Rückenschmerzen, Depressionen, Diabetes mellitus und Arthritis. [14, 15] Die entstehenden Ausgaben stehen somit nicht nur in Zusammenhang mit NPS. Außerdem leiden viele der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits an anderen Erkrankungen. [16]

Es konnten bei NPS Patienten dreimal höhere Kosten für das Gesundheitssystem als bei Patienten ohne NPS festgestellt werden. [15] Eine weitere Studie errechnete durchschnittliche medizinische Ausgaben von 363€ pro Monat bei Betroffenen. 45% der Aufwendungen wurden auf Hospitalisierungen zurückgeführt, 29% auf die medikamentöse Therapie. [17]

Eine europäische Umfrage ergab, dass 76% der Patienten mindestens zweimal im letzten Monat einen Arzt aufgesucht hatten. 19% gaben eine drei- oder mehrmaligen Arztbesuch an und 49% stellten sich einem Schmerzmediziner vor. Auch die Arbeitskraft wurde evaluiert: 43% gaben eine Unterbrechung ihres Beschäftigungsverhältnisses an. Durchschnittlich fehlten die Befragten 5,5 Arbeitstage im vorhergegangenen Monat. 80% beurteilten ihre Produktivität bei der Arbeit als reduziert und 17% erlangten einen Behinderungsgrad durch ihre Schmerzerkrankung. [18]

1.1 Intradurale Entitäten – Hintergrund

Von allen Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) sind 15% intraspinal lokalisiert. [19] Nach ihrem Bezug zur Dura mater teilt man diese in intradurale (ID) und extradurale (ED) Tumore ein. Intradurale Läsionen unterscheiden sich in intramedulläre (IM) und extramedulläre (EM) Tumore.

Intradurale Tumore	intramedullär 20-30%	Gliome 80 %	Ependymome 60-70%
	extramedullär 70-80%	Hämangioblastome 2-8%	Astrozytome 30-40%
		Sonstige	
		Periphere Nervenscheidentumore 50%	
		Meningeome 50 %	

Abbildung 1: Übersicht der häufigsten primären intraduralen Tumore [20, 21]

1.1.1 Intradurale Tumore

ID-Tumore machen etwa 40-45% der intraspinalen Tumore aus [20]. Sie lassen sich weiter unterteilen in extramedulläre (IDEM) und intramedulläre (IDIM) Pathologien.

Intramedulläre Tumore

IDIM Tumore machen 20% bis 30% aller primär spinalen Tumore aus [20, 22]. Davon sind in 80% der Fälle Gliome zu finden, welche sich wiederum in Ependymome (60-70%) und Astrozytome (30-40%) einteilen lassen. Es folgen die Hämangioblastome mit einem Anteil von 3-8% an allen IDIM Tumoren. An vierter Stelle der Häufigkeiten stehen Metastasen mit circa 2%. Der Primarius dieser liegt in 40-60% der Fälle in der Lunge, in 14% in der Brust. Es folgen die Lipome, die 1% aller IDIM Tumore ausmachen. [20, 21] Zudem gibt es weitere

seltene Fälle, von denen allerdings nur vereinzelt in der Literatur berichtet wird. Auch spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Ausbildung der genannten Tumore. Vor allem Neurofibromatose (NF) Typ I und II sowie das Von-Hippel-Lindau Syndrom sind mit IDIM Tumoren assoziiert. Bei der Neurofibromatose handelt es sich um eine genetische Erkrankung im Rahmen derer es zu multiplen Tumoren kommt. Auch das Von-Hippel-Lindau Syndrom beschreibt eine neurokutane Erkrankung bei der es genetisch bedingt zu multiplen Tumoren in unterschiedlichsten Organen kommt.

Astrozytome lassen sich zumeist in der Halswirbelsäule (HWS) finden. Durch ihr ausdehnendes Wachstum erstrecken sich Astrozytome häufig über mehrere Segmente, im Durchschnitt über fünf bis sechs Wirbelkörperhöhen. [23] In fast 20% der Fälle lässt sich eine Syrinx im Zusammenhang mit dem Tumor finden. [24] Epidemiologisch gesehen betreffen Astrozytome mehr Männer als Frauen. Selten findet man diese Tumorentität bei über 60-jährigen Patienten. Zudem zeigt sich eine Assoziation zur NF Typ I.

Ependymome sind eher weich und von einer Kapsel eingehüllt, sowie rötlich-grau oder gelb in der Farbe. Sie sind nur moderat vaskularisiert, wachsen meist langsam und sind benigne. Vor allem cervical beziehungsweise cervikothorakal lässt sich diese Tumorentität finden. [25, 26] Häufiger als bei Astrozytomen besteht eine Syrinx (in 65% der Fälle). [24] Ependymome ziehen sich ähnlich wie die Astrozytome meist über mehrere Segmente, jedoch nur über drei bis vier Wirbelkörperhöhen. [23] Im Gegensatz zu den Astrozytomen treten Ependymome bei männlichen sowie weiblichen Patienten gleich häufig auf. Zudem lässt sich eine Assoziation zwischen Ependymomen und Patienten mit NF Typ II nachweisen.

Hämangioblastome sind meist kleine, benigne und stark vaskularisierte Tumore. Sie bilden sich häufig im posterioren Anteil des Spinalkanals und erstrecken sich selten über mehr als ein bis zwei Wirbelsegmente. [27] Diese Art von Tumor tritt in jedem Lebensalter auf, meist allerdings im Alter von 30 bis 40 und zudem vermehrt in männlichen sowie an Von-Hippel-Lindau erkrankten Patienten. [27] Hämangioblastome haben eine sehr gute Prognose bei kompletter Resektion. Da die Tumore häufig auch ein Leben lang asymptomatisch bleiben, wird ein Teil erst bei der Durchführung einer Autopsie entdeckt.

Extramedulläre Tumore

IDEM Tumore machen 80% der spinalen Tumore in Erwachsenen aus. Bei diesen IDEM Tumoren handelt es sich in circa der Hälfte der Fälle um periphere Nervenscheidentumore (v. a. Schwannome), die andere Hälfte der Läsionen erweisen sich meist als Meningeome. Seltener findet man Paragangiome, Metastasen, Lipome, Sarkome oder vaskuläre Tumore. [21, 28]

Schwannome (auch Neurinome) entstammen den Schwann-Zellen der Neurone. Sie sind in der Regel benigne, langsam wachsende Tumore. Die Prävalenz liegt bei Männern und Frauen etwa gleich hoch. Die meisten Krankheitsfälle lassen sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr finden. [29] Schwannome treten gehäuft zervikal sowie lumbal auf und lassen sich meist vollständig resezieren. Postoperativ findet sich in der Regel eine klinische Verbesserung, mit Einschränkungen bezüglich eher seltener maligner Formen oder bei begleitender Neurofibromatose. [30]. Eine Sonderform der Schwannome stellen die von intradural nach extradural wachsenden Tumore, die sogenannten „Sanduhrneurinome“ dar.

Meningeome sind zumeist benigne, langsam wachsende Tumore und werden häufig aufgrund ihrer Symptomlosigkeit als Zufallsbefund entdeckt. Die von den Deckzellen der Arachnoidea ausgehenden Raumforderungen liegen in 90% der Fälle intradural und zu 80% thorakal. Meist handelt es sich um einzelne Läsionen. [28] Falls mehrere Meningeome vorliegen, lässt sich häufig ein Bezug zu einer NF Typ II herstellen.

1.1.2 Sonstige Pathologien

Neben den im Vorherigen beschriebenen tumorösen Ursachen für Raumforderungen lassen sich noch weitere zugrundeliegende Pathologien finden. Diese hier als sonstige Pathologien zusammengefassten Krankheitsbilder können ebenso nach ihrer Lage in extra- und intradural unterschieden werden. Analog zu den verschiedenen Tumorentitäten sollen primär die intraduralen Pathologien im Mittelpunkt stehen: Es lassen sich vor allem intradurale Zysten, Kavernome und sonstige arteriovenöse Malformationen finden.

Bei *Kavernomen* handelt es sich um arteriovenöse Malformationen in Form von erweiterten Gefäßräumen, welche durch bindegewebige Septen voneinander getrennt sind. Ätiologisch

lassen sich zum Teil genetische Formen nachweisen. Am häufigsten äußert sich die Erkrankung in Blutungen oder fokalen neurologischen Defiziten, wobei die Blutung eine gefürchtete Komplikation darstellt. [31] Das diagnostische Mittel der Wahl ist die MRT-Bildgebung.

Intradurale Zysten können von verschiedener Art und Herkunft sein. Im Folgenden werden drei typischen Formen beschrieben: die Arachnoidal-, Synovial-, und Tarlov Zysten.

Arachnoidalzysten sind meist angeborene, in der Regel asymptomatische, flüssigkeitsgefüllte Zysten mit bisher ungeklärter Ätiologie und können auch extradural auftreten. Es gibt jedoch einen Zusammenhang mit spinalen Deformitäten bei Erwachsenen. [32] Nur sehr selten werden Arachnoidalzysten symptomatisch und somit behandlungsbedürftig, indem sie Druck auf das Rückenmark ausüben. In diesen Fällen kommt es zu verschiedenen Symptomen wie Paresen oder Sensibilitätsstörungen und Schmerzen. [33] Zur Diagnosestellung sind sowohl das klinische Bild sowie bildgebende Verfahren in Form eines MRT oder CT relevant.

1.2 Diagnostik

1.2.1 Neoplasien

Krankheitsbild (Symptomatik)

Intradurale Läsionen äußern sich meist in einer sehr unspezifischen Symptomatik. Erste Symptome bei Erwachsenen sind häufig Schmerzen, die vor allem im Liegen beziehungsweise nachts auftreten. Am häufigsten zeigen sich Rückenschmerzen, radikuläre Symptome sowie langsam fortschreitende neurologische Defizite (Schwächegefühl, Parästhesien, Gangunsicherheit /-ataxie, Impotenz, Blasenfunktionsstörungen). [28]

Seltener sieht man ein Brown-Séquard Syndrom oder Pyramidenbahn-Zeichen in Form von Kloni, Hyperreflexien oder einem positiven Babinski Reflex. Vor allem bei pädiatrischen Patienten stehen ID Tumore häufig im Zusammenhang mit skelettalen Deformitäten wie einer Kyphoskoliose oder Spondylolisthese. All diese Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch für ID Neoplasien. [28]

Bildgebend Diagnostik

Aufgrund der in 1.1.2 aufgezeigten unspezifischen Symptomatik kann sich die Diagnosestellung der spinalen Raumforderungen als Herausforderung erweisen. Oft werden ID Neoplasien erst spät diagnostiziert. Hauptsächlich basiert die Diagnose auf der Lokalisation des Tumors. Zusätzlich dazu werden Klinik, Alter und Geschlecht des Patienten einbezogen. [28]

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist essenziell für die Sicherung der Diagnose. Hochauflösende axiale und sagittale Bilder nach Gadolinium Injektion sind Goldstandard. Einzig die MRT kann aufgrund ihrer Auflösung den Tumor ausreichend genau in seinem Bezug zu Myelon und Dura mater darstellen. Seit Einführung der MRT ist die Anzahl an diagnostizierten ID Tumoren und somit auch die Inzidenz dieser gestiegen. [19]

Falls Kontraindikationen für eine MRT bestehen (z. B. Metall-Implantate oder nicht MRT-fähiger Schrittmacher) sollte eine computertomographische (CT) Myelographie durchgeführt werden. [28]

Zudem lassen sich anhand des MRTs die verschiedenen Tumorentitäten unterscheiden. Zwar muss für die endgültige Bestätigung der Diagnose meist ein histologischer Befund vorliegen, dennoch ist die Tumorentität entscheidend für die weitere Therapieplanung und für die Diagnosestellung entsprechend von großer Wichtigkeit.

Es empfiehlt sich, sowohl eine sagittale als auch eine axiale Bildgebung vorzunehmen. Es sollte eine T1 und T2 Sequenz sowie Kontrastmitteldarstellung erfolgen. Intramedulläre Läsionen, Knochenmark und Ödeme lassen sich zudem in der STIR (Short-Tau-Inversion-Recovery)-Sequenz gut darstellen. [28]

Typischerweise zeigen sich *Astrozytome* in T1 hypo-, oder isointens sowie in T2 hyperintens. Sie liegen meist dezentral und präsentieren sich diffus mit zystischen Anteilen. [28]

Ependymome liegen häufig zentral intramedullär und lassen sich in T1 als hypo- bis isointens, sowie in T2 als hyperintens erkennen. Sie sind zumeist kontrastmittelauffin mit häufig

inhomogener Kontrastmittel-Aufnahme. Typisch ist eine Syrinx, vor allem zervikal. Blutungen und Zysten zeigen sich öfter, während Kalzifizierungen eher selten sind. [28]

Bei *Hämangioblastomen* können zwischen größeren und kleineren Tumoren Unterschiede in der MRT-Bildgebung beobachtet werden. Kleinere Tumore zeigen sich eher isointens in T1 und hyperintens in T2 mit gleichmäßiger Kontrastmittel-Aufnahme, während größere Tumore in T1 iso- bis hypointens sind und sich sowohl in T2 als auch in der Kontrastmittel-Darstellung diffuser zeigen. In der Regel sind für Hämangioblastome aller Größen jedoch hämorrhagische Noduli sowie ein flow void (Signalauslöschung durch Bewegung von Flüssigkeiten, in diesem Fall Blut) typisch. Dies führt zu einem sehr inhomogenen Aussehen des Tumors. [28]

Schwannome sind zumeist an der Hinterwurzel sowie häufig lumbal zu finden. Durch das Tumorwachstum kann es zur Verdrängung des Rückenmarks (bzw. Conus medullaris) zur kontralateralen Seite kommen. In T1 stellt sich das Schwannom isointens und in T2 hyperintens dar. Eher untypisch sind hier Kalzifikationen und Blutungen. [28]

Meningeome sind meist gut abgrenzbar und solide. Häufig haften sie an der Dura an. In T1 zeigen sie sich hypointens und in T2 leicht hyperintens. In manchen Fällen lässt sich hier eine Kalzifizierung des Tumors zeigen. Sie nehmen in der T1 Kontrastmittel-Sequenz dieses homogen auf und sind durch ein „dural tail“ gekennzeichnet [28].

Elektrophysiologische Diagnostik

Die *Elektromyographie* (EMG) dient der Messung der elektrischen Muskelaktivität durch die Ableitung von Spannungsdifferenzen. So lässt sich die Funktionsfähigkeit der Muskulatur sogar bei asymptomatischen Schädigungen bestimmen. Die Durchführung einer EMG erfolgt vor allem zur Differenzierung von myopathischen und neuropathischen Nervenschädigungen. Zudem wird sie eingesetzt, um den Verlauf einer Schädigung zu verfolgen, das Alter der Läsion zu bestimmen sowie die Lage dieser zu lokalisieren (Nerv, Nervenwurzel oder Systemerkrankung). Die Bestimmung kann sowohl über oberflächliche Elektroden als auch über Nadelelektroden, welche in den Muskel eingebracht werden, erfolgen. Dies hat den Vorteil, dass einzelne Muskelfasern differenzierbar sind. Anschließend

erfolgt die Messung in Ruhe sowie bei unterschiedlich starker, willkürlicher Kontraktion des entsprechenden Muskels.

Bei der *Nervenleitgeschwindigkeit* (NLG) handelt es sich um eine Funktionstestung des peripheren Nervensystems. Neben der Messung der Leitgeschwindigkeit lassen sich zudem allgemeine (z. B. eine Polyneuropathie) von lokalisierten Schädigungen (z. B. Verletzungen, Nervenkompressionssyndrome) differenzieren. Ort, Ausmaß und Art der Nervenschädigung lassen so die differenzierte Therapieplanung und die Einschätzung der Dringlichkeit der weiteren Therapie zu. Im Gegensatz zur EMG werden ausschließlich Oberfläche-Elektroden angewendet.

Die Messung evozierter Potentiale erfolgt für die Funktionsbeurteilung längerer beziehungsweise funktionell zusammenhängender Nervenbahnen. Die *Motorische evozierte[n] Potentiale* (MEP) beurteilen das zentrale motorische Nervensystem sowie die Funktion des corticospinalen Trakts. Bei Verdacht auf eine Schädigung des Motokortex oder der Motoneurone, einer Demyelinisierung oder axonalen Schädigung kann die Ableitung von MEPs sinnvoll sein. Der motorische Kortex wird transkraniell mittels magnetischer Entladungen erregt. Die Zeitdifferenz zwischen Stimulation und motorischer Reaktion, sowie eine eventuelle Amplitudenabnahme können Hinweise auf eine eventuell vorliegende Pathologie geben.

Somatosensibel Evozierte Potentiale (SSEP) gehören ebenso wie die MEPs zu den evozierten Potentialen. Bei den SSEPs werden jedoch dem Namen entsprechend sensible Nerven (meist an Armen oder Beinen, z. B. der N. medianus und N. tibialis) getestet. Es erfolgt die oberflächliche elektrische Reizung der Nerven. Die Ableitung der so entstehenden Potentiale wird an mehreren Stellen vorgenommen: auf der Höhe des Eintritts des Nerven in das Rückenmark (spinales Potential) sowie des entsprechenden Hirnareals (kortikales Potential) und eventuell im Verlauf des Nerven. Es kann nun über die angebrachten oberflächlichen Elektroden der Ort der eventuellen Leitungsverzögerung bestimmt werden (peripher oder zentral). Auch das SSEP wird bei Verdacht auf Demyelinisierung oder axonale Schädigung eingesetzt.

1.2.2 Neuropathische Schmerzen

Zur Diagnostik von NPS wird primär die vom Patienten beschriebene Symptomatik herangezogen. Da diese jedoch sehr variabel sein kann und stark abhängig ist von der Wahrnehmung des Patienten wurden verschiedene Fragebögen entwickelt die bei der Diagnosestellung unterstützen sollen. Auch eine körperliche Untersuchung zur Reproduzierbarkeit der Symptomatik sollte erfolgen. Eine bildgebende Diagnostik spielt lediglich eine untergeordnete Rolle. Zwar kann ein EMG oder eine MRT zur Identifikation einer zentralen Läsion bzw. der Eingrenzung des Ursprungsgebiets helfen, aufgrund der meist fehlenden Therapiekonsequenzen gehört dies jedoch nicht zur Standarddiagnostik. [34]

Zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von NPS wurden Kriterien entwickelt die das Vorliegen in die Stufen „möglich“, „wahrscheinlich“ und „definitiv“ einteilen. Zur Beurteilung wird bewertet, ob die Lokalisation des Schmerzes neuroanatomisch zum Beschwerdebild NPS passt, z. B. entsprechend eines peripheren Innervationsgebietes. Als Nächstes soll die Anamnese Aufschluss geben: Lässt sich eine relevante Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystem, die die NPS erklären können, eruieren? Falls die Befunde weiterhin auf NPS hinweisen sollen Bestätigungstests in Form einer klinisch neurologischen Untersuchung oder weiterer diagnostischer Testungen durchgeführt werden. [35]

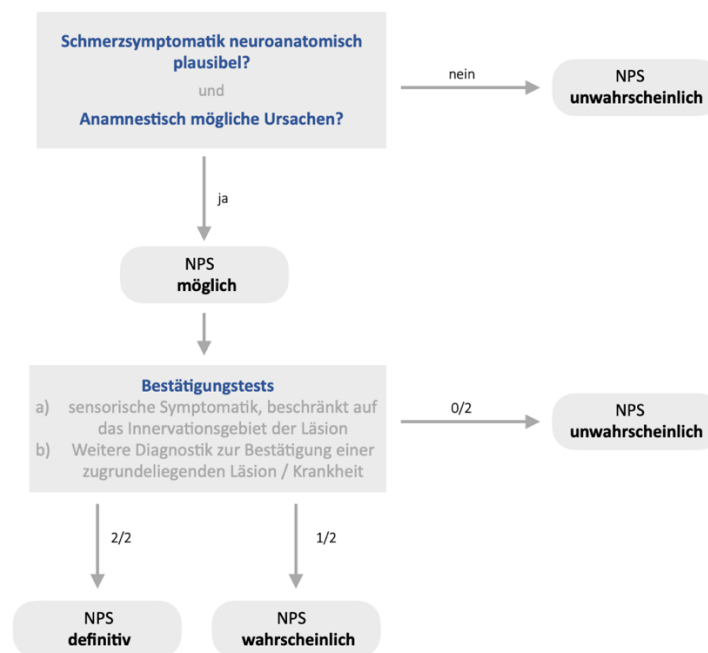


Abbildung 2: System zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit von NPS [35]

Krankheitsbild (Symptomatik)

Die häufigsten Symptome von NPS sind Par-, und Dysästhesien. [36, 37] Dysästhesien bezeichnen meist schmerzhaft Missemppfindungen, welche bereits durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize ausgelöst werden. Bei Parästhesien handelt es sich um ein ähnliches Phänomen, jedoch sind die Missemppfindungen in der Regel nicht schmerzhaft (z. B. Kribbeln, Jucken, Pelzigkeit). Auch Hyperalgesien und Allodynien treten häufig im Rahmen von NPS auf. Hyperalgesien beschreiben eine abnorme Hypersensitivität bei der ein Schmerzreiz stärkere Schmerzen hervorruft als zu erwarten. Allodynien bezeichnen eine nozizeptive Hyperreagibilität, was bedeutet, dass Schmerzen durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Stimulus entstehen. Im Gegensatz zu Dysästhesien kommt es nicht zu Missemppfindungen sondern der üblichen Schmerz-sensation welche auch nozizeptive Schmerzen charakterisieren. [38]

Fragebögen

Das *PainDetect Questionnaire* beinhalten ausschließlich Fragen an den Patienten, es fließen keine Ergebnisse einer körperlichen Untersuchung ein. Als ein Vorteil kann allerdings die gleichzeitige Beurteilung des Einfluss der NPS auf die Lebensqualität der Patienten gesehen werden. [39]

Bei dem *Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)* Fragebogen werden drei Untersuchungen (z. B. Hypästhesien, Allodynien) sowie sieben Fragen zum Schmerz (z. B. Schmerzqualität) inkludiert. Er weist eine Sensibilität von 83% sowie eine Spezifität von 90% auf. [40]

Das *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms (LANSS)* beinhaltet fünf symptombezogene Fragen und zwei Ergebnisse körperlicher Untersuchungen. Es konnte eine Sensibilität von 82-91% und eine Spezifität von 80-94% nachgewiesen werden. [41] Eine neuere Modifikation exkludiert die körperliche Untersuchung, sodass auch die Anwendung durch den Patienten ohne Beteiligung eines Arztes möglich ist (S-LANSS).

Um das Ausmaß der NPS auf die Lebensqualität der Patienten einzuschätzen werden weitere Fragebögen (z. B. Pain Disability Index, Beck Depression Inventory, etc.) herangezogen, welche vor allem von Psychologen verwendet werden. [34]

Körperliche Untersuchung

Auch die körperliche Untersuchung zur Diagnostik von NPS ist stark fokussiert auf die Suche nach der entsprechenden Symptomatik. Es sollte die Prüfung des Muskeltonus, der Reflexe, Sensibilität sowie der vaso-, und sudomotorischen Aktivität erfolgen. Im Idealfall können typische Symptome (z. B. Allodynie, Hypästhesie) mit Fokus im Areal des maximalen Schmerzes reproduziert werden. [34]

Differenzialdiagnosen

NPS können als Schmerzsymptom im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen auftreten und lassen sich selbstverständlich nicht nur postoperativ oder nach Rückenmarksverletzungen beobachten. Einige der häufigen Differentialdiagnosen, die beachtet werden müssen sind unter anderem die Fibromyalgie und Polyneuropathien.

Bei der *Fibromyalgie* handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom, das vor allem Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr betrifft. [42] Es ist die dritthäufigste rheumatologische Diagnose mit einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von etwa 1,3-8%. [43] Die meist in den Muskeln und Sehnenansätzen auftretenden chronischen, diffusen Schmerzen werden häufig begleitet von vegetativen Symptomen (zum Beispiel Palpitationen, Mundtrockenheit, Hyperhidrosis), Schlafstörungen (und Tagesmüdigkeit), sowie Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen („Fibro Fog“). Es bestehen oft besonders empfindliche Körperareale, sogenannte Tender Points. Auch Allodynien und Hyperalgesien treten häufig auf, ebenso wie Parästhesien, Gelenkschmerzen und Muskelkrämpfe. [44] Die Erkrankung kann mit Angststörungen und depressiven Episoden vergesellschaftet sein. Die Fibromyalgie wird, ebenso wie NPS, klinisch diagnostiziert und hat bisher noch keinen etablierten Goldstandard zur Diagnostik, auch aufgrund einer zum Teil uneinheitlichen Definition. [42] Anhand der American-College-of-Rheumatology-Kriterien (ACR-Kriterien) kann die Diagnose mittels der Anzahl an Schmerzorten sowie der Symptom Severity Scale gestellt werden. Bei dieser Skala werden unter anderem kognitive Symptome, Schlafqualität und die Fatigue Stärke beurteilt. [45]

Die Therapie erfolgt im Idealfall multidisziplinär inklusive einer Physio-, und Psychotherapie. Der Einfluss einer medikamentösen Therapie ist unterschiedlich gut belegt. Zur Wirksamkeit von NSAR gibt es bisher wenige Daten, das einzig wirksame Opioid ist Tramadol. [45]

Trizyklische Antidepressiva, SSNRIs und einige Antikonvulsiva konnten die Schmerzen um 30% verringern. [44]

Im Rahmen einer *Polyneuropathie* kommt es zu Nervenschädigungen durch eine systemische Erkrankung. Zumeist handelt es sich dabei um einen Diabetes mellitus oder eine Alkoholkrankheit, es gibt jedoch zahlreiche weitere mögliche zugrundeliegende Ursachen.

Gekennzeichnet ist eine Polyneuropathie durch Sensibilitätsausfälle, sensorische Missempfindungen, Parästhesien oder auch Pallästhesien. Die Ausprägung der Symptomatik kann sich je nach Krankheitsursache unterscheiden. [46] Circa 50% aller Polyneuropathien zeigen neuropathische Schmerzen als Symptom. [47-49]. Um postoperative NPS diagnostizieren zu können ist es daher bedeutend andere Ursachen, welche zu einer Polyneuropathie führen könnten, auszuschließen.

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Es erfolgt eine körperliche Untersuchung in der unter anderem sensorische/motorische Ausfälle und die (Eigen-)Reflexe getestet werden. Laborchemische Untersuchungen können aufschlussreich sein, um die Ursache der Erkrankung zu finden. Bestimmt werden zudem der diabetische Status, Vitamin B12 und Folsäure. Ebenso kann eine Elektroneurographie oder eine Elektromyographie bei der Abgrenzung der Differentialdiagnosen hilfreich sein.

Die Identifikation des zugrundeliegendes Krankheitsbildes ist von besonderer Wichtigkeit, denn im Mittelpunkt der Behandlung steht primär die Therapie der Grunderkrankung. Symptomatisch können Antidepressiva, Antikonvulsiva oder auch Opioiden Anwendung finden. [46]

1.3 Therapie

Die Wahl der therapeutischen Strategie zur Behandlung intraduraler Tumore ist abhängig vom Bezug der Neoplasie zu Dura und Rückenmark, der Klinik des Patienten sowie der Histologie und anatomischen Lokalisation des Tumors. [50] Die Entscheidung zum Ablauf einer Therapie wird in einem interdisziplinärem Tumorboard getroffen. Hierbei handelt es sich um ein gemeinsames Board aus Neurochirurgen, Neuroradiologen, Onkologen, Neurologen, Strahlentherapeuten und Pathologen. Mit dem Ziel der bestmöglichen Behandlung unter Bewahrung der maximalen Lebensqualität sowie Lebenserwartung des Patienten berät man sich zu jedem Patienten einzeln prä- und postoperativ.

In den meisten Fällen ist das Verfahren der Wahl die Resektion der Raumforderung. Dabei kann bei Vorliegen eines IM Tumor ein weniger ausgedehntes Verfahren gewählt werden als bei EM Tumoren. [28]

In allen Fällen sollte die Therapie möglichst zeitnah erfolgen und eine komplette Resektion unter Erhalt aller neurologischen Funktionen angestrebt werden. [19]

1.3.1 Neoplasien

Zugangsarten

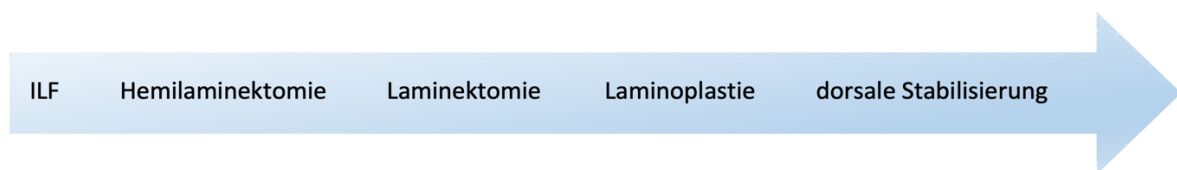


Abbildung 3: Unterschiedliche Zugangswege zur Wirbelsäule nach aufsteigender Zugangsgröße

Allen Zugängen gemeinsam ist der Beginn des Eingriffs. Die Eingriffe erfolgen in Vollnarkose. Es erfolgt nach Lagerung des Patienten die Bestimmung der Wirbelkörperhöhe des zu operierenden Bereichs mit Hilfe eines Röntgen-Bildwandlers sowie das Entfetten der Haut und das sterile Abwaschens derselben. Nach einem Hautschnitt, Darstellung der Muskulatur und Präparation des entsprechenden Operationsgebietes erfolgt die jeweilige Operationstechnik.

Interlaminäre Fensterung

Für die Durchführung der interlaminären Fensterung erfolgt eine mediane Hautinzision über dem Processus spinosus, nach der man sich vorsichtig in die Tiefe subperiostal vorarbeitet. Nun stellt man das Fenster der zuvor bestimmten Höhe dar. Es erfolgt die Entfernung des kaudalen Anteils der oberen Hemilamina (2/3) sowie des kranialen Anteil der unteren Lamina (1/3) durch z. B. eine Rosenkopf-, Diamantfräse oder eine Stanze. Falls der Tumor intradural liegt, wird die Dura eröffnet, um diesen zu erreichen.

Hemilaminektomie

Bei der Hemilaminektomie wird eine subperiostale Präparation vorgenommen, bei der die Muskulatur stumpf von der Lamina der zu operierenden Seite getrennt wird. Meist wird nun die korrekte Höhe erneut verifiziert, bevor die Hemilaminektomie vorgenommen wird. Diese wird unter anderem mit einer Rosenkopf-, Diamantfräse oder auch einer Stanze durchgeführt. Man arbeitet sich bis an die Pedikelebene heran und führt ein Undercutting zur Gegenseite durch. Nach Einschwenken des Mikroskops erfolgt, falls notwendig, die Dura-Eröffnung mittels Diamantmesserchen, sowie die Fixierung dieser mittels Dura-Hochnähten.

Laminektomie

Die Laminektomie hat ihren Ursprung in ersten posterioren Zugängen zum Rückenmark, die im 16. und 18. Jahrhundert zur Dekompression des Rückenmarks vorgenommen wurden. Für die Resektion intraspinaler Tumoren wurde diese Zugangsweise jedoch erst im 19. Jahrhundert verwendet. [51] 1956 beschrieben Clarke und Robinson vier Typen der Laminektomie: Die Laminektomie an sich, die Laminektomie mit Eröffnung der Dura und Wiederverschluss dieser, die Laminektomie mit Resektion eines Teils der Bandscheibe sowie die Laminektomie mit Durchtrennung der Ligamenta dentata. [52] 1965 entwickelte Mayfield auf dieser Grundlage eine Laminektomie kombiniert mit mehrstufiger Foraminotomie. Die Kurzzeitergebnisse dieses Zugangs erwiesen sich zwar als besser, jedoch entwickelten einige Patienten zervikale Subluxationen sowie eine späte progressive Spondylose. [53]

Im Rahmen der Laminektomie erfolgt die subperiostale Präparation der Lamina beidseits, bei der die Muskulatur stumpf vom Wirbelbogen getrennt wird. Nun wird unter Durchleuchtung die Korrektheit der präparierten Höhe verifiziert. Es erfolgt die Resektion der Wirbelbögen, die nicht zum erneuten Einsatz verwendet werden. Im Anschluss wird eine engmaschige Naht der Muskulatur und der Faszie zur Vorbeugung einer Liquorfistel bzw. zur Blutstillung angelegt. Falls durch Voroperationen das Weichteilgewebe deutlich vernarbt sein sollte, kann zur Vermeidung einer Liquorfistel zudem direkt eine Lumbaldrainage gelegt werden.

Bezüglich möglicher Komplikationen können als Folge der Laminektomie auf jeder Rückenmarkshöhe spinale Deformitäten auftreten. [54-58] Dies tritt in 10% der Fälle in adulten Patienten auf. [59] Als Ursache dieser Deformitäten kann der Verlust der posterioren Ligamente und Knochenanteile angesehen werden. Das Körpergewicht verlagert

sich nach vorne, wodurch eine höhere Kraft auf die anterioren Anteile der Wirbelkörper wirkt. Eine postoperative Denervierung sowie eine Atrophie der Muskulatur und Verletzungen der Wirbelgelenke verschlechtern den Zustand zusätzlich. [60]

Laminoplastie

Die Ergebnisse, die die Laminektomien erbrachten, erwiesen sich allgemein als unzureichend. [61, 62] Zu Beginn der 1970er Jahre erkannte man in Japan, dass sie Ursache von Instabilitäten, epiduralen Vernarbungen und Kyphosen sind. Auf der Suche nach einer Möglichkeit das Risiko dieser Komplikationen zu minimieren beschrieb Hattori 1972 als Erster die Z-Laminoplastie. [63] Während in Europa und Nordamerika hauptsächlich nach anterioren Zugängen gesucht wurde, gab es in Japan andere Grundvoraussetzungen, die zur Entwicklung eines alternativen posterioren Zugangs führten. Die Hauptursache für zervikale Myelopathien lag in der Kompression des Rückenmarks, welche durch Ossifikation des hinteren Längsbandes oder einer spondylosebedingten Spinalkanalstenose entstanden. [64] Ziel der Laminoplastie ist die Dekompression des Myelons über einen dorsalen Zugang unter Erhalt der protektiven Funktion der Wirbelbögen sowie der Beweglichkeit der Wirbelsäule. Es handelt sich um eine Rekonstruktion des Spinalkanals, die jedoch mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Laminektomie. Durch die Rekonstruktion soll vermieden werden, dass sich postoperativ epidurales Narbengewebe bildet. Zudem soll durch das Wiedereinsetzen der Wirbelbögen das Rückenmark geschützt bleiben.

Direkt im Anschluss an die Operation wird der Patient mobilisiert und es erfolgt eine physiotherapeutische Behandlung.

Die Vorgangsweise bei der Laminoplastie ähnelt der der Laminektomie (s. Vorgehen Laminektomie). Dabei muss bei der Entfernung der Laminae vorsichtiger vorgegangen werden, da im Anschluss ein erneuter Einsatz erfolgt. Um die Wirbelbögen möglichst knochensparend zu entnehmen, können unterschiedliche Instrumente verwendet werden (unter anderem Rosenkopf-/Diamantfräsen oder ein Kraniotom). Eine weitere Möglichkeit besteht darin eine Seite der Laminae zu durchtrennen sowie die kontralaterale Seite lediglich anzufräsen. Daraufhin lässt sich der Wirbelbogen nach lateral umklappen. Der entfernte Bogen wird im Anschluss für die weitere Reimplantation steril asserviert.

Die Besonderheit der Laminoplastie zeigt sich im darauf folgenden Wiedereinsetzen des vorher asservierten Wirbelbogens. Dieser wird mit Titanplättchen und den entsprechenden

Schrauben fixiert. Hierbei sollte auf eine möglichst große Bündigkeit der Knochenteile geachtet werden, um das erneute Einwachsen der Laminae zu ermöglichen. Diese Vorgehensweise hat sich gegenüber dem Nähen bewährt, da es vermehrt zu Verschiebungen des Wirbelbogens kam, wodurch eine Myelonkompression verursacht werden kann. Die Operation wird auf gleiche Weise wie die Laminektomie beendet.

Intraoperatives Neuromonitoring

Um das Risiko postoperativer neurologischer Defizite so gering wie möglich zu halten, bietet sich ein intraoperatives Neuromonitoring (IONM) an. Ziel ist es, neurologische Defizite frühzeitig in ihrem reversiblen Stadium zu erkennen und die intraoperativen Entscheidungen entsprechend anzupassen. [19] Vor allem die bereits beschriebenen MEPs und SSEPs sind hier von Bedeutung, da diese auch in Vollnarkose durchgeführt werden können. Voraussetzung ist hier eine intravenöse Narkose (keine Gasnarkose) und das Verzichten auf eine vollständige Relaxierung des Patienten.

Falls sich der präoperative neurologische Status eines Patienten rapide verschlechtert, gibt dies einen Hinweis auf die dringende Dekompression und Resektion der Raumforderung. In diesem Fall kann, um neurologische Funktionen zu erhalten, auf das IONM verzichtet werden. [65]

Duraersatz

Kommt es zur Resektion der Dura mater muss diese in jedem Fall wiederhergestellt werden. Es gibt verschiedene Arten des Duraverschluss, die in der Regel alle ein zufriedenstellendes Ergebnis liefern und zum Teil bei Bedarf kombiniert werden können.

Tachosil (eine zweiseitige Versieglungsmatrix mit Fibrinogen und Thrombin), Duraseal (ein Hydrogel aus Polyethylenglykol), Fibrinkleber (ein Zweikomponentenkleber, ebenso wie Tachosil aus blutgerinnungsaktivierenden Bestandteilen) und die Duranaht.

1.3.2 Neuropathische Schmerzen

NPS stellen nicht nur bei der Diagnosestellung eine Herausforderung dar, auch die Therapie erweist sich mitunter als schwierig. Zwar haben sich vor allem klinisch-pharmakologische Standards etabliert, die Evidenzlage zur Wirksamkeit ist jedoch zum Teil unzureichend. Eine Special Interest Group der International Association for the Study of Pain zu NPS (NeuPSIG)

gibt primär pharmakologische Therapieempfehlungen heraus, während andere Autoren und Guidelines auch die nicht-pharmakologischen Therapieansätze, z. B. multidisziplinär in Form einer Kooperation mit Physiotherapeuten, Psychologen etc., hervorheben. [34] Im Rahmen eines multidisziplinären Therapieansatzes konnte eine Studie direkt postinterventionell eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik von mehr als zwei Punkten auf der visuellen Analogskala (VAS) festgestellt werden. Diese Milderung hielt nur bei 49% der Patienten länger als 3 Monate an, die Besserung der Schmerzakzeptanz konnte jedoch beibehalten werden. [66]

Medikamentöse Therapie

Die bei NZS sehr wirksamen und weitreichend eingesetzten Opiode erweisen sich bei NPS als ineffizient. In Folge einer Nervenverletzung werden weniger μ -Opioidrezeptoren exprimiert, wodurch die Neurone des Hinterhorns wesentlich weniger sensibel für Opioid-Agonisten sind. [67] Als effektivste Form der pharmakologischen Therapie haben sich Trizyklische Antidepressiva (TZAs), Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRIs) sowie Antikonvulsiva erwiesen. Auch weitere Präparate können ggf. zufriedenstellende Wirkungen erzielen. Die Therapieempfehlungen der NeuPSIG richten sich unter anderem nach Evidenzgrad zur Wirksamkeit, Kosten und Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Therapeutika der zweiten Wahl gehen mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen und geringerer Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit einher. [34, 68]

	Wirkstoffe		Evidenzqualität	Empfehlungsgrad
Erste Wahl	SSNRIs	Duloxetin, Venlafaxin	Hoch	Stark
	TZAs	Amitriptylin	Moderat	Stark
	Antikonvulsiva	Pregabalin, Gabapentin	Hoch	Stark
Zweite Wahl	Tramadol		Moderat	Schwach
Dritte Wahl	Starke Opiode		Moderat	Schwach

Abbildung 4: Auszug aus den pharmakologischen Therapieempfehlungen der NeuPSIG [68]

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

Zur Klasse der SSNRIs gehören Venlafaxin und Duloxetin, welche primär zur antidepressiven Therapie eingesetzt werden, jedoch neben dieser Indikation auch Anwendung bei weiteren psychiatrischen Erkrankungen sowie NPS finden. Je nach Ursache der NPS kann sich die Wirksamkeit der Medikation unterscheiden. SSNRIs zeigten vor allem eine gute Wirkung bei diabetischer sowie peripherer Neuropathie. [69]

Trizyklische Antidepressiva

Bei TZAs handelt es sich um Nicht-Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer. Sie gehören zu den am besten erforschten Antidepressiva bezüglich ihrer Wirksamkeit bei NPS. [34] Das in unserer Klinik verwendete Amitriptylin ist bekannt als Komedikation bei chronischen Schmerzen nach WHO-Stufenschema neben seiner Indikation zur antidepressiven Therapie. Diese antidepressive Wirkung ist unabhängig von der analgetischen Komponente, welche bereits bei 20-30% der antidepressiven Dosis einsetzt. [70] Als effektiv erwiesen sich TZAs in bisherigen Studien bei NPS nach Rückenmarksverletzungen, Herpes Zoster Neuralgien und im Rahmen peripherer Neuropathien. Eine geringere Wirkung zeigte sich bei Radikulopathien sowie HIV- oder Chemotherapie-assoziierten NPS. Vor allem Amitriptylin mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 3,1 erhielt eine eindeutige Therapieempfehlung. [69, 71]

Als unerwünschte Arzneimittelwirkung kann es unter anderem zu einer ausgeprägten Sedierung und QT-Zeit-Verlängerungen kommen. Vor allem die anticholinergen Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Harnverhalt) können Auswirkungen auf die Compliance der Patienten haben: 20% der Patienten brechen die Therapie ab. [71]

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva werden primär zur Dauerbehandlung von Krampfanfällen eingesetzt. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien. Einige dieser eignen sich zudem zur Therapie von NPS. Gabapentin und Pregabalin werden zu den neueren Antikonvulsiva gezählt. Diese Untergruppe zeichnet sich durch eine größere therapeutische Breite sowie ein geringeres Nebenwirkungsprofil aus. Zumeist handelt es sich dabei um dosisabhängige zentralnervöse Störungen wie Somnolenz

oder Schwindel. In der Regel kommt es bei der Therapie von NPS zu keinen schwerwiegenderen Nebenwirkungen. [34, 72, 73]

Für beide Substanzen gilt, dass es keine Möglichkeit gibt die Wirksamkeit der Therapie vorherzusagen, ein kurzer klinischer Therapieversuch (ca. 4 Wochen) zeigt meistens ohne gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, ob der Patient auch langfristig von einer Therapie profitieren könnte. [72, 73]

Die Evidenz zur Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin ist vor allem für NPS im Rahmen einer Herpes-Zoster-Infektion sowie eines Diabetes mellitus gut. Für andere Ätiologien ist die Evidenz geringer. [72, 73]

Ein weiteres in unserem Klinikum angewendetes Therapeutikum ist Carbamazepin, welches zu den klassischen Antikonvulsiva zählt. Dieses wird jedoch vor allem zur Therapie von NPS mit diabetischer Ursache verwendet und zeigt sich in Studien eher mit moderater Evidenz. [68]

Interventionelle Therapie

Die bisherigen pharmakologischen und nicht-interventionellen Therapieansätze erweisen sich als zum Teil nur unzureichend wirksam, vor allem bei schwerer oder langanhaltender Symptomatik. Interventionelle Therapien sind bisher weniger erforscht und finden entsprechend noch keine flächendeckende Anwendung. [74]

Vielversprechend ist eine Rückenmarksstimulation durch Implantation eines epidural liegenden Impulsgenerators, der durch Frequenzen von ca. 50 Hz die Übererregbarkeit der Neuronen vermindert. Mehrere Studien konnten gute Ergebnisse erzielen, sodass nach weiterer Bestätigung der Resultate eine nebenwirkungsarme Therapiealternative bei pharmakoresistenten NPS in Aussicht steht. [75]

1.4 Fallbeispiele

1.4.1 Ependyomom

Ein 35-jähriger Betriebsingenieur stellte sich 2015 erstmals ambulant in unserer Klinik vor. Der Patient suchte nach einer Zerrung beim Sport einen niedergelassenen Orthopäden zum Ausschluss eines Bandscheibenprolapses auf, da seit dem Vorfall fünftägige, letztlich aber selbstlimitierende, Schmerzen links lumbal und gluteal bestanden. Tatsächlich konnten ein Bandscheibenprolaps der LWS sowie eine hochgradige Bandscheibendegeneration in Höhe L4/L5 und L5/S1 diagnostiziert werden. Es zeigte sich nebenbefundlich zudem eine zentrale, Kontrastmittel-aufnehmende, intradurale Raumforderung in Höhe L1/L2 mit verdrängendem Effekt auf die Caudafasern. Es wurde der Verdacht auf ein Meningeom mit Differentialdiagnose Neurinom oder Ependyomom gestellt. Für beide Diagnosen wurde eine neurochirurgische Vorstellung empfohlen.

Anamnestisch gab der Ingenieur an, bereits seit mehreren Jahren an rezidivierenden Lumbalgien zu leiden. Klinisch zeigte sich ein wacher, kooperativer komplett schmerzfreier Patient ohne sensomotorische Defizite oder sonstige pathologische Befunde. Es bestand die klare Empfehlung zur Resektion der intraduralen extramedullären Raumforderung bei absehbarem weiteren Tumorwachstum bei einem jungen Patienten und zwangsläufiger Entwicklung eines neurologischen Defizites im weiteren Verlauf der Erkrankung. Bei weiterem Wachstum des Tumors wäre ein operativer Eingriff zudem technisch schwieriger, was die Komplikationsrate in Form bleibender neurologischer Defizite erhöht hätte. Somit willigte der 35-Jährige in die prophylaktische operative Versorgung der Entität ein.

Einen Monat später konnte nach stationärer Aufnahme des Patienten die komplikationslose komplette Resektion der Raumforderung über eine rechtsseitige Hemilaminektomie auf Höhe von L1 erfolgen. Bereits intraoperativ stellte sich am Oberrand des Tumors ein klassisches Filum dar, das in den Tumor mündete, was die Verdachtsdiagnose eines Ependyomoms stärkte und auch der Schnellschnitt bestätigen konnte. In der Histopathologie der intraoperativ versendeten Proben zeigte sich ein Ependyomom WHO Grad II.

Auch postoperativ gestaltete sich der weitere Verlauf erfreulich. Es zeigten sich keine neuen neurologischen Defizite und der Patient war bereits am ersten postoperativen Tag ohne Hilfe auf Stationsebene mobil, sodass er nach einem dreitägigen Krankenhausaufenthalt in die häusliche Umgebung entlassen werden konnte. Im Rahmen des interdisziplinären

Tumorboards wurde das weitere Procedere besprochen und eine zusätzliche MRT-Bildgebung der gesamten Neuroachse sowie eine Lumbalpunktion zum Ausschluss pathologischer Zellen beschlossen. Die Zytologie der Lumbalpunktion, welche etwa einen Monat später erfolgte, ergab keinen Anhalt für Malignität bei annähernd zellfreiem Liquor. Ebenso ohne pathologischen Befund blieb das MRT.

In diesem Fall liegen in der Dokumentation postoperative Fragebögen zum Gesundheitszustand vor. Im Selbstbeurteilungsbogen SF12v2 gab der Patient vier Wochen postoperativ keinerlei Einschränkungen und einen exzellenten allgemeinen Gesundheitszustand an. Er fühlte sich die meiste Zeit ruhig und gab an viel Energie zu haben. Er war selten niedergeschlagen oder traurig. Negativ bewertete er lediglich die Sorgfältigkeit seiner Arbeit, die wegen emotionaler Belastung eingeschränkt gewesen sei.

Fünf Monate postoperativ kam es zur ersten ambulante Verlaufskontrolle. Der Patient gab keinerlei Beschwerden an. Klinisch und anamnestisch zeigte sich der Ingenieur zufrieden und gesund bei einem KPS von 100%. Auch die MRT-Bildgebung der LWS ergab keinen Hinweis auf einen Rest-, oder Rezidivtumor. Bei diesem positiven stabilen postoperativen Status wurde eine Verlaufskontrolle in einem Jahr empfohlen.

Auch diese folgende Wiedervorstellung zeigte die gleichen Ergebnisse wie die vorherige Kontrolle bei einem KPS von 100% und unauffälliger Bildgebung.

Nach der nächsten Kontrolluntersuchung ein weiteres Jahr später bei weiterhin stabilem Befund erfolgte die letzte dokumentierte Vorstellung vier Jahre nach der Operation. Der Patient war ohne Beschwerden und gab an in sehr gutem Gesundheitszustand zu sein. Der KPS betrug unveränderte 100% und auch die MRT-Diagnostik zeigte sich blande, sodass die nächste Vorstellung in einem Jahr empfohlen wurde.

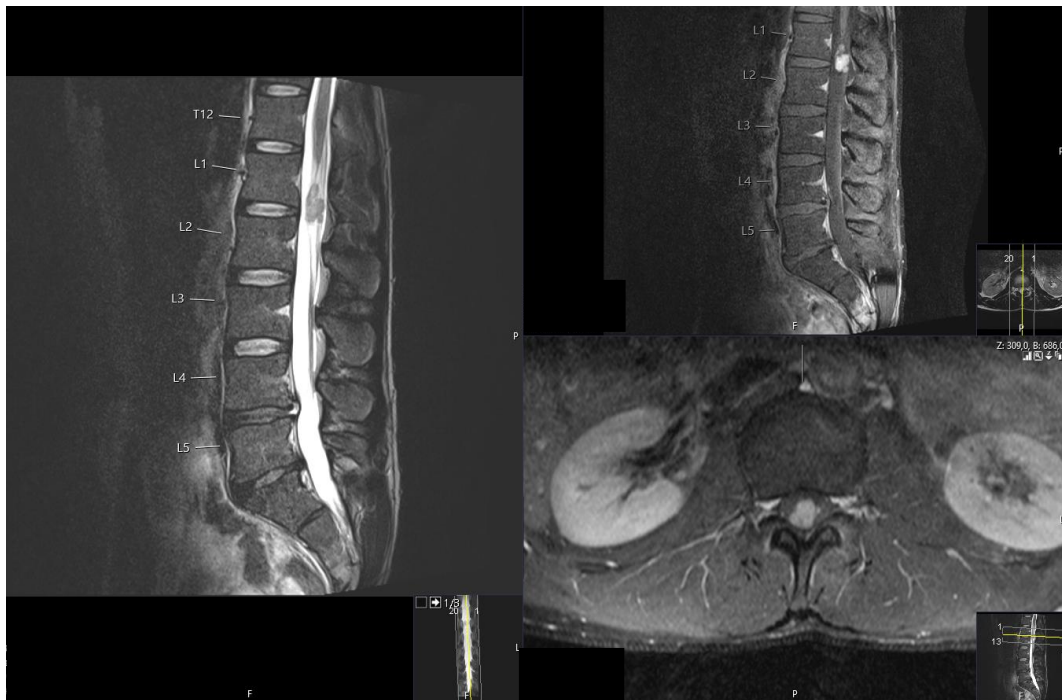


Abbildung 5: MRT-Bild eines Filum terminale Ependyoms WHO-Grad I

1.4.2 Schwannom

Eine 66-Jährige Patientin stellte sich mit auswärtig diagnostizierter Raumforderung in Höhe BWK 7-10 vor. Sie bemerkte über einen Zeitraum von 5-6 Wochen Ischialgien mit Ausstrahlung in den linken dorsalen Oberschenkel sowie eine Pelzigkeit in beiden Füßen und einen Kraftverlust im linken Bein, welche sich schleichend verschlechtert hätten. Aufgrund dessen stellte sie sich bei einem niedergelassenen Neurologen vor. Der Neurologe sah ein positives Knips-, und Trömner-Zeichen links sowie einen links fehlenden Achillessehnenreflex bei sonst stark lebhaften Muskeleigenreflexen der unteren Extremität mit Reflexzonenverbreiterung. Es fiel eine Fußheberparese links (Kraftgrad 4+/5) und eine Atrophie des linken Unterschenkels auf. Das Gangbild war leicht ataktisch mit Romberg Zug nach rechts. Es bestand kein sensibles oder vegetatives Defizit. In der Elektromyographie zeigte sich die F-Wellen-Latenz des N. tibialis rechts fehlend, links allerdings noch im Normbereich. Ein Tibialis SEP war beidseits nicht reproduzierbar. Bei initialem Verdacht auf eine Radikulopathie S1 und eventueller zervikaler Myelopathie erfolgte eine Kernspintomographie ohne Kontrastmittel der LWS in der sich ein nicht näher spezifizierbarer auffälliger Befund in der unteren BWS zeigte. Daraufhin erfolgte die Ergänzung der Diagnostik mittels MRT mit Kontrastmittelgabe. Hier sah man eine große intradurale, wahrscheinlich extramedulläre, teilweise Kontrastmittel-aufnehmende

Raumforderung von BWK7-10 mit teils zystischen Anteilen und hochgradiger Myelonkompression. Es ergab sich der Verdacht auf ein Neurinom. Daraufhin erfolgte die Einweisung in unsere Klinik. Nach Vorstellung in der Notaufnahme am selbigen Tag wurde ein Ambulanztermin für den nächsten Morgen vereinbart. Auch hier berichtete die 66-Jährige von ihren Ischialgien, dem Kontrollverlust des Beines und der Pelzigkeit der Füße bei einem KPS von 80%. Zu ihrer medizinischen Vorgeschichte gab sie eine Thyreoid-, Tonsill-, und Appendektomie an sowie bereits resezierte benigne Knoten der Brust. Klinisch ließ sich der Befund des Neurologen reproduzieren. Es wurde die Indikation zur operativen Versorgung der Entität gestellt. Man ging von einem gut abtrennbaren Tumor aus, für den eine Laminektomie auf Höhe von BWK 6 sowie eine Laminoplastie von BWK7-10 vier Tage später geplant wurde. In einer ergänzenden holospinalen MRT-Bildgebung den Tag vor der Operation zeigte sich zudem nebenbefundlich eine kleinere Manifestationen des Tumors in den Recessus S1 und S2 rechts.

Im Rahmen des viertägigen stationären Aufenthalts der Patientin konnte der Tumor mikrochirurgisch über die Laminoplastie mit ergänzender Laminektomie komplikationslos unter Monitoringbedingungen vollständig reseziert werden. Die MEPs waren durchgehend stabil und der Tumor konnte en bloc entfernt werden. Die intraoperativ entnommenen Gewebeproben zeigten histopathologisch ein mäßig zellreiches Schwannom WHO Grad I mit Hämosiderinablagerungen als Zeichen einer stattgehabten Einblutung.

Einige Tage nach Entlassung erfolgte die erneute Vorstellung in unserer Ambulanz zur weiteren Planung des Procederes bezüglich des Zweitbefundes. Klinisch gab die Patientin an, dass sich die Beschwerdesymptomatik deutlich verbessert hätten. Sie hätte noch Verkrampfungen im Bereich der Bauchmuskulatur und eine neu aufgetretene Hypästhesie der Dermatome BWK6 bis BWK10. Die Hypästhesie des linken Beins war deutlich regredient, es waren keine Ischialgien mehr aufgetreten. Auch die Fußheberparese links war nicht mehr nachweisbar. Eine am selbigen Tag durchgeführte T1-Sequenz mit Kontrastmittel bestätigte den Verdacht auf eine vermutliche Zweitmanifestation des Schwannoms auf Höhe SWK 1 / 2 rechts. Es wurde erneut die Indikation zur operativen Versorgung in Absprache mit dem Tumorboard gestellt.

Vier Tage später konnte der Tumor im Rahmen einer Sakrumtdachung auf Höhe S1-3 mikrochirurgisch in toto reseziert werden. Es kam zu einem ventralen Duraleck, welches

jedoch komplikationslos verschlossen werden konnte. Histopathologisch konnte die Vermutung eines weiteren Schwannoms WHO Grad I bestätigt werden.

Der postoperative Verlauf der Patientin blieb ebenso komplikationslos. Es traten keine neuen neurologischen Defizite auf. Die vorbestehende Symptomatik blieb konstant.

Nach fünf Tagen konnte die Patientin mit der Empfehlung zur Verlaufskontrolle in drei Monaten wieder nach Hause entlassen werden.

Den nächsten Monat befand sich die Patientin für drei Wochen in einer Reha-Klinik zur ganztägigen ambulanten Behandlung. Es bestand bei deutlicher Besserung der Symptome weiterhin eine leichte Pelzigkeit der Füße sowie unter Belastung noch gürtelförmige krampfartige Schmerzen zwischen Rippenbogen und Bauchnabel. Das linke Bein zog beim Gehen noch etwas nach, auch leichte Gleichgewichtsstörungen wurden angegeben. Im Rahmen des polymodalen Therapieprogramms profitierte die Patientin sichtlich von Ergo- und Physiotherapie in Verbindung mit medizinischer Trainingstherapie, Massagen, Rücken-, Sensibilitäts- und Gang-, und Gleichgewichtstraining sowie Entspannungsübungen. Bei Beendigung der Maßnahmen zeigte sich die Hypästhesie am Bauch deutlich rückläufig und auch die Kraft des Beines hatte zugenommen. Die in der Zwischenzeit postoperativ aufgetretenen Lumboglutealgien traten nur noch bei Belastung und unphysiologischen Körperhaltungen, wie bei vorgeneigter Rumpfhaltung auf und bedurften keiner Schmerzmedikation mehr. Auch in der ersten Kontrolluntersuchung gab die Patientin an, die Reha habe eine deutliche Beschwerdelinderung erbracht.

Einen Monat später erfolgte die erneute Vorstellung zur bildgebenden Kontrolle in der sich kein Hinweis auf einen Tumorrest oder ein Rezidiv zeigte. Klinisch gab die 66-Jährige eine weitere Besserung der postoperativ aufgetretenen Lumboglutealgien an, bei Bewegung betrug die Schmerzen allerdings noch etwa 6/10 auf der VAS. Eine Wiedervorstellung wurde in neun Monaten empfohlen.

Diese dritte Verlaufskontrolle erfolgte etwa ein Jahr nach der ersten Operation und ist die letzte von uns dokumentierte. Bei regelmäßiger Gymnastik habe sich die Schwäche im linken Bein sowie die Hypästhesie weiter gebessert. Der KPS betrug 80%. Die bildgebende MRT-Kontrolle zeigte die bekannten postoperativen Veränderungen ohne einen Anhalt zum Progress der Erkrankung. Es wurde die nächste Kontrolle in einem Jahr empfohlen.



Abbildung 6: MRT-Bild eines WHO-Grad I Schwannoms des BWK 7-10

1.4.3 Meningeom

Eine 46-jährige Patientin stellte sich initial 2016 bei vor allem nächtlichen Nuchalgien vor. Diese seien erstmals vor circa neun Monaten aufgetreten und wurden mit einer Stärke von 9/10 auf der VAS angegeben. Zudem bestanden intermittierende Kribbelparästhesien der oberen Extremität beidseits, welche pseudoradikulär ausstrahlten sowie Hypästhesien des Digitus I und II rechts. Diese Symptomatik bestand seit etwa 5-6 Wochen woraufhin sich die Patientin bei einem niedergelassenen Neurologen vorstellte. Die dort veranlasste MRT-Bildgebung der HWS zeigte eine Raumforderung auf der Höhe von HWK 2/3 ventral vom Myelon mit deutlicher Myelonkompression ohne Kontrastmittelanreicherungen. Es wurde der Verdacht auf ein Neurinom gestellt. Die extern veranlasste Elektrophysiologie zeigte keine Auffälligkeiten.

Mit dem beschriebenen Befund stellte sich die Patientin nun in unserem Hause vorerst zur ambulanten Therapieplanung vor. Nach Indikationsstellung zur operativen Versorgung und Aufklärung der Patientin konnte die OP terminiert werden. Klinisch zeigte sich die Patientin bei Aufnahme wach, kooperativ und allseits orientiert. Die Pupillen waren beidseits isokor und mittelweit lichtreagibel. Es zeigte sich eine diskrete Deviation der Zunge nach links, die Uvula lag mittig. Ein manifestes motorisches Defizit war nicht erkennbar, jedoch konnte die bereits beschriebene Symptomatik in Form von Hypästhesien und Kribbelparästhesien auch

in der körperlichen Untersuchung reproduziert werden. Die weitere Untersuchung blieb ohne pathologischen Befund bei einem KPS von 80%.

Es erfolgte eine komplikationslose mikrochirurgische Tumoresektion über eine Laminoplastie auf Höhe von HWK2 und eine Rhizotomie auf Höhe von C2 auf der linken Seite. Es war möglich eine komplette Resektion Simpson Grad II zu erreichen. Das angeschlossene Neuromonitoring zeigte bei Mobilisation des Tumors zwischenzeitlich ein MEP Abfall von 20% linksseitig, bei Eingehen von der gegenüberliegenden Seite erholten sich diese jedoch prompt. Im Schnellschnitt konnte ein Meningeom nachgewiesen werden. Der pathologische Befund der eingesandten intraoperativ entnommenen Proben bestätigte die Diagnose als mäßig zellreiches transitionelles Meningeom WHO Grad I.

Der peri- und postoperative Verlauf gestaltete sich ebenso komplikationslos. In der postoperativen MRT-Bildgebung der HWS mit Kontrastmittel und Subtraktionssequenzen zeigte sich der Befund im Bereich von HWK2/3 im Vergleich zu den Voraufnahmen vollständig reseziert mit diskreten Blutauflagerungen im OP-Zugangsgebiet. Es kam zur Akzentuierung der Kribbelparästhesien in den Armen welche mit der Zeit jedoch deutlich regredient waren. Bei Entlassung zeigte die Patientin sich klinisch wach, kooperativ und allseits orientiert. Der Hirnnervenstatus war grob ohne pathologischen Befund. Es war kein total neurologisches oder manifestes motorisches Defizit nachweisbar. Es zeigten sich weiterhin die präoperativen bekannten diffusen Kribbelparästhesien in den Armen beidseits, eher rechts betont mit Hypästhesien im Digitus I rechts. Die restliche körperliche Untersuchung zeigte keine pathologischen Befunde. Nach Vorstellung des Falls im interdisziplinären Tumorboard wurde eine Wiedervorstellung mit klinischer und bildgebender Verlaufskontrolle in drei Monaten beschlossen.

Nach einem insgesamt viertägigen Krankenhausaufenthalt konnte die 46-Jährige zurück nach Hause entlassen werden.

Bei der ersten Verlaufskontrolle drei Monate postoperativ konnte erfreulicherweise eine komplette Rückbildung der Kribbelparästhesien und der Nuchalgien gesehen werden. Allerdings klagte die Patientin nun über Bewegungseinschränkungen des HWS, ein aufgehobenes Schmerz-, und Temperaturempfinden sowie Koordinationsstörungen im rechten Bein. Leichte Gleichgewichtsstörungen konnten sich auch in der körperlichen Untersuchung in Form eines unsicheren Blindstrichgangs nachweisen lassen. Insgesamt war die Patientin jedoch zufrieden mit dem Outcome der Operation. Sie erhielt bis zu viermal

Ergo-, und Physiotherapie pro Woche von der sie sichtlich profitierte. Die bildgebende Kontrolle mittels MRT ergab keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder Tumorreste.

Die nächste Verlaufskontrolle erfolgte erneut drei Monate später. Der körperliche Befund zeigte sich idem zur letzten Vorstellung. Die Patientin gab an gut belastbar und im Alltag frei mobil zu sein. Auch das MRT blieb weiterhin ohne Hinweise auf ein Rezidiv.

Ein Jahr später wurde die dritte Kontrolle durchgeführt. Die Patientin gab weiterhin das veränderte Temperatur-, und Schmerzempfinden im rechten Bein an und auch der Blindstrichgang war weiterhin unsicher. Der Tochter der Patientin sei ein verändertes Gangbild aufgefallen, subjektiv hatte sie allerdings keine Beschwerden. Sie wäre sogar sportlich aktiv und würde joggen gehen. Die Bildgebung blieb ohne pathologischen Befund.

Nach versäumter Kontrolluntersuchung nach einem Jahr kam es zwei Jahre später zur letzten von uns dokumentierten Verlaufskontrolle. Analog zum Vorbefund bestanden die Dysästhesien im rechten Bein und ein unsicherer Blindstrichgang. Die nun 49-Jährige klagte über neu aufgetretene Feinmotorikstörungen der Hände beidseits, zudem bestand eine leichte Blasendranginkontinenz, die sie jedoch nicht weiter belastete. Im MRT sah man bereits bekannte T2 hyperintensen Veränderung im OP-Gebiet ohne pathologische Befunde. Der KPS betrug 3,5 Jahre postoperativ 80%.

Bei weiterhin zufriedenstellenden langfristigen Ergebnissen ohne Hinweise auf ein Tumorrezidiv wurde die Wiedervorstellung in einem Jahr empfohlen.

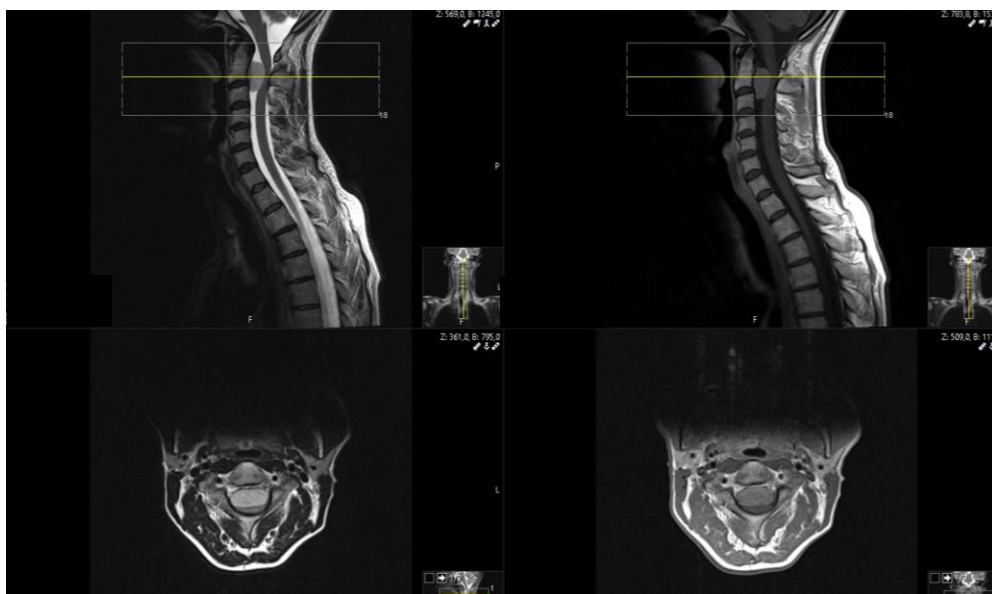


Abbildung 7: MRT-Bild eines Meningeoms Höhe HWK 2-3

1.5 Fragestellung

Neuropathische Schmerzen stellen als häufig chronische Schmerzerkrankung eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Als Ursprung dieser Erkrankung lassen sich zahlreiche Ursachen aufzählen. Ob postinfektiös, diabetisch oder nach Rückenmarksverletzung, die Lebensqualität ist ungeachtet der Krankheitsursache vermindert.

Auch nach intraduraler Tumorresektion kann es postoperativ zu NPS kommen. Die bisherige Literatur beschäftigt sich jedoch nur wenig mit dieser für das Leben der Patienten schwerwiegenden Komplikation. Daten zu peripheren Nerventumoren sind bereits vorhanden, intradurale Tumore wurden im Zusammenhang mit NPS jedoch bisher wenig beleuchtet. Die meisten Studien beziehen sich auf Rezidivfreiheit, Beibehaltung der Funktionalität sowie Überleben zur Bewertung des langfristigen Outcomes. [76] Doch auch wenn die Ergebnisse der Operationen unter anderem durch IONM und frühere Diagnosestellung durch verbesserte radiologische Diagnostik zunehmend besser werden, sind die Patienten in ihrem Alltag weiterhin durch Komplikationen wie NPS mit zum Teil persistierenden Dys-, oder Parästhesien eingeschränkt. [37]

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert von NPS nach operativer Versorgung intraduraler Entitäten zu klären sowie eventuelle prognostische Faktoren zu identifizieren.

2. Material und Methoden

Die Daten für diese unizentrische, retrospektive Kohortenstudie entstammen der Auswertung von Patientendaten aus den Jahren 2008 bis 2019 der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums Rechts der Isar, München. Aus diesen wurden diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen intradurale, intraspinale Tumore diagnostiziert und operativ therapiert wurden. Ausgeschlossen wurden aufgrund ihres aggressiven Wachstums und komplizierteren Schmerzsymptomatik maligne bzw. höhergradige Tumorentitäten wie anaplastische Ependymome, Astrozytome ab WHO Grad II oder intradurale Metastasen.

Ausgewertet wurden prä-, intra-, und postoperative Daten sowie Langzeitergebnisse.

Als NPS wurden entsprechend symptomatische Schmerzen gewertet, welche einer Therapie mit Gabapentin, Pregabalin oder Carbamazepin bedurften und sich zudem erstmals postoperativ zeigten.

Als mögliche zu analysierende Risikofaktoren wurden eine komplette Nervenwurzelamputation, operative Zugangsart, Alter der Patienten, Tumorentität, spinale Höhe der Operation, präoperative radikuläre Schmerzen, Geschlecht, inkomplette vs. komplette Tumorresektion und die Symptombdauer ausgewählt.

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Zustimmung der Ethikkommission wurde vor der Datenerhebung eingeholt und unter der Nummer 5766/13 registriert.

2.1 Patientendaten

2.1.1 Präoperative Daten

Mit Hilfe der schriftlichen Dokumentationen zur Entlassung aus dem stationären sowie ambulanten Aufenthalt wurden mehrere Parameter zur Einschätzung der präoperativen Klinik des jeweiligen Patienten gesammelt. Bei den erfassten Parametern handelt es sich um Geburtsdatum, Diagnosen, frühere Operationen der Wirbelsäule vor der Tumorextirpation sowie dem Wert auf der Karnofsky Performance Status Scale (KPS). Zudem wurden Schmerzen und auch eventuelle Defizite vermerkt. Bezüglich der Bildgebung wurde nach vorhandenen MRTs und Long-standing-Röntgen-Aufnahmen gesucht.

2.1.2 Intraoperativer Verlauf

Die Parameter für die Beurteilung des intraoperativen Verlaufs konnten aus den OP-Berichten und stationären Arztbriefen entnommen werden. Hier wurden Operationsdatum, Operationsdauer, Naht und Schnitt Zeit, sowie die Namen der Operateure und Assistenten vermerkt. Des Weiteren wurden OP-Diagnose und OP-Art, die Anzahl der operierten Segmente, die eventuelle Verwendung einer Stabilisierung sowie die Höhenlokalisierung der Operationslokalisierung bezogen auf die Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS, Sakrum) erfasst. Ein besonderes Augenmerk lag auf dem gewählten knöchernen Zugangsweg. Es wurde unterschieden zwischen Hemilaminektomie, Laminektomie, Laminoplastie und sonstigen Zugangswegen. Zudem wurde notiert, ob es sich um eine makroskopische Komplettresektion handelte sowie welche Art des Dura-Verschlusses beziehungsweise Ersatzes (falls nötig) verwendet wurde.

2.1.3 Postoperative Daten

Die postoperativen Daten und die dazugehörigen Parameter konnten ebenfalls durch Einsicht der Arztbriefe erfasst werden. Eventuelle Lücken in der Dokumentation wurden durch Informationen aus radiologischen Befunden und OP-Berichten ergänzt. Die erfassten Parameter enthielten die Länge des Krankenhausaufenthalts (Length of Hospital Stay, LOH) und die histologische Tumorentität. Eventuelle neurologische Defizite (motorisch, sensibel oder vegetativ), das Vorliegen eines MRTs und der postoperative KPS wurden ebenso wie bei den präoperativen Daten vermerkt. Von Interesse war zudem, ob eine bildgebende Komplettresektion vorlag, ob es zur Nachresektion kam und wie lange die Dauer bis zu dieser war.

2.1.4 Langzeitergebnisse

Die Beurteilung der Langzeitergebnisse wurde anhand folgender Parameter vorgenommen: dem KPS bei Follow-Up, dem eventuellen Vorliegen eines Rezidivs (falls vorhanden: die Dauer bis zum Rezidiv sowie die Information, ob es sich um einen Lokal-, oder Zweitbefund handelte), die letzte Bildgebung und dem letzten Follow-Up Datum. Kam es zu einer Reoperation aufgrund einer Komplikation, wurde dies vermerkt ebenso wie die Art der Komplikation (Liquorfistel, Hämatom, o. ä.). Zuletzt spielten die eventuell entwickelten NPS

eine wichtige Rolle. Bei Lücken in der Dokumentation oder fehlendem Follow-Up wurden Daten mit Hilfe eines späteren neurochirurgischen Arztbriefs oder OP-Berichts ergänzt.

2.2 Skalen und Systeme

2.2.1 Karnofsky-Performance-Status-Scale

Über den KPS lässt sich der funktionelle Status von onkologischen Patienten objektivieren. Hierbei teilt man den Patienten anhand seiner Symptome in eine von elf Stufen ein. Diese reichen von 100% (keine Symptome) bis 0% (Tod), siehe Tabelle 1 [77].

Der KPS wird bei Aufnahme, Entlassung und bei jedem Follow-Up des Patienten bestimmt. Falls dieser im Arztbrief nicht aufgeführt war, wurde er aus dem entsprechenden körperlichen Untersuchungsbefund abgeleitet.

Index	Kategorie	Kriterien
100		keine Beschwerden, keine Symptome
90	normale Aktivität möglich, selbstständig	normale Aktivität ohne Probleme möglich, geringe Symptome
80		normale Aktivität unter Anstrengung möglich, selbstständig
70	Arbeit nicht möglich, eigenständiges Leben möglich, Hilfsbedürftigkeit variiert	selbstständig, keine normale Aktivität oder Arbeit möglich
60		z.T. auf Hilfe angewiesen, meist selbstständig
50		oft auf (medizinische) Hilfe angewiesen
40	eigenständiges Leben nicht möglich, medizinische Hilfe notwendig, Krankheit evtl. rasch progredient	Behinderung, auf (medizinische) Hilfe angewiesen
30		schwere Behinderung, Hospitalisierung indiziert
20		sehr krank, Hospitalisierung notwendig, intensivmedizinische Maßnahmen notwendig
10		präfinal
0		Tod

Tabelle 1: Stufen des Karnofsky-Performance-Status-Scale [77]

2.3 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde SPSS® 26 (IBM, Chicago, IL) verwendet. Die Patienten wurden je nach Vorliegen postoperativer NPS in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit postoperativen NPS wurden der Experimentalgruppe zugeordnet, während Patienten ohne postoperative NPS die Kontrollgruppe bildeten. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit und zur Geringhaltung von Unterschieden wurde eine Matched-Pair Analyse der beiden Patientengruppen auf der Basis ihres Alters und der Tumorlokalisation

durchgeführt. Um die Mittelwerte einzelner Risikofaktoren beider Gruppen zu vergleichen, wurden unabhängige t-Tests verwendet. Bei der Analyse kategorischer Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test bzw. ein exakter Fisher-Test angewandt. Die Analyse von Korrelationen zwischen den Variablen erfolgte durch den Rangkorrelationskoeffizienten Kendall's Tau. Alle Testungen wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Mittels ANOVA und linearer Regression wurde die Vorhersagekraft der bereits benannten Risikofaktoren auf das Entstehen oder die Aufrechterhaltung von NPS überprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Innerhalb eines Zeitraums von ca. 11 Jahren konnten 486 Fälle mit benignen intraduraler Tumorresektion in unserem Hause analysiert werden. Von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden alle Fälle ohne vollständige Follow-Up Daten (101/486, 20,8%) sowie weitere 10 Patienten, die bereits auf derselben Wirbelsäulenebene voroperiert wurden beziehungsweise bei deren Fällen es sich um Duplikate handelte. Somit konnten schlussendlich 360 Patienten in die weitere Auswertung aufgenommen werden. (Abbildung 8)

Demographisch handelte es sich bei 54,7% (197/360) um weibliche und bei 45,3% (163/360) um männliche Patienten. Das mediane Alter betrug 53 Jahre (Interquartilabstand (IQA) 40-66 Jahre)

Zumeist handelte es sich um periphere Nervenscheidentumore (124/360, 34,4%), gefolgt von Ependymomen WHO° I-II (92/360, 25,6%) und spinalen Meningeomen (91/360, 25,3%). Seltener handelte es sich um intramedulläre Hämangioblastome (22/360, 6,1%), Paragangliome (22/360, 6,1%) oder pilozystische Astrozytome WHO I (9/360, 2,5%). (Abbildung 9)

Präoperativ ließen sich bei 27,2% der Patienten motorische Defizite feststellen. Bei 39,4% waren sensorische und bei 11,6% vegetative Defizite zu vermerken. 67,1% der Patienten gaben präoperativ Schmerzen an.

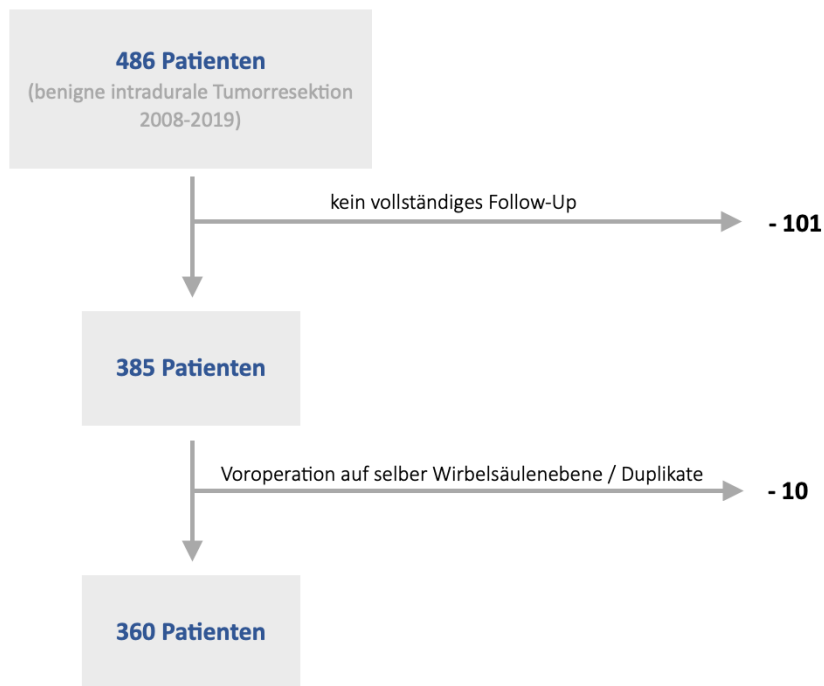


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Fallauswahl

Tumorentität	Anzahl (n)	Prozent (%)
Meningiome	91	25.3
Periphere Nervenscheidentumore	124	34.4
Ependymome	92	25.6
Hämangioblastome	22	6.1
Astrozytome	9	2.5
Andere	22	6.1
Gesamt	360	100

Abbildung 9: Aufschlüsselung der Tumorentitäten

3.2 Chirurgische Daten

Zumeist wurde ein unilateraler Zugang (Laminotomie, Hemilaminektomie, Foraminotomie oder Costotransversektomie) zur Tumorresektion gewählt (252/360, 70%). 42/360 (11,7%) Patienten erhielten eine Laminektomie und 53/360 (14,7%) Patienten eine Laminoplastie. In nur 12/360 Fällen wurde ein retroperitonealer (10/12) oder transthorakaler (2/12) Zugang gewählt. In einem Fall wurde die Resektion über einen posterioren Zugang mit zusätzlicher dorsaler Fixierung gewählt. (Abbildung 10)

Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 157 Minuten (Spannweite (SW) 54-499 Minuten) und insgesamt 326/360 Patienten benötigten nur eine Operation um eine vollständige Tumorresektion zu erreichen (90,6%). Bei 34/360 Patienten waren zwei oder mehr Eingriffe nötig um eine komplette Resektion zu erzielen (9,4%). Bei 95/360 Patienten wurde die Patienten mittels IONM überwacht (26,4%).

Lokalisiert waren die meisten Tumore in der Brust- (137/360, 38,1%) bzw. Lendenwirbelsäule (113/360, 31,4%). Seltener wurde auf Höhe der HWS (70/360, 19,4%) oder am thorakolumbalen Übergang (16/360, 4,4%) operiert. Sakrale und zervikothorakale Eingriffe wurden nur in 3,9% (14/360) und 2,8% (10/360) der Fälle vorgenommen. Bei 34,7% der Operationen wurde die Dura mittels einer 5.0 Gore-Tex Naht wasserdicht wieder verschlossen. In 65,3% der Fälle wurde ein fibrinbeschichteter TachoSil Faden für die Duranaht verwendet.

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 6,5 Tage (SW 1-43 Tage, IQA 5-10 Tage)

Bei 312/360 (86,7%) Patienten konnte letztendlich eine vollständige Tumorresektion erreicht werden. Der prä-, und postoperative KPS betrug im Median 90%. 19/360 Patienten erlitten ein Tumorrezidiv (5,3%). Dabei reichte die Rezidivrate von 0% bei den von uns behandelten Hämangioblastomen über 4,8% bei peripheren Nervenscheiden Tumoren, bis zu 6,5% bei Ependymomen.

Zugangsart	Anzahl (n)	Prozent (%)	kumulative Anzahl (%)
Unilateral	252	70	70
Laminektomie	42	11.7	81.7
Laminoplastik	53	14.7	96.4
Stabilisation	1	0.3	96,7
Transthorakal/Retroperitoneal	12	3.3	100
Gesamt	360	100	

Abbildung 10: Aufschlüsselung der Zugangsarten

3.3 Neuropathische Schmerzen

In 26/360 (7,2%) Fällen wurden postoperativ NPS in Form eines brennenden/kribbelnden Gefühls oder als Parästhesien in den Extremitäten oder einem spezifischen Dermatom von den Patienten beschrieben und entsprechend medikamentös behandelt. Besonders häufig traten NPS nach kombiniert dorsal/retroperitonealem Zugang auf (16,7% vs. 6,9%, $p=0,212$, Odds Ratio (OR) 1,6) bei insgesamt ähnlicher durchschnittlicher Anzahl an operierten Wirbelsäulensegmente von NPS und nicht NPS Patienten (1,82 vs. 1,77 Segmente, $p=0,801$). Auch bei zervikalem / thorakalem Zugang schien es gehäuft zu postoperativen NPS zu kommen (8,6% / 9,5%, $p=0,090$). Zudem waren vor allem weibliche Patienten betroffen (17/26, 65,4%), jedoch ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen (8,6%, $p=0,309$). Extramedulläre Tumore waren seltener als intramedulläre Tumore mit NPS assoziiert, aber auch dies zeigte sich nicht als signifikant (7,3% vs. 12,5%, $p=0,252$). Insbesondere bei Meningeomen ließen sich die Schmerzen öfter verzeichnen (8,8%), gefolgt von peripheren Nervenscheidentumoren (7,3%). Keiner der Patienten mit pilozystischen Astrozytomen entwickelte NPS (0%, $p=0,910$). Es ließ sich kein Zusammenhang mit vorliegenden Tumorrezidiven oder einer kompletten Tumoresektion finden ($p=0,493$ und $p=0,764$). Ebenso hatten präoperative Schmerzen (4,8%, $p=0,130$) sowie die gross total resection (GTR, postoperativ in der MRT-Bildgebung vollständige Entfernung des Tumor) (7,1%, $p=0,764$) keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von NPS.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate (SW 2-10 Jahre). In diesem Zeitraum konnte in keinem Fall eine vollständige Genesung der NPS beobachtet werden. NPS Patienten wiesen postoperativ eine erhöhte Rate an neurologischen Defiziten auf (73,1% vs. 58,1%, $p=0,097$). Dabei handelte es sich zumeist um sensorische (57,6% vs. 37,3%) und motorische Defizite (30,7% vs. 27%).

In einer Subgruppen-Analyse der Ependyom-Fälle konnte eine zerviko-thorakale Lokalisation des Tumors als signifikanter Risikofaktor erkannt werden (14,3% vs. 0%, $p=0,01$). Auch eine intramedulläre Lage des Tumors prädestinierte signifikant für die Entstehung von NPS (16,2% intramedullär vs. 12,5% kombiniert intra-extramedulläre Lage vs. 0% extramedullär, $p=0,005$). Auch nach getrennter Analyse der Meningeom-Daten waren zerviko-thorakale Tumore häufiger mit NPS vergesellschaftet (10,3% vs. 0%). Es zeigte sich auch die GTR als einflussreich ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen (7,2% vs. 25%,

p=0,09). Zudem stellte die Anzahl der operierten Wirbelsäulensegmente auch in dieser Analyse kein Risiko dar.

Die Matched-Pair-Analyse konnte zeigen, dass es einen signifikanten Einfluss von NPS auf den KPS gibt. Patienten ohne entsprechende Problematik wiesen einen KPS von 100% auf, während dieser bei betroffenen Patienten bei 90% lag (p=0,007). In der multivariaten Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen NPS und den von uns analysierten möglichen Risikofaktoren gefunden werden.

Risikofaktor	% Patienten mit NPS	OR	p-Wert
Retroperitonealer Zugang	16,7	2,70	0,212
Meningeom	8,8	1,33	0,489
Zervikale/thorakale Lokalisation	9,2	2,10	0,104
Präoperative Schmerzen	4,8	0,53	0,130
GTR	7,1	0,83	0,764
Intramedullärer Tumor	12,5	2,14	0,097
Weibliches Geschlecht	8,6	1,62	0,309

Abbildung 11: Auswahl einiger analysierter Risikofaktoren

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel unserer Studie war es die Relevanz von postoperativen NPS als Einflussfaktor auf das klinische Outcome vor allem mit Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten zu klären. Gleichzeitig sollte untersucht werden, welche Risikofaktoren postoperative NPS begünstigen.

In einem Zeitrahmen von 11 Jahren konnten wir 360 Patienten retrospektiv in unsere Auswertung aufnehmen. Am häufigsten handelte es sich bei unseren Patienten um periphere Nervenscheidentumore sowie eine Tumorlokalisation auf Höhe der BWS/LWS. Bereits präoperativ gaben 67,1% der Patienten unspezifische Schmerzen an. In den meisten Fällen erfolgte die Resektion über einen unilateralen Zugang. Prä- sowie postoperativ unterschied sich der KPS innerhalb der allgemeinen Kohorte nicht.

In 26/360 Fällen wiesen die Patienten postoperativ behandlungsbedürftige NPS auf. Sowohl die Zugangsart, das Geschlecht, als auch die Tumorentität ergaben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu NPS. Gehäuft traten diese jedoch bei Frauen, bei Operation auf zervikal/thorakaler Höhe, Meningeomen sowie bei dorsal/retroperitonealem Zugang auf. Bezüglich des Ausmaßes der Resektion sowie präoperativ bestehender Schmerzen ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

Als interessant erwies sich, dass es in keinem Fall unserer Patienten zu einer vollständigen Genesung der NPS im Rahmen der medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten kam. Darüber hinaus stellten wir eine erhöhte Rate an neurologischen Defiziten im Vergleich zu nicht NPS Patienten fest.

In einer Subgruppenanalyse der spinalen Ependymom Patienten stellten die zerviko-thorakale Lokalisation des Tumors ebenso wie die intramedulläre Lage einen signifikanten Risikofaktor dar.

Das wohl bedeutendste Ergebnis erhielten wir in der Matched-Pair-Analyse von Patienten mit und ohne postoperative NPS, wobei es zur signifikanten Reduktion des KPS von 100% auf 90% kam.

4.2 Methodische Herausforderungen und Einschränkungen

Durch das retrospektive Studiendesign ergeben sich einige Einschränkungen. Es erfolgte keine standardisierte Befragung bzw. Beurteilung der Patienten bezüglich der NPS, da die Follow-Up Untersuchungen von unterschiedlichen Kollegen durchgeführt wurden und unsere Auswertung auf bereits dokumentierten Daten beruht. Dies könnte dazu geführt haben, dass einige Patienten mit NPS aufgrund einer mangelnden Dokumentation von Schmerzen nicht als NPS Patienten identifiziert wurden. Vor allem durch die bereits geschilderte klinische Fokussierung auf Outcome, Funktionalität und Rezidivfreiheit könnten einige Kollegen den Schmerzen eine untergeordnete Rolle beigemessen haben und diese daher nicht erfragt oder festgehalten haben. Andererseits können wir durch den vorherigen Aspekt eine Beeinflussung der Datenerhebung ausschließen, da die Nutzung dieser im Rahmen einer Studie zum Zeitpunkt der Erfassung nicht vorgesehen war.

Zudem ergibt sich ein eventueller Selektionsbias durch den ausschließlichen Einschluss in die Auswertung von Patienten, die in unserer Klinik zum Follow-Up erschienen. Auch wurde die Patientengruppe im Gegensatz zu randomisierten Studien nicht nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, was zu einer Stichprobenverzerrung geführt haben könnte.

Durch dieses Studiendesign war es uns andererseits jedoch möglich eine große Kohorte an Patienten in die Studie aufzunehmen. Für solch eher seltene Vorkommnisse eignet sich ein retrospektives Design sehr gut, da große Datenbanken benötigt werden. Trotz der großen Menge an Daten konnten wir letztendlich nur eine geringere Fallzahl (7,2%) an Patienten mit NPS identifizieren. Dies könnte eine Ursache für die mangelnde Signifikanz der Korrelationsfaktoren sein.

4.2 Vergleich der Ergebnisse

Die bisherige Studienlage weist einige Arbeiten zum Thema NPS auf, jedoch konzentrieren sich diese primär auf die Auswirkungen und Entstehung dieser sowie den Zusammenhang mit Rückenmarksverletzungen, Syringomyelie und peripheren Nervenscheidentumoren. [78-82]

Wenn das operative Outcome bewertet wird, liegt der Fokus sowohl in der Klinik, als auch in der Forschung zumeist auf der Rezidivfreiheit und Beibehaltung der Funktionalität [76]. Durch eine verbesserte radiologische Diagnostik, IONM und mikroskopisch gesteuerte OPs

hat sich dieses Outcome innerhalb der letzten Jahre deutlich verbessert. [37] Alltägliche Einschränkungen einhergehend mit einer Reduktion der Lebensqualität der Patienten sowie ein regelmäßiger Schmerzmittelgebrauch, häufigere Arztbesuche und eine höhere Rate an psychischen Erkrankungen geben jedoch auch NPS als Komplikation eine hohe Relevanz. [83-85]

Im Rahmen unserer Studie konnten keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer NPS erkannt werden. Es gab jedoch einige Faktoren, die häufiger mit NPS vergesellschaftet waren. Unter den NPS Patienten unserer Studie waren zu 65,4% Frauen betroffen. Diese Tendenz zeigte sich in signifikantem Ausmaß auch in anderen Studien. Das weibliche Geschlecht ist ein genereller Risikofaktor für postoperative Schmerzen sowie für chronische NPS im Allgemeinen. [86, 87] Weitere unveränderbare Risikofaktoren für chronische NPS sind ein höheres Lebensalter, eine Behinderung sowie ein geringerer Bildungsstand. [16, 87] Im Rahmen unserer Untersuchung ergab sich kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem Patientenalter und NPS, der Bildungsstand wurde in unserer Arbeit nicht untersucht.

In einer Studie von Shipton et al. wurden Risikofaktoren für postoperative Schmerzen untersucht, wobei es sich zum Großteil um NPS handelte. Die zusammengetragenen Arbeiten konnten zeigen, dass der beste Prädiktor für postoperative Schmerzen und das Ausmaß des Schmerzmittelbedarfs die bereits präoperativ bestehenden Schmerzen sind. Auch die Lokalisation sowie der Umfang des operativen Eingriffs können eine Rolle spielen. [88] Wir sahen ebenfalls eine Häufung von NPS bei thorakal gelegenen Tumoren, auch wenn diese Ergebnisse keine Signifikanz zeigten. Eine Verbindung zwischen präoperativen radikulären Schmerzen und NPS konnten wir jedoch nicht beobachten. Eine weitere Studie konnte bezüglich der operativen Risikofaktoren einen Zusammenhang mit der Operationsart und der Erfahrung des Operateurs ausschließen bei ebenso als Risikofaktor identifizierten präoperativen NPS. [89] Auch in unserer Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen NPS und der operativen Zugangsart. Zudem konnte von Klekamp et al. ein hohes spinales Tumorlevel sowie eine Syringomyelie als Prädiktoren von NPS nachgewiesen werden. In dieser Studie zeigten insgesamt fast 22% der Tumore postoperative NPS während die Rate von NPS mit einer Rate von 12-75% je nach Tumorentität. [89] Bei unseren Patienten lag

diese Rate je nach Entität bei etwa 5-10%. Weitere Studien beschrieben eine Rate von 50-70% an NPS nach Resektion intramedullärer Tumore sowie NPS in bis zu 1/3 der Ependymom Patienten. [19, 37] Als Ursache dessen kann man sowohl die retrospektive Natur dieser Studie, als auch die uneinheitliche Definition von NPS anführen. Bisher bedarf es noch einer klaren Definition, was auch die Diagnostik dieser erschwert. [75, 90] Zwar wurden in den letzten Jahren Fragebögen, welche bei der Diagnosestellung helfen sollen, entwickelt, jedoch hat sich bisher keiner als Standard etablieren können. [37, 91] Aufgrund der mangelnden Definition haben wir Patienten mit Rückenschmerzen und Parästhesien die keiner Medikation bedurften nicht als NPS gewertet, was die Rate senken könnte und die tatsächliche Anzahl unterschätzen.

Bei der von uns am häufigsten verzeichneten Tumorentität handelte es sich um Periphere Nervenscheidentumore gefolgt von Ependyomen. Es ließ sich ein gehäuftes Auftreten von NPS bei intramedullären Tumoren erkennen, der Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant. Im Rahmen einer Untersuchung zu zentralen neuropathischen Schmerzen nach Resektion spinaler intramedullärer Tumore konnten Nakamura et al. dies vor allem bei Ependyomen (51%), vaskulären Tumoren (25%) und Astrozytomen (20%) beobachten. Wir sahen verhältnismäßig mehr Ependyome (75%) innerhalb der Gruppe der IM Tumore, bei 18% Hämangioblastomen und nur 7% Astrozytomen. Nakamura et al. konnten ebenso wie wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorentität und postoperativen NPS finden, es zeigten sich jedoch Hinweise auf eine eventuelle Relation zur Syringomyelie in Verbindung mit einer Schädigung des Hinterhorns, was Klekamp et al. als Risikofaktor identifizieren konnten. [37, 89]

Weitere von uns untersuchte Risikofaktoren waren die komplette Nervenwurzelamputation sowie die Symptombdauer und die komplette bzw. inkomplette Tumorsektion, welche alle keine signifikanten Einflussfaktoren darstellten. Von uns nicht untersucht wurden postoperative Faktoren. Auch hier wurden in der Vergangenheit jedoch einige Prädiktoren für postoperative chronische Schmerzen erkannt. Unter anderem spielen nicht ausreichende therapierte beziehungsweise starke Schmerzen sowie ein hoher Bedarf an Analgetika innerhalb der ersten postoperativen Tage eine Rolle. [92] Eine direkt postoperativ beginnende adäquate Analgesie ist somit von hoher Bedeutung.

Vor allem die signifikante Reduktion des KPS um 10% lässt sich hervorheben. Dies bestätigt unseren Verdacht der größeren Relevanz von NPS und unterstreicht die Notwendigkeit diese stärker ins Auge der wissenschaftlichen Öffentlichkeit sowie weiter in den Fokus im klinischen Alltag rücken zu lassen.

Da die primäre Therapie intraduraler Tumore zumeist operativ erfolgt und somit das Risiko postoperativer NPS eingegangen wird, wäre es von besonderem Interesse veränderbare Risikofaktoren für diese zu identifizieren. Bei den in dieser Studie auffallenden Größen handelt es sich jedoch nur um unveränderbare Faktoren (weibliches Geschlecht, Tumorentität und -lage). Als veränderbare mögliche Variablen werden von anderen Autoren eine intraoperative Hypotonie und die perioperative Gabe von Kortikoiden genannt, welche im Rahmen dieser Studie nicht erfasst wurden. [93]

Insgesamt weisen die Daten auf einige Risikofaktoren hin. Zur Bestätigung dieser bedarf es jedoch weiterer Studien.

4.3 Behandlungsaussichten

Der Fokus dieser Studie lag zwar auf der Identifizierung möglicher Risikofaktoren für NPS sowie der Hervorhebung der Relevanz des Krankheitsbildes auch bei der Bewertung des Outcomes eines neurochirurgischen Eingriffes, dennoch sollte aufgrund der von uns beobachteten mangelnden Regredienz sowie der vorherrschenden Unklarheit über Ursachen und Risikofaktoren von NPS auch auf eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten eingegangen werden.

Als hilfreich haben sich in unserer Klinik Antiepileptika wie Gabapentin, Pregabalin und Carbamazepin erwiesen. Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine antidepressive Therapie mit Amitriptylin. Konservative Therapieansätze wie Physio-, oder manuelle Therapie blieben während des Aufenthalts in unserer Klinik ohne Erfolg. Ein multimodales Konzept, wie es schon heute bei chronischen Schmerzpatienten zum Einsatz kommt, wird daher weiterhin Goldstandard der NPS Therapie bleiben.

Innerhalb der letzten Jahre haben sich jedoch auch einige vielversprechende neue Therapieoptionen vor allem in Bezug auf Neuromodulationen abgezeichnet. Einteilen lassen sich diese in invasive sowie nicht invasive Verfahren. Bei den nicht invasiven Behandlungsmöglichkeiten sind die Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) sowie die repetitive transkranielle magnetische Stimulation (rTMS) erwähnenswert. Bei der rTMS wird durch elektromagnetische Induktion unter Verwendung eines Magnetfeldes Strom im Kortex erzeugt, was durch Modulation der unterschiedlichen Hirnregionen wiederum Schmerzen lindern kann. [94-97] Attal et. al. untersuchten in einer randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie hierbei die Wirkung von rTMS auf chronischen peripheren neuropathischen Schmerz mittels Stimulation des primären Motorkortex (M1-rTMS) oder des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC-rTMS). Hierbei erwies sich die M1-rTMS als überlegen gegenüber der Placebo-Kontrolle ebenso wie der DLPFC-rTMS, mit Verbesserung der Schmerzintensität, der Schmerzwahrnehmung sowie von Fatigue. Es zeigte sich, dass sowohl Lokalisation und Ätiologie der Schmerzen keine Auswirkungen auf die Effektivität der Therapie hatten. [98]

Im Rahmen der TENS erfolgt die Schmerzreduktion über die elektrische Aktivierung komplexer neuronaler Netzwerke [99]. Es wurde über eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik sowohl ausschließlich während der TENS Nutzung, als auch langfristig berichtet. Bei geringem Nebenwirkungsprofil lässt sich dieses Verfahren jedoch nur bei eingrenzbarem Schmerzareal und intakter Sensibilität anwenden. [100]

Aussichtsvolle invasive Verfahren sind unter anderem die Tiefe Hirnstimulation (THS) sowie die Motorkortexstimulation (MCS). Bei der THS handelt es sich um eine bereits 1954 erstmals für nozizeptive Schmerzen angewendete Methode, welche ab den 70er Jahren auch zur Therapie von NPS zum Einsatz kam. [101] Etabliert hat sich dieses Verfahren, bei dem Stimulationselektroden in das Gehirn eingebracht werden, vor allem bereits in der Parkinson-Therapie. Aber auch für den Einsatz bei chronischen NPS zeigten sich einige aussichtsreiche Ergebnisse vor allem wenn es sich um peripheren NPS handelte, weniger bei neuropathischen Schmerzsyndromen nach Apoplex oder Rückenmarksverletzungen. [102]

Ein invasiveres Verfahren der Neuromodulation als die THS ist die MCS. Hierbei werden die Elektroden epi-, oder subdural nahe des motorischen Kortex implantiert. Erstmals angewendet wurde die MCS 1991 durch Tsubakawa und ergab bis dato in Studien einige vielversprechende Ergebnisse bezüglich unterschiedlichster NPS: Circa 60% der chronischen

NPS Patienten zeigen ein gutes Ansprechen. [103] Bereits präoperativ ließen sich einige Prädiktoren für das Outcome der Therapie etablieren: Vor allem bei CRPS, Phantom-, oder faszialen Schmerzen zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit der Schmerzlinderung, während eine Avulsion des brachialen Plexus oder NPS in Folge eines Apoplex negative Prädiktoren waren. [103, 104] Hamani et. al. konnten in einer randomisierten, doppelblinden Studie nachweisen, dass fast 40% der Patienten eine wesentliche Schmerzreduktion (Abnahme von ≥ 2 Schmerzpunkte auf der VAS) aufwiesen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 39% wurden sogar langfristige Schmerzreduktionen auch nach Beendigung der Intervention festgestellt. [105]

5. Zusammenfassung

Neuropathische Schmerzen (NPS) gehen als chronische Schmerzerkrankung mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Bisher wurden einige Studien zu NPS bei peripheren Nerven Tumoren durchgeführt, nach Resektion anderer Tumorentitäten ist die Datenlage aber bisher schlecht. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert von NPS nach operativer Versorgung intraduraler Entitäten zu klären sowie eventuelle prognostische Faktoren zu identifizieren.

Im Rahmen dieser unizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurde die Auswertung aller Patientendaten aus den Jahren 2009 bis 2020 vorgenommen. Nach Ausschluss aller ungeeigneten Fälle wurden prä-, intra- und postoperative Daten sowie Langzeitergebnisse betrachtet und eventuelle Risikofaktoren im Hinblick auf die Entstehung von NPS analysiert. Insgesamt konnten 360 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

In 26/360 (7,2%) Fällen wurden postoperativ NPS festgestellt. Nur 50% der NPS Patienten gaben präoperativ Schmerzen an. Es zeigte sich, dass NPS gehäuft bei Frauen, Operationen auf zervikal/thorakaler Höhe, Meningeomen sowie bei dorsal/retroperitonealem Zugang auftraten, jedoch erreichte keiner dieser Faktoren eine statistische Signifikanz. Innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten konnte keine vollständige Genesung der NPS beobachtet werden. In der Matched-Pair-Analyse von Patienten mit und ohne postoperative NPS, zeigte sich eine signifikante Reduktion auf der Karnofsky Performance Status Scale um 10% bei NPS ($p=0,007$). Es konnte kein Zusammenhang zwischen NPS und den weiteren von uns analysierten möglichen Risikofaktoren gefunden werden.

Insgesamt mussten 7,2% der Patienten aufgrund von NPS dauerhaft medikamentös therapiert werden.

Daraus lässt sich schließen, dass durch den üblichen klinischen Fokus auf funktionellem Outcome chronische Schmerzen als eine Beeinträchtigung der physischen und psychischen Gesundheit der Patienten unterschätzt werden und in der aktuellen Studienlage unterrepräsentiert sind. Insgesamt weisen die Daten dieser Studie zudem auf einige Risikofaktoren hin, für dessen Bestätigung es jedoch weiterer Studien bedarf.

6. Literaturverzeichnis

1. Butenschoen, V.M., et al., *Neuropathic pain after spinal intradural benign tumor surgery: an underestimated complication?* Neurosurg Rev, 2022. **45**(4): p. 2681-2687.
2. Binshtok, A.M., et al., *Nociceptors are interleukin-1beta sensors.* J Neurosci, 2008. **28**(52): p. 14062-73.
3. Costigan, M., J. Scholz, and C.J. Woolf, *Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage.* Annu Rev Neurosci, 2009. **32**: p. 1-32.
4. Biggs, J.E., et al., *Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve.* Neurosci Lett, 2008. **443**(1): p. 41-5.
5. Fu, Y., et al., *PKA and ERK, but not PKC, in the amygdala contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior.* Mol Pain, 2008. **4**: p. 26.
6. Pedersen, L.H., J. Scheel-Krüger, and G. Blackburn-Munro, *Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury.* Pain, 2007. **127**(1-2): p. 17-26.
7. Amir, R., J.D. Kocsis, and M. Devor, *Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons.* J Neurosci, 2005. **25**(10): p. 2576-85.
8. Wu, G., et al., *Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents.* J Neurosci, 2002. **22**(17): p. 7746-53.
9. Attal, N., et al., *The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey.* Pain, 2011. **152**(12): p. 2836-2843.
10. Smith, B.H., et al., *Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community.* Clin J Pain, 2007. **23**(2): p. 143-9.
11. Doth, A.H., et al., *The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities.* Pain, 2010. **149**(2): p. 338-344.
12. Finnerup, N.B., S.H. Sindrup, and T.S. Jensen, *The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.* Pain, 2010. **150**(3): p. 573-581.
13. Jensen, M.P., M.J. Chodroff, and R.H. Dworkin, *The impact of neuropathic pain on health-related quality of life.* Neurology, 2007. **68**(15): p. 1178.
14. Lachaine, J., et al., *Painful neuropathic disorders: an analysis of the Régie de l'Assurance Maladie du Québec database.* Pain Res Manag, 2007. **12**(1): p. 31-7.
15. Berger, A., E.M. Dukes, and G. Oster, *Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders.* J Pain, 2004. **5**(3): p. 143-9.
16. O'Connor, A.B., *Neuropathic Pain.* Pharmacoeconomics, 2009. **27**(2): p. 95-112.
17. Rodríguez, M.J. and A.J. García, *A registry of the aetiology and costs of neuropathic pain in pain clinics : results of the registry of aetiologies and costs (REC) in neuropathic pain disorders study.* Clin Drug Investig, 2007. **27**(11): p. 771-82.
18. McDermott, A.M., et al., *The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey.* Eur J Pain, 2006. **10**(2): p. 127-35.
19. Ottenhausen, M., et al., *Intradural spinal tumors in adults—update on management and outcome.* Neurosurgical Review, 2019. **42**(2): p. 371-388.
20. Spirig, J., et al., *Spinale Tumoren -- Teil 2: Intradurale Tumoren.* Praxis (16618157), 2011. **100**(14): p. 849-856.
21. Grimm, S. and M.C. Chamberlain, *Adult primary spinal cord tumors.* Expert Rev Neurother, 2009. **9**(10): p. 1487-1495.

22. Duong, L.M., B.J. McCarthy, and R.E. McLendon, *Descriptive epidemiology of malignant and nonmalignant primary spinal cord, spinal meninges, and cauda equina tumors, United States, 2004–2007*. *Cancer*, 2012. **118**(17): p. 4220-4227.
23. McCormick, P.C., et al., *Intramedullary ependymoma of the spinal cord*. *J Neurosurg*, 1990. **72**(4): p. 523-532.
24. Samii, M. and J. Klekamp, *Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia*. *Neurosurgery*, 1994. **35**(5): p. 865-873.
25. Brotchi, J. and G. Fischer, *Spinal cord ependymomas*. *Neurosurg Focus*, 1998. **4**(5).
26. Hanbali, F., D.R. Fournay, and E. Marmor, *Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome*. *Neurosurgery*, 2002. **51**(5): p. 1162-1172.
27. Samartzis, D., et al., *Intramedullary Spinal Cord Tumors: Part I-Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis*. *Global Spine J*, 2015. **5**(5): p. 425-35.
28. Abul-Kasim, K., et al., *Intradural spinal tumors: current classification and MRI features*. *Neuroradiology*, 2007. **50**: p. 301-314.
29. Jinnai, T. and T. Koyama, *Clinical characteristics of spinal nerve sheath tumors: analysis of 149 cases*. *Neurosurgery*, 2005. **56**(3): p. 510-5; discussion 510-5.
30. Conti, P., et al., *Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature*. *Surg Neurol*, 2004. **61**(1): p. 34-43; discussion 44.
31. Awad, I.A. and S.P. Polster, *Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease*. *Journal of neurosurgery*, 2019. **131**(1): p. 1-13.
32. Alvisi, C., et al., *Long-term results of surgically treated congenital intradural spinal arachnoid cysts*. *Journal of Neurosurgery*, 1987. **67**(3): p. 333.
33. Petridis, A.K., et al., *Spinal cord compression caused by idiopathic intradural arachnoid cysts of the spine: review of the literature and illustrated case*. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 2010. **19 Suppl 2**(Suppl 2): p. S124-S129.
34. Bates, D., et al., *A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain*. *Pain Med*, 2019. **20**(Suppl 1): p. S2-s12.
35. Treede, R.D., et al., *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. *Neurology*, 2008. **70**(18): p. 1630-5.
36. Nagoshi, N., et al., *Characteristics of neuropathic pain and its relationship with quality of life in 72 patients with spinal cord injury*. *Spinal Cord*, 2016. **54**(9): p. 656-61.
37. Nakamura, M., et al., *Central neuropathic pain after surgical resection in patients with spinal intramedullary tumor*. *J Orthop Sci*, 2012. **17**(4): p. 352-7.
38. Haanpää, M., et al., *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. *Pain*, 2011. **152**(1): p. 14-27.
39. Freynhagen, R., et al., *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. *Curr Med Res Opin*, 2006. **22**(10): p. 1911-20.
40. Bouhassira, D., et al., *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. *Pain*, 2005. **114**(1-2): p. 29-36.
41. Bennett, M., *The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*. *Pain*, 2001. **92**(1-2): p. 147-57.
42. Maffei, M.E., *Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(21).

43. Chinn, S., W. Caldwell, and K. Gritsenko, *Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update*. Curr Pain Headache Rep, 2016. **20**(4): p. 25.
44. Sumpton, J.E. and D.E. Moulin, *Fibromyalgia*. Handb Clin Neurol, 2014. **119**: p. 513-27.
45. Rahman, A., M. Underwood, and D. Carnes, *Fibromyalgia*. Bmj, 2014. **348**: p. g1224.
46. Sommer, C., et al., *Polyneuropathies*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(6): p. 83-90.
47. Uçeyler, N., et al., *Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies*. Neurology, 2007. **69**(1): p. 42-9.
48. Abbott, C.A., et al., *Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K.* Diabetes Care, 2011. **34**(10): p. 2220-4.
49. Collins, M.P. and R.D. Hadden, *The nonsystemic vasculitic neuropathies*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(5): p. 302-316.
50. Van Goethem, J.W.M., et al., *Spinal tumors*. European Journal of Radiology, 2004. **50**(2): p. 159-176.
51. Dunn, E.J., J. Dvorak, and K. Ono, *Cervical Spondylosis And Similar Disorders*. 1988: World Scientific.
52. Clarke, E. and P.K. Robinson, *Cervical Myelopathy: A Complication of Cervical Spondylosis*. Brain, 1956. **79**(3): p. 483-510.
53. Mayfield, F.H., *Cervical spondylosis: a comparison of anterior and posterior approaches*. Clin Neurosurg, 1965. **13**: p. 181-188.
54. Bell, D.F., et al., *Spinal deformity after multiple-level cervical laminectomy in children*. Spine, 1994. **19**: p. 406-411.
55. Iida, Y., et al., *Postoperative Lumbar Spinal Instability Occurring or Progressing Secondary to Laminectomy*. Spine, 1990. **15**: p. 1186-1189.
56. Lunardi, P., et al., *Management of intramedullary tumours in children*. Acta Neurochirurgica, 1993. **120**: p. 59-65.
57. Papagelopoulos, P.J., et al., *Spinal column deformity and instability after lumbar or thoracolumbar laminectomy for intraspinal tumors in children and young adults*. 1997. **22**(4): p. 442-451.
58. Sciubba, D.M., et al., *Factors associated with cervical instability requiring fusion after cervical laminectomy for intradural tumor resection*. Journal of Neurosurgery: Spine, 2008. **8**(5): p. 413-419.
59. McGirt, M.J., et al., *Short-term progressive spinal deformity following laminoplasty versus laminectomy for resection of intradural spinal tumors: Analysis of 238 patients*. Neurosurgery, 2010. **66**(5): p. 1005-1012.
60. Fassett, D.R., et al., *Cervical spine deformity associated with resection of spinal cord tumors*. Neurosurgical Focus, 2006. **20**(2): p. 1-7.
61. Symon, L. and P. Lavender, *The surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy*. Neurology, 1967. **17**: p. 117-126.
62. Nurick, S., *The natural history and the results of surgical treatment of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis*. Brain, 1972. **95**: p. 101-105.
63. Kawai, S., et al., *Cervical Laminoplasty (Hattori's Method) Procedure and Follow-up Results*. Spine, 1988. **13**: p. 1245-1250.
64. Nakamura, K. and A. Seichi, *History of Laminoplasty*, in *Cervical Laminoplasty*, K. Nakamura, Y. Toyama, and Y. Hoshino, Editors. 2003, Springer Japan: Tokyo. p. 3-11.
65. Sweeney, K.J., et al., *Gross total resection rates of grade II/III intramedullary ependymomas using the surgical strategy of en-bloc resection without intra-operative*

- neurophysiological monitoring*. British Journal of Neurosurgery, 2017. **31**(3): p. 364-368.
66. Shaygan, M., A. Böger, and B. Kröner-Herwig, *Predicting factors of outcome in multidisciplinary treatment of chronic neuropathic pain*. J Pain Res, 2018. **11**: p. 2433-2443.
 67. Kohno, T., et al., *Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord*. Pain, 2005. **117**(1-2): p. 77-87.
 68. Finnerup, N.B., et al., *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2015. **14**(2): p. 162-73.
 69. Attal, N., et al., *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol, 2010. **17**(9): p. 1113-e88.
 70. Mu, A., et al., *Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement*. Can Fam Physician, 2017. **63**(11): p. 844-852.
 71. Saarto, T. and P.J. Wiffen, *Antidepressants for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd005454.
 72. Derry, S., et al., *Pregabalin for neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **1**(1): p. Cd007076.
 73. Wiffen, P.J., et al., *Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**(6): p. Cd007938.
 74. Dworkin, R.H., et al., *Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations*. Pain, 2013. **154**(11): p. 2249-2261.
 75. Cavalli, E., et al., *The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019. **33**: p. 2058738419838383.
 76. Cristante, L. and H.-D. Herrmann, *Surgical Management of Intramedullary Spinal Cord Tumors: Functional Outcome and Sources of Morbidity*. Neurosurgery, 1994. **35**(1): p. 69-76.
 77. Mor, V., et al., *The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting*. Cancer, 1984. **53**: p. 2002-2007.
 78. Attal, N., et al., *Effects of surgery on the sensory deficits of syringomyelia and predictors of outcome: a long term prospective study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(7): p. 1025-30.
 79. Celli, P., *Treatment of relevant nerve roots involved in nerve sheath tumors: removal or preservation?* Neurosurgery, 2002. **51**(3): p. 684-92; discussion 692.
 80. Ducreux, D., et al., *Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia*. Brain, 2006. **129**(Pt 4): p. 963-76.
 81. Finnerup, N.B., et al., *Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain*. Exp Neurol, 2007. **207**(1): p. 139-49.
 82. Nakamura, M., et al., *Retrospective study of surgery-related outcomes in patients with syringomyelia associated with Chiari I malformation: clinical significance of changes in the size and localization of syrinx on pain relief*. J Neurosurg, 2004. **100**(3 Suppl Spine): p. 241-4.
 83. Nakamura, M., et al., *Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: prognosis and complications*. Spinal Cord, 2008. **46**(4): p. 282-6.
 84. Jallo, G.I., K.F. Kothbauer, and F.J. Epstein, *Intrinsic spinal cord tumor resection*. Neurosurgery, 2001. **49**(5): p. 1124-8.

85. Sandalcioglu, I.E., et al., *Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients*. Spinal Cord, 2005. **43**(1): p. 34-41.
86. Eriksen, J., et al., *Development of and recovery from long-term pain. A 6-year follow-up study of a cross-section of the adult Danish population*. Pain, 2004. **108**(1-2): p. 154-62.
87. Taylor, R.S., *Epidemiology of refractory neuropathic pain*. Pain Pract, 2006. **6**(1): p. 22-6.
88. Shipton, E., *Post-surgical neuropathic pain*. ANZ J Surg, 2008. **78**(7): p. 548-55.
89. Klekamp, J., *Treatment of intramedullary tumors: analysis of surgical morbidity and long-term results: Clinical article*. Journal of Neurosurgery: Spine SPI, 2013. **19**(1): p. 12-26.
90. Klekamp, J., *Spinal ependymomas. Part 1: Intramedullary ependymomas*. Neurosurg Focus, 2015. **39**(2): p. E6.
91. Baron, R., *Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(41): p. A-2720.
92. Shipton, E.A. and B. Tait, *Flagging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(6): p. 405-12.
93. Onishi-Kato, Y., et al., *Perioperative Factors Associated With Chronic Central Pain After the Resection of Intramedullary Spinal Cord Tumor*. Clin J Pain, 2017. **33**(7): p. 640-646.
94. Moisset, X., D.C. de Andrade, and D. Bouhassira, *From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects*. Eur J Pain, 2016. **20**(5): p. 689-700.
95. Lefaucheur, J.P., et al., *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)*. Clin Neurophysiol, 2020. **131**(2): p. 474-528.
96. Lefaucheur, J.P., *Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives*. Pain, 2016. **157 Suppl 1**: p. S81-s89.
97. Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L. Freeston, *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet, 1985. **1**(8437): p. 1106-7.
98. Attal, N., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial*. Brain, 2021. **144**(11): p. 3328-3339.
99. Sluka, K.A. and D. Walsh, *Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness*. J Pain, 2003. **4**(3): p. 109-21.
100. Moisset, X., M. Lanteri-Minet, and D. Fontaine, *Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain*. Journal of Neural Transmission, 2020. **127**(4): p. 673-686.
101. Heath, R.G., *PSYCHIATRY*. Annual Review of Medicine, 1954. **5**(1): p. 223-236.
102. Honey, C.M., V.M. Tronnier, and C.R. Honey, *Deep brain stimulation versus motor cortex stimulation for neuropathic pain: A minireview of the literature and proposal for future research*. Comput Struct Biotechnol J, 2016. **14**: p. 234-7.
103. Fontaine, D., C. Hamani, and A. Lozano, *Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature*. J Neurosurg, 2009. **110**(2): p. 251-6.
104. Parravano, D.C., et al., *Quality of Life After Motor Cortex Stimulation: Clinical Results and Systematic Review of the Literature*. Neurosurgery, 2019. **84**(2): p. 451-456.

105. Hamani, C., et al., *Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: results of a double-blind randomized study*. *Brain*, 2021. **144**(10): p. 2994-3004.

7. Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Meyer, Direktor der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Prof. Dr. med. Wostrack und PD Dr. med. Butenschön danke ich für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit sowie für die wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.