

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie  
der Universität zu Köln  
Klinik für Allgemeine Neurochirurgie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

**Mikrostrukturelle Veränderungen des betroffenen  
Nervs und Symptomentwicklung nach  
mikrovaskulärer Dekompression mit autologem  
Material bei Trigeminalneuralgie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Franziska Dirks  
aus Paderborn

promoviert am 27. November 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. C. Weiß Lucas
2. Gutachter: Professor Dr. med. H. C. Lehmann

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Priv.-Doz. Dr. Carolin Weiß Lucas, Ricardo Loução, Dr. med. Niklas von Spreckelsen und Julia Frank (IMSB).

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die auf der Krankenstation der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Köln durchgeführten Fragebögen und die telefonisch Nachverfolgung wurden von 2015 bis Ende 2018 von Kathrin Burg und von 2019 bis 2022 von mir mit Hilfe von Sophia Koch erhoben. Die ärztliche Aufklärung der Patient/-innen wurde von Priv.-Doz. Dr. Carolin Weiß Lucas und Niklas von Spreckelsen durchgeführt. Die zugrunde liegenden präoperativen und postoperativen MRT-Aufnahmen wurden im Rahmen der Routinediagnostik der Uniklinik Köln aufgenommen. Die Follow-up MRT-Aufnahmen wurden von Kathrin Burg von 2015 bis 2018 und von 2019 bis 2022 von mir terminiert und in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Carolin Weiß Lucas und Niklas von Spreckelsen angemeldet. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde von 2015 bis 2018 von Kathrin Burg und von 2019 bis 2022 von mir mittels BrainLAB iPlan Cranial durchgeführt. Die CSD-basierte Datenverarbeitung mittels FSL und MRtrix3 wurde von Ricardo Loução und mir 2020 bis 2022 durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde von mir unter Korrektur von Priv.-Doz. Dr. Carolin Weiß Lucas durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln durch Frau Julia Frank.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.08.2023 .

Unterschrift: ..........

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. Carolin Weiß Lucas für ihre ausgezeichnete Unterstützung und Begleitung der gesamten Arbeit. Außerdem möchte mich bei Ricardo Loução und der gesamten Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Bildgebung für die hervorragende Betreuung und für die zahlreichen lehrreichen und produktiven Stunden in unserem kleinen Kellerbüro K014 bedanken. Ein Dank gilt auch Sophia Koch für ihre Unterstützung bei der telefonischen Nachverfolgung der Patient/-innen 2022 und bei allen administrativen Belangen. Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus Dr. Niklas von Spreckelsen für die Studienidee und hervorragende Unterstützung bei der ärztlichen Studienaufklärung und MRT-Anmeldung. Außerdem möchte ich mich bei Kathrin Burg für die Einarbeitung in die Abläufe der Arbeitsgruppe Funktionelle Bildgebung bedanken.

Ein spezieller Dank gilt Univ.- Prof. Dr. Jürgen Hampl, der mit seiner hervorragenden chirurgischen Arbeit den Trigeminusneuralgiepatient/-innen ein Leben ohne Schmerzen ermöglicht. Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Teilnehmenden für ihr Engagement und ihre Offenheit bedanken.

Außerdem danke ich Julia Frank. Ohne ihre sehr motivierenden Worte und Anregungen für die Überarbeitung meiner statistischen Auswertung wäre die Arbeit so nicht möglich gewesen.

Der abschließend Danke gilt von Herzen meiner Familie und Florian Ebbing. Meiner Familie für ihre Liebe und Unterstützung bei jedem noch so wilden Vorhaben. Florian Ebbing für seine Geduld und Ermutigung in jeder Phase dieser Doktorarbeit, der etliche Versionen dieser Arbeit gelesen hat, ohne mir zu sagen, ich solle es einfach bleiben lassen. Ihr seid alles für mich.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1. Definition und Epidemiologie der Trigeminusneuralgie	13
2.2. Auswirkung der Trigeminusneuralgie auf die Lebensqualität	15
2.3. Diagnostik und Therapie der Trigeminusneuralgie	17
2.4. Operationsablauf der MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch	18
2.5. Grundlagen der DWI	19
2.6. Artefakte in der DWI	22
2.7. Forschungsgrundlage der DWI in Bezug zur Trigeminusneuralgie	23
2.8. Fragestellungen und Ziele der Arbeit	25
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>26</b>
3.1. Material	26
3.1.1. Ethische Grundsätze	26
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.2. Methoden	28
3.2.1. Klinische Datenakquisition	28
3.2.2. Erhebung der bildgebenden Daten	28
3.2.3. DTI-basierte Datenverarbeitung	29
3.2.4. CSD-basierte Datenverarbeitung	30
3.3. Statistik	32
3.3.1. Klinischer Datensatz	32
3.3.2. MRT-Datensatz	33
3.3.3. Klassifizierung des Behandlungsergebnisses	34
3.3.4. I: Klinisches Behandlungsergebnis der MVD	35
3.3.5. II: Einflussfaktoren auf das Ergebnis der MVD	35
3.3.6. III: Veränderung der Mikrostruktur bei Trigeminusneuralgie	36

3.3.7.	IV: Regenerationspotential des Trigemini­snervs nach der MVD	36
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
4.1.	Kohorte	37
4.1.1.	Triggerfaktoren	38
4.2.	I: Klinisches Behandlungsergebnis der MVD	40
4.2.1.	Erfolgsrate der MVD – BNI-Score	40
4.2.2.	Unerwünschte Nebenwirkungen	41
4.2.3.	Veränderung der Lebensqualität und Schmerzintensität	42
4.3.	II: Einflussfaktoren auf das Ergebnis der MVD	47
4.3.1.	Einflussfaktoren auf das Kurzzeitergebnis (3M)	47
4.3.2.	Einflussfaktoren auf das Langzeitergebnis (Follow-up)	50
4.3.3.	Alter als Einflussfaktor	52
4.3.4.	Ereigniszeitanalyse	53
4.4.	III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigemini­snuralgie – DTI-basierte Prozessierung	55
4.4.1.	Veränderung der initialen Diffusionsparameter	55
4.4.2.	Zusammenhang zwischen dem FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD	55
4.5.	III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigemini­snuralgie – CSD-basierte Prozessierung	56
4.5.1.	Veränderung der initialen Diffusionsparameter	56
4.5.2.	Zusammenhang zwischen dem FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD	56
4.6.	IV: Regenerationspotential des Trigemini­snervs nach der MVD - DTI-basierte Prozessierung	57
4.7.	IV: Regenerationspotential des Trigemini­snervs nach der MVD - CSD- basierte Prozessierung	58
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>61</b>
5.1.	I: Ergebnis der MVD	61
5.1.1.	I: Erfolgsrate der MVD – BNI-Score	61
5.1.2.	I: Unerwünschte Nebenwirkungen	62
5.1.3.	I: Veränderung der Lebensqualität und Schmerzintensität	63

<b>5.2.</b>	<b>II: Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis der MVD</b>	<b>64</b>
<b>5.3.</b>	<b>III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigeminusneuralgie</b>	<b>69</b>
<b>5.4.</b>	<b>IV: Regenerationspotential des Trigeminusnervs nach der MVD</b>	<b>71</b>
<b>5.5.</b>	<b>Limitationen und Perspektive</b>	<b>72</b>
<b>5.6.</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>84</b>
<b>7.1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>7.2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>7.3.</b>	<b>Abbildungsanhang</b>	<b>87</b>
<b>7.4.</b>	<b>Tabellenanhang</b>	<b>89</b>
<b>7.5.</b>	<b>Fragebögen</b>	<b>91</b>
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>95</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AD	Axiales Diffusionsvermögen
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> (Scheinbarer Diffusionskoeffizient)
BAEP	<i>Brainstem auditory evoked potential</i> (Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale)
BNI-Score	<i>Barrow Neurological Institute-Pain Intensity Score</i> (Schmerzintensitätsscore des Barrow Neurological Instituts)
BPI	<i>Brief-Pain-Inventory</i> (Kurzer Schmerzfragebogen)
BPI-F	<i>Brief-Pain-Inventory-Facial</i> (Kurzer Gesichtsschmerzfragebogen)
CSD	<i>Constrained Spherical Deconvolution</i> (Eingeschränkte sphärische Dekonvolution)
CT	Computertomographie
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i> (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i> (Diffusionsgewichtete Bildgebung)
EC-Artefacts	<i>Eddy-Current-Artefacts</i> (Wirbelstrom-induzierte-Verzerrungen)
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i> (Europäische Föderation neurologischer Gesellschaften)
FA	Fraktionale Anisotropie
FOD	<i>Fibre orientation distribution</i> (Verteilung der Faserorientierung)
FOV	<i>Field of view</i> (Messfeld)
FSL	<i>FMRIB Software Library</i> (FMRIB Softwarebibliothek)
HRQoL	<i>Health-Related-Quality-of-Life</i> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IHS	<i>International Headache Society</i> (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
IMMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i> (Initiative für Methoden, Messungen und Schmerzbeurteilung in klinischen Versuchen)...
MD	Mittleres Diffusionsvermögen
MRT	Magnetresonanztomographie
MVD	Mikrovaskuläre Dekompressionsoperation
NPW	Negative prädiktive Wert

NVC .....	<i>Neurovascular compression</i> (Neurovaskuläre Kompression)
PPW.....	Positiver prädiktiver Wert
PTFE.....	Polytetrafluorethen
PVAc .....	Hydroxyliertem Polyvinylacetal
RD .....	Radiales Diffusionsvermögen
REZ .....	<i>Root-entry-zone</i> (Nerveneintrittszone)
ROI.....	<i>Region of Interest</i> (Interessenregion)
T1.....	Erster Trigeminusast
T2.....	Zweiter Trigeminusast
T3.....	Dritter Trigeminusast
TE.....	<i>Echo time</i> (Echozeit)
TGN .....	Trigeminusneuralgie
TN.....	Trigeminusnerv
TR.....	<i>Time of repetition</i> (Repetitionszeit)
$\varepsilon$ .....	Eigenvektoren
$\lambda$ .....	Eigenwerte

## 1. Zusammenfassung

Die Trigeminusneuralgie (TGN) charakterisiert sich durch einen einseitigen, wiederkehrend einschließenden Gesichtsschmerz, der in der klassischen Form durch eine neurovaskuläre Kompression des Trigeminusnervs (NVC: *neurovascular compression*) verursacht wird. Die mikrovaskuläre Dekompression (MVD) stellt ein wirksames Verfahren zur Auflösung der NVC und der mit ihr assoziierten Schmerzen dar.<sup>1</sup> Die Ziele der Arbeit sind die Auswertung des klinischen Ergebnisses der MVD mit Einlage von autologem Material und die Analyse von Merkmalen, die mit einer Schmerzlinderung nach der MVD bei TGN verbunden sind. Weitere Ziele sind die Auswertung der mikrostrukturellen Veränderungen des Trigeminusnervs (TN) bei TGN und der Zusammenhang der mikrostrukturellen Veränderungen mit dem Ansprechen auf die MVD sowie die Quantifizierung des Regenerationspotentials des TN nach erfolgreicher MVD.

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden im Zeitraum von 2015 bis 2022 mit 61 TGN-Patient/-innen präoperativ (präop), nach sieben Tagen (postop), nach drei Monaten (3M) und im Mittel nach  $3,72 \pm 2,06$  Jahren (Follow-Up) Fragebögeninterviews durchgeführt. Die MRT-Datensätze wurden präop, postop und zum Zeitpunkt 3M ermittelt. Zur Quantifizierung des Ergebnisses der MVD dienten der Schmerzintensitätsscore des Barrow Neurological Instituts (BNI-Score: *Barrow Neurological Institute-Pain Intensity Score*) und die Veränderung der subjektiven Einschränkung durch die TGN mittels des kurzen Gesichtsschmerzfragebogens (BPI-F: *Brief-Pain-Inventory-Facial*). Zur Analyse des Behandlungsergebnisses wurde der BNI-Score in die Variablen erfolgreich (BNI-Score I-III) und Rezidiv (BNI-Score IV-V) dichotomisiert. Bei einem postoperativen BNI-Score von I (keine Schmerzen, keine Medikamente), II (gelegentliche Schmerzen, keine Medikamente) oder III (moderate Schmerzen, angemessen, medikamentös kontrolliert) gilt die MVD als erfolgreich. Die Einflussfaktoren auf das klinische Ansprechen nach drei Monaten und zum Follow-up Zeitpunkt wurden ermittelt. Die mikrostrukturellen Veränderungen bei TGN sowie nach der MVD wurden mittels Diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI: *Diffusion-weighted imaging*) bestimmt und ausgewertet.

Die Erfolgsrate der MVD liegt nach drei Monaten bei 86 % und zum Follow-up Zeitpunkt bei 82 %. Die durch die TGN verursachten Einschränkungen des alltäglichen Lebens werden nach der MVD gesenkt ( $p < 0,001$ ). Die Chance auf ein erfolgreiches Ergebnis ist in der Gruppe der mindestens 60-Jährigen im Vergleich zu den jüngeren Patient/-innen zum Zeitpunkt 3M besser ( $p = 0,012$ ). Bei Betroffenheit der rechten Kopfseite im Vergleich zur linken Seite zum Zeitpunkt 3M zeigt sich ein besseres Ansprechen zum Zeitpunkt 3M ( $p = 0,049$ ). Die Analyse der mikrostrukturellen Veränderungen des Nervs mittels DWI-Analyse zeigt eine signifikante Erhöhung der Fraktionalen Anisotropie (FA), sowie eine Verringerung des Mittleren (MD),

Radialen (RD) und Axialen Diffusionsvermögens (AD) nach erfolgreicher MVD zum Zeitpunkt 3M im Vergleich zu präop.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die MVD mit Einlage von autologem Material in Bezug auf die Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität erfolgreich und im Vergleich zur MVD mit Einlage von allogenen Material mindestens als gleichwertig zu betrachten ist. Die Analyse der positiven Prädiktoren für ein erfolgreiches Ergebnis der MVD zeigt, dass ein hohes Alter von mindestens 60 Jahren und die Betroffenheit der rechten Kopfseite positive Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Schmerzlinderung nach drei Monaten darstellen können. Das Ergebnis unterstreicht, dass die MVD im klinischen Alltag auch bei älteren Patient/-innen eine erfolgsversprechende Therapieoption darstellt. Diese DWI-Analyse deutet darauf hin, dass der TN sich nach erfolgreicher MVD regenerieren kann.

Für den klinischen Alltag wären weitere Analysen der Veränderungen der Diffusionsparameter bei TGN und die Aussagekraft der Parameter in Bezug auf das Ansprechen auf die MVD von großer Bedeutung. Im Rahmen zukünftiger Forschungsprojekte dieser Arbeitsgruppe soll auf Grundlage dieser und anderer Studienarbeiten ein Score zur Standardisierung der Indikationsstellung der MVD erarbeitet werden.

## 2. Einleitung

Die Trigeminusneuralgie (TGN) gehört mit einer Inzidenz zwischen 4,5-12/100.000 Einwohner/-innen pro Jahr zu den seltenen Erkrankungen<sup>2-4</sup>. Der einseitig, wiederkehrend einschießende Gesichtsschmerz wird aus diesem Grund häufig erst nach Jahrzehnten des Leidens diagnostiziert und therapiert. Verzögerungen bei der Diagnose, Angst vor plötzlich wiederkehrenden Schmerzen, Nebenwirkungen von Medikamenten und mangelnde psychologische Unterstützung führen bei den Patient/-innen zu psychischem Stress und schränken die Lebensqualität der Patient/-innen nachweislich ein<sup>5-8</sup>. Die Behandlung der TGN besteht vorrangig aus einer konservativen Therapie mit medikamentöser Schmerzbehandlung. Die medikamentöse Behandlung zeigt jedoch bei der Mehrheit der Patient/-innen lebensseinschränkende Nebenwirkungen und reicht für ein schmerzfreies Leben nicht aus. Darüber hinaus verliert die medikamentöse Therapie im Laufe der Zeit an Wirkung.<sup>9,10</sup> Als einzige Therapieoption behandelt die mikrovaskuläre Dekompressionsoperation (MVD) die zugrundeliegende neurovaskuläre Nervenkompression (NVC: *neurovascular compression*) als Ursache der klassischen TGN. Die MVD ist aus diesem Grund im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen mit der längsten Dauer der Schmerzlinderung assoziiert<sup>11-13</sup>. Trotz sehr hoher Langzeiterfolgsraten der MVD, die je nach Studie bei 63 bis 91 % liegen, gibt es immer wieder Fälle, in denen die Schmerzlinderung nur einige Monate bis Jahre anhält<sup>14-16</sup>. Die Analyse prädiktiver Faktoren, die den klinischen Erfolg der MVD beeinflussen, gelangt aus diesem Grund immer mehr in den Fokus der aktuellen wissenschaftlichen Literatur<sup>14-19</sup>. Im Vergleich zur klassischen Vorgehensweise nach Jannetta, in der zur Dekompression alloplastisches Material, vorrangig Teflonfilz, genutzt wird, wird in der Uniklinik Köln ein autologer Muskel-Patch genutzt<sup>20</sup>. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Dekompressionspolster werden in zahlreichen Studien diskutiert und verglichen. Nach unserem Wissensstand gibt es bisher jedoch keine konsekutive Studie über die klinische Verbesserung der Schmerzintensität nach modifizierter MVD mit autologem Muskel-Patch, die die prädiktiven Faktoren für den Erfolg der MVD analysiert. Als Teil dieser Arbeit sollen aus diesem Grund die Erfolgsrate sowie die prädiktiven Faktoren für ein erfolgreiches Ergebnis der MVD mit autologem Muskel-Patch analysiert werden. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf die Analyse der Mikrostruktur des Trigeminusnervs (TN) mittels Diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI: *Diffusion-weighted imaging*) gelegt. Durch die Messung von Diffusionsparametern der DWI ist es möglich, die mikrostrukturelle Veränderung des TN durch die NVC und nach erfolgreicher MVD zu analysieren und auszuwerten. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, ob die Stärke der atrophischen Veränderungen des TN durch die Nervenkompression bei klassischer TGN einen Einfluss auf den Erfolg der MVD hat. Darüber hinaus ist noch nicht abschließend geklärt, ob die atrophischen Veränderungen nach erfolgreicher Dekompression reversibel sind.<sup>21-26</sup>

## 2.1. Definition und Epidemiologie der Trigeminusneuralgie

Die TGN ist eine Erkrankung, die durch wiederkehrenden, einseitigen, kurzen und stromschlagartig einschließenden Gesichtsschmerz mit einer Dauer von Bruchteilen einer Sekunde bis zu zwei Minuten charakterisiert ist. Der Schmerz beginnt und endet dabei plötzlich, äußert sich in einem oder mehreren Versorgungsgebieten der Trigeminusäste und wird durch harmlose Reize ausgelöst. Die TGN kann sich ohne ersichtlichen Grund entwickeln oder das Ergebnis einer anderen diagnostizierten Störung sein. Es kann zusätzlich anhaltende Hintergrundschmerzen von mäßiger Intensität im Gesichtsbereich geben.<sup>1</sup> In den meisten Fällen betrifft die TGN die Trigeminusäste des Oberkiefers (T2) oder des Unterkiefers (T3). Der erste Ast des Trigeminus (T1) ist nur bei 1-5 % der Patient/-innen involviert.<sup>27-29</sup>

Die Inzidenz der TGN liegt bei ungefähr 4.5-12 von 100.000 Einwohner\*innen pro Jahr<sup>2-4</sup>. Die Anzahl der Neuerkrankungen nimmt im Alter progressiv zu und zeigt sich in 90 % der Fälle nach dem vierzigsten Lebensjahr. Im Alter zwischen 60 und 69 erhöht sich die Inzidenz ungefähr auf 17,5 von 100.000 und nach Vollendung des siebzigsten Lebensjahr sogar auf 25,6 von 100.000.<sup>2,29,30</sup> In seltenen Fällen kann die TGN auch bei jungen Erwachsenen und Kindern vorkommen<sup>2</sup>. Die Studienlage deutet auf eine erhöhte Inzidenz der TGN bei Frauen im Vergleich zu Männern hin. Eine systematische Überprüfung im Jahr 2014 ergab ein Verhältnis von 3:1 zwischen Frauen und Männern<sup>27</sup>.

Generell wird bei der TGN zwischen einer klassischen und einer symptomatischen Form unterschieden<sup>31</sup>. Zur Unterscheidung der klassischen und symptomatischen Form werden die in Tabelle 1 dargestellten Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS: *International Headache Society*) genutzt. Mit einer Häufigkeit von 80-90 % stellt sich die Neuralgie in ihrer klassischen Form dar<sup>32,33</sup>. Die klassische TGN wird durch die vaskuläre Kompression des Nervs verursacht. In 50 % der Fälle handelt es sich um eine Kompression durch die Arteria cerebellaris superior<sup>34-37</sup>. In 25 % der Fälle scheint die Kompression ausschließlich venös zu sein. In einigen wenigen Fällen wurde eine gemischte Beteiligung venöser und arterieller Anteile oder die Beteiligung anderer Gefäße, wie die Arteria cerebellaris anterior inferior, die Arteria basilaris oder die Brückenvenen, als Ursache der Kompression beschrieben.<sup>32</sup> In mehr als der Hälfte der Fälle wurde der Ort der Kompression einige wenige Millimeter vor der Nerveneintrittsstelle in den Hirnstamm (REZ: *root entry zone*) lokalisiert<sup>20,32</sup>. Pathophysiologisch kommt es durch die Komprimierung zu einer Demyelinisierung und zur Atrophie des Nervs. Durch die anatomischen Veränderungen einschließlich Nervenatrophie entsteht eine Übererregbarkeit der Afferenzen, die schlussendlich zur Störung der Signalübertragung der nozizeptiven Fasern führt.<sup>20,38-40</sup> Die genaue Pathophysiologie und die Auswirkungen der Kompression auf den Nerven sind bis heute nicht abschließend geklärt (2.7 Forschungsgrundlagen DWI in Bezug zur TGN).

Laut Förderreuther et al. (2012) muss beim symptomatischen Typ im Gegensatz zur klassischen Form „eine ursächliche Läsion anderer als einer vaskulären Kompression mittels spezieller Untersuchungsmethoden und/oder operativer Exploration der hinteren Schädelgrube“<sup>31</sup> nachgewiesen werden. Zu den ursächlichen Läsionen zählen vor allem Raumforderungen, klassisch durch ein Vestibulum-Schwanom oder die Multiple Sklerose.

**Tabelle 1: Kriterien der IHS: Gegenüberstellung der klassischen und symptomatischen TGN<sup>1</sup>.**

Klassische TGN	Symptomatische TGN
A: Paroxysmale Schmerzattacken von Bruchteilen einer Sekunde bis zu zwei Minuten Dauer, die einen oder mehrere Äste des TN betreffen und die Kriterien B und C erfüllen	A: Paroxysmale Schmerzattacken von Bruchteilen einer Sekunde bis zu zwei Minuten Dauer mit oder ohne Dauerschmerz zwischen den Paroxysmen, die einen oder mehrere Äste des TN betreffen und die Kriterien B und C erfüllen
B: Der Schmerz weist wenigstens eines der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke Intensität, scharf, oberflächlich, stechend</li> <li>• Ausgelöst über eine Trigger Zone oder durch Trigger Faktoren</li> </ul>	B: Der Schmerz weist wenigstens eines der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke Intensität, scharf, oberflächlich, stechend</li> <li>• Ausgelöst über eine Trigger Zone oder durch Trigger Faktoren</li> </ul>
C: Die Attacken folgen bei einzelnen Patient/-innen einem stereotypen Muster	C: Die Attacken folgen bei einzelnen Patient/-innen einem stereotypen Muster
D: Klinisch keine neurologischen Defizite nachweisbar	D: Nachweis einer ursächlichen Läsion anderer als einer vaskulären Kompression mittels spezieller Untersuchungsmethoden und/ oder operativer Exploration der hinteren Schädelgrube
E: Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen	

Burchiel et al (2003) erweiterten die Kategorisierung in die klassische und symptomatische TGN durch ein Klassifizierungssystem, welches die zugrundeliegende Pathophysiologie berücksichtigt<sup>41</sup>. Die klassische TGN wird durch eine Hyperaktivität in den Nervenfasern der sensorischen Hauptwurzel verursacht. Eine Hyperaktivität in den großen myelinisierten Fasern

kann Auslöser des typischen episodischen Schmerzes sein (Burchiel-Typ-1). Wenn jedoch dieselbe Art von Hyperaktivität die kleinen Fasern betrifft, kann die Symptomatik stark variieren. Kleine myelinisierte Axone vermitteln den schnellen und eher stechenden Schmerz (Burchiel-Typ-1), während unmyelinisierte Axone den langsamen, anhaltenden, pochenden und brennenden Schmerz vermitteln (Burchiel-Typ-2)<sup>41,42</sup>.

Der Burchiel-Typ-2 unterscheidet sich vor allem durch den konstanten Hintergrundschmerz von Burchiel-Typ-1. Der konstante Hintergrundschmerz ist dabei das wichtigste Unterscheidungskriterium (Tabelle 2)<sup>42</sup>.

Tabelle 2: **Einteilung des klassischen TGN-Schmerzes nach Burchiel**<sup>42</sup>.

Klassifikation	Symptome
Burchiel-Typ-1	Idiopathischer, scharfer, stechender, stromschlagähnlicher, episodischer Schmerz, der mehrere Sekunden anhält, mit schmerzfreen Intervallen zwischen den Attacken
Burchiel-Typ-2	Schmerzt, pocht oder brennt mehr als 50 % der Zeit (Dauerschmerz), geringe Komponente von scharfen, episodischen Schmerzen möglich

## 2.2. Auswirkung der Trigeminusneuralgie auf die Lebensqualität

Durch die TGN wird die Lebensqualität der Patient/-innen nachweislich reduziert. Bei Kontrollgruppenstudien überstieg die Inzidenz von Depressionen und Angstzuständen bei den TGN-Patient/-innen die Kontrollgruppe um das Dreifache. Es gibt eine robuste Datenlage, die zeigt, dass die Stimmungsstörungen positiv mit dem Schmerz-Score und der Krankheitsdauer korrelieren.<sup>7,43,44</sup> Patient/-innen berichten darüber hinaus von Beeinträchtigungen bei der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten, der Vermeidung sozialer Interaktionen, Müdigkeit und Anorexie<sup>7,8</sup>. Die Studie von Tan et al. (2017) zeigt, dass sich die Stimmungsstörungen nach erfolgreicher Schmerzlinderung verbessern können<sup>7,43</sup>.

Lange wurden alleinig quantitative, objektiv messbare Werte, wie die Mortalitätsrate, Morbiditätsrate und Ergebnisse von Funktionstests als über die Therapie entscheidend angesehen. Gerade bei langwierigen, nicht lebensbedrohlichen, chronisch degenerativen Erkrankungen wie der TGN sind die Mortalitätsrate und Erfolgsraten als Indikator zur Therapieentscheidung nicht ausreichend. Die Erfassung der Schmerzintensität und der durch das Schmerzsyndrom verursachten Einschränkungen des alltäglichen Lebens sind essenziell für die Therapieentscheidungen sowie für die Auswertung des Therapieerfolgs.<sup>5-8,45</sup> Aus diesem Grund hat die Erfassung des Schmerzerlebens mittels des BPIs<sup>46</sup> und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL: *Health-Related-Quality-of-Life*)<sup>47</sup> in den



vergangenen Jahrzehnten im medizinischen Alltag an Bedeutung gewonnen. Essenziell ist bei beiden Verfahren die Selbstbeurteilung, da die Fremdbeurteilung gering bis gar nicht mit der subjektiven Lebensqualität korreliert.<sup>46,47</sup>

Für die Messung chronischer Schmerzen im Gesichtsbereich wird weltweit das validierte mehrdimensionale Instrument, der kurze Gesichtsschmerzfragebogen (BPI-F: *Brief-Pain-Inventory-Facial*), verwendet. Der BPI-F erfasst die Intensität des Schmerzes (sensorische Dimension) und die wahrgenommene Beeinträchtigung des täglichen Lebens (reaktive Dimension) (Abbildung 1).<sup>48-50</sup>

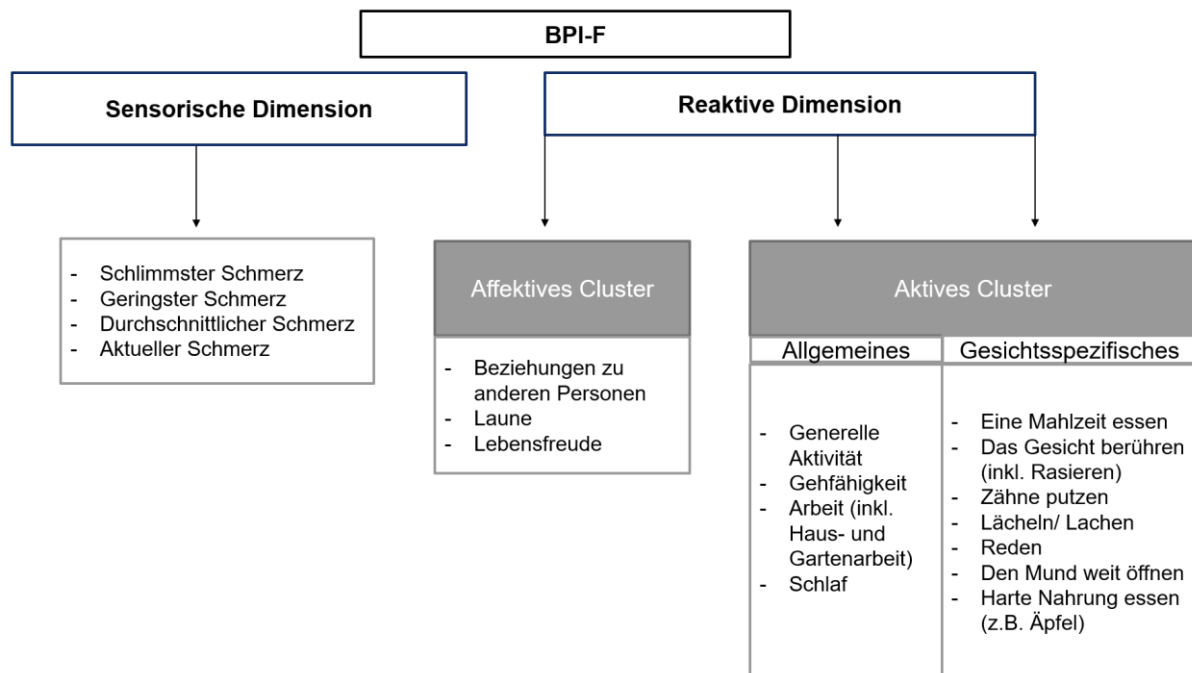


Abbildung 1: **Übersicht der Dimensionen des BPI-F.**

Wie in Abbildung 1 dargestellt erfasst die sensorische Dimension die subjektive Bewertung der Patient/-innen der Schmerzintensität mit Variabilität im zeitlichen Verlauf. Mit Hilfe der Likert-Skala von 0 (schmerzfrei) bis 10 (der schlimmste vorstellbare Schmerz) wird die geringste, die höchste, die durchschnittliche und die momentane Schmerzstärke der Patient/-innen bestimmt.

Die reaktive Dimension unterteilt sich in das affektive und das aktive Cluster. In das affektive Cluster gehören die subjektiven Beeinträchtigungen der Lebensfreude, der Stimmung und der Beziehungen zu anderen Personen. Das aktive Cluster unterteilt sich in das allgemeine und das gesichtsspezifische aktive Cluster. Das allgemeine aktive Cluster erfasst die subjektiven Bewertungen der Schmerzbeeinträchtigung beim Gehen, bei der allgemeinen Aktivität, bei der Arbeit und beim Schlafen. Das gesichtsspezifische aktive Cluster fragt nach TGN-bedingten Einschränkungen beim Essen, Gesicht berühren (inkl. Rasieren), Zähne putzen, Lächeln oder Lachen, Reden, den Mund weit öffnen und harte Nahrung essen (z.B. einen Apfel). Die

Einschränkung der reaktiven Dimension wird anhand der Likert-Skala von 0 (gar nicht eingeschränkt) bis 10 (vollständig eingeschränkt) gemessen. Das gesichtsspezifische aktive Cluster wurde basierend auf den Empfehlungen des Konsortiums der Initiative für Methoden, Messungen und Schmerzbeurteilung in klinischen Versuchen (IMMPACT:: *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*) als Ergänzung des ursprünglichen kurzen Schmerzfragebogens (BPI: *Brief-Pain-Inventory*) zum BPI-F von Lee et al. (2010) weiterentwickelt und bezieht sich speziell auf die Bereiche, die bei TGN am stärksten eingeschränkt sind.<sup>46,48,49,51,52</sup>

### **2.3. Diagnostik und Therapie der Trigeminalneuralgie**

Zur Diagnostik der TGN gehören standardmäßig eine Anamnese, neurologische Untersuchungsbefunde, eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder bei Kontraindikation eine Computertomographie (CT)<sup>31</sup>. Die Diagnose wird allerdings klinisch anhand der IHS-Kriterien gestellt<sup>1</sup>.

Die TGN wird primär konservativ behandelt. Laut der Richtlinien der Europäischen Akademie für Neurologie (EAN: *European Academy of Neurology*) sind Carbamazepin und Oxcarbazepin die Mittel der ersten Wahl<sup>53</sup>. Die Wirkung von Carbamazepin und Oxcarbazepin zur Senkung der Häufigkeit und Intensität der schmerzhaften Anfälle zeigt sich initial als gut<sup>10,54,55</sup>. Bei Langzeitbehandlung berichten jedoch nur noch die Hälfte der Patient/-innen von einer adäquaten Wirkung. Darüber hinaus ist die medikamentöse Therapie mit zahlreichen Nebenwirkungen, u.a. Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Ataxie, Nieren- und Lebertoxizität und allergischen Reaktionen assoziiert<sup>9,10,54,55</sup>.

Bei Versagen oder intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Indikation für ein operatives Vorgehen gestellt werden. Laut Leitlinie sind drei Operationsverfahren zulässig: das perkutane Verfahren, die MVD und die radiochirurgische Behandlung<sup>31</sup>. Beim perkutanen Verfahren wird über das Foramen ovale der TN im Ganglion Gasseri mit Hilfe einer Nadel entweder temperaturgesteuert mit der Radiofrequenzsonde, chemisch mit wasserfreiem Glycerin oder durch Ballonkompression ausgeschaltet. Bei der radiochirurgischen Behandlung wird der TN im Bereich seiner Eintrittszone hirnstammnah stereotaktisch mit Dosen von 70-90 Grey in einer einmaligen Sitzung bestrahlt. Die MVD ist das einzige der drei Operationsverfahren, das eine Intubationsnarkose benötigt. Wenn die Intubationsnarkose oder die Nähe des Hirnstamms ein zu hohes Risiko darstellen, oder wenn es sich um die symptomatische Form der TGN durch Multiple Sklerose handelt, sollten das perkutane oder radiochirurgische Verfahren in Betracht gezogen werden. Liegt keine Kontraindikation der MVD vor, sollte diese als einziges nicht-ablatives chirurgisches Verfahren, aufgrund der Möglichkeit des Erhalts des TN, bevorzugt werden.<sup>31</sup> Bei der MVD wird über eine subokzipitale Kraniotomie die Eintrittszone des TN in den Hirnstamm aufgesucht. Bei

Vorliegen einer NVC wird dieser klassisch durch ein Stück alloplastisches Material (z. B. Teflon, Goretex) gepolstert.<sup>20,31</sup>

Die Therapie der TGN durch MVD beruht auf einer empirischen Datenlage, die zeigt, dass diese mit einem positiven postoperativen klinischen Effekt assoziiert ist. Eine sofortige Besserung nach einer MVD erfahren 89-97 % aller TGN-Patient/-innen<sup>15,56</sup>. Als einzige Therapieoption behandelt sie ursächlich die zugrunde liegende Pathologie der klassischen TGN und ist aus diesem Grund mit der längsten Dauer der Schmerzlinderung assoziiert. Langzeitstudien berichten von hervorragenden Endergebnissen der MVD von etwa 70 %<sup>12,13</sup>. Die Inzidenz von Komplikationen variiert zwischen 0,2 und 5 % und umfasst normalerweise vorübergehenden Hörverlust, Infektionen, Blutungen, Hämatome und Austritt von Liquor cerebrospinalis<sup>12</sup>. Lange galt die MVD als risikoreich und war mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert. Durch Fortschritte in der Anästhesie, Operationstechnik und Überwachung wurden die chirurgischen Erfolgsraten erhöht und Komplikationen begrenzt. Ausschlaggebend für die Erfolgsrate der MVD ist die präzise Indikationsstellung. Mithilfe von MRT-Bildgebung sollten dazu präoperativ die Lokalisation und das Ausmaß der Nervenkompression der klassischen TGN diagnostiziert werden<sup>57</sup>.

#### **2.4. Operationsablauf der MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch**

Bei der klassischen MVD nach Peter Jannetta wird zur Polsterung der NVC standardmäßig das plastische Material Teflon (PTFE: Polytetrafluorethylen) genutzt. Alternativ wird auch über die Nutzung von Ivalon (PVAc: hydroxyliertem Polyvinylacetal), Baumwolle, Darcon-Schwämmen, Muskel und Faszien berichtet.<sup>58</sup>

Teflon wird in vielen Publikationen als Material der Wahl bezeichnet. Als Vorteil werden häufig eine gute Gewebeakzeptanz, ausbleibende Resorption sowie geringere Dislokations- und Komplikationsraten genannt.<sup>58,59</sup> Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass Teflon nicht so inert ist wie zunächst angenommen und berichten von der Entstehung entzündlicher Fremdkörperreaktionen wie Fibrosen oder Riesenzellgranulomen. Mehrere Studien benennen die Fremdkörperreaktion des Teflons als Hauptursache für Operationsrezidive der MVD.<sup>59-62</sup>

In der Neurochirurgie der Uniklinik Köln wird im Gegensatz zu allogenen Material ein autologer Muskel-Patch genutzt. Der Muskel-Patch wird im Regelfall aus der kurzen Nackenmuskulatur gewonnen, die für den Operationszugang der Dekompression gespalten wird. Nach erfolgreicher Dekompression des TN von den an dem Nerven anliegenden Blutgefäßen wird der autologe Muskel-Patch zwischen Nerv und Blutgefäß eingebracht und mittels Fibrinkleber fixiert (Abbildung 2).

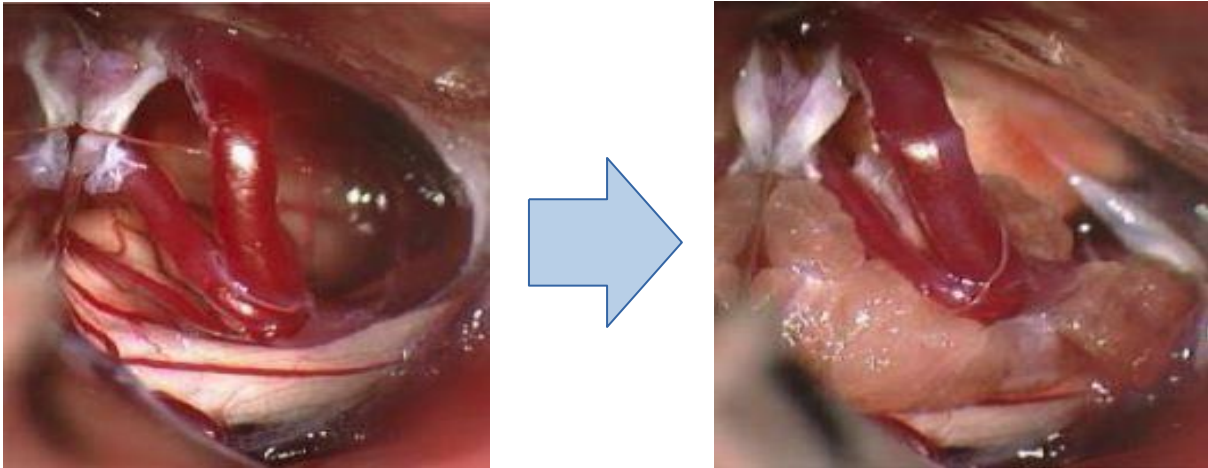


Abbildung 2: **Operationssitus bei der Jannetta Operation.** Links (Ausgangszustand vor Dekompression): NVC des TN (unten im Bild), welcher in Kontakt zur (orthogonal dazu verlaufenden) Arterie steht. Rechts (Zustand nach der MVD): Die Blutgefäße und der TN sind mit Einlage eines autologen Muskel-Patch getrennt, welcher mit Fibrinkleber fixiert wurde. Die Fotografien wurden an der Uniklinik Köln mittels eines Mikroskops der Fa. Zeiss (Modell: Pentero) erstellt. Copyright: Uniklinik Köln.

## 2.5. Grundlagen der DWI

Das DWI-MRT etablierte sich als Ergänzung zu den herkömmlichen MRT-Sequenzen in der Hirnforschung und in der klinischen Praxis<sup>63</sup>. Sie ermöglicht die Visualisierung der Architektur der weißen Substanz des Gehirns durch die Messung der Translationsverschiebung von Wassermolekülen. Sie misst die Diffusionsrate, die die Wassermoleküle aufgrund ihrer thermischen Energie im Sinne der Brown'schen Molekularbewegung ständig ausführen. Aus einer Reihe von DWI kann die Diffusion pro Voxel als einzelner Zahlenwert dargestellt werden. Dieser Zahlenwert wird scheinbarer Diffusionskoeffizient (ADC: *apparent diffusion coefficient*) genannt und gibt die durchschnittliche Diffusionsrate der Wasserbewegung ohne Richtungsbezug an.<sup>63-65</sup>

Die Diffusivität der Wassermoleküle im menschlichen Gewebe ist im Vergleich zu flüssigen oder gasförmigen Medien nicht isotrop, das heißt nicht in alle Richtungen gleich<sup>66,67</sup>. Durch die parallele Anordnung der Faserbündeln der weißen Substanz entsteht eine Diffusionsanisotropie der Wassermoleküle. Diese Anisotropie, also gerichtete Diffusion, kann aus einer besonderen physikalischen Anordnung des Mediums oder aus dem Vorhandensein von Hindernissen resultieren, die die Molekülbewegung in einige Richtungen einschränken.

Seit der Einführung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI: *diffusions tensor imaging*) von Peter J. Basser und Denis Le Bihan im Jahre 1994 kann diese Anisotropie gemessen und die Faserverläufe der weißen Substanz sichtbar gemacht werden.<sup>68</sup> DTI stellt die Diffusion als einen Diffusionstensor dar. Der Diffusionstensor erfasst das dreidimensionale

Diffusionsverhalten der Wassermoleküle und verdeutlicht die Richtungsabhängigkeit der Diffusion in einem bestimmten Voxel.<sup>69,70</sup> Der Diffusionstensor charakterisiert dabei die Größe, den Grad der Anisotropie und die Orientierung der gerichteten Diffusion<sup>63,65,69,70</sup>. Der Diffusionstensor lässt sich als symmetrische 3x3- Matrix darstellen<sup>66</sup>. Der Diffusionstensor kann als Diffusionsellipsoid visualisiert werden, wobei die Eigenvektoren ( $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$ ) die Richtungen der Hauptachsen und die Eigenwerte ( $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$ ) die Länge der Achsen definieren. Die Eigenwerte und die entsprechenden Eigenvektoren ergeben sich aus der Diagonalen des Diffusionstensors (Abbildung 3).

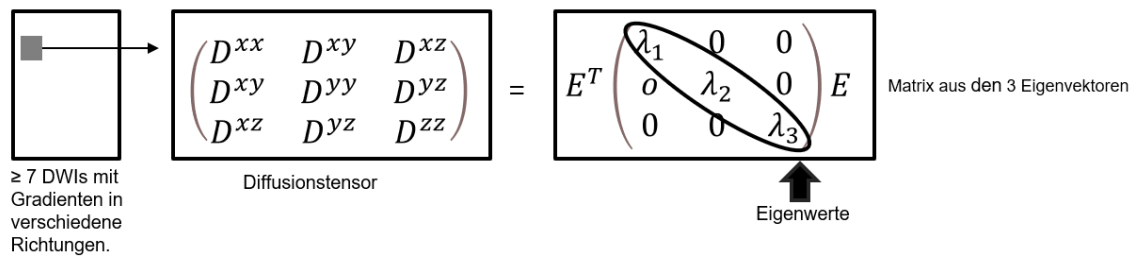


Abbildung 3: **Vereinfachte Darstellung des Diffusionstensors.** Adaptiert nach Basser et al. (1995)<sup>70</sup>.

Sind alle Eigenwerte gleich, wird die Diffusion als isotrop betrachtet. Sind nicht alle Eigenwerte gleich, besteht ein gewisses Maß an Anisotropie<sup>69,70</sup>.

Das Mittlere Diffusionsvermögen (MD) stellt den Mittelwert der drei Eigenwerte dar<sup>64,70</sup>.

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

Das MD entspricht der molekularen Diffusionsrate und beschreibt damit der Bewegung der Moleküle in einem Voxel. Ein niedriger MD-Wert zeigt damit eine niedrige Diffusivität an und ermöglicht somit das Erkennen von Diffusionshemmnissen.

Das Axiale Diffusionsvermögen (AD) ist gleich dem einzelnen Skalar  $\lambda_1$ <sup>64,70</sup> und stellt damit die Diffusion entlang der Hauptachse dar.

$$AD = \lambda_1$$

Das Radiale Diffusionsvermögen (RD) berechnet sich als Mittelwert von  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ <sup>64,70</sup>.

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$$

RD stellt die Diffusivität entlang der beiden Nebenachsen dar, also die Wasserdiffusion senkrecht zur Hauptrichtung des Wassers.

Die Fraktionale Anisotropie (FA) berechnet sich durch den Vergleich jedes Eigenwertes mit dem Mittelwert aller Eigenwerte.

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

Der FA-Wert misst die Diffusivitätsunterschiede in den verschiedenen Richtungen. Er gibt also mit Werten zwischen 0 (isotrope Diffusion) und 1 (anisotrope Diffusion) das Gesamtmaß der Gewebeanisotropie an. Ein stark anisotropes Verhalten wird demnach durch einen großen FA-Wert dargestellt<sup>64,70</sup>. Der FA-Wert enthält keine Informationen über die Orientierung des Diffusionstensors (Abbildung 4).

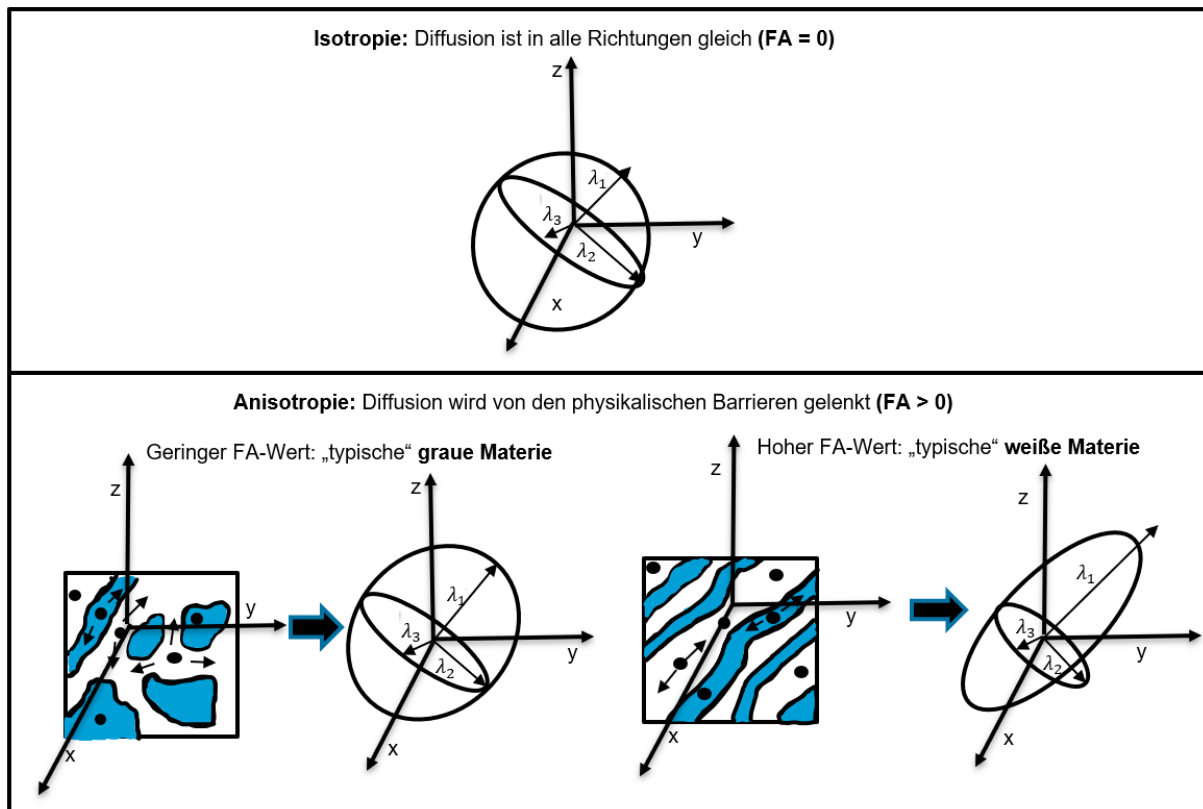


Abbildung 4: **Vereinfachte Darstellung der isotropen versus anisotropen Diffusion.** Adaptiert nach Kim et al. (2009)<sup>71</sup>. Isotropie: Gleiche Diffusion in alle Richtungen in flüssigen, gasförmigen Medien, die FA liegt bei 0. Anisotropie: Gelenkte Diffusion im menschlichen Gewebe.

Die Orientierung kann durch farbcodierte FA-Karten entschlüsselt werden, in denen die Farbe jedes Voxels seine Hauptdiffusionsrichtung anzeigt. Die Karten zeigen eine Orientierung von links nach rechts standardmäßig durch eine rote, von hinten nach vorne als grüne und von unten nach oben durch eine blaue Farbkodierung an (Abbildung 5).<sup>64,70</sup>

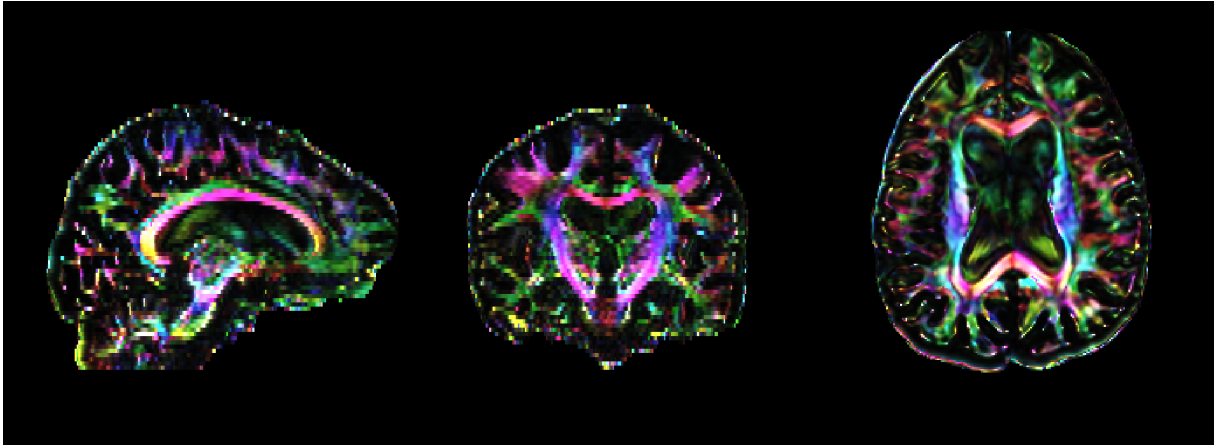


Abbildung 5: **Farbkodierte FA-Karte des menschlichen Gehirns.** Dargestellt in den Schnittebenen sagittal (links), koronar (mittig) und axial (rechts). Hauptdiffusionsrichtung von links nach rechts in rot, von hinten nach vorne in grün und von unten nach oben in blau dargestellt.

Das Diffusionstensormodell ist jedoch nicht immer angemessen. Erstens gilt das Modell „streng genommen nur für die freie Diffusion und ist daher nur eine Annäherung für den In-vivo-Fall“<sup>72</sup>. Darüber hinaus generieren die etablierten Standardalgorithmen „nur“ eine voxelweise Schätzung der Verteilung der Faserorientierung anhand von einem oder mehreren Tensoren pro Voxel und erfassen nur eine einzige dreidimensionale Orientierung entlang der nächstgelegenen Hauptrichtung der Tensoren<sup>63,64,70</sup>. Voxel mit unterschiedlicher Faserorientierung können so nicht umfassend charakterisiert werden<sup>69,72</sup>. Eine von Tournier et al. (2007) vorgestellte Methode zur Modellierung des Diffusionsverhaltens ist die eingeschränkte sphärische Dekonvolution (CSD: *constrained spherical deconvolution*). Dabei wird das DWI-Signal als Verteilung der Faserorientierung (FOD: *fibre orientation distribution*) ausgedrückt. Die FOD gibt Aufschluss über die Orientierung und Beiträge der Faserpopulationen zum beobachteten Diffusionsverhalten innerhalb eines Voxels. Auf Grund dessen ist mittels FOD die Identifizierung mehrerer Faserorientierungen innerhalb eines Voxels und eine zuverlässige Verfolgung von kreuzenden Faserregionen möglich<sup>72</sup>.

## 2.6. Artefakte in der DWI

Aufgrund der zugrundeliegenden Technik wird die DWI häufig durch Artefakte beeinträchtigt. Durch die längere Aufnahmezeit im Vergleich zu den klassischen MRT-Sequenzen wird die Entstehung von Subjektbewegungsartefakten durch die Bewegungen der Patient/-innen während des Scans begünstigt<sup>73</sup>. Als Hauptursache für Bildunschärfe in der DWI gelten jedoch räumliche und zeitliche Schwankungen des statischen Magnetfeldes ( $B_0$ ). Diese Schwankungen entstehen vorrangig durch Wirbelstrom-induzierte-Verzerrungen (EC-Artefacts: *eddy-current-artefacts*) und Suszeptibilitätsverzerrungen an der Luft-/Gewebeschnittstelle<sup>74</sup>.

Die Entstehung von EC-Artefakten lässt sich durch die Schaltung zusätzlicher Gradienten beim DWI, die das MRT-Signal für Diffusion sensibilisieren, begründen. Die schnell geschalteten Diffusionscodierungsgradienten führen zu einem sich schnell ändernden Magnetfeld, welches Wirbelströme induziert, die wiederum ein Magnetfeld induzieren. Es resultiert eine wirbelstrominduzierte Schwankung des Magnetfeldes, ein EC-Artefakt<sup>73</sup>.

Suszeptibilitätverzerrungen werden durch ein Off-Resonanzfeld verursacht, das durch Unterschiede in der Magnetisierbarkeit an der Luft-Gewebe-Grenzfläche induziert wird. Diese Resonanzeffekte können zu geometrischen Verzerrungen, Bildunschärfe und Fehlregistrierungen zwischen den DWIs führen<sup>74</sup>. Vor der Auswertung der DWI-Aufnahmen müssen die Aufnahmen von diesen Störfaktoren bereinigt werden.

## **2.7. Forschungsgrundlage der DWI in Bezug zur Trigeminalneuralgie**

Die DWI stellt eine vielversprechende Methode zur Darstellung und Auswertung von mikrostrukturellen Veränderungen bei Neuropathologien oder nach Behandlungen dar. Die Wasserdiffusion im Gewebe ist sehr empfindlich für Unterschiede in der mikrostrukturellen Architektur von Zellmembranen. Studien zeigen, dass DWI nicht nur zur Darstellung der weißen Substanz, sondern darüber hinaus auch zur Darstellung peripherer Nerven genutzt werden kann. Eine Korrelation der DWI-Parameter mit der Elektrophysiologie peripherer Nerven konnte in mehreren klinischen Studien nachgewiesen und die Gültigkeit bei der Charakterisierung von Nervenverletzungen bewiesen werden.<sup>75</sup>

Die FA wird durch Erhöhung des durchschnittlichen Abstands ebenfalls erhöht und durch geringere Abstände verringert. Dadurch können mikroskopische Gewebeeigenschaften der Architektur von Zellmembranen erkannt und pathologische Veränderungen der weißen Substanz, wie Demyelinisierung und axonale Schädigung, gemessen werden<sup>76</sup>. In der wissenschaftlichen Literatur etablierte sich der FA-Wert aus diesem Grund als der Standardparameter für die Beurteilung der sogenannten Integrität der weißen Substanz. Die parallele Anordnung von Faserbündeln der weißen Substanz scheint die Grundlage für die Diffusionsanisotropie zu sein, während Myelin das Ausmaß der Anisotropie zu modulieren scheint<sup>68</sup>. Es gibt eine robuste Datenlage, die zeigt, dass bei weniger myelinisierten Axonen eine geringere FA gemessen werden kann, dies gilt auch bei der Demyelinisierung durch krankheitsbedingte Prozesse<sup>77</sup>. Bezogen auf die klassische TGN kann die Abnahme des FA-Wertes auf einen Verlust axonaler Nervenfasern oder eine Demyelinisierung hinweisen. Insbesondere die FA ist sehr empfindlich gegenüber mikrostrukturellen Veränderungen, aber nicht sehr spezifisch für die Art der Veränderungen. Die FA ist ein Verhältnismaß der Diffusionsänderung der AD und RD. Verändern sich AD und RD proportional zueinander bleibt die FA unverändert, selbst wenn Anomalien in der Diffusion vorhanden sind.<sup>78,79</sup> Wissenschaftliche Arbeiten bringen die Diffusionsänderungen der Parameter MD, RD und AD



mit pathophysiologischen Mechanismen wie Demyelinisierung, Neuroinflammation und Ödemen in Verbindung<sup>69,80,81</sup>.

Nach Dysmyelinisierungs- und Demyelinisierungsprozessen scheint sich die RD zu erhöhen, ohne dass die AD signifikant beeinflusst wird<sup>69,82–85</sup>. Neue Studien legen nahe, dass das AD demnach als Parameter für die Darstellung axonaler Schäden und das RD als Parameter zur Darstellung der Integrität der Myelinscheide genutzt werden sollten<sup>80</sup>. Daher wird empfohlen, die Eigenwerte des Diffusionstensors und das RD und AD direkt zu untersuchen, um spezifischere Informationen über den Diffusionstensor zu liefern<sup>82,86</sup>. Einige Studien analysieren die mikrostrukturellen Veränderungen des TN bei TGN und berichten initial von einer signifikanten FA-Wert-Verringerung und AD-, MD- und RD-Steigerung an der REZ auf der betroffenen Seite<sup>21,78</sup>. In der Literatur wird die FA-Wert-Verringerung hauptsächlich auf eine Demyelinisierung ohne signifikante axonale Verletzung zurückgeführt, die einen wichtigen Faktor bei der TGN-Pathogenese darstellt. Nach erfolgreicher MVD wird in der Literatur von einem Anstieg des FA-Wertes und einem Abfall des MD-Wertes in der postoperativen Bildgebung als Zeichen der Regeneration<sup>22–24,26</sup> sowie von einem Abfall des RD- und AD-Wertes berichtet<sup>87</sup>. Eine zentrale Fragestellung in der aktuellen Literatur bleibt, inwiefern die atrophischen Veränderungen des TN bei TGN mittels DWI quantifiziert werden können und ob diese Veränderungen nach erfolgreicher MVD reversibel sind. Insbesondere für die MVD mit Einlage eines Muskel-Patch gibt es bisher weder in Bezug zu den Erfolgsraten und deren Einflussfaktoren noch in Bezug auf das Regenerationspotential des TN eine ausreichende Studienlage.

## 2.8. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Analyse der mikrostrukturellen Veränderungen des Nervs bei TGN und nach MVD. Darüber hinaus sollen die Wirksamkeit der MVD mit autologem Muskel-Patch und die demografischen und klinischen Merkmale, die mit einer Schmerzlinderung nach MVD bei TGN zusammenhängen, untersucht werden.

- I. Wie ist das postoperative klinische Ergebnis der MVD mit Einsatz eines autologen Muskel-Patch in Bezug auf die Veränderung der Schmerzintensität und Lebensqualität zu beurteilen?
- II. Welche Einflussfaktoren bedingen die postoperative Schmerzlinderung nach der MVD?
- III. Inwiefern ist die Mikrostruktur des Nervs bei TGN präoperativ verändert und welchen Einfluss hat diese Veränderung auf die Wirkung der MVD?
- IV. Existiert ein Regenerationspotential des Trigemini-nervs nach der MVD mit autologem Muskel-Patch?

Folgende Hypothesen sollen dabei auf Grundlage der oben beschriebenen Literatur getestet werden:

- I. Das klinische Ansprechen auf MVD mit Einsatz eines Muskel-Patch bewegt sich in einem Bereich, welcher unter Betrachtung großer Fallserien mit dem Einsatz von alloplastischem Material vergleichbar bzw. nicht deutlich schlechter ist. Eine direkte statistische Vergleichbarkeit liegt bei dieser explorativen Fragestellung nicht vor, da keine gematchte Vergleichsgruppe vorliegt.
- II. Die demographischen und klinischen Merkmale beeinflussen das Ansprechen auf die MVD. Geprüft werden explorativ die Faktoren Geschlecht, Alter, Betroffene Kopfseite, Betroffener Nervenast, Erkrankungsdauer und Erscheinungsbild der TGN mit Hilfe der logistischen Regression ( $p < 0,05$ ).
- III. Präoperativ werden sich vermutlich erhöhte MD-, AD- und RD-Werte sowie ein verringerter FA-Wert auf der betroffenen Seite im gepaarten Mittelwertvergleich zur nicht betroffenen Seite zeigen. Explorativ werden die initialen FA-Werte nach dem Ansprechen auf die MVD gruppiert und ein gepaarter Mittelwertvergleich ( $p < 0,05$ ) durchgeführt.
- IV. Es wird angenommen, dass sich ein jahrelang durch eine TGN irritierter Nerv nach erfolgreicher MVD zumindest partiell regenerieren kann und sich eine strukturelle Erholung mit einer signifikanten Verringerung des MD-, AD- und RD-Wertes und einer signifikanten Erhöhung des FA-Wertes im gepaarten Mittelwertvergleich ( $p < 0,05$ ) der Werte zum Zeitpunkt 3M im Vergleich zu präop einstellt.

### **3. Material und Methoden**

Um die zuvor genannten Hypothesen und Fragestellungen zu untersuchen, wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Im Verlauf der Studie wurden die klinischen Daten von 61 eingeschlossenen Patient/-innen erhoben, bei denen eine MVD nach Jannetta zur Therapie der TGN an der Uniklinik Köln durchgeführt wurde. Bei allen Studienteilnehmenden wurden zu den Zeitpunkten präoperativ (präop), nach sieben Tagen (postop), nach drei Monaten (3M) Fragebögen durchgeführt und MRT-Bilder im Rahmen der Routinediagnostik angefertigt. Die telefonische Langzeitnachverfolgung (Follow-up) der klinischen Daten fand im September und Oktober 2022 mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,72 \pm 2,06$  Jahren statt. Die Fragebögen dienten der Erfassung von demographischen und klinischen Daten zur Schmerzanamnese, Krankheitsverlauf, zur durchgeführten konservativen und chirurgischen Therapie sowie zur subjektiven Einschränkung durch die TGN. Im Anschluss wurde das klinische Ergebnis der MVD zu den verschiedenen Nachbeobachtungzeiträumen ausgewertet. Zur Quantifizierung des Ergebnisses der MVD dient der Schmerzintensitätsscore des Barrow Neurological Instituts (BNI-Score: *Barrow Neurological Institute-Pain Intensity Score*) und die Veränderung der subjektiven Einschränkung durch die TGN mittels des BPI-F. Ein BNI-Score zwischen I-III wird als gutes Ergebnis, ein BNI-Score zwischen IV-V als Rezidiv gewertet. Neben dem klinischen Ergebnis wurden die Einflussfaktoren auf das klinische Ansprechen nach drei Monaten und zum Follow-up Zeitpunkt analysiert. Die mikrostrukturellen Veränderungen bei TGN und nach der MVD wurden mittels DWI bestimmt und ausgewertet. Bisher gibt es zur Analyse der DWI-Bildgebung keinen in-vivo Goldstandard<sup>88</sup>, weshalb die Diffusionsparameter mittels einer kommerziellen DTI-basierten Software und mittels eines Open-Source-Programms, basierend auf der CSD, ermittelt wurden. Zur Untersuchung der Faserintegrität des TN wurden die Diffusionsparameter FA, MD, RD und AD mittels Modelfitting erhoben. Untersucht wurden die atrophischen Veränderungen des TN bei TGN und nach erfolgreicher MVD.

#### **3.1. Material**

##### **3.1.1. Ethische Grundsätze**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln untersucht und genehmigt (DRKS00009870). Die Studie wurde nach den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die eingeschlossenen Patient/-innen wurden über den Ablauf und die Zielsetzung der Studie und die dazugehörige Datenverarbeitung durch ärztliches Fachpersonal mit einem Gespräch und einem schriftlichen Aufklärungsbogen aufgeklärt. Von allen Teilnehmenden liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. Zum Schutz der personenbezogenen Daten wurden im Rahmen der Studie alle Daten pseudonymisiert, sodass eine Identitätszuordnung nur über eine der Studienleiterin vorliegende Identifikationsliste möglich ist. Sobald der Forschungszweck es

zulässt, werden die Daten der Identifikationsliste gelöscht und die erhobenen Daten somit vollständig anonymisiert. Die Studienteilnahme lief auf freiwilliger Basis und wurde nicht finanziell honoriert.

### **3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Bei den Studienteilnehmenden handelt es sich um Patient/-innen mit klassischer TGN, bei denen nach Ausreizen der konservativen Therapiemöglichkeiten die Indikation zur MVD gestellt wurde. Die Indikationsstellung für die Durchführung der MVD erfolgte in der Neurochirurgie der Uniklinik Köln restriktiv nach den Diagnosekriterien der IHS<sup>1</sup>. Die MVD wird nur bei Patient/-innen durchgeführt, bei denen ein Gefäßnervenkontakt im MRT sichtbar ist oder bei Patient/-innen, die eine eindeutige paroxysmale Schmerzsymptomatik zeigen und deren Schmerzen zumindest initial auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen. Bei symptomatischer TGN wird an der Uniklinik Köln keine MVD-Operation durchgeführt.

Die Studienteilnehmenden müssen als allgemeine Teilnahmebedingung für die Aufnahme in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

- TGN
- Klinische Indikation zur MVD und konsentiertere, konkret geplante Operation
- Volljährigkeit
- Volle Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit
- Geschäftsfähigkeit
- Unterschriebene Einverständnis- und Datenschutzerklärung nach Studienaufklärung durch einen Studienarzt
- Nicht-Zutreffen der Ausschlusskriterien

Absolute und relative Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation für die Durchführung eines MRT
- Bekannte Hirnstammläsion oder entzündliches Liquorsyndrom
- Akute oder dekompensierte psychiatrische Erkrankung
- Relevanter Alkoholkonsum (> 2 AE) binnen 24 Stunden zuvor
- Nicht-Zutreffen der Einschlusskriterien

## 3.2. Methoden

### 3.2.1. Klinische Datenakquisition

Zur Erhebung der klinischen Daten wurden präop, postop, zum Zeitpunkt 3M und zum Follow-up Zeitpunkt Fragebögen erhoben. Die Aufklärungsgespräche und die Erhebung des präop-Fragebogens fanden einen Tag präoperativ in Person statt. Um Missverständnisse zu vermeiden, wurden die Fragen einzeln von der Studienleitung vorgelesen, erläutert und abgefragt. Die weitere Nachverfolgung postop, 3M und zum Follow-up Zeitpunkt wurde telefonisch durchgeführt. Die Fragebögen dienten der Erfassung von demographischen und klinischen Daten zur Schmerzanamnese, zum Krankheitsverlauf sowie zur durchgeführten konservativen und chirurgischen Therapie. Darüber hinaus wurde der standardisierte BPI-F zur Quantifizierung der krankheitsbedingten Einschränkung vor und nach der MVD durchgeführt. Der präop- und der BPI-F Fragebogen sind im Abschnitt 7.5 als Anhang beigefügt.

### 3.2.2. Erhebung der bildgebenden Daten

Die MRT-Messungen wurden in der Uniklinik Köln mit einem 3T MRT-Scanner (INGENIA, Phillips, Amsterdam, Niederlande) angefertigt. Für die Radiofrequenz-Transmission wurde eine Birdcage-Spule (*birdcage coil*) und als Empfängerspule (*Receiver-Coil*) eine 32 Kanal-Spule genutzt. Die Diffusionsgradienten mit einem b-Wert von 800 mm<sup>2</sup>/s wurden in 32 Richtungen aufgenommen. Zusätzlich wurde eine b<sub>0</sub> ohne Diffusionsgradienten gescannt. In der folgenden Tabelle 3 sind die Parameter der für die Auswertung wichtigsten Sequenzen dargestellt.

Tabelle 3: **Parameter der MRT-Datenakquisition.** <sup>a</sup>TR: *Time of repetition*, <sup>b</sup>TE: *Echo time*, <sup>c</sup>FOV: *Field of view*

Parameter	DTI high iso	T1	T2TSE	T2Drive
Repetitionszeit (TR <sup>a</sup> ) (ms)	9625	9,5	3000	2000
Echozeit (TE <sup>b</sup> ) (ms)	70	4,8	80	200
Messfeld (FOV <sup>c</sup> ) (mm <sup>3</sup> )	224x241x140	250x230x165	256x204x160	150x150x38
Voxelgröße (mm <sup>3</sup> )	2x2x2	1x1x2	0,64x0,8x2	0,586x0,73x1
Matrix	112x118	252x230	400x252	256x160

### 3.2.3. DTI-basierte Datenverarbeitung

Zur Bildverarbeitung wurde das Programm BrainLab iPlan Cranial genutzt. Das kommerzielle DTI-basierte Softwareprogramm ist durch sein benutzerfreundliches Interface einfach zu bedienen und kann gut im Klinikalltag integriert und angewendet werden. Der Import der Diffusionsdaten in das Programm BrainLab iPlan Cranial beinhaltet die Konvertierung der Daten und die Berechnung zusätzlicher ADC- und FA-Karten. Zur Bereinigung der DWIs von Artefakten kann als Vorverarbeitungsschritt die Funktion *{eddy currents}* angewendet werden. Rauschartefakte außerhalb des Gehirns wurden basierend auf einer aus den B0-Bildern erhaltenen Maske gelöscht. Im Anschluss wurden alle generierten Bildsätze miteinander koregistriert und durch eine automatische starre Registrierung mit den anatomischen Bildern fusioniert. Als Referenzlevel wurden die T1- und die T2TSE-Sequenz genutzt. Im Anschluss wurden die Interessenregionen (ROI: *regions of interest*) eingezeichnet. Entsprechend der radiologischen Konvention stellt BrainLab die MRT-Sequenz gespiegelt dar, sodass sich rechts auf der rechten Seite und links auf der linken Seite befindet. Die ROIs wurden in der axialen Ansicht auf dem Referenzlevel markiert. Um die Größe der ROIs zu vereinheitlichen und eine Vergleichbarkeit sicherzustellen wurde die ROI-Größe auf 2,0 mm genormt. Als ROIs wurden die REZs des TN auf beiden Seiten markiert (Abbildung 6). Die Lage der ROIs wurde von Mitarbeitenden in der Arbeitsgruppe kontrolliert und die FA-Werte abgelesen und ausgewertet.

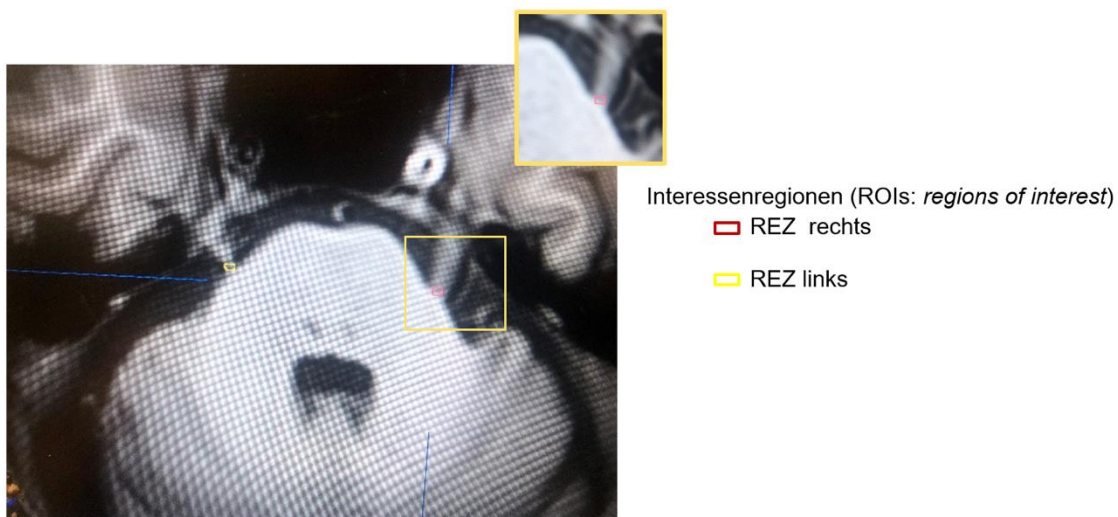


Abbildung 6: **Festlegung der ROIs mittels BrainLab IPlan.** Dargestellt ist die axiale T1-MRT-Schicht auf Höhe der Vierhügelplatte, mit bilateralem Austritt der TN. Visualisiert mittels BrainLab IPlan. Die ROIs im Bereich der REZ sind rot (rechts) bzw. gelb (links) hervorgehoben.

### 3.2.4. CSD-basierte Datenverarbeitung

Eine CSD-basierte Verarbeitungsmöglichkeit stellen MRtrix3 und die FMRIB Softwarebibliothek (FSL: *FMRIB Software Library*) dar<sup>88</sup>. Durch den Open-Source-Charakter sind eine kostenlose Nutzung und eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Software durch die Benutzer/innen möglich. MRtrix ist ein breitgefächertes Tool nach aktuellem Stand der Datenprozessierung. Die Vorverarbeitung mit FSL und MRtrix ist sehr zeitintensiv und benötigt eine intensive Einarbeitungsphase bzw. tiefgehendes Wissen über DWI-Datenprozessierung mittels Programmiersprache. Die Vorverarbeitung ermöglicht schlussendlich allerdings eine bessere Bereinigung der DWIs von Störfaktoren und somit eine bessere Bildqualität im Vergleich zu BrainLAB. Die Schritte der Datenprozessierung mittels FSL und MRtrix sind in Abbildung 7 dargestellt.

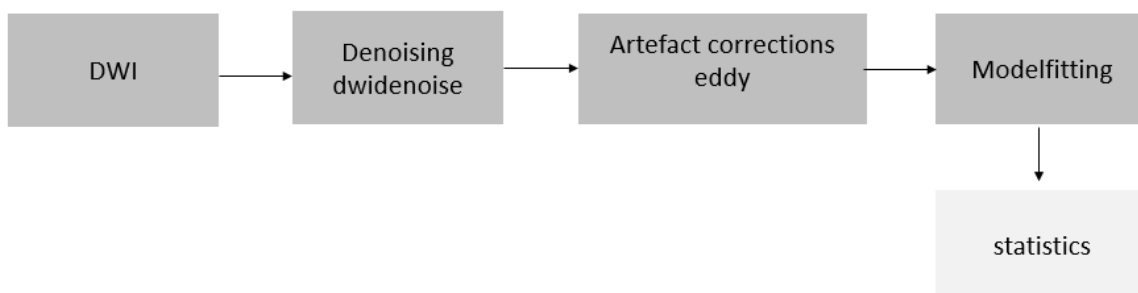


Abbildung 7: **Schematischer Ablauf der Datenprozessierung der MRT-Rohdaten.**

Nach aktuellem Stand der Datenprozessierung sollte im ersten Schritt eine Rauschreduzierung durchgeführt werden. Mit der MRtrix Funktion `{dwidenoise}` kann eine Rauschpegelschätzung und infolgedessen eine Rauschreduzierung implementiert werden.<sup>88</sup> In Folge von Bewegungen kann es nicht nur zu Bewegungsartefakten, sondern darüber hinaus zu Signalverlusten kommen, bei denen das Signal während der Diffusionscodierung verloren geht<sup>89</sup>. Um diese Störfaktoren zu korrigieren, kann die Funktion `{eddy}` in FSL genutzt werden. Im Anschluss an die Bildbereinigung können die ROIs festgelegt werden. Zur Festlegung der ROIs luden wir die prozessierte DWI-Sequenz in das Visualisierungstool von MRtrix, MRview, mit dem zugehörigen FOD. Anhand der Richtungsorientierung der Wassermoleküle konnten wir die Lage des TN in der axialen Ansicht bestimmen und markieren. Die REZ des TN wird beidseitig als ROI markiert. Zur Vereinheitlichung der ROI-Größe bestehen alle ROIs aus 4-5 Voxeln (Abbildung 8).

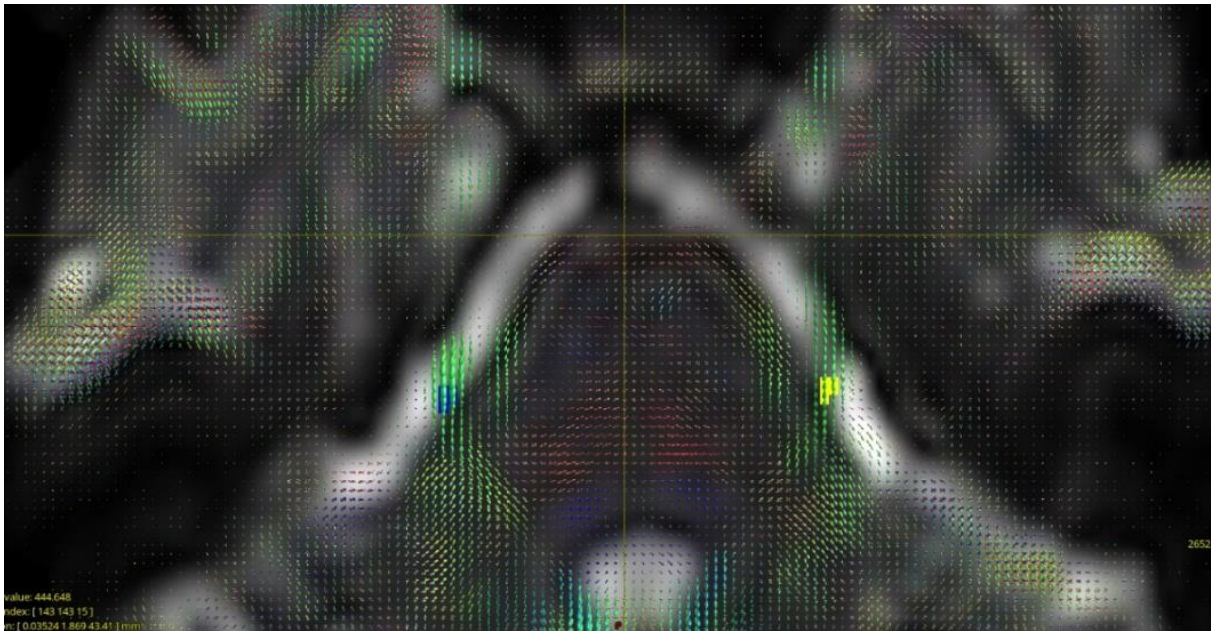


Abbildung 8: **Festlegung der ROIs mittels MRview.** Dargestellt ist eine axiale Schicht des b0 Bildes auf Höhe der Austritte der TN aus dem Hirnstamm, visualisiert im Programm MRview mit zugehörigem FOD. Die ROIs im Bereich der REZ sind gelb (rechts) bzw. blau (links) hervorgehoben.

Mittels der Funktion  $\{dwi2response\}$  wird die Antwortfunktion für die sphärische Entfaltung kalkuliert<sup>88</sup>, sodass im Anschluss mit der Funktion  $\{dwi2fod\}$  eine Schätzung der Faserorientierungsverteilung aus Diffusionsdaten unter Verwendung der sphärischen Dekonvolution durchgeführt werden kann<sup>72</sup>. Die ROIs werden aus MRview exportiert und die Parameter FA, RD, AD und MD im Anschluss mittels der MRtrix Funktionen  $\{Dwi2tensor\}$  und  $\{Tensor2metric\}$  generiert.



### 3.3. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme SPSS (Version 28.0.0.0) und Microsoft Excel 365 MSO (Version 2210) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt, sodass ein p-Wert von  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wird. Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. P-Werte größer als das Signifikanzniveau von 0,05 werden dabei als normalverteilt angesehen. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde ein klinischer sowie ein MRT-Datensatz erhoben (Abbildung 9).

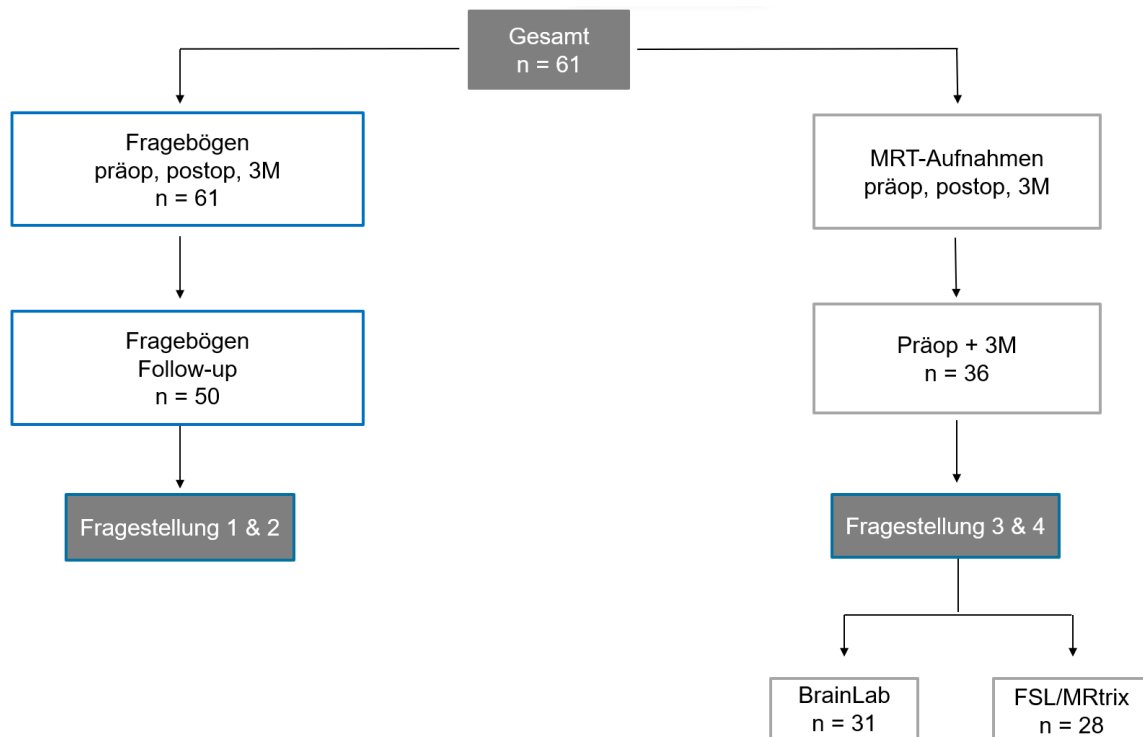


Abbildung 9: **Übersicht der erhobenen und einbezogenen Daten.** Links: Klinischer Datensatz zur Beantwortung der Fragestellungen 1 & 2, rechts: MRT-Datensatz zur Beantwortung der Fragestellungen 3 & 4.

#### 3.3.1. Klinischer Datensatz

Die präop, postop und 3M Fragebögen konnten bei der Gesamtkohorte (N = 61) erhoben und ausgewertet werden. Zusätzlich wurde eine Langzeitnachverfolgung 1-7 Jahre postoperativ mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,72 \pm 2,06$  Jahren durchgeführt. Bei der Nachverfolgung konnten zehn Patient/-innen nicht erreicht werden. Ein Patient war zum Zeitpunkt der Nachverfolgung bereits verstorben. In der Langzeitnachverfolgung Follow-up wurden die Daten von 50 Patient/-innen erhoben und ausgewertet.

### **3.3.2. MRT-Datensatz**

Bei vier Patient/-innen wurden die MRT-Sequenzen präoperativ nicht nach dem standardisierten Studienprotokoll gefahren und enthalten dementsprechend nicht die nötigen DWI-Sequenzen. Bei drei weiteren Patient/-innen wurden die präoperativen MRTs in einem anderen Haus gefahren oder durch ein CT ersetzt. Dementsprechend wurden von 61 Patient/-innen nur 54 präoperative MRTs erhoben.

Das 3M-MRT ist zur Analyse der mikrostrukturellen Veränderungen im Vergleich zum präoperativen MRT aussagekräftiger als das postoperative MRT. Die Notwendigkeit des 3M-MRTs ist jedoch aus medizinischer Sicht schwieriger zu rechtfertigen. Einige Patient/-innen entschieden sich gerade während der akuten Phase der Corona Pandemie 2020 gegen die MRT-Untersuchung nach drei Monaten. Darüber hinaus wurde bei neun Patient/-innen das 3M-MRT nicht nach Studienprotokoll und damit ohne DTI-Sequenz gefahren. Von 61 Patient/-innen wurden aus diesen Gründen 36 3M-MRTs erhoben.

Das DWI ist ein sehr sensitives Bildgebungsverfahren, welches sehr anfällig für mögliche Störfaktoren ist (Abschnitt 2.6). Die MRT-Daten ließen eine exakte Festlegung der ROIs in manchen Fällen aufgrund von Störfaktoren nicht zu und mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Mit der Verarbeitungssoftware BrainLAB IPlan Cranial konnten 31 Patient/-innen und mit der CSD-basierten Datenverarbeitung mittels FSL und MRTrix konnten 28 Patient/-innen in die Studie einbezogen werden.

### 3.3.3. Klassifizierung des Behandlungsergebnisses

Der BNI-Score wird in Vergleichsstudien zur Klassifizierung von Schmerzen im Bereich des TN verwendet. Zur Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse mit Erfolgsraten in der Literatur wird in dieser Arbeit ebenfalls der BNI-Score verwendet.<sup>14,90,91</sup> Zur Analyse des Behandlungsergebnisses wurde der BNI-Score in die Variablen erfolgreich und Rezidiv dichotomisiert. Bei einem postoperativen BNI-Score zwischen I-III gilt die MVD als erfolgreich. Ein BNI-Score von IV-V sowie definitionsgemäß wiederkehrende Schmerzattacken und/oder die Notwendigkeit der Reoperation oder einer erhöhten Medikation stellt definitionsgemäß ein Rezidiv dar (Tabelle 4). Der dichotomisierte BNI-Score wurde für die Zeitpunkte 3M und Follow-up bestimmt. Als schmerzfrei gelten nur Patient/-innen mit einem BNI-Score von I.

Tabelle 4: **BNI-Score.** Dichotomisiert in die Variablen erfolgreich (I-III) und Rezidiv (IV-V).

<b>Erfolgreich</b>	I	keine Schmerzen, keine Medikamente
	II	gelegentliche Schmerzen, keine Medikamente
	III	moderate Schmerzen, angemessen medikamentös kontrolliert
<b>Rezidiv</b>	IV	moderate Schmerzen, medikamentös nicht ausreichend kontrolliert
	V	starke Schmerzen oder keine Schmerzlinderung

### **3.3.4. I: Klinisches Behandlungsergebnis der MVD**

Das klinische Behandlungsergebnis der MVD wurde anhand der postoperativen Schmerzintensität an den drei Nachbeobachtungszeitpunkten im Vergleich zur präoperativen Schmerzintensität mittels des BNI-Scores dargestellt. Zur Analyse der Erfolgs- und Rezidivraten wurde der dichotomisierte BNI-Score verwendet.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der MVD wurden ausführlich beschrieben und für die Zeitpunkte 3M und Follow-up dargestellt. Die Sterblichkeitsraten sowie die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen wurden für 3M und den Follow-up Zeitpunkt in absoluten und relativen Zahlen in Bezug auf die Grundgesamtheit (N = 61) angegeben.

Zur Darstellung der Einschränkungen der Lebensqualität und Schmerzintensität vor und nach der MVD wurde der BPI-F genutzt und ausgewertet. Zur Auswertung des BPI-F wurden Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] der Kohorte für jedes Cluster für die Zeitpunkte präop, postop, 3M, Follow-up berechnet und grafisch dargestellt. Anschließend wurden die einzelnen Items jedes Clusters und die entsprechenden Gruppenunterschiede einzeln herausgestellt. Zum Vergleich der zentralen Tendenzen der nicht parametrischen Daten wurde der asymptotische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Die multiplen Vergleiche wurden mittels Bonferroni FDR-Korrektur korrigiert.

### **3.3.5. II: Einflussfaktoren auf das Ergebnis der MVD**

Der Einfluss der klinischen Faktoren auf das Ergebnis der MVD nach 3M und im Follow-up wurde untersucht. Folgende Einflussfaktoren wurden basierend auf der aktuellen Literatur untersucht: Geschlecht, Alter, Alter (<60 /  $\geq$  60 Jahre), betroffene Kopfseite (rechts / links), betroffener Trigeminasast (T1 u./o. T2 / T3 u./o. T3+), Betroffenheit der Nervenäste (isoliert / mehrere), Erkrankungsdauer (< 8 /  $\geq$  8 Jahre) und Erscheinungsbild der TGN Burchiel-Typ-1 / Burchiel-Typ-2. Die Cut-off-Werte Alter von sechzig Jahren und eine Erkrankungsdauer von acht Jahren werden in aktuellen Studien als unabhängige Prädiktoren angegeben und wurden in der folgenden Analyse als Einflussfaktoren untersucht<sup>13,15,16,18,92</sup>. Zur Analyse der Einflussfaktoren auf den BNI-Score nach 3M und im Follow-Up wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Mit dem Modell untersuchten wir, wie sich die oben genannten Einflussfaktoren auf die abhängige Variable, den dichotomisierten BNI-Score, auswirken. Als Methode für den Einschluss von Variablen wurde „Einschluss“ genutzt. Mit einem zeitlichen Abstand von der Operation bis zum Rezidivzeitpunkt wurde darüber hinaus eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Die Zeitvariable wurde in Monaten bis zum Wiederauftreten der Schmerzen angegeben. Bei den Patient/-innen, bei denen bis zum Ende der Nachverfolgung eine Schmerzfreiheit vorlag, wurde als Zeitvariable der Zeitpunkt der letzten Nachverfolgung angegeben.

### **3.3.6. III: Veränderung der Mikrostruktur bei Trigeminalneuralgie**

Die Generierung der Diffusionsparameter erfolgte mittels DTI- und CSD-basierter Datenverarbeitung. Mit dem DTI-basierten Softwareprogramm wurde der FA-Wert bestimmt. Mit Hilfe des CSD-basierten OpenSource-Programms wurden die Diffusionsparameter FA, AD, RD und MD bestimmt. Zur statistischen Analyse wurden die präoperativen MRT-Aufnahmen genutzt und die von der TGN betroffene Seite wurde, mit der nicht betroffenen Seite verglichen. Zur Auswertung der normalverteilten Daten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Um eine Aussage über den Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen auf die MVD und der Faserintegritätsveränderung bei TGN anhand des FA-Wertes zu treffen, wurden die präoperativen FA-Werte mittels des dichotomisierten BNI-Score zum Zeitpunkt 3M und zum Follow-up Zeitpunkt kategorisiert und mit Hilfe des Student-t-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

### **3.3.7. IV: Regenerationspotential des Trigeminalnervs nach der MVD**

Zur Auswertung des Regenerationspotentials nach erfolgreicher MVD wurden nur die Patient/-innen, die nach Dichotomisierung des BNI-Scores zum Zeitpunkt 3M der Variable erfolgreich zuzuordnen waren, einbezogen. Verglichen wurden die Diffusionsparameter der präoperativen MRT-Aufnahmen und der Aufnahmen zum Zeitpunkt 3M. Zur Analyse des Regenerationspotentials wurden die mit DTI- sowie CSD-basierter Datenverarbeitung generierten Diffusionsparameter ausgewertet. Zur Analyse der Daten wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Kohorte

Insgesamt konnten die Daten von 61 Patient/-innen (24 Männer, 37 Frauen) in die Studie einbezogen werden. Die Charakteristika der Kohorte sind detailliert in folgender Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: **Patient/-innen Charakteristika.** Quantitative Daten der Gesamtkohorte (N = 61) werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. *Median [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]* dargestellt. Qualitative Daten werden als Anzahl (Häufigkeit) angegeben. <sup>1</sup> entspricht episodischem Schmerz; <sup>2</sup> entspricht Dauerschmerz (Tabelle 2 im Abschnitt 2.1).

Charakteristika		Anzahl (Häufigkeit) / <i>Median [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]</i>
Alter [Jahre]		63 [55; 72]
Geschlecht	männlich	24 (39,3 %)
	weiblich	37 (60,7 %)
Betroffene Seite	rechts	40 (65,6 %)
	links	21 (34,4 %)
	beidseitig	0 (0 %)
Betroffener Ast	T1	1 (1,6 %)
	T2	16 (26,2 %)
	T3	14 (23,0 %)
	T 1 + 2	5 (8,2 %)
	T 2 + 3	19 (31,1 %)
	Alle Äste	6 (9,8 %)
Erkrankungsdauer [Jahre]		5 [2,75; 10]
Erscheinungsbild der TGN	Burchiel-Typ-1 <sup>1</sup>	53 (86,9 %)
	Burchiel-Typ-2 <sup>2</sup>	8 (13,1 %)

Die TGN zeigte sich vorrangig auf der rechten Seite im Vergleich zur linken Seite (65,6 % versus 34,4 %). Keine/r der Patient/-innen litt an einer beidseitigen TGN. Die TGN kann isoliert an einem Ast, an zwei Ästen in Kombination T1 + T2 oder T2 + T3 oder an allen Ästen gleichzeitig auftreten. Die Kombination T1 + T3 kommt bei der TGN im Allgemeinen nicht vor. Die Summe aus der isolierten Betroffenheit von T2 und der Betroffenheit in Kombination mit anderen Ästen (T1 + T2, T2 + T3, alle Äste betroffen) zeigte, dass T2 mit einer Häufigkeit von insgesamt 75,3% sehr häufig betroffen ist. Der T3 war mit 63,9 % am zweithäufigsten und T1 mit 19,6 % am seltensten mitbetroffen. Isoliert kam der T1 sogar nur in 1,6 % der Fälle vor. Bei 50,8 % der Patient/-innen war nur ein Ast, bei 39,3 % waren zwei Äste und bei 9,8 % der Patient/-innen waren sogar alle drei Trigeminusäste betroffen. Bei 16 % der Patient/-innen konnten wir eine Taubheit im Gesichtsbereich feststellen. Gab der/die Patient/in ein Taubheitsgefühl im Gesichtsbereich an, zeigte sich dieses zu 90 % am von der TGN betroffenen Nervenast.

#### 4.1.1. Triggerfaktoren

Die Dauer der TGN-Attacken variierte je nach Patient/-in zwischen einer Sekunde und mehreren Stunden. Die Dauer der Attacken unterlag einer starken interindividuellen und einer geringeren intraindividuellen Variabilität. Im Median erfuhren die Patient/-innen 37 [4,88; 30] Attacken pro Tag. 65 % der befragten Patient/-innen gaben an, dass die Schmerzattacken sowohl ausgelöst als auch spontan auftraten. Bei 27 % der 61 Patient/-innen waren die schmerzhaften Attacken immer ausgelöst und bei 8 % immer spontan. Die auslösenden und lindernden Faktoren sind nach Häufigkeit des Vorkommens in Abbildung 10 dargestellt.

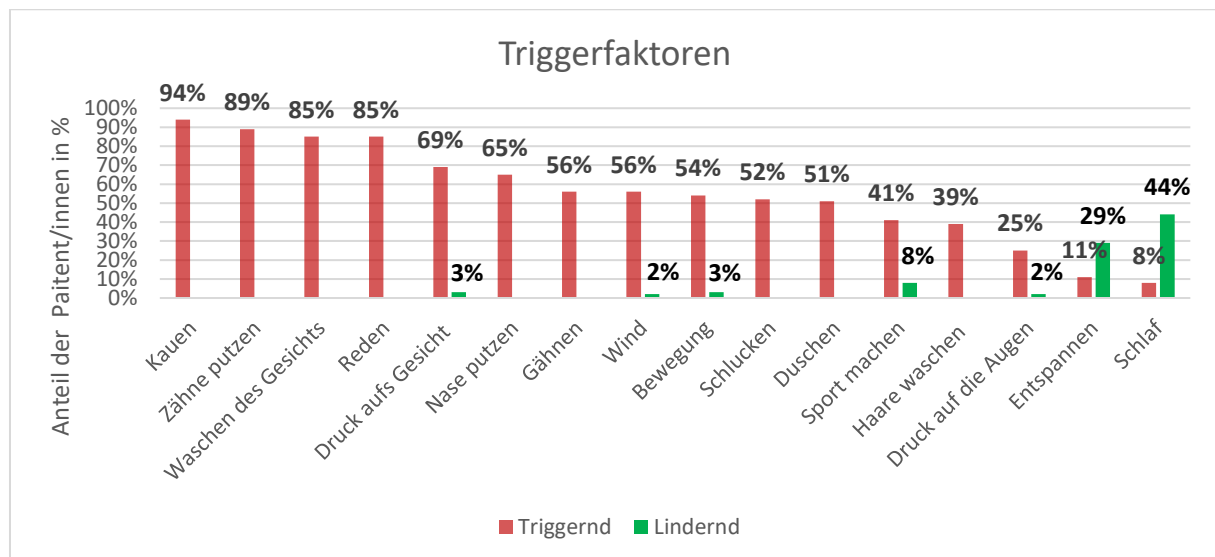


Abbildung 10: **Prozentuales Vorkommen von auslösenden und lindernden Triggerfaktoren.** Angegeben in Anteil der Patient/-innen (an der Gesamtkohorte von N = 61) in %, auslösende Faktoren in rot und lindernde Faktoren in grün dargestellt.

Die folgende Abbildung 11 stellt die Hauptausprägungen der einzelnen Triggerfaktoren sortiert nach den betroffenen Nervenästen dar. In den Fällen, bei denen ein Faktor von manchen Patient/-innen als lindernd, von anderen als neutral oder triggernd eingestuft wurde, wurde lediglich die überwiegende Ausprägungsrichtung für diese Darstellung berücksichtigt. Die ausführliche Darstellung der einzelnen Faktoren ist im Abbildungsanhang 7.3 in der Abbildung 19 dargestellt.

	Gesamt	T1 u./o T2 (N=22)	T3 (N=14)	T3+ (N=25)
Kauen	94%	95%	86%	96%
Zähne putzen	89%	91%	86%	88%
Waschen des Gesichts	85%	91%	71%	88%
Reden	85%	82%	93%	88%
Druck aufs Gesicht	69%	73%	64%	68%
Nase putzen	65%	68%	50%	68%
Gähnen	56%	50%	50%	64%
Wind	56%	59%	29%	72%
Bewegung	54%	55%	43%	60%
Schlucken	52%	36%	64%	60%
Duschen	51%	55%	43%	52%
Sport machen	41%	32%	29%	56%
Haare waschen	39%	23%	36%	56%
Druck auf die Augen	25%	23%	14%	32%
Entspannen	29%	45%	21%	40%
Schlaf	44%	55%	14%	48%

Abbildung 11: **Auslösende und lindernde Faktoren sortiert nach dem betroffenen Nervenast.** Angegeben in Anteil der Patient/-innen (an der Gesamtkohorte von N = 61) in %, auslösende Faktoren sind in Rotabstufungen, lindernde Faktoren in Grünabstufungen dargestellt. Einteilung: T1 u./o T2 (T1 oder T2 jeweils isoliert oder T1 und T2 in Kombination betroffen), T3 (T3 isoliert betroffen) und T3+ (T3 in Kombination mit anderen Ästen) betroffen.



## 4.2. I: Klinisches Behandlungsergebnis der MVD

### 4.2.1. Erfolgsrate der MVD – BNI-Score

Die folgende Abbildung 12 zeigt die Erfolgsrate der MVD gemessen am BNI-Score im zeitlichen Vergleich postop, 3M und Follow-up mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,72 \pm 2,06$  Jahren. Die Begriffe „erfolgreich“, „Rezidiv“ und „schmerzfrei“ werden im Abschnitt 3.3.2. erläutert. Vor der Operation zeigten alle Patient/-innen sehr starke Schmerzen bzw. keine Schmerzlinderung und waren dem BNI-Score V zuzuordnen. Eine Woche postoperativ lag der Anteil der schmerzfreien Patient/-innen bei 79 %. Insgesamt zeigten 98 % der Patient/-innen ein erfolgreiches Ergebnis mit gelegentlichen bzw. ohne Schmerzen. 3M postoperativ waren 72 % der Patient/-innen schmerzfrei und 86 % zeigten ein erfolgreiches Ergebnis. Bei der Follow-up-Untersuchung waren 72 % der Patient/-innen weiterhin schmerzfrei und 82 % der Patient/-innen zeigten ein erfolgreiches Ergebnis. 18 % der Patient/-innen (N = 9) zeigten im Follow-up ein Rezidiv. Bei zwei Drittel der Rezidivpatient/-innen wurde eine Rezidivoperation durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die MVD wiederholt, bei den fünf anderen Patient/-innen wurde eine Thermokoagulation durchgeführt. Bei zwei Patient/-innen zeigte sich die Thermokoagulation mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren als erfolgreich, die anderen drei Patient/-innen zeigten ein Rezidiv.

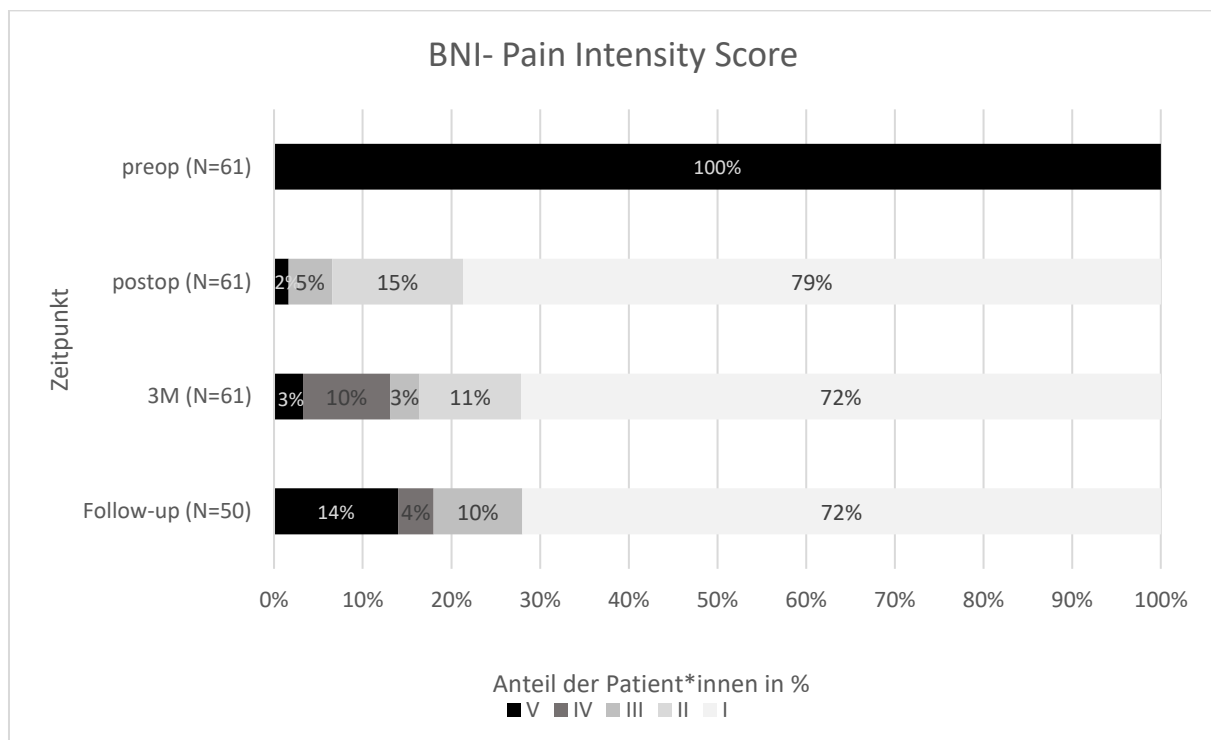


Abbildung 12: **Erfolgsrate der MVD gemessen am BNI-Score.** Dargestellt ist der Anteil der Patient/-innen in %, die dem jeweiligen BNI-Score zu den Zeitpunkten präop, postop, 3M (N = 61) und Follow-up (N = 50) zuzuordnen sind. Zur Definition des BNI-Scores Tabelle 4, Abschnitt 3.3.3.

#### 4.2.2. Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Sterblichkeitsrate der MVD lag im gesamten Nachverfolgungszeitraum bei 0 %. 44,3 % der Patient/-innen berichteten postop von Wundschmerz, Schwindel, Kopfschmerzen oder Missempfindungen der Kopf- und Gesichtshaut. Bei 16,4 % der Patient/-innen zeigten sich postop ein Paukenerguss und damit eingehende Höreinschränkungen. Der Paukenerguss und die Höreinschränkung erholten sich bis zur 3M Nachkontrolle bei 9 von 10 Patient/-innen. 8,2 % der Patient/-innen berichteten postop von Doppelbildern. Zum Follow-up Zeitpunkt hatten sich diese Seheinschränkung bei allen Patient/-innen vollständig erholt. Bei 6,6 % der Patient/-innen wurde postop ein Liquorrhoe bzw. eine Liquorfistel festgestellt. Bis zur 3M Nachkontrolle bildete sich das Liquorrhoe bei allen Patient/-innen zurück bzw. wurde in einem zweiten Eingriff plastisch gedeckt. Eine Patientin berichtete postop von einer Einschränkung der Mundöffnung ausgelöst durch eine Stimmlippenreizung. Die Einschränkung der Mundöffnung konnte mittels logopädischer Behandlung vollständig behoben werden. Die Hauptnebenwirkungen der MVD zum Zeitpunkt 3M und im Follow-up sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Unerwünschte Nebenwirkungen der MVD zu den Zeitpunkten 3M und Follow-up.** Dargestellt sind die unerwünschten Nebenwirkungen zu den Zeitpunkten 3M und Follow-up. Postop Nebenwirkungen, die zu den Zeitpunkten nicht mehr vorhanden sind (postoperative Schwerhörigkeit 16,4 %, Liquorfistel 6,6 %, Stimmlippenreizung 1,6 %) sind nicht dargestellt.

<b>Gesamt</b>	<b>3M (N = 61)</b>	<b>Follow-up (N = 50)</b>
Unerwünschte Nebenwirkungen	17 (27,9 %)	10 (20 %)
Missempfindungen der Haut/ Taubheitsgefühl	7 (11,5 %)	3 (6 %)
Narbenschmerz /Kopfschmerzen	6 (9,8 %)	3 (6 %)
Gleichgewichtsstörungen	2 (3,3 %)	3 (6 %)
Doppelbilder	1 (1,6 %)	0 (0 %)
Höreinschränkung	1 (1,6 %)	1 (2 %)

### 4.2.3. Veränderung der Lebensqualität und Schmerzintensität

Die Daten der BPI-F wiesen keine Normalverteilung auf. Der Vergleich der zentralen Tendenzen mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests zeigte, dass statistisch ein signifikanter Unterschied in dem subjektiven Empfinden der Schmerzintensität und der Einschränkung der Lebensqualität der Patient/-innen präoperativ im Vergleich zu den Zeitpunkten postop, 3M und Follow-up besteht. Aufgrund der sehr nah beieinander liegenden Quartile ist eine grafische Darstellung des Medians und des Interquartilabstands [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] in Form eines Boxplots wenig aussagekräftig. Als Ergänzung zur tabellarischen Darstellung der nicht parametrischen Daten in der Übersichtstabelle 7 stellten wir diese, aufgrund der nah beieinander liegenden Mittel- und Medianwerte, anhand des Mittelwertes mit doppelter Standardabweichung dar (Abbildung 13). Die darauffolgende Abbildung 14 stellt die Veränderung der einzelnen Items im gleichen Format farblich sortiert nach Clustern dar. Eine Übersicht der prozentualen Veränderung 3M im Vergleich zu präop kann der Tabelle 12, Tabellenanhang 7.4, entnommen werden.

Tabelle 7: **Veränderung der reaktiven und sensorischen Dimensionen Übersicht.** Quantitative nicht parametrisch verteilte Daten werden als Median [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] dargestellt, asymptotischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: <sup>1</sup> Vergleich präop und postop, <sup>2</sup> Vergleich präop und 3M, <sup>3</sup> Vergleich präop und Follow-up.

	Präop (N = 61)	Postop (N = 61)	3M (N = 61)	Follow-up (N = 50)	p-Wert
Sensorisch	6,3 [5; 7,3]	0 [0; 0,9]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	<sup>1,2,3</sup> <0,001
Gesichtsspezifisch	5,4 [3,9; 7,4]	0 [0; 0]	0 [0; 0,2]	0 [0; 0,3]	<sup>1,2,3</sup> <0,001
Affektiv	5,0 [2,7; 7]	0 [0; 0,3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> <0,001
Allgemein aktiv	3,5 [2; 5,1]	0 [0; 1,6]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> <0,001

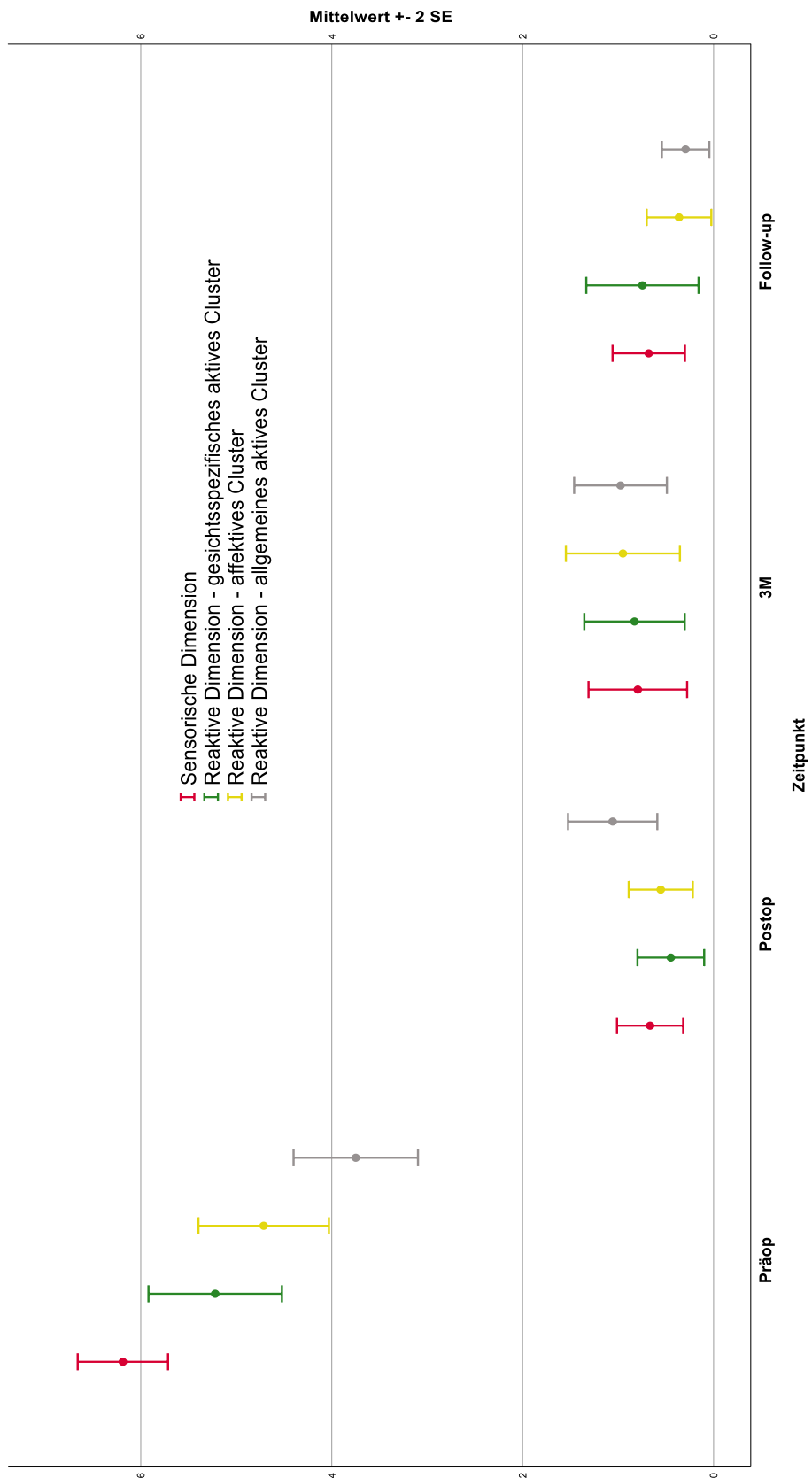


Abbildung 13: **BPI-F Übersicht.** Mittelwerte  $\pm$  doppelte Standardabweichung (2SE) der Dimensionen im zeitlichen Verlauf, rot: sensorische Dimension; grün: Gesichtsspezifisches Aktivitätscluster; gelb: affektives Cluster; grau: allgemeines Aktivitätscluster, N = 61.

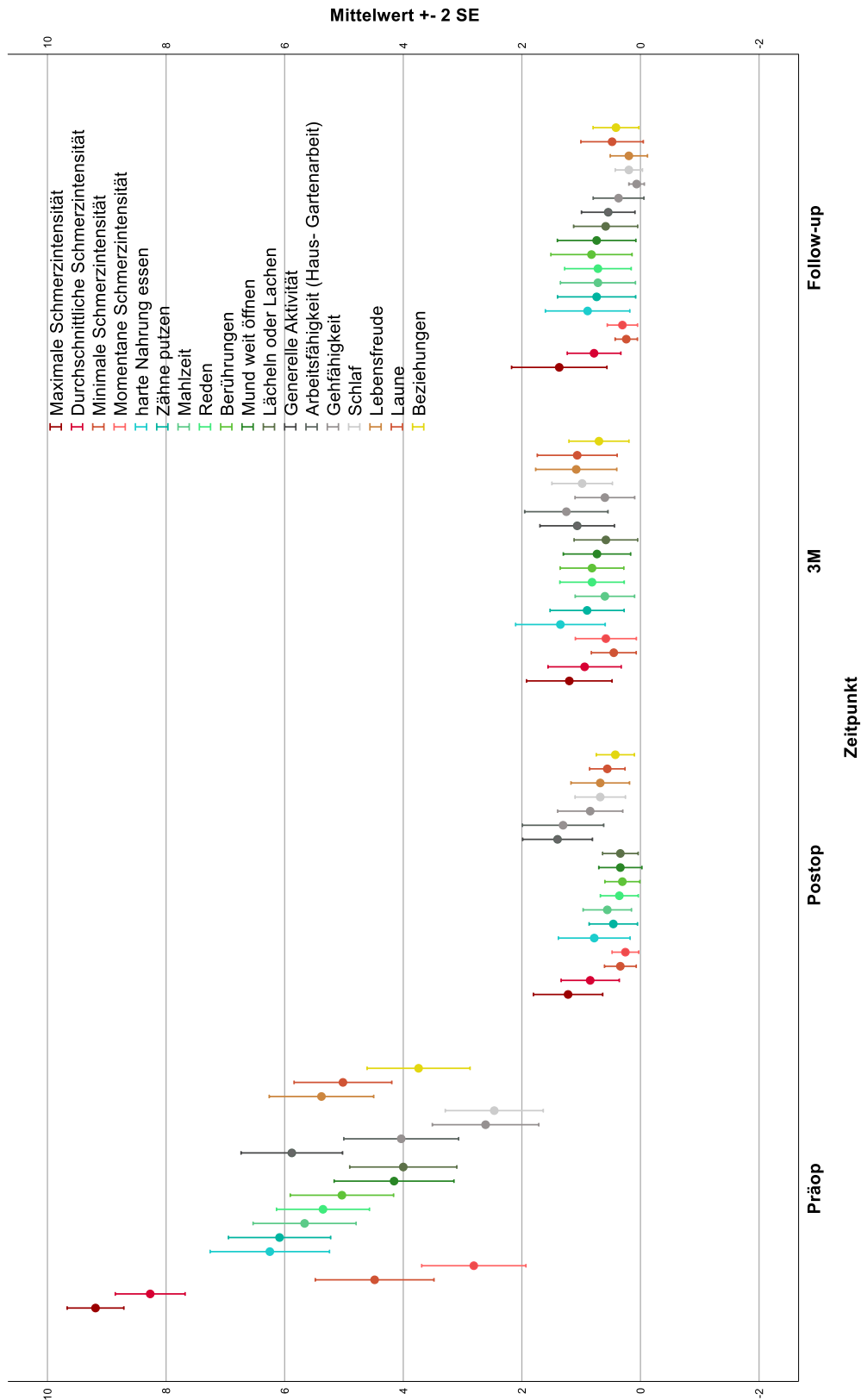


Abbildung 14: **BPI-F im Detail**. Mittelwerte  $\pm$  doppelter Standardabweichung (2SE) im zeitlichen Verlauf, rot: sensorische Dimension; grün / türkis: gesichtsspezifisches Aktivitätscluster; grau: allgemeines Aktivitätscluster; gelb / orange: affektives Cluster, N = 61.

Die folgende Tabelle 8 stellt die Veränderung der einzelnen Items sortiert nach Clustern dar. Die Werte der einzelnen Items präop unterscheiden sich in allen Items signifikant von den Einschränkungswerten bzw. der Stärke der Schmerzintensität nach der MVD an den Zeitpunkten postop, 3M, sowie im Follow-up. Die sensorische Dimension zeigte präoperativ die höchsten Einschränkungswerte, vor allem in den Items durchschnittliche und maximale Schmerzstärke. Darauf folgte mit ebenfalls hohen Einschränkungswerten das aktive gesichtsspezifische Cluster. Harte Nahrung essen, Zähne putzen und eine Mahlzeit essen waren dabei präoperativ besonders stark eingeschränkt. Das affektive Cluster war ebenfalls gerade in dem Item Lebensfreude stark betroffen. Die Auswertung des allgemeinen aktiven Clusters zeigte hohe Einschränkungswerte der generellen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, aber sehr geringe Einschränkungen im Bereich Schlaf und Gehfähigkeit.

Tabelle 8: **Veränderung der reaktiven und sensorischen Dimensionen im Detail.** Präop (N = 61) / postop (N = 61) / 3M (N = 61) / Follow-up (N = 50), Median [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>], asymptotischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: <sup>1</sup>Vergleich präop und postop, <sup>2</sup>Vergleich präop und 3M, <sup>3</sup>Vergleich präop und Follow-up. p-Werte FDR-korrigiert.

	Präop	Postop	3M	Follow-up	p-Wert
<b>Sensorisch</b>					
Schlimmste	10 [9; 10]	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Geringste	4 [0; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Durchschnittlich	9 [7; 10]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 2]	<sup>1,2</sup> 0,001 <sup>3</sup> 0,004
Aktuell	0 [0; 6,3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
<b>Allgemein</b>					
Generelle Aktivität	7 [4; 8]	0 [0; 2,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Gefähigkeit	0 [0; 5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Arbeitsfähigkeit	5 [0; 7]	0 [0; 2]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Schlaf	0 [0; 4,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	<sup>1,3</sup> 0,001 <sup>2</sup> 0,002
<b>Gesichtsspezifisch</b>					
Mahlzeit essen	6,5 [3,3; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Gesicht berühren	5 [3; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Zähne putzen	7 [4; 8,8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Lächeln/ Lachen	4,5 [0; 7]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Reden	6 [4; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Mund weit öffnen	4 [0; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Harte Nahrung	7,5 [4; 10]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
<b>Affektiv</b>					
Lebensfreude	6 [3; 8]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Laune	5 [2; 8]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001
Beziehungen	4 [0; 7]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<sup>1,2,3</sup> 0,001

### **4.3. II: Einflussfaktoren auf das Ergebnis der MVD**

Die Einflussfaktoren auf ein erfolgreiches Ergebnis der MVD wurden in Bezug auf das Kurzzeitergebnis nach 3M und auf das Langzeitergebnis Follow-up bestimmt. Die untersuchten Einflussfaktoren wiesen keine Normalverteilung auf.

#### **4.3.1. Einflussfaktoren auf das Kurzzeitergebnis (3M)**

Eine logistische Regression wurde berechnet, um zu überprüfen, inwieweit die Faktoren Geschlecht, Alter (<60 / ≥ 60 Jahre), Betroffene Kopfseite (rechts / links), Betroffener Nervenast (T1 u./o. T2 / T3 u./o. T3+), Betroffenheit der Nervenäste (isoliert / mehrere), Erkrankungsdauer (< 8 / ≥ 8 Jahre) und Erscheinungsbild der TGN (Burchiel-Typ-1/ Burchiel-Typ-2) das Ergebnis der MVD beeinflussen.

Das Regressionsmodell zeigte sich statistisch signifikant, Chi-Quadrat (8) = 26,219,  $p < 0,001$ ,  $N = 61$ , mit einer sehr guten Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = 0,647$ . Insgesamt wurden 91,8 % der Personen durch das Modell entsprechend ihrer tatsächlichen Antwort auf die MVD klassifiziert. Von den Personen, die erfolgreich auf die MVD ansprechen, wurden 52 von insgesamt 53 richtig vorhergesagt. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert (PPW) von 98,1 %. Von denjenigen Rezidiv-Patient/-innen wurden 4 von insgesamt 8 korrekt vorhergesagt. Dies entspricht einem negativen prädiktiven Wert (NPW) von 50,0 %.

Von den sieben Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, waren die Variablen Alter < / ≥ 60 Jahre ( $p = 0,012$ ) und die betroffene Kopfseite ( $p = 0,049$ ) signifikant. Die Analyse der isolierten bzw. mehrfachen Betroffenheit von Nervenästen ( $p = 0,089$ ) zeigte einen statistischen Trend hin zu einer besseren Wirkung der MVD bei isolierter Betroffenheit eines TN-Astes. Die Variablen Geschlecht ( $p = 0,641$ ), Erkrankungsdauer < / ≥ 8 Jahre ( $p = 0,170$ ), Betroffene Äste ( $p = 0,170$ ) und Erscheinungsbild ( $p = 0,535$ ) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells. Der Ausgangszustand in Form der präoperativen Schmerzintensität ( $p = 0,932$ ) hat ebenfalls keinen Einfluss auf das Modell. Die Ergebnisse der logistischen Regression können Tabelle 9 entnommen werden. Eine Übersicht über die quantitativen bzw. qualitativen Daten liefert die darauffolgende Tabelle 10.



Tabelle 9: **Ergebnisse der logistischen Regression Wirkung MVD nach 3M und potenziellen Einflussfaktoren.** <sup>1</sup>Burchiel-Typ-1 (episodischer Schmerz) und <sup>2</sup>Burchiel-Typ-2 (Dauerschmerz) (Tabelle 2 im Abschnitt 2.1). \*95 % des Konfidenzintervall für Odds Ratio. Bei den kategorialen Variablen wurde die erste Kategorie als eins und die zweite als 0 kodiert.

	B	SE	Wald	P	Odds Ratio	Unterer Wert*	Oberer Wert*
Ausgangszustand	0,028	0,328	0,007	0,932	1,028	0,541	1,954
Alter	-5,786	2,314	6,251	,012	,003	,000	,287
< 60 Jahre							
≥ 60 Jahre							
Geschlecht	-,724	1,553	,217	,641	,485	,023	10,184
Männlich							
Weiblich							
Erkrankungsdauer	2,512	1,819	1,906	,167	12,325	,348	435,998
< 8 Jahre							
≥ 8 Jahre							
Betroffene Kopfseite	4,097	2,077	3,890	,049	60,130	1,026	3524,334
Rechts							
Links							
Betroffene Äste	2,250	1,639	1,885	,170	9,484	,382	235,419
T1 u./o. T2							
T3 u./o. T3+							
Erscheinungsbild	1,245	2,009	,384	,535	3,473	,068	178,077
Burchiel-Typ-1							
Burchiel-Typ-2							
Äste	3,147	1,850	2,892	,089	23,256	,619	873,753
Isoliert							
mehrere							
Konstante	-6,837	4,064	2,830	,093	,001		

Tabelle 10: **Zusammenhang zwischen der Wirkung der MVD nach 3M und den potenziellen Einflussfaktoren.** Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median [Q25; Q75] und qualitative als Anzahl (Häufigkeit).  
<sup>1</sup>Burchiel-Typ-1 (episodischer Schmerz) und <sup>2</sup>Burchiel-Typ-2 (Dauerschmerz) (Tabelle 2 im Abschnitt 2.1).

Einflussfaktoren 3M		Anzahl (Häufigkeit) / Median [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	
		Erfolgreich (BNI-Score I-III, N= 53 (86,9 %))	Rezidiv (BNI-Score IV-V, N= 8 (13,1 %))
Geschlecht			
	männlich	21 (87,5 %)	3 (12,5 %)
	Weiblich	32 (86,5 %)	5 (13,5 %)
Alter [Jahre]		65 [56; 72]	56 [54; 58]
Alter			
	< 60 Jahre	15 (68,2 %)	7 (31,8 %)
	≥ 60 Jahre	38 (97,4 %)	1 (2,6 %)
Kopfseite			
	Rechts	37 (92,5 %)	3 (7,5 %)
	Links	16 (76,2 %)	5 (23,8 %)
Trigeminusast			
	T1 u./o. T2	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)
	T3 u./o. T3+	32 (82,1 %)	7 (17,9 %)
Nervenäste			
	Isoliert	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)
	Mehrere	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)
Erkrankungsdauer bis zur MVD [Jahre]		5 [3; 10]	8 [3,5; 10]
Erkrankungsdauer bis zur MVD			
	< 8 Jahre	35 (89,7 %)	4 (10,3 %)
	≥ 8 Jahre	18 (81,8 %)	4 (18,2 %)
Erscheinungsbild der TGN			
	Burchiel-Typ-1 <sup>1</sup>	47 (88,7 %)	6 (11,3 %)
	Burchiel-Typ-2 <sup>2</sup>	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)

#### 4.3.2. Einflussfaktoren auf das Langzeitergebnis (Follow-up)

Im Follow-up ließ sich keine positive Relation zwischen den potenziellen Einflussfaktoren und der Wirkung der MVD feststellen. Die Einflussfaktoren Alter ( $< / \geq 60$  Jahre), betroffene Kopfseite (rechts / links) und die isolierte bzw. mehrfache Betroffenheit von Nervenästen, die sich zum Zeitpunkt 3M als signifikant bzw. tendenziell signifikant darstellten, zeigten zum Follow-up Zeitpunkt keinen signifikanten Zusammenhang mehr. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl das Modell als Ganzes ( $\text{Chi-Quadrat (3)} = -1,656, p = 0,198, N = 50$ ) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen keine Signifikanz aufwiesen. Die folgende Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die quantitativen bzw. qualitativen Daten zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung.

Tabelle 11: **Zusammenhang zwischen der Wirkung MVD im Follow-up und den potenziellen Einflussfaktoren.** Quantitative Daten werden dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median [Q25; Q75] und qualitative als Anzahl (Häufigkeit). <sup>1</sup>Burchiel-Typ-1 (episodischer Schmerz) und <sup>2</sup>Burchiel-Typ-2 (Dauerschmerz), genauere Erläuterung siehe 2.1.

Einflussfaktoren Follow-up		Anzahl (Häufigkeit) / Median [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	
		Erfolgreich (BNI-Score I-III, N = 41 (82,0 %))	Rezidiv (BNI-Score IV-V, N = 9 (18,0 %))
Geschlecht			
	männlich	16 (80,0 %)	4 (20,0 %)
	weiblich	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)
Alter [Jahre]		65 [55;72]	64 [59;70]
Alter			
	< 60 Jahre	13 (81,3 %)	3 (18,7 %)
	≥ 60 Jahre	28 (82,4 %)	6 (17,6 %)
Kopfseite			
	Rechts	29 (85,3 %)	5 (14,7 %)
	Links	12 (75,0 %)	4 (25,0 %)
Trigeminusast			
	T1 u./o. T2	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)
	T3 u./o. T3+	25 (80,6 %)	6 (19,4 %)
Nervenäste			
	Isoliert	21 (80,8 %)	5 (19,2 %)
	Mehrere	20 (83,3 %)	4 (16,7 %)
Erkrankungsdauer bis zur MVD [Jahre]		5 [3; 10]	5 [2; 7]
Erkrankungsdauer bis zur MVD			
	< 8 Jahre	27 (79,4 %)	7 (20,6 %)
	≥ 8 Jahre	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)
Erscheinungsbild der TGN			
	Burchiel-Typ-1 <sup>1</sup>	38 (84,4 %)	7 (15,6 %)
	Burchiel-Typ-2 <sup>2</sup>	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)

### 4.3.3. Alter als Einflussfaktor

Bei den Patient/-innen ab 60 Jahren zeigte die MVD eine bessere Wirkung als bei den jüngeren Patient/-innen. 97% der Patient/-innen, die mindestens 60 Jahre alt sind, berichteten nach 3M von einem erfolgreichem Ergebnis. Lediglich 3% (N = 1) der Patient/-innen, die mindestens 60 Jahre alt sind, zeigen ein Rezidiv. Bei den Patient/-innen, die ihre MVD zum Zeitpunkt 3M als erfolgreich einstufen, lag das Alter im Median bei 65 [56; 72]. Das Alter der Rezidivpatient/-innen lag im Median bei 56 [54; 58]. Im Follow-up zeigte sich hingegen statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen (Abbildung 15).

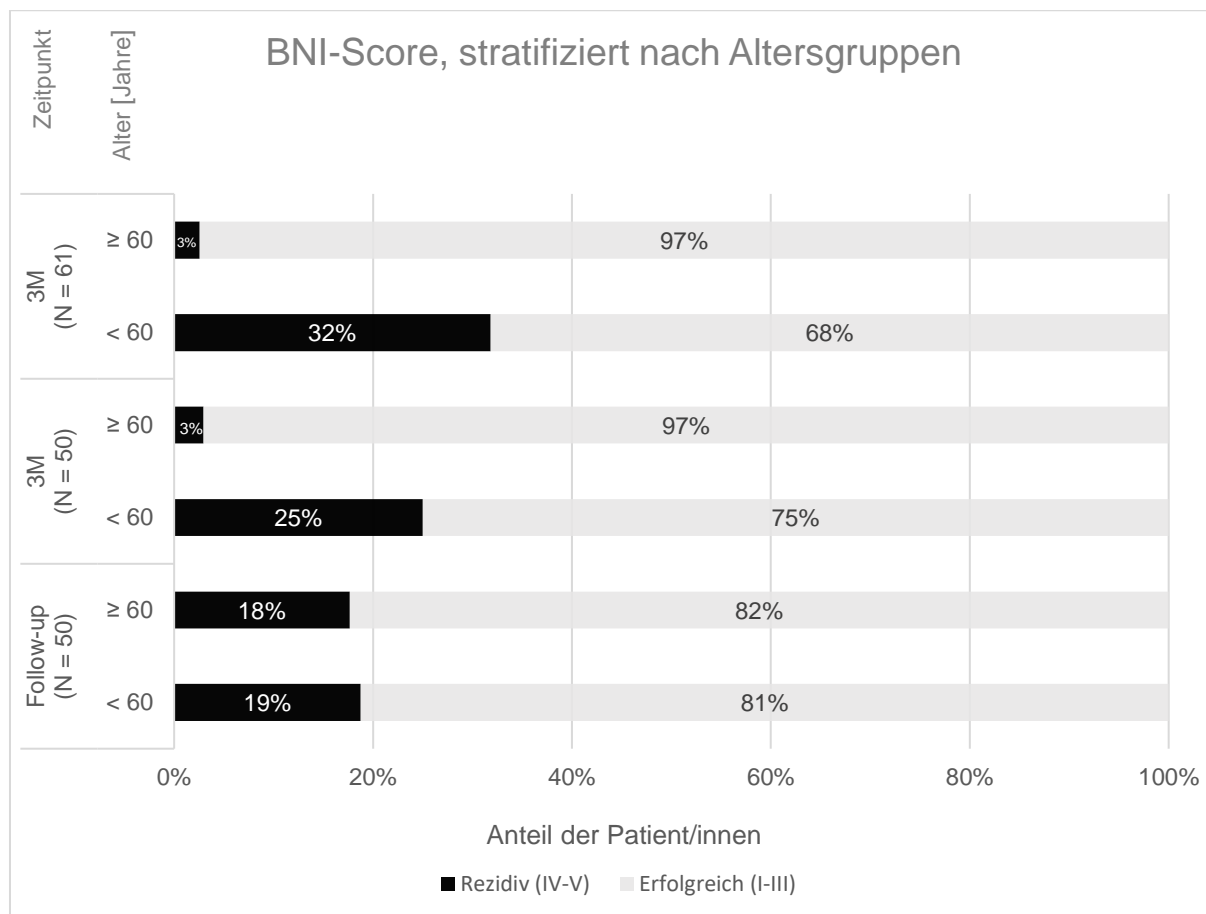


Abbildung 15: **BNI-Score, stratifiziert nach Altersgruppen im zeitlichen Verlauf.** Dargestellt ist der BNI-Score der Patient/-innen zu den Zeitpunkt 3M und Follow-up, stratifiziert nach Alter (< 60 / ≥ 60 Jahre). Da Follow-up-Ergebnisse nur für N = 50 vorliegen, wird zusätzlich zur Gesamtkohorte (N = 61) die Follow-up Kohorte (N = 50) zum Zeitpunkt 3M dargestellt.

#### 4.3.4. Ereigniszeitanalyse

Mit einem zeitlichen Abstand von der Operation bis zum Datum der wiederkehrenden Schmerzen führten wir eine Ereigniszeitanalyse durch. Bei 65 % der Patient/-innen lag bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit Schmerzfreiheit vor. Die folgende Abbildung 16 A zeigt die Dauer bis zum Wiederauftreten der Schmerzen für die gesamte Kohorte ohne Einflussfaktoren. Die Abbildung 16 B zeigt die Kaplan-Meier-Kurve bis zum Wiederauftreten der Schmerzen stratifiziert nach dem dichotomisierten Alter (< 60 / ≥ 60 Jahre) der Patient/-innen als modifizierender Faktor. Die Abbildung 16 C zeigt die Kaplan-Meier-Kurven bis zum Wiederauftreten der Schmerzen stratifiziert nach der betroffenen Kopfseite (rechts / links).

Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede im kumulativen Ansprechen zwischen den beiden Subgruppen jünger als 60 Jahre und älter gleich 60 Jahre bestehen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das kumulative Ansprechen der Patient/-innen, die mindestens 60 Jahre alt waren, nicht signifikant von den Patient/-innen unter 60 Jahren unterschied,  $\chi^2 (2) = 1,337$ ,  $p = 0,248$ . Der Log-Rank-Test zur Analyse der Unterschiede der beiden Subgruppen rechte bzw. linke Kopfseite zeigte, dass sich das kumulative Ansprechen der Patient/-innen mit einer Betroffenheit der rechten Kopfseite nicht signifikant von der linken Kopfseite unterschied,  $\chi^2 (2) = 2,524$ ,  $p = 0,112$ .

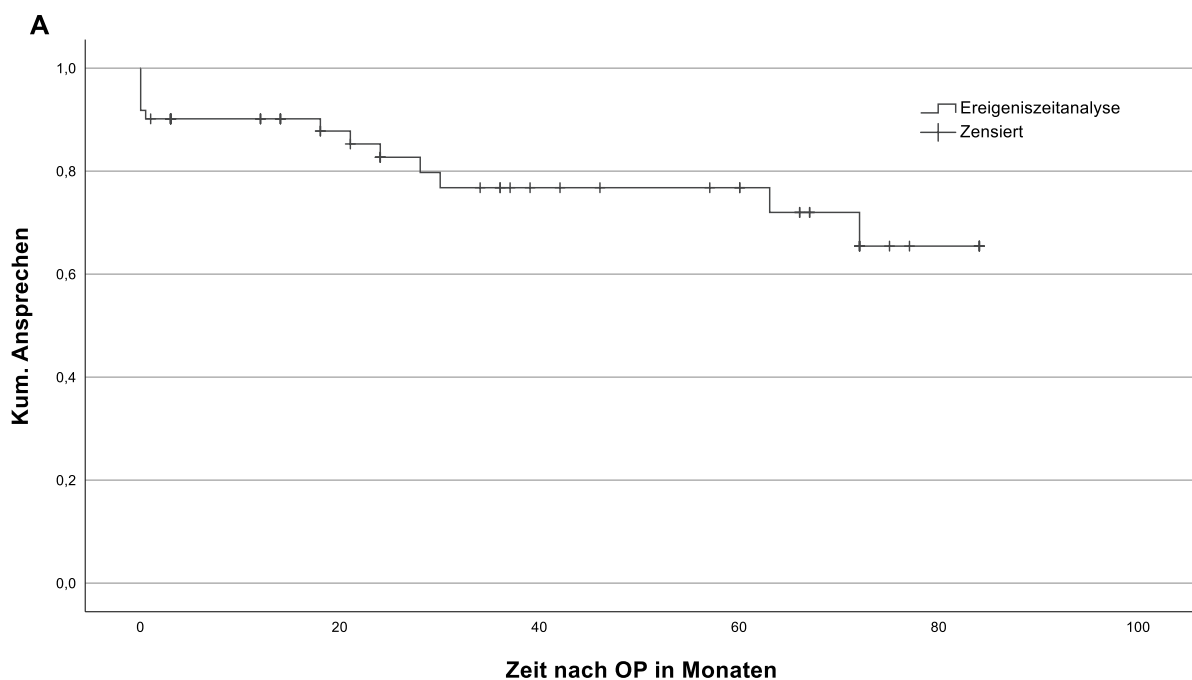
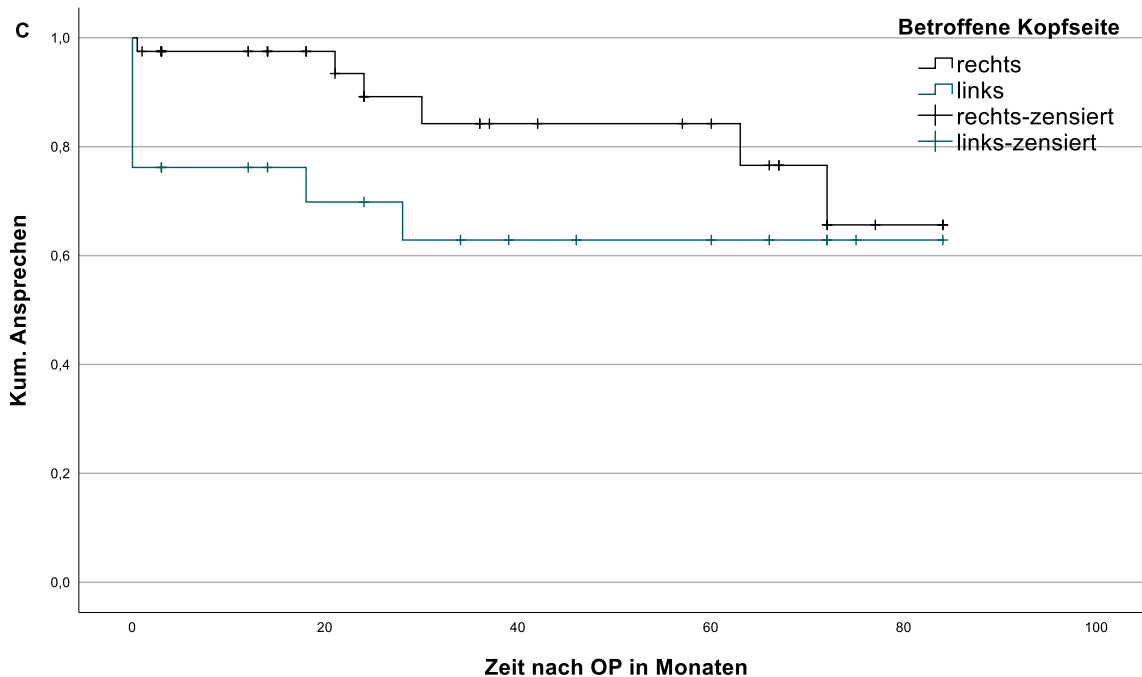
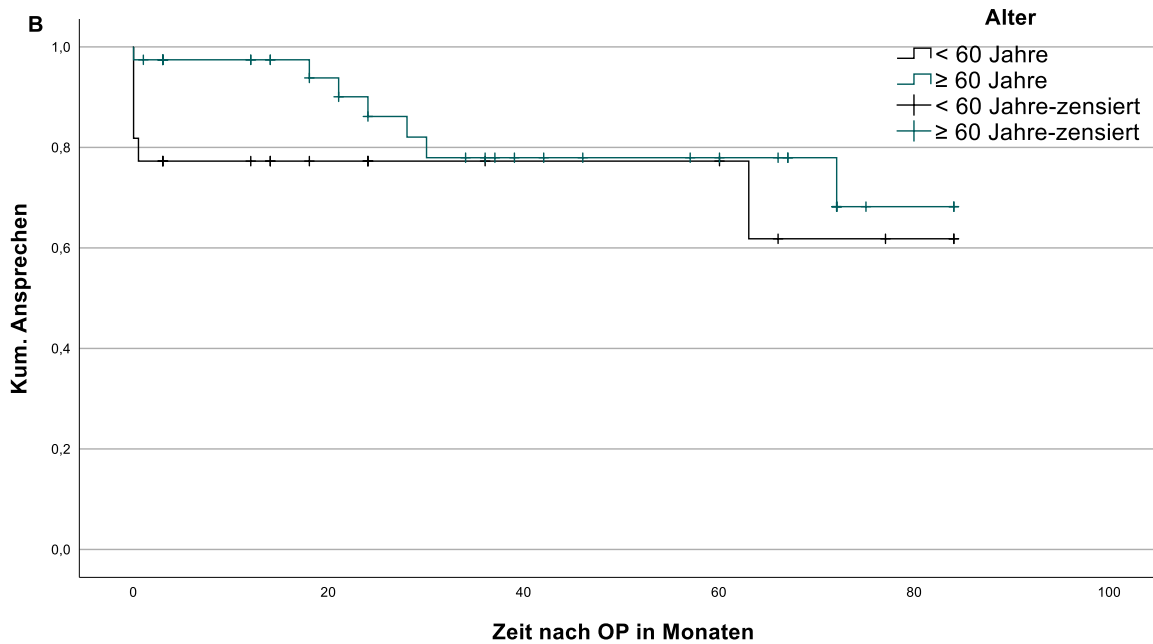


Abbildung 16 A: **Kaplan-Meier-Kurven bis zum Wiederauftreten der TGN.** Ein BNI-Score zwischen I-III wird als kumulatives Ansprechen, ein BNI-Score IV-V als Rezidiv gewertet. Kaplan-Meier-Kurve allgemein ohne modellierenden Faktor (A).



Abbildungen 16 B und C: **Kaplan-Meier-Kurven bis zum Wiederauftreten der TGN** (Fortsetzung). Ein BNI-Score zwischen I-III wird als kumulatives Ansprechen, ein BNI-Score zwischen IV-V als Rezidiv gewertet. Kaplan-Meier-Kurven mit dem Alter (< 60 / ≥ 60 Jahre) als modellierender Faktor (B), Kaplan-Meier-Kurven mit der betroffenen Kopfseite (rechts / links) als modellierender Faktor (C).

#### **4.4. III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigeminalneuralgie – DTI-basierte Prozessierung**

##### **4.4.1. Veränderung der initialen Diffusionsparameter**

Die FA-Werte wiesen eine Normalverteilung auf. Die FA-Werte der betroffenen Seite  $0,28 \pm 0,12$  unterschieden sich initial nicht von der Kontrollseite  $0,28 \pm 0,09$  ( $t = -0,24$ ,  $p = 0,981$ ,  $N = 31$ ).

##### **4.4.2. Zusammenhang zwischen dem FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD**

Patient/-innen, die nach 3M gut auf die MVD ansprachen, wiesen einen niedrigeren initialen FA-Wert auf  $0,27 \pm 0,12$  ( $N = 26$ ) als Patient/-innen, die schlecht auf die MVD ansprachen  $0,36 \pm 0,12$  ( $N = 5$ ). Diese Differenz zeigte sich als nicht signifikant ( $t = -1,608$ ,  $p = 0,119$ ,  $r = 0,4$ ).

Differenziert man die FA-Werte nach dem Ansprechen der Patient/-innen im Follow-up zeigten die Patient/-innen, die von einem erfolgreichen Ergebnis berichteten ebenfalls einen niedrigeren initialen FA-Wert  $0,26 \pm 0,12$  ( $N = 19$ ) als Patient/-innen, die schlecht auf die MVD ansprachen  $0,35 \pm 0,12$  ( $N = 6$ ). Diese Differenz ist nicht signifikant ( $t = -1,508$ ,  $p = 0,145$ ,  $r = 0,3$ ).

Die Abbildungen 20 A-C im Abbildungsanhang 7.3 stellen den Einfluss der präoperativen FA-Werte auf das Ergebnis der MVD nach 3M mit  $N = 31$  (20A), nach 3M mit der Follow-up Kohorte  $N = 25$  (20B) und nach 1-7 Jahren im Follow-up (20C) grafisch dar.



#### **4.5. III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigeminalneuralgie – CSD-basierte Prozessierung**

##### **4.5.1. Veränderung der initialen Diffusionsparameter**

Die Diffusionsparameter wiesen gemäß dem Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung auf. Die FA-/ AD-/ RD- und MD-Werte der betroffenen Seite unterschieden sich initial nicht signifikant von der Kontrollseite (Tabellenanhang 7.4, Tabelle 13).

##### **4.5.2. Zusammenhang zwischen dem FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD**

Zwischen dem Ansprechen auf die MVD zum Zeitpunkt 3M sowie zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung und dem FA-Wert, ermittelt mittels FSL/Mrtrix, ließen sich keine Zusammenhänge feststellen (7.4 Tabellenanhang, Tabelle 14).

#### 4.6. IV: Regenerationspotential des Trigeminusnervs nach der MVD - DTI-basierte Prozessierung

Zur Analyse des Regenerationspotentials des TN nach erfolgreicher MVD nutzten wir die FA-Werte der Patient/-innen mit einem erfolgreichen Ergebnis. Die FA-Werte wiesen gemäß dem Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung auf. Die Analyse der FA-Werte der Patient/-innen zeigte eine signifikante Erhöhung der FA-Werte auf der von der TGN betroffenen Seite von präoperativ  $0,27 \pm 0,12$  auf  $0,31 \pm 0,11$  zum Zeitpunkt 3M, ( $t = -2,081$ ,  $p = \mathbf{0,048}$ ,  $r = 0,38$ ) (Abbildung 17). Die Effektstärke nach Cohen (1992) entspricht damit einem mittlerem Effekt. Der FA-Wert auf der Kontrollseite zeigte zum Zeitpunkt 3M mit  $0,28 \pm 0,8$  zu präoperativ  $0,26 \pm 0,08$  keinen signifikanten Unterschied ( $t = 1,588$ ,  $p = 0,125$ ).

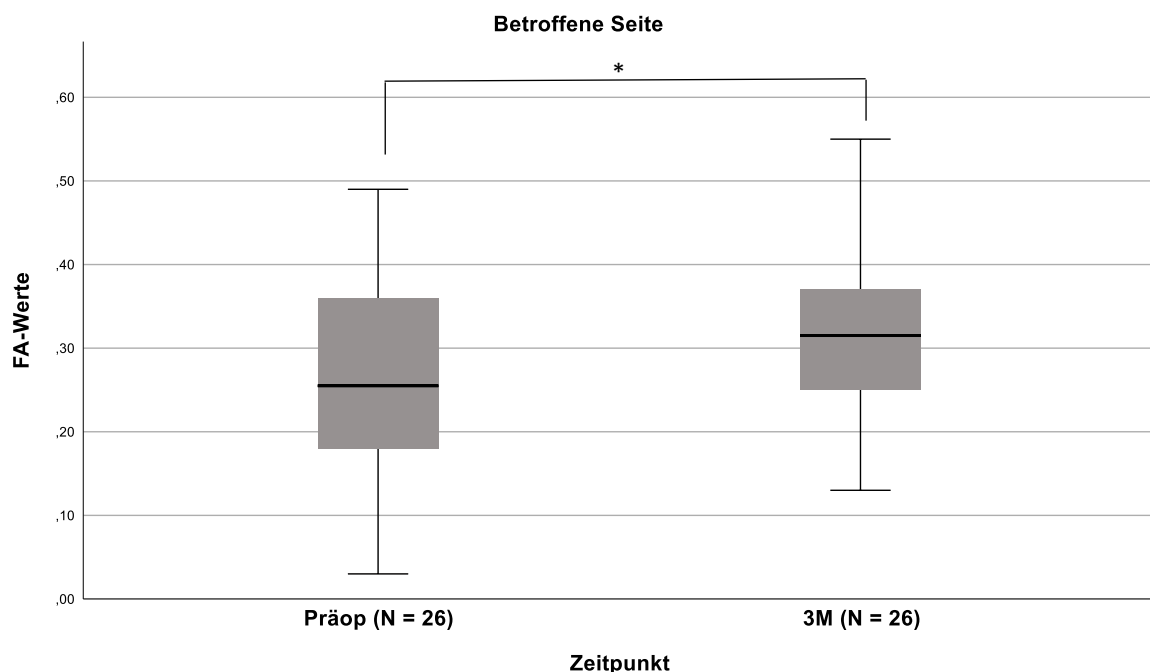


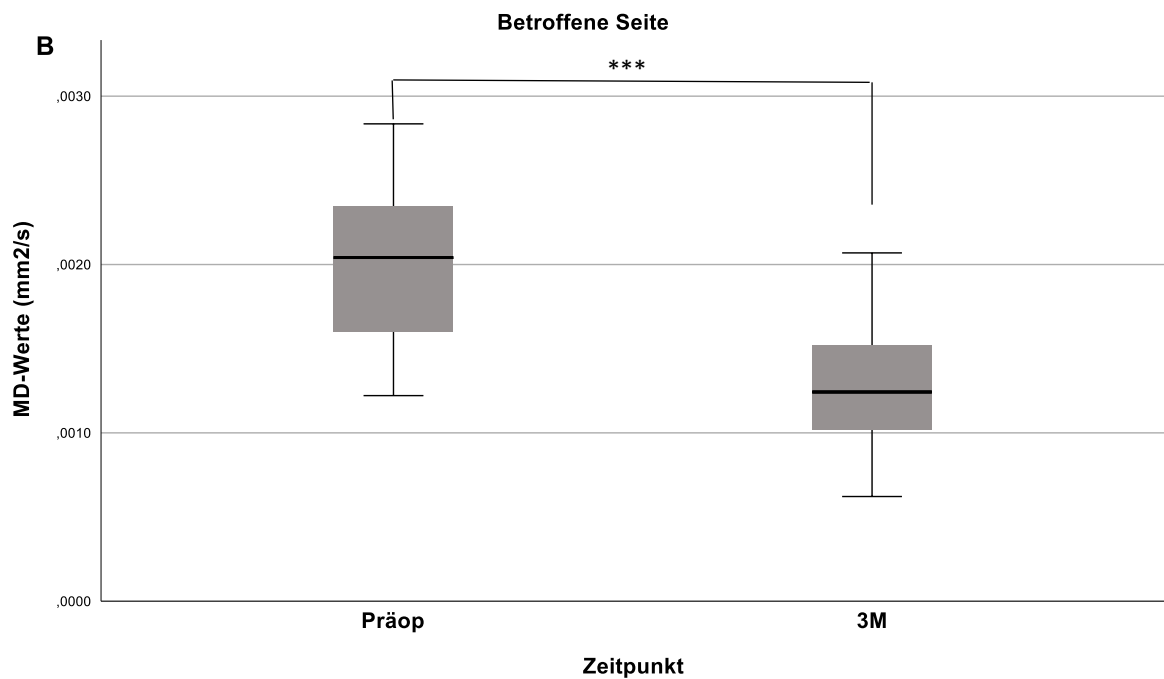
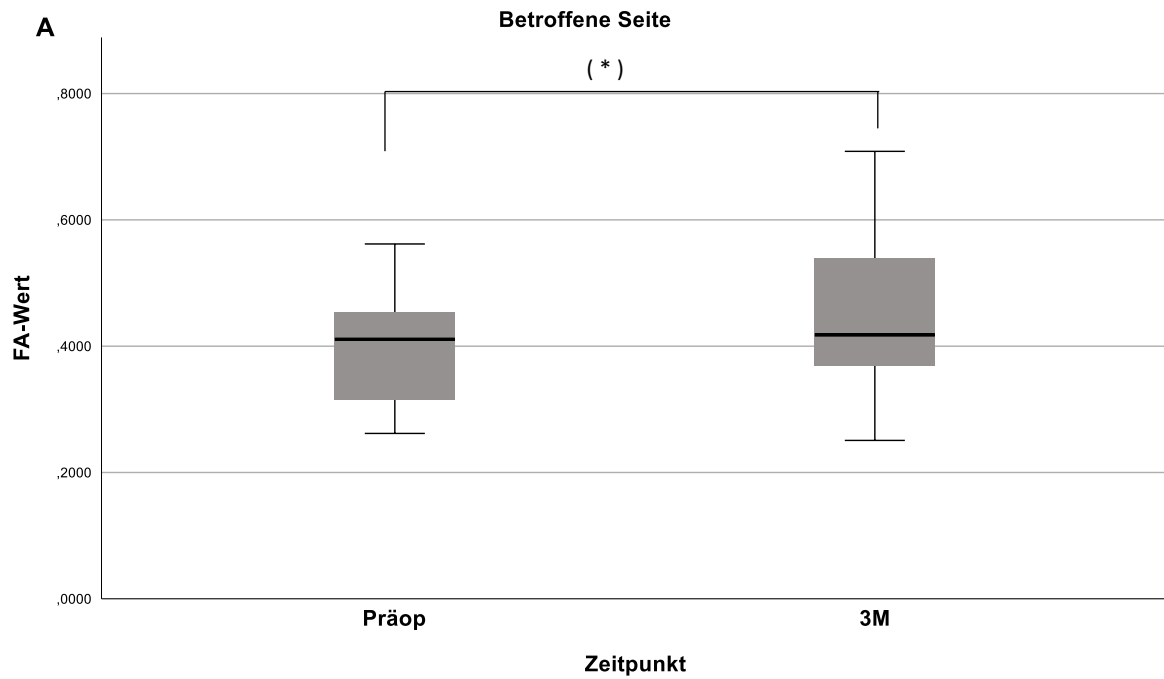
Abbildung 17: **Veränderung des FA-Wertes präoperativ im Vergleich zu 3M – DTI-basierte Prozessierung.** Dargestellt sind die FA-Werte, generiert mittels DTI-basierter Prozessierung auf der betroffenen Seite der Patient/-innen, die auf die MVD ansprechen (BNI-Score I-III), N = 26.

#### 4.7. IV: Regenerationspotential des Trigemiusnervs nach der MVD - CSD-basierte Prozessierung

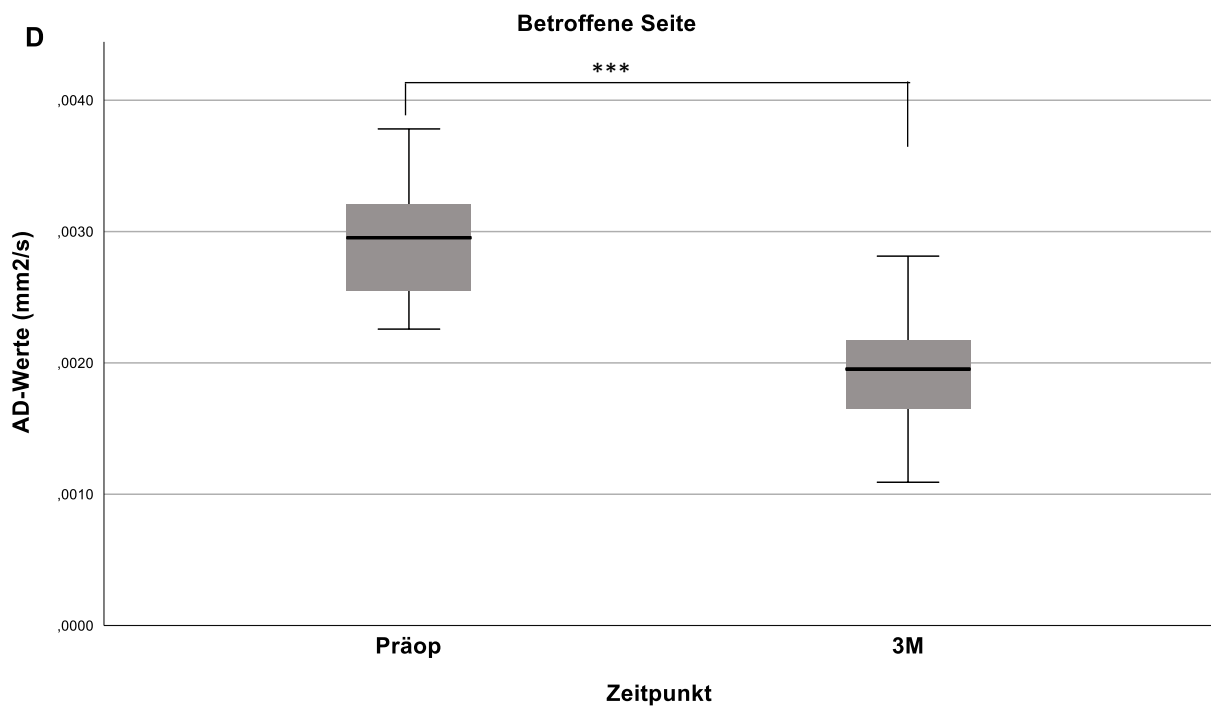
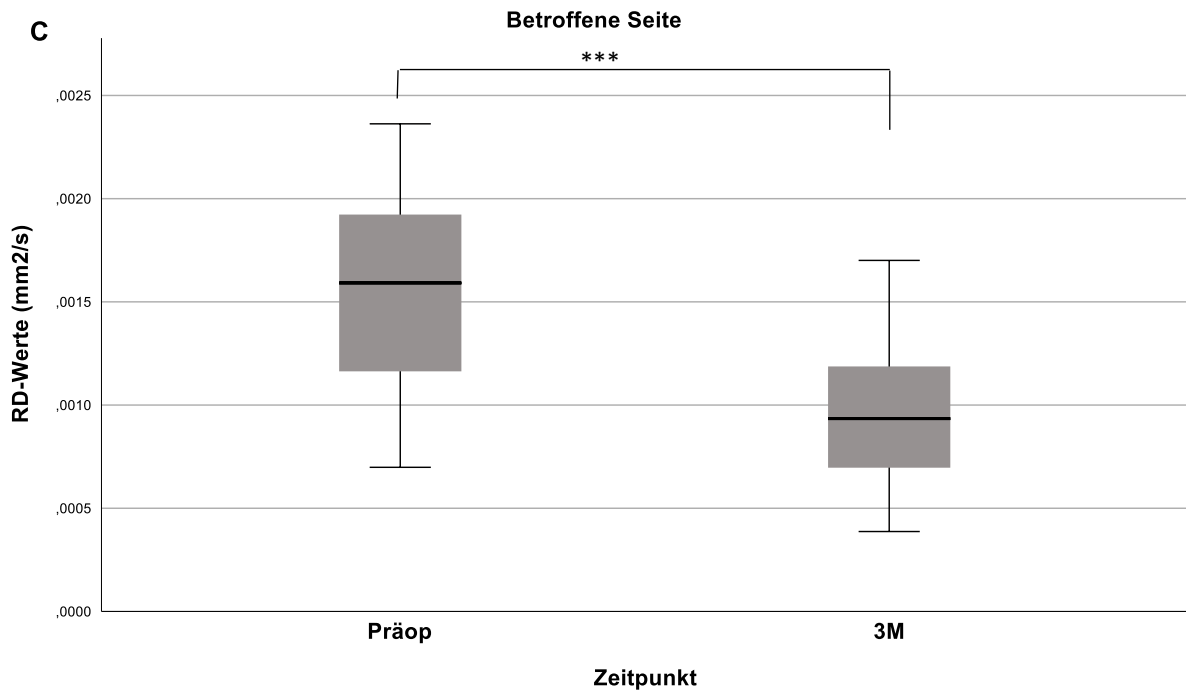
Kongruent zur Analyse des Regenerationspotentials des Trigemiusnervs in Abschnitt 4.6 nutzten wir in diesem Abschnitt die Diffusionsparameter der Patient/-innen, bei denen die MVD nach 3M erfolgreich war (BNI-Score I-III) mit  $N = 24$ . Die Diffusionsparameter wiesen gemäß dem Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung auf.

Die folgenden Abbildungen 18 A-D stellen die Veränderungen der Diffusionsparameter FA (18A), MD (18B), RD (18C) und AD (18D) auf der betroffenen Seite im zeitlichen Verlauf dar. Der FA-Wert erhöhte sich tendenziell signifikant mit einem mittleren Effekt nach Cohen (1992) von  $0,40 \pm 0,10$  auf  $0,46 \pm 0,13$ , ( $t = -1,783$ ,  $p = 0,088$ ,  $r = 0,34$ ). Der MD-Wert sank von  $0,0020 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$  auf  $0,0013 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$ , ( $t = 8,126$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,86$ ). Die Effektstärke nach Cohen (1992) entspricht damit einem starken Effekt. Der RD-Wert sank von  $0,0015 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$  auf  $0,0010 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$  ( $t = 6,479$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,8$ ) mit einer starken Effektstärke nach Cohen (1992). Der AD-Wert zeigte eine Verringerung von  $0,0029 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$  präop auf  $0,0020 \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,0004$  3M, was nach Cohen (1992) einem starken Effekt entspricht ( $t = 9,762$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,9$ )

Die Diffusionsparameter auf der Kontrollseite zeigten zwischen den Zeitpunkten präoperativ und 3M keine Veränderung (7.4 Tabellenanhang, Tabelle 15).



Abbildungen 18 A und B: **Veränderung der Diffusionsparameter präoperativ im Vergleich zu 3M – CSD-basierte Prozessierung**. Dargestellt sind die Diffusionsparameter FA (A) und MD (B) in der Einheit mm<sup>2</sup>/s, generiert mittels CSD-basierter Prozessierung auf der betroffenen Seite der Patient/-innen, die auf die MVD ansprechen (BNI-Score I-III), N = 24.



Abbildungen 18 C und D: **Veränderung der Diffusionsparameter präoperativ im Vergleich zu 3M – CSD-basierte Prozessierung (Fortsetzung)**. Dargestellt sind die Diffusionsparameter RD (C) und AD (D) in der Einheit mm<sup>2</sup>/s, generiert mittels CSD-basierter Prozessierung auf der betroffenen Seite der Patient/-innen, die auf die MVD ansprechen (BNI-Score I-III), N = 24.

## **5. Diskussion**

In dieser Forschungsarbeit wurden die klinischen Daten zur Ermittlung des klinischen Erfolgs und der Einflussfaktoren auf die MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch sowie MRT-Aufnahmen an drei Zeitpunkten, präop, postop und zum Zeitpunkt 3M, ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine klinische Follow-up Untersuchung, wobei der postoperative Beobachtungszeitraum der Patienten zwischen einem und sieben Jahren lag. Zusammenfassend war der klinische Erfolg der MVD sehr gut. Die Schmerzintensität und die Einschränkungen des täglichen Lebens verbesserten sich zum Zeitpunkt 3M und zum Nachbeobachtungszeitpunkt Follow-up im Vergleich zu präop signifikant. Ein Alter von mindestens 60 Jahren und die Betroffenheit der rechten Kopfseite beeinflussten das klinische Ergebnis der MVD nach drei Monaten positiv. Die einfache im Gegensatz zur mehrfachen Betroffenheit von Nervenästen zeigte einen statistischen Trend hin zu einem besseren Ansprechen zum Zeitpunkt 3M. Die Analyse der mikrostrukturellen Veränderungen des Nervs mittels DTI- bzw. CSD-gestützter Datenverarbeitung der REZ des TN zeigte eine signifikante Erhöhung der FA-Werte, sowie Verringerung der MD-, RD- und AD-Werte nach erfolgreicher MVD. Die Veränderung der Diffusionsparameter lässt auf eine Regeneration des TN nach erfolgreicher MVD schließen.

### **5.1. I: Ergebnis der MVD**

#### **5.1.1. I: Erfolgsrate der MVD – BNI-Score**

Die Erfolgsrate der MVD in dieser Studienkohorte war direkt postoperativ meistens sehr gut und lag bei ungefähr 98 %. Mit zunehmender Länge der Nachbeobachtungszeit verschlechterte sich die Erfolgsrate auf 86 % zum Zeitpunkt 3M und auf 82 % zum Follow-up Zeitpunkt. Dieser sehr hohe initiale Wert und die mit der Zeit höher werdende Rezidivrate unterstreichen, wie wichtig eine langfristige Analyse der Erfolgsrate ist. In dieser prospektiven Studie, die neben den klinischen Daten auch mit DWI-Bildgebung arbeitet, liegt die Studiengröße bei  $N = 61$  und die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 3,5 Jahren. Es gibt eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten, die das Ergebnis der MVD statistisch auswerten. Einige Studien beschäftigen sich mit den Heilungsraten der TGN-Patient/-innen nach MVD mit Einlage von allogenen Material. Zur Erfolgsrate der MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch gibt es jedoch nur sehr begrenzte Literatur. Als einige der wenigen Studien für die MVD mit autologem Material berichten Kunze et al. (1987) bereits 1987 in einer retrospektiven Langzeitbeobachtungsstudie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2,5 bis 7 Jahren von einer Erfolgsrate von 78 %<sup>93</sup>. Darüber hinaus ist uns keine weitere Studie bekannt, die die Erfolgsrate der MVD mit Einlage von autologem Material quantifiziert und auswertet. Aus diesem Grund soll in dieser Forschungsarbeit analysiert werden, ob das klinische Ansprechen der MVD mit Einsatz eines Muskel-Patch bei großen Fallserien mit dem Einsatz von alloplastischem Material vergleichbar ist. Die wissenschaftlichen Arbeiten, die die Erfolgsrate

der MVD quantifizieren, unterscheiden sich enorm in ihrer Qualität und Aussagekraft. Die angegebenen Erfolgsraten der MVD schwanken je nach Studie und Nachbeobachtungszeitraum zwischen 63 % und 91 %.<sup>13-16</sup> Holste et al. (2019) führten aufgrund der Variabilität der in der Literatur berichteten Ergebnisraten eine Metaanalyse durch. Ein BNI-Score von I wird hier in dieser Studie als Erfolg gewertet. Im Mittel ergab ihre Metaanalyse im Vergleich von 225 Primärstudien mit Verwendung von allogenen Material eine durchschnittliche Erfolgsrate von 76 % bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,7 Jahren<sup>92</sup>. Für die MVD mit Einlage von allogenen Material geben Wei et al. (2018) mit einer retrospektiven Studienkohorte von 425 Patient/-innen eine Heilungsrate (BNI-Score = I) von 89,3 % nach 1 Jahr, 75,6 % nach 5 Jahren und 71,2 % nach 8 Jahren an<sup>15</sup>. In der Langzeitnachverfolgung unserer Kohorte nach im Durchschnitt 3,5 Jahren liegt der Anteil an schmerzfreien Patient/-innen bei 72 % (BNI-Score =I) und liegt damit knapp unter der von Holste et al (2019) angegebenen Erfolgsrate von 76 % nach 1,7 Jahren.

Mit der Länge der Nachbeobachtungszeit erhöht sich der Anteil der Rezidiven. Herta et al. (2021) geben unter Verwendung von Teflon bei 90,6 % der Patient/-innen eine sofortige Schmerzlinderung an, jedoch mit einer sehr hohen Rezidivrate von 39,4 % nach 3,5 ± 4,6 Jahren. Als erfolgreiches Ergebnis gilt in der Arbeit von Herta et al. (2021) wie in dieser Studienkohorte ein BNI-Score von I-III<sup>14</sup>. Mit einer Erfolgsrate in unserer Kohorte von 86 % nach drei Monaten und 82 % zum Follow-up Zeitpunkt lässt sich die MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch im Vergleich zur Einlage von allogenen Material mindestens als gleichwertig betrachten.

Die Studie von S Kunze (1987) sowie unsere Studienergebnisse verdeutlichen im Vergleich zu den Studien zum allogenen Material, dass bei der MVD mit Einlage eines Muskelpatch in Langzeitstudien mit ähnlichen Erfolgswahrscheinlichkeiten im Vergleich zur klassischen MVD mit Einlage von allogenen Material gerechnet werden kann.

### **5.1.2. I: Unerwünschte Nebenwirkungen**

Unerwünschte Nebenwirkungen kamen in dieser Kohorte insgesamt bei 27,9 % der Patient/-innen zum Zeitpunkt 3M und bei 20 % zum Follow-up Zeitpunkt vor. Hervorzuheben ist das häufige und langanhaltende Vorkommen von Dysästhesie und Taubheitsgefühlen im Gesichtsbereich, Narben- und Kopfschmerzen und Gleichgewichtsstörungen. Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung 1-7 Jahre postoperativ lag das Vorkommen von Missempfindungen der Haut bei 6 %, Kopf- und Narbenschmerzen bei 6 % und Gleichgewichtsstörungen bei 6 %. Diese Komplikationsraten decken sich mit den angegebenen unerwünschten Nebenwirkungen internationaler Studien.<sup>14-16,92</sup> In der Literatur wird ebenfalls vor allem von Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen und Missempfindungen der Gesichtshaut als Komplikationen der MVD berichtet. Besonders die Taubheit im Gesichtsbereich gilt als

häufigste Komplikation und wird in einigen Studien als negativer Prädiktor für eine langfristige postoperative Schmerzfreiheit diskutiert<sup>14</sup>.

Neben den Hauptkomplikationen wird in der Literatur über postoperative Schwerhörigkeit oder Hörverlust mit einer Häufigkeit von 1-2 %<sup>14–16,92</sup> berichtet. In unser Kohorte beschränkte sich die langfristige Höreinschränkung auf 2 %. Eine postoperative Schwerhörigkeit gaben in dieser Kohorte 16,4 % der Patient/-innen an. Die Höreinschränkung erholte sich bei allen bis auf eine Patient/-in nach drei Monaten vollständig. Um Komplikationen vorzubeugen, wird unter anderen von Bond et al (2010) die Verwendung von akustisch evozierten Hirnstampfpotentialen (BAEP: *Brainstem auditory evoked potential*) zur Vermeidung von Kleinhirnretraktionen, Gefäßverletzungen und Verletzungen des Vestibulocochlearis-Nervenkomplex vorgeschlagen<sup>94</sup>. In dieser Studie wurde das BAEP nicht für die MVD verwendet. In dieser Kohorte zeigte nur ein Patient eine dauerhafte Höreinschränkung, die aber nicht auf eine Verletzung des Vestibulocochlearis-Nervenkomplex zurückzuführen war. Aufgrund der sehr geringen Komplikationsrate in dieser Kohorte kann davon ausgegangen werden, dass die Expertise der/s Behandlers/in in diesem Kontext entscheidender ist als die Verwendung von intraoperativem Neuromonitoring.

In dieser Studienpopulation liegt die Mortalitätsrate bei 0% und zeigt sich damit auch im Vergleich zur herkömmlichen MVD als sichere Behandlungsmethode. Mortalität im Zusammenhang mit der MVD tritt selten auf und liegt bei dem Großteil der Nachverfolgungsstudien bei 0 %<sup>12,14,95</sup>. Lediglich größere Studien berichten von einer Sterblichkeitsrate von bis zu 0,5 %. Als Gründe für die Mortalität werden unter anderem hämorrhagische Kleinhirnininfarkte mit einer Prävalenz von 0,44 %<sup>16</sup> oder die Entwicklung eines verzögerten Kleinhirnbrückenwinkelhämatoms mit einer Prävalenz von 0,24 %<sup>15</sup> angegeben. Ein tödlicher Ausgang der MVD stellt sich als absoluter Ausnahmefall dar und wird nur in vereinzelt Studien berichtet. Die MVD zeigt sich insgesamt als sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit der TGN, die in der Regel allenfalls mit kleineren Komplikationen wie Schwindel, Missempfindungen im Gesichtsbereich und Kopfschmerzen assoziiert ist.

### **5.1.3. I: Veränderung der Lebensqualität und Schmerzintensität**

Um ein eindeutiges Bild über die Belastung der Patient/-innen unter Einbezug der Multidimensionalität des Schmerzes durch die TGN und die Verbesserung nach der MVD zu generieren, sollten die Einschränkungen des täglichen Lebens zusätzlich zur Schmerzintensität erhoben werden. Der BPI-F ist für die Messung der Auswirkungen von chronischen Schmerzen des Gesichtsbereichs auf das tägliche Leben ein validiertes Instrument.<sup>8,46,48,52,96–98</sup> Diese Studienergebnisse zeigen, dass mit der MVD die Komponenten des BPI-F, also sowohl die Schmerzintensität als auch die allgemeinen und fazialen Einschränkungen, signifikant gesenkt werden können ( $p < 0,001$ ). Die Einschränkungen des gesamten reaktiven Bereichs konnten je nach Item durch die MVD um 76 % bis zu 89 %



gesenkt werden (Tabelle 12 im Abschnitt 7.4 Tabellenanhang). In der Literatur finden sich immer mehr Studien, die sich mit der durch die TGN verursachten psychischen Belastung der Patient/-innen auseinandersetzen<sup>5-7,43,44</sup>. Wu et al (2011) zeigen in ihrer Studie, dass das Vorkommen von depressiven Störungen, Angststörungen und Schlafstörungen bei TGN-Patient/-innen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ist<sup>7</sup>. Zakrzewska et al (2017) diagnostizieren in ihrer Kohorte vor adäquater Therapie bei 35,7 % der TGN-Patient/-innen eine leichte bis schwere Depression und bei 50 % der Patient/-innen eine Angststörung<sup>99</sup>. Unsere Analyse verdeutlicht ebenfalls das Ausmaß der psychischen Belastung und Einschränkungen des Lebens der TGN-Patient/-innen durch die chronischen Schmerzen. Alltägliche Tätigkeiten wie das Essen einer Mahlzeit, Zähne putzen, Lächeln oder Lachen, Reden und Arbeiten waren in dieser Kohorte bei einer mittleren Erkrankungsdauer von drei Jahren durch die TGN radikal eingeschränkt. Die konservative Therapie zeigte bei vielen Patient/-innen präoperativ eine geringe Wirkung und extreme Nebenwirkungen. Obwohl die Wichtigkeit der Quantifizierung und Analyse der psychischen Belastung der TGN-Patient/-innen in der Literatur bereits erkannt wurde, gibt es kaum Studien, die diese bei der Auswertung des Erfolgs der MVD berücksichtigen<sup>98</sup>. In der Literatur zur TGN wird entweder die Auswirkung der TGN auf die Lebensqualität analysiert oder der Erfolg der MVD anhand der Schmerzintensität gemessen. Prospektive Studien, die den BPI-F zur Erfolgsanalyse der MVD nutzen und damit die Verbesserung der allgemeinen und fazialen Einschränkungen greifbar machen, gibt es kaum. Größtenteils wird der BPI-F nicht an mehreren Zeitpunkten durchgeführt und lässt damit eine Erfolgsmessung der MVD nicht zu. Mit dieser prospektiven Studie möchten wir diese Forschungslücke schließen.

Die Verzögerungen bei der Diagnosestellung und eine jahrelange medikamentöse Schmerzbehandlung führen zu einer psychischen Belastung bei den Patient/-innen. In unseren Augen sollte die MVD als sichere und kurative Therapieoption mit sehr hoher Erfolgsrate zeitnah nach Diagnosestellung durchgeführt werden. Eine jahrelange konservative Therapie der Patient/-innen ist nicht zielführend und führt zu einem hohen Leidensdruck. Die Messung des BPI-F nicht nur präoperativ, sondern auch in der Nachverfolgung nach erfolgter MVD zeigt, wie gut das Ergebnis der MVD wirklich zu bewerten ist und sollte in wissenschaftlichen Arbeiten neben der Analyse der Schmerzintensität weiter etabliert werden.

## **5.2. II: Einflussfaktoren auf das klinische Ergebnis der MVD**

Trotz der sehr hohen Erfolgsrate der MVD ist der genaue Grund für anhaltende Schmerzen nach technisch erfolgreicher MVD bisher nicht eindeutig geklärt. Deshalb gibt es zahlreiche Studien, die sich mit Faktoren beschäftigen, die das klinische Ergebnis der MVD beeinflussen können. Die Durchsicht der wissenschaftlichen Arbeiten zeigt unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf diese Einflussfaktoren. In der aktuellen Literatur ist man sich weitestgehend einig, dass der Faktor Geschlecht keinen Einfluss auf das Ergebnis der MVD hat. Als umstritten gilt

hingegen, ob das Alter der Patient/-innen, die betroffene Kopfseite, die Anzahl der betroffenen Nervenäste, die Erkrankungsdauer bis zur MVD und das Erscheinungsbild der TGN einen Einfluss auf das klinische Ergebnis der MVD haben.<sup>13-16,18</sup> Darüber hinaus gibt es wenige Studien, die sich mit den Einflussfaktoren auf die MVD mit autologem Muskel-Patch beschäftigen<sup>93</sup>. Diese Studie soll das Verständnis der Einflussfaktoren auf das Ergebnis der MVD mit Einlage des autologen Muskel-Patch verbessern.

Das logistische Regressionsmodell zeigte, dass die Chance auf ein erfolgreiches Ansprechen in der Gruppe der  $\geq 60$ -Jährigen im Vergleich zu den jüngeren Patient/-innen ( $p = 0,012$ ) und bei Betroffenheit der rechten Kopfseite ( $p = 0,049$ ) im Vergleich zur linken Seite zum Zeitpunkt 3M signifikant besser war. Die isolierte im Vergleich zur mehrfachen Betroffenheit der Trigeminusäste zeigte einen statistischen Trend hin zu einem positiven Zusammenhang zwischen der isolierten Betroffenheit der Nervenäste und dem Ansprechen auf die MVD ( $p = 0,089$ ). Die anderen Einflussfaktoren Geschlecht, betroffener Nervenast (T1 u.o. T2 / T3 u.o. T3+) und Erscheinungsbild der TGN (Burchiel-Typ-1 / Burchiel-Typ-2) und die Ausgangslage der Patient/-innen, gemessen an der durchschnittlichen Schmerzintensität präop, hatten weder zum Zeitpunkt 3M noch im Follow-up einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der MVD.

Ein Alter des/ der Patient/in von  $\geq 60$  Jahren zeigte sich in dieser Studienpopulation prädiktiv für eine postoperative Schmerzfreiheit. Angesichts eines mittleren Alters der Patient/-innen von etwa 60 Jahren und zur Vereinfachung der späteren klinischen Verwendung ist die Dichotomisierung des Alters praktikabel und wurde in der vorliegenden Studienarbeit wie in der Studie von Wei et al (2018) verwendet<sup>15</sup>. Auf das Langzeitergebnis scheint das Alter in dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss mehr zu haben. Die Anzahl der untersuchten Patient/-innen sank zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung auf  $N = 50$  und könnte potenziell nicht groß genug gewesen sein, um den Zusammenhang für die Langzeitnachverfolgung darzustellen. Die Ereigniszeitanalyse zeigt deutlich, dass das kumulative Ansprechen der Patient/-innen, die mindestens 60 Jahre alt sind, deutlich über dem Ansprechen der jüngeren Patient/-innen liegt. Erst nach knapp dreißig Monaten treffen sich die Graphen des kumulativen Ansprechens und verlaufen auf gleicher Höhe. Die Analyse wird maßgeblich durch das Ausscheiden von elf Patient/-innen nach dem 3M Zeitpunkt und der Länge der Nachbeobachtungszeit von im Mittel  $3,72 \pm 2,06$  Jahren beeinflusst. Nach 60 Monaten lag das kumulative Ansprechen der Patient/-innen, die mindestens 60 Jahre alt sind, wieder über dem kumulativen Ansprechen der jüngeren Patient/-innen. Die MVD stellt ein invasives Verfahren dar, welches gerade bei älteren Patient/-innen in Bezug auf die Wirksamkeit und Komplikationsraten in der Vergangenheit kontrovers diskutiert wurde. Bis ungefähr 2010 wurde in wissenschaftlichen Arbeiten ein hohes Alter aufgrund der vermeintlich höheren Risiken im Vergleich zu jüngeren Patient/-innen als Kontraindikation gehandelt, sodass Neurochirurg/innen bei älteren Patient/-innen ablative und damit nicht dauerhaft

wirksame Verfahren bevorzugten<sup>100</sup>. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass sich das Operationsrisiko sowie die Komplikationsrate bei älteren Patient/-innen nicht signifikant von jüngeren Patient/-innen unterscheidet.<sup>95,100,101</sup>. Einige Studien kommen sogar zu dem Ergebnis, dass ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation das Ergebnis der MVD begünstigt<sup>15,16,18</sup> bzw. die Komplikationsrate signifikant senkt<sup>14</sup>. Wei et al (2018) und Herta et al. (2021) geben als Ursache für das bessere Ansprechen der älteren Patient/-innen die altersbedingte Kleinhirnatrophie und eine damit einhergehende bessere Übersichtlichkeit des Operationsgebiets an<sup>14,15</sup>.

Entgegen unseren Erwartungen stand die betroffene Kopfseite ebenfalls in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die MVD. Insgesamt ist bei 65,5 % die rechte und bei 34,4 % die linke Seite betroffen. In der Literatur lassen sich keine Hinweise auf ein seitenspezifisch besseres Ansprechen auf die MVD finden<sup>12,14,15,92</sup>. Die Ereigniszeitanalyse zeigte einen eindeutigen, jedoch nach dem Log-Rank-Test nicht signifikanten, Unterschied im kumulativen Ansprechen der Patient/-innen mit einer rechtseitigen Betroffenheit im Vergleich zur linkseitigen Betroffenheit. Von den acht Rezidiv-Patient/-innen zeigen fünf eine Betroffenheit der linken Seite. Eventuell stellt sich der Zusammenhang aufgrund des geringen Vorkommens der Rezidivpatient/-innen als nicht signifikant dar.

Die Analyse der isolierten im Vergleich zur mehrfachen Betroffenheit der Trigeminasäste zeigte einen statistischen Trend hin zu einem positiven Zusammenhang zwischen der isolierten Betroffenheit der Nervenäste und dem Ansprechen auf die MVD. Das Ergebnis entspricht der aktuellen Literatur. Sindou et al. (2007) geben ein schlechteres Ergebnis bei Beteiligung aller drei Trigeminasäste an. Bei Beteiligung von drei Ästen geben sie eine Remissionsrate von 75,9 % nach einem Jahr, von 93,3 % bei zwei betroffenen Ästen und 91,4 % bei einem betroffenen Ast ( $p = 0,007$ ) an. Vermutlich ist die pathophysiologische Veränderung des TN bei mehrfacher Betroffenheit gravierender und das Regenerationspotential dadurch womöglich nur eingeschränkt möglich<sup>16</sup>. Bei der Betroffenheit mehrerer Nervenäste verglichen mit einer isolierten Betroffenheit stieg die Chance auf ein Rezidiv in dieser Kohorte um den Faktor 23 und kann damit zu einem initial schlechteren Ansprechen führen. Eine Korrelation zwischen der betroffenen Kopfseite und der isolierten bzw. mehrfachen Betroffenheit der Trigeminasäste besteht nicht.

In dieser Studienpopulation lässt sich, wie in anderen Untersuchungen, kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem Ansprechen auf die MVD feststellen<sup>15,16</sup>. Aus neurophysiologischer Sicht wäre die Theorie, dass die Demyelinisierung des Nervs nach einer bestimmten Krankheitsdauer schwerwiegender sein könnte als nach einer kurzen Erkrankungsdauer, naheliegend<sup>38</sup>. Die Frage ist, ob eine längere Erkrankungsdauer und damit eine potenziell stärkere Demyelinisierung zwangsläufig mit einem schlechteren Ansprechen einhergeht. Zahlreiche Studien wie die Metaanalyse von

Holste et al (2019) geben als Prädiktoren für ein günstiges Ergebnis eine kürzere präoperative Dauer der TGN von weniger als fünf bis acht Jahren an<sup>13,18,92</sup>. Diese Analyse zeigt wie die Ausarbeitungen von Wei et al (2018) und Sindou et. al (2007) keinen Hinweis darauf, dass die Erkrankungsdauer sich signifikant auf das Ansprechen auswirkt<sup>15,16</sup>.

Der Einfluss der betroffenen Trigeminzweige in Bezug auf die Remissionsraten der MVD ist bisher noch nicht im Fokus der aktuellen Literatur und wird nur sporadisch als Einflussfaktor berücksichtigt. Die Häufigkeitsverteilung der Betroffenheit der einzelnen Nervenäste in dieser Kohorte deckte sich mit der Verteilung aus der Literatur<sup>27-29</sup>. Zwei Studien berichten von besseren Langzeitergebnissen bei Beteiligung von T1, jedoch ohne statistische Signifikanz<sup>16,102</sup>. In dieser Kohorte ist lediglich ein Patient isoliert an T1 betroffen. Dieser Patient zeigte ein sehr gutes Ansprechen auf die MVD. Die sehr geringe isolierte Betroffenheit des ersten Trigeminasastes in dieser Kohorte lässt eine Analyse des Zusammenhangs auf das Ergebnis der MVD nicht zu. Eine andere Studie schlussfolgert eine bessere Remissionsrate bei Nichtbeteiligung von T2<sup>102</sup>. In dieser prospektiven Studie wurde explorativ untersucht, inwiefern die isolierte Betroffenheit des dritten Trigeminasast und die kombinierte Betroffenheit von T3 mit den anderen Ästen das Ansprechen auf die MVD beeinflussen. Diese Analyse zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die MVD und der Betroffenheit bzw. Mitbetroffenheit des dritten Trigeminasasts. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Mitbetroffenheit des dritten Trigeminasastes weder positiv noch negativ auf die Remissionsrate auswirkt.

Ein weiterer interessanter Faktor ist der Einfluss des Erscheinungsbilds der TGN auf die MVD. Wei et al. (2018) zeigen in ihrer Studie, dass das typische klinische Erscheinungsbild der TGN nach Burchiel-Typ-1 mit anfallsartigen Attacken ohne Dauerschmerz einen prädiktiven Faktor für ein hervorragendes klinisches Ergebnis der MVD darstellt. Die Cox-Regressionsanalyse deutete darauf hin, dass nur Patient/-innen mit Burchiel-Typ-1 eine rein arterielle Kompression hatten. Burchiel-Typ-1 ist im Vergleich zur Burchiel-Typ-2 doppelt so häufig mit einer arteriellen Kompression assoziiert. Hingegen ist die Typ-2-Erkrankung mit größerer Wahrscheinlichkeit mit einer venösen Kompression assoziiert.<sup>15</sup> In der Literatur wird eine arterielle Gefäßkompression als unabhängiger Prädiktor für ein hervorragendes Ergebnis gesehen<sup>14,15</sup>. Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass das bessere Ansprechen der Typ-1-Erkrankung durch die ausschließlich arterielle Beteiligung bedingt ist<sup>14</sup>. Herta et al. (2021) und die Studie von Sarsam et al (2010) unterstreichen mit ihren Studienergebnissen, dass die klassische TGN mit rein anfallsartigen Schmerzen ein positiver Prädiktor für das Ergebnis der MVD darstellt<sup>14,18</sup>. Bereits Oesmann et al. (2011) geben bessere Langzeitergebnisse und weniger Rezidive für Patient/-innen mit typischer TGN an<sup>12</sup>. Im Gegensatz dazu geben Sindou et al. (2007) nach einem Jahr als auch nach fünfzehn Jahren Nachbeobachtung für die Typ-1-Erkrankung (78,9 %;  $p = 0,98$ ) und die Typ-2-Erkrankung (77,6 %) ungefähr das gleiche

Ansprechen an<sup>16</sup>. Die Studienergebnisse zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Erscheinungsbild der TGN und der Remissionsrate nach 3M. In der Uniklinik Köln wird wie bei Sindou et al (2007) die Indikation nur bei Patient/-innen mit einer deutlichen paroxysmalen Komponente gestellt, deren Schmerzen zumindest initial auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen oder bei denen ein NVC vorliegt. Alle sogenannten „atypischen Gesichtsschmerz-Syndrome“ wurden von der MVD-Operation und von jeder anderen Art der Trigeminiuschirurgie ausgeschlossen. Aufgrund der Indikationsstellung zeigten 82 % der Patient/-innen eine Schmerzfreiheit zwischen den schmerzhaften Paroxysmen und ließen sich damit dem Burchiel-Typ-1 zuordnen. Lediglich 18 % der Patient/-innen konnten dem Burchiel-Typ-2 zugeordnet werden. Es ist davon auszugehen, dass die arterielle im Vergleich zur venösen Kompression aufgrund der Indikationsstellung in dieser Forschungsarbeit gehäuft vorkommt. Das geringe Vorkommen des Burchiel-Typ-2 und der venösen Kompression in dieser Kohorte lassen eine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen Erscheinungsbild und Ansprechen auf die MVD nicht zu.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich ein Patient/-innenalter von mindestens 60 Jahren zumindest auf das kurzfristige Ansprechen nach drei Monaten positiv auswirkt und in der Langzeitnachverfolgung im Vergleich zu den jüngeren Patient/-innen mindestens als gleichwertig zu betrachten ist. Ein Alter des/ der Patient/in von mindestens 60 Jahren kann als prädiktiver Faktor für postoperative Schmerzfreiheit gewertet werden. Bei gutem Gesundheitszustand sollte die Indikation für die MVD aufgrund der hohen Erfolgsrate jedoch unabhängig vom Alter gestellt werden. Die rechte Kopfseite zeigte sich in dieser Studienpopulation ebenfalls in Bezug auf das Ansprechen nach 3M als statistisch signifikant. In der aktuellen Literatur zeigt sich die betroffene Kopfseite nicht als ein signifikanter Einflussfaktor<sup>12,14,15,92</sup>. Eventuell hängt die statistische Überlegenheit der rechten Kopfseite mit ihrem gehäuften Vorkommen und damit mit routinierten Eingriffen bei der Entnahme des Dekompressionstransplantats sowie bei der Dekompression des TN zusammen. Die Rolle der Kopfseite sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die isolierte Betroffenheit eines TN-Asts zeigte einen statistischen Trend hin zu einem erfolgreichen Ansprechen nach drei Monaten. Der statistische Trend lässt jedoch eine eindeutige Schlussfolgerung nicht zu. Das geringe Vorkommen an Redizivpatient/-innen (N = 8) nach 3M und (N = 9) für die Follow-up Kohorte führte zu einer geringeren Teststärke und kann dazu führen, dass sich signifikante Einflussfaktoren in der statistischen Analyse nicht eindeutig als solche darstellen. Die Analyse sollte daher mit einer größeren Studiengruppe wiederholt werden. Die Erkrankungsdauer, die Betroffenheit des dritten Trigeminiustastes und das Erscheinungsbild der TGN zeigten sich in dieser prospektiven Studie für das Ansprechen auf die MVD als nicht ausschlaggebend. Die Indikationsstellung zur MVD sollte von diesen Faktoren unabhängig gestellt werden. Diese Studie zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen in der Langzeitnachverfolgung und den untersuchten Einflussfaktoren, was vermutlich auf die

geringe Stichprobengröße von  $N = 50$  zurückzuführen ist. Eine Langzeitnachverfolgung mit einer größeren Kohorte wäre wünschenswert.

### **5.3. III: Mikrostrukturelle Veränderung des Nervs bei Trigeminalneuralgie**

Die pathophysiologische Grundlage der TGN steht schon seit Jahren im Fokus der Forschung. Aus Biopsiestudien ist bekannt, dass es durch die Komprimierung des TN zur Atrophie des Nervs mit axonalen Verlusten und Degeneration kommen kann, die eine Hyperaktivität der Nervenfasern verursacht<sup>32,33,36,37,103–105</sup>. Eine zentrale Fragestellung dieser Forschungsarbeit und in der aktuellen Literatur ist, inwiefern diese mikrostrukturellen Veränderungen mittels DWI quantifiziert werden können. Auf Grundlage der aktuellen Literatur könnte man präoperativ eine Verringerung des FA-Wertes auf der betroffenen Seite erwarten<sup>21,40</sup>. Die Analyse mittels DTI-basierter und CSD-basierter Datenverarbeitung zeigte keine eindeutige Veränderung der Mikrostruktur des TN. Die Teststärke ist aufgrund der kleinen Stichprobengröße von  $N = 31$  nach drei Monaten bzw.  $N = 25$  in der Follow-up Analyse sowie aufgrund des kleinen Anteils der Rezidivpatient/-innen  $N = 5$  und  $N = 6$  gering, sodass es möglich ist, dass ein statistischer Zusammenhang vorliegt, der aufgrund der geringen Teststärke nicht entdeckt werden konnte. In dieser Studie wurde die von der TGN betroffene Seite mit der nicht betroffenen Seite verglichen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die nicht betroffene Seite bei TGN-Patient/-innen uneingeschränkt als Kontrolle verwendet werden sollte. DeSouza et al. (2014) können in ihrer Analyse mikrostrukturelle Veränderungen des TN nachweisen, jedoch nur im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und nicht im Vergleich zur nicht betroffenen Seite<sup>78</sup>. Sie stellen zwei sehr schlüssige Hypothesen auf, warum sich die Diffusionsparameter der betroffenen Seite nicht signifikant von der nicht betroffenen Seite unterscheiden. Die erste Hypothese besagt, dass die Patient/-innen bereits vor der Entwicklung der TGN mikrostrukturelle Anomalien des Nervs aufwiesen, weshalb sie anfälliger für chronische Schmerzen sind. Diese Hypothese würde erklären, warum einige Menschen trotz NVC des TN keine TGN entwickeln. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit bezieht sich auf die bilaterale motorische Innervation der Kaumuskulatur, durch die TN-Bewegungen wie Kauen, Zähne putzen und Reden auf die TGN häufig triggernd wirken, weshalb Patient/-innen diese Gesichtsbewegungen zwangsläufig einschränken, was zu Anomalien beider TN oder entlang der motorischen Bahnen im ZNS führen könnte.<sup>78</sup> Aufgrund der Schwierigkeit der Rechtfertigung von MRT-Aufnahmen bei einer gesunden Kontrollgruppe mit demselben Studienprotokoll in den letzten zwei krisengeprägten Jahren war das Erheben von Kontrollaufnahmen noch nicht möglich. Es soll jedoch Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten dieser Forschungsgruppe werden.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf die MVD und dem initialen FA-Wert wurde der präoperative FA-Wert in die zwei Gruppen erfolgreiches Ansprechen (BNI-Score I-III) und Rezidiv (BNI-Score IV-V) dichotomisiert. Der FA-Wert, generiert über die DTI-

basierte-Datenverarbeitung, zeigte in der Gruppe der Rezidivpatient/-innen einen höheren mittleren FA-Wert als in der Gruppe, die gut auf die MVD ansprechen. Diese Beobachtung zeigte sich, eventuell aufgrund der kleinen Kohorte, nicht statistisch signifikant ( $p = 0,119$ ). Wir gehen davon aus, dass ein initial unter den Normbereich verringerter FA-Wert mit dem Schweregrad der Nervenkompression korreliert. Ein verringerter FA-Wert zeigt eine Verringerung der gerichteten Diffusion in Richtung Hauptdiffusionsachse an und kann damit auf eine axonale Schädigung oder Demyelinisierung hindeuten. Es ist naheliegend, dass die Höhe des FA-Wertes durch die Stärke der Kompression des Nervs bestimmt werden könnte. Der Schweregrad der Kompression erwies sich im Hinblick auf das Ergebnis der MVD in mehreren Studien als bedeutsam. Sindou et al. (2007) schlussfolgern in ihrer Studie, dass ein stärkerer Schweregrad der präoperativen Kompression mit einem besseren Ergebnis nach einem Jahr ( $p = 0,002$ ) und nach fünfzehn Jahren Nachbeobachtung ( $p = 0,001$ ) einhergeht. Ihre Studienergebnisse zeigen nach einem und fünfzehn Jahren eine Heilungsrate von 96,6 % bzw. 88,1 % bei Grad-III-Kompressionen, 90,2 % und 78,3 %, bei Grad-II-Kompression und eine Heilungsrate von 83,3 % und 58,3 % bei Grad-I-Kompression<sup>16</sup>. Chen et al. (2016) untersuchen ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem präoperativen FA-Wert und dem Erfolg der MVD mit dem eindeutigen Ergebnis, dass eine signifikante Verringerung des FA-Wertes ein erfolgreiches Ergebnis der MVD vorhersagen kann<sup>106</sup>. Die Gegenposition nehmen Hung et al (2017) ein, die mittels Multi-Tensor-Traktographie die Relevanz der Diffusionsparameter als prädiktiven Wert analysieren. Das von den Autor/-innen durchgeführte Bootstrapping-Verfahren ergibt drei ipsilaterale Schwellenwerte der AD-, MD- im pontinen Segment und des FA-Wertes im Zisternensegment, die 85 % der Non-Responder von den Respondern trennen. Als prädiktiven Wert geben sie in ihrer Analyse im Gegensatz zu dieser Analyse einen niedrigeren FA-Wert in der Root-Entry Zone an, unterstreichen jedoch dabei den geringen Aussagewert der REZ in ihrer Analyse und die Rolle des pontinen Segments.<sup>24</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bestimmung eines prädiktiven Wertes für das klinische Ergebnis der MVD besonders für den klinischen Alltag eine sehr interessante Fragestellung darstellt. Mittels dieser Analyse konnten schon einige Hinweise auf den Zusammenhang zwischen einer präoperativen Verringerung der FA und einem erfolgreichen Ergebnis der MVD gesammelt werden. Dieser Fragestellung soll in Zukunft mit einer größeren Kohorte nachgegangen werden.

#### 5.4. IV: Regenerationspotential des Trigemiusnervs nach der MVD

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass sich die strukturellen Anomalien an der REZ des TN nach erfolgreicher MVD wieder normalisieren können. Die Veränderung der Mikrostruktur des TN zeigte sich in dieser Studie, wie in der Studie von DeSouza et al. (2015), nur bei Patient/-innen, die auf die MVD ansprechen, als signifikant<sup>87</sup>. Bei der DTI-basierten Datenverarbeitung wurde mit N = 26 und bei der CSD-basierten Datenverarbeitung mit N = 24 gearbeitet. Die Power der statistischen Analyse ist aufgrund der kleinen Stichprobengröße gering. Die Studienergebnisse zum Zeitpunkt 3M im Vergleich zu präop zeigten trotz dessen mittels DTI-basierter Datenverarbeitung eine signifikante Erhöhung ( $p = 0,048$ ) des FA-Wertes. Die CSD-basierte Datenverarbeitung zeigte nach 3M im Vergleich zu präop eine tendenziell signifikante Erhöhung des FA-Werts ( $p = 0,088$ ). Der RD-, AD- und MD-Wert sanken zum Zeitpunkt 3M im Vergleich zu präoperativ signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Kontrollseite zeigte keine Veränderungen. Zahlreiche Studien berichten ebenfalls von einer Erhöhung des FA-Wertes und einem Abfall des MD-Wertes nach erfolgreicher MVD<sup>22,23,26,106</sup>. Eine Erhöhung des FA-Wertes kann entweder auf Remyelinisierung oder Verbesserung der axonalen Struktur zurückgeführt werden. Der FA-Wert ist jedoch nicht sensitiv für die Art der mikrostrukturellen Veränderung. Zum genaueren Verständnis der mikrostrukturellen Veränderungen nach MVD ist eine detaillierte Analyse mit Erhebung des RD- und AD-Wertes sinnvoll. Als einzige uns bekannte Studie untersuchte DeSouza et al (2015) neben dem FA- und MD-Wert auch die Veränderungen des AD- und RD-Wertes nach erfolgreicher MVD<sup>87</sup>. In Übereinstimmung mit diesen Studienergebnissen berichten sie von einer Erhöhung der FA- sowie Verringerung der MD-, RD- und AD-Werte nach erfolgreicher MVD in der REZ des TN<sup>40</sup>. Physiologisch können durch die Veränderungen der Diffusionsparameter Rückschlüsse über das Ausmaß der plastischen Veränderung des TN nach MVD gezogen werden. Die Aussagekraft der mittleren und der radialen Diffusivität der Wasserstoffprotonen wurde in experimentellen Studien untersucht und lässt Rückschlüsse auf den Zustand der Myelinschicht von Nerven zu<sup>68,80,81</sup>. Die Verringerung des MD und RD-Wertes deutet auf eine Remyelinisierung hin. Durch die Kompression des TN bei TGN kommt es an der REZ zu einer Demyelinisierung, die zu einer Übererregbarkeit der Afferenzen und damit zu einer Störung der Signalübertragung der nozizeptiven Fasern führen kann<sup>20,38-40</sup>. Diese Demyelinisierung kann sich nach einer erfolgreichen MVD wieder erholen. Der AD-Wert gilt als Indikator für die axonale Integrität. Eine Verringerung der AD deutet auf eine Veränderung der axonalen Integrität hin<sup>80</sup>. Im Zuge des Remyelinisierungsprozesses normalisiert sich die AD nach der MVD ebenfalls. Wie im Abschnitt 5.3 bereits erläutert, liegt die Normalisierung auf der betroffenen Seite über den Werten der Kontrollseite. Wir gehen davon aus, dass die nicht betroffene Seite als Kontrollseite nicht ausreichend ist. Die Erhebung von MRT-Daten einer Kontrollgruppe ist in Planung und soll Bestandteil weiterer Forschungen dieser Arbeitsgruppe werden.



## 5.5. Limitationen und Perspektive

In dieser Forschungsarbeit wurden alle Patient/-innen von demselben Neurochirurgen operiert, welcher über jahrzehntelange Expertise verfügt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Operationstechnik wenig Einfluss auf die Erfolgsrate innerhalb der Kohorte hatte. Allerdings ist die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse durch diesen Umstand limitiert. In dieser Studie wurde für die Erhebung der MRT-Bilddatensätze ein Zeitraum von drei Monaten gewählt. Die klinischen Daten konnten je nach Operationsdatum mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $3,72 \pm 2,06$  Jahren im Zeitraum von 2015 bis 2022 nachverfolgt werden. Ein zusätzlicher Erhebungszeitpunkt der Bilddaten sowie der klinischen Daten nach beispielsweise fünf bis zehn Jahren wäre wünschenswert. Die wiederholte Akquisition von MRT-Bilddaten sowie von klinischen Daten muss jedoch im Sinne des Verhältnisses zwischen Aufwand versus Nutzen abgewogen werden. Die Größe der Kohorte stellte in dieser prospektiven Studie eine Limitation dar. Für die klinischen Daten konnten wir mit einer Kohorten von  $N = 61$  nach 3M und mit  $N = 50$  zum Follow-up Zeitpunkt arbeiten. Aufgrund der Anfälligkeit der DWI-Bildgebung für Artefakte sind manche MRT-Aufnahmen nicht verwendbar und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, sodass bei der DTI-basierten Datenverarbeitung mit  $N = 31$  und bei der CSD-basierten Datenverarbeitung mit  $N = 28$  gearbeitet werden musste. Aufgrund des starken Missverhältnisses zwischen ansprechenden und nicht ansprechenden Patient/-innen, war es in der statistischen Auswertung nur möglich starke Effekte zu messen. Schwache Effekte wurden möglicherweise nicht als signifikante Faktoren erkannt.

Im Hauptfokus dieser Studie steht der zeitliche Vergleich der Diffusionsparameter vor und nach der MVD, sodass als Kontrolle die Gegenseite des/der gleichen Patient/-in genutzt wurde. Eine zusätzliche Bestätigung der Daten mittels einer gesunden Kontrollgruppe wäre jedoch wünschenswert. Ein weiteres Ziel der Studie ist, zu zeigen, dass die Verwendung von autologem Material mit der Verwendung von allogenen Material mindestens als gleichwertig zu betrachten ist. Aufgrund des Studiendesigns ist die Auswertung jedoch nur in Bezug zur aktuellen Literatur möglich. Eine weitaus robustere Aussage würde durch eine randomisierte Studie generiert werden. Zentrumsintern waren jedoch die Erfahrungen mit der Anwendung des Muskel-Patch so positiv, dass ein randomisiertes Vorgehen aufgrund von ärztlich-chirurgischer Überzeugung nicht möglich war.

Die Analyse des Erfolgs der MVD und der Einflussfaktoren, die diesen Erfolg beeinflussen, ist durch die Messparameter limitiert. Die Erfolgsanalyse basiert auf dem Schmerzempfinden der Patient/-innen. Schmerz ist generell ein subjektives Empfinden, welches durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird. Darüber hinaus wird die Analyse der DWI-Sequenzen durch die Vor- und Nachteile der Verarbeitungswege beeinflusst. Vergleichsstudien zeigen, wie variabel DWI-basierte Ergebnisse sein können. Aufgrund der Limitationen und Einschränkungen der

einzelnen Verarbeitungswege wurden in dieser Studie zwei verschiedene Verarbeitungswege nebeneinander verwendet und die Ergebnisse berichtet. Abweichungen der Ergebnisse lassen sich jedoch nicht ausschließen. Die Ergebnisse sollten daher mit Bedacht ausgewertet und interpretiert werden.

## **5.6. Schlussfolgerung und Ausblick**

Diese Studie ist nicht nur die erste uns bekannte, großangelegte, prospektive klinische Arbeit zur MVD mit Einlage eines autologen Muskel-Patch, sondern auch eine der ersten, die den BPI-F nicht nur präoperativ, sondern auch nach erfolgreicher MVD erhebt. Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass die MVD mit Einlage von autologem Material in Bezug auf Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität erfolgreich ist und im Vergleich zur MVD mit Einlage von allogenen Material mindestens als gleichwertig zu betrachten ist. Die Analyse der positiven Prädiktoren für ein erfolgreiches Ergebnis der MVD zeigt, dass ein hohes Alter von mindestens 60 Jahren und die Betroffenheit der rechten Kopfseite positive Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Schmerzlinderung nach drei Monaten darstellen. Das Ergebnis unterstreicht, dass die MVD im klinischen Alltag auch bei älteren Patient/-innen eine erfolgsversprechende Therapieoption darstellt. Mittels der DTI-basierten und der CSD-basierten Datenverarbeitung konnte eine signifikante Erhöhung des FA-Wertes sowie eine signifikante Verringerung des MD-, RD- und AD-Wertes in der REZ des TN festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der TN sich nach erfolgreicher MVD regenerieren kann. Für den klinischen Alltag wären weitere Analysen der Veränderungen der Diffusionsparameter bei TGN und die Aussagekraft der Parameter in Bezug auf das Ansprechen auf die MVD von großer Bedeutung. Es wäre denkbar, dass in Zukunft die Bestimmung der Diffusionsparameter zur Diagnosestellung der TGN und zur Indikationsstellung für die MVD im klinischen Alltag verwendet werden könnten. Voraussetzung hierfür wäre jedoch eine standardisierte Anwendung technischer optimierter DWI-Akquisitions- und Prozessierungsverfahren. Im Rahmen zukünftiger Forschungsprojekte dieser Arbeitsgruppe soll auf Grundlage dieser und anderer Studienarbeiten ein Score zur Standardisierung der Indikationsstellung der MVD erarbeitet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Olsen J, Bes A, Kunkle R, *et al.* The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; **33**: 629–808.
- 2 Katusic S, Mary Beard C, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and Clinical Features of Trigeminal Neuralgia. *Ann Neurol* 1990; **27**: 89–95.
- 3 Koopman JSJA, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CGM, Sturkenboom MCJM. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; **147**: 122–7.
- 4 Yoshimasu F, Kurland LT, Elveback LR. Tic douloureux in Rochester, Minnesota, 1945-1969. *Neurology* 1972; **22**: 952–952.
- 5 Tepper SJ. Cranial Neuralgias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2018; **24**: 1157–78.
- 6 Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017; **158**: 1166–74.
- 7 Wu TH, Hu LY, Lu T, *et al.* Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Journal of Headache and Pain* 2015; **16**: 64–71.
- 8 Melek LN, Devine M, Renton T. The psychosocial impact of orofacial pain in trigeminal neuralgia patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; **47**: 869–78.
- 9 Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *Journal of Headache and Pain* 2014; **15**: 34–9.
- 10 Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. In: Wiffen PJ, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011: CD005451.
- 11 Zhang H, Lei D, You C, Mao BY, Wu B, Fang Y. The long-term outcome predictors of pure microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia. *World Neurosurg.* 2013; **79**: 756–62.
- 12 Oesman C, Jakob J, Mooij A. Long-Term Follow-Up of Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia. *Skull Base* 2011; **21**. DOI:10.1055/s-0031-1284213.
- 13 Barker F, Jannetta P, Blissonette D, Larkins mark, Hae DJ. The long-term outcome of Microvascular Decompression for trigeminal neuralgia. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**: 1077–83.

- 14 Herta J, Schmied T, Theresa ., *et al.* Microvascular decompression in trigeminal neuralgia: predictors of pain relief, complication avoidance, and lessons learned. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; **163**: 3321–36.
- 15 Wei Y, Pu C, Li N, Cai Y, Shang H, Zhao W. Long-Term Therapeutic Effect of Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: Kaplan-Meier Analysis in a Consecutive Series of 425 Patients. *Turk Neurosurg* 2018; **28**: 88–93.
- 16 Sindou M, Leston J, Decullier E, Chapuis F. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression. *J Neurosurg* 2007; **107**: 1144–53.
- 17 Mclaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 1999; **90**: 1–8.
- 18 Sarsam Z, Garcia-Fiñana M, Nurmikko TJ, Varma TRK, Eldridge P. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg* 2010; **24**: 18–25.
- 19 Tyler-Kabara E, Kassam AB, Horowitz MH, *et al.* Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg* 2002; **96**: 527–31.
- 20 Jannetta PJ. Arterial Compression of the Trigeminal Nerve at the Pons in Patients with Trigeminal Neuralgia. *J Neurosurg* 1967; **17**: 216–37.
- 21 Liu Y, Li J, Butzkueven H, *et al.* Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. *Eur J Radiol* 2013; **82**: 783–6.
- 22 Wang P, Li Q, Wang C, Li C. Complete neuroendoscopic versus microscopical trigeminal neuralgia microvascular decompression (MVD) in primary trigeminal neuralgia (PTN). *Am J Transl Res* 2021; **13**: 12905–12.
- 23 Chai W, You C, Zhang W, *et al.* Diffusion tensor imaging of microstructural alterations in the trigeminal nerve due to neurovascular contact/compression. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; **161**: 1407–13.
- 24 Hung PSP, Chen DQ, Davis KD, Zhong J, Hodaie M. Predicting pain relief: Use of pre-surgical trigeminal nerve diffusion metrics in trigeminal neuralgia. *Neuroimage Clin* 2017; **15**: 710–8.

- 25 Willsey MS, Mossner JM, Chestek CA, Sagher O, Patil PG. Classifier Using Pontine Radial Diffusivity and Symptom Duration Accurately Predicts Recurrence of Trigeminal Neuralgia After Microvascular Decompression: A Pilot Study and Algorithm Description. *Neurosurgery* 2021; **89**: 777–83.
- 26 Leal PRL, Roch J, Hermier M, Berthezene Y, Sindou M. Diffusion tensor imaging abnormalities of the trigeminal nerve root in patients with classical trigeminal neuralgia: a pre- and postoperative comparative study 4 years after microvascular decompression. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; **161**: 1415–25.
- 27 Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal Neuralgia-A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache* 2014; **54**: 1574–84.
- 28 Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007; **334**: 201–6.
- 29 De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, *et al.* Prevalence of trigeminal neuralgia. *The Journal of the American Dental Association* 2016; **147**: 570-576.e2.
- 30 Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin* 2004; **22**: 185–206.
- 31 Förderreuther S. S1-Leitlinie Trigemini-neuralgie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2012; **030/016**: 1–11.
- 32 Hamlyn PJ, King TT. Neurovascular compression in trigeminal neuralgia: a clinical and anatomical study. *J Neurosurg* 1992; **76**: 948–54.
- 33 Tanrikulu L, Hastreiter P, Bassemir T, *et al.* New Clinical and Morphologic Aspects in Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg* 2016; **92**: 189–96.
- 34 Anqi X, Ding L, Jiahe X, Zhenlin L, Chunchao X, Chao Y. MR Cisternography in the Posterior Fossa: The Evaluation of Trigeminal Neurovascular Compression. *Turkish Neurosurgery* 2012; **23**: 218–25.
- 35 Yousry I, Moriggl B, Holtmannspoetter M, Schmid UD, Naidich TP, Yousry TA. Detailed anatomy of the motor and sensory roots of the trigeminal nerve and their neurovascular relationships: a magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 2004; **101**: 427–34.
- 36 Klun B, Prestor B. Microvascular Relations of the Trigeminal Nerve: An Anatomical Study. *Neurosurgery* 1986; **19**: 535–9.
- 37 Hardy DG, Rhoton AL. Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and the trigeminal nerve. *J Neurosurg* 1978; **49**: 669–78.

- 38 Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia-diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017; **37**: 648–57.
- 39 Devor M, Amir R, Rappaport H. Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia: The Ignition Hypothesis. *Clin J Pain* 2002; **18**: 4–13.
- 40 DeSouza DD, Hodaie M, Davis KD. Structural magnetic resonance imaging can identify trigeminal system abnormalities in classical trigeminal neuralgia. *Front Neuroanat* 2016; **10**. DOI:10.3389/fnana.2016.00095.
- 41 Burchiel KJ, Hodge CJ, Kanpolat Y, Haines SJ, Meyerson B. A New Classification for Facial Pain. *Neurosurgery*. 2003; **53**: 1164–7.
- 42 Eller JL, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia: definition and classification. *Neurosurg Focus* 2005; **18**: 1–3.
- 43 Tan C-Y, Shahrizaila N, Goh K-J. Clinical Characteristics, Pain, and Quality of Life Experiences of Trigeminal Neuralgia in a Multi-Ethnic Asian Cohort. *J Oral Facial Pain Headache* 2017; **31**: e15–20.
- 44 Chang B, Zhu W, Li S. Effects of Depression and Anxiety on Microvascular Decompression Outcome for Trigeminal Neuralgia Patients. *World Neurosurg* 2019; **128**: e556–61.
- 45 Melek L, Smith J, Karamat A, Renton T. Comparison of the Neuropathic Pain Symptoms and Psychosocial Impacts of Trigeminal Neuralgia and Painful Posttraumatic Trigeminal Neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache* 2019; **33**: 77–88.
- 46 Cleeland C. Research in cancer pain. What we know and what we need to know. *Cancer* 1991; **67**: 823–7.
- 47 Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000; **43**: 165–89.
- 48 Cleeland CS. The brief pain inventory. *Pain Research Group* 2009; **20**: 143–7.
- 49 Lee JYK, Chen HI, Urban C, *et al*. Development of and psychometric testing for the Brief Pain Inventory-Facial in patients with facial pain syndromes: Clinical article. *J Neurosurg* 2010; **113**: 516–23.
- 50 Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain. *Oncologist* 2010; **15**: 13–8.
- 51 Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, *et al*. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003; **106**: 337–45.

- 52 Chen HI, Lee JYK. The Measurement of Pain in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Clin Neurosurg* 2010; **57**: 129–33.
- 53 Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, *et al.* European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019; **26**: 831–49.
- 54 Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1966; **29**: 265–7.
- 55 Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia: Use and Side Effects. *Arch Neurol* 1968; **19**: 129–36.
- 56 Kondo A. Follow-up Results of Microvascular Decompression in Trigeminal Neuralgia and Hemifacial Spasm. *Neurosurgery* 1997; **40**: 46–52.
- 57 Sade B, Lee JH. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N Am* 2014; **25**: 743–9.
- 58 Pressman E, Tushar Jha R, Zavadskiy G, *et al.* Teflon™ or Ivalon®: a scoping review of implants used in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev* 2020; **43**: 79–86.
- 59 Capelle HH, Brandis A, Tschan CA, Krauss JK. Treatment of recurrent trigeminal neuralgia due to Teflon granuloma. *Journal of Headache and Pain* 2010; **11**: 339–44.
- 60 Sun T, Wang W, Huang Q, *et al.* Teflon Granuloma: A Common Cause of Recurrent Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg* 2022; **158**: e612–7.
- 61 Chen J-F, Lee S-T, Lui T-N, *et al.* Teflon Granuloma after Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia. *SurgNeurol* 2000; **53**: 281–7.
- 62 Rzaev DA, Kulikova EV, Moysak GI, Voronina EI, Ageeva TA. Teflon Granuloma after Microvascular Decompression of the Trigeminal Nerve Root in a Patient with Recurrent Trigeminal Neuralgia. *Zh Vopr Neurohir Im N N Burdenko* 2016; **80**: 78–83.
- 63 Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; **66**: 259–67.
- 64 Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; **111**: 209–19.
- 65 Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis ± a technical review. *NMR Biomed* 2002; **15**: 456–67.
- 66 Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, *et al.* Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001; **13**: 534–46.



- 67 Cleveland GG, Chang DC, Hazlewood CF, Rorschach HE. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* 1976; **16**: 1043–53.
- 68 Beaulieu C, Allen PS. Determinants of Anisotropic Water Diffusion in Nerves. *MRM* 1994; **31**: 394–400.
- 69 Alexander AL, Eun Lee J, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics* 2007; **4**: 316–29.
- 70 Basser PJ. Inferring Microstructural Features and the Physiological State of Tissues from Diffusion-Weighted Images. *NMR Biomed* 1995; **8**: 333–44.
- 71 Kim DS. Diffusion tensor imaging in developmental clinical neuroscience. In: *Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009: 314–25.
- 72 Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 2007; **35**: 1459–72.
- 73 Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* 2016; **125**: 1063–78.
- 74 Truong TK, Chen N kuei, Song AW. Dynamic correction of artifacts due to susceptibility effects and time-varying eddy currents in diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2011; **57**: 1343–7.
- 75 Skorpil M, Karlsson M, Nordell A. Peripheral nerve diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging* 2004; **22**: 743–5.
- 76 Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage* 2002; **17**: 1429–36.
- 77 Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, *et al*. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 1998; **209**: 57–66.
- 78 DeSouza DD, Hodaie M, Davis KD. Abnormal trigeminal nerve microstructure and brain white matter in idiopathic trigeminal neuralgia. *Pain* 2014; **155**: 37–44.

- 79 Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain* 2010; **133**: 529–39.
- 80 Brennan FH, Cowin GJ, Kurniawan ND, Ruitenber MJ. Longitudinal assessment of white matter pathology in the injured mouse spinal cord through ultra-high field (16.4T) in vivo diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2013; **82**: 574–85.
- 81 Boretius S, Escher A, Dallenga T, *et al.* Assessment of lesion pathology in a new animal model of MS by multiparametric MRI and DTI. *Neuroimage* 2012; **59**: 2678–88.
- 82 Harsan LA, Poulet P, Guignard B, *et al.* Brain Demyelination and Recovery Assessment by Noninvasive In Vivo Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience Research* 2006; **83**: 392–402.
- 83 Song SK, Yoshino J, Le TQ, *et al.* Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005; **26**: 132–40.
- 84 Suzuki Y, Matsuzawa H, Kwee IL, Nakada T. Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR Biomed* 2003; **16**: 257–60.
- 85 Tyszka JM, Readhead C, Bearer EL, Pautler RG, Jacobs RE. Statistical diffusion tensor histology reveals regional dysmyelination effects in the shiverer mouse mutant. *Neuroimage* 2005; **29**: 1058–65.
- 86 Sun S-W, Liang H-F, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song S-K. Noninvasive Detection of Cuprizone Induced Axonal Damage and Demyelination in the Mouse Corpus Callosum. *Magn Reson Med* 2006; **55**: 302–8.
- 87 DeSouza DD, Davis KD, Hodaie M. Reversal of insular and microstructural nerve abnormalities following effective surgical treatment for trigeminal neuralgia. *Pain* 2015; **156**: 1112–23.
- 88 Tournier JD, Smith R, Raffelt D, *et al.* MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage* 2019; **202**. DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.116137.
- 89 Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage* 2016; **141**: 556–72.
- 90 Rogers CL, Shetter AG, Fiedler JA, Smith KA, Han PP, Speiser BL. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of The Barrow Neurological Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**: 1013–9.

- 91 Ruiz-Juretschke F, Vargas AJ, Gonzalez-Quarante LH, Gil de Sagredo OL, Montalvo A, Fernandez-Carballal C. Microsurgical treatment of trigeminal neuralgia in patients older than 70 years: An efficacy and safety study. *Neurología (English Edition)* 2017; **32**: 424–30.
- 92 Holste K, Chan AY, Rolston JD, Englot DJ. Pain Outcomes Following Microvascular Decompression for Drug-Resistant Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery* 2019; **86**: 182–90.
- 93 S Kunze HHS. Trigeminal neuralgia. Results of microsurgical parapontine decompression. *Nervenarzt* 1987; **58**: 33–9.
- 94 Bond AE, Zada G, Gonzalez AA, Hansen C, Giannotta SL. Operative strategies for minimizing hearing loss and other major complications associated with microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *World Neurosurg.* 2010; **74**: 172–7.
- 95 Ferroli P, Acerbi F, Tomei M, Tringali G, Franzini A, Broggi G. Advanced age as a contraindication to microvascular decompression for drug-resistant trigeminal neuralgia: Evidence of prejudice? *Neurological Sciences* 2010; **31**: 23–8.
- 96 Brailo V, Zakrzewska JM. grading the intensity of nondental orofacial pain: identification of cutoff points for mild, moderate, and severe pain. *J Pain Res* 2015; **8**: 95–104.
- 97 Venda Nova C, Zakrzewska JM, Baker SR. Patient reported outcome measures in trigeminal neuralgia-A systematic review of psychometric performance. *Eur J Pain* 2021; **25**: 1449–61.
- 98 Sandhu SK, Halpern C, Vakhshori B, Mirsaeedi-Farahani K, Farrar J, Lee JYK. Brief Pain Inventory–Facial minimum clinically important difference. *J Neurosurg* 2015; **122**: 180–90.
- 99 Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; published online Sept 7. DOI:10.1002/14651858.cd007312.pub2.
- 100 Sekula RF, Frederickson AM, Jannetta PJ, Quigley MR. Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia: a prospective study and systematic review with meta-analysis. *J Neurosurg* 2011; **114**: 172–9.
- 101 Günther T, Gerganov VM, Stieglitz L, Ludemann W, Samii A, Samii M. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: Long-term treatment outcome and comparison with younger patients. *Neurosurgery* 2009; **65**: 477–82.
- 102 Zhang WB, Min LZ, Tao BB, Sun QY, Li ST, Wang XQ. Prognosis Comparison of Different Branches of Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg* 2020; **133**: e1–5.

- 103 Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. *Brain* 2002; **124**: 2347–60.
- 104 Beaver DL. Electron Microscopy of the Gasserian Ganglion in Trigeminal Neuralgia\*. *J Neurosurg* 1967; **26**: 138–50.
- 105 Kerr FWL. Pathology of Trigeminal Neuralgia: Light and Electron Microscopic Observations. *J Neurosurg* 1966; **26**: 151–6.
- 106 Chen F, Chen L, Li W, *et al.* Pre-operative declining proportion of fractional anisotropy of trigeminal nerve is correlated with the outcome of micro-vascular decompression surgery. *BMC Neurol* 2016; **16**. DOI:10.1186/s12883-016-0620-5.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <b>Übersicht der Dimensionen des BPI-F</b> .....	16
Abbildung 2: <b>Operationssitus bei der Jannetta Operation</b> .....	19
Abbildung 3: <b>Vereinfachte Darstellung des Diffusionstensors</b> .....	20
Abbildung 4: <b>Vereinfachte Darstellung der isotropen versus anisotropen Diffusion</b> .....	21
Abbildung 5: <b>Farbkodierte FA-Karte des menschlichen Gehirns</b> .....	22
Abbildung 6: <b>Festlegung der ROIs mittels BrianLab IPlan</b> .....	29
Abbildung 7: <b>Schematischer Ablauf der Datenprozessierung der MRT-Rohdaten</b> .....	30
Abbildung 8: <b>Festlegung der ROIs mittels MRview</b> .....	31
Abbildung 9: <b>Übersicht der erhobenen und einbezogenen Daten</b> .....	32
Abbildung 10: <b>Prozentuales Vorkommen von auslösenden und lindernden Trigger- Faktoren</b> .....	38
Abbildung 11: <b>Auslösende und lindernde Faktoren sortiert nach dem betroffenen Nervenast</b> .....	39
Abbildung 12: <b>Erfolgsrate der MVD gemessen am BNI-Score</b> .....	40
Abbildung 13: <b>BPI-F Übersicht</b> .....	43
Abbildung 14: <b>BPI-F im Detail</b> .....	44
Abbildung 15: <b>BNI-Score, stratifiziert nach Altersgruppen im zeitlichen Verlauf</b> .....	52
Abbildung 16: <b>Kaplan-Meier-Kurven bei zum Wiederauftreten der TGN</b> .....	54
Abbildung 17: <b>Veränderung des FA-Wertes präoperativ im Vergleich zu 3M – DTI-basierte Prozessierung</b> .....	57
Abbildung 18: <b>Veränderung der Diffusionsparameter präoperativ im Vergleich zu 3M – CSD-basierte Prozessierung</b> .....	59, 60
Abbildung 19: <b>Auslösende, neutrale und lindernde Faktoren sortiert nach dem betroffenem Nervenast</b> .....	87

Abbildung 20: <b>Zusammenhang zwischen dem initialen FA-Wert und dem Therapieansprechen – DTI-basierte Datenverarbeitung</b> .....	87, 88
--	--------

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>Kriterien der IHS: Gegenüberstellung der klassischen und symptomatischen TGN<sup>1</sup></b> .....	14
Tabelle 2: <b>Einteilung der klassischen TGN-Schmerzen nach Burchiel<sup>42</sup></b> .....	15
Tabelle 3: <b>Parameter der MRT-Datenakquisition</b> .....	28
Tabelle 4: <b>BNI-Score</b> .....	34
Tabelle 5: <b>Patient/-innen Charakteristika</b> .....	37
Tabelle 6: <b>Unerwünschte Nebenwirkungen der MVD zu den Zeitpunkten 3M und Follow-up</b> .....	41
Tabelle 7: <b>Veränderung der reaktiven und sensorischen Dimensionen Übersicht</b> .....	42
Tabelle 8: <b>Veränderung der reaktiven und sensorischen Dimensionen im Detail</b> .....	46
Tabelle 9: <b>Ergebnisse der logistischen Regression Wirkung MVD nach 3M und potenzielle Einflussfaktoren</b> .....	48
Tabelle 10: <b>Zusammenhang zwischen der Wirkung der MVD nach 3M und den potenziellen Einflussfaktoren</b> .....	49
Tabelle 11: <b>Zusammenhang zwischen der Wirkung der MVD im Follow-up und den potenziellen Einflussfaktoren</b> .....	51
Tabelle 12: <b>Prozentuale Veränderung der Einschränkungen der reaktiven Dimensionen des BPI-F (präop-3M)</b> .....	89

<b>Tabelle 13: Veränderung der initialen Diffusionsparameter der betroffenen Seite im Vergleich zur Kontrollseite bei TGN – CSD-basierte Datenverarbeitung.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabelle 14: Zusammenhang zwischen dem präoperativen FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD zum Zeitpunkt 3M und Follow-up.....</b>	<b>90</b>
<b>Tabelle 15: Darstellung der Diffusionsparameter auf der Kontrollseite präop im Vergleich zu 3M – CSD-basierte Datenverarbeitung.....</b>	<b>90</b>

### 7.3. Abbildungsanhang

Gesamt	T1 u./o T2 (N=22)			T3 (N=14)			T3+ (N=25)					
	Lindernd	Neutral	Triggernd	Lindernd	Neutral	Triggernd	Lindernd	Neutral	Triggernd	Lindernd	Neutral	Triggernd
Kauen	0%	6%	94%	0%	5%	95%	0%	14%	86%	0%	4%	96%
Zähne putzen	0%	11%	89%	0%	9%	91%	0%	14%	86%	0%	12%	88%
Waschen des Gesichts	0%	15%	85%	0%	9%	91%	0%	29%	71%	0%	12%	88%
Reden	0%	15%	85%	0%	18%	82%	0%	7%	93%	0%	12%	88%
Druck aufs Gesicht	3%	28%	69%	5%	23%	73%	0%	36%	64%	4%	28%	68%
Nase putzen	0%	35%	65%	0%	32%	68%	0%	50%	50%	0%	32%	68%
Gähnen	0%	44%	56%	0%	50%	50%	0%	50%	50%	0%	36%	64%
Wind	2%	42%	56%	5%	36%	59%	0%	71%	29%	0%	28%	72%
Bewegung	3%	43%	54%	5%	41%	55%	0%	64%	43%	4%	36%	60%
Schlucken	0%	48%	52%	0%	64%	36%	0%	36%	64%	0%	40%	60%
Duschen	0%	49%	51%	0%	45%	55%	0%	57%	43%	0%	48%	52%
Sport	8%	51%	41%	14%	45%	32%	7%	57%	29%	4%	32%	56%
Haare	0%	61%	39%	0%	77%	23%	0%	64%	36%	0%	44%	56%
Druck aufs Augen	2%	73%	25%	0%	77%	23%	0%	86%	14%	4%	64%	32%
Entspannen	29%	60%	11%	45%	50%	5%	21%	64%	14%	40%	44%	16%
Schlaf	44%	48%	8%	55%	45%	0%	14%	71%	14%	48%	40%	12%
Licht	3%	94%	3%	0%	95%	5%	7%	93%	0%	4%	92%	4%

Abbildung 19: **Auslösende, neurale und lindernde Faktoren sortiert nach dem betroffenen Nervenast.** Angegeben in Anteil der Patient/-innen mit dem betroffenen Nervenast (an der Gesamtkohorte von N = 61) in %, Einteilung: T1 u./o T2 (T1 oder T2 jeweils isoliert oder T1 und T2 in Kombination betroffen), T3 (T3 isoliert betroffen) und T3+ (T3 in Kombination mit anderen Ästen) betroffen.

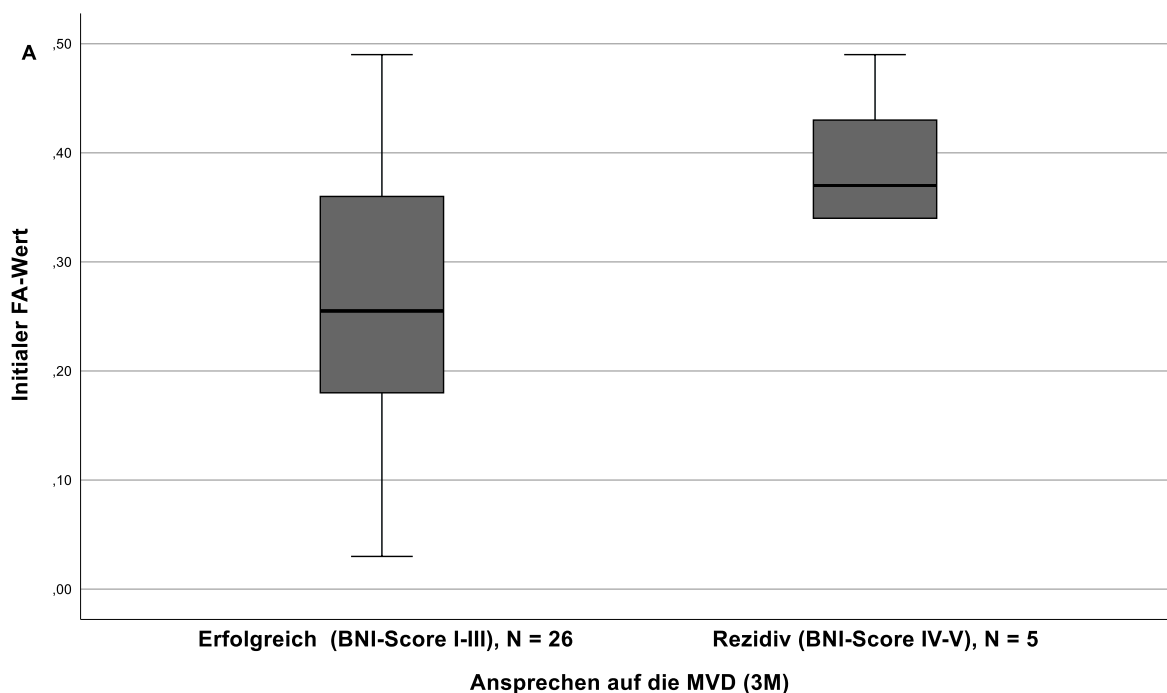


Abbildung 20 A: **Zusammenhang zwischen dem initialen FA-Wert und dem Therapieansprechen – DTI-basierte Datenverarbeitung.** Dargestellt sind die präoperativen FA-Werte der DTI-basierten Datenverarbeitung gruppiert nach dem BNI-Score (A) zum Zeitpunkt 3M, N = 31.



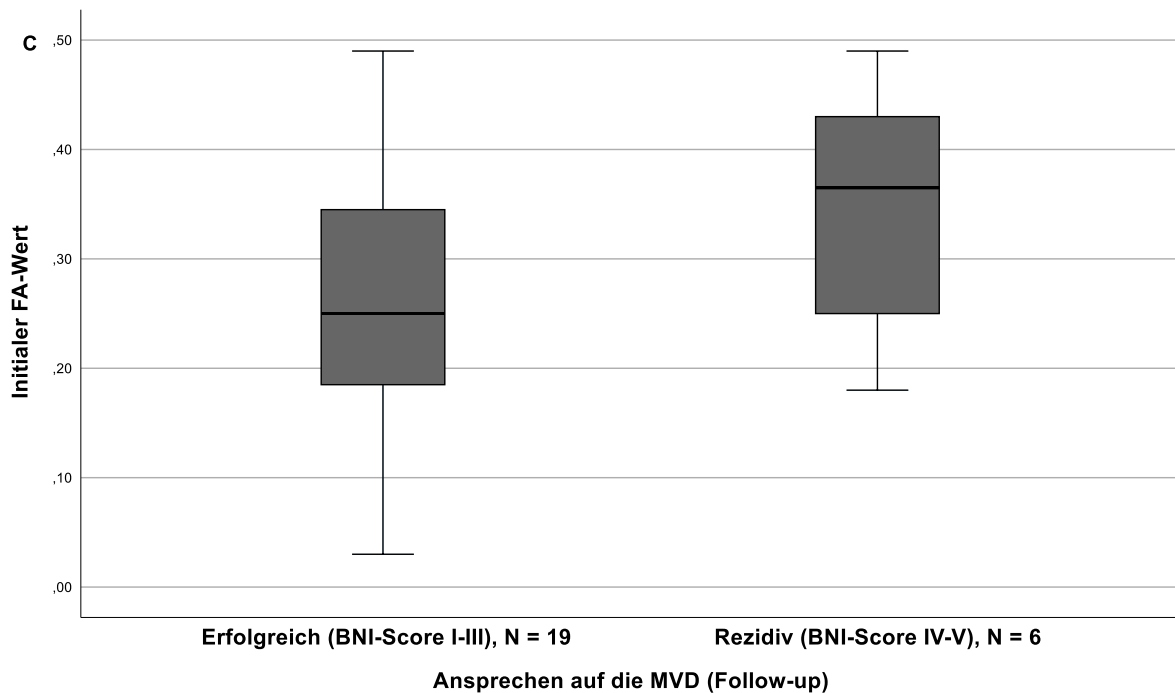
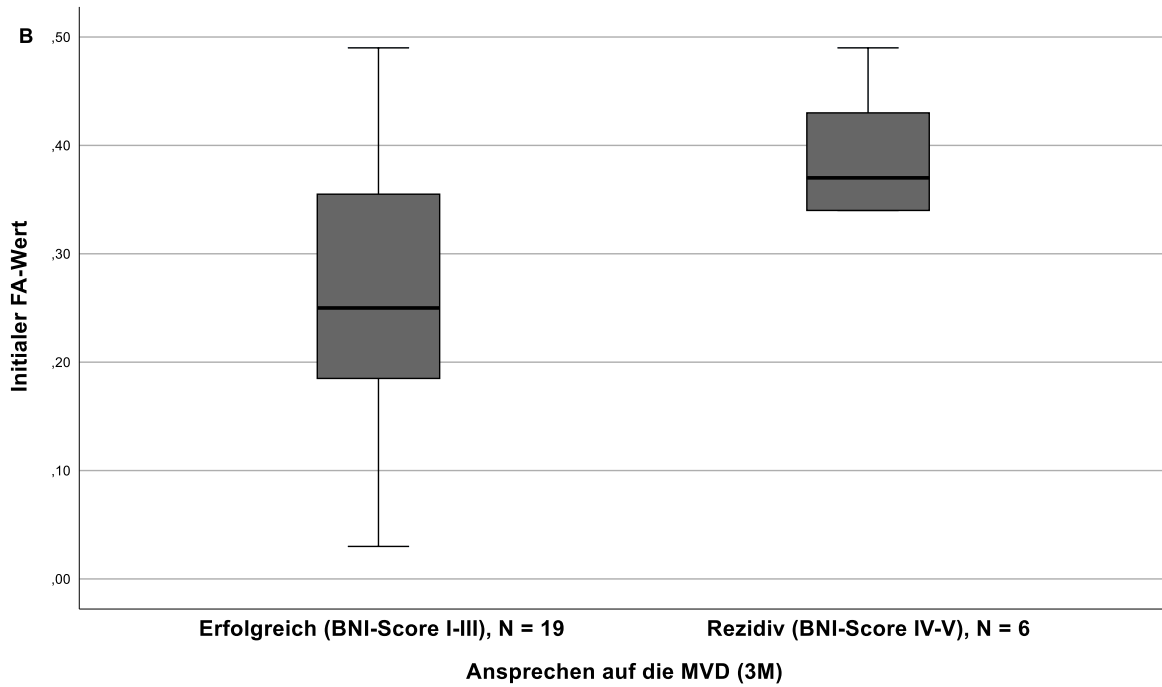


Abbildung 20 B und C: **Zusammenhang zwischen dem initialen FA-Wert und dem Therapieansprechen – DTI-basierte Datenverarbeitung** (Fortsetzung). Dargestellt sind die präoperativen FA-Werte der DTI-basierten Datenverarbeitung gruppiert nach dem BNI-Score zum Zeitpunkt 3M (B) und zum Follow-up Zeitpunkt (C). Da die Follow-up-Ergebnisse nur für N = 50 vorliegen, wird zusätzlich zur Gesamtkohorte (A, N = 31) die Follow-up Kohorte (N = 25) zum Zeitpunkt 3M dargestellt (B)

## 7.4. Tabellenanhang

Tabelle 12: **Prozentuale Veränderung der Einschränkungen der reaktiven Dimension des BPI-F (präop-3M).** Dargestellt ist das Ausmaß der prozentualen Veränderung der Einschränkung der Items präop im Vergleich zu 3M der reaktiven Dimension, N = 61.

	Veränderung 3M-pre
Generelle Aktivität	82,71 %
Laune	79,00 %
Gehfähigkeit	76,58 %
Arbeitsfähigkeit (Haus-Gartenarbeit)	69,99 %
Beziehungen	81,53 %
Schlaf	59,67 %
Lebensfreude	79,94 %
Mahlzeit	89,40 %
Berührungen	85,43 %
Zähne putzen	85,48 %
Lächeln oder Lachen	85,47 %
Reden	85,76 %
Mund weit öffnen	81,86 %
harte Nahrung essen	78,66 %

Tabelle 13: **Veränderung der initialen Diffusionsparameter der betroffenen Seite im Vergleich zur Kontrollseite bei TGN – CSD-basierte Datenverarbeitung.** Dargestellt sind die präoperativen Diffusionsparameter FA, MD, RD und AD generiert über die CSD-basierte Datenverarbeitung der betroffenen Seite und der Kontrollseite im Vergleich, N = 28.

Parameter	Kopfseite	Mittelwert $\pm$ SD	Teststatistik
FA-Wert	Betroffene Seite	0,4208 $\pm$ 0,11	$t(54) = -0,922, p = 0,361$
	Kontrollseite	0,4513 $\pm$ 0,25	
AD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Betroffene Seite	0,0029 $\pm$ 0,0004	$t(54) = 0,796, p = 0,430$
	Kontrollseite	0,0028 $\pm$ 0,0006	
RD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Betroffene Seite	0,0015 $\pm$ 0,0005	$t(54) = 0,822, p = 0,415$
	Kontrollseite	0,0014 $\pm$ 0,0005	
MD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Betroffene Seite	0,0020 $\pm$ 0,0004	$t(54) = 0,201, p = 0,401$
	Kontrollseite	0,0018 $\pm$ 0,0005	

Tabelle 14: **Zusammenhang zwischen dem präoperativen FA-Wert und dem klinischen Ansprechen auf die MVD zum Zeitpunkt 3M und Follow-up.** Dargestellt sind die initialen FA-Werte generiert mittels CSD-basierter Datenverarbeitung stratifiziert nach dem Ansprechen auf die MVD Erfolgreich (BNI-Score I-III) / (Rezidiv BNI-Score IV-V) zum Zeitpunkt 3M und Follow-up.

Zeitpunkt	Ansprechen	Mittelwert ± SD	Teststatistik
3M	Erfolgreich (I-III), N = 24	0,4184 ± 0,12	$t(26) = -0,283, p = 0,779$
	Rezidiv (IV-V), N = 4	0,4357 ± 0,10	
Follow-up	Erfolgreich (I-III), N = 23	0,4228 ± 0,12	$t(25) = -0,010, p = 0,992$
	Rezidiv (IV-V), N = 4	0,4234 ± 0,11	

Tabelle 15: **Darstellung der Diffusionsparameter auf der Kontrollseite präop im Vergleich zu 3M - CSD-basierte Datenverarbeitung.** Dargestellt sind die Diffusionsparameter FA / AD / RD und MD generiert mittels CSD-basierter Datenverarbeitung auf der betroffenen Seite, N = 24 der Patient/-innen die auf die erfolgreich MVD ansprechen (BNI-Score I-III).

Parameter	Zeitpunkt	Mittelwert ± SD	Teststatistik
FA-Wert	Präop	0,4443 ± 0,1382	$t = -0,414, p = 0,683$
	3M	0,4572 ± 0,1125	
AD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Präop	0,0028 ± 0,0006	$t = 0,211, p = 0,834$
	3M	0,0028 ± 0,0007	
RD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Präop	0,0014 ± 0,0005	$t = 0,356, p = 0,725$
	3M	0,0014 ± 0,0006	
MD-Wert (mm <sup>2</sup> /s)	Präop	0,0019 ± 0,0005	$t = 0,313, p = 0,757$
	3M	0,0018 ± 0,0006	

# 7.5. Fragebögen

### Trigem-DTI Fragebogen prä-OP

Untersucher (Kürzel): \_\_\_\_\_

Patienten-ID	Alter
Händigkeit	links <input type="radio"/> rechts <input type="radio"/>
Geschlecht	männlich <input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/>


A. Beginn

1. Beginn der Schmerzen (Monat/Jahr) \_\_\_\_\_

2. Dauer (Jahre) \_\_\_\_\_

### B. Eigenschaffen der Schmerzen

1. Auf welcher Seite des Kopfes sind die Schmerzen? (Bitte zeichnen Sie den Ort des Schmerzes ein)



2. Dauer (Jahre) \_\_\_\_\_


3. Wie oft tritt durchschnittlich eine Attacke pro Tag auf? \_\_\_\_\_ / Tag

4. Wie variiert die Anzahl der Attacken? (Min-Max) \_\_\_\_\_ (Tag/Woche/Monat)

5. Wachen Sie manchmal vor Schmerzen auf? ja  nein

6. Können Sie manchmal vor Schmerzen nicht/schlecht einschlafen? ja  nein

2. Besteht eine Taubheit im Bereich des Gesichts? (Bitte zeichnen Sie den Ort des Schmerzes ein)



3. Wie variiert die Dauer der Attacken? (Min-Max) \_\_\_\_\_ / Tag

4. Wie oft tritt durchschnittlich eine Attacke pro Tag auf? \_\_\_\_\_ / Tag

5. Wachen Sie manchmal vor Schmerzen auf? ja  nein

6. Können Sie manchmal vor Schmerzen nicht/schlecht einschlafen? ja  nein

### C. Stärke und Charakteristik der Schmerzen:

1. Normale Schmerzskizze: NRS: \_\_\_\_\_

2. Schmerzwirkungen: (Min-Max) NRS: \_\_\_\_\_

3. Welche dieser Beschreibungen trifft auf Ihren Schmerz zu?

stichend	-	drückend	-
brennend	-	zählend	-
elektrisch	-	klopfend	-
brennend	-	scharf	-
dümpf	-	hart	-
nadelstichartig	-	langsam (Bitte beschreiben)	-

4. Besteht zwischen den Attacken Schmerzfreiheit? ja  nein

### D. Dauer und Frequenz

1. Wie lange dauert eine durchschnittliche Attacke? \_\_\_\_\_

2/B

### E. Assoziierte Symptome

Besteht ein gesteigertes Schmerzempfinden im Bereich des Gesichts?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Wann auftritt:	_____
Auf der selben Seite	<input type="checkbox"/>
Auf der gegenüberliegenden Seite	<input type="checkbox"/>
Beidseitig	<input type="checkbox"/>
meist auf der selben Seite	<input type="checkbox"/>
meist auf der Gegenseite	<input type="checkbox"/>
Das gleiche	<input type="checkbox"/>

### F. Charakteristik der Attacken

1. Sind die Attacken spontan oder durch einen bestimmten Faktor ausgelöst?

Ausgelöst immer spontan	<input type="checkbox"/>
Beides	<input type="checkbox"/>
Spontan	<input type="checkbox"/>

2. Wenn sowohl spontane, als auch ausgelöste Attacken bestehen bitte geben Sie ein ungefähres Verhältnis an.

Ausgelöst	..... %
Spontan	..... %



G. Trigger- und symptomlösende Faktoren  
(wenn die Attacken nur spontan auftreten, bitte die linke Spalte frei lassen)

Faktoren	lindernd (0)	Kein Einfluss (1)	Triggend (2)
1 leichte Berührung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Druck auf das Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Drücken der Augenlider	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Kauen/Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Schlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Wind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Wischen des Gesichts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Zähne putzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Bewegung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Reden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Gähnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Haare waschen/Kämmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Licht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Duschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 Rasieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 Nasenputzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Kopfflexion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 Halsstreckung/-beugung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 Kaltes/Warmes Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.1 saures Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.2 scharfes Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.3 süßes Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 Alkohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Rauchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Halsen / Niesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Starke Gerüche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 Entspannen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Triggen-DTI Version 1 - 29.09.2016

4/8



28 Andere (bitte angeben)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Triggen-DTI Version 1 - 29.09.2016

5/8



H. Beherrgte Therapie:

Wirksamkeit: (Adjective Response Scale)

Keine Wirkung (0-A)

Wenig wirksam (0-B)

Kein Erfolg (0-C) keine Änderung der Schmerzintensität oder Stärke

Leichte Wirkung (1) ≤ 30% leichte Minderung der Schmerzintensität oder Stärke

Moderate Wirkung (2) 31-60% moderate Minderung der Schmerzintensität oder Stärke

Gute Wirkung (3) 61-90% deutliche Minderung der Schmerzintensität oder Stärke

Exzellente Wirkung (4) 91-100% vollständige oder fast vollständige Aufhebung des Schmerzes

I. Medikation:

MEDICATION	Med. Dosis	Dauer Therapie (ggf. intermittierend, intermittierend)	Effekt (0-4): 0 = keine, 1 = leichte, 2 = moderate, 3 = deutliche, 4 = vollständige	Wirkung auf spontane Attacken (0-4): 0 = keine, 1 = leichte, 2 = moderate, 3 = deutliche, 4 = vollständige	Abgesetzt (wenn ja, Name des Ersatzmedikaments (Jahr))
Verapamil	<input type="checkbox"/>				
Tizanidin	<input type="checkbox"/>				
Galoprolin	<input type="checkbox"/>				
Progabalin	<input type="checkbox"/>				
Lithium	<input type="checkbox"/>				
Methylenglykole	<input type="checkbox"/>				
Sodium	<input type="checkbox"/>				
Melatonin	<input type="checkbox"/>				
Melatonin	<input type="checkbox"/>				
Lamotrigin	<input type="checkbox"/>				
Carbamazepin	<input type="checkbox"/>				
Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/>				
Baclofen	<input type="checkbox"/>				
Duloxetin	<input type="checkbox"/>				

Triggen-DTI Version 1 - 29.09.2016

6/8



Phenyton	<input type="checkbox"/>						
Propanold	<input type="checkbox"/>						
Levosimide	<input type="checkbox"/>						
Tiadin	<input type="checkbox"/>						
Kariton p.o.	<input type="checkbox"/>						
Anderer (bitte angeben)	<input type="checkbox"/>						
	<input type="checkbox"/>						
	<input type="checkbox"/>						

**J. Chirurgische Prozeduren:**

Keine:

1.	Sind bezüglich der Trigeminaurealie die Operationen Interventionen erfolgt	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
2.	Wenn ja, bitte Prozedur und Jahr eintragen	..... ..... .....	
3.	Erfolg der Operation/Intervention	<b>Besserung:</b> <input type="checkbox"/> <b>Effekt:</b> (bitte 0-4 eintragen, s.o.) Für wie lange? (bitte angeben)  Was wurde reduziert? Frequenz der Attacken <input type="checkbox"/> Stärke der Attacken <input type="checkbox"/>  <b>Gab es interventionsbedingte Komplikationen?</b> (bitte angeben)	



**K. Alternative Behandlungsmethoden**

Keine:

Art der Behandlung	Jahr	Effekt (0-4; falls 0, A-C)	Dauer der Wirkung
Acupunktur <input type="checkbox"/>			
Chiropraktik <input type="checkbox"/>			
Heilungskräuter (bitte angeben) <input type="checkbox"/>			
..... <input type="checkbox"/>			
Herbopatie <input type="checkbox"/>			
Hypnose <input type="checkbox"/>			
Chiropraktik <input type="checkbox"/>			
Anderer (bitte angeben) <input type="checkbox"/>			

Patienten-ID	Datum:
Alter:	Geschlecht:
Zeitpunkt	1. Woche postoperativ <input type="checkbox"/>
	Woche postoperativ <input type="checkbox"/>

1. Generelle Aktivitäten
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
2. Laufen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
3. Selbstpflege
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
4. Normale Arbeit (Einschließlich Haus- und Gartenarbeiten)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
5. Beziehungen zu anderen Personen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
6. Schlaf
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt

Trigen-DTI Version 1 - 29.09.2016 1/3

7. Lebensfreude
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
8. Eine Mahlzeit essen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
9. Das Gesicht berühren (inkl. Rasieren)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
10. Zähneputzen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
11. Lächeln oder Lachen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
12. Reden
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt
13. Den Mund weit öffnen
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt

Trigen-DTI Version 1 - 29.09.2016 2/3

14. Harte Nahrung essen (z.B. Äpfel)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Gar nicht vollständig eingeschränkt

Achtung: Skala wird ab hier anders verwendet!

- Welche Nummer beschreibt am besten die stärksten Schmerzen welche Sie in der letzten Woche hatten?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Keine Schmerzen Unvorstellbar starke Schmerzen
- Welche Nummer beschreibt am besten die geringsten Schmerzen welche Sie in der letzten Woche hatten?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Keine Schmerzen Unvorstellbar starke Schmerzen
- Welche Nummer beschreibt am besten die durchschnittlichen Schmerzen welche Sie in der letzten Woche hatten?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Keine Schmerzen Unvorstellbar starke Schmerzen
- Welche Nummer beschreibt am besten die Schmerzen welche Sie in diesem Moment haben?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Keine Schmerzen Unvorstellbar starke Schmerzen



Trigen-DTI Version 1 - 29.09.2016 3/3

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Dirks F, Loução R, Burg K, *et al.* Diffusion MRI indicating structural nerve recovery after microvascular decompression in trigeminal neuralgia. In: 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House, 2022. DOI:10.3205/22dgnc179.