

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. C. Strauss)

**Erweiterung funktionserhaltender, operativer Zugänge am Boden des IV.
Ventrikels unter Berücksichtigung der dreidimensionalen Darstellung
motorischer Hirnnerven-Kerngebiete und Anwendung der rahmenlosen
Stereotaxie**

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)
für das Fachgebiet Neurochirurgie
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Jens Christian Rachinger
geboren am 5.12.1970 in Nürnberg

Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Meyer
Prof. Dr. Christian Rainer Wirtz

Tag der Verteidigung: 14.10.2014

**Gewidmet in Liebe und Dankbarkeit meiner Ehefrau
Alexandra, meinem Sohn Maximilian, sowie meinen
Eltern.**

Referat

Zielsetzung: Bei operativen, neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des Bodens des IV. Ventrikels ergibt sich das Problem, dass dort funktionell bedeutsame Strukturen, insbesondere motorische Hirnnervenkerne, in engem, räumlichem Bezug zueinander stehen. Zur Vermeidung postoperativer Ausfallerscheinungen bedient man sich der intraoperativen Elektrophysiologie, welche sowohl zur Funktionsüberwachung, als auch zur Lokalisation von Hirnnervenkerne und Nervenfasern genutzt wird. Die präoperative Visualisierung der Hirnnerven-Kerngebiete und deren intraoperative Lokalisation mittels Neuronavigation sind bis dato nicht möglich. Es soll daher ein dreidimensionales Modell entwickelt werden, welches bedeutsame Kerngebiete im Boden des IV. Ventrikels enthält und mit dem MRT-Datensatz eines Patienten fusioniert werden kann. Darüber hinaus soll eine Integration in die Neuronavigation erreicht werden, um die intraoperative Lokalisation von Kerngebieten, auch von solchen, die von einem elektrophysiologischem Monitoring nicht angesprochen werden können, zu erlauben bzw. zu erleichtern und damit die bekannten Zugänge zu erweitern.

Material und Methoden: Nach entsprechenden Fixierprozeduren wurden 3 Hirnstämme von Körperspendern seriell in 50µm dicke, axiale Schichten geschnitten. Zur Quantifizierung von Schrumpfungprozessen wurden zuvor zu unterschiedlichen Zeitpunkten computer- und kernspintomographische Untersuchungen, sowie Messungen mittels Schublehre durchgeführt. Die Schnitte wurden mit Kresylviolett gefärbt und mittels Flachbettscanner digitalisiert. In den Präparaten wurden die Kerngebiete des Ncl. motorius n. trigemini, Ncl. motorius n. facialis, Ncl. n. abducentis, Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossus identifiziert und digital segmentiert. Im Anschluss wurde aus den einzelnen, mit den markierten Kerngebieten versehenen Schnitten ein dreidimensionaler Datensatz des Hirnstammes rekonstruiert. Die dreidimensionale Visualisierung erfolgte mittels Direct Volume Rendering. Nach Umwandlung des Modells in das DICOM-Format wurde dieses mit dem MRT-Datensatz eines Patienten fusioniert. Dieser wurde in das Datenformat der Firma BrainLAB transformiert und in die Navigationssoftware iplan[®]-importiert, um für die intraoperative Navigation zur Verfügung zu stehen.

Ergebnisse: Es fand sich eine Schrumpfung im Rahmen des Fixier- und Verarbeitungsprozesses um ca. 11%. Morphometrisch wurden folgende Längen gemessen: Ncl. motorius n. trigemini 4,3 – 4,9 mm, Ncl. motorius n. facialis 4,8 – 6,1 mm, Ncl. n. abducentis 3,2 – 4,2 mm, Ncl. dorsalis n. vagi 9,8 – 10,6 mm und Ncl. n. hypoglossus 9,4 – 12,7 mm. Mit durchschnittlich 4,4 mm Entfernung zur Fossa rhomboidea liegt der Ncl. n. facialis am weitesten in der Tiefe. Mit einem durchschnittlichen Abstand <1,0 mm und >0,5 mm zur Fossa rhomboidea liegen Ncl. n. abducentis, Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossus sehr oberflächlich. Ncl. n. facialis und Ncl. n. abducentis enden rostral im wesentlichen auf gleicher Höhe. Das rekonstruierte Modell liefert einen dreidimensionalen Eindruck von Größe, Konfiguration und topographischen Bezügen der segmentierten Hirnnervenkerne. Die intraoperative Anwendung im Rahmen der Neuronavigation konnte etabliert werden und zeigte eine sehr gute Korrelation sowohl mit den intraoperativen, elektrophysiologischen Befunden, als auch mit dem klinischen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Es steht ein neu- und einzigartiges Hilfsmittel zur Verfügung, welches wichtige Hirnnervenkerne sowohl anhand eines Modells dreidimensional darstellt, als auch diese im Sinne eines Atlas in einem MRT-Datensatz eines Patienten sichtbar macht. Durch die Integration in die Neuronavigation wird die intraoperative Orientierung und Identifikation funktionell bedeutsamer Areale erleichtert, was zu einer Verbesserung der Operationsergebnisse beitragen kann. Für die Zukunft sollten die Genauigkeit des Verfahrens anhand weiterer klinischer Fälle überprüft und die Benutzerfreundlichkeit erhöht werden.

Rachinger, Jens: Erweiterung funktionserhaltender, operativer Zugänge am Boden des IV. Ventrikels unter Berücksichtigung der dreidimensionalen Darstellung motorischer Hirnnerven-Kerngebiete und Anwendung der rahmenlosen Stereotaxie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 82 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Zielstellung	14
3. Material und Methoden	15
3.1 Konservierung der Präparate und Herstellung der Schnitte	15
3.2 Segmentieren der Hirnnervenkerne und Morphometrie	17
3.3 Evaluation der Schrumpfung	19
3.4 Dreidimensionale Rekonstruktion des Hirnstammes mit den Kernen	21
3.5 Fusion mit individuellem Bilddatensatz und Implementation in die Neuronavigation	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Morphometrie	24
4.2 Schrumpfung	28
4.2.1 Evaluation mittels MRT- und CT-Bildgebung	28
4.2.2 Evaluation mittels Messung	31
4.3 Dreidimensionale Rekonstruktion des Hirnstammes und der Kerne	32
4.4 Klinische Anwendung und Korrelation mit elektrophysiologischem Mapping	34
5. Diskussion	40
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis	69
8. Thesen	81

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Aa.:	Arteriae
Abb.:	Abbildung
AEP:	Akustisch evozierte Potentiale
al.:	alii
bzw.:	beziehungsweise
CISS:	Constructive Interference Steady State
cm:	Zentimeter
Coll:	Colliculus facialis
CT:	Computertomographie
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
dpi:	dots per inch
EMG:	Elektromyographie/Elektromyogramm
etc.:	et cetera
Fa.:	Firma
FLAIR:	Fluid Attenuation Inversion Recovery
FOV:	Field Of View
L:	Links
M.:	Musculus
Mm.:	Musculi
MEP:	Motorisch evozierte Potentiale
µm:	Mikrometer
mm:	Millimeter
MPRAGE:	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Echo
MR:	Magnetresonanz

MRT:	Magnetresonanztomographie
MIPAV:	Medical Imaging Processing, Analysis and Visualization
N.:	Nervus
Ncl.:	Nucleus
o.g.:	oben genannt
OP:	Operation
R:	Rechts
®:	eingetragene Warenmarke
resp.:	respektive
RNA:	Ribonukleinsäure
s.o.:	siehe oben
sog.:	sogenannt
Std.:	Stunden
SSEP:	Somato-sensibel evozierte Potentiale
Tab.:	Tabelle
TE:	Echozeit
TR:	Repetitionszeit
Tu:	Tumor
u.a.:	unter anderem
VI:	N. abducens
WHO:	World Health Organization
XII:	N. hypoglossus
z.B.:	zum Beispiel
3D:	Dreidimensional

1. Einleitung

Die operative Behandlung von intrakraniellen Tumoren stellt an den Operateur besondere Anforderungen, was zum einen durch die herausragende, funktionelle Bedeutung des Gehirns begründet ist, zum anderen durch anatomische und pathologische Besonderheiten. Das Gehirn ist nahezu an allen Funktionen des menschlichen Organismus wesentlich beteiligt, es bestimmt die Fähigkeit des Menschen sich zu bewegen, zu sprechen, zu denken und zu handeln. Es liegt auf der Hand, dass der Vermeidung einer Verletzung funktionell wichtiger Areale bei intrakraniellen Operationen eine hohe Bedeutung zukommt. Eine anatomische Besonderheit des Gehirns besteht hingegen darin, dass es vollständig von Knochen umgeben ist. Um zu ihm und der zu behandelnden Läsion Zugang zu erhalten, muss dementsprechend ein Teil der knöchernen Ummantelung, in der Regel vorübergehend bis zum Ende des Eingriffs, entfernt werden. Diese Trepanation muss einerseits groß genug sein, um einen sicheren Zugang zur Zielstruktur und einen ausreichenden Überblick über das Operationsfeld zu gewährleisten. Andererseits sollte sie zur Vermeidung eines unnötigen Operationstraumas so klein wie möglich gehalten werden. Eine weitere anatomische Besonderheit ist darin zu sehen, dass im Gehirn funktionell wichtige Areale sehr eng bzw. unmittelbar nebeneinander liegen können, was sowohl die Zugangsplanung, als auch die Tumorentfernung selbst erschwert. Unter pathologischen Aspekten ist es für den Neurochirurgen bedeutsam, dass sich Tumorgewebe in bestimmten Fällen, beispielsweise bei diffusen Astrozytomen WHO II^o, makroskopisch nur sehr wenig vom gesunden Hirngewebe unterscheidet und sich von diesem häufig nur schlecht abgrenzen bzw. abpräparieren lässt. Auch die Tatsache, dass pathologische Prozesse in der Tiefe des Gehirns lokalisiert sein können und damit, um zu diesen zu gelangen, der Weg entlang oder durch gesundes Gewebe führt, trägt zur Komplexität intrakranieller, neurochirurgischer Eingriffe bei. Soll eine neurochirurgische Therapie im Sinne einer Tumorentfernung durchgeführt werden, besteht das Ziel in einer möglichst vollständigen Tumorresektion ohne dauerhafte, operationsbedingte Funktionseinschränkung. Um dieses Ziel vor dem Hintergrund der o.g.

Besonderheiten zu erreichen, bedient sich der Neurochirurg verschiedener Hilfsmittel.

Einen besonderen Stellenwert hat hierbei die Bildgebung erlangt. Computertomographie, Kernspintomographie und digitale Subtraktionsangiographie sind wesentliche Bestandteile bei der Diagnostik und Therapie intrakranieller Pathologien. Insbesondere die Magnetresonanztomographie ist in der modernen Neurochirurgie von herausragender Bedeutung. Mit ihr können sowohl das Gehirn selbst, als auch pathologische Prozesse mit hoher Auflösung dargestellt werden. Risikoreiche Areale können identifiziert und ihre Lagebeziehung zum Tumor analysiert werden. Mit Hilfe der Kernspinangiographie können zudem auch Informationen über Gefäße gewonnen werden. Neben der rein topographisch-anatomischen Darstellung rückte in den letzten Jahren auch die Sichtbarmachung von Funktionen und biochemischen Eigenschaften von Gewebe in den Mittelpunkt des Interesses. Die funktionelle Kernspintomographie macht sich dabei die magnetischen Effekte zunutze, die durch die Modulation der unterschiedlichen Sauerstoffzustände des Hämoglobins entstehen und bei der Ausführung bestimmter Aufgaben durch Änderungen im lokalen Blutfluss induziert werden (Le Bihan et al., 1995). So gelingt beispielsweise die Darstellung des primären Motorcortex im Gyrus praecentralis und des Broca-Areals im Gyrus frontalis inferior. Bei der Kernspin-Spektroskopie werden im pathologischen Gewebe die Konzentrationen verschiedener Metabolite, z.B. Cholin, Kreatin, Laktat und N-Acetyl-Aspartat, quantitativ bestimmt und Rückschlüsse auf die Art des Gewebes gezogen. In der Neurochirurgie hat dies beispielsweise Bedeutung bei der Graduierung von gliomatösen Tumoren und bei der Unterscheidung zwischen nekrotischem Areal, z.B. nach Radiatio, und Tumor(-rezidiv). Computerunterstützt können Tumore, Gefäße, eloquente Areale und andere „regions of interest“ segmentiert und dreidimensional dargestellt werden, um den Neurochirurgen eine möglichst optimale Vorstellung der räumlichen Bezüge entwickeln zu lassen. Durch die Zuhilfenahme der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Kernspintomographie, werden Diagnose und präoperative Planung erleichtert bzw. ermöglicht. Zur Lösung der den Neurochirurgen betreffenden Problemstellungen sind jedoch noch weitere Hilfsmittel notwendig und wünschenswert. So bietet die präoperative Bildgebung naturgemäß keine intraoperativen Informationen. Zunehmende Bedeutung gewinnen daher Verfahren der intraoperativen Bildgebung. Hierfür werden Computertomographie,

Magnetresonanztomographie und die Sonographie genutzt (Chandler und Knake, 1983; Engle und Lunsford, 1987; Lunsford et al., 1984; Nimsky et al., 2004; Steinmeier et al., 1998; Voorhies et al., 1983). So können, insbesondere mit der intraoperativen Kernspintomographie, sowohl Informationen über das Ausmaß der bereits erfolgten Resektion gewonnen werden, als auch die topographisch-anatomische Orientierung erleichtert werden. Eine Methode, um Eingriffe besser planen und exakt durchführen zu können, stellt die sogenannte Stereotaxie dar, welche 1908 von Horsley und Clarke begründet wurde. Sie beruht auf einem mit Markierungen versehenem Rahmen, der fest mit dem Kopf des Patienten verbunden wird. Auf der Basis der dem Rahmen aufgetragenen Koordinaten kann auch jedem intrakraniellen Punkt eine bestimmte Koordinate zugewiesen werden. Nach CT- und/oder MR-Bildgebung und Ermittlung der entsprechenden Koordinaten kann dann unter Verwendung eines speziellen Aufbaus und verschiedener Instrumente im Rahmen einer stereotaktischen Operation ein solcher intrakranieller Punkt lokalisiert werden. Dies erlaubt beispielsweise die zielgenaue Punktion zur Entnahme einer Gewebeprobe oder Einbringung von Elektroden. Die von Horsley und Clarke (Horsley und Clarke, 1908) ursprünglich entwickelte Vorrichtung wurde an Tierschädeln entsprechend anatomischer Landmarken fixiert und sollte die präzise Implantation intracerebraler Elektroden ermöglichen. Das Vorgehen beruhte auf der Annahme, dass äußere, extrakranielle Landmarken (z.B. Meatus acusticus externus, Orbitarand, etc.) in einer fixen, interindividuell weitestgehend gleichen Lagebeziehung zu intrakraniellen Strukturen stehen. Im Tierversuch schien sich diese Annahme zunächst als zutreffend zu erweisen. Die Anwendung des Verfahrens am Menschen scheiterte dann jedoch an dem bei Autopsien gewonnenen Erkenntnis, dass beim Menschen eine solch feste Zuordnung zwischen äußeren Landmarken und intrakraniellen Punkten nicht konstatiert werden kann, sondern von einer erheblichen Variabilität ausgegangen werden muss. Der erste stereotaktische Apparat für die Anwendung am Menschen wurde 1947 von Spiegel und Wycis vorgestellt (Spiegel et al., 1947). Sie verwendeten für die Definition der Zielstruktur nicht extrakranielle, anatomische Landmarken, sondern Informationen aus Pneumencephalogrammen. Leitstrukturen waren dabei beispielsweise das Foramen Monroi oder die Hypophyse. Die zunehmende Verbreitung der Pneumencephalo- und Ventrikulographie inspirierte etwa zur gleichen Zeit auch andere Forscher zur Entwicklung eigener Apparate (Leksell, 1949; Talairach et al., 1949). Bis zur Mitte der 1960'er Jahre stieg

die Zahl der unterschiedlichen System deutlich an, ebenso wie die Häufigkeit der stereotaktischen Operationen. Danach kam es allerdings zu einem erheblichen Rückgang dieser Eingriffe und damit auch zu einer geringeren Bedeutung des Verfahrens selbst. Verantwortlich hierfür war die Einführung des L-Dopa als Pharmakotherapie des M. Parkinson (Gildenberg, 1987). Mit der Entwicklung der Computertomographie in den frühen 1970'er Jahren erlebte die Stereotaxie jedoch eine Art Renaissance. Die Computertomographie ermöglichte es erstmals, dreidimensionale Objekte als Serie zweidimensionaler Schnittbilder in brauchbarer Bildauflösung darzustellen. Die neue Technik bedeutete für die Neurochirurgie einen enormen Fortschritt – in die Jahre nach ihrer Einführung fiel dementsprechend die Neu- bzw. Weiterentwicklung der verbreitetsten, auch heute noch gebräuchlichen, stereotaktischen Systeme (Brown, 1979; Goerss et al., 1982; Leksell und Jernberg, 1980). Durch die Computertomographie und die Weiterentwicklung der Computertechnologie insgesamt konnten mit Hilfe der Stereotaxie Abszesse präzise punktiert und Gewebeproben entnommen werden. Zudem ermöglichte das Verfahren die Definition von Tumorgrenzen und funktionelle Eingriffe.

Allerdings beinhaltet das Verfahren auch bedeutsame Nachteile: die stereotaktischen Rahmen sind in ihrer Handhabung umständlich und werden invasiv am Patienten fixiert, sodass sie für diesen eine Belastung bedeuten. Darüber hinaus behindern die Rahmen bei Kraniotomien im Rahmen offener Eingriffe den Zugang zum Operationsfeld. Vor allem aber bieten sie keine interaktive, intraoperative Lokalisationshilfe in Echtzeit.

Um hier Fortschritte zu erzielen, entwickelte eine japanische Arbeitsgruppe ein System, dem sie den Namen „Neuronavigator“ gab (Watanabe et al., 1987). Es handelt sich dabei um ein Gerät, welches im Wesentlichen aus einem Mikrocomputer und einem sechsgelenkigem Sensorarm besteht. Zentrale Fähigkeit des Systems ist es, die Position der Spitze eines Instrumentes, welches am Sensorarm befestigt ist, im Raum aufzunehmen. Befindet sich diese Spitze innerhalb eines Objektes, von dem ein Bilddatensatz, z.B. CT, vorliegt, so kann die aktuelle Position der Instrumentenspitze im Bilddatensatz angezeigt werden. In der klinischen Praxis wurden zunächst CT-Aufnahmen vom gesamten Kopf des Patienten angefertigt. Auf dem Nasion und den Ohren des Patienten wurden zuvor drei metallische Markierungen angebracht, sogenannte Fiducials. Die Schnittbilder wurden mittels eines Scanners in den Computer eingelesen und die drei Fiducials auf dem

Bildschirm markiert. Die Bildraumkoordinaten der Marker waren dem Rechner damit bekannt. Unmittelbar vor Beginn des Eingriffs, nach rigider Fixierung des Patientenkopfes, wurden alle Fiducials nacheinander mit der Spitze des im Sensorarm fixierten Instrumentes berührt und damit dem Rechner die Koordinaten der Marker im physikalischen Raum (Objektraum) mitgeteilt. Der Computer kennt nun einerseits die Koordinaten der Fiducials im Bildraum, andererseits auch die korrespondierenden im Objektraum. Da nur Translationen und Rotationen im Gesamtsystem auftreten, ist die Lagebeziehung der Marker zu allen anderen Punkten des Kopfes, ihre unveränderte Position vorausgesetzt, konstant und in beiden Koordinatensystemen identisch. Aufgrund dieser Tatsache und des Umstandes, dass die korrespondierenden Koordinatenpaare der Fiducials bekannt sind, kann mathematisch eine Abbildungsvorschrift errechnet werden, mit der jeder Koordinate eines Punktes im Objektraum (= Kopf des Patienten) die entsprechende im Bildraum (= CT-Datensatz) zugeordnet werden kann. Es bestand also nun erstmals die Möglichkeit, den intraoperativen Situs praktisch in real-time mit präoperativen Bilddaten zu verknüpfen. Der Neurochirurg kann die Instrumentenspitze auf einen beliebigen Punkt im Operationssitus setzen und erhält deren Position auf dem präoperativen CT-Bild angezeigt. Er kann sich so jederzeit über die Einhaltung des geplanten Zugangsweges orientieren, Risikostrukturen identifizieren und auch bei der Festlegung der Tumorgrenzen kann die Neuronavigation behilflich sein.

Zur etwa gleichen Zeit, besonders aber in den folgenden Jahren, wurde eine Reihe weiterer Neuronavigatoren entwickelt, die sich technisch zum Teil erheblich voneinander unterscheiden, letztlich aber immer dem gleichen Prinzip folgen: Präoperative Bildgebung → Transfer des Bilddatensatzes in den Rechner des Navigationssystemes → präoperative Planung am Rechner → unmittelbar vor OP-Beginn Matching von Bild- und Objektraum → intraoperative Navigation auf Basis der Positionsanzeige eines Zeigeinstrumentes in den Bilddatensätzen.

Unterschiede in den Details der technischen Umsetzung bestehen in mehreren Bereichen. Zum einen bei der Referenzierung von Bild- und Objektraum, wo Methoden mit und ohne extrinsische Marker zu unterscheiden sind. Bei Verfahren mit Markern („fiducial-fit“) werden sowohl aufklebbare Fiducials verwendet, als auch feste, in die Kalotte eingeschraubte. Grundsätzlich ist auch eine Referenzierung nur anhand anatomischer Landmarken (Tragus, Nasion, etc.) möglich, wird aber wegen einer unterlegenen Genauigkeit kaum genutzt. Bei den Verfahren ohne

dezidierte, äußere Marker erfolgt die Referenzierung über die Oberflächenkontur des Kopfes („surface fit“). Die Kontur kann dabei mit dem Zeigeinstrument über das „Anfahren“ zahlreicher, beliebiger Punkte aufgenommen werden oder aber auch mit einer Laserabtastung.

Zum anderen finden sich erhebliche Unterschiede bei der technischen Realisierung der Bestimmung der Objektraumkoordinaten des Zeigeinstrumentes. Bei Systemen, an denen das Zeigeinstrument an einen beweglichen Arm gebunden ist, findet man eine Positionsbestimmung mittels elektromechanischer Sensoren (Giorgi et al., 1993; Laborde et al., 1993; Maciunas et al., 1992; Reinhardt et al., 1988; Takizawa, 1993; Watanabe et al., 1991). Als günstiger hat sich die Verwendung eines frei beweglichen Instrumentes erwiesen, wobei hier die Koordinatenaufnahme über Ultraschall- oder elektromagnetische Signale erfolgen kann (Barnett et al., 1993a; b; Reinhardt et al., 1993; Roberts et al., 1989; Tan et al., 1993). In der weiteren Entwicklung wurden diese Varianten abgelöst von einer Lokalisationsbestimmung über die Detektion von Infrarot-Lichtblitzen, die vom Zeigeinstrument abgegeben oder bei Verwendung einer anderen Lichtquelle, beispielsweise in der Detektionskamera, reflektiert werden (Ryan et al., 1996; Smith et al., 1994; Zamorano et al., 1993). Neben der Möglichkeit, ein Zeigeinstrument als Lokalisationshilfe zu nutzen, wurde auch eine Variante entwickelt, bei der diese Funktion der Fokuspunkt des Operationsmikroskopes übernimmt (Friets et al., 1989; Luber und Mackevics, 1995; Roberts et al., 1989). Dies erspart dem Operateur, will er sich mittels Navigation orientieren, einen Wechsel zwischen mikroskopischer und makroskopischer Sicht, welcher die Konzentration stören kann und eine Anpassung an die veränderte Sicht erfordert. Bei aktuellen Systemen ist auch die Einspiegelung anderer Informationen, beispielsweise der Tumorkontur oder anderer, präoperativ definierter „regions of interest“, in den Strahlengang des Mikroskopes möglich. Das Prinzip der Funktionsweise der Neuronavigatoren mit Etablierung von Koordinatensystemen leitet sich aus der von Spiegel und Wycis begründeten Stereotaxie ab. Da im Gegensatz zu den früher genutzten stereotaktischen Verfahren aber kein Rahmen mehr am Kopf des Patienten angebracht werden muss, wurde als Synonym für Neuronavigation auch der Begriff „*rahmenlose Stereotaxie*“ geprägt. Ein Nachteil der Neuronavigation in dieser Form ist das Beruhen auf präoperativen Bilddaten. Kommt es z.B. durch Entfernen von Tumorgewebe oder Ablassen von Liquor zu einer Verschiebung des Hirngewebes, so stimmt die reale Situation nicht

mehr mit der auf den Bildern abgebildeten überein, die Navigation ist dann mit einem u.U. erheblichem Lokalisationsfehler behaftet. Das Phänomen der Änderung von Lage, Form oder Volumen des präoperativ abgebildeten Gewebes bezeichnet man im Kontext der Neuronavigation als „*brainshift*“. Ist dieser während eines Eingriffes ausgeprägt vorhanden, kann die Neuronavigation nicht mehr oder nur noch sehr eingeschränkt angewendet werden. Großes Bemühen wurde daher in den letzten Jahren auf die Lösung dieses Problems verwandt. Es konnte dabei gezeigt werden, dass eine Kompensation des brainshifts insbesondere mit der intraoperativen Kernspintomographie (Nimsky et al., 2000; Nimsky et al., 2001) gelingt, in diesem Zusammenhang erweist sich auch eine automatische, intraoperative Referenzierung als günstig (Rachinger et al., 2006). Zum Zwecke der Kompensation des brainshifts kommt auch der intraoperative Ultraschall zum Einsatz (Ji et al., 2008; Rasmussen et al., 2007). Für die Vorhersage und den Ausgleich von Verschiebungen des Gehirns wurden daneben auch mathematische Modelle entwickelt (Skrinjar et al., 2002; Zhuang et al., 2011).

Bei allen Möglichkeiten, die Bildgebung und stereotaktische Verfahren bieten, bleiben dennoch Erfordernisse, die mit diesen Mitteln nicht adressiert werden können. Insbesondere ist hier die intraoperative Funktionsüberwachung zu nennen, welche weder mit stereotaktischen Verfahren, noch mittels (intraoperativer) Bildgebung zu gewährleisten ist. Aber auch anatomisch-lokalisatorisch stoßen diese Verfahren an Grenzen, beispielsweise bei der sicheren Identifikation funktioneller Areale oder von Hirnnerven bzw. Hirnnervenkernen. Einen erheblichen Nutzen bietet diesbezüglich die Anwendung elektrophysiologischer Methoden, insbesondere das intraoperative Neuromonitoring, dessen erste Anwendung beim Menschen 1969 veröffentlicht wurde (Flisberg und Lindholm, 1969). Das Neuromonitoring wird zum einen zur Überwachung von Funktionen des Nervensystems eingesetzt, zum anderen stellt es auch eine Lokalisationstechnologie dar. Im Rahmen der intraoperativen Funktionsüberwachung wird zum einen die Ableitung evozierter Potenziale eingesetzt. Insbesondere akustisch evozierte Potentiale (AEP), somato-sensibel evozierte Potentiale (SSEP) und motorisch evozierte Potentiale (MEP) haben eine große Bedeutung erlangt (Bejjani et al., 1998; Krieg et al., 2013; Matthies und Samii, 1997; Neuloh und Schramm, 2004; Youssef und Downes, 2009). Bei Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel hat die Überwachung der Funktionsfähigkeit des N. facialis mittels einer kontinuierlichen Ableitung des Elektromyogrammes (EMG) der von

diesem Nerven versorgten Muskulatur heutzutage einen hohen Stellenwert (Hammerschlag und Cohen, 1990; Samii und Matthies, 1997). Es konnten hier charakteristische EMG-Muster, sogenannte „A-trains“, identifiziert werden, deren Auftreten auf eine funktionelle Schädigung des Nerven hindeutet und die hinsichtlich einer postoperativen Parese der vom N. facialis versorgten Muskulatur eine prognostische Aussagekraft haben (Romstöck et al., 2000). Es konnte eine Korrelation gefunden werden zwischen der Summe der Zeiten, in denen A-trains nachweisbar waren, und dem Ausmaß einer postoperativen Parese des N. facialis (Prell et al., 2007). Mittlerweile ist eine automatisierte Analyse der EMG-Muster mit Detektion von A-trains und Summierung der entsprechenden Zeiten intraoperativ in Echtzeit möglich, was dem Operateur eine kontinuierliche Information über den Funktionszustand des Nerven an die Hand gibt (Prell et al., 2010). Die Funktionsüberwachung anderer motorischer Hirnnerven ist hinsichtlich der Korrelation zwischen A-trains und postoperativem Ergebnis nicht in gleicher Weise untersucht, kann grundsätzlich aber in gleicher Weise erfolgen, sofern eine kontinuierliche EMG-Ableitung etabliert werden kann. Regelmäßig angewendet wird die Methode insbesondere auch zum Monitoring der Funktion der kaudalen Hirnnerven, aber auch Augenmuskelnerven und motorischer Anteil des N. trigeminus können erfasst werden.

Neben der Funktionsüberwachung kann das intraoperative Neuromonitoring auch die Lokalisation von Hirnnerven, Hirnnervenkernen und funktionellen Arealen unterstützen. Mit Hilfe der sogenannten Phasenumkehr kann beispielsweise der Sulcus centralis und damit die sensomotorische Zentralregion identifiziert werden (Aiba und Seki, 1988; Cedzich et al., 1996). Hierbei wird eine mehrpolige Ketten- oder Plattenelektrode direkt auf die mutmaßliche Zentralregion aufgelegt. Im Anschluss werden N. medianus und/oder N. tibialis stimuliert und die kortikale Antwort nacheinander über die einzelnen Kontakte dieser Elektroden abgeleitet. Bei Ableitung über einen Kontakt dorsal des Sulcus centralis findet sich eine negative Auslenkung der Reizantwort in typischer Latenz zum Stimulationsort. Bei Ableitung rostral des Sulcus centralis imponiert hingegen eine positive Auslenkung der kortikalen Antwort. Im Bereich zwischen negativer und positiver Auslenkung befindet sich dementsprechend der Sulcus centralis. Der davor liegende Gyrus ist der Gyrus praecentralis, welcher den primären Motorcortex repräsentiert. Der Gyrus hinter dem Sulcus centralis entspricht dem Gyrus postcentralis, welcher für die

Sensibilität der kontralateralen Körperhälfte verantwortlich ist. Werden Kortexareale, die durch das Ausführen bestimmter Aufgaben aktiviert sind, elektrisch gereizt, so kommt es zu einer Störung bei der Ausführung dieser Aufgabe (Ojemann et al., 1989). Wird die Stimulation beendet und treten keine epileptischen Nachpotentiale auf, so verschwindet die Störung unmittelbar nach Beendigung der Reizung (Eisner et al., 1999). Werden spracheloquente Areale gereizt, tritt dementsprechend eine Sprachstörung auf. Bei einer direkten, elektrischen Reizung des sensorischen oder motorischen Kortex kommt es zu Kribbelparästhesien bzw. Muskelkontraktionen im entsprechenden Areal der kontralateralen Körperhälfte (Fritsch und Hitzig, 1870). Diese Effekte werden im Rahmen von Wachoperationen genutzt, um beispielsweise Tumore, die im oder in der Nähe des sensomotorischen- oder des Sprachkortex gelegen sind, zu entfernen. Beim Sprachmonitoring werden dem Patienten zumeist auf Karten abgebildete Objekte gezeigt, die er benennen muss. Eine simultane Reizung in einem für die Sprache bedeutsamen Areal führt zu einer Sprachstörung, häufig in dem Sinne, dass die Benennung des Objekts unmöglich ist und diesbezüglich keine Sprachproduktion erfolgt, wohingegen ein Trägersatz wie „Das ist ein...“ durchaus möglich ist. Nicht selten treten auch semantische oder phonematische Paraphasien auf. Auf diese Weise ist es möglich, bedeutende, eloquente Areale intraoperativ einzugrenzen und die Operationsstrategie dementsprechend anzupassen. Bei Operationen an der Schädelbasis, insbesondere im Kleinhirnbrückenwinkel, ist es häufig nicht leicht, die dort verlaufenden Hirnnerven zu erkennen. Besonders tritt dieses Problem bei der Behandlung größerer Tumore auf, die die Nerven verlagern oder sogar auffächern und die anatomische Orientierung erschweren. In diesen Fällen kann zur Identifizierung der motorischen Nerven mit der Stimulationssonde in den Situs eingegangen und an verschiedenen Stellen, in der Regel bipolar, stimuliert werden. Abhängig von den gewählten Stimulationsparametern kann bei Annäherung an den Nerven oder direktem Kontakt zu diesem ein Aktionspotential im EMG des entsprechenden Muskels abgeleitet werden. Bei der schrittweisen Tumorverkleinerung und –resektion wird dieses Vorgehen so oft wie nötig wiederholt, sodass die Sicherheit, nicht unbeabsichtigt Nervengewebe zu schädigen, erhöht wird und der Operateur im Verlauf der Operation ein räumliches Bild vom Verlauf der Nerven und deren Bezug zu Tumor und anderen Umgebungsstrukturen entwickeln kann.

Besondere Schwierigkeiten bietet die operative Behandlung von raumfordernden Prozessen im Bereich des Hirnstammes. Hirnnervenkerne und Faserverläufe liegen in Pons und Medulla oblongata sehr nahe beieinander, sodass nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten für einen chirurgischen Zugang bestehen (Epstein und Wisoff, 1988; Pierre-Kahn et al., 1993). Insbesondere das Vorhandensein von intaktem Parenchym zwischen Läsion und Hirnoberfläche beinhaltet ein hohes Morbiditätsrisiko (Bricolo und Turazzi, 1995; Heffez et al., 1990; Stroink et al., 1986). Beim Zugang zu pontinen Läsionen kann es beispielsweise zu Augenbewegungsstörungen durch eine Parese des vom N. abducens versorgten M. rectus lateralis kommen. Auch eine Parese der N. facialis-innervierten Muskulatur, eine internukleäre Ophthalmoplegie und ein sog. „Eineinhalb“-Syndrom sind möglich. Bei medullären Pathologien sind insbesondere die Kerne der kaudalen Hirnnervengruppe gefährdet, was sich postoperativ u.a. in Schluckstörungen äußern kann. Da der Zugang zu pontinen und pontomedullären Pathologien meist über die Rautengrube erfolgt, kommt den dortigen, anatomischen Strukturen und der Entwicklung sicherer Zugänge eine große praktische Relevanz zu. 1932 wurde erstmals ein Hämatom im Hirnstamm erfolgreich entleert (Dandy, 1959). Die erste Publikation über die operative Behandlung intrapontiner Tumore wurde 1971 veröffentlicht (Lassiter et al., 1971). Die Autoren beschreiben hier die Punktion zystischer Anteile intrapontiner Tumore mit nachfolgender Bestrahlung in 37 Fällen. 1979 berichtet Doczi über die erfolgreiche Entfernung eines pontinen Hämatoms, welches aufgrund einer arteriovenösen Malformation entstanden ist (Doczi und Thomas, 1979). Konovalov beschreibt die operative Entleerung von pontinen Hämatomen in neun Fällen, die im Zeitraum von 1985 - 1988 behandelt wurden. Der Zugang erfolgte im Bereich der Rautengrube über eine 2-3 mm lange, paramediane Inzision im unteren Bereich der durch das Hämatom bedingten Vorwölbung, auf Höhe des Kleinhirnbrückenwinkels über eine laterale Inzision (Konovalov et al., 1990). Bricolo berichtet über die direkte Resektion von Hirnstammtumoren bei 45 Patienten (Bricolo et al., 1991). Fahlbusch beschreibt die Entfernung von cavernösen Hämangiomen des Hirnstammes bei 4 Patienten (Fahlbusch et al., 1990), Weil die Resektion vaskulärer Malformationen bei 11 Patienten (Weil und Tew, 1990). Durch diese Fallberichte konnte gezeigt werden, dass eine operative Therapie von raumfordernden Prozessen im Hirnstamm zumindest in bestimmten Fällen mit sehr gutem funktionellem Ergebnis möglich ist. Hierdurch wurde eine systematischere

Beschäftigung mit den möglichen, funktionserhaltenden Zugängen zu intrinsischen Hirnstammprozessen motiviert. In den folgenden Jahren wurden daraufhin 2 paramediane Korridore identifiziert, welche ein funktionserhaltendes Erreichen von Läsionen im Boden des IV. Ventrikels erlauben: der infracolliculäre (auch genannt infrafazial oder infraabduzent) und der supracolliculäre (auch genannt suprafazial oder supraabduzent) (Bogucki et al., 2000; Kyoshima et al., 1993; Strauss et al., 1997). Der infracolliculäre Zugang befindet sich dabei zwischen dem Colliculus facialis und dem Trigonum nervi hypoglossi. Der Unterrand des Korridors wird dabei von den oberen Enden des Ncl. n. hypoglossi und des Ncl. dorsalis n. vagi gebildet, die mediale Berandung durch den Fasciculus longitudinalis medialis. Den Oberrand stellen der kaudale Bereich des Ncl. nervi abducentis bzw. die Fasern des N. facialis am unteren Pol des Ncl. nervi abducentis dar. Der supracolliculäre Korridor kommt zu liegen zwischen dem oberen Pol des Ncl. nervi abducentis bzw. den querenden Fasern des N. facialis dort und dem Ncl. nervi trochlearis. Die laterale Begrenzung wird durch den oberen Kleinhirnstiel und den Ncl. motorius nervi trigemini gebildet. Die kraniokaudale Ausdehnung des paramedianen, supracolliculären Zugangs liegt dabei in einer Größenordnung von ca. 13 – 14 mm, die des infracolliculären von ca. 8-9 mm (Strauss et al., 1997). Für die operative Nutzung dieser Zugänge ist Voraussetzung, dass die wichtigsten Landmarken identifiziert werden können. An erster Stelle stehen hier der Sulcus medianus zur Identifizierung der Mittellinie und der Colliculus facialis. Aber auch Obex, Striae medullares und die Trigona nervi vagi und nervi hypoglossi sind von Interesse. Allerdings zeigten Untersuchungen an Leichnamen von Patienten, die nicht an Hirnerkrankungen verstorben sind, dass zwar Sulcus medianus und die Trigona nervi vagi und nervi hypoglossi in allen Präparaten identifizierbar waren, aber beispielsweise der Colliculus facialis in 37% der Präparate kaum sichtbar war und die Striae medullares bei 30% nicht erkennbar waren und zudem noch eine sehr hohe Variabilität in Anzahl und Anordnung aufwiesen (Bogucki et al., 1997). Unter Operationsbedingungen kann die Orientierung noch deutlich schwieriger sein. Liegt beispielsweise ein Tumor in der Nähe des Colliculus facialis oder des Ncl. nervi abducentis kann die normalerweise den Colliculus facialis charakterisierende Auftreibung der Oberfläche nicht mehr sichtbar sein. Der pathologische Prozess kann aber auch zusätzliche Aufwerfungen erzeugen, durch seine raumfordernde Wirkung kann der Sulcus medianus verlagert oder verstrichen sein. Auch eine

oberflächennahe Blutansammlung kann die Landmarken unkenntlich machen. Um weitere Orientierungshilfen zu schaffen, wurden daher in der Folge noch umfangreiche morphometrische Studien durchgeführt, bei denen beispielsweise die Distanz von Obex zu rostralem Anteil des Trigonum nervi hypoglossi mit anderen, normalerweise gut bestimmbar Distanzen dazu herangezogen wird, den Abstand von Obex zu rostralem Anteil des Colliculus facialis zu errechnen (Bogucki et al., 2000). In der Praxis hat sich dies allerdings als wenig nützlich erwiesen. Sehr hilfreich und unverzichtbar bei der operativen Behandlung intrinsischer Pathologien im Boden des IV. Ventrikels ist hingegen die intraoperative Anwendung elektrophysiologischer Methoden. So kann durch Direktstimulation im Bereich der Rautengrube ein „Mapping“ erfolgen mittels dessen über entsprechende EMG-Ableitungen der Ncl. nervi abducentis, der Ncl. nervi hypoglossi und der Ncl. motorius nervi trigemini identifiziert werden können (Strauss et al., 1993). Der weiter in der Tiefe liegende Ncl. nervi facialis kann nicht direkt stimuliert werden, allerdings erlaubt die Direktstimulation der Fasern des N. facialis die Lokalisierung des Colliculus facialis und bietet damit eine wesentliche Orientierungshilfe beim Auffinden des supra- bzw. infracolliculären Korridors (Strauss et al., 1999). So hilfreich diese Methode auch ist, bleiben dennoch Wünsche offen. Die elektrische Direktstimulation mit EMG-Ableitung ist nur möglich für oberflächennahe, motorische Kerne bzw. Bahnen. So kann beispielsweise der Ncl. dorsalis nervi vagi, der aus parasympathischen Motoneuronen besteht, nicht auf diese Weise lokalisiert werden. Auch der in der Tiefe liegende Ncl. ambiguus, welcher u.a. motorische Neurone von N. vagus, N. glossopharyngeus und N. accessorius enthält, kann nicht selektiv stimuliert werden. Für den Neurochirurgen bei der Operation intracerebraler/-kraniieller Pathologien wichtig ist eine dreidimensionale Vorstellung des räumlichen Bezugs der zu entfernenden Läsion zu den umliegenden Strukturen wie z.B. Gefäßen oder eloquenten Arealen. Die Entwicklung einer solchen Vorstellung wird durch die elektrophysiologischen Methoden im Rahmen der Chirurgie im Boden der Rautengrube nur sehr begrenzt unterstützt. Die Möglichkeiten der Neuronavigation und Bildverarbeitung, die im Rahmen der Behandlung supratentorieller Pathologien, zum Teil routinemäßig, angewendet werden (s.o.), finden im Bereich des Hirnstammes kaum Verwendung. Eine Erweiterung der bekannten Zugänge zum Boden der Rautengrube wurde u.a. aus diesen Gründen bis dato nicht entwickelt, ebenso wenig wurden Hilfsmittel

bereitgestellt, die dem Neurochirurgen eine dreidimensionale Visualisierung wichtiger Hirnnervenkerne im Boden der Rautengrube erlaubt und ihm damit eine Orientierungs- und Planungshilfe bietet.

2. Zielstellung

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, anhand histologischer Präparate zunächst ein dreidimensionales Computermodell des Hirnstammes zu entwickeln, welches neurochirurgisch relevante, motorische Hirnnervenkerne enthält. Dieses soll beliebig mit MR-Datensätzen des Hirnstammes von Patienten oder Versuchspersonen fusioniert werden können. Ferner soll über eine Implementation der fusionierten Datensätze in die Neuronavigation auch eine intraoperative Anwendung möglich sein. Hierdurch soll die Entwicklung einer räumlichen Vorstellung von Größe, Gestalt und Topographie der segmentierten Kerngebiete erleichtert werden. Die Visualisierung der Kerngebiete im MRT-Datensatz eines Patienten soll die präoperative Planung unterstützen. In Verbindung mit der Möglichkeit, mittels Neuronavigation intraoperativ Kerngebiete zu identifizieren soll letztlich eine Erweiterung der funktionserhaltenden Zugänge bei Eingriffen am Boden der Rautengrube realisiert werden.

3. Material und Methoden

Bevor im Einzelnen auf Material und angewandte Methoden eingegangen wird, soll, um einen ersten Überblick zu ermöglichen, zunächst eine stichpunktartige Zusammenfassung der Methodik gegeben werden.

1. Studie anhand von insgesamt 3 humanen Leichnamen
2. Anfertigen von 3D-MRT- und CT-Datensätzen der Gehirne ohne jede vorherige Fixierung zur Evaluation des initialen Hirnstammvolumens
3. In-situ Fixierung in Formalin und Entnahme des Gehirns aus dem Schädel
4. Anfertigen von 3D-MRT- und CT-Datensätzen der isolierten Gehirne
5. Weitere Fixierung und Dehydrierung mit Formalin und Alkohol
6. Einbetten in Paraffin
7. 3D-CT-Bildgebung des Paraffinblocks
8. Evaluation der Schrumpfung mittels CT- und MRT-Datensätzen und zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgter Messungen mittels Schublehre
9. Schneiden des gesamten Blockes in 50 µm dicke Schichten und Färben mit Kresylviolett
10. Digitalisieren aller Schnitte
11. Schicht für Schicht Segmentierung der motorischen Hirnnervenkerne
12. Dreidimensionale Rekonstruktion
13. Fusion mit MRT-Datensatz
14. Implementation in die Neuronavigation, klinische Anwendung und Korrelation mit elektrophysiologischem Mapping

3.1 Konservierung der Präparate und Herstellen der Schnitte

Für die vorliegende Arbeit wurden die Gehirne dreier humaner Leichname verwendet, die im Rahmen von Körperspenden der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Verfügung gestellt wurden. Alle Patienten verstarben an Ursachen außerhalb des Gehirns. Die Konservierung begann innerhalb von 48 Stunden post mortem mit der Präparation der Aa. femorales beidseits. Zur Erreichung einer für die

Entnahme der Gehirne ausreichenden Gewebestabilität wurde über diese Gefäße für 4-8 Stunden eine Perfusionsfixierung durchgeführt. Im Anschluss konnten die so „anfixierten“ Gehirne aus dem Schädel entfernt werden. Danach folgte für 7 – 14 Tage eine Fixierung in einer 10%-igen Formaldehyd-Lösung. Als letzter Schritt wurde für ca. 6 Wochen eine Immersionsfixierung in 75% Ethanol durchgeführt. Hierauf wurde der Hirnstamm zwischen Colliculus superior und Colliculus inferior durchtrennt und vom restlichen Gehirn getrennt. Die nun vorliegenden Hirnstammpräparate erhielten zur Unterscheidung die Bezeichnung H1, H2 und H3. Alle 3 Präparate wurden nun in Paraffin eingebettet. Mittels Mikrotom wurden alle Paraffinblöcke vollständig in 50 µm dicke Schichten geschnitten, welche einzeln auf Objektträger aufgebracht wurden.

Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Kresylviolett. Es handelt sich hierbei um einen basischen Anilinfarbstoff, der insbesondere an basophile Verbindungen wie DNA und RNA bindet und daher Nukleoli und Ribosomen blau bzw. violett färbt. Für die Darstellung von Nervengewebe wird dieser Farbstoff durchaus häufig eingesetzt. Zur Entparaffinierung wurden die Schnitte zweimal für 10 Minuten in Xylol getaucht und danach einmal für 5 Minuten in Isopropanol. Die Rehydrierung wurde mittels einer absteigenden Alkoholreihe durchgeführt. Jeder Schnitt wurde dabei jeweils für 5 Minuten einer 96%, 80%, 70% und 60% igen Alkoholmischung ausgesetzt. Danach folgten zweimal 3 Minuten in destilliertem Wasser. Im Anschluss wurden die Präparate für 3 Minuten in Kresylviolett gefärbt und zweimal 3 Minuten mit destilliertem Wasser gespült. Zur Differenzierung der Zellen wurden die Schnitte für 25-30 Minuten in Eisessig (100ml destilliertes Wasser mit 10 Tropfen Essigsäure) gebracht. Im Anschluss folgte eine aufsteigende Alkoholreihe, beginnend mit jeweils 5 Minuten in 90%igem, dann 96%igem Alkohol. Danach wurden die Präparate für 5-10 Minuten Isopropanol ausgesetzt, zuletzt für zweimal 5 Minuten Xylol. Die Präparate wurden dann mit Deckglas bedeckt, als Einschlußmittel wurde Entellan[®] verwendet.

Lösungen:	Konservierungslösung:	10 L Ethanol 96%
		1 L Glycerol
		1 L Formaldehyd 5%
		1 L Aqua dest.

Kresylviolett:	1g Kresylviolett
	100 ml Aqua tridest.

3.2 Segmentieren der Hirnnervenkerne und Morphometrie

Alle Schnitte aller 3 Hirnstämme wurden mittels eines Scanners (Perfection 0750 Pro, Fa. Epson) mit einer Auflösung von 1200 dpi digitalisiert. Die digitalisierten Schnitte wurden in ein Programm zur Fotobearbeitung importiert (Adobe Photoshop). Um eine für die Begutachtung der Schnitte ausreichende und der notwendigen, hohen Auflösung gerecht werdende Bildgröße zu erreichen, wurde das System mit 2 Bildschirmen konfiguriert. Auf den Schnitten wurden nun folgende Hirnnervenkerne identifiziert (von rostral nach kaudal): Ncl. motorius nervi trigemini, Ncl. nervi facialis, Ncl. nervi abducentis, Ncl. nervi hypoglossi und Ncl. dorsalis nervi vagi. Die Zellkörper der motorischen Hirnnervenkerne weisen eine tri- und auch polygonale Konfiguration auf (Hummel et al., 1995; Olszewski und Baxter, 1982), welche im Rahmen der Identifizierung als wesentliches Erkennungsmerkmal diente. Jede Schicht wurde einzeln sowohl auf dem Computerbildschirm unter adäquater Vergrößerung, als auch unter dem Lichtmikroskop (Axiostar Plus, Fa. Zeiss) beurteilt. Die Kerngebiete eines jeden Schnittes wurden mit einer farbigen Umrandung versehen, wobei für die Umrandung eine zweite Bildebene etabliert wurde. Für alle Kerngebiete wurden, jeweils beidseits, folgende Meßwerte erhoben:

- Länge
- Maximaler Durchmesser oben, Mitte und unten
- Geringster Abstand von der Fossa rhomboidea oben, Mitte und unten
- Geringster Abstand von der Mittellinie oben, Mitte und unten

Die Messungen wurden mittels Bildbearbeitungssoftware (Adobe Photoshop) in Pixeln vorgenommen. Die Umrechnung in Millimeter erfolgte anhand der Formel:

$$\text{Anzahl der Pixel} * 25,4 / 1200 = \text{Maß in mm.}$$

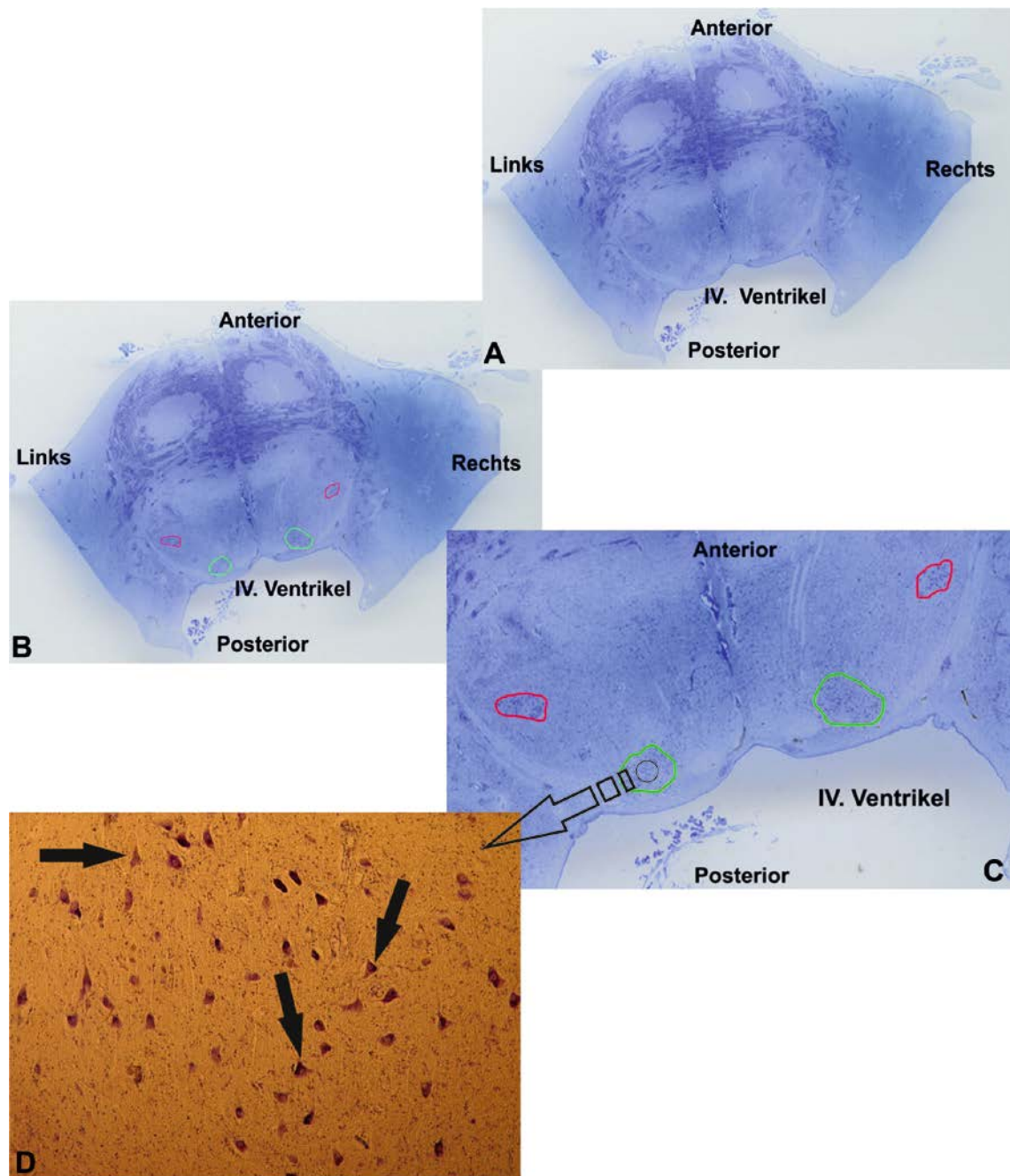


Abb. 1: Schnitt 18 mm oberhalb des Obex ohne (A) und mit beidseits markierten Nuclei nervi facialis (rot) und Nuclei nervi abducentis (grün) (B). (C) Ausschnittvergrößerung aus (B). (D) Mikroskopisches Bild mit Darstellung zahlreicher, charakteristischer Zellkerne am Beispiel des Ncl. n. abducentis links.

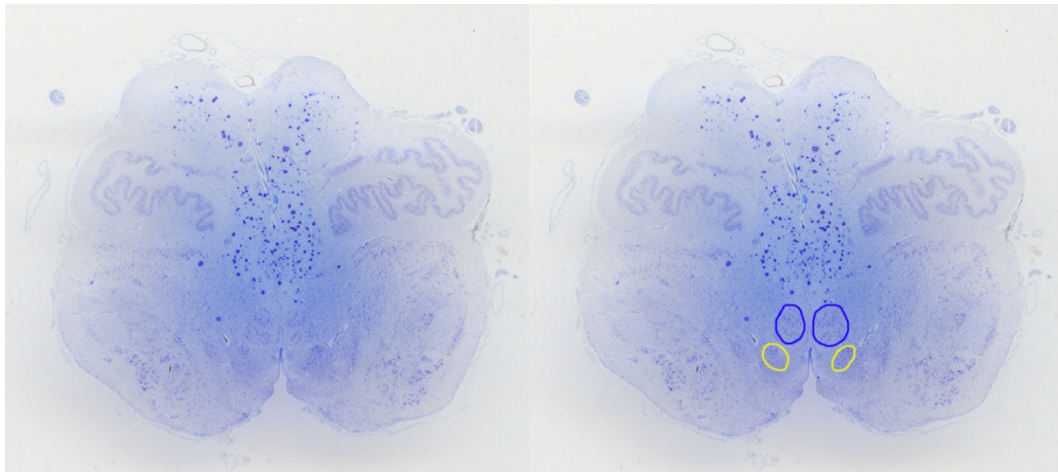


Abb. 2.: Schnitt im Bereich des Obex ohne (links) und mit (rechts) markierten Ncl. n. hypoglossi (blau) und Ncl. dorsalis n. vagi (gelb)

3.3 Evaluation der Schrumpfung

Bei der Konservierung und Aufbereitung neurohistologischer Präparate kommt es zu einer nicht unbeträchtlichen Schrumpfung des Gewebes (Quester und Schröder, 1997; Sass, 1982). Dieser Schrumpfungseffekt ist zum einen von grundsätzlichem Interesse, muss zum anderen aber natürlich insbesondere bei morphometrischen Untersuchungen berücksichtigt werden. In der vorliegenden Arbeit geschieht dies auf zweierlei Art. Zum einen wurden die Präparate zu verschiedenen Zeitpunkten des Konservierungsprozesses mittels Schublehre vermessen. Die erste Messung erfolgte nach Entnahme der Gehirne und kurz nach Einbringen in die Fixierlösung, die zweite nach Einbettung in Paraffin. Gemessen wurden jeweils die Länge (kraniokaudale Ausdehnung), die Breite (links-rechts Ausdehnung) und die Tiefe (anterior-posterior Ausdehnung) des Präparates an gleicher Stelle bzw. zwischen den gleichen Punkten. Um einen besseren Eindruck vom Ausmaß der Schrumpfung zu erhalten, wurde für diese Messung ein vierter Hirnstamm fixiert und eingebettet (H4). Zum anderen erfolgte eine Quantifizierung des Schrumpfungsprozesses mittels MRT- und CT-Bildgebung (Parameter siehe Tab 2). Hierfür wurden bei 2 der 3 Leichname 14 Std. bzw. 34 Std. post mortem MRT- und CT-Datensätze des Gehirns angefertigt ohne dass zuvor irgendeine Art von Fixierung erfolgt wäre. Die Leichname wurden hierfür in die Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle

verbracht. Nach Perfusionsfixierung, Entnahme des Gehirns und mehrtägiger Fixierung in Formalin (s.o.) wurden ein zweiter MRT- und CT-Datensatz angefertigt. Nach Einbettung des Hirnstammpräparates erfolgte eine CT-Bildgebung des Paraffinblockes. Die Schrumpfung des Hirnstamms aufgrund der Fixierung wurde dann mit Hilfe dieser MRT- und CT-Datensätze untersucht. Zunächst wurde der native Hirnstamm in situ im MRT-Datensatz manuell segmentiert und als separater Volumendatensatz exportiert. Analog zu dieser Segmentierung wurde das Präparat im post-Fixations-Computertomogramm segmentiert und in VolumeLab auf geeignete Opazitätswerte abgebildet. Im Anschluss erfolgten Visualisierung und manuelle Koregistrierung von CT- und MRT-Datensatz mit einer speziell hierfür entwickelten Software. Zur Quantifizierung der Schrumpfung des Hirnstammes *vor* Fixierung in Relation zum Hirnstamm *nach* Fixierung wurde dann entlang der Hauptachsen des Präparates ausgemessen.

Tab 1: Parameter der CT-Bildgebung.

CT-Bildgebung	Technik	Schichtdicke	FOV [mm]
Alle Messungen	Spiral-CT	0,6 mm	512 x 512

Tab. 2: Parameter der MRT-Bildgebungen.

MRT-Bildgebung	Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	Schichtdicke [mm]	FOV [mm]
H1, 1. Messung	MPRAGE	1860,0	4,4	1,0	512x512
H1, 1. Messung	3D-CISS	12,8	6,4	0,7	640x480
H2, 1. Messung	MPRAGE	1860,0	4,4	1,0	512x512
H2, 1. Messung	3D-CISS	12,8	6,4	0,7	640x480
H1, 2. Messung	MPRAGE	1860,0	4,4	1,0	512x512
H1, 2. Messung	3D-CISS	12,8	6,4	0,7	640x480
H2, 2. Messung	MPRAGE	1860,0	4,4	1,0	512x512
H2, 2. Messung	3D-CISS	12,8	6,4	0,7	640x480

3.4 Dreidimensionale Rekonstruktion des Hirnstammes mit den segmentierten Kernen

Aufgrund des Arbeitsspeicherbedarfs eines einzelnen, hochauflösenden Schnittbildes in Scan-Auflösung wurde die Auflösung zur Durchführung der Segmentierungs- und Rekonstruktionsschritte auf 10 % reduziert. Dieser Faktor von 0,1 wurde bei Volumen- und Größenberechnungen bzw. –angaben jeweils mitberücksichtigt. Ziel der Rekonstruktion zur Darstellung der Kerngebiete war, die einzelnen Schnittbilder zu einem Volumen zusammenzusetzen. Dieses sollte dann visualisiert werden und den Ausgangspunkt für die Koregistrierung mit individuellen Volumendatensätzen von Patienten darstellen. Naturgemäß zeigen die Scans der einzelnen Schnitte durch Fixierung, Schneidevorgang und Aufbringen auf den Objektträger Verschiebungen und Rotationen zueinander. Weiterhin sind Artefakte auf den Scans und Intensitätsunterschiede der Färbung, sowohl in Relation zu anderen, auch benachbarten, Schnitten, als auch innerhalb eines Schnittes unvermeidlich. Auch zeigten einzelne Präparate Schäden und gelegentlich überdeckten Kanten des Deckglases wichtige Details des Schnittes, was für die Ausrichtung der Präparate ein zusätzliches Problem darstellt. Die Ausrichtung bzw. Koregistrierung der einzelnen Schnitte zueinander wurde daher mit aufeinander aufsetzenden Methoden durchgeführt:

- Automatische Koregistrierung jeweils benachbarter Schnitte: Hierzu wurde die Software „MIPAV (Medical Imaging Processing, Analysis and Visualization“ (<http://mipav.cit.nih.gov/>) verwendet, im Speziellen der “Optimized Automatic Registration” Algorithmus. Hierbei wird ein Ähnlichkeitsmaß (hier das sogenannte Mutual Information-Maß) optimiert, indem ein Schnitt gegenüber einem Referenzschnitt (hier: dem vorhergehenden) verschoben und rotiert wird, der relative Größenfaktor jedoch konstant gehalten wird. Scherungen wurden ebenfalls nicht erlaubt, was somit einer rigiden Transformation entspricht.
- Manuelle Korrekturen mit speziell entwickelter Software: Aufgrund verschiedener Artefakte (Unterschiede der Färbung, Überlappungen des Deckglases, Beschädigungen des Präparats) war die automatische

Koregistrierung nicht immer erfolgreich bzw. nicht optimal. Für diesen Zweck wurde eine spezielle Software („VolumeLab“) implementiert, mit der die Koregistrierung manuell verändert und angepasst werden konnte. Trotz der Reduktion der Auflösung auf 10% musste die Software für die Visualisierung und Verwaltung von Schnittbildern mit großem Speicherbedarf optimiert werden.

- Abgleich mit dem Computertomogramm des Präparates: Systematische Koregistrierungsfehler bedingten eine Achsabweichung, welche kurzstreckig inapparent blieb, auf das gesamte Präparat bezogen aber deutlich war. Die Kontur der Rekonstruktion wurde daher mit dem Post-Fixierungs-CT abgeglichen. Hierfür wurde wieder die spezielle Software VolumeLab eingesetzt.

Aus den so koregistrierten Schnitten wurde jeweils ein 3D-Volumen der Präparatkontur, sowie der einzelnen Kerngebiete interpoliert. Aufgrund der Speicheranforderungen wurde eine weitere Reduktion der räumlichen Auflösung um 50 % in alle Raumrichtungen vorgenommen. Die Daten wurden im Analyze-Format gespeichert. VolumeLab wurde erweitert, um eine beliebige Anzahl von Volumendatensätzen simultan darzustellen, begrenzt nur durch Haupt- und Grafikkartenspeicher. Zur Visualisierung wurde ein „Volume rendering“-Ansatz implementiert, der Intensitätswerte und -bereiche auf verschiedene Farbtöne und Opazitäten abbildet und somit eine flexible Darstellung der anatomischen Verhältnisse ermöglicht. Die Visualisierung unterstützt die flexible Interaktion in Echtzeit.

3.5 Fusion mit individuellem Bilddatensatz und Implementation in die Neuronavigation

Das erhaltene und im „Analyze“-Format vorliegende 3D-Modell wurde mittels des Softwarepakets „CURRY 7“ (Compumedics Neuroscan, Singen, Deutschland) in einen DICOM-Datensatz konvertiert. Die Fusion des Modells mit einem individuellen Bilddatensatz eines (Patienten-)Hirnstammes erfolgte in VolumeLab mittels Koregistrierung im Sinne einer „elastic fusion“. Im Anschluss konnte der

Hirnstammdatensatz mit den markierten Kernarealen in die Navigationssoftware „iplan“ (Brainlab AG, Feldkirchen, Deutschland) importiert werden. Dort erfolgte dann die Fusion des Hirnstammes mit dem den ganzen Kopf des Patienten umfassenden, für die rahmenlose Stereotaxie notwendigem, dünnschichtigem MRT-Datensatz. Zur besseren Visualisierung und übersichtlicheren Darstellung wurden dann die Kernareale nochmals in „iplan“ markiert und als „Objekte“ definiert. Hierauf konnte dann der stereotaktische Datensatz im Brainlab-Datenformat auf den portablen Datenträger exportiert werden und stand für die Verwendung auf der Navigationsplattform im Operationssaal zur Verfügung.

4. Ergebnisse

4.1 Morphometrie

Aus dem Präparat H1 ergaben sich 1078 Schnitte, aus H2 1080 und aus H3 1280. Die Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tab. 3: Kraniokaudale Ausdehnung der Kerngebiete in mm.

Hirnstamm	H1	H2	H3
Kern	Länge (mm)	Länge (mm)	Länge (mm)
Ncl. motorius n. facialis	6,1	re.:4,8-li.:5,7	5,2
Ncl. n. hypoglossi	12,7	9,4	10,6
Ncl. n. abducentis	3,2	3,3	4,2
Ncl. dorsalis n. vagi	10,6	10,4	9,8
Ncl. mot. n. trigemini	4,4	4,9	4,3

Tab. 4: Kürzeste Entfernung zur Mittellinie der entsprechenden Kerne des Präparates H1, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 1	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	5,12	4,88	5,02	5,34	5,02	4,98
Ncl. n. hypoglossi	1,35	0,55	0,47	1,23	0,59	1,21
Ncl. n. abducentis	1,11	1,76	1,56	1,45	1,82	1,57
Ncl. dorsalis n. vagi	2,79	2,79	1,48	2,54	2,22	1,61
Ncl. mot. n. trigemini	3,02	4,88	4,12	3,4	5,14	3,96

Tab. 5: Kürzeste Entfernung zur Mittellinie der entsprechenden Kerne des Präparates H2, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 2	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	5,42	4,19	5,23	5,02	4,28	4,8
Ncl. n. hypoglossi	0,66	0,17	0,15	0,7	0,21	0,21
Ncl. n. abducentis	1,65	1,59	1,34	2,1	1,76	1,65
Ncl. dorsalis n. vagi	2,37	1,42	0,36	2,01	1,42	0,32
Ncl. mot. n. trigemini	2,43	3,22	4,47	2,37	3,09	4,34

Tab. 6: Kürzeste Entfernung zur Mittellinie der entsprechenden Kerne des Präparates H3, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 3	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	4,97	4	4,51	4,87	4,57	4,93
Ncl. n. hypoglossi	0,57	0,15	0,13	0,49	0,17	0,19
Ncl. n. abducentis	1,61	1,59	2,12	1,71	1,74	1,88
Ncl. dorsalis n. vagi	2,01	1,44	0,44	2,1	1,27	0,42
Ncl. mot. n. trigemini	6,77	5,86	5,52	5,42	4,87	5

Tab. 7: Kürzeste Entfernung zur Fossa rhomboidea der entsprechenden Kerne des Präparates H1, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 1	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	4,77	4,68	5,11	3,89	3,91	5,8
Ncl. n. hypoglossi	0,88	0,56	1,34	0,9	0,67	0,7
Ncl. n. abducentis	1,02	0,95	0,69	0,98	0,77	1,12
Ncl. dorsalis n. vagi	0,78	0,25	1,91	0,66	0,31	2,14
Ncl. mot. n. trigemini	0,98	1,5	1,23	1,02	1,44	1,15

Tab. 8: Kürzeste Entfernung zur Fossa rhomboidea der entsprechenden Kerne des Präparates H2, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 2	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	2,79	2,96	5,31	3,47	3,51	5,59
Ncl. n. hypoglossi	0,68	0,57	0,4	0,55	0,51	0,4
Ncl. n. abducentis	0,93	0,72	0,47	0,83	0,66	0,7
Ncl. dorsalis n. vagi	0,55	0,28	0,49	0,51	0,38	0,36
Ncl. mot. n. trigemini	0,97	0,68	0,64	1,19	0,97	0,78

Tab. 9: Kürzeste Entfernung zur Fossa rhomboidea der entsprechenden Kerne des Präparates H3, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 3	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	3,49	4,32	5,27	3,85	3,92	5,5
Ncl. n. hypoglossi	0,95	0,53	0,8	0,76	0,72	0,85
Ncl. n. abducentis	0,8	0,38	0,53	0,95	0,76	0,66
Ncl. dorsalis n. vagi	0,32	0,53	0,53	0,85	0,57	0,61
Ncl. mot. n. trigemini	1,43	1,76	1,48	2,41	1,27	1,61

Tab. 10: Größter Durchmesser der entsprechenden Kerne des Präparates H1, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 1	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	1,63	3,49	0,91	0,76	3,98	1,1
Ncl. n. hypoglossi	1,34	2,88	0,91	2,07	2,37	0,97
Ncl. n. abducentis	2,22	4,21	2,43	2,2	5,21	2,58
Ncl. dorsalis n. vagi	0,88	1,09	0,76	1,65	1,09	0,91
Ncl. mot. n. trigemini	1,08	2,44	1,29	0,88	1,11	1,06

Tab. 11: Größter Durchmesser der entsprechenden Kerne des Präparates H2, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 2	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	0,72	2,03	0,42	0,89	2,16	0,99
Ncl. n. hypoglossi	1,06	1,1	0,91	1,06	1,06	0,53
Ncl. n. abducentis	1,16	1,59	1,12	0,95	1,97	1,06
Ncl. dorsalis n. vagi	0,93	0,55	0,59	0,99	0,55	0,55
Ncl. mot. n. trigemini	0,89	1,04	0,72	0,64	0,97	0,68

Tab. 12: Größter Durchmesser der entsprechenden Kerne des Präparates H3, gemessen am obersten und untersten Ende des Kerngebietes, sowie in dessen Mitte in mm.

H 3	links			rechts		
Kern	oben	Mitte	unten	oben	Mitte	unten
Ncl. n. facialis	1,29	2,37	0,74	1,14	2,07	1,12
Ncl. n. hypoglossi	1,04	1,65	0,7	0,85	1,63	0,7
Ncl. n. abducentis	1,4	1,82	1,14	1,29	1,74	1,02
Ncl. dorsalis n. vagi	0,68	1,1	0,83	0,8	0,89	0,78
Ncl. mot. n. trigemini	0,59	1,55	0,68	0,59	2,24	0,51

4.2 Schrumpfung

4.2.1 Evaluation mittels MRT- und CT-Bildgebung

Die Auswertung der Analyse der segmentierten Hirnstammvolumina ergab eine Schrumpfung der Kontur um ca. 11 % entsprechend einem Schrumpfungsfaktor von 0,11.

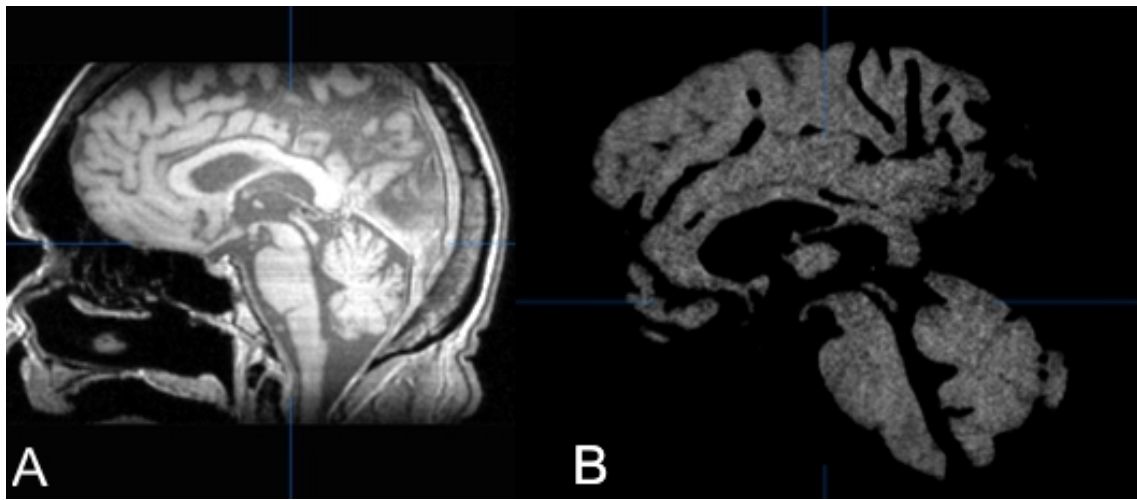


Abb. 3: (A) MRT mit Gehirn in situ, ohne jegliche Fixierung, 23 Std. post mortem; (B) MRT nach in-situ Fixierung, Entnahme des Gehirns und 7 Tagen in Formalin. Schichtdicke jeweils 1 mm, sagittale Schnitte.

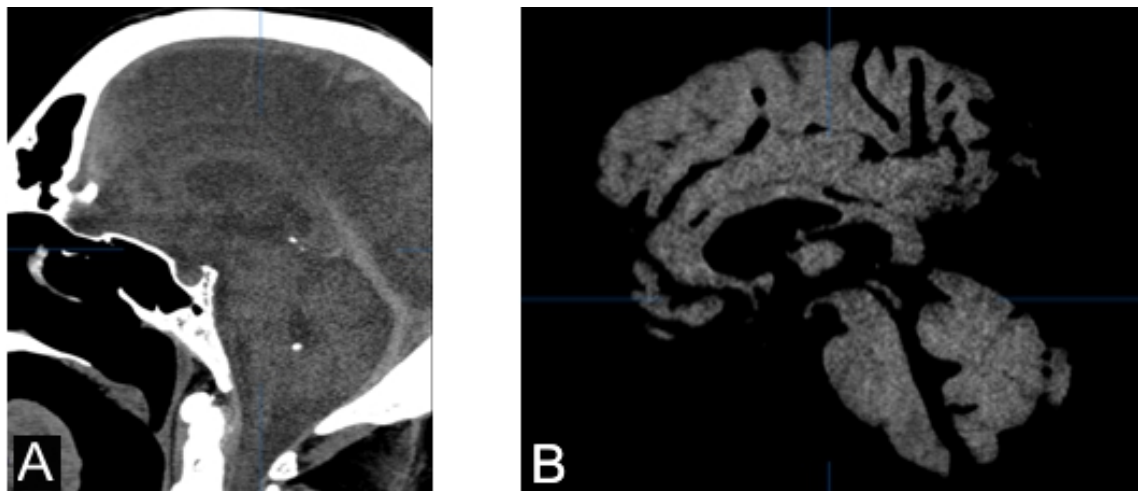


Abb. 4: (A) CT mit Gehirn in situ, ohne jegliche Fixierung, 23 Std. post mortem; (B) CT nach in-situ Fixierung, Entnahme des Gehirns und 7 Tagen in Formalin. Schichtdicke jeweils 0,6 mm, sagittale Schnitte.

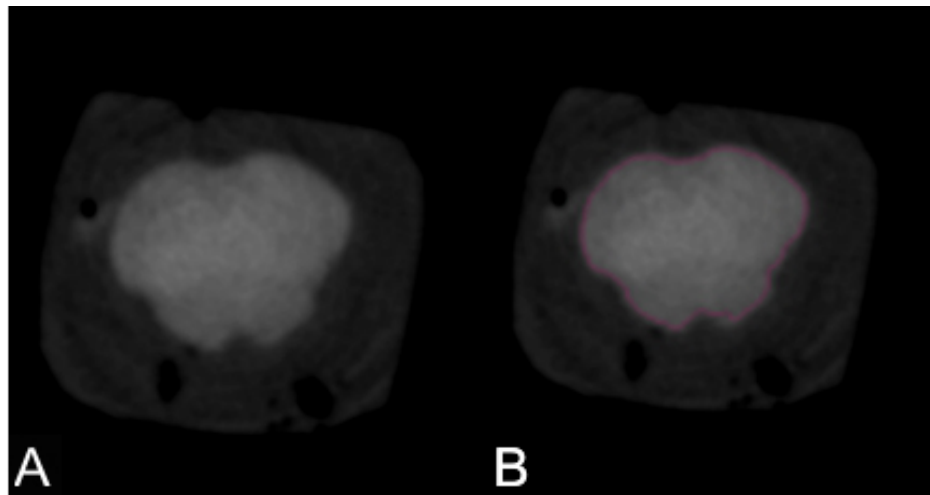


Abb. 5: CT-Bildgebung nach Einbettung in Paraffin ohne (A) und mit Segmentierung (B).

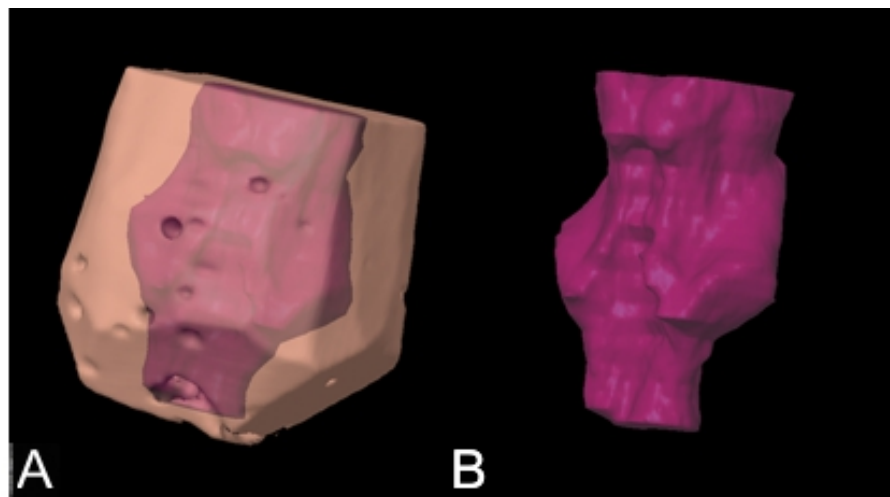


Abb. 6: 3D-Darstellung aus CT-Bildgebung nach Einbettung in Paraffin mit (A) und ohne (B) Paraffinblock.

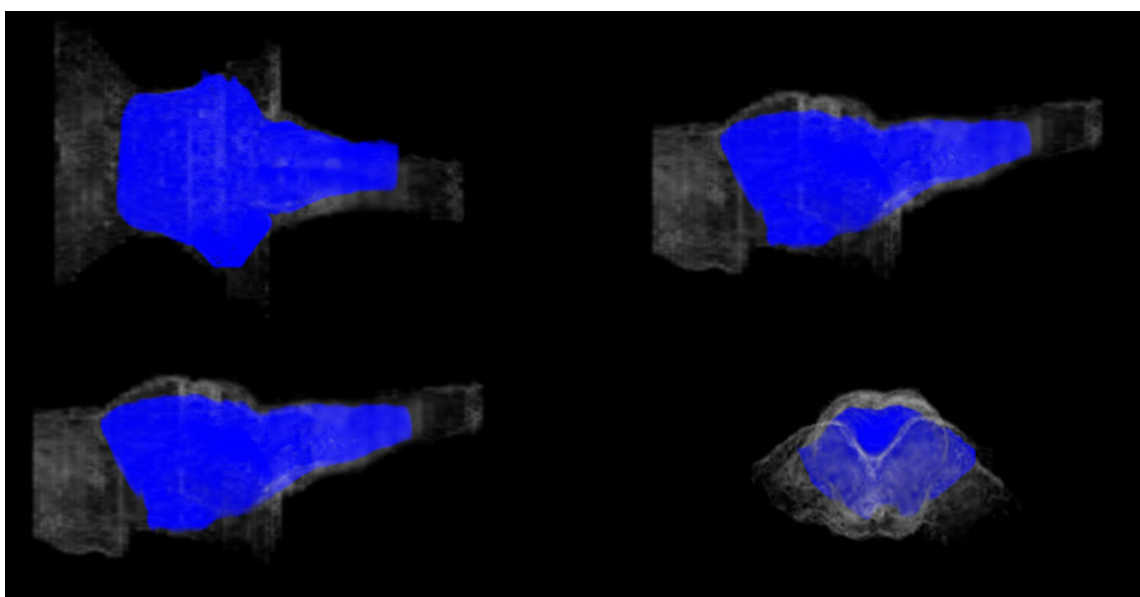


Abb. 7: MRT-CT-Überlagerung: Das Präparat ist blau dargestellt, der Hirnstamm im MRT vor Entnahme grau.

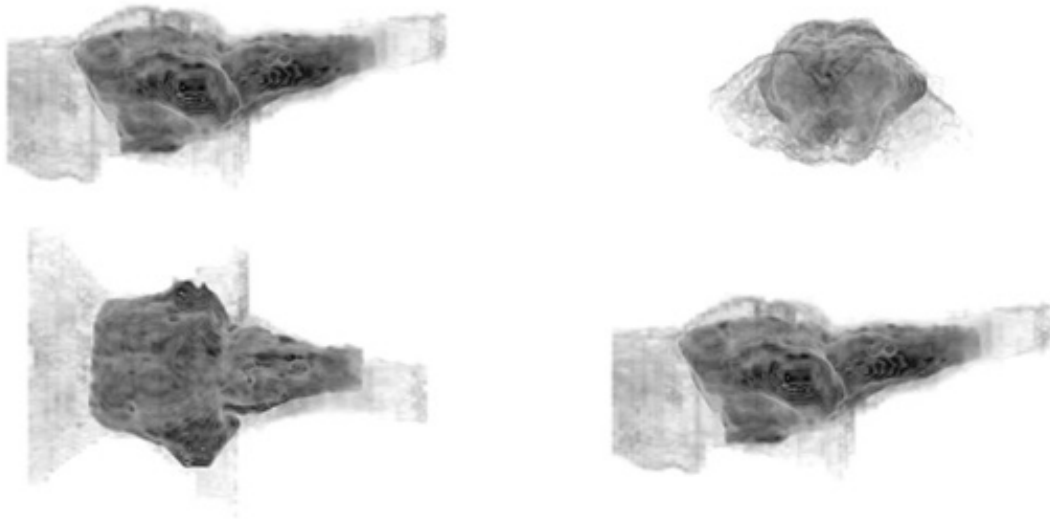


Abb. 8: MRT-CT-Überlagerung: Das Präparat ist grau dargestellt, der Hirnstamm im MRT vor Entnahme grau-durchscheinend.

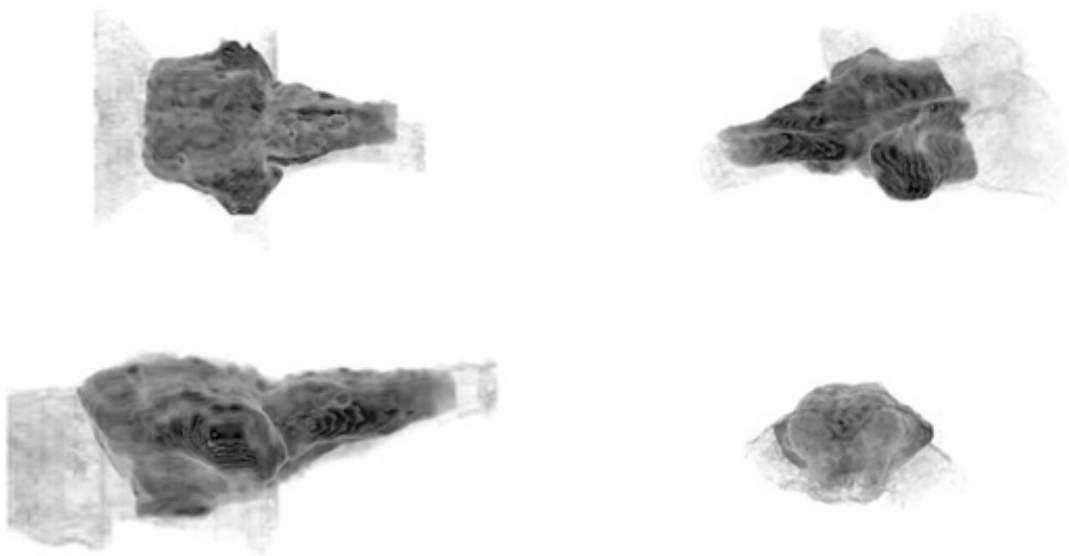


Abb9: MRT-CT-Überlagerung bei Schrumpfung der MRT-Kontur vor Entnahme um 11 %: Das Präparat ist grau dargestellt, der Hirnstamm im MRT vor Entnahme grau-durchscheinend.

4.2.2 Evaluation mittels Messung

Die Messergebnisse sind den Tab. 13 – 15 zu entnehmen.

Tab. 13: Länge der Hirnstammpräparate in Fixierlösung und nach Einbettung in Paraffin in cm.

	Länge (kranio-kaudal)			
Hirnstamm	Fixierlösung	Paraffin	Schrumpfung %	Korrekturfaktor
H1	5,0	4,52	9,6	1,11
H2	5,36	4,88	8,96	1,10
H3	5,03	4,68	6,96	1,07
H4	5,32	4,88	8,27	1,09
Mittelwert	5,18	4,74	8,45	1,09

Tab. 14: Breite der Hirnstammpräparate in Fixierlösung und nach Einbettung in Paraffin in cm.

	Breite (links-rechts)			
Hirnstamm	Fixierlösung	Paraffin	Schrumpfung %	Korrekturfaktor
H1	4,28	3,63	15,19	1,18
H2	3,49	2,95	15,47	1,18
H3	4,46	3,86	13,45	1,16
H4	4,19	3,48	16,95	1,20
Mittelwert	4,11	3,48	15,27	1,18

Tab. 15: Tiefe der Hirnstammpräparate in Fixierlösung und nach Einbettung in Paraffin in cm.

	Tiefe (anterior-posterior)			
Hirnstamm	Fixierlösung	Paraffin	Schrumpfung %	Korrekturfaktor
H1	2,78	2,53	8,99	1,10
H2	2,56	2,25	12,11	1,14
H3	2,50	2,17	13,2	1,15
H4	3,05	2,61	14,43	1,17
Mittelwert	2,72	2,39	12,18	1,14

4.3 Dreidimensionale Rekonstruktion des Hirnstammes und der Kerne

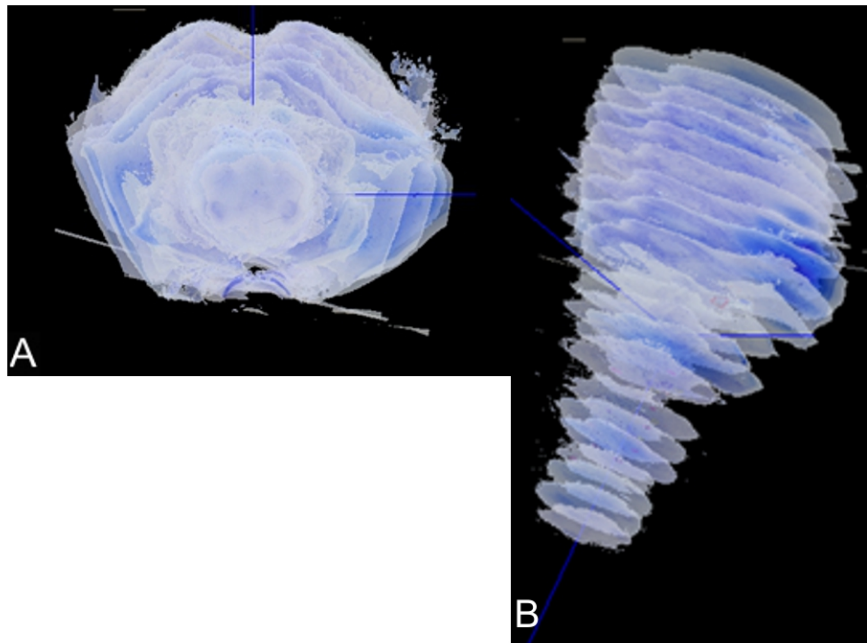


Abb. 10: Rekonstruktion des Hirnstammes durch „Übereinanderlegen“ der einzelnen Schnitten nach Koregistrierung und manueller Korrektur.

Die mittels Direct Volume Rendering gewonnene Darstellung gibt einen Eindruck über die Lage der untersuchten Hirnnerven und deren räumlichen Bezug zueinander (Abb. 11-13). Man erkennt, dass Ncl. n. facialis und Ncl. n. abducentis rostral in gleicher Höhe enden. Der größere Ncl. n. facialis erstreckt sich weiter nach kaudal. Das kaudale Ende des Ncl. motorius n. trigemini liegt etwa an der rostralen Berandung von Ncl. n. facialis und Ncl. n. abducentis. Der Ncl. n. facialis liegt weiter in der Tiefe und lateraler als der Ncl. n. abducentis. Bezüglich der Lateralisation ähneln sich Ncl. motorius n. trigemini und Ncl. n. facialis, der Ncl. motorius n. trigemini liegt aber nicht so weit in der Tiefe. Der Ncl. n. abducentis liegt sehr oberflächlich, man erkennt seine Bedeutung als Landmarke für den supracolliculären (-abducentalen) bzw. infracolliculären (-abduzentalen) Korridor. Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossi stellen langgezogene, über weite Strecken oberflächlich verlaufende Kerne dar. Der Ncl. dorsalis n. vagi verläuft dabei partiell noch hinter dem Ncl. n. hypoglossi. Die Kerne stellen sich weitgehend symmetrisch dar. Relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten fanden sich in den Rekonstruktionen nicht (siehe auch Morphometrie).

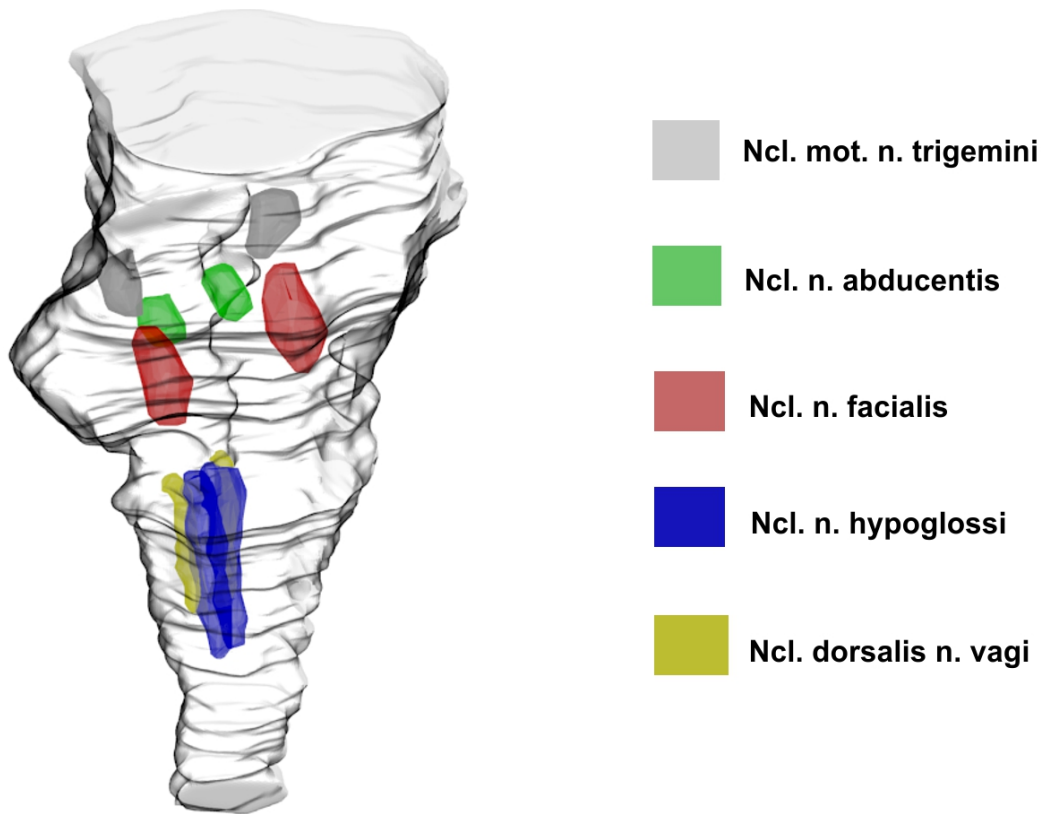


Abb. 11: Ansicht des Hirnstamm-Modells nach Volume Rendering mit den enthaltenen Kernen von ventral rechts.

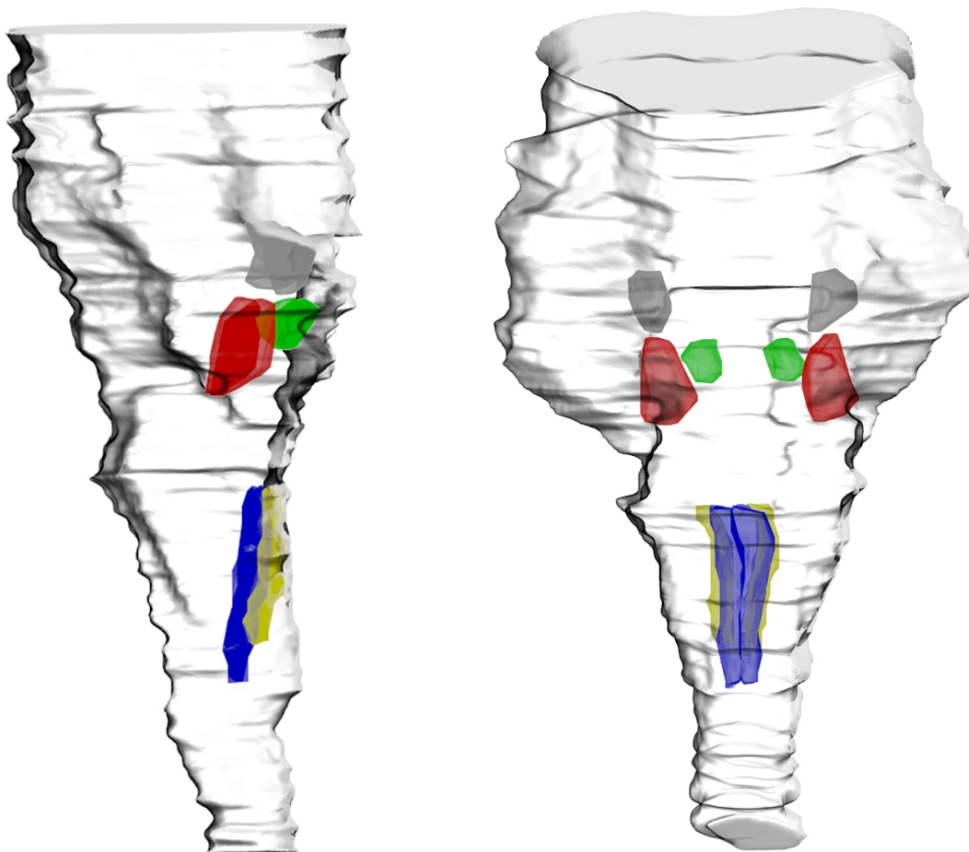


Abb. 12: Ansicht des Hirnstamm-Modells nach Volume Rendering mit den enthaltenen Kernen von lateral links (linke Bildseite) und dorsal (rechte Bildseite).

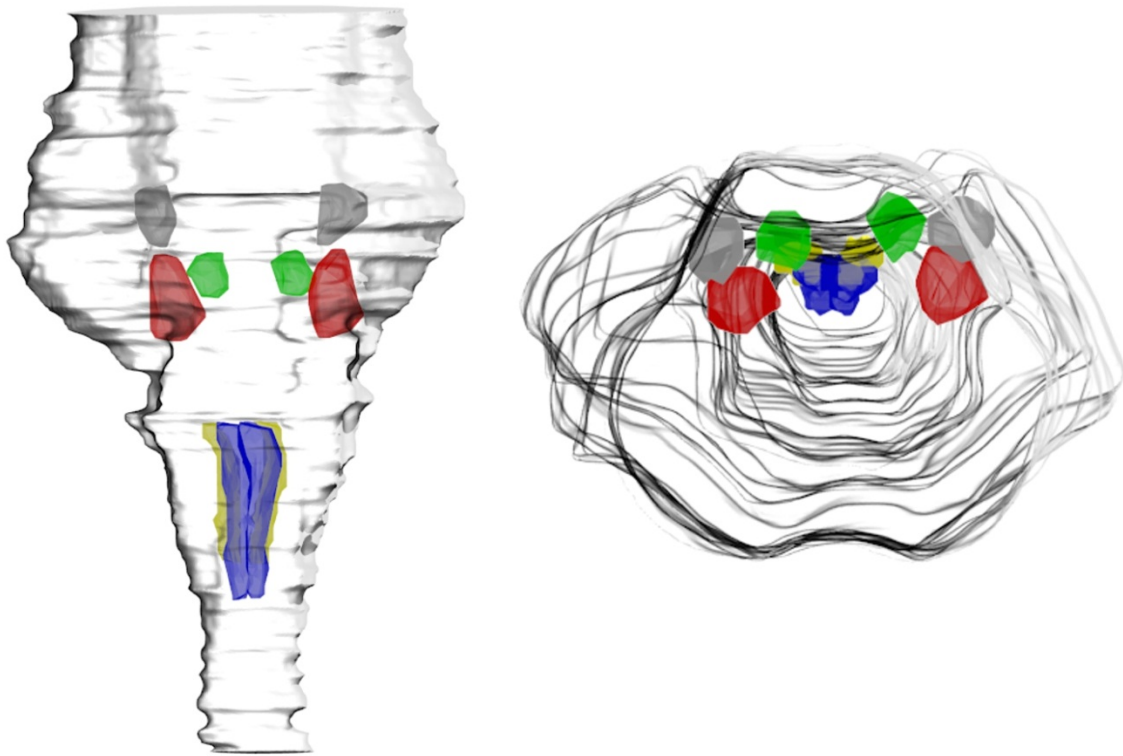


Abb. 13: Ansicht des Hirnstamm-Modells nach Volume Rendering mit den enthaltenen Kernen von ventral (linke Bildseite) und oben (rechte Bildseite).

4.4 Klinische Anwendung und Korrelation mit elektrophysiologischem Mapping

Es handelt sich um eine 18-jährige Patientin, bei der bereits im 5. Lebensjahr aus einem intrinsischem Tumor im Bereich des Pons eine Probe entnommen worden war. Histopathologisch war seinerzeit ein pilozytisches Astrozytom WHO Grad I diagnostiziert worden. Postoperativ erfolgte eine Radiotherapie. Ab 2011 ist es zu einer zunehmenden Parese der vom rechten N. facialis versorgten Muskulatur gekommen. Begleitend zeigte sich in den kernspintomographischen Verlaufsuntersuchungen bis zum Juli 2012 eine deutliche Größenzunahme des Tumors im Pons rechts mit nun auch unzweifelhafter Kontrastmittelaufnahme (Abb. 14-17).

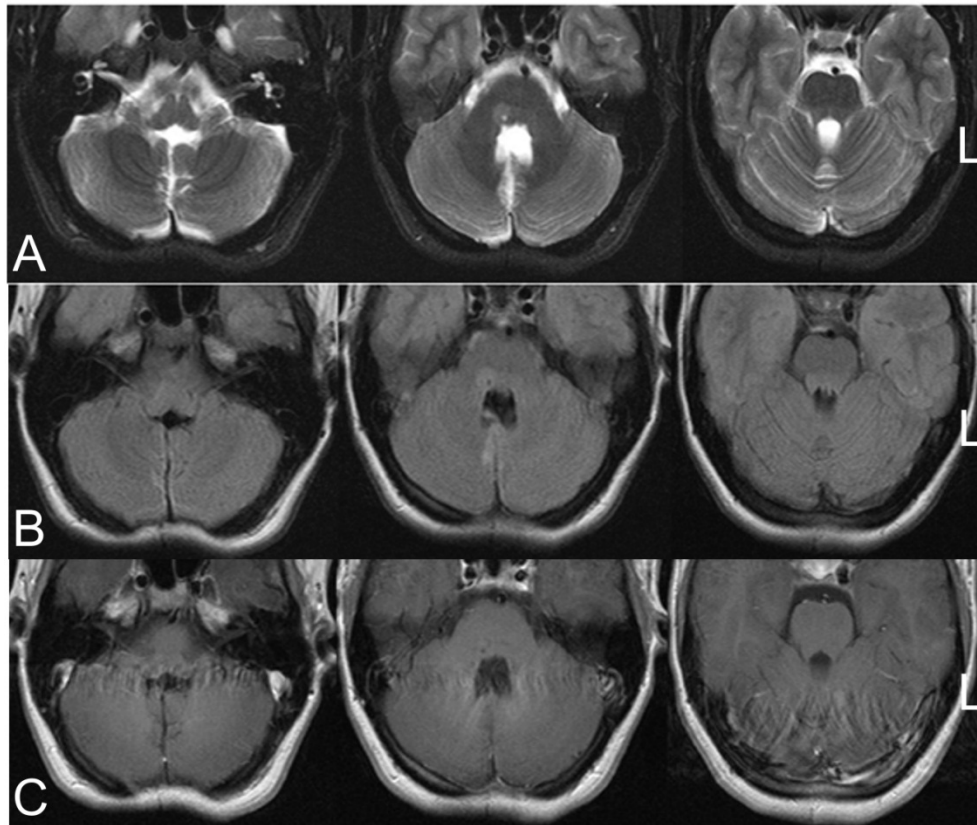


Abb. 14: MRT vom April 2007 (A) T2-Wichtung, (B) FLAIR-Sequenz und (C) T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe.

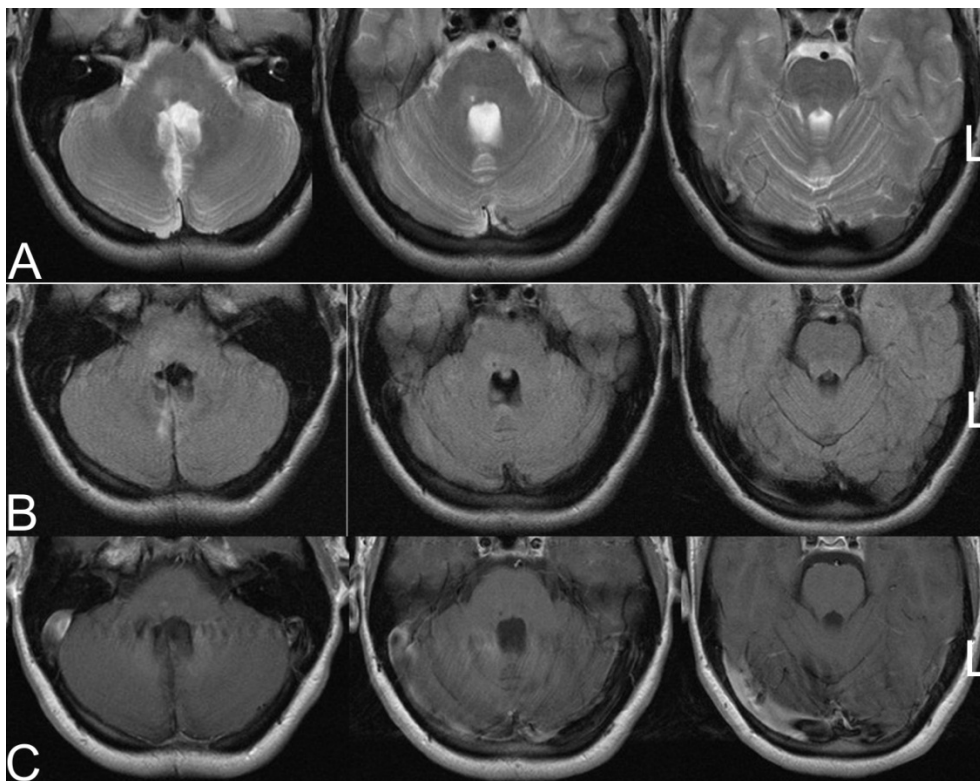


Abb. 15: MRT vom Februar 2010. (A) T2-Wichtung, (B) FLAIR-Sequenz und (C) T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe.

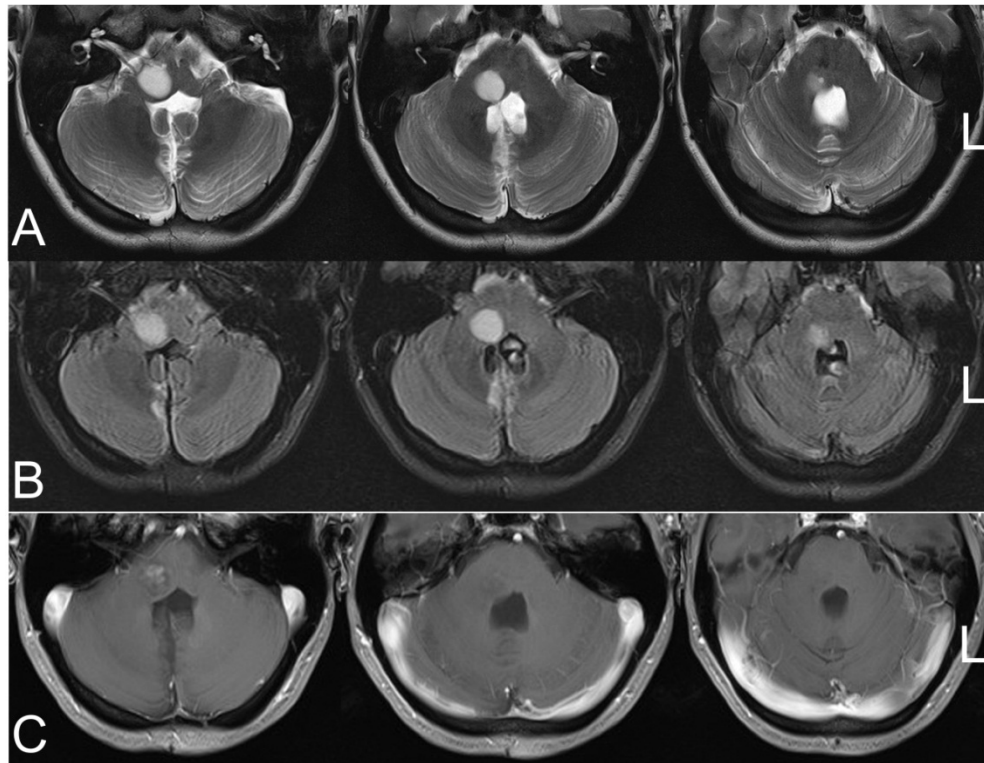


Abb. 16: MRT vom Juli 2012. (A) T2-Wichtung, (B) FLAIR-Sequenz und (C) T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe.

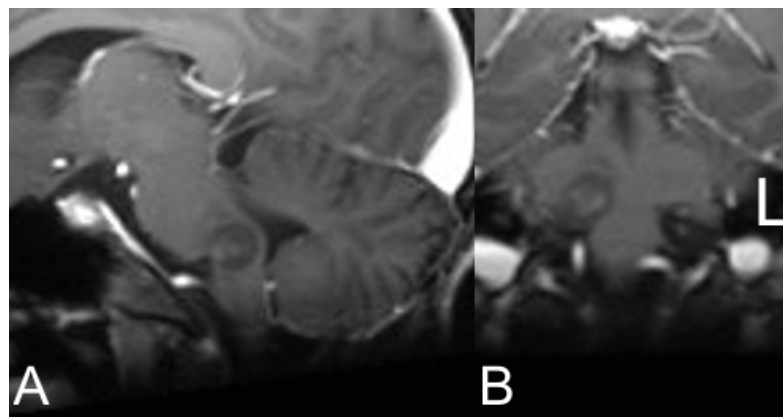


Abb. 17: Sagittale (A) und coronare (B) Rekonstruktion MRT Juli 2012, T1 mit Kontrastmittel.

Nach Fusion mit dem die Nervenkerne enthaltenden Hirnstamm-Modell zeigte sich, passend zur klinischen Symptomatik, der rechte Ncl. n. facialis direkt im Tumoreal gelegen (Abb. 18).

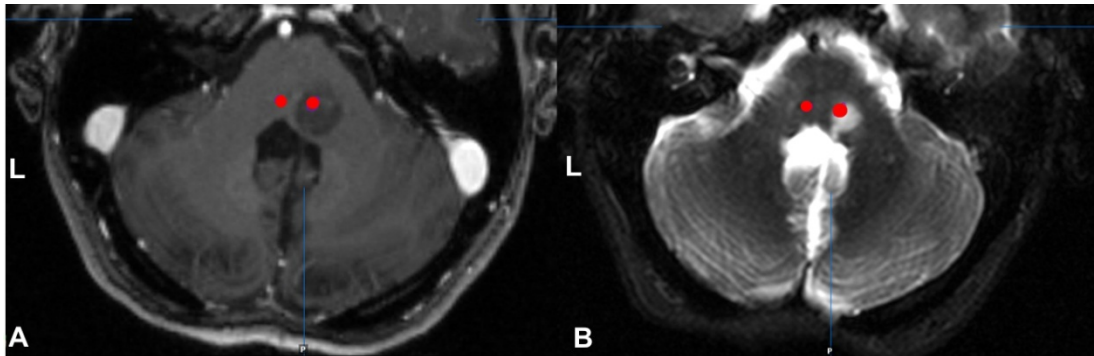


Abb. 18: Ergebnis nach Fusion mit dem Hirnstamm-Modell. Der Ncl. n. facialis ist hier zur besseren Erkennbarkeit zusätzlich rot markiert.

Aufgrund der progredienten klinischen Symptomatik und des jungen Lebensalters der Patientin entschied man sich zur operativen Therapie mit dem Ziel einer vollständigen Tumorentfernung. Intraoperativ verglich man nach Exposition der Rautengrube die elektrophysiologischen Stimulationsergebnisse mit den mittels Neuronavigation erhaltenen Lokalisationen. Hierbei zeigte sich eine sehr gute Korrelation beider Verfahren (Abb. 19-21).

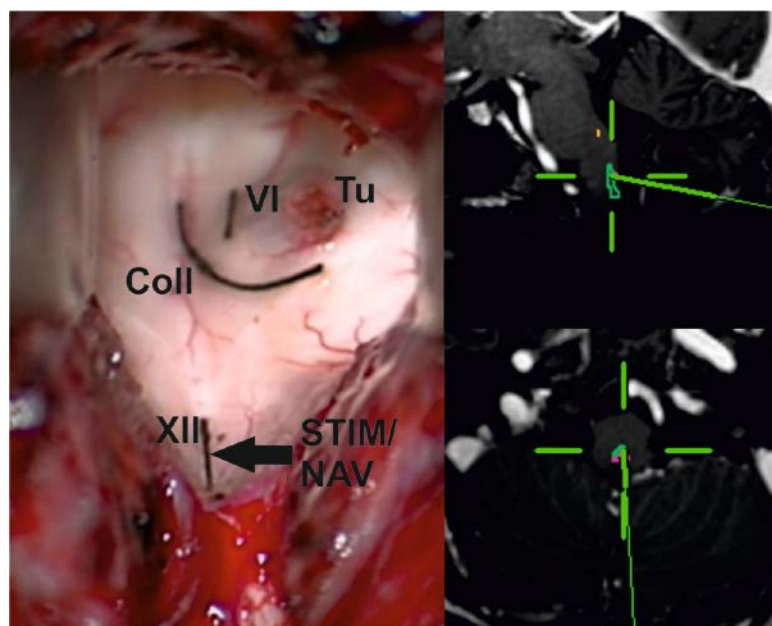


Abb. 19: Linkes Bild: Intraoperativer Blick von dorsal auf den Boden des IV. Ventrikels. Durch Fäden markiert Ncl. n. abducentis (VI), Tumor (Tu), Colliculus facialis und Ncl. n. hypoglossi (XII). Der Pfeil bezeichnet den Ort der Stimulation des N. hypoglossus und nachfolgend der Spitze des Zeigeinstrumentes der Navigation. Rechtes Bild: Screenshot aus dem Navigationssystem bei Position des Zeigeinstrumentes auf die mit dem Pfeil (linkes Bild) bezeichnete Stelle. Rechts oben sagittale, rechts unten axiale Schicht. Ncl. n. hypoglossi grün, Ncl. dorsalis n. vagi rosa, Ncl. n. abducentis gelb.

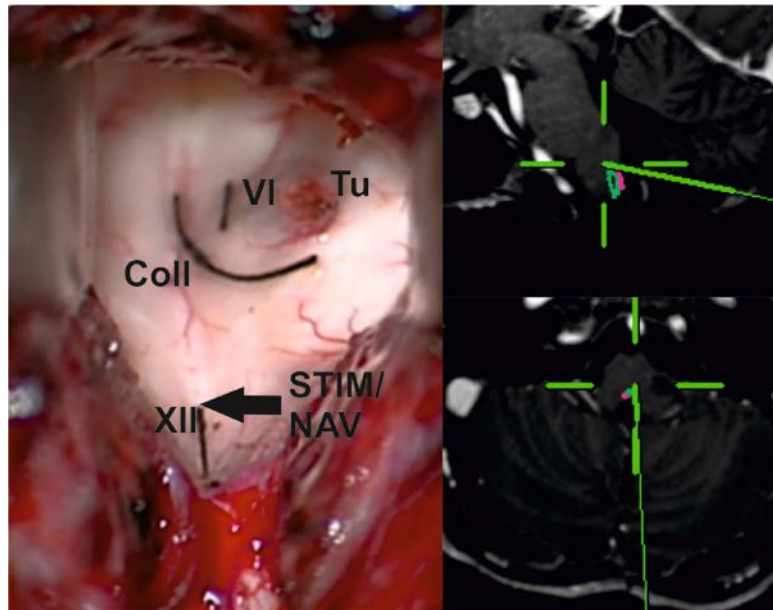


Abb. 20: Linkes Bild: Intraoperativer Blick von dorsal auf den Boden des IV. Ventrikels. Durch Fäden markiert Ncl. n. abducentis (VI), Tumor (Tu), Colliculus facialis und Ncl. n. hypoglossi (XII). Der Pfeil bezeichnet den Ort der Stimulation des N. hypoglossus am oberen Ende des elektrophysiologisch identifizierten Kernareals und nachfolgend der Spitze des Zeigeinstrumentes der Navigation. Rechtes Bild: Screenshot aus dem Navigationssystem bei Position des Zeigeinstrumentes auf die mit dem Pfeil (linkes Bild) bezeichnete Stelle. Rechts oben sagittale, rechts unten axiale Schicht. Ncl. n. hypoglossi grün, Ncl. dorsalis n. vagi rosa.

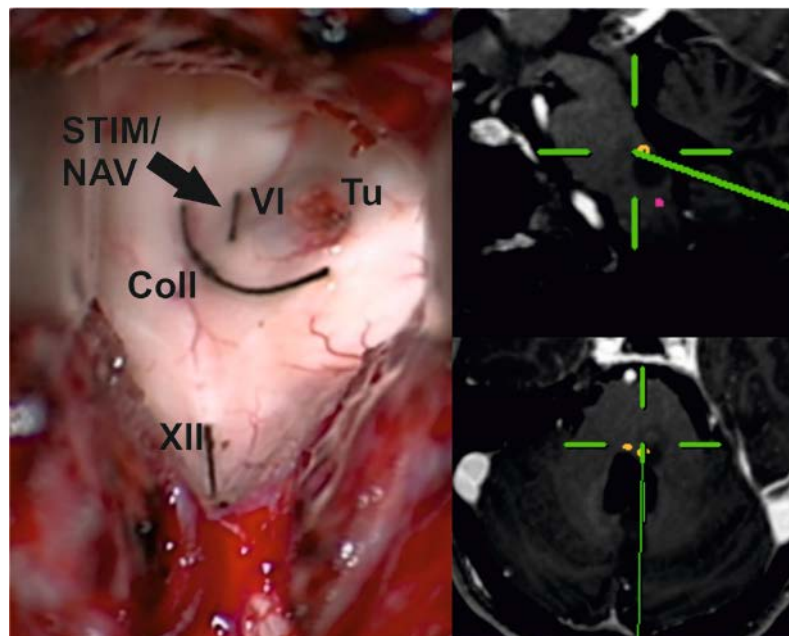


Abb. 21: Linkes Bild: Intraoperativer Blick von dorsal auf den Boden des IV. Ventrikels. Durch Fäden markiert Ncl. n. abducentis (VI), Tumor (Tu), Colliculus facialis und Ncl. n. hypoglossi (XII). Der Pfeil bezeichnet den Ort der Stimulation des N. abducens und nachfolgend der Spitze des Zeigeinstrumentes der Navigation. Rechtes Bild: Screenshot aus dem Navigationssystem bei Position des Zeigeinstrumentes auf die mit dem Pfeil (linkes Bild) bezeichnete Stelle. Rechts oben sagittale, rechts unten axiale Schicht. Ncl. n. abducentis gelb.

Postoperativ zeigte sich die Parese der vom rechten N. facialis versorgten Muskulatur im Vergleich zu präoperativ zunächst verschlechtert. Im Verlauf der nächsten 3 Monate kam es hier wieder zu einer Besserung etwa auf das Ausgangsniveau vor der Operation. Zusätzlich imponierte postoperativ eine deutliche Schwäche der vom motorischen Anteil des rechten N. trigeminus versorgten Muskulatur, welche keine relevante Rückbildungstendenz zeigte. Man führte daher eine Fusion des postoperativen MRT mit dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit generierten Hirnstamm-Modell durch. Dabei kommt der Ncl. motorius n. trigemini unmittelbar am oberen Rand des Resektionsdefektes zur Darstellung, ein Teil des Kernes scheint auch im Resektionsgebiet zu liegen. Ursache der Beeinträchtigung der motorischen Funktion des rechten N. trigeminus ist daher also wahrscheinlich eine intraoperative Läsion seines Kerngebietes im Rahmen der Tumorresektion (Abb. 22).

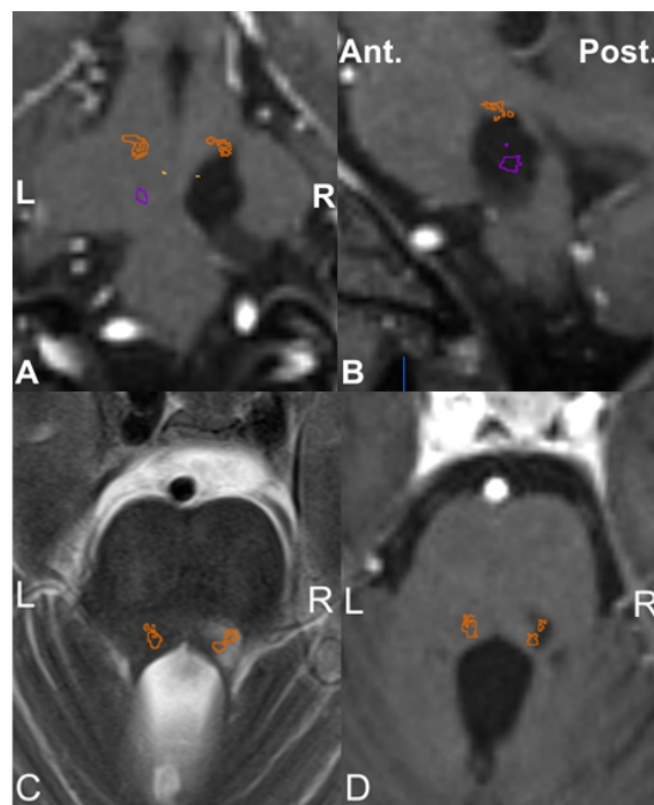


Abb. 22: Postoperatives MRT nach Fusion mit dem Hirnstamm-Modell. (A) T1-Bild koronar, (B) T1-Bild sagittal, (C) T2-Bild axial, (D) T1-Bild axial. R=rechts, L=links. Ncl. motorius n. trigemini braun, Ncl. n. facialis violett.

5. Diskussion

Schrumpfung

Im Rahmen der Herstellung neurohistologischer Präparate kommt es bekanntermaßen zu Veränderungen der räumlichen Ausdehnung bzw. des Volumens des Gewebes im Vergleich zum nativen Zustand vor Bearbeitung (Bahr et al., 1957; Bloom und Friberg, 1956; Dean et al., 1999; Leibnitz, 1967; Quester und Schröder, 1997; Sarkissow, 1930; Sass, 1982). Hinsichtlich der Ausprägung dieser Prozesse spielt die Art und Weise der vorgenommenen Fixierung bzw. Einbettung eine entscheidende Rolle.

Den ersten Schritt bei der Präparateaufbereitung stellt üblicherweise eine Formalinfixierung dar. Hierbei kommt es häufig zu einer Zunahme von Volumen und Gewicht des Gewebes, welche in der Regel ihren Höhepunkt nach 1 bis 5 Tagen erreicht und abhängig ist von der Konzentration der Formalinlösung (Fischer et al., 1973; Kato, 1939; Lagerlöf und Torgersruud, 1934; Treff und Kraus, 1960; Tutsch-Bauer, 1979). Die Volumen- bzw. Gewichtszunahme des Gewebes ist dabei für niedrigere Formalinkonzentrationen größer als für höhere Konzentrationen (Flatau, 1897). Für eine 4-prozentige Formalinlösung wurden im Bereich des Cerebrums Gewichtszunahmen von 7,0 – 13,4 % gemessen (Flatau, 1897; Kato, 1939; Lagerlöf und Torgersruud, 1934; Treff und Kraus, 1960). Bereits Treff und Kraus beobachteten 1960, dass die Volumenzunahme nicht in allen Bereichen des Gehirns gleich ist. So stellten sie für das Cerebrum eine Zunahme von 7% fest, für das Cerebellum hingegen eine von 12%. Für den Hirnstamm existierten bis dato nur sehr wenige Daten zum Schrumpfungs- bzw. Expansionsverhalten. Die bei weitem aussagekräftigsten wurde von Quester und Schröder publiziert (Quester und Schröder, 1997). Hier fanden sich im Rahmen der Formalinfixierung von Hirnstammpräparaten sowohl Schrumpfungs-, als auch Expansionseffekte. Die Autoren bestimmten aus Distanzmessungen in axialer und sagittaler Richtung an verschiedenen Orten des Präparates lineare Korrekturfaktoren, welche sie definierten als den Quotient aus Messwert vor Fixierung und Messwert nach Fixierung. Daraus ergibt sich, dass ein Korrekturfaktor $> 1,00$ eine Schrumpfung bedeutet, einer $< 1,00$ eine Volumenvermehrung. Ein Faktor von 1,00 zeigt eine gleichbleibende Ausdehnung des Präparates an. In der genannten Arbeit lagen die an 17

Hirnstammpräparaten bestimmten Korrekturfaktoren hinsichtlich der Breite zwischen 0,95 und 1,06. Der Mittelwert der Korrekturfaktoren betrug 1,00, der der Dauer der Formalinfixierung 70 Tage. Für die longitudinale Ausdehnung, gemessen als Länge der Olive beidseits und als Länge der ventralen und dorsalen Seite des Hirnstammes, wobei die Medulla oblongata kaudal mittels eines schrägen Schnittes durchtrennt worden war, sodass ein konusförmiges Ende entstanden ist, das eine ventral und dorsal primär unterschiedliche Präparatelänge bedingt, variierten die Korrekturfaktoren zwischen 0,73 und 1,50. Die Mittelwerte der 4 Messreihen (Länge der Olive links und rechts, ventrale und dorsale Seite mit konusartigem, kaudalem Ende) lagen zwischen 1,01 und 1,09. Die mittlere Dauer der Formalinfixierung betrug ebenfalls 70 Tage. Insgesamt findet sich also hier eher eine Schrumpfung der Präparate als eine Volumenzunahme wie für das Cerebrum beschrieben. Allerdings imponiert das Bild etwas uneinheitlich mit Schrumpfung und Expansion teilweise in den gleichen Präparaten. Betrachtet man die Mittelwerte der Korrekturfaktoren, liegt das Ausmass der Effekte in einem eher geringfügigem Bereich, insbesondere für die transversale Dimension bei der gemittelt ein Faktor von 1,00 zu verzeichnen ist. Dies ist ein Grund, warum in der hier vorliegenden Arbeit auf die Durchführung von Messungen am nativen, unbehandelten Präparat mittels Schublehre verzichtet wurde. Dementsprechend konnte auch kein Vergleich mit der Präparateausdehnung nach Fixierung in Formalin erfolgen. Die Konservierung der Präparate der vorliegenden Studie wurde im Vergleich zu denen der genannten Publikationen zu Schrumpfungs- bzw. Quellungsverhalten etwas different durchgeführt. Es wurde hier nur eine Formalinfixierung für 7 – 14 Tage durchgeführt, was einen deutlich kleineren Zeitraum darstellt als z.B. bei Quester und Schröder mit einer Verweildauer in Formalin zwischen 20 und 140 Tagen (Mittelwert: 70 Tage). In der vorliegenden Untersuchung entschied man sich im weiteren für eine Immersionsfixierung in Ethanol, was beispielsweise den Vorteil einer besseren Erhaltung von RNA bietet (Su et al., 2004). Nachdem der maximale Formalineffekt zwischen dem 1. und 5. Tag der Exposition auftritt (s.o.) und die Daten von Quester und Schröder darauf hinweisen, dass nach 14 Tagen Formalinfixierung keine relevanten Größenänderungen mehr eintreten, kann davon ausgegangen werden, dass die formalinbedingten Änderungen der Präparate der vorliegenden Untersuchung trotz des differenten Protokolls in vergleichbarem Rahmen liegen. Ein zweiter Grund, warum hier auf Messungen am Nativpräparat verzichtet wurde, liegt in den

technischen Schwierigkeiten, die auftreten, wenn der Hirnstamm vermessen werden soll ohne dass dieser vom Cerebrum getrennt werden darf. Das Abtrennen des Hirnstammes hat sich verboten, da dann die Durchführung einer Bildgebung des gesamten Gehirns nach Perfusionsfixierung, seiner Entnahme und Formalinfixierung nicht mehr möglich gewesen wäre. Eine solche war aber für die Rekonstruktion des Hirnstammvolumens mit den Hirnnervenkernen, die Fusion verschiedener Bilddatensätze im Verlauf des Gesamtprojektes und die eventuelle Analyse der Größenänderung durch Formalinfixierung mittels Bildgebung erwünscht. Zum dritten ist im Rahmen der Ausrichtung der Arbeit die spezifische Größenänderung zwischen Nativpräparat und dem Zustand nach Formalinfixierung, welche schließlich nur einen Teil des Prozesses der Volumenänderung darstellt, letztlich nur von untergeordneter Bedeutung. Weiterreichende Änderungen ergeben sich zumeist aus dem Prozess der Einbettung in Paraffin. Mit Ausnahme der Arbeit von Quester und Schröder existieren diesbezüglich nur Untersuchungen am Cerebrum und Cerebellum. Die Korrekturfaktoren liegen diesbezüglich zwischen 1,13 und 1,34 (Gellert und Csernovszki, 1971; Haug, 1980; Kretschmann et al., 1982; Mouritzen-Dam, 1979; Sarkissow, 1930; Stenzel, 1992). Gellert fand dabei unterschiedliche Schrumpfungen für Cerebrum und Cerebellum. Quester und Schröder bestimmten an 15 Präparaten für die Breite des Hirnstammpräparates in Höhe der Olive einen mittleren Korrekturfaktor von 1,13 (Spannbreite: 1,03–1,19, 15 Präparate) für den Schritt Formalinfixierung → Paraffineinbettung. Die maximale Breite der Pyramide wurde an 11 Präparaten gemessen; der mittlere Korrekturfaktor betrug 1,12 (Spannbreite: 0,99–1,21, 11 Präparate). In longitudinaler Richtung wird ein mittlerer Korrekturfaktor von 1,21 angegeben (Spannbreite: 1,16–1,28; 13 Präparate). In den eigenen, konventionellen Messungen beträgt der mittlere Korrekturfaktor für die Breite 1,18 (Spannbreite: 1,16–1,20) und liegt damit geringfügig höher als in der Untersuchung von Quester und Schröder. Ein Grund hierfür kann bei der verhältnismäßig kleinen Anzahl an untersuchten Präparaten sicherlich in der individuellen Schwankungsbreite liegen. Zum anderen ist aber auch zu bedenken, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Präparate den Pons mit beinhalteten, was in der Studie von Quester und Schröder nicht der Fall war. Dort wurde lediglich ein 1-2 cm dicker Gewebestück der Medulla oblongata verwendet, was dazu führt, dass die Präparate der vorliegenden Untersuchung erheblich breiter sind. Dass hierdurch und auch durch die spezielle, äußere Kontur des Pons eine

etwas größere Schrumpfung auftritt, erscheint plausibel. In longitudinaler Richtung ist die im Rahmen der konventionellen Messung gefundene Schrumpfung mit einem durchschnittlichen Korrekturfaktor von 1,09 hingegen kleiner als bei Quester und Schröder. Auch hier kann sicherlich die Tatsache eine Rolle spielen, dass die Präparate der vorliegenden Arbeit deutlich größer sind. Insbesondere muss aber beachtet werden, dass in der Studie von Quester und Schröder die Medulla oblongata am kaudalen Ende stark abgeschrägt durchtrennt wurde, was ein spitz zulaufendes Präparatende mit entsprechend kleinem Volumen bewirkt. Hierdurch ist die dorsale Längsausdehnung deutlich größer als die ventrale. Dies scheint für das Schrumpfungsverhalten durchaus relevant, so wurden bei der Messung der Effekte durch Formalinfixierung beispielsweise unterschiedliche, mittlere Korrekturfaktoren von 1,02 (Spannbreite 0,75 – 1,34) für die ventrale Ausdehnung und von 1,06 (Spannbreite 1,01-1,12) für die dorsale bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung wurde im Bereich der Medulla oblongata ein gerader Schnitt gelegt, was die Vergleichbarkeit der Werte damit einschränkt. In der eigenen Untersuchung nicht abgebildet sind Effekte, die durch Schneiden und Färben auftreten. Kraus beschreibt eine Schrumpfung in Längsrichtung von 4-14% durch das Schneiden und eine Reduktion der Präparatbreite um 0-3% in Abhängigkeit von der Art des Messers (Kraus, 1962). Sarkissow fand eine Schrumpfung in longitudinaler Richtung um 4,3% (Sarkissow, 1930). Zudem ist die Kompression des Präparates abhängig von der Dicke der Schnitte (Kraus, 1962), Kraus benutzte dabei für seine Untersuchungen Schnitte mit einer Dicke von 20 µm. Quester und Schröder fanden für ihre 10 µm dicken Schichten beim Vergleich Paraffinschnitt vs. Paraffinblock allerdings weder für die Länge, noch für die Breite einen signifikanten Unterschied. Inwieweit sich die durch das Schneiden möglichen Effekte auf die 50 µm dicken Schnitte der vorliegenden Arbeit ausgewirkt haben, wurde mit der konventionellen Messung nicht bestimmt. Für das Vorhaben einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Hirnstammes mit Darstellung und Vermessung von Hirnnervenkernen ist letztlich die Gesamtschrumpfung vom nativen Präparat zum gefärbten, histologischen Schnitt von Interesse. Von Quester und Schröder wird hierfür in transversaler Richtung ein Korrekturfaktor von 1,15 in Höhe der Olive angegeben. In longitudinaler Richtung beträgt der Korrekturfaktor 1,21. Unter Einbeziehung der beschriebenen, methodischen Unterschiede und der individuellen Schwankungsbreite liegen demnach die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung und die von Quester und

Schröder in einem sehr ähnlichen Bereich. Allerdings ist die Bestimmung der Schrumpfung durch Messungen des Präparates anhand von Landmarken mittels Schublehre oder Lineal mit relevanten Ungenauigkeiten behaftet. Zum einen kann hier nur eine sehr begrenzte Anzahl von Distanzen gemessen werden. Zumeist werden insgesamt lediglich 2-5 Messungen in verschiedenen Richtungen vorgenommen. Leitet man die Gesamtschrumpfung aus einer derart geringen Anzahl von Distanzminderungen ab, so erhält man als Ergebnis zwangsläufig nur einen Näherungswert. Zum anderen gestaltet sich, insbesondere am nativen Präparat, welches weich und verformbar ist, eine exakte Messung mittels Lineal bzw. Schublehre schwierig. Neben der Beschreibung der Schrumpfung als Distanzminderung zwischen verschiedenen Punkten auf der Oberfläche des nativen Präparates im Vergleich zum bearbeiteten, kann diese auch als Volumenreduktion betrachtet werden. Ein anderer, dreidimensionaler Ansatz beschreibt die Schrumpfung als Abstand zwischen korrespondierenden Punkten auf der Oberfläche des Ausgangspräparates und des geschrumpften Präparates. Dieser Ansatz kann als Veränderung der Ausdehnung der Hüllen der Präparate verstanden werden und wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit unter Verwendung von dreidimensionalen Rekonstruktionen aus MRT- bzw. CT-Datensätzen zur Anwendung gebracht. Hier findet sich eine Schrumpfung um ca. 11 %, was einem Korrekturfaktor nach oben genannter Definition von 1,12 entspricht. Die für diese Fragestellung neuartige Methodik vermeidet die wesentlichen Nachteile einer Schrumpfungsevaluation mittels Distanzmessungen am Präparat selbst. Durch die sehr früh post mortem durchgeführte, erste Messung mittels MRT und CT kann davon ausgegangen werden, dass noch keine wesentlichen Größenänderungen, beispielsweise durch Dehydratation, eingetreten sind. Die Messungen wurden vor Entnahme des Gehirns vorgenommen, sodass eine Formänderung durch manuelle Manipulation ausgeschlossen ist, welche insbesondere bei Distanzmessungen am nativen Präparat ein Problem darstellt. Auch ergibt sich nicht die Schwierigkeit der exakten und wiederholten Identifikation der Messpunkte. Eine Einschränkung durch eine geringe Zahl an Messpunkten tritt ebenfalls nicht auf, da die Oberfläche der Präparate als Ganzes vorliegt und betrachtet werden kann und damit sowohl eine nahezu unbegrenzte Zahl an Messungen möglich ist, als auch die Kontur insgesamt manipuliert und die für die Herstellung von Kongruenz notwendige Größenänderung bestimmt werden kann. Allerdings können im Rahmen der MR-Bildgebung

geometrische Verzerrungen von einigen Millimetern auftreten (Sumanaweera et al., 1994a; Sumanaweera et al., 1994b), was dann auch zu einer Beeinträchtigung der hier gewonnenen Messwerte führen würde. Die Computertomographie gilt mit einer geometrischen Verzerrung von $\leq 1,0$ mm als im wesentlichen verzerrungsfrei (Sumanaweera et al., 1994b). Dies bedeutet, dass beim Abgleich eines MRT-Datensatzes mit einem CT-Datensatz ein Bild mit einer größeren Verzerrung mit einem mit einer geringeren verglichen wird. Hier ist demnach von der Einführung eines systematischen Messfehlers auszugehen. Im Hinblick auf die möglichen Ungenauigkeiten bzw. Fehlerquellen der manuellen Messung mittels Schublehre oder Lineal dürfte die Genauigkeit der auf Volumendatensätzen beruhenden Messung dennoch größer sein. Betrachtet man sich die Ergebnisse beider Verfahren und vergleicht sie auch mit denen in der Literatur, so liegen diese alle in vergleichbarem Rahmen, was beide Ansätze für die praktische Anwendung tauglich erscheinen lässt. Für die vorliegende Arbeit ist die Quantifizierung der Schrumpfung in erster Linie für die morphometrischen Untersuchungen notwendig, da die absoluten Größen der Kerne aus neurochirurgischer und anatomischer Sicht interessant sind. Es wurden hierbei die Ergebnisse der sich auf die Bildgebung stützenden Evaluation berücksichtigt. Die alternative Verwendung der Messungen mittels Schublehre hätte dabei nur zu einer äußerst geringen, kaum darstellbaren Veränderung im submillimetrischen Bereich geführt. Ebenfalls von Belang ist die Schrumpfung natürlich auch, wenn man ein exaktes, dreidimensionales Modell des jeweiligen Hirnstammes im Maßstab 1:1 rekonstruieren will. Allerdings bietet ein solches Schrumpfungs-korrigiertes Modell keine wesentliche Mehrinformation als das um ca. 11% kleinere. Die relativen Größen und Positionen der Kerne bleiben gleich, die äußere Konturierung ändert sich nicht. In den Abbildungen liegt das Modell ohnehin skaliert vor, was eine Korrektur der Größe des 3D-Modells wenig sinnvoll erscheinen lässt und damit unterblieben ist. Auch für die Anwendung des Modells mit der Neuronavigation auf Basis eines Patientendatensatz ist die Korrektur der Schrumpfung nicht zwingend, da hierfür eine „elastic fusion“, also eine anpassende, größenverändernde Koregistrierung, notwendig ist.

Hirnnervenkerne

Der **Nucleus motorius nervi trigemini** liegt im äußeren Aspekt des Tegmentum pontis etwa in Höhe der Eintritts- bzw. Austrittszone der motorischen und sensiblen Fasern des N. trigeminus. Er entsendet motorische Fasern zur Kaumuskulatur (M. masseter, M. temporalis, M. pterygoideus lateralis et medialis), zum vorderen Bauch des M. digastricus, zum M. mylohyoideus, zum M. tensor veli palatini und zum M. tensor tympani. Der motorische Anteil wird lateral vom sensorischen durch das entstehende Faserbündel des Nerven getrennt. Dorsal schieben sich die querenden Fasern aus dem Ncl. n. facialis zwischen den Ncl. motorius n. trigemini und den Ncl. vestibularis superior. Olszewski und Baxter identifizierten den kaudalen Pol des Ncl. mot. n. trigemini 2 mm rostral des oberen Pols des Ncl. n. facialis in einer Höhe, wo auch noch Zellen des Ncl. n. abducentis sichtbar waren. Sie fanden für das Kerngebiet eine Länge von etwas über 4 mm (Olszewski und Baxter, 1982). Paxinos fand in seinem Atlas für den Ncl. mot. n. trigemini eine Länge von 5 mm (Paxinos, 1995). Mit 4,4 mm, 4,9 mm und 4,3 mm liefert die vorliegende Arbeit hinsichtlich der Länge des Kerngebietes praktisch identische Resultate. Abweichend von den Beobachtungen von Olszewski und Baxter überschneiden sich in der vorliegenden Untersuchung Zellen des Ncl. motorius n. trigemini nicht mit denen des Ncl. n. abducentis. Der kaudale Pol des Ncl. motorius n. trigemini beginnt in allen Präparaten oberhalb des kranialen Pols des Ncl. n. abducentis, und zwar 0,5 mm (H 1), 0,65 mm (H2) und 0,45 mm (H 3). Dies korreliert gut mit den Ergebnissen von Paxinos, wo der kaudale Pol des Ncl. motorius n. trigemini 1 mm oberhalb des kranialen Pols des Ncl. n. abducentis zu liegen kommt. Paxinos sieht das rostrale Ende des Ncl. N. abducentis auf gleicher Höhe wie das des Ncl. N. facialis, sodass der Abstand des Ncl. motorius n. trigemini zum Ncl. n. facialis nicht 2 mm wie bei Olszewski und Baxter, sondern ebenfalls 1 mm beträgt. Auch in der vorliegenden Untersuchung ist der Abstand vom kranialen Pol des Ncl. n. facialis zum kaudalen des Ncl. motorius n. trigemini geringer und beträgt 0,55 mm (H 1), 0,7 mm (H 2) und 0,65 mm (H 3). Betrachtet man sich die gute Übereinstimmung zwischen den eigenen Ergebnissen und denen von Paxinos, sowie die ausgeprägte motorische Trigemini-parese, welche postoperativ bei der oben beschriebenen Patientin bei nur gering über das Niveau des Facialis-Kerngebietes nach kranial reichender Resektion aufgetreten ist, ist davon auszugehen, dass der Abstand von kranialem Ende des Ncl. n. facialis zu kaudalem Ende des Ncl. motorius n. trigemini geringer als die von

Olszewski und Baxter angegebenen 2 mm ist und eher im Bereich der eigenen Untersuchung liegen dürfte.

Der **Ncl. n. abducentis** liegt paramedian im Bereich des mittleren Pons oberflächennah im Boden der Rautengrube. Zusammen mit den Fasern aus dem Ncl. n. facialis, dem inneren Facialisknie, bewirkt er die Vorwölbung an der Oberfläche der Rautengrube, welche als Colliculus facialis bezeichnet wird. Medial grenzt der Kern an den Fasciculus longitudinalis medialis, nach lateral besteht räumlicher Bezug u.a. zum Ncl. tractus solitarii. Aus den Neuronen des Kerns entsteht der N. abducens, der im Sinne der motorischen Efferenz den ipsilateralen M. rectus lateralis innerviert, welcher die Abduktion des Bulbus oculi bewirkt. Eine weitere Efferenz führt über den Fasciculus longitudinalis medialis zum Ncl. nervi abducentis der Gegenseite, von wo die Fasern zum Ncl. n. oculomotorii aufsteigen und dort an der Innervation des M. rectus medialis beteiligt sind. Afferenzen erhält der Kern u.a. aus den Vestibulariskernen, der Formatio reticularis und dem Edinger-Westphal-Kern (Ncl. oculomotorius accessorius). Olszewski und Baxter beschreiben das kaudale Ende des Ncl. n. abducentis auf Höhe des oralen Pols des Ncl. n. facialis. Von dort erstreckt er sich für etwa 3 mm nach rostral und endet entweder gerade in Höhe des kaudalen Pols des Ncl. motorius n. trigemini oder auch noch etwas weiter rostral (Olszewski und Baxter, 1982). In der Arbeit von Strauss beträgt die durchschnittliche kraniokaudale Ausdehnung des Kernes 3,9 mm (Spannbreite: 3,59 – 4,71 mm, 6 Präparate) (Strauss et al., 1997). Paxinos findet eine andere Konstellation als Olszewski und Baxter (Paxinos, 1995). In seiner Untersuchung beginnen und enden Ncl. n. abducentis und Ncl. n. facialis auf gleicher Höhe und verlaufen somit praktisch parallel. Die kraniokaudale Ausdehnung beider Kerne beträgt dabei 3 mm, eine Überlappung mit dem Ncl. motorius n. trigemini besteht nicht. In der vorliegenden Untersuchung beträgt die mittlere, kraniokaudale Ausdehnung des Kernes 3,6 mm (3,2, 3,3 und 4,2 mm) und liegt damit im selben Bereich wie in den genannten, anderen Arbeiten. Der Ncl. n. abducentis kommt hier nicht relevant rostral des Ncl. n. facialis zur Darstellung. Der obere Pol des Ncl. n. abducentis endet 0,05 mm (H 1) und 0,45 mm (H 2) oberhalb des oberen Pols des Ncl. n. facialis. Im Präparat H 3 reicht der obere Pol des Ncl. n. facialis 0,7 mm weiter nach rostral als der des Ncl. n. abducentis. Insofern liegen in der vorliegenden Arbeit eher die Verhältnisse vor, die auch Paxinos gefunden hat. Im Vergleich zu dessen Arbeit ist allerdings der Ncl. n. abducentis deutlich kleiner als der des Ncl. n. facialis, was

bedeutet, dass sich die Position des rostralen Poles zwar ähnelt, jedoch das kaudale Ende des Ncl. n. facialis deutlich tiefer angesiedelt ist. Der Lageunterschied zwischen einem Ncl. n. abducentis, der oberhalb des oberen Endes des Ncl. n. facialis beginnt und sich dann nach rostral erstreckt und einem, der rostral in etwa auf gleicher Höhe endet wie der Ncl. n. facialis ist letztlich zu groß, um ihn allein auf individuelle Schwankungen zurückführen zu können, wenngleich diese auch eine gewisse Rolle spielen mögen. Olszewski und Baxter untersuchten insgesamt 15 Hirnstämme. Die Schichtdicke betrug bei 14 Präparaten 20 μm , bei einem 50 μm . 13 Präparate wurden horizontal geschnitten, zwei sagittal. Allerdings wurden bei 14 Präparaten nur Schnitte in bestimmten Abständen angefertigt. Dieses Intervall betrug bei acht Präparaten 1 mm, bei vier 2 mm und bei zwei 0,5 mm. In den jeweiligen Abständen wurden jeweils nur fünf Schnitte angefertigt, von denen wiederum zwei gefärbt wurden, einer mit Kresylviolett, der andere nach der Heidenhain-Methode für Myelin. Ein Hirnstamm wurde komplett mit einer Schichtdicke von 50 μm transversal geschnitten und mit Kresylviolett gefärbt. Dieses Präparat war nicht in Paraffin eingebettet worden, sondern gefroren. Die Identifizierung der Zellen, die zum gewünschten Hirnnervenkern gehören, ist nicht immer einfach. Insbesondere die Bestimmung der Ausdehnung, resp. die Bestimmung von korrektem Anfang und Ende des Kerngebietes, kann ein Problem darstellen. Gerade in den Randgebieten der Kerne finden sich einzelne Zellen, deren Zugehörigkeit zum Kerngebiet zunächst nicht eindeutig ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hat es sich erwiesen, dass hier das Betrachten einer Reihe benachbarter Schichten, in beiden Richtungen, äußerst hilfreich bzw. notwendig ist. Methodisch ist das serielle Schneiden des kompletten Hirnstammes mit Färbung und Begutachtung aller Schnitte einem „intervallweisen“ Vorgehen überlegen, da hierbei das genannte Vorgehen nicht möglich ist und die Frage zu stellen ist, inwieweit die Bestimmung von Lage und Größe eines motorischen Kerngebietes genau sein kann, wenn nur alle 0,5 – 2 mm ein Schnitt mit Kresylviolett gefärbt wird und die Ausdehnung des gesamten Kerngebietes mit 3 mm angegeben wird. Zudem wird von Olszewski und Baxter auch nicht angegeben, ob die beschriebenen Beobachtungen bei allen Präparaten in gleicher Weise gemacht wurden oder, wenn nicht, inwieweit hier Schwankungen bestehen. Auch ein Verweis, ob beispielsweise die Angaben zum Ncl. n. abducentis von dem seriell geschnittenen Hirnstamm kommen, fehlt. In Übereinstimmung mit Paxinos dürfte daher davon auszugehen sein, dass sich die kranialen Enden von Ncl.

n. abducentis und Ncl. n. facialis in sehr ähnlicher Höhe befinden und es eher nicht so ist, dass der Ncl. n. abducentis erst dort beginnt, wo der Ncl. n. facialis schon sein rostrales Ende erreicht hat. Strauss et al. geben die kürzeste, mittlere Distanz des Kernes zum Ependym des IV. Ventrikels mit 0,4 mm (Spannbreite 0,3 – 0,59 mm) an. In der vorliegenden Arbeit wurde die jeweils kürzeste Distanz zum IV. Ventrikel im oberen, mittleren und unteren Kernbereich gemessen und nicht die kürzeste Distanz an sich. Insofern ist eine vollständige Vergleichbarkeit der Werte nicht gegeben. Die Mittelwerte dieses Abstandes, links und rechts nicht separat betrachtet, betragen 0,92 mm (H1), 0,72 mm (H 2) und 0,68 mm (H 3) und liegen damit in einem ähnlichen, submillimetrischen Bereich. Ein praktisch bedeutsamer Unterschied lässt sich damit nicht konstatieren. Der mittlere Abstand zur Mittellinie wird von Strauss et al. mit 2 mm (Spannbreite 1,93 – 2,19 mm) angegeben. Auch hier wurde in der vorliegenden Untersuchung eine Messung im oberen, mittleren und unteren Kernabschnitt bevorzugt. Die Mittelwerte des Abstandes zur Mittellinie, links und rechts nicht separat betrachtet, betragen 1,55 mm (H1), 1,68 mm (H 2) und 1,78 mm (H 3). Ein relevanter Unterschied lässt sich also auch hier nicht feststellen. Hinsichtlich des Kerndurchmessers wurde in der eigenen Arbeit der größte Durchmesser oben, mittig und unten gemessen. Es ergeben sich folgende Mittelwerte, links und rechts nicht separat betrachtet: 3,14 mm (H 1), 1,31 mm (H 2) und 1,4 mm (H 3). Betrachtet man die Mittelwerte nur für den mittleren Kernbereich erhält man 4,71 mm (H1) und 1,78 mm (H2 und H 3). Strauss et al. maßen für den antero-posterioren Durchmesser im Mittel 2,1 mm und für den medio-lateralen 2,9 mm, wobei hier nicht klar bezeichnet ist, an welcher Stelle des Kerngebietes die Messung durchgeführt wurde. Aus den eigenen Werten ergibt sich, dass der Kerndurchmesser im mittleren Kernbereich tendenziell größer ist als im Randbereich. Das Kernareal wurde im Grafikprogramm farbig umfahren und der größte Abstand zwischen den Linien ausgemessen. Bei diesem Verfahren zeigt sich, dass wegen der Dispersion der Zellen in alle Richtungen in nicht weit voneinander entfernt liegenden Schnitten deutliche Unterschiede im Kerndurchmesser auftreten können.

Der **N. facialis**, welcher im Kontext dieser Arbeit auch den N. intermedius mit einschließt, beinhaltet parasympathische, sensible, sensorische und motorische Fasern. Der motorische Anteil innerviert die mimische Muskulatur, die Mm. auriculares, den Venter posterior des M. digastricus, den M. stapedius und den M.

stylohyoideus. Der Ncl. n. facialis liegt im Bereich des pontomedullären Überganges, wobei der Hauptanteil im Pons lokalisiert ist (Diamond und Frew, 1979; Vraa-Jensen, 1942). Er erreicht die Hirnoberfläche nicht. Die vom Nucleus ausgehenden Fasern verlaufen nach dorsomedial und erreichen medial des Ncl. n. abducentis den Boden des IV. Ventrikels. Dort ziehen sie um den Ncl. n. abducentis herum und verlaufen lateral des Kerns in eine ventrolaterale Richtung, um lateral des Ncl. n. facialis am Sulcus pontomedullaris den Hirnstamm zu verlassen (Diamond und Frew, 1979; Lang, 1985; Neuhuber, 1994; Strauss et al., 1997; Vraa-Jensen, 1942). Zusammen mit dem Ncl. n. abducentis formen die Facialisfasern eine Auftreibung am Boden des IV. Ventrikels, welche als Colliculus facialis bezeichnet wird und die für die Zugänge zum Boden des IV. Ventrikels eine wichtige Landmarke darstellt. Aufgrund seiner oberflächenfernen Lage kann der Ncl. n. facialis nicht direkt stimuliert werden. Stimuliert werden können hingegen seine Fasern im Bereich des Colliculus facialis, was die Identifikation des Colliculus unterstützt bzw. ermöglicht und somit eine Unterscheidung in infra- und supracolliculären Raum erlaubt (Strauss et al., 1999). In der Arbeit von Strauss et al. liegt der Ncl. n. facialis im Mittel 5,1 mm (Spannbreite: 4,37 – 5,79 mm) von der Oberfläche der Rautengrube entfernt. Mit einem mittleren Abstand von 4,69 mm (H 1), 3,94 mm (H 2) und 4,39 mm (H 3) bewegen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einem sehr ähnlichen Bereich bei methodisch nicht exakter Vergleichbarkeit. Strauss et al. bestimmten den mittleren Abstand des Kernes von der Mittellinie auf 4,8 mm (Spannbreite: 4,68 – 4,85 mm). Auch diesbezüglich findet sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Werten der vorliegenden Untersuchung, in welcher die mittleren Abstände 5,06 mm (H 1), 4,82 mm (H 2) und 4,64 mm (H 3) betragen. Die Lagebeziehung des Ncl. n. facialis zum Ncl. n. abducentis wurde bereits oben diskutiert. Bei Paxinos und Olszewski finden sich kraniokaudale Ausdehnungen für den Ncl. n. facialis von 3 mm bzw. 3 – 4 mm. Hier ist ein deutlicher Unterschied zur vorliegenden Arbeit zu konstatieren (H 1: 6,1 mm; H 2: 4,8 mm (re.), 5,7 mm (li.); H 3: 5,2 mm). Wie bereits oben ausgeführt, weisen die vorliegende Arbeit und die von Olszewski und Baxter erhebliche, methodische Unterschiede auf. Aus den genannten Gründen kann davon ausgegangen werden, dass die Methodik der vorliegenden Arbeit in der Lage ist, präzisere Ergebnisse zu liefern. Auch bei Paxinos wird letztlich nicht jeder einzelne Schnitt für eine Beurteilung von Anfang und Ende eines Kerngebietes herangezogen. Es finden sich hier bei axialer Schichtführung Intervalle von 1 mm,

entsprechend 20 Schichten bei 50 µm Schichtdicke. Allein hieraus folgt, dass Unterschiede von bis zu 2 mm bei der Bemessung der kraniokaudalen Ausdehnung entstehen können. Desweiteren sind unterschiedliche Beurteilungen dahingehend möglich, welche Kerne noch zum Kerngebiet gehören und welche nicht mehr. Beispielsweise können hinsichtlich der Frage, ob bei einer einzelnen, auf einer Schicht im Randbereich des Kernes noch sichtbaren, motorischen Zelle eine Zugehörigkeit zum Kerngebiet überhaupt konstatiert werden kann, unterschiedliche Auffassungen vorliegen. Im Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt sich der Abstand des Ncl. n. facialis vom IV. Ventrikel und von der Mittellinie in einem sehr ähnlichen Bereich wie in anderen Untersuchungen. Die Lagebeziehung zum Ncl. n. abducentis differiert teilweise, ebenso wie die kraniokaudale Ausdehnung. Der Kern erscheint hier länger, wobei er die rostrale Ausdehnung des Ncl. n. abducentis nicht wesentlich überschreitet, sondern seine „zusätzliche“ Länge nach kaudal entwickelt. Dies passt gut zu der Beobachtung mehrerer Autoren (Romanes, 1972; Vraa-Jensen, 1942), dass die Fasern des Colliculus facialis bei ihrem Bogen um den Ncl. n. abducentis einen nach rostral gerichteten, also ansteigenden Verlauf nehmen. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich dieser Aspekt aus der Tatsache, dass der Ncl. n. facialis länger ist und weiter nach kaudal reicht als der Ncl. n. abducentis ohne ihn nach rostral wesentlich zu überragen und eben nicht dadurch, dass der Ncl. n. abducentis oberhalb des Ncl. n. facialis beginnt.

Der **Ncl. dorsalis nervi vagi** beinhaltet die präganglionären, parasympathischen Fasern des N. vagus. Über diese werden, nach Umschaltung in den entsprechenden Ganglien, wesentliche Teile der Viszeromotorik der Eingeweide von Pharynx, Herz, Lunge und Abdomen vermittelt. Die Somata der motorischen Neurone des N. vagus (Motorik von Pharynx, Larynx und oberem Ösophagus) liegen im Ncl. ambiguus (auch: Ncl. motorius nervi vagi). Die Länge des Kernes wird von Etemadi (Etemadi, 1961) mit 10 mm angegeben. Paxinos findet in seinem Atlas hingegen eine Länge dieses Kernes von 16 mm. In der vorliegenden Arbeit beträgt die Länge 10,6 mm (H 1), 10,4 mm (H 2) und 9,8 mm (H 3) und entspricht damit den Angaben von Etemadi. Strauss et al. geben in ihrer Arbeit keine Länge dieses Kerngebietes an, da deren Untersuchung an sagittalen Schnitten erfolgte und aufgrund eines nach medial gerichteten Verlaufes des Kernes eine exakte Messung anhand dieser Schnitte nicht möglich war (Strauss et al., 1997). Olszewski und Baxter beschreiben das kaudale Ende des Kernes unmittelbar unterhalb des spinalen Endes des Ncl. n. hypoglossi

(Olszewski und Baxter, 1982). Dies entspricht der Darstellung von Paxinos, bei der der Ncl. dorsalis n. vagi ca. 1 mm unterhalb des kaudalen Endes des Ncl. n. hypoglossi endet. In der vorliegenden Untersuchung finden sich hier ähnliche, wenn auch nicht gänzlich übereinstimmende Ergebnisse. Im Präparat H 2 enden N. n. hypoglossi und Ncl. dorsalis n. vagi in exakt gleicher Höhe, im Präparat H 3 liegt der kaudale Pol des Ncl. dorsalis n. vagi 0,5 mm tiefer als der des Ncl. n. hypoglossi. Im Präparat H 1 befindet sich das untere Ende des Ncl. dorsalis n. vagi hingegen 2 mm oberhalb des kaudalen Endes des Ncl. n. hypoglossi. In seinem unteren Bereich kommt der Ncl. dorsalis n. vagi lateral bzw. dorsolateral des Canalis centralis zu liegen. Der Ncl. n. hypoglossi befindet sich hier ventromedial, der Ncl. tractus solitarii dorsolateral von diesem. Weiter rostral schiebt sich der Ncl. intercalatus zwischen Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossi. In Höhe des Obex kommt der Ncl. dorsalis n. vagi weiter lateral zu liegen, da Ncl. intercalatus und Ncl. n. hypoglossi an Größe zunehmen. In dieser Höhe liegt der Kern unmittelbar im Boden des IV. Ventrikel und bildet hier das Trigonum vagi. Weiter oberhalb „wandert“ der Ncl. dorsalis n. vagi dann noch weiter nach lateral und, im Bereich des oberen Poles, auch nach ventral, sodass insgesamt, von rostral nach kaudal betrachtet, eine Verlaufsrichtung von lateral nach medial entsteht. Strauss et al. fanden einen mittleren Abstand des Kernes von der Mittellinie am oberen Pol von 2,4 mm (Spannbreite: 1,86 mm – 2,79 mm), am unteren von 1,6 mm (Spannbreite: 1,37 mm – 1,75 mm) (Strauss et al., 1997). In der vorliegenden Untersuchung beträgt der mittlere Abstand von der Mittellinie im oberen Bereich 2,3 mm (Spannbreite: 2,01 mm – 2,79 mm), im unteren 0,8 mm (Spannbreite: 0,32 mm – 1,61 mm). Die mittlere, kürzeste Distanz zum IV. Ventrikel lag bei Strauss et al. bei 0,3 mm (Spannbreite: 0,2 mm – 0,41 mm) (Strauss et al., 1997). In der vorliegenden Untersuchung wurden die kürzesten Distanzen im mittleren Bereich des Kerngebietes gefunden. Im Mittel lag der Abstand zum IV. Ventrikel hier bei 0,39 mm (Spannbreite: 0,25 mm – 0,57 mm). Insgesamt finden sich also hier ähnliche Ergebnisse. In der Arbeit von Strauss et al. wird die durchschnittliche Ausdehnung mediolateral mit 0,9 mm (Spannbreite: 0,72 mm – 1,31 mm), a.p. mit 1,6 mm (Spannbreite: 1,33 mm – 1,85 mm) angegeben (Strauss et al., 1997). Allerdings wird hier nicht klar, an welchen Orten des Kerngebietes gemessen wurde. In der vorliegenden Arbeit beträgt der durchschnittliche, maximale Durchmesser, gemessen jeweils am oberen und unteren Ende, sowie in der Mitte des Kerngebietes, 0,87 mm.

Auch wenn hier nur eine sehr eingeschränkte Vergleichbarkeit vorliegt, ergibt sich doch der Eindruck, dass das Kerngebiet über die gesamte Länge betrachtet in seinem Durchmesser eher etwas kleiner zu sein scheint als die Arbeit von Strauss et al. nahelegt.

Aus dem **Ncl. n. hypoglossi** geht der N. hypoglossus hervor, der somatomotorisch die Zunge versorgt. Der untere Abschnitt des Kerngebiets liegt ventrolateral des Zentralkanal und ventromedial des Ncl. dorsalis n. vagi. Wie bereits beschrieben, befindet sich unterhalb des Obex der Ncl. intercalatus zwischen Ncl. n. hypoglossi und Ncl. dorsalis n. vagi. Im Boden der Rautengrube bilden Ncl. intercalatus und Ncl. n. hypoglossi eine Vorwölbung in den IV. Ventrikel, welche als Trigonum n. hypoglossi bezeichnet wird und intraoperativ als Landmarke dienen kann. Paxinos findet für den Ncl. n. hypoglossi eine Länge von 12 mm. Baxter und Olszewski geben die Länge des Kerns mit 8 – 10 mm an, Hudovernig mit 10 - 12 mm (Hudovernig, 1907; 1908). Strauss et al. fanden eine mittlere Länge von 11,5 mm (Spannbreite: 9,98 – 13,28 mm) (Strauss et al., 1997). In der vorliegenden Studie beträgt die durchschnittliche Länge 10,9 mm (Spannbreite: 9,4 – 12,7 mm) und liegt damit exakt im Bereich der Ergebnisse der anderen Untersuchungen. In der Untersuchung von Paxinos endet der Ncl. n. hypoglossi rostral 3 mm unterhalb des oberen Endes des Ncl. dorsalis n. vagi. Strauss et al. stellen hingegen fest, dass der Ncl. n. hypoglossi bei der elektrischen, intraoperativen Stimulation als Landmarke für den Ncl. dorsalis n. vagi dienen kann, da sich das Kerngebiet des Ncl. n. hypoglossi nicht über das des Ncl. dorsalis n. vagi hinaus nach rostral erstreckt. In der vorliegenden Arbeit beginnen Ncl. n. hypoglossi und Ncl. dorsalis n. vagi rostral in Präparat 1 in praktisch exakt der gleichen Höhe (Ncl. dorsalis n. vagi eine Schicht, entsprechend 50 µm, unterhalb des Ncl. n. hypoglossi). In Präparat 3 liegt der obere Pol des Ncl. dorsalis n. vagi 1,3 mm unterhalb des oberen Endes des Ncl. n. hypoglossi. In Präparat 2 beginnt der Ncl. dorsalis n. vagi hingegen 1 mm oberhalb des Ncl. n. hypoglossi. In Zusammenschau dieser Ergebnisse mit der Darstellung von Paxinos müssen die Aussagen von Strauss et al. relativiert werden. Ein Erstrecken des Kerngebietes des Ncl. dorsalis n. vagi über das rostrale Ende des Ncl. n. hypoglossi hinaus kann vorkommen, wenngleich es eher die Ausnahme zu sein scheint. Insbesondere die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass die Unterschiede hinsichtlich der Lage der oberen Pole der Kerngebiete gering sind und unter praktischen Gesichtspunkten für die elektrische Stimulation von

untergeordneter Bedeutung sein könnten, sodass der Ncl. n. hypoglossi durchaus als Landmarke für den Ncl. dorsalis n. vagi fungieren kann. Der geringste Abstand zum Ependym des IV. Ventrikels betrug in der Untersuchung von Strauss et al. am oberen Pol des Ncl. n. hypoglossi im Mittel 0,6 mm (Spannbreite: 0,42 – 0,80 mm). In der vorliegenden Arbeit liegt dieser Wert bei 0,79 mm (Spannbreite: 0,55 – 0,95 mm), sodass sich diesbezüglich keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen zeigen. Die kürzeste Distanz zur Mittellinie lag bei Strauss et al. im Durchschnitt bei 0,3 mm (Spannbreite: 0,20 – 0,38 mm). In der Arbeit von Strauss et al. wird die durchschnittliche Ausdehnung mediolateral mit 1,8 mm (Spannbreite: 1,39 mm – 2,25 mm), a.p. mit 1,7 mm (Spannbreite: 1,53 mm – 1,84 mm) angegeben (Strauss et al., 1997). Allerdings wird hier nicht klar, an welchen Orten des Kerngebietes gemessen wurde. In der vorliegenden Arbeit beträgt der durchschnittliche, maximale Durchmesser, gemessen jeweils am oberen und unteren Ende, sowie in der Mitte des Kerngebietes, 1,27 mm, sodass, bei allerdings eingeschränkter Vergleichbarkeit, keine richtungsweisenden Ergebnisunterschiede zu konstatieren sind.

Bei der Konzipierung der Arbeit war zunächst auch eine Segmentierung des Ncl. ambiguus vorgesehen. Der Ncl. ambiguus ist ein viszeromotorischer Kern, dessen Axone im N. glossopharyngeus, N. vagus und N. accessorius verlaufen. Der Kern ist damit an der Innervation von Pharynx, Larynx, Gaumen, sowie von M. sternocleidomastoideus und M. trapezius beteiligt. Er liegt dorsal des unteren Olivenkerns im lateralen Anteil der rostralen Medulla. Aufgrund seiner Lage und Funktion ist er bei neurochirurgischen Eingriffen am Boden der Rautengrube von Interesse. Tomasch und Ebnessajjade untersuchten den Kern bereits 1961 anhand eines Hirnstammpräparates, welches sie in 20 µm dicke Schichten schnitten. Die Schnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt. Sie bestimmten eine Kernlänge links von 10,52 mm, rechts von 10,84 mm. Über diese Länge zeigten sich die Zellkerne ausgesprochen ungleichmäßig verteilt. In manchen Präparaten waren nur 1 oder 2 Zellkerne zu sehen, in bis zu 10 aufeinander folgenden Schnitten waren überhaupt keine Kerne zu identifizieren (Tomasch und Ebnessajjade, 1961). Diese Beobachtungen konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit beim Versuch der Segmentierung dieses Kernes nachvollzogen werden. Eine sichere Identifizierung des Kerngebietes war aufgrund der spärlichen, in kraniokaudaler Richtung verstreut liegenden Zellkerne letztlich nicht möglich. Das Vorhaben musste daher aufgegeben werden. Verschärft wurde das Problem im Vergleich zur Arbeit von Tomasch und

Ebnessajjade sicherlich durch die in der vorliegenden Arbeit verwendete Schichtdicke von 50 μm , mithin also mehr als doppelt so groß wie bei Tomasch und Ebnessajjade.

3D-Rekonstruktion

Die Rekonstruktion serieller Schichten ist ein Vorgang, bei dem die Form einer Gewebekomponente direkt oder indirekt aus seriellen Schnitten dieses Gewebes, welches in einer spezifischen Ebene geschnitten wurde, hergestellt wird (Gaunt und Gaunt, 1978). Bereits im 19. Jahrhundert wurden graphische Rekonstruktionen anhand von Zeichnungen erstellt. So untersuchte His 1868 mittels Durchlicht Konturen, welche auf transparentes Material gezeichnet und gestapelt worden waren (His, 1868). Weiterentwicklungen dieser Technik wurden auch von Krieg im Rahmen seiner Untersuchungen zum Gehirn des Affen und des Menschen bei der Rekonstruktion von Volumina aus histologischen Schnitten benutzt (Krieg, 1966; 1967). Andere Wissenschaftler fertigten unter Zuhilfenahme dieser Technik 3D-Modelle aus Wachsplatten (Born, 1883) oder Zelluloid (Lebedkin, 1930; Vossmaer, 1899). Mit der Entwicklung leistungsfähiger Computer und Grafikprogramme ergaben sich dann neue Möglichkeiten hinsichtlich virtueller, graphischer Rekonstruktionen. Objekte, die mittels moderner Computertechnologie rekonstruiert wurden, können beispielsweise vermessen, verändert, im virtuellen Raum bewegt und im Sinne eines Datentransfers übertragen werden (Haas und Fischer, 1997).

Anders als die im Rahmen beispielsweise einer computer- oder kernspintomographischen Schichtbildgebung erzeugten Schnitte, welche von Beginn an aneinander ausgerichtet sind und dies auch unverändert bleiben, verlieren die im Rahmen eines physischen Schneideprozesses erzeugten Schnitte ihre ursprüngliche Ausrichtung gegeneinander. Will man solche Schnitte dreidimensional rekonstruieren, müssen diese also wieder aneinander ausgerichtet und Verzerrungen korrigiert werden. Dieser Vorgang wird u.a. als „Registrieren“ bezeichnet. Eine mögliche Herangehensweise an dieses Problem ist die Verwendung von externen Einstellmarken, sogenannten Fiducials, welche orthogonal zur Schnittebene in das zu schneidende Objekt oder in das Einbettungsmaterial eingebracht werden (Gaunt und Gaunt, 1978; Goldszal et al., 1995; Streicher et al., 1997). Allerdings ist diese Methode eher für größere Objekte geeignet und nur begrenzt für den mikroskopischen Bereich. Um zwei benachbarte Objekte in der Raum- oder

Frequenzebene aneinander auszurichten, kann auch die Technik der sogenannten Kreuzkorrelation angewandt werden (Banerjee und Toga, 1994; Hibbard und Hawkins, 1988). Es handelt sich hierbei um eine standardisierte Methode zur Abschätzung, inwieweit zwei Serien miteinander korrelieren. Im Bereich der Bildgebung bzw. der Raumebene macht man sich hier das Korrespondieren von Bilddichteigenschaften zu Nutze und berechnet Korrelationen zwischen Intensitätswerten von Pixeln. Der Versatz eines jeden Bildpaares wird als Funktion einer Kreuzkorrelation berechnet und die Lage der Bilder bzw. Schnitte entsprechend korrigiert. Andere Verfahrensweisen basieren auf der Annahme, dass benachbarte Schnitte einander ähnlich sind oder auf Informationen über die Form der Bilder. Ortseigenschaften von Bildern können genutzt werden, um korrespondierende Punkte in zwei Schichten aneinander auszurichten (Rangarajan et al., 1997). Wird diese Methode auf Teilvolumina der Bilder angewendet („block matching“), können lokale Feldverschiebungen berechnet werden, die voneinander unabhängig zur Verzeichnung des Gesamtobjektes beitragen (Andreasen et al., 1992; Kim et al., 1997; Ourselin et al., 1998). Dieses Verfahren ist insbesondere bei histologischen Präparaten sinnvoll, da hier in benachbarten Schnitten durch unterschiedliche Anfärbung korrespondierende Strukturen einen unterschiedlichen Kontrast aufweisen können. Bei histologischen Präparaten ergibt sich darüber hinaus das Problem, dass die Ränder der Präparate durch den Schneide- und Verarbeitungsprozess häufig zerstört oder deformiert sind, sodass sich deren Kontur nicht als Landmarke für die Ausrichtung der Einzelbilder eignet. Im Rahmen der dreidimensionalen Rekonstruktion des Hirnstammes und der Hirnnervenkerne ist eine Ausrichtung der Schnitte auch basierend auf dem geometrischen Zentrum („centroid“) der Hirnnervenkerne möglich. Dies beruht auf der Eigenschaft, dass das centroid eines Hirnnervenkernes in zwei benachbarten Schnitten stetig ist. Hieraus lassen sich die translationalen und rotatorischen Verschiebungen ableiten und korrigieren. Eine optimale Ausrichtung der Nervenkerne kann im weiteren dann auf Grundlage des Kriteriums der minimalen, mittleren Distanz zwischen verschiedenen Objekten in benachbarten Schnitten erreicht werden (Chen et al., 2006). Daneben ist auch ein manuelles Ausrichten der Schnitte anhand des Eindrucks des Untersuchers bezüglich der besten Überlappung möglich (Marko et al., 1988). Allerdings besteht hier die Gefahr, dass es trotz sorgfältiger Arbeitsweise und Nutzung einer qualitativ hochwertigen, dreidimensionalen Vorlage zu translationalen und rotatorischen

Abweichungen kommt, die zur Etablierung eines fehlerhaften 3D-Modells führen. Diesbezüglich bietet sich daher der Abgleich mit MRT- oder CT-Bildern an (Annese et al., 2001; Schormann und Zilles, 1998). Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass die Magnetresonanztomographie, u.a. wegen Magnetfeldinhomogenitäten, zu einer relevanten geometrischen Verzeichnung führen kann (Sumanaweera et al., 1994a; Wald et al., 2001). Deswegen muss auch die Nutzung der Computertomographie, welche weitestgehend verzeichnungsfrei arbeitet, in Erwägung gezogen werden. Insbesondere interessant ist diese Technik, wenn es sich um die Korrelation eines größeren, dreidimensionalen Modells handelt bei dem vor allem die Rekonstruktion der äußeren Kontur von Belang ist. In der vorliegenden Arbeit wurde zum Zweck der Ausrichtung der Schnitte zueinander zunächst eine automatische Koregistrierung jeweils benachbarter Schnitte durchgeführt. Hierzu wurde die Software „MIPAV (Medical Imaging Processing, Analysis and Visualization“ (<http://mipav.cit.nih.gov/>) verwendet, im Speziellen der “Optimized Automatic Registration” Algorithmus. Dieser Algorithmus basiert auf dem „Mutual Information“-Maß. In der Statistik stellt die sogenannte Kullback-Leibler-Divergenz ein Maß für die Unterschiedlichkeit zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen dar. Hierauf aufbauend wurde das „Mutual information“-Maß (auch: Transinformation oder gegenseitige Information) entwickelt, welches die gegenseitige Abhängigkeit zweier Zufallsvariablen beschreibt. In der Bildverarbeitung wird dabei mit den Wahrscheinlichkeiten der Grauwerte gearbeitet. Hierdurch ist eine Registrierung ohne weitere Informationen, beispielsweise über Bildinhalte, möglich, was dieses Verfahren vielseitig anwendbar macht. Allerdings zeigten sich die im Rahmen der vorliegenden Arbeit auszurichtenden Schnitte teilweise inhomogen bezüglich des Färbegrades. Auch fanden sich Artefakte durch Deckgläschen und Klebstoff, sowie Beschädigungen des Gewebes. Aus diesen Gründen war die o.g. Registrierung nicht immer erfolgreich bzw. für den angestrebten Zweck zu ungenau. Man entschied sich daher für die Erstellung einer eigenen Software, welche manuelle Änderungen und Anpassungen der Registrierung erlaubt. Im Ergebnis zeigte sich, dass es bei der manuellen Anpassung jeweils zu Achsabweichungen, vorwiegend nach ventral, gekommen war, welche kurzstreckig nicht auffällig waren, auf das gesamte Objekt jedoch deutlich und nicht tolerabel. Abschließend erfolgte daher ein Abgleich mit dem computertomographischen Bild des jeweiligen Hirnstammes. Hierfür wurde wiederum die eigens entwickelte Software zur Anwendung gebracht. Insgesamt ist

auf diesem Wege unzweifelhaft eine exakte Ausrichtung gelungen. Alternativ zu der gewählten Methode wäre die Anwendung der oben beschriebenen Technik mit Bildung von Teilvolumina („block matching“) und Berechnung von Feldverschiebungen infrage gekommen (Ourselin et al., 1998). Hierdurch wäre möglicherweise eine primär präzisere Ausrichtung gelungen. Auch die Anwendung einer „centroid“-basierten Vorgehensweise hätte mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer exakten Ausrichtung der Schnitte geführt. Beide Methoden, insbesondere die letztgenannte, sind aber mit einem Aufwand verbunden, welcher die im Rahmen dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Ressourcen übersteigt. Beide Verfahren können das gewünschte Ergebnis mutmaßlich schneller und/oder noch genauer herbeiführen. Für die Zukunft wird daher die Implementation mindestens einer weiteren Methode in Erwägung zu ziehen sein, dies erfordert allerdings eine Kooperation mit einer spezialisierten Einrichtung.

Die dreidimensionale Visualisierung wurde mittels „direct volume rendering“ erzeugt. Für medizinische Zwecke wurde diese Methode erstmals von Drebin und Levoy beschrieben (Drebin et al., 1988; Levoy, 1988). Zweck dieses Verfahrens ist es, aus den vorliegenden Daten, in der Regel handelt es sich hier um Schnittbilder eines Volumens (z.B. Computertomographie), direkt eine dreidimensionale Abbildung zu generieren. Hierfür werden jedem Voxel eine Farbe und eine Opazität zugewiesen. Die Opazität bezeichnet dabei das Maß der Trübung bzw. Lichtundurchlässigkeit. Bei computertomographischen Datensätzen werden beispielsweise die skalaren Dichtewerte auf den Opazitäts- und Farbwert durch Transferfunktionen abgebildet. Ein gängiges Modell zur Funktionsweise dieser Technik ist die Vorstellung eines semitransparenten Gels aus schwebenden, reflektierenden Partikeln, welche ein Voxelgitter repräsentieren. Auf ihrem Weg durch das Volumen werden Strahlen einer Lichtquelle teilweise reflektiert und ändern ihre Farbe. Durch „Aufnahme“ dieser Vorgänge kann prinzipiell ein dreidimensionales Abbild erzeugt werden. Auch die Vorstellung eines Sternennebels als Volumen eines selbstleuchtenden, absorbierenden Gases findet Verwendung. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Volume rendering-Verfahren entwickelt: Raycasting, Splatting, Shear warp und Texture mapping. Das Raycasting gründet auf dem physikalischen Modell des Lichts und zählt zu den bildbasierten Verfahren. Licht wird von einer Quelle emittiert und kann absorbiert, gebrochen und reflektiert werden. Für jeden Bildpunkt des zu erzeugenden Bildes wird bei dieser Technik ein

Primärstrahl („Sehstrahl“) durch das Ausgangsvolumen gesendet. Innerhalb dieses Volumens werden entlang des Strahls in regelmäßigen Abständen Farb- und Opazitätswerte bestimmt, was, wie oben bereits erwähnt, mittels Transferfunktionen geschieht. Für die Farbwerte wird an allen Punkten zusätzlich eine Schattierung berechnet. Farb- und Opazitätswerte entlang eines Strahls müssen miteinander kombiniert werden („compositing“), damit aus dem sich aus dem Strahl ergebenden Vektor der entsprechende Bildpunkt des zu generierenden Abbilds berechnen werden kann. Raycasting ist in der Lage, hochauflösende, sehr detailgetreue Bilder zu liefern. Allerdings ist der Rechenaufwand sehr hoch und die Flexibilität bei der Verwendung verschiedener Volumina eingeschränkt. In der vorliegenden Arbeit bediente man sich für die 3D-Visualisierung des Hirnstammes mit den Hirnnervenkernen daher des texture mappings. Die grundsätzlichen, modellhaften Vorstellungen zur Volumenvisualisierung (s.o.) liegen auch dieser Technik zugrunde. Bei diesem Verfahren werden die Flächen eines dreidimensionalen Oberflächenmodells mit zweidimensionalen Bildern und Oberflächeneigenschaften versehen. Es wird zunächst ein Primitiv, in der Regel bestehend aus Schnittpolygonen parallel zur Bildebene, generiert, welchem die Voxeldaten als 3D-Textur zugewiesen werden (Abb. 23).

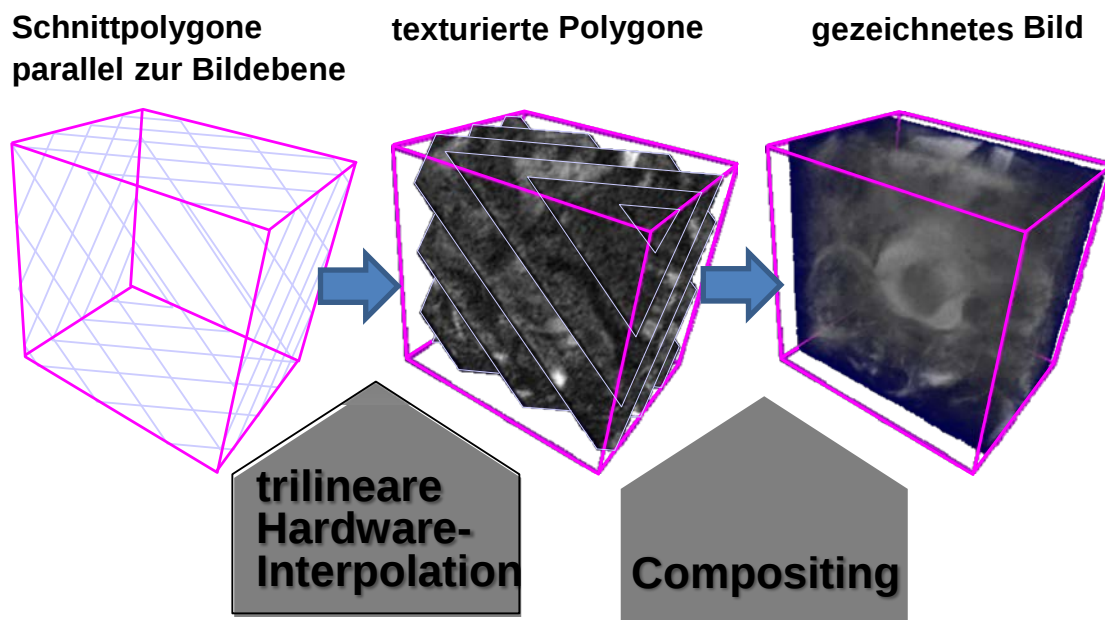


Abb. 23: Schematische Darstellung des texture mappings.

(Quelle: Institut für Visualisierung und Interaktive Systeme, Stuttgart, http://www.vis.uni-stuttgart.de/plain/vdl/vdl_upload/97_4_BS-02.pdf)

Im Vergleich zum Raycasting bietet das 3D-texture mapping den Vorteil eines erheblich geringeren Rechenaufwandes und damit eine höhere Geschwindigkeit. Die Qualität der Darstellung ist für die Zwecke der vorliegenden Arbeit absolut ausreichend. Durch die weitaus bessere Grafikkartenunterstützung wird der Umgang mit dieser Technik zusätzlich erleichtert. Aufgrund der höheren Geschwindigkeit können auch Optionen wie das virtuelle Rotieren des 3D-Objektes realisiert werden. Hauptsächlicher Vorteil des 3D-texture mappings im Kontext dieser Arbeit ist allerdings die wesentlich einfachere Implementation unterschiedlicher Volumina wie sie hier durch die Verwendung computertomographischer Bilder und histologischer Präparate notwendig ist.

Klinische Anwendung

Bei neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des Bodens des IV. Ventrikels stehen dem Operateur zur Orientierung neben seinem anatomischem Wissen im wesentlichen nur intraoperative Landmarken (z.B. der Colliculus facialis) und elektrophysiologische Verfahren zur Verfügung. Die bildgebende Darstellung wichtiger Strukturen wie z.B. des Ncl. n. facialis oder des Ncl. n. hypoglossi gelingt weder computer-, noch kernspintomographisch. Auch anatomische Darstellungen, sei es im Rahmen von Zeichnungen oder in Atlanten, sind zumeist schematisch und nicht dreidimensional. Die Entwicklung einer räumlichen Vorstellung von den anatomischen Beziehungen zwischen funktionell bedeutsamen Strukturen und der zu operierenden Läsion ist damit erschwert. Aufgrund der fehlenden Visualisierung mittels CT bzw. MRT war bis dato auch die Anwendung der Neuronavigation zur Identifizierung der Risikostrukturen nicht möglich. Im Ergebnis dieser Arbeit steht nun zum einen ein dreidimensionales Modell des Hirnstammes mit wichtigen, motorischen Hirnnervenkernen zur Verfügung, welches beliebig im Raum gedreht und von allen Seiten betrachtet werden kann. Dies erleichtert die Entwicklung einer räumlichen Vorstellung der regelrechten, anatomischen Verhältnisse. Aus der ebenfalls geschaffenen Möglichkeit der Fusion des Modells mit dem kernspintomographischen Datensatz eines Patienten ergibt sich darüber hinaus die Option einer Analyse des anatomischen Bezugs des pathologischen Befundes zu den Hirnnervenkernen. Die Implementation des mit dem Modell fusionierten Datensatzes in die Neuronavigation bringt die Information in den Operationssaal und erlaubt die

intraoperative Identifizierung der segmentierten Strukturen und führt, insbesondere in Verbindung mit den bewährten, elektrophysiologischen Verfahren, zu einer Erleichterung der intraoperativen Orientierung und damit zur Erweiterung funktionserhaltender Zugänge. Für die zwei zuletzt genannten Schritte war die Durchführung einer sog. „elastischen“ oder „non-rigiden“ Fusion bzw. Registrierung erforderlich. Grundsätzlich bedeutet, wie oben bereits ausgeführt, Registrierung in der Bildverarbeitung die Identifizierung zweier korrespondierender Bildpunkte in zwei unterschiedlichen Datensätzen. Um für jeden Punkt des einen Datensatzes den „korrekten“ im jeweils anderen identifizieren zu können, muss eine mathematische Abbildungsvorschrift (Transformation) berechnet werden. In einfachen Fällen handelt es sich beispielsweise um die Registrierung von Bildern gleicher Modalität (z.B. Kernspintomographie) desselben Patienten. Hier reichen rigide Transformationen, welche Translationen und Rotationen erlauben, oder affine Transformationen, welche Scherungen und Skalierungen durchführen, aus. Komplexere Verfahren werden beispielsweise bei der Registrierung unterschiedlicher Modalitäten (z.B. Kernspintomographie mit Computertomographie, histologische Präparate mit MRT), von Datensätzen unterschiedlicher Patienten oder von Bildern aus Atlanten mit Patientendatensätzen notwendig. Hier wird, wie in der vorliegenden Arbeit, die non-rigide oder elastische Fusion bzw. Registrierung angewendet. Bei non-rigiden Registrierverfahren können geometrische bzw. Landmarken-basierte Verfahren von Intensitäts-basierten unterschieden werden (Crum et al., 2004). Das Landmarken-basierte Verfahren stützt sich auf geometrische Eigenschaften der zu fusionierenden Objekte. Zunächst werden dabei Landmarken aus den unterschiedlichen Datensätzen extrahiert und die Korrespondenz zwischen den Landmarken etabliert. Aus den dabei gewonnenen Informationen kann dann die Abbildungsvorschrift berechnet werden (Beil et al., 1997; Rohr et al., 1996; Rohr et al., 2001; Thirion und Gourdon, 1995). Als Landmarken können Punkte, (gekrümmte) Linien, Oberflächen und Volumina dienen. Die Nutzung von gekrümmten Linien (Subsol et al., 1998) und Oberflächen (Bookstein, 1989; Szeliski und Lavalée, 1993; Thompson und Toga, 1996) hat im Vergleich zu Punkten den Vorteil eines höheren Informationsgehaltes. Allerdings sind die Segmentierung der Landmarken und die Etablierung der Korrespondenz hier deutlich komplexer. Bei Verwendung von Punkten ergibt sich hingegen eine sehr effiziente Abbildungsvorschrift mit geringerem Rechenaufwand. Bei Intensitäts-

basierten Verfahren wird die Bildintensität direkt ausgewertet (Bajcsy und Kovacic, 1989; Schormann et al., 1996; Thirion, 1998). Der wesentliche Vorteil dieses Verfahrens ist, dass eine echte Bildsegmentierung nicht erforderlich ist. Allerdings stehen dem ein außerordentlich hoher Rechenaufwand und eine größere Abhängigkeit von der Bildmodalität und –parametern gegenüber. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Landmarken-basiertes Verfahren zur Anwendung gebracht, da hierfür eine entsprechende Softwareunterstützung vorhanden ist und Intensitäts-basierte Verfahren mit der zur Verfügung stehenden Hardware nicht durchführbar sind. Im Zusammenhang mit der Nutzung im Rahmen der Neuronavigation stellt sich naturgemäß die Frage der Genauigkeit der Anwendung. Auf dem Weg vom nativen Präparat bis zur Nutzung des Datensatzes im Operationssaal sind mehrere potentiell zu Ungenauigkeiten führende Prozesse erkennbar. Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit der Prozess aus Organentnahme, Fixierung und Schneiden zu einer Ungenauigkeit führt, welche sich im Rahmen der klinischen Nutzung auswirkt. Wie oben ausgeführt, kommt es hier zu Schrumpfungsprozessen und es können, insbesondere durch das Schneiden mit dem Mikrotom, Verzerrungen auftreten. Die Schrumpfung wurde quantifiziert, somit konnte für die morphometrischen Untersuchungen und die Größe der Kerngebiete eine entsprechende Korrektur erfolgen. Durch die mechanische Belastung bedingte Verzerrungen einzelner Präparate können hingegen weder quantifiziert, noch ausgeschlossen werden. Betrachtet man sich die weitgehende Symmetrie der Kerngebiete innerhalb der meisten Präparate, erscheint das Vorhandensein von relevanten Verzerrungen in größerem Umfang unwahrscheinlich. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass beispielsweise der Seitenunterschied bezüglich der Länge des Ncl. n. facialis im Präparat H 2 auf einen Verzerrungseffekt zurückzuführen ist. Unterstellt man trotz der Symmetrie der Kerngebiete und der Konsistenz der morphometrischen Ergebnisse über drei Präparate hinweg dennoch das Vorhandensein von Verzerrungen im Bereich der Kerngebiete, spielen diese sich im mikroskopischen Bereich ab und haben damit für die makroskopische Anwendungsgenauigkeit im Rahmen der Neuronavigation keine Bedeutung. Auf die Genauigkeit des für die Fusion mit dem Patienten-MRT verwendeten Modells haben auch Verzerrungen im Randbereich der Präparate keine Auswirkungen, da dieses mit dem vor Entnahme des Gehirns angefertigten CT-Datensatz abgeglichen wurde und eventuelle Ungenauigkeiten so beseitigt wurden. Insofern fallen auch mögliche Fehler bei der

Rekonstruktion des dreidimensionalen Datensatzes aus den einzelnen Schnitten mittels rigider Transformation und manueller, Software-unterstützter Korrektur nicht wesentlich ins Gewicht. Bei der Segmentierung der Hirnnervenkerne selbst ist es gelegentlich zu Unsicherheiten in den Randgebieten der Kernareale gekommen, inwieweit hier einzelne Kerne noch zum Kerngebiet gehörig sind oder nicht. Bei einer Schnittdicke von 50 μm würde selbst aus einer Fehleinschätzung über 5 Schnitte, was äußerst unwahrscheinlich ist, nur eine Abweichung von $\frac{1}{4}$ Millimeter resultieren. Bezogen auf die im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs mögliche Präzision und die Anwendungsgenauigkeit der rahmenlosen Stereotaxie ist eine solche Abweichung vernachlässigbar. Schwieriger ist hingegen die Einschätzung, inwieweit es durch die non-rigide Transformation bei der Registrierung von 3D-Modell und MRT-Datensatz zu Ungenauigkeiten kommt. Die Validierung der Ergebnisse non-rigider Registrierungen ist ein bis dato noch nicht gänzlich gelöstes Problem. Dies wird verständlich, wenn man sich die Tatsache vor Augen hält, dass bei diesem Verfahren eine „ground truth“, mit welcher das Ergebnis einer Registrierung verglichen werden kann, meistens fehlt (Schnabel et al., 2003). Für geometrische (Landmarken-basierte) Ansätze besteht grundsätzlich die Möglichkeit, den Abstand zwischen korrespondierenden Punkten nach Registrierung zu errechnen und damit den tatsächlichen Fehler anzugeben. Diese Möglichkeit ist für rigide Transformationen gut untersucht und es hat sich gezeigt, dass aus den Positionen der Landmarken ein durchschnittlicher Registrierfehler für das gesamte Volumen berechnet werden kann (Fitzpatrick und West, 2001). Dies gelingt für non-rigide Verfahren nicht in gleicher Weise, da hier zwar die Bestimmung des Fehlers bezüglich der Landmarken möglich ist, der Registrierfehler in anderen Teilen des Volumens aber vom Transformationsmodell abhängig ist. Eine Möglichkeit, die Tauglichkeit eines Registrieralgorithmus zu zeigen, besteht darin, zwei Paare von Testbildern zu betrachten, für die die Transformation bekannt ist. Es können auch korrespondierende Landmarken oder Regionen unabhängig vom Registrierprozess betrachtet und beurteilt werden, inwieweit die Registrierung Übereinstimmung herstellt (Collins und Evans, 1997; Woods et al., 1998). Schnabel et al. stellten eine Methode vor, bei der ein biomechanisches Modell der Mamma mechanischen Deformationen ausgesetzt wird, wie sie im Rahmen einer Biopsie oder durch Bewegung bei Kontrastmittel-gestützter Kernspintomographie auftreten. Bilder bekannter Deformation, mit und ohne Kontrastmittel, wurden dann dazu genutzt, ein

geometrisches, non-rigides Registrierverfahren zu testen (Schnabel et al., 2003). Eine Einschätzung, inwieweit die non-rigide Registrierung des Modells des Hirnstammes mit dem MRT-Datensatz des Patienten zu einer Ungenauigkeit, ausgedrückt in einer euklidischen Distanz, führt, ist nicht möglich. Probleme mit der Fusion ergeben sich definitiv bei Vorliegen einer sehr großen Raumforderung, welche den Hirnstamm im Ganzen deformiert (Abb. 24). Hier ist eine Registrierung mit ausreichender Genauigkeit nicht möglich.

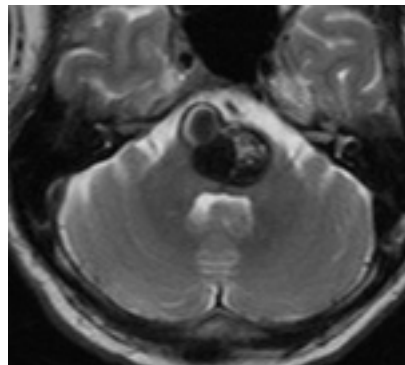


Abb. 24: Großes, mehrfach eingeblutetes Cavernom des Hirnstammes mit ausgedehntem Hämatom und Deformation der Kontur des Pons. T2-Bild.

Zudem ergibt sich in solchen Fällen aber natürlich das Problem, dass es durch die Größe der Raumforderung zu einer Verlagerung der funktionellen Areale kommt, sodass von einer Übereinstimmung mit dem Modell nicht mehr ausgegangen werden kann (Abb. 25).

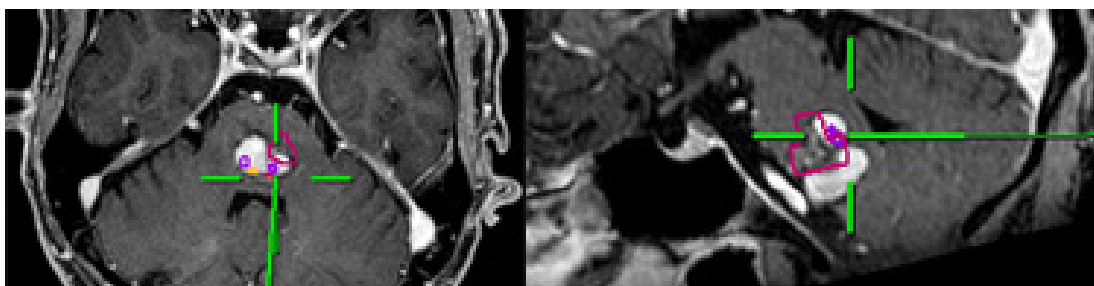


Abb. 25: Selber Patient wie in Abb. 24, intraoperative Navigation. Der Pointer wird dort auf die Hirnoberfläche gehalten, wo sich der N. facialis stimulieren ließ. Man erkennt einen deutlichen Fehler in der z-Achse, der Pointer wird nicht an der Hirnoberfläche, sondern weiter in der Tiefe angezeigt. Auch die Kerne kommen in z-Richtung verschoben zur Darstellung. T1-Bilder, linke Bildhälfte axial, rechte sagittal. Ncl. n. facialis violett, Ncl. n. abducentis gelb, Cavernom-Kontur rot.

Interessant ist dabei, dass, obwohl dies bei dem in Abb. 25 gezeigten Patienten der Fall war, die Einspielung der Hirnnervenkerne dennoch als für die Orientierung hilfreich empfunden wurde, da man sich in etwa eine Vorstellung von deren Lokalisation in Abwesenheit der Raumforderung machen konnte. Nichtsdestotrotz ist die Anwendbarkeit des Verfahrens bei sehr großen Raumforderungen stark eingeschränkt. Hinsichtlich der durch die Navigation selbst verursachten Ungenauigkeit existieren mehrere Studien von sehr unterschiedlicher Qualität (Barnett et al., 1993a; Giorgi et al., 1993; Kato et al., 1991; Maciunas, 1995; Reinhardt et al., 1993; Roberts et al., 1989; Ryan et al., 1996; Steinmeier et al., 2000; Takizawa, 1993; Tan et al., 1993; Watanabe et al., 1991; Zinreich et al., 1993). Die Arbeiten mit der höchsten Aussagekraft sind die von Steinmeier et al. und Zinreich et al.. Auf Grundlage dieser Studien zur Anwendungsgenauigkeit der Neuronavigation ist von einem medianen Lokalisationsfehler von nicht unter 2 mm auszugehen. Eindeutig nachgewiesen ist ein Zusammenhang zwischen der Dicke der für die Navigation genutzten Schnittbilder und der Anwendungsgenauigkeit (Maciunas et al., 1994). Um sich im genannten Genauigkeitsbereich bewegen zu können, ist also eine möglichst geringe Schichtdicke erforderlich, welche heutzutage im Bereich von 1,0 mm liegen sollte. Insgesamt darf aber die Genauigkeit der Neuronavigation nicht überschätzt werden und das Auftreten von Lokalisationsfehlern oberhalb von 2 mm stellt sicherlich keine Seltenheit dar.

Kommt es zu einem Brainshift, tritt im Rahmen der Neuronavigation ein Lokalisationsfehler in den vom Brainshift betroffenen Arealen auf, sofern die Navigation auf präoperativen Bildern beruht und keine Korrektur des Brainshifts, beispielsweise durch intraoperative Bildgebung, erfolgt. Aufgrund seiner anatomisch fixierten Lage kommt es im Hinblick auf den Pons weder durch das Ablassen von Liquor, noch durch den operativen Zugang, beispielsweise durch das Spalten des Vermis, zu einem relevanten Shift. Auch agiert man bei der Operation von Prozessen im Hirnstamm in der Regel innerhalb eines eher kleinen Volumens. Eine Verlagerung des Hirnstammes durch Spatel wird zumeist ganz vermieden oder erfolgt, in seltenen Fällen, nur in sehr geringem Umfang. Insofern stellt das Phänomen Brainshift bei der Navigation im Bereich des Bodens des IV. Ventrikels ein weitaus geringeres Problem als in anderen Hirnarealen dar.

Bei Betrachtung der morphometrischen Ergebnisse und der drei aus den Hirnstämmen generierten Modelle fallen keine interindividuellen Unterschiede

hinsichtlich der Lage und Größe der Kerngebiete auf, welche vor dem Hintergrund der Anwendungsgenauigkeit der Neuronavigation und der im Rahmen chirurgischer Eingriffe zu erreichenden Präzision eine Einschränkung für die Anwendbarkeit des Verfahrens bedeuten würden. Bei der geringen Anzahl untersuchter Hirnstämme kann aber eine weitergehende, interindividuelle Schwankungsbreite letztlich nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der hierzu nur spärlich verfügbaren Literatur und den heterogenen Untersuchungsmethoden führt hier auch das Literaturstudium nur begrenzt weiter (s.o.).

Perspektivisch wäre vor diesem Hintergrund daher die Untersuchung noch weiterer Hirnstämme durchaus sinnvoll. Dies würde dann auch die Implementation weiterer Strukturen, beispielsweise der Fasern des N. facialis oder des Fasciculus longitudinalis medialis, ermöglichen. Erwägenswert wäre auch, eine geringere Schichtdicke zu wählen, um evtl. doch eine Segmentierung des Ncl. ambiguus zu bewerkstelligen. Zu lösen wären dann allerdings die durch eine weitere Erhöhung des Datenvolumens auftretenden Probleme. Genauigkeit und praktischer Nutzen des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verfahrens sollten anhand weiterer, klinischer Fälle untersucht werden. Insgesamt ist auch eine Erhöhung der Benutzerfreundlichkeit, insbesondere hinsichtlich der Bildfusionsprozesse, anzustreben, um das Verfahren einem breiteren Anwenderkreis zugänglich zu machen. Ebenfalls kann in der Zukunft noch die Qualität der graphischen Darstellung der Kerngebiete verbessert werden.

6. Zusammenfassung

Bei neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des Cerebrums steht dem Operateur eine Vielzahl von Hilfsmitteln zur Verfügung. Eloquente Areale wie der Motorcortex oder das Broca-Areal können präoperativ z.B. mittels funktioneller Kernspintomographie oder Magnetenzephalographie lokalisiert werden. Die gewonnenen Daten können in die Neuronavigation integriert und intraoperativ genutzt werden. Aufgrund der präoperativ möglichen Identifizierung solcher Areale existieren zahlreiche Möglichkeiten der Visualisierung, welche die präoperative Planung und die intraoperative Orientierung erleichtern. Intraoperativ besteht zudem noch die Möglichkeit zur Lokalisierung funktionell wichtiger Bereiche mittels Phasenumkehr, Elektrokortikographie oder Durchführung einer Wach-OP. Für Eingriffe am Hirnstamm, insbesondere im Bereich des Bodens des IV. Ventrikels, ist der Umfang der zu Gebote stehenden Hilfsmittel deutlich geringer. Dies ist gerade in diesem Bereich besonders problematisch, da nirgendwo sonst im menschlichen Gehirn so viel funktionell in unterschiedlicher Weise bedeutsames Gewebe auf so geringem Raum anzutreffen ist. Eine Visualisierung von Kerngebieten im Boden der Rautengrube ist bildgebend nicht bzw. nur sehr eingeschränkt möglich. Dementsprechend bietet hier auch die Neuronavigation keinen relevanten Nutzen. Bis dato standen dem Neurochirurgen daher als Hilfsmittel bei Eingriffen in dieser Region lediglich anatomische Kenntnisse über die bekannten, supra- und infracolliculären Zugänge, sowie elektrophysiologische Verfahren zur Verfügung. Um hier eine Verbesserung im Hinblick auf Visualisierung und Anwendbarkeit der Neuronavigation zu schaffen, erfolgte im Rahmen dieser Arbeit zunächst die Entwicklung eines dreidimensionalen Modells des Hirnstammes, welches die folgenden Hirnnervenkerne segmentiert enthält: Ncl. motorius n. trigemini, Ncl. n. facialis, Ncl. n. abducentis, Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossi. Ausgangspunkt für die Erstellung des Modells waren serielle, 50 µm dicke Schnitte von 3 humanen Hirnstämmen, welche mit Kresylviolett gefärbt worden waren. Nach Digitalisierung wurden die interessierenden Kerngebiete identifiziert und segmentiert. Da zur Erweiterung des Wissens über Lage und Größe der Kerne auch

morphometrische Untersuchungen vorgesehen waren, erfolgte mittels Bildgebung (CT und MRT) einerseits und Messungen mittels Schublehre andererseits, eine Quantifizierung des durch Fixierung und Verarbeitung der Präparate zu erwartenden Schrumpfungsprozesses. Es fand sich hier für den Hirnstamm eine Schrumpfung um ca. 11%. Hinsichtlich der Morphometrie wurden die Längen der Kerne und ihr Abstand zur Fossa rhomboidea bestimmt. Zudem erfolgte auch die Messung des größten Kerndurchmessers und des geringsten Abstandes zur Mittellinie an verschiedenen Kernabschnitten. Die Messergebnisse werden im Kontext der Literatur diskutiert. Es wurde die Möglichkeit etabliert, das Computermodell des Hirnstammes mit den enthaltenen Kernen mit MRT-Datensätzen von Patienten zu fusionieren und diese Datensätze der intraoperativen Nutzung mit der Neuronavigation zugänglich zu machen. Im klinischen Einsatz zeigte sich eine sehr gute Korrelation mit den elektrophysiologischen Befunden und dem klinischen Verlauf. Im Ergebnis wird durch das Verfahren die Entwicklung einer räumlichen Vorstellung von Topographie und Gestalt der Kerngebiete unterstützt, die präoperative Planung erleichtert und die intraoperative Lokalisation der Kerngebiete mittels Neuronavigation ermöglicht. Dies kann zu einer Erweiterung der Zugänge und operativen Möglichkeiten bei Eingriffen am Boden der Rautengrube führen. Hinsichtlich der Genauigkeit des Verfahrens sind im wesentlichen interindividuelle Abweichungen, Lokalisationsfehler im Zusammenhang mit der Neuronavigation und Fehler durch Koregistrierung von Bilddaten zu berücksichtigen. Perspektivisch sollten die Anwendungsgenauigkeit noch weiter evaluiert und das Verfahren benutzerfreundlicher gestaltet werden, um seine Anwendung auch einem größeren Kreis zu ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

- Aiba T, Seki Y. 1988. Intraoperative identification of the central sulcus: a practical method. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 42:22-6
- Andreasen A, Drewes AM, Assentoft JE, Larsen NE. 1992. Computer-assisted alignment of standard serial sections without use of artificial landmarks. A practical approach to the utilization of incomplete information in 3-D reconstruction of the hippocampal region. *J Neurosci Methods* 45:199-207
- Annese J, Pitiot A, Toga AW. 2001. Complex topological analysis of the human striate cortex. *Neuroimage* 13
- Bahr GF, Bloom G, Friberg U. 1957. Volume changes of tissues in physiological fluids during fixation in osmium tetroxide or formaldehyde and during subsequent treatment. *Exp Cell Res* 12:342-55
- Bajcsy R, Kovavic S. 1989. Multiresolution Elastic Matching. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* 46:1-21
- Banerjee PK, Toga AW. 1994. Image alignment by integrated rotational and translational transformation matrix. *Phys Med Biol* 39:1969-88
- Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP, Weisenberger J. 1993a. Intraoperative localization using an armless, frameless stereotactic wand. Technical note. *J Neurosurg* 78:510-4
- Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP, Weisenberger J. 1993b. Use of a frameless, armless stereotactic wand for brain tumor localization with two-dimensional and three-dimensional neuroimaging. *Neurosurgery* 33:674-8
- Beil W, Rohr K, Stiehl H. 1997. Investigation of approaches for the localization of anatomical landmarks in 3D medical images. . In *Proc Computer Assisted Radiology and Surgery*, ed. H Lemke, M Vannier, K Inamura, pp. 265-70. Berlin: Elsevier Science
- Bejjani GK, Nora PC, Vera PL, Broemling L, Sekhar LN. 1998. The predictive value of intraoperative somatosensory evoked potential monitoring: review of 244 procedures. *Neurosurgery* 43:491-8; discussion 8-500
- Bloom G, Friberg U. 1956. Shrinkage during fixation and embedding of histological specimens. *Acta Morphol Neerl Scand* 1:12-20

- Bogucki J, Czernicki Z, Gielecki J. 2000. Cytoarchitectonic basis for safe entry into the brainstem. *Acta Neurochir (Wien)* 142:383-7
- Bogucki J, Gielecki J, Czernicki Z. 1997. The anatomical aspects of a surgical approach through the floor of the fourth ventricle. *Acta Neurochir (Wien)* 139:1014-9
- Bookstein F. 1989. Principal Warps: Thin plate splines and the Decomposition of Deformations. . *IEEE Trans on Pattern Anal and Machine Intell* 11:567-85
- Born G. 1883. Die Plattenmodelliermethode. *Arch Mikrosk Anat Entwicklungsmech* 22:584-99
- Bricolo A, Turazzi S. 1995. Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem. *Adv Tech Stand Neurosurg* 22:261-341
- Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, Talacchi A. 1991. Direct surgery for brainstem tumours. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 53:148-58
- Brown RA. 1979. A stereotactic head frame for use with CT body scanners. *Invest Radiol* 14:300-4
- Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J. 1996. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 38:962-70
- Chandler WF, Knake JE. 1983. Intraoperative use of ultrasound in neurosurgery. *Clin Neurosurg* 31:550-63
- Chen YC, Hu KH, Li FZ, Su WF, Zhang BL. 2006. Three-dimensional reconstruction and quantitative analysis of the brain stem nuclei based on fast centroid auto-registration. *Biomed Mater Eng* 16:67-75
- Collins D, Evans A. 1997. Animal: validation and applications of nonlinear registration-based segmentation. . *Int J Pattern Recogn Artificial Intelligence* 11:1271-94
- Crum WR, Hartkens T, Hill DL. 2004. Non-rigid image registration: theory and practice. *Br J Radiol* 77 Spec No 2:S140-53
- Dandy W. 1959. The brain. In *Practice of surgery.*, ed. L D, pp. 642-3. Hagerstown: W. F. Prior Company
- Dean C, Geiger LK, Sprtel BM, Ohtake PJ, Forster HV. 1999. An anatomic atlas of the medulla oblongata of the adult goat. *J Appl Physiol (1985)* 87:1220-9
- Diamond C, Frew I. 1979. *The Facial Nerve*. New York: Oxford University Press
- Doczi T, Thomas DG. 1979. Successful removal of an intrapontine haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:1058-61

- Drebin R, Carpenter L, Hanrahan P. 1988. Volume Rendering. *Computer Graphics* 22
- Eisner W, Reulen HJ, Ilmberger J, Swozil U, Bise K. 1999. Intraoperative mapping of eloquent brain areas. *Front Radiat Ther Oncol* 33:28-36
- Engle DJ, Lunsford LD. 1987. Brain tumor resection guided by intraoperative computed tomography. *J Neurooncol* 4:361-70
- Epstein F, Wisoff JH. 1988. Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications. *J Neurooncol* 6:309-17
- Etemadi AA. 1961. The dorsal motor nucleus of the vagus. *Acta Anat (Basel)* 47:328-32
- Fahlbusch R, Strauss C, Huk W, Rockelein G, Kompf D, Ruprecht KW. 1990. Surgical removal of pontomesencephalic cavernous hemangiomas. *Neurosurgery* 26:449-56; discussion 56-7
- Fischer G, Köhler C, Röthig W, Rojewski H. 1973. Die Gewichtsveränderungen von Gehirnen während einer 4-wöchigen Formalinfixierung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Liegezeit post mortem. *Zentralbl Allg Pathol* 117:400-7
- Fitzpatrick JM, West JB. 2001. The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration. *IEEE Trans Med Imaging* 20:917-27
- Flatau E. 1897. Beitrag zur technischen Bearbeitung des Centralnervensystems. *Anat Anz* 13:323-9
- Flisberg K, Lindholm T. 1969. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryngol Suppl* 263:63-7
- Friets EM, Strohbehn JW, Hatch JF, Roberts DW. 1989. A frameless stereotaxic operating microscope for neurosurgery. *IEEE Trans Biomed Eng* 36:608-17
- Fritsch G, Hitzig E. 1870. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wissen* 37:300-32
- Gaunt W, Gaunt P. 1978. *Three Dimensional Reconstruction in Biology*. Tunbridge Wells: Pitman
- Gellert A, Csernovszki E. 1971. *Anwendung der Paraffintechnik bei der Herstellung anatomischer Präparate.*: Orvostudományi Egyetem. 24 pp.
- Gildenberg PL. 1987. Whatever happened to stereotactic surgery? *Neurosurgery* 20:983-7

- Giorgi C, Luzzara M, Casolino DS, Ongania E. 1993. A computer controlled stereotactic arm: virtual reality in neurosurgical procedures. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58:75-6
- Goerss S, Kelly PJ, Kall B, Alker GJ, Jr. 1982. A computed tomographic stereotactic adaptation system. *Neurosurgery* 10:375-9
- Goldszal AF, Tretiak OJ, Hand PJ, Bhasin S, McEachron DL. 1995. Three-dimensional reconstruction of activated columns from 2-[14C]deoxy-D-glucose data. *Neuroimage* 2:9-20
- Haas A, Fischer MS. 1997. Three-dimensional reconstruction of histological sections using modern product-design software. *Anat Rec* 249:510-6
- Hammerschlag PE, Cohen NL. 1990. Intraoperative monitoring of facial nerve function in cerebellopontine angle surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103:681-4
- Haug H. 1980. Die Abhängigkeit der Einbettungsschrumpfung des Gehirngewebes vom Lebensalter. *Verh Anat Ges* 74:699-700
- Heffez DS, Zinreich SJ, Long DM. 1990. Surgical resection of intrinsic brain stem lesions: an overview. *Neurosurgery* 27:789-97; discussion 97-8
- Hibbard LS, Hawkins RA. 1988. Objective image alignment for three-dimensional reconstruction of digital autoradiograms. *J Neurosci Methods* 26:55-74
- His W. 1868. *Untersuchungen über die Erste Anlage des Wirbeltierleibes*. Leipzig: Vogel
- Horsley V, Clarke R. 1908. The structures and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31
- Hudovernig C. 1907. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie und Lokalisationslehre einiger Gehirnnervenkerne (Nervus Hypoglossus, Vagus und Facialis) *J Psychol Neurol* 9:137-64
- Hudovernig C. 1908. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie und Lokalisationslehre einiger Gehirnnervenkerne (Nervus Hypoglossus, Vagus und Facialis) *J Psychol Neurol* 10:26-48
- Hummel G, Kressin M, Ruhrig S. 1995. Fine structure of the trigeminal nerve nucleus of the domestic fowl. *Anat Histol Embryol* 24(3):175-84
- Ji S, Wu Z, Hartov A, Roberts DW, Paulsen KD. 2008. Mutual-information-based image to patient re-registration using intraoperative ultrasound in image-guided neurosurgery. *Med Phys* 35:4612-24

- Kato A, Yoshimine T, Hayakawa T, Tomita Y, Ikeda T, Mitomo M, Harada K, Mogami H. 1991. A frameless, armless navigational system for computer-assisted neurosurgery. Technical note. *J Neurosurg* 74:845-9
- Kato H. 1939. Über den Einfluss der Fixierung auf das Hirngewicht. *Okajimas Folia Anat Jpn* 17
- Kim B, Boes JL, Frey KA, Meyer CR. 1997. Mutual information for automated unwarping of rat brain autoradiographs. *Neuroimage* 5:31-40
- Konovalov AN, Spallone A, Makhmudov UB, Kukhlajeva JA, Ozerova VI. 1990. Surgical management of hematomas of the brain stem. *J Neurosurg* 73:181-6
- Kraus C. 1962. Veränderungen der Paraffinschnitte durch das Mikrotomieren und das nachfolgende Aufziehen. *J Hirnforsch* 5:23-38
- Kretschmann HJ, Tafesse U, Herrmann A. 1982. Different volume changes of cerebral cortex and white matter during histological preparation. *Microsc Acta* 86:13-24
- Krieg SM, Schaffner M, Shibani E, Droese D, Obermüller T, Gempt J, Meyer B, Ringel F. 2013. Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article. *J Neurosurg* 118:1269-78
- Krieg V. 1966. *Functional Neuroanatomy*. Evanston
- Krieg V. 1967. Reconstruction from serial sections. In *Stereology*, ed. H Elias. New York
- Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T. 1993. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases. *J Neurosurg* 78:987-93
- Laborde G, Klimek L, Harders A, Gilsbach J. 1993. Frameless stereotactic drainage of intracranial abscesses. *Surg Neurol* 40:16-21
- Lagerlöf H, Torgersrud T. 1934. Zur Kenntnis der Gewichts- und Volumenveränderungen bei Formalinfixation von Gehirngewebe und der Einwirkung von NaCl-Zusatz darauf. *J Psychol Neurol* 46:178-88
- Lang J. 1985. Anatomy of the brainstem and the lower cranial nerves, vessels, and surrounding structures. *Am J Otol Suppl*:1-19
- Lassiter KR, Alexander E, Jr., Davis CH, Jr., Kelly DL, Jr. 1971. Surgical treatment of brain stem gliomas. *J Neurosurg* 34:719-25

- Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. 1995. Functional magnetic resonance imaging of the brain. *Ann Intern Med* 122:296-303
- Lebedkin S. 1930. Die rationelle Technik der Herstellung von plastischen Rekonstruktionen und die Zelluloidmodelle. *Z Wiss Mikrosk Mikrosk Tech* 47:294-317
- Leibnitz L. 1967. [The changes of weight volume and specific gravity of rat brains after fixation, dehydration and clearing]. *J Hirnforsch* 9:97-104
- Leksell L. 1949. Stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 99
- Leksell L, Jernberg B. 1980. Stereotaxis and tomography. A technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 52:1-7
- Levoy M. 1988. Display of Surfaces from Volume Data. . *IEEE Computer Graphics & Applications* 8:29-37
- Luber J, Mackevics A. 1995. Multiple co-ordinate manipulator (MKM) - a computer assisted microscope. In *Computer assisted radiology.*, ed. H Lemke, K Inamura, J CC, pp. 1121-5. Berlin: Springer Verlag
- Lunsford LD, Parrish R, Albright L. 1984. Intraoperative imaging with a therapeutic computed tomographic scanner. *Neurosurgery* 15:559-61
- Maciunas RJ. 1995. Tumor resection by stereotactic craniotomy using the Brown-Roberts-Wells system. *J Image Guid Surg* 1:208-16
- Maciunas RJ, Galloway RL, Jr., Fitzpatrick JM, Mandava VR, Edwards CA, Allen GS. 1992. A universal system for interactive image-directed neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 58:108-13
- Maciunas RJ, Galloway RL, Jr., Latimer JW. 1994. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 35:682-94; discussion 94-5
- Marko M, Leith A, Parsons D. 1988. Three-dimensional reconstruction of cells from serial sections and whole-cell mounts using multilevel contouring of stereo micrographs. *J Electron Microsc Tech* 9:395-411
- Matthies C, Samii M. 1997. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for evaluation and prediction of auditory function in 420 cases. *Neurosurgery* 40:919-29; discussion 29-30
- Mouritzen-Dam A. 1979. Shrinkage of the brain during histological procedures with fixation in formaldehyde solutions of different concentrations. . *J Hirnforsch* 20:115-

- Neuhuber W. 1994. Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Hirnstammes. In *Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen.*, ed. A Benninghoff, D Drenckhahn, W Zenker, pp. 471-700. München: Urban und Schwarzenberg
- Neuloh G, Schramm J. 2004. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg* 100:389-99
- Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R. 2000. Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47:1070-9; discussion 9-80
- Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Fahlbusch R. 2001. Intraoperative compensation for brain shift. *Surg Neurol* 56:357-64; discussion 64-5
- Nimsky C, Ganslandt O, Von Keller B, Romstöck J, Fahlbusch R. 2004. Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. *Radiology* 233:67-78
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. 1989. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71:316-26
- Olszewski J, Baxter D. 1982. *Cytoarchitecture of the human brain*. Basel: S. Karger
- Ourselin S, Roche A, Subsol G, Pennec X, Sattonnet C. 1998. Automatic alignment of histological sections for 3D reconstruction and analysis., INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE EN INFORMATIQUE ET EN AUTOMATIQUE, Sophia Antipolis
- Paxinos G. 1995. *Atlas of the human brainstem*. San Diego: Academic Press
- Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Vinchon M, Payan C, Sainte-Rose C, Renier D, Lelouch-Tubiana A, Fermanian J. 1993. Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *J Neurosurg* 79:845-52
- Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S. 2010. A real-time monitoring system for the facial nerve. *Neurosurgery* 66:1064-73; discussion 73
- Prell J, Rampp S, Romstock J, Fahlbusch R, Strauss C. 2007. Train time as a quantitative electromyographic parameter for facial nerve function in patients undergoing surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 106:826-32

- Quester R, Schröder R. 1997. The shrinkage of the human brain stem during formalin fixation and embedding in paraffin. *J Neurosci Methods* 75:81-9
- Rachinger J, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C. 2006. Application accuracy of automatic registration in frameless stereotaxy. *Stereotact Funct Neurosurg* 84:109-17
- Rangarajan A, Chui H, Mjolsness E, Pappu S, Davachi L, Goldman-Rakic P, Duncan J. 1997. A robust point-matching algorithm for autoradiograph alignment. *Med Image Anal* 1:379-98
- Rasmussen IA, Jr., Lindseth F, Rygh OM, Berntsen EM, Selbekk T, Xu J, Nagelhus Hernes TA, Harg E, Haberg A, Unsgaard G. 2007. Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. *Acta Neurochir (Wien)* 149:365-78
- Reinhardt H, Meyer H, Amrein E. 1988. A computer-assisted device for the intraoperative CT-correlated localization of brain tumors. *Eur Surg Res* 20:51-8
- Reinhardt HF, Horstmann GA, Gratzl O. 1993. Sonic stereometry in microsurgical procedures for deep-seated brain tumors and vascular malformations. *Neurosurgery* 32:51-7; discussion 7
- Roberts DW, Strohbehn JW, Friets EM, Kettenberger J, Hartov A. 1989. The stereotactic operating microscope: accuracy refinement and clinical experience. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 46:112-4
- Rohr K, Stiehl H, Sprengel R, Beil W, Buzug T, Weese J. 1996. Point-based elastic registration of medical image data using approximating thin-plate splines. *ComputerScience* 1131:297-306
- Rohr K, Stiehl HS, Sprengel R, Buzug TM, Weese J, Kuhn MH. 2001. Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines. *IEEE Trans Med Imaging* 20:526-34
- Romanes G. 1972. *Cunningham's Textbook of Anatomy*. New York: Oxford University Press
- Romstöck J, Strauss C, Fahlbusch R. 2000. Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. *J Neurosurg* 93:586-93

- Ryan MJ, Erickson RK, Levin DN, Pelizzari CA, Macdonald RL, Dohrmann GJ. 1996. Frameless stereotaxy with real-time tracking of patient head movement and retrospective patient-image registration. *J Neurosurg* 85:287-92
- Samii M, Matthies C. 1997. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. *Neurosurgery* 40:684-94; discussion 94-5
- Sarkissow S. 1930. Über die Schrumpfung des Gehirns bei Paraffineinbettung. *J Psychol Neurol* 41:76-95
- Sass NL. 1982. The age-dependent variation of the embedding-shrinkage of neurohistological sections. *Mikroskopie* 39:278-81
- Schnabel JA, Tanner C, Castellano-Smith AD, Degenhard A, Leach MO, Hose DR, Hill DL, Hawkes DJ. 2003. Validation of nonrigid image registration using finite-element methods: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 22:238-47
- Schormann T, Henn S, Zilles K. 1996. A New Approach to Fast Elastic Alignment with Applications to Human Brains. . *Proc. VBC 1996*, pp. 337-42. Hamburg: Springer
- Schormann T, Zilles K. 1998. Three-dimensional linear and nonlinear transformations: an integration of light microscopical and MRI data. *Hum Brain Mapp* 6:339-47
- Skrinjar O, Nabavi A, Duncan J. 2002. Model-driven brain shift compensation. *Med Image Anal* 6:361-73
- Smith KR, Frank KJ, Bucholz RD. 1994. The NeuroStation--a highly accurate, minimally invasive solution to frameless stereotactic neurosurgery. *Comput Med Imaging Graph* 18:247-56
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. 1947. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science* 106:349-50
- Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Kaus M, Heigl T, Lenz G, Kuth R, Huk W. 1998. Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. *Neurosurgery* 43:739-47; discussion 47-8
- Steinmeier R, Rachinger J, Kaus M, Ganslandt O, Huk W, Fahlbusch R. 2000. Factors influencing the application accuracy of neuronavigation systems. *Stereotact Funct Neurosurg* 75:188-202

- Stenzel C. 1992. *Volumetrische und densitometrische Messungen zur Ontogenese subcorticaler Zentren der menschlichen Hörbahn.*, Cologne
- Strauss C, Lutjen-Drecoll E, Fahlbusch R. 1997. Pericolicular surgical approaches to the rhomboid fossa. Part I. Anatomical basis. *J Neurosurg* 87:893-9
- Strauss C, Romstock J, Fahlbusch R. 1999. Pericolicular approaches to the rhomboid fossa. Part II. Neurophysiological basis. *J Neurosurg* 91:768-75
- Strauss C, Romstöck J, Nimsky C, Fahlbusch R. 1993. Intraoperative identification of motor areas of the rhomboid fossa using direct stimulation. *J Neurosurg* 79:393-9
- Streicher J, Weninger WJ, Muller GB. 1997. External marker-based automatic congruencing: a new method of 3D reconstruction from serial sections. *Anat Rec* 248:583-602
- Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP. 1986. Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 65:745-50
- Su JM, Perlaky L, Li XN, Leung HC, Antalffy B, Armstrong D, Lau CC. 2004. Comparison of ethanol versus formalin fixation on preservation of histology and RNA in laser capture microdissected brain tissues. *Brain Pathol* 14:175-82
- Subsol G, Thirion JP, Ayache N. 1998. A scheme for automatically building three-dimensional morphometric anatomical atlases: application to a skull atlas. *Med Image Anal* 2:37-60
- Sumanaweera T, Glover G, Song S, Adler J, Napel S. 1994a. Quantifying MRI geometric distortion in tissue. *Magn Reson Med* 31:40-7
- Sumanaweera TS, Adler JR, Jr., Napel S, Glover GH. 1994b. Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery. *Neurosurgery* 35:696-703; discussion -4
- Szeliski R, Lavallee S. 1993. Matching 3-D anatomical surfaces with non-rigid deformations using octree-splines. . *Proc. SPIE 2031*, pp. 306-15
- Takizawa T. 1993. Isocentric stereotactic three-dimensional digitizer for neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 60:175-93
- Talairach J, Hecaen M, David M, Monnier M, Ajuriaguerra J. 1949. Recherches sur la coagulation thérapeutique des structures sous-corticales chez l'homme. *Rev Neurol* 81
- Tan KK, Grzeszczuk R, Levin DN, Pelizzari CA, Chen GT, Erickson RK, Johnson D, Dohrmann GJ. 1993. A frameless stereotactic approach to neurosurgical planning

- based on retrospective patient-image registration. Technical note. *J Neurosurg* 79:296-303
- Thirion J, Gourdon A. 1995. Computing the differential characteristics of isointensity surfaces. *Comput Vision Image Understanding* 61:190–202
- Thirion JP. 1998. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Med Image Anal* 2:243-60
- Thompson P, Toga AW. 1996. A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging* 15:402-17
- Tomasch J, Ebnessajjade D. 1961. The human nucleus ambiguus. A quantitative study. *Anat Rec* 141:247-52
- Treff WM, Kraus C. 1960. [On formalin fixation of brains]. *Psychiatr Neurol Neurochir* 63:116-24
- Tutsch-Bauer E. 1979. *Über das Quellungsverhalten von Gehirnen in Formalin.*, München. 36 pp.
- Voorhies RM, Engel I, Gamache FW, Jr., Patterson RH, Jr., Fraser RA, Lavyne MH, Schneider M. 1983. Intraoperative localization of subcortical brain tumors: further experience with B-mode real-time sector scanning. *Neurosurgery* 12:189-94
- Vossmaer G. 1899. Einfache Modification zur Herstellung von Plattendiagrammen. *Anat Anz* 16:269-71
- Vraa-Jensen G. 1942. *The Motor Nucleus of the Facial Nerve. With a Survey of the Efferent Innervation of the Facial Muscles. A Normal-Anatomical Study.* Copenhagen: Ejnar Munksgaard
- Wald L, Schmitt F, Dale A. 2001. Systematic spatial distortion in MRI due to gradient non-linearities. *Neuroimage* 13
- Watanabe E, Mayanagi Y, Kosugi Y, Manaka S, Takakura K. 1991. Open surgery assisted by the neuronavigator, a stereotactic, articulated, sensitive arm. *Neurosurgery* 28:792-9; discussion 9-800
- Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K. 1987. Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surg Neurol* 27:543-7
- Weil SM, Tew JM, Jr. 1990. Surgical management of brain stem vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 105:14-23

- Woods RP, Grafton ST, Watson JD, Sicotte NL, Mazziotta JC. 1998. Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *J Comput Assist Tomogr* 22:153-65
- Youssef AS, Downes AE. 2009. Intraoperative neurophysiological monitoring in vestibular schwannoma surgery: advances and clinical implications. *Neurosurg Focus* 27:E9
- Zamorano LJ, Nolte L, Kadi AM, Jiang Z. 1993. Interactive intraoperative localization using an infrared-based system. *Neurol Res* 15:290-8
- Zhuang DX, Liu YX, Wu JS, Yao CJ, Mao Y, Zhang CX, Wang MN, Wang W, Zhou LF. 2011. A sparse intraoperative data-driven biomechanical model to compensate for brain shift during neuronavigation. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:395-402
- Zinreich SJ, Tebo SA, Long DM, Brem H, Mattox DE, Loury ME, vander Kolk CA, Koch WM, Kennedy DW, Bryan RN. 1993. Frameless stereotaxic integration of CT imaging data: accuracy and initial applications. *Radiology* 188:735-42

8. Thesen

1. Motorische Hirnnervenkerne können in seriellen, mit Kresylviolett gefärbten Schnitten des Hirnstammes einer Dicke von 50 μm identifiziert und morphometrisch untersucht werden.
2. Im Verlauf des Fixierungsprozesses kommt es dabei zu einer Schrumpfung des Präparates, welche ca. 11% beträgt.
3. Nach Digitalisierung der Schnitte können Ncl. motorius n. trigemini, Ncl. n. facialis, Ncl. n. abducentis, Ncl. dorsalis n. vagi und Ncl. n. hypoglossi segmentiert werden.
4. Mittels verschiedener Methoden der Bildverarbeitung kann aus den Schnitten ein dreidimensionaler Datensatz generiert werden, welcher eine Rekonstruktion des Hirnstammes und der segmentierten Kerne enthält.
5. Mittels Direct Volume Rendering gelingt aus diesem Datensatz eine dreidimensionale Visualisierung des Hirnstammes, welcher virtuell bewegt und aus unterschiedlichen Richtungen betrachtet werden kann.
6. Die Anwendung einer non-rigiden Koregistrierung erlaubt eine Fusion des 3D-Modells mit dem MRT-Datensatz eines Patienten, sodass die untersuchten Kerngebiete, analog zur Benutzung eines Atlas im Rahmen der Tiefenhirnstimulation, im Patienten-MRT sichtbar werden.
7. Die Umwandlung des so generierten Datensatz in ein für die Neuronavigation verwendbares Datenformat, hier das der Firma BrainLAB, und dessen Fusion mit einem für die Referenzierung der rahmenlosen Stereotaxie geeigneten Datensatz ermöglicht die intraoperative, patientenadaptierte Nutzung des Modells im Rahmen der Neuronavigation.

8. Durch das neuartige Verfahren wird die Entwicklung einer räumlichen Vorstellung von Topographie und Gestalt der Kerngebiete unterstützt, die präoperative Planung erleichtert und die intraoperative Lokalisation der Kerngebiete mittels Neuronavigation ermöglicht. Dies kann zu einer Erweiterung der Zugänge und operativen Möglichkeiten bei Eingriffen am Boden der Rautengrube führen.

Lebenslauf

Name: Dr. med. Jens Rachinger
Geburtsdatum: 5. Dezember 1970
Geburtsort: Nürnberg
Familienstand: Verheiratet
Ehefrau: Dr. Alexandra Rachinger, Ärztin
Kinder: Maximilian Rachinger, geb. 28.12.2012

Schulbildung

1977-1981 Volksschule Insel Schütt, Nürnberg
1981-1990 Willstaetter Gymnasium, Nürnberg
1990 Abitur (Durchschnittsnote 1,3)

Akademischer Werdegang

1992 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1994 Ärztliche Vorprüfung
1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003 Promotion zum Dr. med. an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Fahlbusch) mit der Arbeit: „Einflussfaktoren der Lokalisierungsgenauigkeit rahmenlos-stereotaktischer Systeme“ (magna cum laude)

Beruflicher Werdegang

1990-1992	Ausbildung zum Rettungssanitäter und Anerkennung als Rettungsassistent im Rahmen des Zivildienstes beim Malteser Hilfsdienst Nürnberg im öffentlichen Rettungsdienst
1999-2000	Arzt im Praktikum an der Neurochirurgischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr.med. Dr. h.c. E.H. Grote)
2000-2003	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Fahlbusch)
2003-2006	Wissenschaftlicher Assistent an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Fahlbusch)
2003	Erwerb des „Fachkundenachweis Rettungsdienst“
2005	Anerkennung als Facharzt für Neurochirurgie
2006	Facharzt für Neurochirurgie an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Halle (Direktor: Prof. Dr. C. Strauss)
2007-2008	Tätigkeit als Oberarzt an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Halle, Ernennung durch den Arbeitgeber zum 1.9.2007
seit 2008	Tätigkeit als Leitender Oberarzt und Ständiger Vertreter des Klinikdirektors an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Halle, Ernennung zum Ständigen Vertreter des Ärztlichen Leiters durch den Arbeitgeber zum 1.9.2009.

Halle, 2.12.2013

Dr. Jens Rachinger

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Habilitationsarbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Zugleich versichere ich, dass kein Habilitationsverfahren an einer anderen Fakultät oder Universität anhängig ist oder jemals gewesen ist.

Halle, 2.12.2013

Dr. Jens Rachinger

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Strauss und Herrn Prof. Dr. Peschke danken. Prof. Strauss verdanke ich die Anregung, das Thema aufzugreifen und zu bearbeiten. Seine Vorarbeiten und seine Unterstützung, theoretisch wie praktisch, waren unverzichtbar. Ohne seine Geduld wäre es nicht zum Abschluss der Arbeit gekommen. Prof. Peschke hat die Arbeit von Anfang an begleitet und durch die Bereitstellung der Präparate erst möglich gemacht. Er gewährte, beginnend 2006, seine uneingeschränkte, tatkräftige Unterstützung, obwohl ich erst „frisch“ nach Halle gekommen war und eine persönliche Bekanntschaft oder Zusammenarbeit zuvor nicht bestanden hatten. Seine vorbehaltlose, kompetente Hilfe war beispielhaft und motivierend zugleich.

Herr Dr. Rampp hat bei der Rekonstruktion des Hirnstammes und der Programmierarbeit unverzichtbaren Beistand und Großes geleistet. Ihm schulde ich ganz, ganz besonderen Dank.

Bedanken möchte ich mich auch sehr herzlich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität, insbesondere bei Frau Dr. L. Litvak, Frau B. Heydel und Herrn Heine, für die Unterstützung bei der Aufarbeitung der Präparate und den Transport der Leichname in die Radiologie.

Herr Dr. Stoevesandt, Klinik für Diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum Halle, hat bei der Anfertigung der Magnetresonanz- und Computertomogramme engagiert mitgeholfen. Dafür gebührt ihm besonderer Dank.

Mit den größten Dank schulde ich meiner Ehefrau Alexandra, die nicht nur beim Schneiden und Färben überaus tatkräftig unterstützt hat, sondern durch ihren vorbehaltlosen Rückhalt wesentlich dazu beigetragen hat, dass die Arbeit weitergeführt und inhaltlich zu einem Abschluss geführt wurde.