

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. C. Strauss

**Makroanatomische und histologisch-ultrastrukturelle Untersuchungen des
Nervus intermedius
Implikationen für mikrochirurgische Eingriffe im Kleinhirnbrückenwinkel**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.),

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Julius Fleischhammer
geboren am 04.12.1986 in Halle (Saale)

Betreuer: Privatdozent Dr. med. A. Alfieri

Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Alfieri
Professor Dr. med. F. Dehghani
Professor Dr. med. A. May (Dresden)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 09.04.2013

Verteidigung: 26.02.2014

Referat

Bis heute beschäftigten sich nur wenige Arbeiten mit dem N. intermedius. Die veröffentlichten anatomischen Untersuchungen des Nervs sind in Teilen widersprüchlich und unvollständig. Klinische Studien zeigen eine hohe intraoperative Verletzungsrate. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine bisher unbekannte, motorische Funktion.

Gegenstand der Dissertation sind die makroanatomischen, histologischen und ultrastrukturellen Charakteristika des N. intermedius in seinem Verlauf vom Hirnstamm bis zum Ganglion geniculi, einschließlich des Abgangs des N. petrosus major, vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz.

Es wurden 84 Hirnstammseiten unter dem Operationsmikroskop untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Bündelursprünge des N. intermedius eine größere Variabilität aufweisen als bisher bekannt war. Daher wurde eine Klassifikation entwickelt, welche die verschiedenen Ursprungsvarianten zusammenfasst. Im Gegensatz zum hirnstammnahen Abschnitt ist weiter distal ein kontinuierlicher Verlauf festzustellen, in dem sich der N. intermedius - in der Regel innerhalb des Meatus acusticus internus - dem N. facialis anschließt.

Unter dem Lichtmikroskop wurde die Obersteiner-Redlich-Zone an 10 N. intermedius-Präparaten analysiert und vermessen. Mithilfe eines Oligodendrocyten-Antikörpers konnte die exakte Lokalisation der Zone immunhistochemisch bestätigt werden.

An jeweils 5 Präparaten des N. intermedius sowie des N. petrosus major wurden morphometrische Untersuchungen unter dem Licht- und Elektronenmikroskop durchgeführt. Es zeigten sich dabei Fasern mit morphologischen Charakteristika motorischer Nervenfasern.

Vor dem Hintergrund der hohen intraoperativen Verletzungsrate und der unzureichend bekannten Anatomie des N. intermedius vermittelt diese Arbeit systematisierte topografische Kenntnisse für die Chirurgie im Kleinhirnbrückenwinkel. Die Daten der Obersteiner-Redlich-Zone bieten bei N. intermedius-Neuralgie eine nützliche Hilfeleistung in der Diagnostik und operativen Therapie einer vaskulären Kompression. Weiterhin wird die Existenz einer bisher unbekannten motorischen Funktion, die bereits elektrophysiologische Untersuchungen vermuten ließen, durch die Daten dieser Arbeit bekräftigt.

Die Embryogenese, die in diesem Ausmaß nicht bekannte Variabilität und die neue, beschriebene Eigenschaft sprechen dafür, dass der N. intermedius als eigenständiger Nerv betrachtet werden sollte.

Fleischhammer, Julius: Makroanatomische und histologisch-ultrastrukturelle Untersuchungen des Nervus intermedius - Implikationen für mikrochirurgische Eingriffe im Kleinhirnbrückenwinkel. Halle (Saale). Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen	1
1.2 Geschichte	4
1.3 Symptome bei Irritation oder Verletzung des Nervs	5
1.4 Definierte Krankheitsbilder.....	5
1.4.1 N. intermedius-Neuralgie.....	5
1.4.2 Ramsay-Hunt-Syndrom	6
1.4.3 Schwannom des N. intermedius.....	6
1.5 Intraoperative Identifizierung mithilfe der Elektromyografie	7
2 Zielstellungen	9
3 Material und Methoden	11
3.1 Materialien.....	11
3.1.1 Untersuchungsgut.....	11
3.1.2 Geräte.....	11
3.1.3 Chemikalien und Reagenzien.....	12
3.1.4 Antikörper.....	13
3.1.5 Software für die Auswertung.....	13
3.2 Präparation.....	13
3.3 Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen	16
3.3.1 Paraffineinbettung.....	16
3.3.2 Färbung mit Luxol Fast Blue	16
3.3.3 Immunhistochemie am Paraffinschnitt	17
3.3.4 Einbettung in Kunstharz.....	18
3.3.5 Anfertigung der Semidünnschnitte	18
3.3.6 Färbung mit Toluidinblau	19
3.3.7 Färbung mit para-Phenylendiamin	19
3.3.8 Weiterverarbeitung und Ultradünnschnitte	20
3.4 Auswertung	20
3.4.1 Auswertung der Paraffinschnitte	20
3.4.2 Auswertung unter dem Elektronenmikroskop	21
3.4.3 Qualitätskontrolle	21
3.4.4 Digitalisierung der Präparate	21
3.4.5 Morphometrische Analyse.....	22
3.4.6 Statistische Auswertung	24

4 Ergebnisse	25
4.1 Anatomische Studie unter dem Operationsmikroskop	25
4.1.1 Anzahl und Durchmesser der den N. intermedius bildenden Bündel.....	25
4.1.2 Bündelursprünge und Klassifikation	26
4.1.3 Abstände zwischen N. facialis und N. vestibulocochlearis in Höhe der Austrittsstellen.....	28
4.1.4 Abstände anatomischer Landmarken zum Porus acusticus internus.....	29
4.1.5 Topografischer Verlauf des N. intermedius bis zum Ganglion geniculi.....	29
4.1.6 Stelle des Zusammenschlusses von N. intermedius und N. facialis	30
4.1.7 Neurovaskuläre Beziehungen.....	31
4.1.8 Arachnoidale Beziehungen	34
4.2 Die Obersteiner-Redlich-Zone	36
4.3 Morphometrische Untersuchungen an Nervenquerschnitten mithilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie.....	39
4.3.1 Die Fasern des N. intermedius.....	39
4.3.2 Die Fasern des N. petrosus major	44
5 Diskussion	47
5.1 Anatomische Studie unter dem Operationsmikroskop	47
5.2 Die Obersteiner-Redlich-Zone	50
5.3 Morphometrische Untersuchungen an Nervenquerschnitten.....	53
5.4 Klinische Implikationen.....	61
6 Zusammenfassung	65
7 Literaturverzeichnis	66
8 Thesen	77

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
EMG	Elektromyografie
GG	Ganglion geniculi
KHBW	Kleinhirnbrückenwinkel
M.	Musculus
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NF	Nervus facialis
NI	Nervus intermedius
NPM	Nervus petrosus major
NVC	Nervus vestibulocochlearis
ORZ	Obersteiner-Redlich-Zone
PAI	Porus acusticus internus
PMS	Peripheres Myelinsegment
SD	Standardabweichung
V.	Vena
VB	Variationsbreite
ZMS	Zentrales Myelinsegment

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

Der Nervus intermedius (NI), auch bekannt als *Pars intermedia*, *Pars parasymphathica nervi facialis*, Wrisberg's Nerv oder Sapolini's Nerv, wird allgemein als ein Teil des Nervus facialis (NF) verstanden und führt parasymphathische (allgemein visceroefferente), sensorische (speziell visceroafferente) und sensible (allgemein somatoafferente) Fasern (Bruyn, 1984; Alfieri und Strauss, 2011; Alfieri et al., 2011, 2012a). Er ist benannt nach seiner topografischen Lage im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) und Meatus acusticus internus, wo er zwischen dem N. vestibulocochlearis (NVC) und dem NF verläuft.

Bis heute haben sich nur wenige Studien mit der Anatomie des NI beschäftigt (Bischoff, 1865; Weigner, 1905; Rhoton et al., 1968b; Sachs, 1968; Fortuna et al., 1972; Tschabitscher und Höcker, 1991; Oh et al., 2003; Alfieri et al., 2011, 2012a,b). Rhoton et al. (1968b) beschrieben den Nerv in den meisten Fällen als einzelnes Bündel und unterteilten seinen Verlauf in drei Segmente: in ein proximales, in dem der NI zusammen mit dem NVC den Hirnstamm verlässt und an diesem adhärenz verläuft, in ein mittleres, in dem er sich vom NVC trennt und separat zieht und in ein distales, in dem er sich dem NF anschließt. In zwanzig Prozent der Fälle konnten sie im mittleren Segment keinen separaten NI erkennen, da eine Adhärenz an den achten Hirnnerv bis in den Meatus acusticus internus hinein vorlag (Rhoton et al., 1968b). Tschabitscher und Höcker (1991) beschäftigten sich mit der Austrittszone des Nervs und dokumentierten eine bis dahin nicht beschriebene große Variabilität der Bündelursprünge. Sie fanden innerhalb einer Hirnstammseite Bündel, die aus dem NVC oder separat aus dem Hirnstamm, oder sowohl aus dem NVC als auch separat austraten. Oh et al. (2003) beschrieben, dass auch teilweise Bündel des NI aus dem NF entspringen.

Bezüglich des weiteren Verlaufs existieren in der Literatur einheitliche Angaben. Nach Zusammenschluss erreicht der Komplex aus NF und NI das Ganglion geniculi (GG), welches teilweise nur durch Dura mater von der mittleren Schädelgrube getrennt ist (Rhoton et al., 1968a). An dieser Stelle entspringt der Nervus petrosus major (NPM), der sowohl die parasymphathischen Fasern für die Tränendrüse und für disseminierte Drüsen des Gaumens und der Nase, als auch Afferenzen der Geschmacksknospen im Bereich des Gaumens führt (Gacek und Lyon, 2010). Er zieht vom Hiatus canalis nervi petrosi majoris direkt unter der Dura mater beziehungsweise unter einer diskontinuierlichen knöchernen Lamina (Rhoton et al., 1968a) bis zum Foramen lacerum, wo er das Kranium verlässt. Daraufhin tritt er in den Canalis pterygoideus (Vidianus Kanal) ein und vereinigt sich dort mit den sympathischen Fasern des N.

petrosus profundus zum N. canalis pterygoidei, um dann die Fossa pterygopalatina zu erreichen. Im Ganglion pterygopalatinum werden nun die präganglionär parasymphatischen Fasern auf die postganglionären Neurone umgeschaltet. Die sekretorischen Efferenzen für die Tränendrüse ziehen im Anschluss mit dem N. zygomaticus (aus dem N. maxillaris) durch die Fissura orbitalis inferior in die Orbita, wo sie sich dem Ramus communicans nervi lacrimalis cum nervo zygomatico anschließen und über den N. lacrimalis die Glandula lacrimalis innervieren. Desweiteren verlaufen im Ganglion pterygopalatinum umgeschaltete sekretorische Fasern zu disseminierten Drüsen der Nase und des Gaumens (Aumüller, 2007; Tubbs et al., 2009).

Die sensorischen Fasern, die ihren Ursprung in den Geschmacksknospen des Gaumens haben, nehmen den gleichen Verlauf wie die parasymphatische Komponente, allerdings ziehen sie ohne Umschaltung durch das Ganglion pterygopalatinum. Ihre Perikarya befinden sich im GG, beziehungsweise im sogenannten intrameatalen Ganglion. Letzteres ist im intrameatalen Abschnitt des NF gelegen und empfängt Afferenzen aus dem NPM (Gacek, 1998). Auch im freien Verlauf des NI, zwischen NF und NVC, befinden sich Ganglienzellen, die in Verbindung mit dem Ganglion vestibulare stehen und ebenfalls Impulse aus dem NPM erhalten (Gacek und Lyon, 2010).

Im weiteren petrosalen Verlauf begleitet der NI den NF durch das Labyrinth sowie das Cavum tympani. Distal davon münden die Fasern in die Chorda tympani, die sowohl parasymphatische als auch Geschmacksfasern enthält. Sie verläuft zunächst im Felsenbein nach kranial und zieht an der Innenseite der Pars flaccida der Membrana tympani zwischen Maleus und Incus durch das Mittelohr. Nach Verlassen der Basis cranii externa durch die Fissura petrotympanica schließt sich die Chorda tympani dem N. lingualis (aus dem N. mandibularis) an. Die parasymphatischen Anteile, die aus dem Nucleus salivatorius superior stammen, erreichen nach Umschaltung im Ganglion submandibulare die Glandulae submandibularis, sublingualis und lingualis anterior. Die Fasern der von den vorderen zwei Dritteln der Zunge stammenden Geschmacksaferenzen verlaufen ebenfalls im N. lingualis, ziehen ohne Umschaltung durch das Ganglion submandibulare und schließen sich in proximaler Richtung der Chorda tympani an. Ihre Perikarya liegen im GG, deren zentrale Fortsätze zum Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm projizieren (Aumüller, 2007).

Außerdem ziehen im NI folgende allgemein somatoafferente Fasern: exterozeptive Anteile, die Teile der Ohrmuschel und des äußeren Gehörgangs innervieren und zum Nucleus spinalis nervi trigemini ziehen sowie propriozeptive Fasern der vom NF innervierten mimischen Gesichtsmuskulatur. Letztere erreichen entweder den Nucleus mesencephalicus oder den Nucleus nervi facialis (Bruyn, 1984).

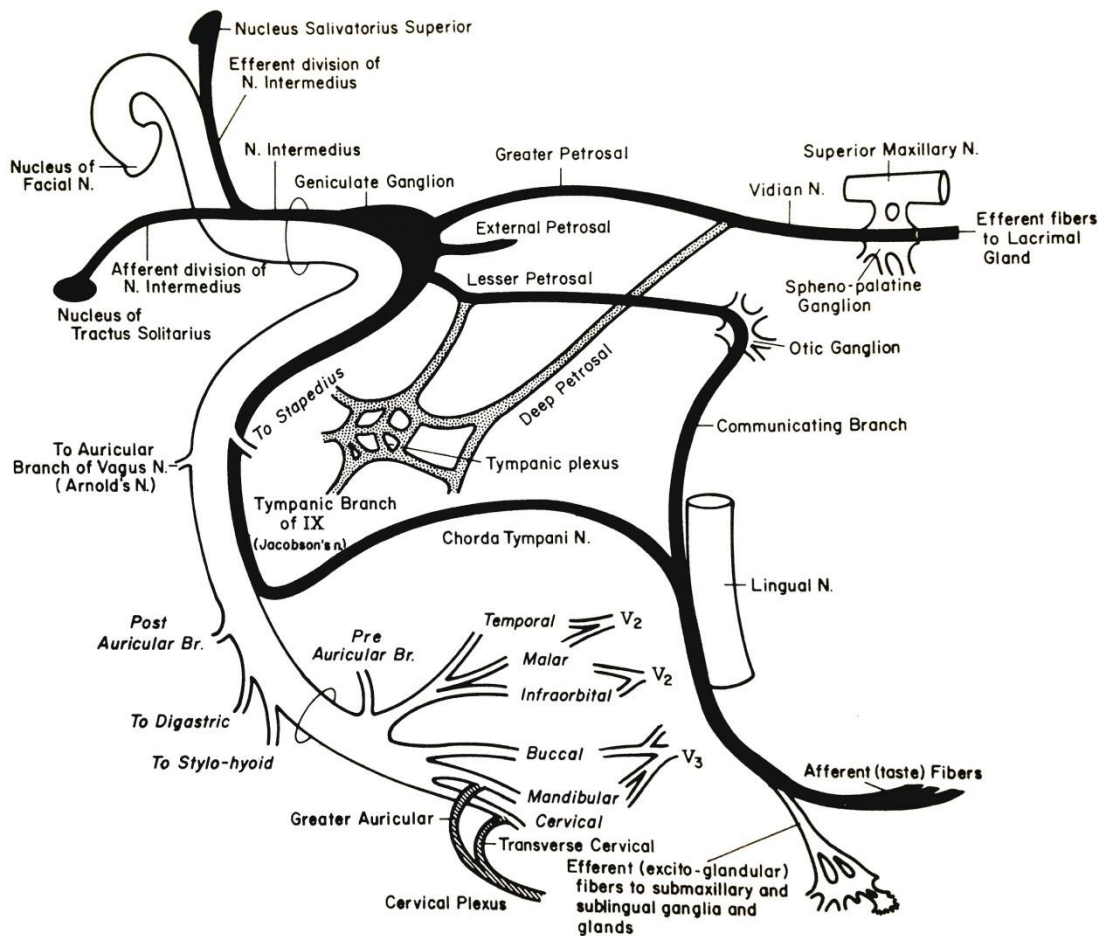


Abb. 1: Verlauf und Äste des N. intermedius (May, 2000)

Über die mikroskopische Anatomie des NI ist wenig bekannt. In einer histologischen Studie an menschlichem Material beschrieb Tarlov (1937) die Ausdehnung des von zentralem Myelin begleiteten, hirnstammnahen beziehungsweise rückenmarksnahen Anteils der Hirn- und Spinalnerven. Foley (1960) untersuchte an Nervenquerschnitten die funktionellen Komponenten des NF von Katzen. Shimoszawa (1971) analysierte elektronenmikroskopisch an Mauspräparaten den NPM mit seinen myelinisierten und unmyelinisierten Anteilen. In einer weiteren Studie, wie auch die zuvor genannte an Mäusen durchgeführt, untersuchte er unter anderem die Durchmesser der Fasern des NI und bestimmte deren Anzahl (Shimoszawa, 1975). Nach seinen Ergebnissen beinhaltet der NI weniger als halb so viele unmyelinisierte Fasern wie der NPM, der bekanntlich aus Ersterem hervorgeht. Ylikoski et al. (1982), die zwei NF von zwei Leichnamen untersuchten, bestimmten ebenfalls die Anzahl der myelinisierten und unmyelinisierten Fasern im NI.

1.2 Geschichte

Der N. intermedius (NI) wurde erstmals im Jahr 1563 von Bartholomeus Eustachius, Professor für Anatomie in Rom, in den *Opuscula Anatomica* erwähnt (zitiert bei Alfieri et al., 2010). Mehr als zwei Jahrhunderte später, im Jahr 1777, beschrieb Heinrich August Wrisberg die *portio media inter comunicantem faciei et nervum auditorium* (zitiert bei Alfieri et al., 2010). Samuel Soemmerring, ein Schüler Wrisbergs an der Universität Mainz, knüpfte an die Untersuchungen seines Lehrers an und forderte, den NI als einen eigenständigen Hirnnerv anzusehen. Später verwarf er jedoch diese These und brachte sie somit auch nicht zur Veröffentlichung (Soemmerring, 1792). Seine Klassifikation von zwölf Hirnnervenpaaren war in den darauffolgenden Jahrzehnten allgemein akzeptiert (Alfieri et al., 2010).

Trotz der Vereinbarungen der Baseler *nomenclatura anatomica* bestand Uneinigkeit hinsichtlich des Namens; während die meisten Anatomen des europäischen Festlands den Begriff *Nervus intermedius* bevorzugten, gebrauchten britische Anatomen die Bezeichnung *Pars intermedia* of Wrisberg (Flamm, 1967; Shaw, 1992).

Im Jahr 1865 veröffentlichte Ernst Philipp Eduard Bischoff über 100 Zeichnungen seiner eigenen Präparationen der Hirnnerven. Unter einem Mikroskop untersuchte er deren Anastomosen, so auch die zwischen N. facialis (NF), N. vestibulocochlearis (NVC) und NI (Bischoff, 1865). Einige wenige Jahre später beschrieben Retzius, Sapolini und His in ihren anatomischen Studien das Ganglion geniculi (GG) als das sensorische Ganglion des NI (Retzius, 1879; Sapolini, 1881; His, 1889). Außerdem definierte Sapolini, Arzt des italienischen Königs Victor Emmanuel, den NI als den dreizehnten Hirnnerv (Sapolini, 1881), jedoch wurde diese Festlegung von der Fachwelt nicht anerkannt (Alfieri et al., 2010).

Es folgten wenige weitere anatomische Studien (Dixon, 1899; Kohnstamm, 1902; Weigner, 1905; Nageotte, 1906; Mills, 1910). Weigner schrieb 1905 „Über den Verlauf des *Nervus intermedius*“ und publizierte detaillierte Zeichnungen der topografischen Anatomie des Nervs.

Weiterhin zeigten Lobko und Khil'kevich (1989) in einer vergleichenden anatomischen Studie, dass der NI bei Menschen, Katzen und weißen Ratten eine ähnliche Embryogenese aufweist, die sich maßgeblich von der des NF unterscheidet. Auch diese Autoren zogen aufgrund ihrer Untersuchungen den Schluss, den NI als eigenständigen Hirnnerv zu betrachten.

1.3 Symptome bei Irritation oder Verletzung des Nervs

Im Folgenden werden Symptome erläutert, die auf eine Schädigung des N. intermedius (NI) oder seiner Äste durch Trauma, zerebrale Insulte oder im Zusammenhang mit Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) zurückzuführen sind. Dabei stehen, neben dem einfachen Ausfall der Nervfunktion, die Theorien der ephaptischen Transmission und aberanten Reinnervation im Vordergrund der pathogenetischen Erklärungen (Axelsson und Laage-Hellman, 1962).

Das Phänomen der „Krokodilstränen“ bei Schädigung des NI beschreibt eine Symptomatik, die aus einer durch Essen, Trinken oder Riechen von Lebensmitteln ausgelösten, lakrimalen Hypersekretion besteht (Chorobski, 1951). Vermutlich ebenfalls durch Nahrungsaufnahme bedingt, kann es zu einer nasalen Hypersekretion oder einer Hypersalivation kommen (Stripf et al., 2007). Auch eine verminderte oder gar sistierende Tränen- oder Speichelsekretion weist auf eine Schädigung des NI hin (Stripf et al., 2007).

Geschmacksstörungen - eine weitere mögliche Folge einer Affektion des Nervs - treten in Form einer Reduktion des Geschmackempfindens oder als veränderter Geschmackscharakter auf. Pathogenetisch werden dabei ebenso die ephaptische Transmission und eine aberante Reinnervation diskutiert (Irving et al., 1995). In den meisten Fällen ist die Diskrimination zwischen „süß“, „sauer“ und „salzig“ gestört, während die Qualität „bitter“ wahrgenommen werden kann. Weiterhin beschreiben die Betroffenen das Geschmackempfinden als „metallisch“ beziehungsweise als „geschmacklos“ (Stripf et al., 2007).

Als einer der frühen klinischen Hinweise auf ein bestehendes Akustikusneurinom gilt das Hitselberger-Zeichen (Hitselberger, 1966; Hitselberger und House, 1966). Dieses Phänomen bezeichnet eine lokalisierte Hyposensibilität im Bereich der Hinterwand des äußeren Gehörgangs. Es ist durch Alteration des NI-Astes begründet, der den beschriebenen Bereich sensibel innerviert. Nach Thomsen et al. (1981) weisen 19 % der Patienten mit Akustikusneurinom diesen Befund auf.

1.4 Definierte Krankheitsbilder

1.4.1 N. intermedius-Neuralgie

Die N. intermedius-Neuralgie (NIN) ist eine sehr seltene Erkrankung, die folgende klinisch-diagnostische Kriterien beinhaltet: ein intermittierender, plötzlich einschließender Schmerz, der tief im Ohr wahrgenommen wird und für Sekunden bis Minuten anhält; außerdem besteht eine Trigger-Zone im Bereich der Hinterwand des äußeren

Gehörgangs; weiterhin muss eine strukturelle Läsion ausgeschlossen sein (Olesen, 2011). Pathogenetisch steht dabei, äquivalent zu den bekannten Neuralgien anderer Hirnnerven, die Theorie der mikrovaskulären Kompression im Vordergrund. Es wird angenommen, dass die chronische Kompression des Nervs durch ein Blutgefäß zu einer Demyelinisierung und weiteren strukturellen Veränderungen führt und im Verlauf eine ephaptische Transmission der Impulse zur Folge hat. Als Ort des Gefäß-Nerv-Konfliktes wird der von zentralem Myelin ummantelte, hirnstammnahe Abschnitt des Nervs, beziehungsweise die Übergangszone zu peripherem Myelin angenommen (Møller, 1991; McLaughlin et al., 1999; DeRidder et al., 2002; Saers et al., 2010). Wie bei der Neuralgie des fünften Hirnnervs bietet auch bei der NIN die operative mikrovaskuläre Dekompression eine hilfreiche Therapieoption (Penkert, 1986; Sears et al., 2010; Younes et al., 2010; Alfieri und Strauss, 2011; Alfieri et al., 2012b).

1.4.2 Ramsay-Hunt-Syndrom

Im Jahr 1907 beschrieb Hunt erstmals einen kausalen Zusammenhang zwischen Zoster oticus und einer Herpes-Infektion des Ganglion geniculi (GG) (Hunt, 1907). Im Rahmen weiterer Forschung untersuchte er auch den N. intermedius (NI) und dessen anatomische Beziehungen zum GG (Hunt, 1907, 1915, 1937). In diesem Zusammenhang beschrieb er ein als „Hunt’sche Zone“ bekanntes Hautareal, bestehend aus Trommelfell, Teilen des äußeren Gehörgangs, Tragus, Antitragus, sowie einem Teil der Anthelix und der Ohrmuschel. Bis heute sind die Definitionen uneinheitlich und teilweise werden die Begriffe Ramsay-Hunt-Syndrom, N. intermedius-Neuralgie (NIN) und Geniculi-Neuralgie synonym verwendet (Bruyn, 1984; Rupa et al., 1991; Sweeney und Gilden, 2001). Außer am äußeren Ohr können die für die Herpes-Infektion pathognomonischen Bläschen beim Ramsay-Hunt-Syndrom auch im Gesicht, am Hals bis zur Schulter sowie an den Schleimhäuten des Munds und des Kehlkopfs auftreten. Die Symptomatik zeigt, dass neben dem siebenten auch die Hirnnerven V, VIII, IX und X und Äste des Plexus cervicalis betroffen sein können, die alle mit dem NF in Verbindung stehen (Wagner et al., 2012). Klassischerweise präsentieren sich jedoch die Patienten mit einem Zoster oticus, Ohrenscherzen und einer peripheren Facialis-Parese (Wagner et al., 2012; Zainine et al., 2012).

1.4.3 Schwannom des N. intermedius

Mit einem Anteil von 1,9 % aller intrakraniellen Schwannome stellt das Schwannom des N. facialis (NF) ein seltenes Krankheitsbild dar (Symon et al., 1993). Es besteht die

Vermutung, dass jene Schwannome von den sensorischen Fasern des N. intermedius (NI) oder von aberanten Ganglienzellen ausgehen (Navas-Palacios et al., 1983; Tew et al., 1983; Iwanaga et al., 1984; Muhlbauer et al., 1987; Matsuo et al., 1993). Allerdings existieren nur wenige publizierte Fälle, in denen intraoperativ der NI als Tumorsprung detektiert werden konnte. Dabei zeigten sich präoperativ Symptome wie ein Hörverlust im Hochfrequenzbereich, Fibrillationspotenziale in der Elektromyografie (EMG) der Mm. orbicularis oris et nasalis bei sonst klinisch unauffälliger Facialis-Funktion, sowie in einem Fall ein Hemispasmus facialis (Kudo et al., 1996; Sherman et al., 2002; Scheller et al., 2008).

1.5 Intraoperative Identifizierung mithilfe der Elektromyografie

In einer intraoperativen Studie über den N. facialis (NF) bei sogenannten „medialen“ Akustikusneurinomen beschrieb Strauss (2002) einen in zwei Anteile „gesplitteten“ Verlauf des NF. Während die intraoperative elektrische Stimulation des größeren Anteils in der abgeleiteten EMG eine Antwort in den Muskeln aller drei Gesichtsstämme zeigte, führte die Stimulation des kleineren Anteils zu einer selektiven Antwort allein des M. orbicularis oris oder ergänzend dazu des M. nasalis (Strauss, 2002). Eine weitere Arbeit untersuchte jenen „gesplitteten“ Verlauf und reproduzierte intraoperativ durch Stimulation des kleineren Nervanteils bei allen Patienten eine Reizantwort ausschließlich des M. orbicularis oris (Strauss et al., 2006). Ashram et al. (2005) evaluierten Daten von 33 Patienten, bei denen während einer Operation im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) der N. intermedius (NI) stimuliert wurde. Diese Studie zeigte ebenfalls reproduzierbar eine selektive Antwort des M. orbicularis oris, allerdings mit signifikant höherer Reizschwelle, längerer Latenz und niedrigerer Amplitude, verglichen mit der Stimulation des NF. Letztere führte erwartungsgemäß zu einer Aktivität der Muskulatur aller drei Gesichtsstämme, während es bei Stimulation des NI zu einer Reizung allein des Mundastes kam. Scheller et al. (2008) nahmen darauf Bezug und konnten mit dieser Kenntnis den NI als Ursprung eines KHBW-Schwannoms identifizieren (Abb. 2).

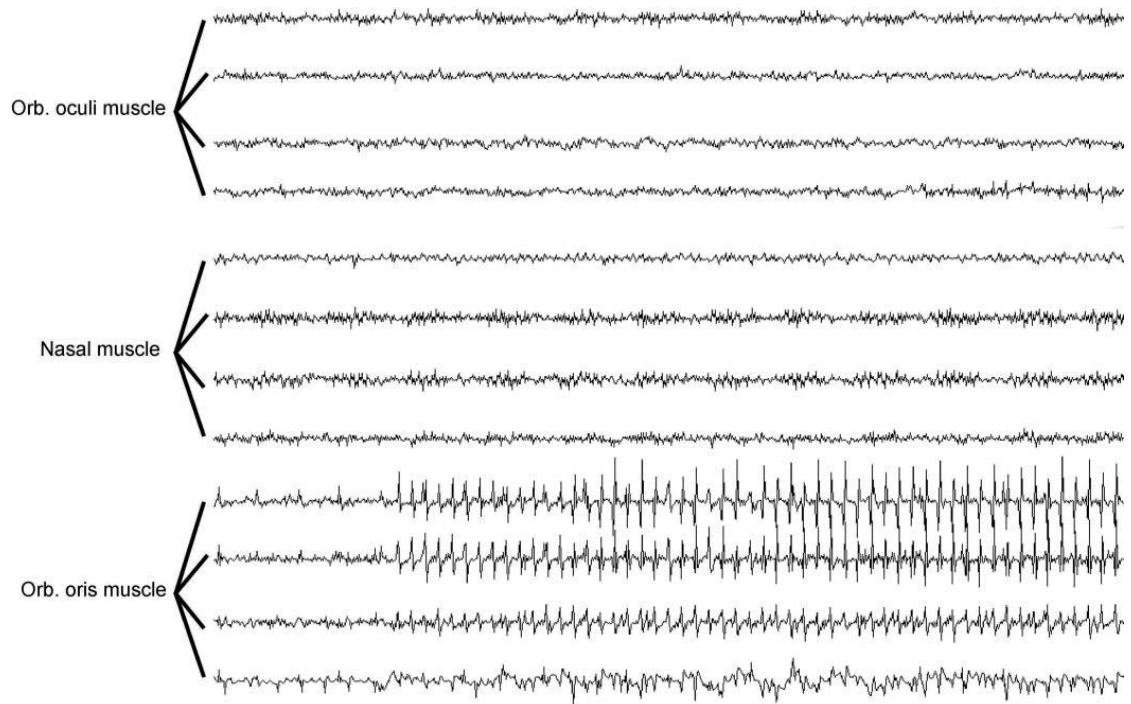


Abb. 2: EMG. Elektrophysiologische Antwort des M. orbicularis oris nach Stimulation des N. intermedius im Kleinhirnbrückenwinkel (Scheller et al., 2008)

2 Zielstellungen

Seit 1968 wurden lediglich ca. 50 Arbeiten über den N. intermedius (NI) veröffentlicht, von denen die meisten Single-case-reports mit Bezug auf die N. intermedius-Neuralgie (NIN) waren (Tubbs et al., 2012).

Klinische Studien, die im Rahmen von Eingriffen im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) prä- und postoperativ die NI-Funktion evaluierten, zeigen eine hohe Rate an intraoperativ entstandenen Läsionen. Irving et al. (1995) beschrieben postoperativ „Krokodilstränen“ bei 44 % der Fälle, ein trockenes Auge bei 72 %, sowie Veränderungen der Geschmacksempfindung bei 48 % der Patienten. Dagegen diagnostizierten Stripf et al. (2007) bei 45 % „Krokodilstränen“, bei 40 % ein trockenes Auge und bei 33 % der Patienten Geschmacksalterationen. Weiterhin wurde postoperativ bei 44 % eine erhöhte nasale Sekretion und bei 15 % der Fälle ein vermehrter Speichelfluss festgestellt. Die Ergebnisse dieser Studien lassen vermuten, dass die komplexe und detaillierte Anatomie des NI nicht hinreichend bekannt und verstanden ist. Eine suffiziente Klassifikation der Ursprünge und Anzahl der Bündel, welche intraoperativ während der mikrochirurgischen Präparation des KHBWs zu erwarten sind, gibt es bis heute nicht. In Anbetracht der klinischen Bedeutung und der bisherigen, in Teilen unvollständigen und widersprüchlichen anatomischen Studien, sind neue Untersuchungen notwendig, die ihren Schwerpunkt in der topografischen Beschreibung und Analyse des NI haben sollen.

Einen weiteren Aspekt dieser Arbeit stellt die Übergangszone von zentralem zu peripherem Myelin, auch bekannt als Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ), dar. Es wird angenommen, dass die Zone, in der die Myelinisierung von Oligodendrocyten hin zu Schwannzellen wechselt, eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Gesicht neuralgien einnimmt (Jannetta, 1977, 1979, 1983; Nielsen und Jannetta, 1984; Møller, 1991; DeRidder et al., 2002; Baron et al., 2010). Vor diesem Hintergrund wird auch in der Behandlung der NIN die mikrovaskuläre Dekompressionsoperation nach Jannetta als wirksame Therapie betrachtet (Penkert 1986; Saers et al., 2010; Younes et al., 2010; Alfieri und Strauss, 2011). Bisher gibt es keine Studien, die jene Übergangszone im NI untersuchten und histologisch detailliert analysierten. Ziel ist es, die exakte Lokalisation der ORZ im NI zu bestimmen und die Ausdehnung des von zentralem Myelin begleiteten Anteils zu messen, um eine nützliche anatomische Landmarke für Diagnostik und Therapie der NIN zu etablieren.

Außerdem beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der morphometrischen Analyse der im NI enthaltenen Nervenfasern. Verschiedene oben genannte Studien, die bei elektrischer Stimulation des NI im KHBW eine Reizantwort im Bereich der perioralen Muskulatur reproduzieren konnten, lassen eine bisher nicht bekannte motorische

Funktion vermuten. Demnach müssten im NI Fasern vorhanden sein, die den Eigenschaften motorischer Nervenfasern, wie ein großer Faserdurchmesser und eine dicke Myelinscheide, entsprechen. Ziel dieser Arbeit ist es, sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch zu erörtern, ob und in wieweit ein morphologisches Korrelat zu den elektrophysiologischen Ergebnissen besteht.

Gegenstand der Dissertation sind somit die makroanatomischen, histologischen und ultrastrukturellen Charakteristika des NI in seinem Verlauf vom Hirnstamm bis zum Ganglion geniculi (GG), einschließlich des Abgangs des N. petrosus major (NPM), vor dem Hintergrund ihrer klinischen Relevanz.

Daraus leiten sich folgende Schwerpunkte der Arbeit ab:

- Dokumentation und Beschreibung der Topografie der Bündelursprünge
- Untersuchung der Anzahl der Bündel
- Erstellen einer klinisch relevanten Klassifikation der Bündel
- Lokalisation des Zusammenschlusses mit dem NF
- Topografische Beziehungen des NI zum Porus acusticus internus (PAI), zu Blutgefäßen und arachnoidalen Schichten
- Lokalisation der ORZ im NI
- Ausdehnung des von zentralem Myelin umschiedeten Anteils des Nervs
- Etablierung einer Landmarke für die Diagnostik und Therapie der NIN
- Nachweis eines morphologischen Korrelats zu den elektrophysiologischen Ergebnissen

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Untersuchungsgut

Für die vorliegende Arbeit wurden 10 Leichname und 33 isolierte Gehirne mithilfe eines Operationsmikroskops präpariert. Zum Zeitpunkt des Todes betrug das mittlere Alter 78,2 Jahre, mit einer Variationsbreite von 60 bis 96 Jahren.

Einschlusskriterium waren Verstorbene, die zu Lebzeiten eine Verfügung zur Körperspende im Institut für Anatomie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hinterlegt hatten.

Ausschlusskriterium waren Verstorbene mit pathologischen Veränderungen des Gehirns und der Hirnnerven.

3.1.2 Geräte

Mikrochirurgische Operationsinstrumente	Aesculap AG & Co. KG, D-Tuttlingen
Axiophot Lichtmikroskop	Carl Zeiss Jena GmbH, D-Jena
Bildbearbeitungssoftware	Vilber Lourmat Deutschland GmbH, D-Eberhardzell
Deckgläser 24 x 40mm	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Diamant Drill	Aesculap AG & Co. KG, D-Tuttlingen
Digitaler Messschieber WIHA 4111701	WIHA Werkzeuge GmbH, D-Schonach
Digitalkamera Samsung VB1000	Samsung Electronics, D-Schwalbach
Digitalkamera Sony DSC T 70	Sony Deutschland, D-Berlin
Digital-Photo-Imaging-Gerät	LTF Labortechnik GmbH, D-Wasserburg
Elektronenmikroskop EM 900 Zeiss	Carl Zeiss Jena GmbH, D-Jena
Glasstreifen 6 mm	Agar scientific Ltd., GB-Stansted, Essex
Heizplatte	Medax, D-Kiel
Histo-Diamantmesser (Trog 8 mm 45°)	Drukker, NL-Luijk
Knifemaker	Leica Microsystems GmbH, D-Wetzlar
Kodak-Planfilme (electron microscope film) 8,3 x 10,2 cm	Kodak GmbH, D-Stuttgart
Kupfer-Grits	Plano GmbH, D-Wetzlar
Mikroskop Keyence BZ 8100E	Keyence Corporation, JPN-Osaka
Mikrotomklingen N 35	Feather Safety Razor Co., Ltd., JPN-Osaka
Objektträger Superfrost Plus 25x75mm	Thermo Scientific, D-Dreieich
Operationsmikroskop	Wild Heerbrugg/Leica M655, Leica Microsystems GmbH, D-Wetzlar
Oszillierende Säge GP-24	Aesculap AG & Co. KG, D-Tuttlingen

Schlittenmikrotom HN40	Reichert-Jung Optische Werke AG, A-Wien
Steamer Pascal (mikroprozessorgesteuerte Druckkammer)	Dako GmbH, D-Hamburg
Ultra-Diamantmesser (Trog 3 mm 45°)	Drukker, NL-Luijk
Ultramikrotom	Reichert-Jung Optische Werke AG, A-Wien
Wärmeschrank (60°C)	Heraeus Holding GmbH, D-Hanau

3.1.3 Chemikalien und Reagenzien

Aceton (wasserfrei)	Fluka Chemie AG, CH-Buchs
Aceton 30 %, 50 %, 70 %, 90 %	Fluka Chemie AG, CH-Buchs
Aqua dest., bidest, mittels Deionisator	Wilhelm Werner GmbH, D-Leverkusen
Bleicitrat	Agar scientific Ltd., UK-Essex/Stansted
BSA (Bovine Serum Albumin) 2 %	Fluka Chemie AG, CH-Buchs
Cacodylatpuffer 6 % pH 7,6	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Chloralhydrat	Merck KgaA, D-Darmstadt
Citrat-Pufferlösung 10mM (pH 6,0)	Dako GmbH, D-Hamburg
Dako Envision System HRP-DAB	
- Peroxidase-Block-Solution	
- 2. AK Polymer mit HRP und Antirabbit-AK	
- DAB-Substratpuffer	
- DAB Chromogen	Dako GmbH, D-Hamburg
di-Natriumtetraborat	Merck KgaA, D-Darmstadt
Durcupan ACM Mischung	Fluka Chemie AG, CH-Buchs
Entellan Schnelleindeckmittel für Mikroskopie	Merck KgaA, D-Darmstadt
Essigsäure	Merck KgaA, D-Darmstadt
Glutaraldehydlösung 4 %	Agar scientific Ltd., UK-Essex/Stansted
Hämatoxylin	Merck KgaA, D-Darmstadt
Isopropanol	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Ethanol 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 100 %	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Kalialaun	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH D-Seelze
Kupfersulfat	Merck KgaA, D-Darmstadt
Lithiumcarbonat	Merck KgaA, D-Darmstadt
Lithiumcarbonatlösung 0,05 %	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH D-Seelze
Luxol Fast Blue MBSN	Serva Electrophoresis, D-Heidelberg
NaOH Plätzchen	Merck KgaA, D-Darmstadt
Natriumjodat	Merck KgaA, D-Darmstadt
Osmiumtetroxidlösung 2 %	Merck KgaA, D-Darmstadt

Osmiumtetroxid 1 %	Merck KgaA, D-Darmstadt
Paraffin (Roti-Plast) Schmelzpunkt 56 - 58°C	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Paraformaldehydlösung 4 %, pH 7,3	Merck KgaA, D-Darmstadt
para-Phenylendiamin	Merck KgaA, D-Darmstadt
PBS (Phosphate Buffered Saline)	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH D-Seelze
Phosphatpuffer 1 % (PBS Tablets)	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH D-Seelze
Saccharose	Serva Electrophoresis GmbH, D-Heidelberg
Target Retrieval Solution	Dako GmbH, D-Hamburg
Toluidin Blau	Merck KgaA, D-Darmstadt
Uranylacetat	Electron Microscopy Sciences Hatfield PA
Xylol	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe
Ziegennormalserum 10 %	Jackson ImmunoResearch Laboratories, INC, US-West Grove, PA
Zitronensäure	Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe

3.1.4 Antikörper

Dako Envision Polymer 2. Antikörper (gebrauchsfertig)	Dako GmbH, D-Hamburg
Olig2-Anti-human-Antikörper (Rabbit IgG)	Jackson ImmunoResearch Laboratories, INC, US-West Grove, PA

3.1.5 Software für die Auswertung

BZ Analyzer	Keyence Corporation, JPN-Osaka
Excel 2010	Microsoft Corporation, US-Redmond, WA
SigmaScan Pro Image Analysis 5.0	SPSS Inc., US-Chicago, IL
SPSS Version 19	SPSS Inc., US-Chicago, IL

3.2 Präparation

Die Präparation begann mit einer hinter den Ohren ausgehenden biparietalen Schnittführung und mit der Retraktion und subperiostalen Abtragung der Haut und Galea aponeurotica. Dabei erfolgte die Durchtrennung der beiden Musculi temporales. Die Schädelkalotte wurde mittels elektrischer Säge zirkumferentiell eröffnet und entfernt. Um Tel- und Diencephalon absetzen zu können, wurden sodann der N. opticus im Bereich des Chiasma opticum und das Infundibulum der Hypophyse durchtrennt. Es folgte ein Horizontalschnitt durch den Hirnstamm in Höhe des

Mesencephalon. Orientierungspunkte waren dabei auf der ventralen Seite die Fossa interpeduncularis kranial des Austritts des N. oculomotorius und auf der dorsalen Seite das kraniale Ende der Lamina quadrigemina. Die Adhärenzen der Dura mit der inneren Knochen tafel wurden gelöst und die Dura mater eröffnet.

Die weiteren Schritte erfolgten mithilfe eines Operationsmikroskops. Das Tentorium cerebelli wurde mit mikrochirurgischen Instrumenten entlang seiner Aufhängung an der Felsenbeinkante abgelöst. Es folgten die Präparation der arachnoidalen Schichten und die Darstellung des N. intermedius (NI) in seinem Verlauf vom Hirnstamm bis zum Porus acusticus internus (PAI) (Abb. 3, 4). Mit Hilfe eines Diamant Drills wurde das Felsenbein eröffnet und der Fundus des Meatus acusticus internus, das Ganglion geniculi (GG) und der N. petrosus major (NPM) freigelegt (Abb. 5). Die Vermessung der anatomischen Strukturen erfolgte mithilfe eines digitalen Messschiebers. Sämtliche Arbeitsschritte wurden außerdem mit zwei Digitalkameras dokumentiert. Nach Entnahme wurde der Hirnstamm einschließlich der Hirnnerven, insbesondere des NI mit GG und des NPM, bis zur histologischen Aufarbeitung in einer 4 % Paraformaldehydlösung (für Paraffineinbettung), beziehungsweise in einer 2,5 % Glutaraldehydlösung (für Semi- und Ultradünnschnitte) fixiert.

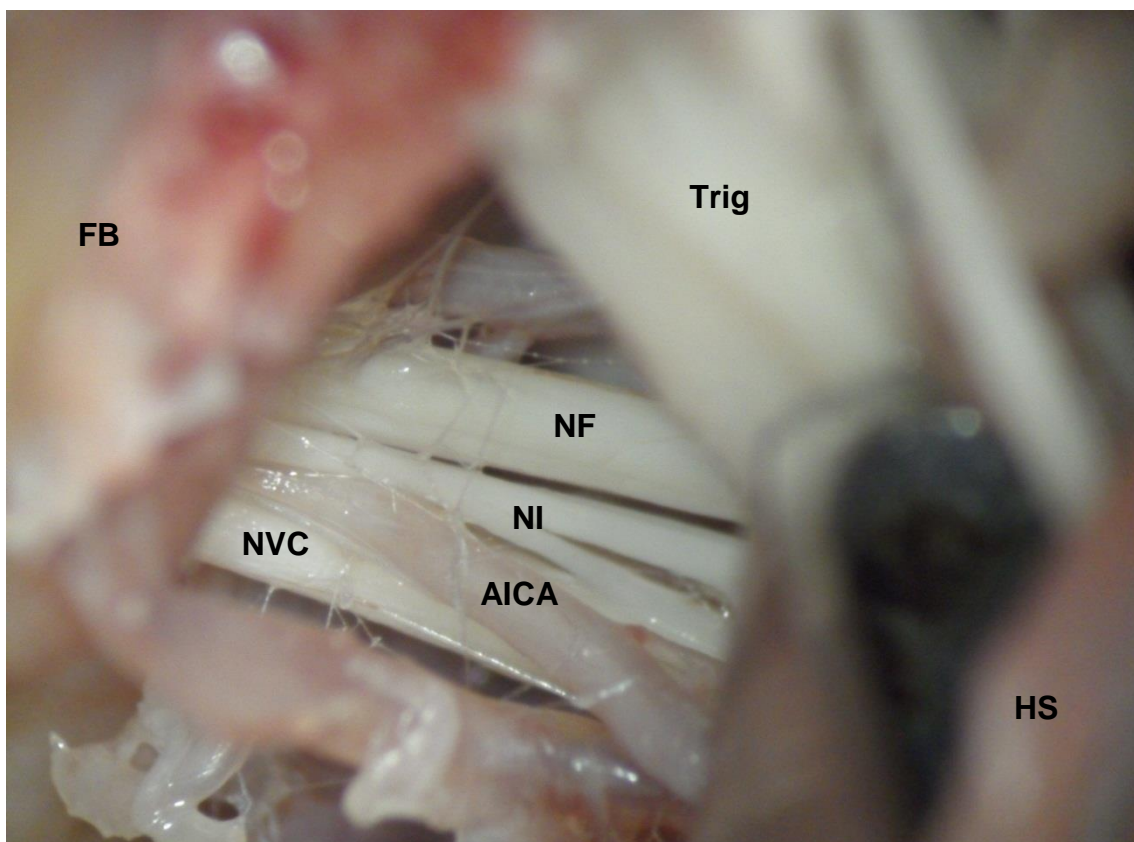


Abb. 3: Linke Seite. Tentorium entlang Felsenbeinkante abgelöst. Cerebellopontine Cisterne, Sicht von kranial (NI - N. intermedius, NF - N. facialis, NVC - N. vestibulocochlearis, AICA - A. inferior anterior cerebelli, FB - Felsenbein, HS - Hirnstamm, Trig - N. trigeminus)

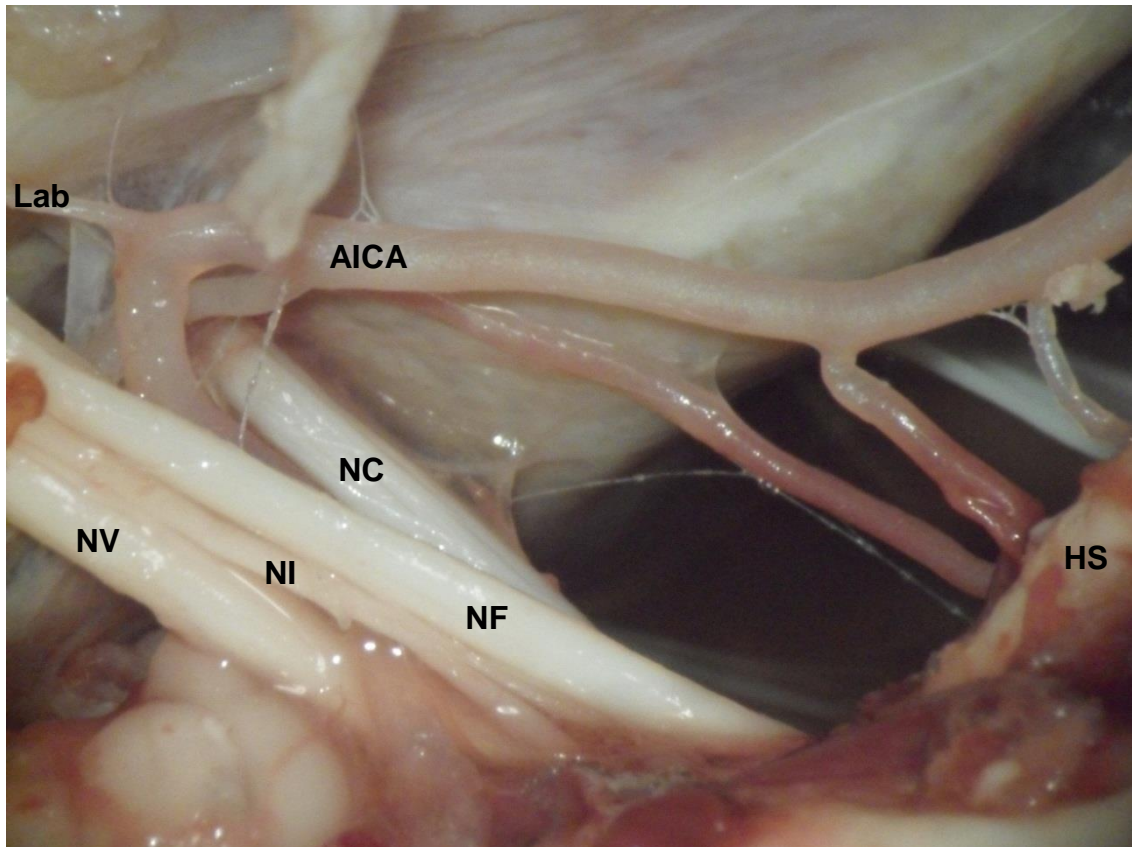


Abb. 4: Linke Seite. Cerebellopontine Cisterne (NF - N. facialis, NI - N. intermedius, NV - N. vestibularis, NC - N. cochlearis, Lab - A. labyrinthi, HS - Hirnstamm)

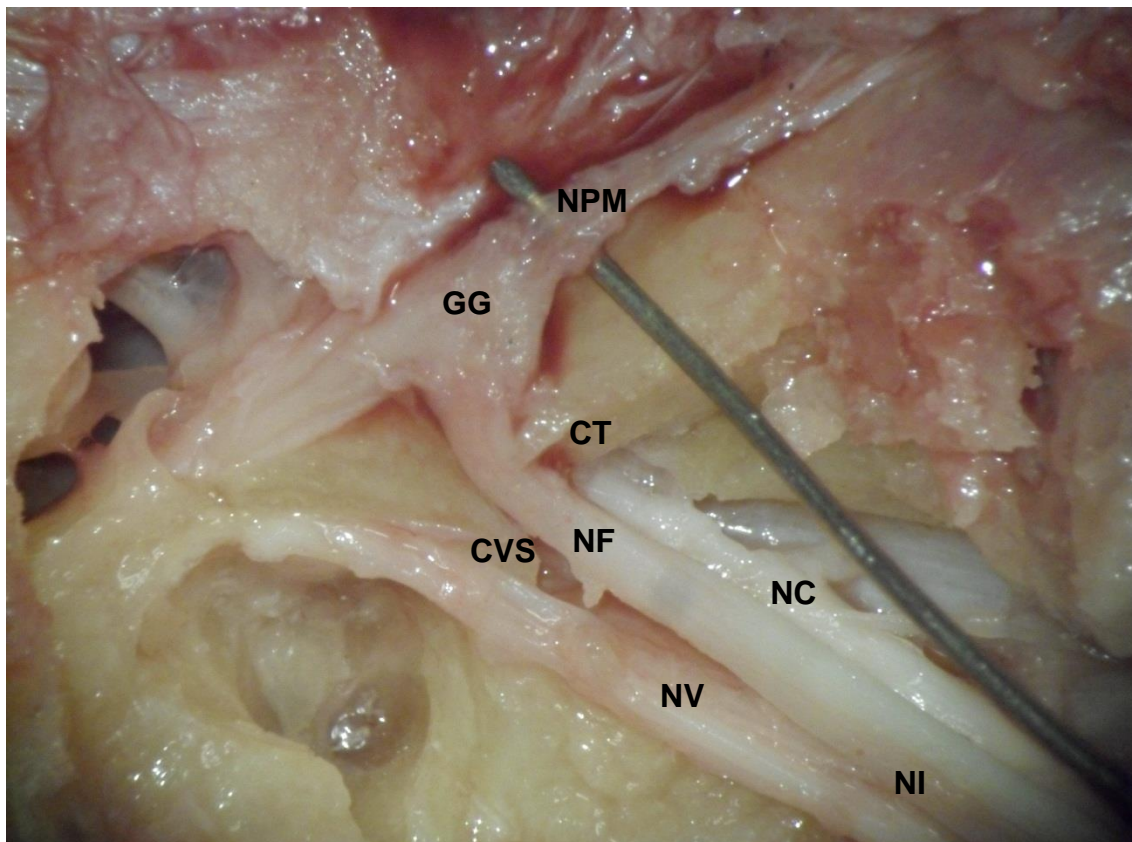


Abb. 5: Linke Seite. Felsenbein eröffnet. (NF - N. facialis, NI - N. intermedius, NV - N. vestibularis, NC - N. cochlearis, GG - Ganglion geniculi, NPM - N. petrosus major) Fundus mit Crista transversa (CT) und Crista verticalis superior (CVS, Bill's Bar)

3.3 Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen

3.3.1 Paraffineinbettung

Die Aufbereitung der entnommenen Präparate diente dem Ziel, die Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ) des N. intermedius (NI) zu identifizieren und zu analysieren. Zu diesem Zweck wurde der Nerv mit dem angrenzenden Hirnstammanteil für die Weiterverarbeitung präpariert und 16 Stunden in 4 % gepufferter Paraformaldehydlösung, pH 7,3 bei 4°C immersionsfixiert. Nach zweistündiger Spülung unter fließendem Leitungswasser erfolgte die Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe (über Nacht mit 70 % und dann jeweils zwei Stunden mit 80 %, 90 % und 96 % Ethanol). Daraufhin wurde das Präparat zweimal je eine Stunde mit Isopropanol und dreimal je eine Stunde mit Xylol behandelt und folgend in heißes Paraffin (60°C) überführt. Am nächsten Morgen wurde das Präparat in eine weitere Paraffin-Charge für 3 Stunden überführt. Im Anschluss wurde der NI mit dem angrenzenden Hirnstammanteil im Block so positioniert, dass der Nerv in Längsrichtung geschnitten werden konnte. Dies erfolgte, nach Aushärtung des Paraffinblocks, mit einem Schlittenmikrotom bei einer Schnittdicke von 5 µm. Schließlich wurden die Schnitte auf beschichtete Objektträger montiert.

3.3.2 Färbung mit Luxol Fast Blue

Hierbei handelt sich um einen Farbstoff, der aufgrund seiner spezifischen Affinität zu Neurokeratin insbesondere die Markscheiden leuchtend blau anfärbt (Klüver und Barrera, 1953).

a) Herstellung der Lösung

Für die Herstellung der Färbelösung wurde 1 g Luxol Fast Blue MBSN in 100 ml 96 % Alkohol gelöst und anschließend 0,5 ml 10 % Essigsäure zugesetzt.

b) Färbemethode

Das Präparat wurde entparaffiniert (2 Chargen Xylol jeweils 5 min, Isopropanol 3 min) und in 96 % Alkohol überführt.

Entsprechend der Methode nach Klüver-Barrera (1953) wurde das Präparat über Nacht in Luxol Fast Blue gefärbt. Anschließend erfolgte die Spülung mit Aqua dest. Zur Differenzierung wurden zunächst 10 Sekunden 0,05 % Lithiumcarbonatlösung und dann, um den gelösten Farbstoff auszuwaschen, 20 Sekunden 80 % Ethanol hinzugegeben. Anschließend wurde das Präparat erneut mit Aqua dest. gespült.

Für die Differenzierung zwischen Oligodendrocyt und Schwannzelle ist die Beurteilung der Zellkernmorphologie unerlässlich. Zu diesem Zweck erfolgte im Anschluss an die Färbung mit Luxol Fast Blue die Gegenfärbung der Kerne mithilfe von Mayers Hämalaun (Romeis, 1989a).

a) Herstellen der Lösung

Zunächst wurden 1 g Hämatoxylin in 1000 ml Aqua dest. und folgend unter Schütteln darin 200 mg Natriumjodat (NaJO₃) und 50 g Kalialaun gelöst, bis die erhaltene Lösung blauviolett gefärbt war. Abschließend wurden 50 g Chloralhydrat und 1 g Zitronensäure hinzugegeben, wonach die Lösung eine rotviolette Farbe annahm.

b) Färbemethode

Das Präparat wurde 4 min in Mayers Hämalaun gefärbt. Nach Spülen mit Aqua dest. und Bläuen in Leitungswasser (10 min) wurde es dann in einer aufsteigenden Alkoholreihe (60 %, 70 %, 80 %, 96 %) entwässert und durch Isopropanol und Xylol geführt. Abschließend erfolgte die Eindeckung mit Entellan.

3.3.3 Immunhistochemie am Paraffinschnitt

Für den Nachweis der Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ) wurde ein Antikörper gegen den Transkriptionsfaktor Olig2 verwendet, welcher ausschließlich von Oligodendrocyten exprimiert wird (Yokoo et al., 2004).

Das Präparat wurde zunächst für zwei Stunden im Brutschrank bei 60°C inkubiert, um das Paraffin zu schmelzen. Danach erfolgte die Entparaffinierung in Xylol, Isopropanol sowie in einer absteigenden Alkoholreihe (96 %, 80 %, 70 %, 60 %). Nach zweimaligem Waschen in destilliertem Wasser wurde das Präparat in Vorbereitung auf die Epitop-Demaskierung für 15 min in eine 10 mM Citrat-Pufferlösung (pH 6,0) gegeben. Das Präparat wurde mit 250 ml einer 1:10 verdünnten Target Retrieval Solution in einer mikroprozessorgesteuerten Druckkammer auf 120°C erhitzt und bei dieser Temperatur 20 min behandelt. Nachdem sich dann das Gerät automatisch auf 90°C abgekühlt hatte, wurde das Präparat herausgenommen, bei Raumtemperatur weiter abgekühlt und schließlich 3 mal je 15 min in destilliertem Wasser gewaschen. Danach wurde die Dako Peroxidase Block Solution zur Blockierung der endogenen Peroxidase tröpfchenweise auf das Präparat gebracht und 25 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Menge der zu applizierenden Lösung hing hierbei von der Größe des Schnittes ab, im Mittel wurden ca. 60 µl je Schnitt benötigt. Anschließend wurde das Präparat zweimal jeweils 15 min mit destilliertem Wasser und ebenfalls zweimal jeweils 15 min

mit PBS gespült. Um eine unspezifische Bindung des zweiten Antikörpers zu verhindern wurde das Präparat mit 10 % Ziegennormalserum inkubiert. Das Präparat wurde daraufhin mit dem Olig2-Anti-human-Antikörper zwei Stunden bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert, als Verdünnungspuffer wurde PBS mit Zugabe von 1 % BSA verwendet. Die Applikation erfolgte, indem je nach Schnittgröße 30 bis 60 µl des 1:50 verdünnten Antikörpers tröpfchenweise auf die Schnitte gegeben wurden. Nach dreimaligem Waschen in PBS (jeweils 10 min) wurden, ebenfalls abhängig von der Schnittgröße, 30 bis 60 µl des zweiten Antikörpers tröpfchenweise appliziert, 30 min in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur inkubiert und das Präparat danach dreimal jeweils 5 min in PBS gewaschen. Abschließend wurden DAB und das Substrat-Chromogen für 2 bis 3 min aufgetragen. Die Bildung des braunfarbenen Präzipitats wurde unter dem Mikroskop beobachtet und nach 2 min (bei einer Verdünnung 1:50 des ersten Antikörpers) mit Aqua dest. gestoppt. Dann wurde das Präparat entwässert und mit Entellan eingedeckt.

3.3.4 Einbettung in Kunstharz

Das entnommene Gewebe wurde 16 Stunden in einer phosphatgepufferten 4 % Glutaraldehydlösung fixiert. Nach gründlichem, dreimaligen Waschen in Phosphatpuffer (jeweils 20 min) wurden die Präparate mit einer 1 % Osmiumtetroxidlösung kontrastiert. Durch Osmiumtetroxid wurden ungesättigte Lipide durch Oxidation schwarz angefärbt. Danach wurden die Präparate in einer aufsteigenden Acetonreihe (30 % 15 min, 50 % 30 min, 70 % über Nacht und am nächsten Morgen 90 % 30 min und in wasserfreiem Aceton zweimal 60 min) entwässert. Es erfolgte die langsame Durchtränkung in einem Gemisch aus Aceton und Durcupan (bei 45°C im Wärmeschrank) im Verhältnis von zunächst 3 zu 1 (1 Stunde), dann 1 zu 1 (1 Stunde), dann 1 zu 3 (über Nacht). Schließlich wurden die Präparate in reinem Durcupan 4 Stunden bei 45°C durchtränkt, dann in mit Harz ausgefüllten Siliconformen plaziert und im Wärmeschrank bei 70°C über 48 Stunden polymerisiert.

Ausgehend von den in Kunstharz eingebetteten Präparaten wurden nun Semidünnschnitte für die lichtmikroskopische, sowie Ultradünnschnitte für die elektronenmikroskopische Untersuchung angefertigt.

3.3.5 Anfertigung der Semidünnschnitte

Nach Aushärtung wurden mit Hilfe eines Ultramikrotoms Semidünnschnitte mit einer Schnittdicke von 2 µm angefertigt. Die Epoxidblöcke wurden in die dafür vorgesehene

Halterung eingespannt. Manuell erfolgte das Heranführen der zukünftigen Schnittfläche an das Messer, danach wurde auf „automatische Bearbeitung“ umgestellt. Der Schneidevorgang basierte auf einer Auf- und Abbewegung des Epoxidblocks, der während der absteigenden Bewegung senkrecht auf die Schneide des Messers traf. Die Schnitte wurden in einem mit Wasser gefüllten Messertrog aufgefangen, mit einer Präpariernadel herausgenommen, auf einem auf den Objektträger gegebenen Wassertropfen plaziert und danach auf einer Heizplatte bei 37°C getrocknet.

Zunächst wurde für die Verifizierung der am besten geeigneten Schnittstelle ein Glasmesser verwendet, welches vorher mit einem Knife Maker durch Anritzung und Brechung hergestellt wurde. Unter ständiger lichtmikroskopischer Kontrolle wurde jene Stelle aufgesucht. Dort angekommen, wurden mit einem Histo-Diamantmesser die potenziell für die spätere Auswertung in Frage kommenden Semidünnschnitte hergestellt und mit Toluidinblau, beziehungsweise mit para-Phenylendiamin gefärbt.

3.3.6 Färbung mit Toluidinblau

Mithilfe von Toluidinblau werden alle basophilen, beziehungsweise zusätzlich osmophilen Substanzen blau angefärbt (Romeis, 1989a).

a) Herstellung der Lösung

Für eine 1 % Färbelösung wurden 1 g Toluidinblau und 1 g di-Natriumtetraborat in 100 ml Aqua dest. gelöst.

b) Färbemethode

Die Farbe wurde tropfenweise auf die Schnitte aufgetragen, nach 1 min Färbezeit bei 80°C (Wärmeplatte) mit Aqua dest. abgespült und anschließend getrocknet.

3.3.7 Färbung mit para-Phenylendiamin

Para-Phenylendiamin verstärkt den Kontrasteffekt durch Osmiumtetroxid (Romeis, 1989b). Es werden dabei spezifisch osmophile Strukturen angefärbt, wodurch nahezu ausschließlich die Myelinscheiden markiert werden (Holländer und Vaaland, 1968).

a) Herstellung der Färbelösung

In einer Alkoholmischung wurden 2 g para-Phenylendiamin gelöst (jeweils 100 ml Alkohol 96 %, 100 %). Die Lösung wurde für 3 Tage bei Tageslicht stehen gelassen, bis sie eine dunkelbraune Farbe angenommen hatte.

b) Färbemethode

Das Präparat wurde 10 min in der para-Phenylendiamin-Lösung gefärbt. Es folgte die Spülung mit zwei Chargen Isopropanol. Anschließend wurden die Objektträger luftgetrocknet und eingedeckt.

3.3.8 Weiterverarbeitung und Ultradünnschnitte

Die in Durcupan eingebetteten Präparate wurden mit einem Ultra-Diamantmesser (Schnittdicke 60 bis 70 nm) geschnitten, auf Kupfer-Grits aufgenommen und mit Uranylacetat (10 min) und Bleicitrat (15 min) kontrastiert. Uranylacetat als Kontrastmittel wurde dabei in Form einer gesättigten, 5 %, wässrigen Lösung verwendet. Die Bleicitrat-Kontrastlösung wurde hergestellt, indem 40 mg Bleicitrat mit 10 ml Aqua dest. und 0,1 ml 10 N NaOH 5 min kräftig geschüttelt wurden, bis sich das Bleicitrat vollständig gelöst hatte. Abschließend wurden die Präparate mit Aqua dest. gespült und in einer Grit-Box luftgetrocknet.

3.4 Auswertung

3.4.1 Auswertung der Paraffinschnitte

Da die Längsschnitte kontinuierlich von kranial nach kaudal erfolgten, konnte in Kenntnis der Schnittdicke genau die Mitte des Nervs ermittelt werden. Für die Auswertung wurden bei jedem für die Studie verwendeten Präparat die in der Mitte gelegenen Schichten herangezogen, um einen Vergleich zwischen den Nerven zu ermöglichen. Zunächst wurde jeweils ein Bildausschnitt von 4392 x 3310 µm mit dem Keyence-Mikroskop aufgenommen und automatisch digitalisiert. Die Auswertung und die Vermessungen der Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ) erfolgten mithilfe von Keyence Analyzer. Da jedem digitalen Foto ein definierter Maßstab zugeordnet war, wurde dieser automatisch von der Software auf alle gemessenen Strecken übertragen. Zunächst wurden der mediale und der laterale Anteil der Nervenaustrittszone durch eine Hilfslinie (L) verbunden, die die Hirnstamm-Nerv-Grenze innerhalb des Nervs markiert. Sämtliche folgenden Strecken bezeichnen Abschnitte parallel der Nervenlängsrichtung (Abb. 18). Es wurde die Ausdehnung des zentralen Myelins auf jeweils der medialen (a) und der lateralen Seite (b) des Nervs gemessen. Analog dazu wurde der Abstand von der Gerade (L) bis zu dem am weitesten distal zu detektierenden Oligodendrocyten innerhalb des Nervs bestimmt (c). Danach wurde eine durch diesen Punkt führende zweite Hilfslinie im rechten Winkel zur Nervenlängsachse

ingezeichnet. Sie ermöglichte die Bestimmung der Länge der ORZ auf der medialen (d) und lateralen Seite (e) (Abb. 18).

3.4.2 Auswertung unter dem Elektronenmikroskop

Mit Hilfe eines Elektronenmikroskops wurden die Ultradünnschnitte elektronenoptisch untersucht (Spannungen von 50 bis 80 kV) und bei verschiedenen Vergrößerungen (3000-, 4500-, 7000-, 12000-, 30000-, 50000-, 80000-fach) fotografiert. Die entwickelten Planfilme wurden mithilfe des Digital-Photo-Imaging-Geräts und der Foto-Software von Vilber Lourmat digitalisiert.

3.4.3 Qualitätskontrolle

Es wurden alle Nervenfasern für die Vermessungen herangezogen, die eine intakte Form und eine intakte Myelinscheide aufwiesen. Dieses Procedere erfolgte vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass die Fasern aller Größen in gleichem Maß von post mortem oder durch die histologische Aufarbeitung entstandenen Artefakten betroffen waren. Häufig beobachtete Veränderungen waren eine Kontinuitätsunterbrechung oder eine zwiebelschalenartige Auftrennung der Myelinscheiden (Abb. 6).



Abb. 6: Kontinuitätsunterbrechung der Myelinscheide (schwarzer Pfeil) und zwiebelschalenartige Auftrennung der Myelinschichten (roter Pfeil)

3.4.4 Digitalisierung der Präparate

Zunächst wurden die Objektträger mit den semidünn geschnittenen Nervenquerschnitten unter das Keyence Mikroskop gelegt und mit standardisierten Vergrößerungen digital fotografiert. Dabei wurde immer zuerst ein Bild des gesamten

Nervenquerschnitts mit den Maßen 662 x 878 μm aufgenommen. Auf jedem Foto wurde am rechten unteren Bildrand ein Maßstab in Form einer, entsprechend der Vergrößerung, 100 μm messenden Linie eingefügt.

Alle weiteren Aufnahmen und darauffolgenden Vermessungen erfolgten an einem Bildausschnitt von 147 x 110 μm . Mithilfe eines Cursors, der eine standardisierte Überscheidung der Bildflächen von 30 Prozent herstellte, wurde nun der gesamte Nervenquerschnitt abefahren und fotografiert. In diese Fotos wurde ebenfalls, analog zu den Übersichtsaufnahmen, am rechten unteren Bildrand ein Messbalken eingefügt, dessen Länge 10 μm beträgt.

Für die Analyse der unmyelinisierten Fasern wurden unter dem Elektronenmikroskop Ausschnitte mit den Maßen 9,43 x 9,94 μm fotografiert, der eingefügte Messbalken entspricht einer Länge von 1,1 μm (Abb. 25).

3.4.5 Morphometrische Analyse

Die Vermessungen wurden mit der Morphometrie-Software SigmaScan Pro durchgeführt. Zunächst wurden die Fotodateien in dem Programm geöffnet (Abb. 7A). Da alle Messungen der Software über die Anzahl von Pixeln erfolgten, musste zunächst ein Maßstab festgelegt werden. Mit der Funktion „2-Point-Rescaling“ wurden nun beide Enden des am rechten unteren Bildrand gelegenen Messbalkens markiert. Das Programm gab nun die Anzahl der Pixel an, die dieser Strecke entsprachen (Abb. 7B). Dieser Anzahl wurde dann die Länge des Balkens in μm zugeordnet. Die Software berechnete daraus einen Umrechnungsfaktor und wendete diesen auf alle darauffolgenden Messungen an. Alle bisher genannten Schritte wurden jeweils vor Beginn der Messungen an jedem Foto jedes Präparats des N. intermedius (NI) und des N. petrosus major (NPM) durchgeführt.

Für die Charakterisierung der morphometrischen Eigenschaften wurden folgende Parameter erhoben:

- Anzahl Fasern gesamt
- Anzahl myelinisierter Fasern
- Anteil myelinisierter Fasern
- Anzahl unmyelinisierter Fasern
- Anteil unmyelinisierter Fasern
- Faserfläche der myelinisierten Fasern
- Faserumfang der myelinisierten Fasern
- Faserdurchmesser der myelinisierten Fasern

- Axondurchmesser der myelinisierten Fasern
- Myelinscheidendicke
- Faserfläche der unmyelinisierten Fasern
- Faserumfang der unmyelinisierten Fasern
- Faserdurchmesser der unmyelinisierten Fasern

Zunächst wurde ein Foto des gesamten Nervenquerschnitts ausgedruckt und alle myelinisierten Fasern mit Hand ausgezählt.

Im Folgenden wurden je Nerv alle Nervenfasern vermessen, die den oben genannten Qualitätskriterien entsprachen.

In einem ersten Durchgang wurden die myelinisierten Nervenfasern einzeln mit dem Cursor umfahren. Der Begriff „myelinisierte Nervenfaser“ ist hier definiert als die Gesamtheit aus Axon und Myelinscheide. Dabei musste, wie oben, im Menü „Measurement Settings“ - „Trace“ - „Point measurements“ die Funktion „Continous“ aktiviert sein. Nach Umfahren wurde automatisch die Fläche der Faser rot ausgefüllt (Abb. 7C). Daraus errechnete SigmaScan, wie vorher in „Measurement Settings“ - „Measurements“ ausgewählt, den Flächeninhalt, den Umfang, sowie den Feret-Durchmesser. Letzterer wurde angewendet, da die zu vermessenen Fasern nicht exakt kreisrund sind. Die ermittelten Daten wurden ebenfalls automatisch in eine Excel-Tabelle übertragen.

In einem zweiten Durchgang wurde in der gleichen Reihenfolge wie im ersten Durchgang, damit später alle Parameter jeder einzelnen Faser zugeordnet werden konnten, die Dicke der Myelinscheide gemessen. Dazu wurde im Menü „Measurement Settings“ - „Trace“ - „Point measurements“ die Funktion „Individual“ gewählt, wobei zwei im Bild mit Mausclick festgelegte Punkte durch eine Gerade verbunden und die Strecke ausgemessen wurde. Bei jeder Nervenfaser wurde die Dicke der Myelinscheide in 3, 6, 9, und 12 Uhr - Position gemessen (Abb. 7D) und in eine Excel-Tabelle übertragen. Der aus den vier Messwerten je Nervenfaser errechnete Mittelwert wurde dann als die Dicke der Myelinscheide der jeweiligen Nervenfaser definiert.

Mithilfe von Excel wurde im Anschluss für jede Nervenfaser eines jeden Nervs der Axondurchmesser wie folgt errechnet:

Axondurchmesser = Durchmesser der Nervenfaser – (2 x Myelinscheidendicke).

Fläche, Umfang und Durchmesser der unmyelinisierten Fasern wurden ebenfalls nach dem oben beschriebenen Procedere an den digitalisierten Fotos der Elektronenmikroskopie bestimmt.

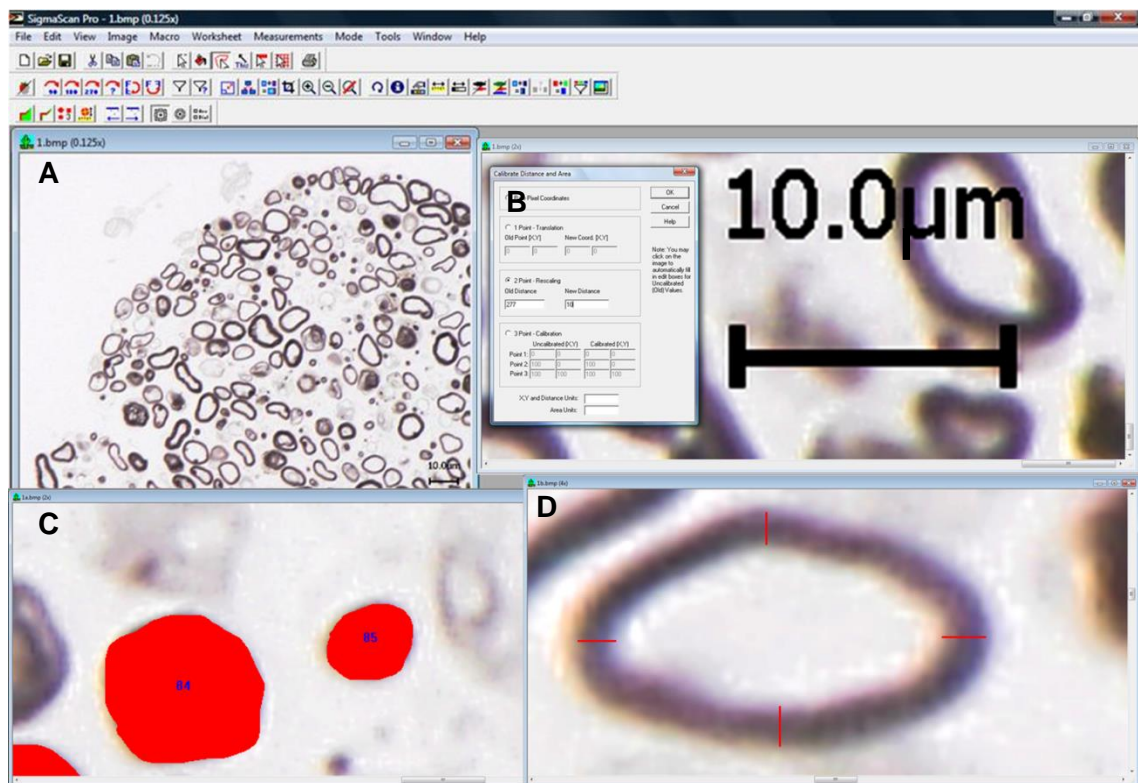


Abb. 7: SigmaScan. A Bildausschnitt (147 x 110 μm) für morphometrische Vermessungen. B Konfiguration des Maßstabs mithilfe der 2-Point-Rescaling-Funktion. Automatische Übertragung auf alle nachfolgenden Messungen. C Ausgefüllte Faserfläche nach Umfahren der Nervenfasern. Daraus Berechnung Faserumfang und Feret-Durchmesser. D Messung der Myelinscheidendicke in 3, 6, 9 und 12 Uhr-Position

3.4.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden alle Excel-Tabellen mit den Einzelwerten der verschiedenen Parameter in die Software SPSS übertragen. Dort erfolgte die Berechnung von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung des Mittelwerts. Die Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, wobei ein $p\text{-Wert} \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Korrelationen zwischen einzelnen Parametern wurden mithilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Anatomische Studie unter dem Operationsmikroskop

Aufgrund postmortaler Artefakte konnten an zwei der insgesamt 86 Hirnstammseiten keine Vermessungen durchgeführt werden. Daher liegen allen Ergebnissen die Messwerte von 84 Hirnstammseiten zugrunde. Ausgenommen sind die Werte der Lokalisation des Zusammenschlusses von N. intermedius (NI) und N. facialis (NF), der Abstände der Landmarken zum Porus acusticus internus (PAI) sowie der topografischen neuroarteriellen Beziehung. Letztere Messungen konnten nur an den vollständig erhaltenen Leichnamen durchgeführt werden, nicht aber an den isolierten Gehirnen.

4.1.1 Anzahl und Durchmesser der den N. intermedius bildenden Bündel

Die Anzahl der Bündel, aus denen sich der N. intermedius (NI) zusammensetzt, variierte von 1 bis 5. Es konnte in 20 von 84 Fällen (23,8 %) 1 Bündel, in 26 Fällen (30,95 %) 2, in 23 Fällen (27,38 %) 3, in 9 Fällen (10,71 %) 4 und in 6 Fällen (7,14 %) 5 Bündel (Abb. 8) festgestellt werden. Die Fälle mit 1 Bündel wiesen einen mittleren Bündeldurchmesser von 0,54 mm (VB 0,4 - 0,6 mm; SD 0,1 mm) auf. Wenn der NI sich aus 2 Bündeln zusammensetzte, hatten die Bündel im Mittel einen jeweiligen Durchmesser von 0,31 mm (VB 0,1 - 0,5 mm; SD 0,12 mm), einen Einzel-Bündeldurchmesser von 0,22 mm (VB 0,1 - 0,5 mm; SD 0,1 mm) bei 3 Bündeln, von 0,17 mm (VB 0,1 - 0,5 mm; SD 0,09 mm) bei 4 Bündeln und 0,12 mm (VB 0,05 - 0,4 mm; SD 0,07) bei 5 Bündeln.

Im Vergleich dazu ergaben Messungen am Querschnitt des N. facialis (NF) einen Durchmesser von 1,86 mm (VB 1,3 - 2,7 mm; SD 0,23 mm) in horizontaler und 1,29 mm (VB 0,8 - 1,9 mm; SD 0,22 mm) in vertikaler Ausdehnung. Der N. vestibulocochlearis (NVC) wies einen horizontalen Durchmesser von 3,18 mm (VB 2,5 - 3,8 mm; SD 0,27 mm) und einen vertikalen von 1,58 mm (VB 0,8 - 2,2 mm; SD 0,26 mm) auf.

An der Stelle, kurz nach dem sich sämtliche NI-Bündel vereinigt hatten, betrug die errechnete Querschnittsfläche 0,3 mm² (VB 0,13 - 0,5 mm²; SD 0,09 mm²). Die Querschnitte von NF und NVC wurden mit 1,89 mm² (VB 1,06 - 3,39 mm²; SD 0,39 mm²), beziehungsweise mit 3,94 mm² (VB 2,14 - 6,27 mm²; SD 0,76 mm²) berechnet.

Die Querschnittsfläche des NI korrelierte schwach positiv mit der des NF ($r = 0,396$), zur Fläche des NVC existierte hingegen keine Korrelation ($r = -0,053$).

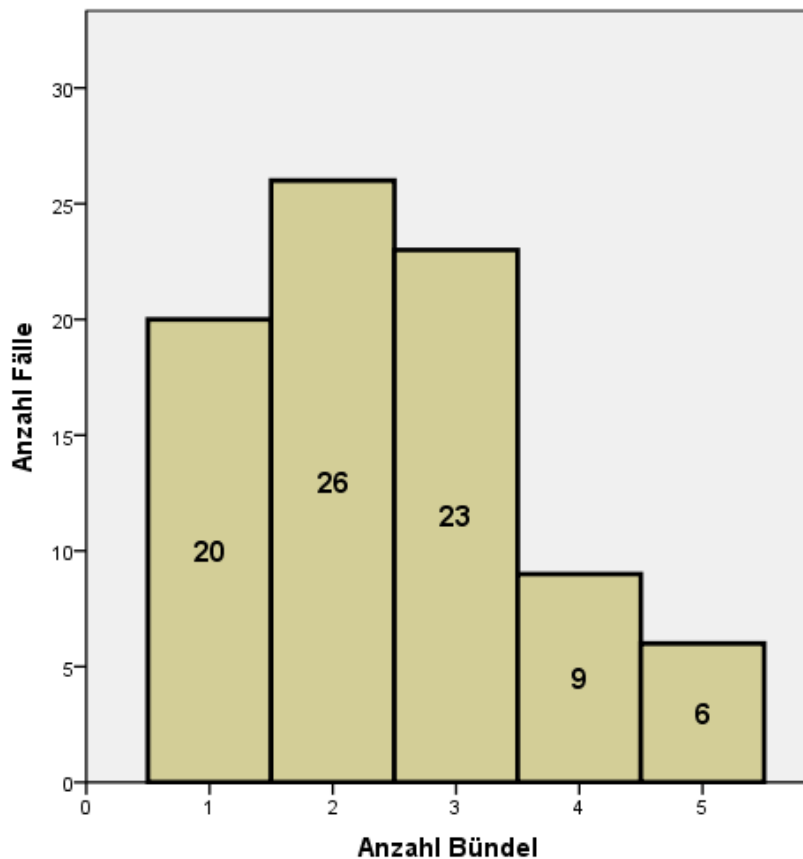


Abb. 8: Anzahl der den N. intermedius bildenden Bündel

4.1.2 Bündelursprünge und Klassifikation

In 10 von 84 Fällen (11,9 %) entsprangen ein oder mehrere Bündel ausschließlich separat aus dem Hirnstamm, zwischen den Austrittszonen von N. facialis (NF) und N. vestibulocochlearis (NVC). Dieser Fall wurde als Typ A klassifiziert. Als Typ B wurden 22 Hirnstammseiten (26,19 %) zusammengefasst, an denen das oder die den N. intermedius (NI) bildenden Bündel allein aus dem NVC entsprangen. In 5 Fällen (5,95 %), als Typ C klassifiziert, kamen die Bündel ausschließlich aus dem NF. Zusammenfassend wies der NI in 44,5 % der Fälle ausschließlich einen Bündelursprung auf (Abb. 9). Fälle, in denen die Bündel verschieden lokalisierte Ursprünge hatten, wurden als Typ D gekennzeichnet (55,5 %). Darunter zählten 31 von 84 Hirnstammseiten (36,9 %), an denen der NI sich sowohl aus separat als auch aus dem NVC entspringenden Bündeln zusammensetzte (Typ D1). In 4 Fällen (4,76 %) kamen Bündel separat aus dem Hirnstamm und aus dem NF (Typ D2), in 7 Fällen (8,34 %) sowohl aus dem NF als auch aus dem NVC (Typ D3) und in 5 Fällen (5,95 %) sowohl separat aus dem Hirnstamm als auch aus dem NF und NVC (Typ D4) (Abb. 10). Andererseits entsprang in 77,8 % der Fälle mindestens ein Bündel aus dem NVC, in 59,51 % separat und in 25 % mindestens ein Bündel aus dem NF.

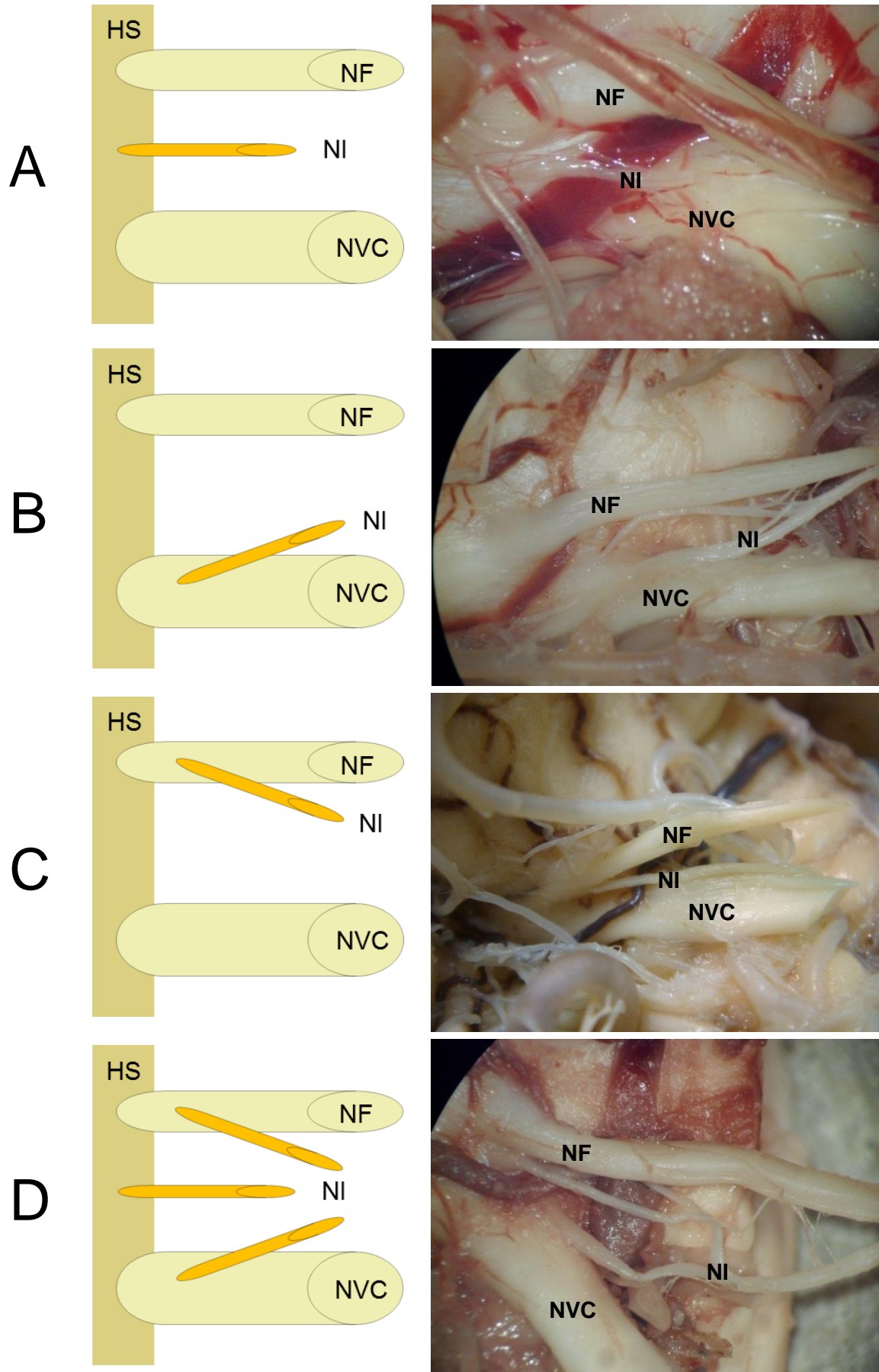


Abb. 9: Klassifikation der verschiedenen Bündelursprünge (NI - N. intermedius, NF - N. facialis, NVC - N. vestibulocochlearis, HS - Hirnstamm)

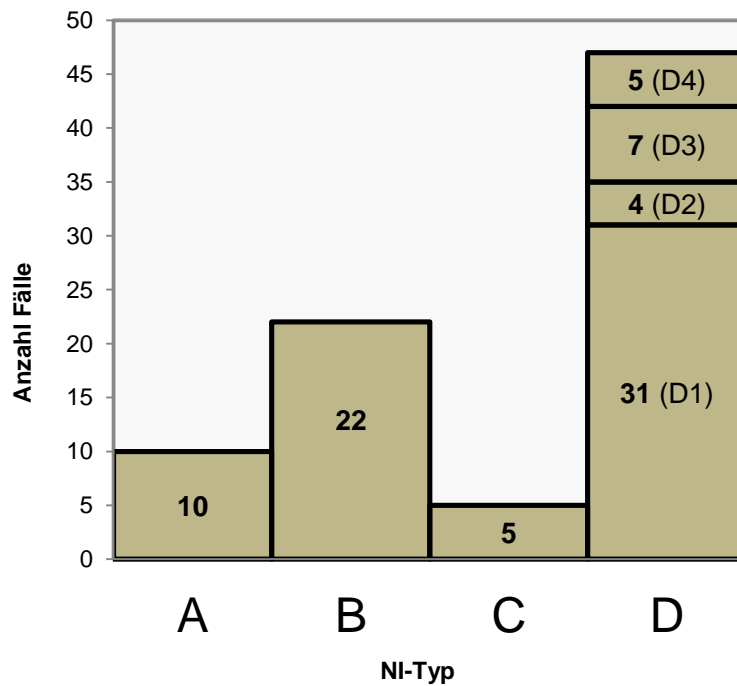


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der N. intermedius - Typen

Mithilfe des Operationsmikroskops konnte außerdem festgestellt werden, dass die aus dem NVC entspringenden Bündel stets aus dem Vestibularis-Anteil stammten. Dabei traten 8,8 % dieser Bündel in Höhe der Austrittszone und 91,2 % im weiteren Verlauf des N. vestibularis, zwischen 0,1 und 12,5 mm distal der Austrittszone (MW 3,97 mm; SD 2,95 mm), aus.

Von den Bündeln, die direkt aus dem Hirnstamm austraten, entsprangen 46,5 % in Nähe der Austrittsstelle des NVC, 16,5 % in Nähe der Austrittsstelle des NF und 37 % in der Mitte zwischen den Austrittsstellen.

Von den Bündeln, die aus dem NF austraten, entsprangen 33,33 % in Höhe der Austrittszone und 66,66 % im weiteren Verlauf des Nerven, zwischen 0,2 und 10,1 mm distal der Austrittszone (MW 2,23 mm; SD 2,51 mm).

4.1.3 Abstände zwischen N. facialis und N. vestibulocochlearis in Höhe der Austrittsstellen

Die Entfernung zwischen N. facialis (NF) und N. vestibulocochlearis (NVC) in Höhe der Austrittszonen am Hirnstamm betrug im Mittel 1,26 mm mit großen intra- und interindividuellen Differenzen (VB 0,1 - 3,9 mm; SD 0,75 mm) (Abb. 18). Es bestand allerdings keine Korrelation zwischen diesem Abstand und der Anzahl der separat aus dem Hirnstamm austretenden Bündel des N. intermedius (NI) ($r = -0,009$).

4.1.4 Abstände anatomischer Landmarken zum Porus acusticus internus

Die Entfernung von der Mittellinie zum Porus acusticus internus (PAI) betrug im Mittel 29,63 mm und variierte von 26 bis 37 mm (SD 2,85 mm). Weiterhin wurde die Länge des cisternalen Abschnitts von N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) vermessen, welche den Abstand zwischen der Nervenaustrittszone und dem PAI darstellte. Bezogen auf die mediale und laterale Begrenzung der Austrittszone des NF wurden 16,72 mm (VB 11,5 - 25,2 mm; SD 3,35 mm) und 14,81 mm (VB 10 - 22,9 mm; SD 3,48 mm) gemessen, entsprechend dazu am NVC 14,65 mm (VB 9,9 - 22,2 mm; SD 3,33 mm) und 11,09 mm (VB 8,1 - 16,5 mm; SD 2,3 mm). Wegen der verschieden gelegenen Ursprünge variierte die Länge der cisternalen NI-Abschnitte von 0,7 bis 22,5 mm (MW 11,47 mm; SD 4,97 mm).

Der mittlere Abstand zwischen PAI und dem Fundus des Meatus acusticus internus betrug 7,38 mm (VB 5 - 10,9 mm; SD 1,61 mm), zwischen PAI und Ganglion geniculi (GG) wurden 10,85 mm (VB 8 - 15,2 mm; SD 2,13 mm) gemessen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Abstände (in mm) zum Porus acusticus internus

	MW	Min	Max	SD
Mittellinie	29,63	26	37	2,85
NI	11,47	0,7	22,5	4,97
Fundus	7,38	5	10,9	1,61
GG	10,85	8	15,2	2,13

NI - N. intermedius, GG - Ganglion geniculi

4.1.5 Topografischer Verlauf des N. intermedius bis zum Ganglion geniculi

Unabhängig von den variablen Ursprüngen zeigten die den N. intermedius (NI) bildenden Bündel im cisternalen Segment stets einen gleichartigen Verlauf. Sie formierten sich zwischen dem Vestibularis-Anteil des achten Hirnnervs und dem N. facialis (NF). Anschließend näherten sich die nun vereinigten Bündel von dorsal und kaudal dem NF. Am N. vestibulocochlearis (NVC) wurde im cisternalen Segment eine zunehmende Trennung in N. cochlearis und N. vestibularis sichtbar, die mit einer Lageveränderung aller in den Porus acusticus internus (PAI) eintretenden Nerven verbunden war. Im Verhältnis zur Situation in Hirnstammnähe verlief der NF nun etwas weiter dorsal, während der N. cochlearis und N. vestibularis weiter nach ventrokaudal zogen, wobei in Richtung des PAI und auch innerhalb des Meatus acusticus internus der Abstand zwischen beiden letzteren zunehmend größer wurde (Abb. 11).

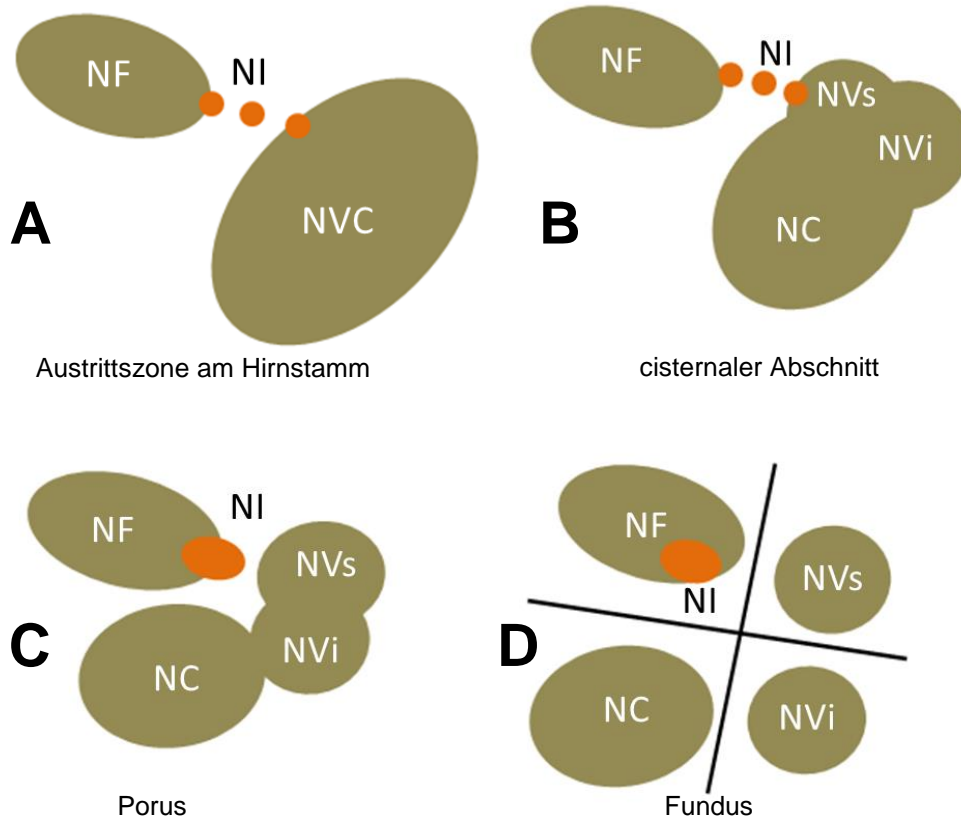


Abb. 11: Blick von lateral auf eine linke Hirnstammseite. Schematische Darstellung der topografischen Beziehungen von N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) im Verlauf vom Hirnstamm bis zum Fundus (NC - N. cochlearis, NVs - N. vestibularis superior, NVi - N. vestibularis inferior)

4.1.6 Stelle des Zusammenschlusses von N. intermedius und N. facialis

In allen untersuchten Fällen schlossen sich die Fasern des N. intermedius (NI) im weiteren Verlauf dem N. facialis (NF) an. Dabei wurde die Stelle des Zusammenschlusses als der Punkt definiert, ab dem der NI makroskopisch nicht mehr als eigenständiger Nerv zu erkennen und mithilfe von mikrochirurgischen Instrumenten nicht mehr vom NF zu separieren war. In 17 von 20 Fällen (85 %) befand sich diese Stelle distal des Porus acusticus internus (PAI) innerhalb des Meatus acusticus internus, jedoch proximal des Fundus. Die Messungen ergaben eine mittlere Entfernung von 3,2 mm vom PAI, mit einer Variationsbreite von 0,3 - 8,6 mm (SD 2,08 mm). In den übrigen 3 Fällen konnte die Stelle des Zusammenschlusses 1,5 mm, 5 mm und 6,5 mm proximal des PAI im cisternalen Segment lokalisiert werden (Abb. 12).

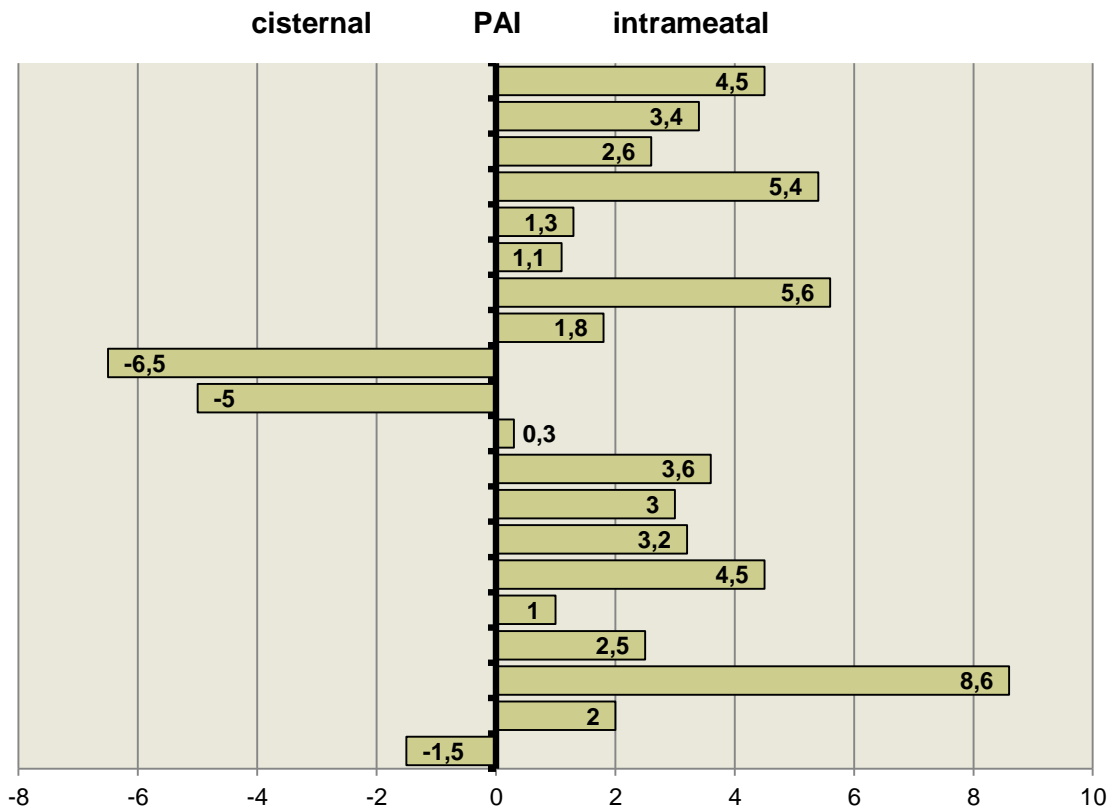


Abb. 12: Abstand der Stelle des Zusammenschlusses von N. intermedius und N. facialis zum Porus acusticus internus (PAI) (in mm). Schematische Darstellung

4.1.7 Neurovaskuläre Beziehungen

Mit dem vom Hirnstamm zum Porus acusticus internus (PAI) ziehenden Komplex aus N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) wurde stets eine Arterie beobachtet, die von ventral oder ventrokaudal kommend, entlang der Nerven zunächst in Richtung PAI zog, um dann über eine Schleife wieder zum Hirnstamm zurückzukehren. In 19 von 20 Fällen (95 %) handelte es sich dabei um die A. inferior anterior cerebelli (AICA) und in 1 Fall (5 %) um die A. inferior posterior cerebelli (PICA). Die AICA stammte in 17 von 19 Fällen (89,5 %) aus der A. basilaris und in 2 Fällen (10,5 %) aus der A. vertebralis.

Der Scheitelpunkt der Gefäßschleife befand sich in 9 von 20 Fällen (45 %) zwischen, in 2 Fällen (10 %) ventral und in 9 Fällen (45 %) kaudal (Abb. 13), beziehungsweise ventrokaudal von NI, NF und NVC.

In 16 Fällen (80 %) war jene Schleife in der Nähe des PAI gelegen oder ragte sogar in diesen hinein, während sie in einem Fall (5 %) genau in der Mitte zwischen Hirnstamm und PAI und in 3 Fällen (15 %) hirnstammnah zu finden war.

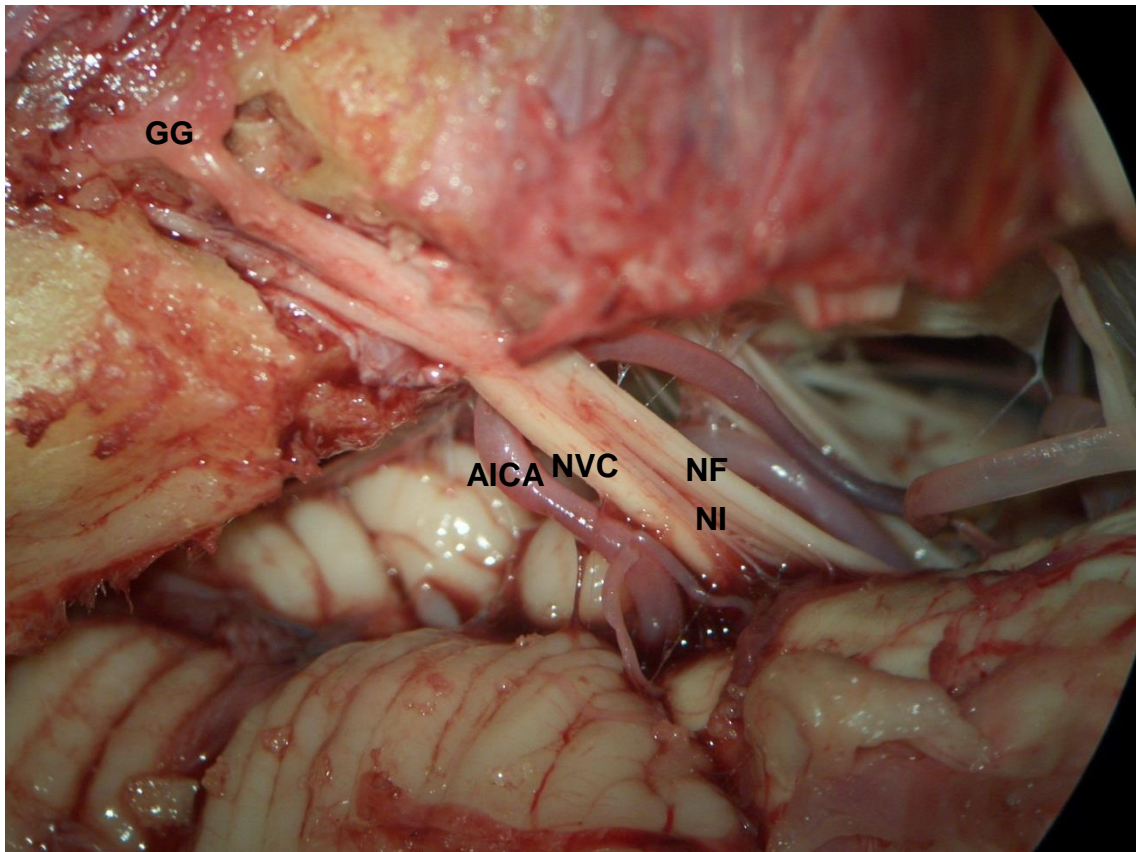


Abb. 13: Linke Seite. Scheitelpunkt der AICA-Gefäßschleife (AICA - A. inferior anterior cerebelli) kaudal von N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) (GG - Ganglion geniculi)

Im Verlauf der Gefäßschleife entsprang in 14 Fällen (70 %) ein Ast, der unabhängig vom rückläufigen Schenkel der Schleife, entlang von NF, NI und NVC zurück zum Hirnstamm zog. In 11 Fällen (55 %) verlief dieser zwischen NVC, NI und NF, in 1 Fall (5 %) dorsokaudal des N. vestibularis, in 1 Fall (5 %) kranioventral auf dem N. cochlearis und in 1 Fall (5 %) auch zunächst wie letzterer, dann aber hirnstammnah nach dorsal zwischen den NI-Bündeln hindurch verlaufend. In einem letzten Fall (5 %) gab die Arterie im Verlauf der Schleife 2 Äste ab, wovon einer zwischen N. vestibularis, NI und NF und einer zwischen N. vestibularis, N. cochlearis, NI und NF entlang zog.

In 2 von 20 Fällen (10 %) entsprang ein Ast aus dem nach distal verlaufenden Schenkel der begleitenden Arterie und zog von ventral nach dorsal zwischen den Nerven hindurch.

Die innerhalb des Meatus acusticus internus ziehende und Teile des Innenohrs versorgende A. labyrinthi entsprang in 19 Fällen (95 %) im Verlauf der Gefäßschleife (Abb. 14): davon in 10 Fällen ventral, in 7 ventrokaudal und in 2 Fällen kaudal des Nervenkomplexes. In 1 Fall (5 %) entstand die A. labyrinthi direkt aus der A. basilaris.

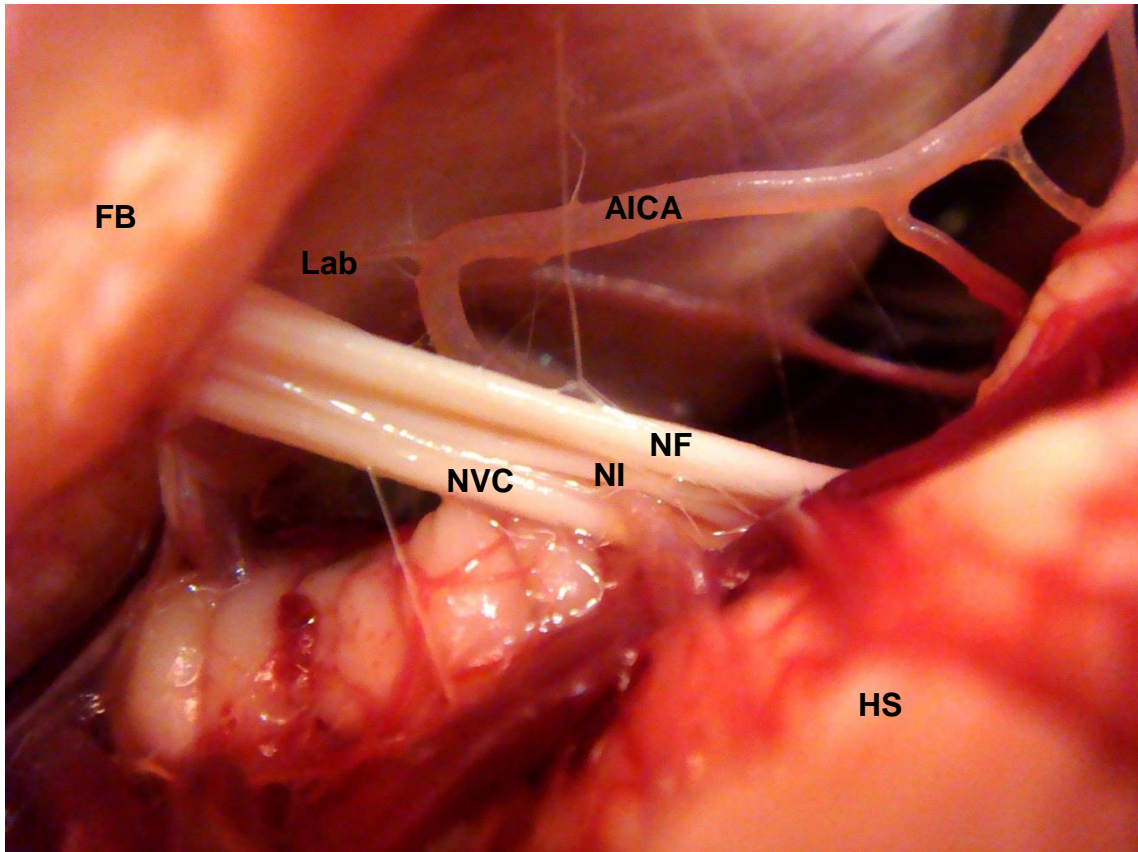


Abb. 14: Linke Seite. Abgang der A. labyrinthi (Lab) aus dem Scheitelpunkt der AICA-Gefäßschleife (AICA - A. inferior anterior cerebelli, NI - N. intermedius, NF - N. facialis, NVC - N. vestibulocochlearis, FB - Felsenbein, HS - Hirnstamm)

In 59,52 % der Fälle verlief eine Vene mit einem mittleren Durchmesser von 0,82 mm (VB 0,1 - 1,8 mm; SD 0,49 mm) zwischen den Austrittszonen von NF, NI und NVC (Abb. 15). Sie wies regelmäßig eine Verbindung nach dorsal zur V. petrosa superior und nach ventral zur V. sulci pontomedullaris auf. In den Fällen, in denen der NI separat aus dem Hirnstamm oder hirnstammnah aus dem NF oder NVC entsprang, war ein enger räumlicher Kontakt zur Vene zu beobachten, welche in der Regel zwischen den Bündeln entlang zog. Der Durchmesser der Vene korrelierte allerdings nicht mit dem Abstand zwischen NF und NVC in Höhe der Austrittsstellen am Hirnstamm ($r = 0,024$).

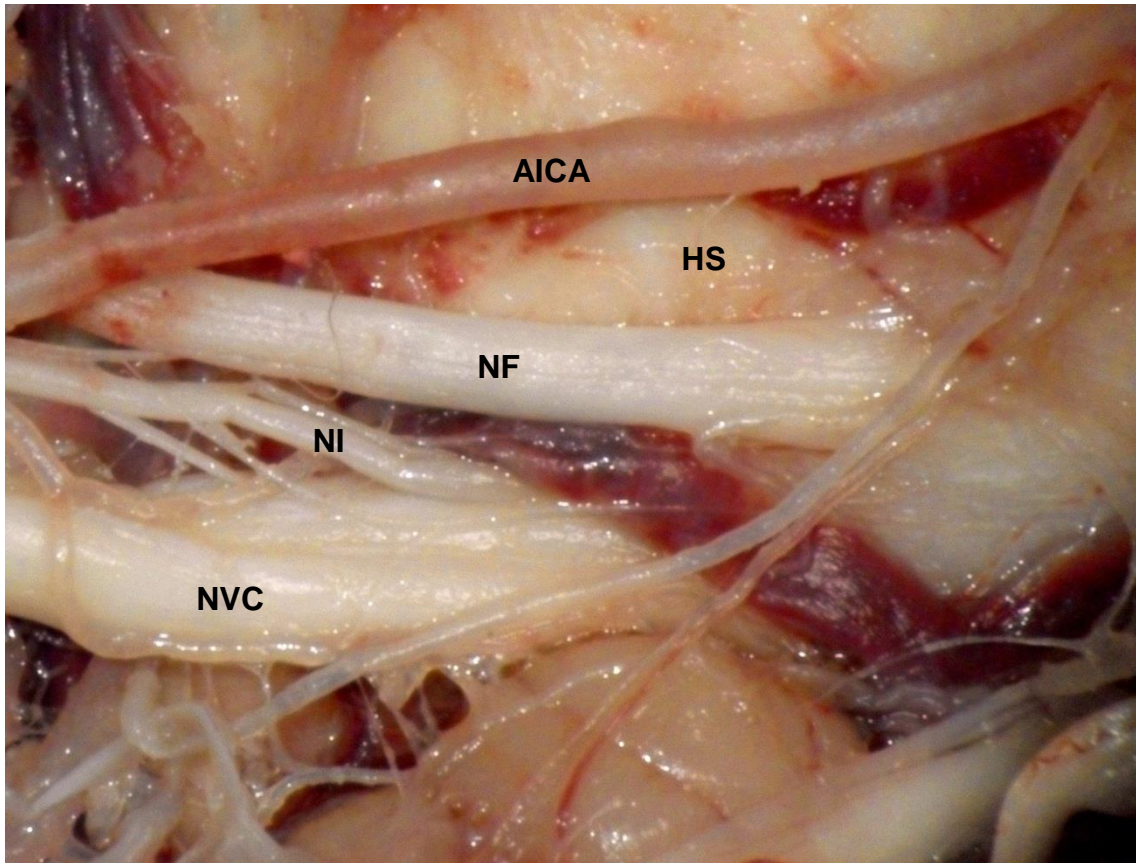


Abb. 15: Rechte Seite. Sicht von anterolateral. Vene zwischen Austrittsstellen von N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) (HS - Hirnstamm, AICA - A. inferior anterior cerebelli)

4.1.8 Arachnoidale Beziehungen

Nach Entfernen des Tentorium cerebelli wurde darunter eine arachnoidale Schicht sichtbar, die sich von der lateralen Oberfläche der Kleinhirnhemisphären bis zum Felsenbein erstreckte. Diese war regelhaft in Höhe des Eintritts des N. trigeminus in das Cavum Meckeli und in Höhe des Eintritts des N. abducens in den Dorello-Kanal befestigt. Außerdem strahlte eine arachnoidale Schicht von kranial aus in den Porus acusticus internus (PAI) hinein.

Hirnstammnah waren der N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und der N. vestibulocochlearis (NVC) von einer gemeinsamen arachnoidalen Schicht umhüllt. Nach leichtem Anheben des NF und des NI mithilfe einer mikrochirurgischen Pinzette war zu erkennen, dass alle Nerven von Arachnoidea umgeben waren. Jedoch konnten zwischen den Nerven, nahezu keinen Regeln folgend, zwei Situationen beobachtet werden: zum einen gab es im cisternalen Verlauf Abschnitte, in denen der NF mit den Bündeln des NI, die einzelnen Bündeln untereinander, als auch letztere mit dem NVC durch eine intakte, kontinuierliche Schicht aus arachnoidalem Gewebe verbunden

waren. In anderen Abschnitten bestanden lediglich einzelne arachnoidale Septen (Abb. 16). Indem sich der NI im cisternalen und intrameatalen Verlauf zunehmend räumlich zum NF orientierte, verstärkte sich auch die arachnoidale Verbindung zwischen beiden Nerven. Während diese im cisternalen Segment noch in Teilen durch Septen hergestellt war, fand sich in Höhe des PAI und intrameatal eine kontinuierliche Schicht. Außerdem war der NVC durch Arachnoidea fest mit dem Flocculus des Cerebellums verbunden, so dass sich diese Strukturen mit mikrochirurgischen Instrumenten nur schwer voneinander separieren ließen. Nach der Aufteilung in N. cochlearis und N. vestibularis waren beide Anteile in ihrem räumlich getrennten Verlauf teilweise ebenfalls durch eine kontinuierliche Schicht verbunden, in Strecken jedoch nur durch einzelne Septen. Es zogen somit zum einen die oben genannte, von der kranialen Oberfläche des Kleinhirns ausgehende Schicht, als auch die unmittelbar die Nerven umgebenden Hüllen in den Meatus acusticus internus. In den arachnoidalen Strukturen waren zudem filigrane Blutgefäße zu finden, welche zwischen den Nerven und den versorgenden, größeren Ästen von A. inferior anterior cerebelli (AICA) und A. inferior posterior cerebelli (PICA) sowie den benachbarten Venen - einschließlich der V. intermedia - kommunizierten.

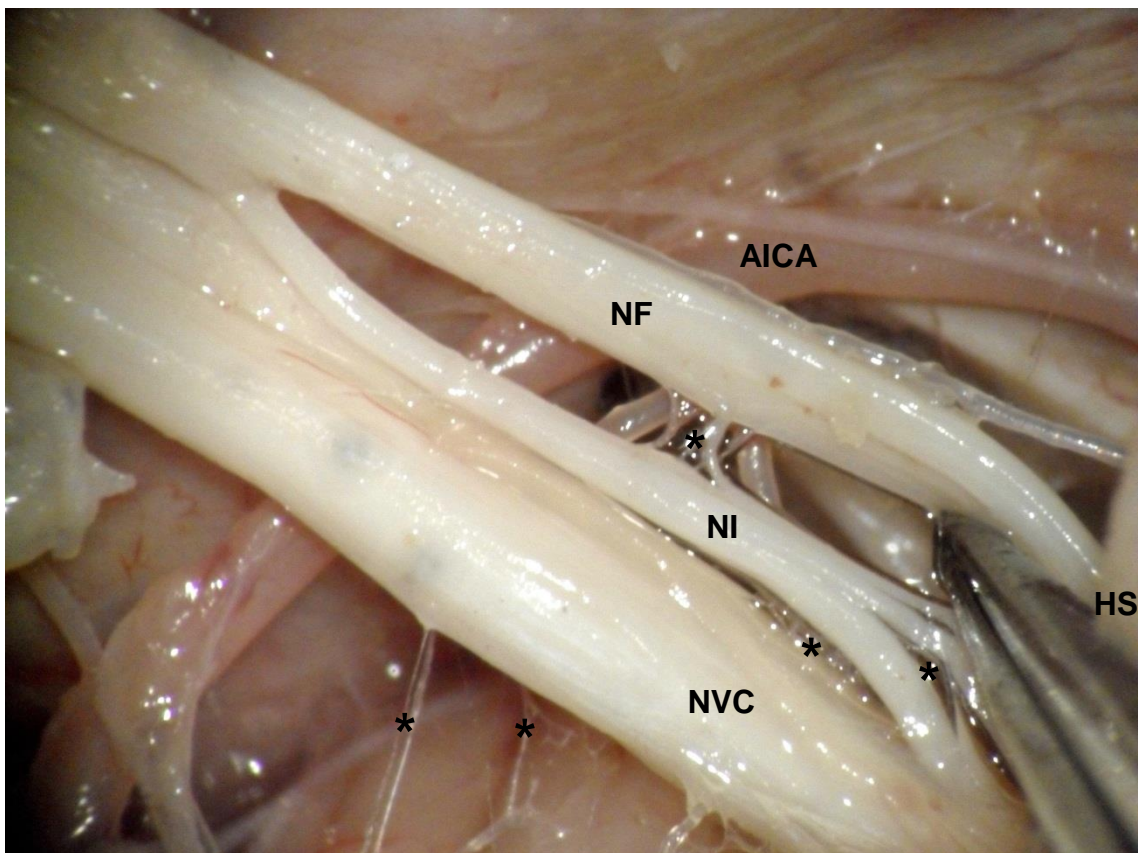


Abb. 16: Rechte Seite. Sicht von anterior. Arachnoidale Septen (Sterne) zwischen N. facialis (NF), N. intermedius (NI) und N. vestibulocochlearis (NVC) (AICA - A. inferior anterior cerebelli, HS - Hirnstamm)

4.2 Die Obersteiner-Redlich-Zone

Mithilfe der Luxol Fast Blue-Färbemethode konnte eindeutig zwischen zentralem und peripherem Myelin, also zwischen dem von Oligodendrocyten und dem von Schwann-Zellen gebildeten Myelin, unterschieden werden. Schon in geringer Vergrößerung war unter dem Lichtmikroskop das zentrale Myelinsegment (ZMS) zu erkennen, das sich konus- beziehungsweise fingerförmig in das periphere Myelinsegment (PMS) erstreckte. Im zentralen, also hirnstammnahen Segment, wurden die Markscheiden von Oligodendrocyten gebildet, während distal davon Schwann-Zellen die Axone ummantelten. In der Luxol Fast Blue-Färbung erschien jener proximale Teil in einem helleren Blauton als der distale. Bei stärkerer Vergrößerung zeigten sich einerseits die typischen, kleinen und runden Zellkerne der Oligodendrocyten und andererseits die oval geformten und in Längsrichtung des Nerven ausgerichteten Schwann-Zellkerne (Abb. 17B). Die Spitze der oben genannten fingerförmigen Linie markierte den am weitesten distal gelegenen Bereich, in dem Oligodendroglia detektiert werden konnte und gleichzeitig die distale Begrenzung der Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ). Der am weitesten distale Punkt, an dem Oligodendrocyten auf der medialen und der lateralen Seite des Nerven gefunden wurden, repräsentierte jeweils die proximale Begrenzung der ORZ (Abb. 17,18).

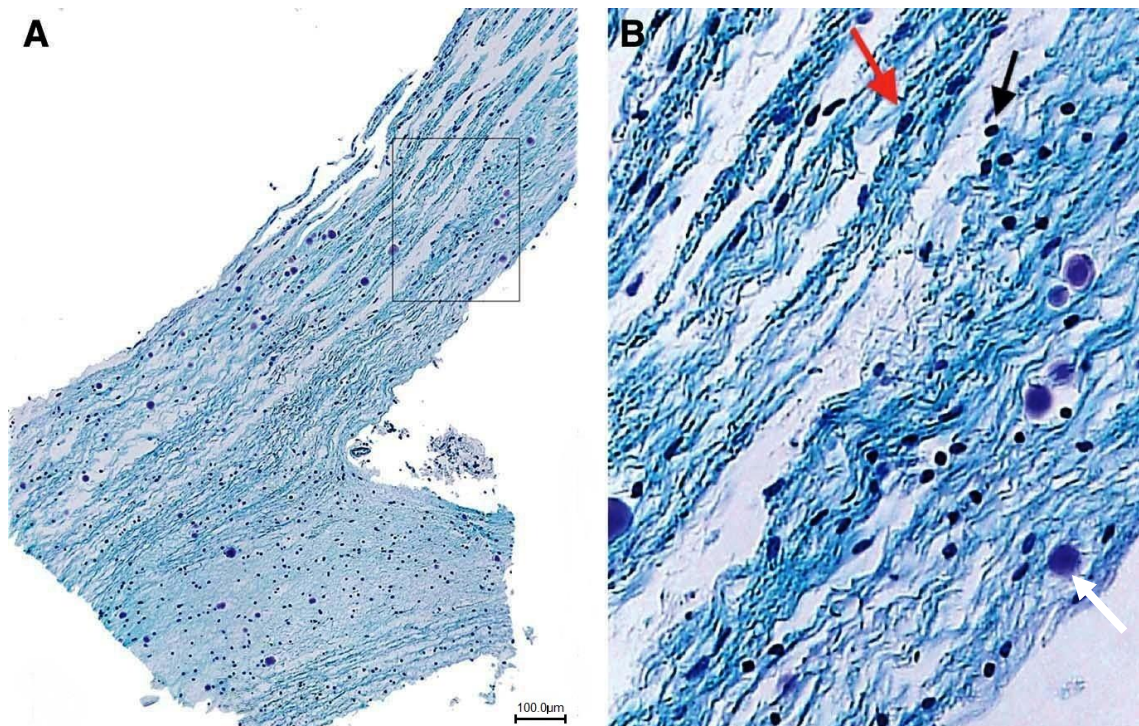


Abb. 17: Nervenlängsschnitt. A Austritt des N. intermedius aus dem Hirnstamm mit proximalem Nervabschnitt. B vergrößerter Ausschnitt: Unterscheidung zwischen Oligodendrocyten (schwarzer Pfeil) und Schwann-Zellen (roter Pfeil) anhand der Zellkernmorphologie. Eingestreute *Corpora amylacea* als physiologische Altersveränderung (weißer Pfeil)

Die Länge des ZMS, also der Abstand zwischen der Wurzelaustrittszone und der ORZ, betrug auf der medialen Seite im Mittel 0,5 mm (VB 0,19 - 0,8 mm; SD 0,201 mm) und auf der lateralen Seite 0,33 mm (VB 0,1 - 0,55 mm; SD 0,18 mm). Damit zeigte sich das ZMS auf der medialen länger als auf der lateralen Seite, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Die Länge der ORZ betrug im Mittel 0,28 mm (VB 0,02 - 0,5 mm; SD 0,18 mm) auf der medialen und 0,13 mm (VB 0,06 - 0,23 mm; SD 0,05 mm) auf der lateralen Seite. Auch hier wurden medial längere Strecken gemessen, wobei dieser Unterschied ebenfalls statistisch nicht signifikant war. Der Abstand zwischen der Wurzelaustrittszone und dem am weitesten distal gelegenen Punkt, an dem Oligodendrocyten innerhalb des Nervs gefunden werden konnten, zeigte einen mittleren Wert von 0,67 mm (VB 0,24 - 1,29 mm; SD 0,33 mm) (Abb. 18, Tabelle 2).

Mit der immunhistochemischen Darstellung des ZMS durch den Antikörper gegen den Oligodendrocyten-spezifischen Olig2-Transkriptionsfaktor konnte die exakte Lokalisation der ORZ verifiziert werden (Abb. 19).

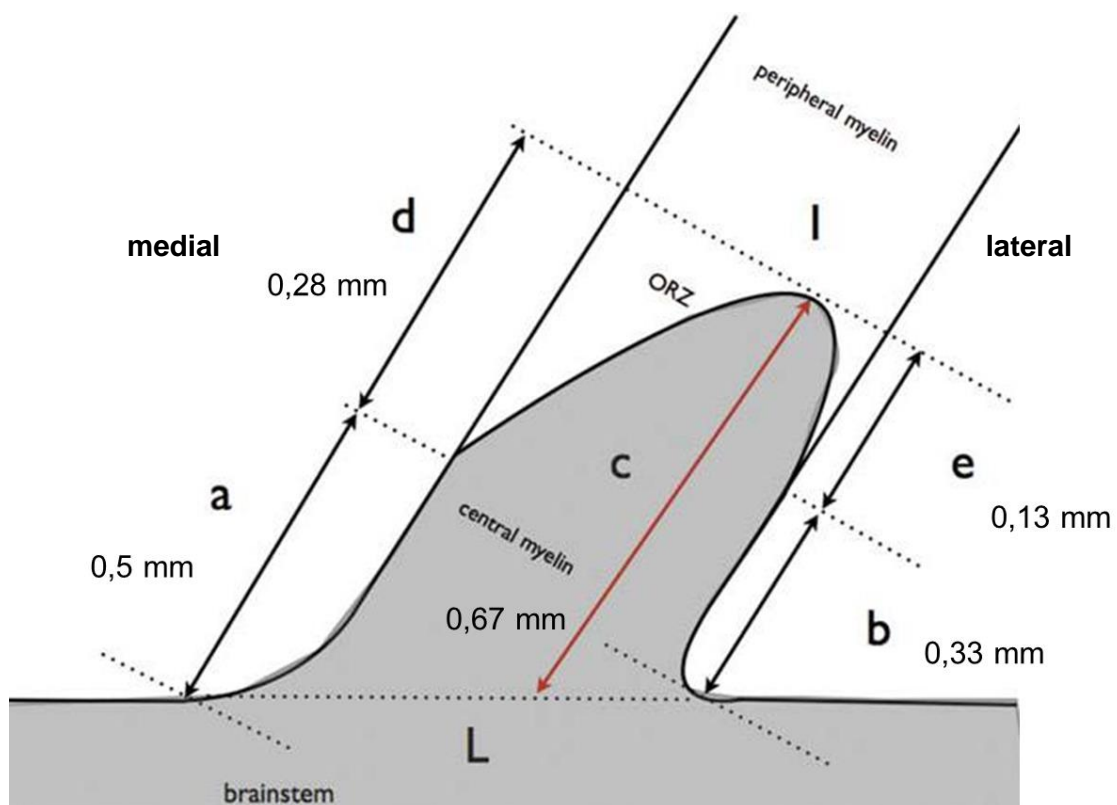


Abb. 18: Schematische Darstellung des hirnstammnahen N. intermedius-Abschnitts mit gemessenen Werten. a: Länge des zentralen Myelinsegments auf der medialen, b: auf der lateralen Seite. c: Entfernung von Hirnstammniveau bis distale Begrenzung Obersteiner-Redlich-Zone. d: Länge der Obersteiner-Redlich-Zone auf der medialen, e: auf der lateralen Seite. L: Verbindung zwischen der medialen und der lateralen Seite der Austrittszone

Tabelle 2: Vermessungen (in μm)

	MW	Min	Max	SD
ZMS med	0,5	0,19	0,8	0,2
ZMS lat	0,33	0,1	0,55	0,18
ORZ med	0,28	0,02	0,5	0,18
ORZ lat	0,13	0,06	0,23	0,05

ZMS - zentrales Myelinsegment, ORZ - Obersteiner-Redlich-Zone, med - medial, lat - lateral

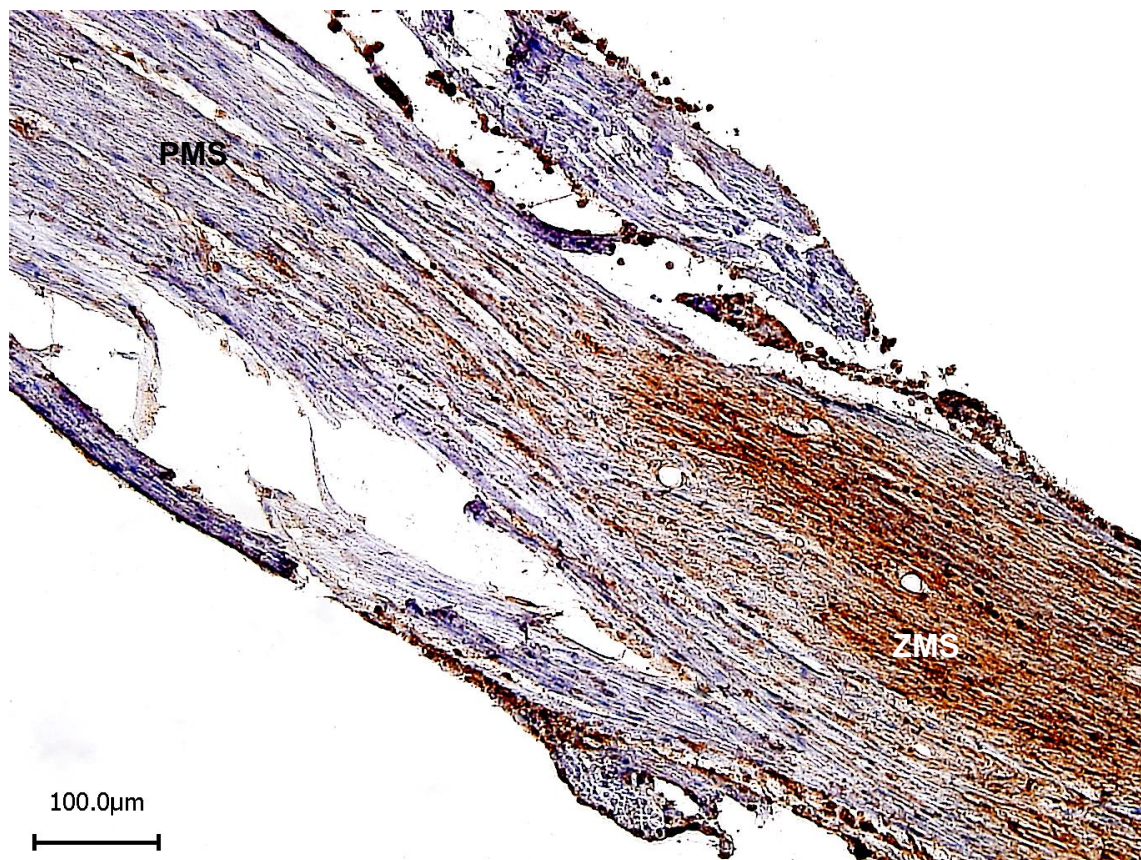


Abb. 19: Nervenlängsschnitt. Lokalisierung der Obersteiner-Redlich-Zone durch immunhistochemischen Nachweis des Oligodendrocyten-spezifischen Transkriptionsfaktors Olig2 (braunfarbener Bereich im rechten Bildabschnitt markiert das zentrale Myelinsegment [ZMS], das Schwannzellen enthaltende, periphere Myelinsegment [PMS] im linken Bildabschnitt zeigt keine Reaktion auf den Antikörper)

4.3 Morphometrische Untersuchungen an Nervenquerschnitten mithilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie

Im N. intermedius (NI) wurden im Mittel 1015,2 Fasern von 2957,2 myelinisierten Fasern je Nerv für die Statistik vermessen, bei den unmyelinisierten waren es 135,6 von 463,4. Im N. petrosus major (NPM) konnten je Nerv im Mittel 354,8 von 1129,6 myelinisierten sowie 77 von 235,6 unmyelinisierten Fasern untersucht werden. Aufgrund von durch Fixierung und Verarbeitung der Präparate entstandenen Artefakten war es nicht möglich, alle Nervenfasern zu vermessen. Allerdings zeigte die Analyse, dass die Fasern jeder Größe in gleicher Weise von den Artefakten betroffen waren. Somit konnten die Ergebnisse als repräsentativ für alle Fasern gelten.

4.3.1 Die Fasern des N. intermedius

Der N. intermedius (NI) beinhaltet im Mittel 3420,6 Fasern, davon waren 86,45 % myelinisiert (Abb. 20) und 13,55 % unmyelinisiert.

Die myelinisierten Fasern hatten eine mittlere Fläche von $24,33 \mu\text{m}^2$ und einen Umfang von $17,94 \mu\text{m}$. Der Axondurchmesser betrug im Durchschnitt $3,66 \mu\text{m}$ bei einer Variationsbreite von $0,63$ bis $12,09 \mu\text{m}$ (Tabelle 3).

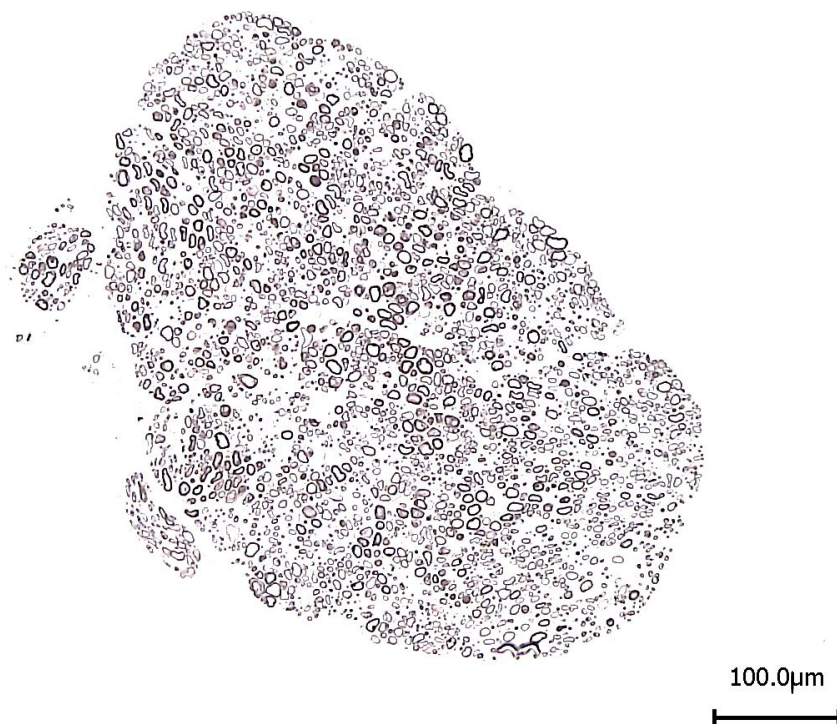


Abb. 20: Querschnitt des N. intermedius. Myelinisierte Fasern

Tabelle 3: Morphometrische Daten des N. intermedius. Anteile in %; Fläche in μm^2 ; Umfang, Durchmesser und Myelinscheidendicke in μm

	MW	Min	Max	SD
Anzahl gesamt	3420,6	3269	3524	99,28
Anzahl myel	2957,2	2835	3029	73,07
Anteil myel	86,45	85,09	87,58	0,97
Anzahl unmyel	463,4	424	521	42,28
Anteil unmyel	13,55	12,42	14,91	0,97
Fläche myel	24,33	0,98	181,29	20,54
Umfang myel	17,94	3,72	62,99	7,93
Faserdurchmesser myel	5,13	1,11	15,19	2,16
Axondurchmesser myel	3,66	0,63	12,09	1,86
Myelinscheidendicke	0,73	0,2	2,10	0,11
Fläche unmyel	0,17	0,01	2,85	0,28
Umfang unmyel	1,38	0,08	9,96	1,01
Durchmesser unmyel	0,38	0,02	1,91	0,09

myel - myelinisiert, unmyel - unmyelinisiert

Die myelinisierten Fasern im NI wiesen Durchmesser von 1,11 bis 15,19 μm mit einem Mittelwert von 5,13 μm auf (Tabelle 3). Dabei fanden sich 67,5 % der Fasern von 1,11 bis 6 μm , 32 % von 6 bis 12 μm und 0,5 % mit einem Durchmesser von 12 μm bis 15,19 μm (Abb. 21). Die Dicke der Myelinscheide betrug 0,2 bis 2,1 μm , bei einem Mittelwert von 0,73 μm . Zwischen dem Faserdurchmesser und der Myelinscheidendicke bestand allerdings kein, beziehungsweise nur ein sehr schwacher Zusammenhang ($r = 0,123$).

Die unmyelinisierten Fasern hatten eine mittlere Fläche von 0,17 μm^2 sowie einen Umfang von 1,38 μm . Dabei wiesen sie Kaliber von 0,02 bis 1,91 μm auf, bei einem Mittelwert von 0,38 μm (Tabelle 3, Abb. 24).

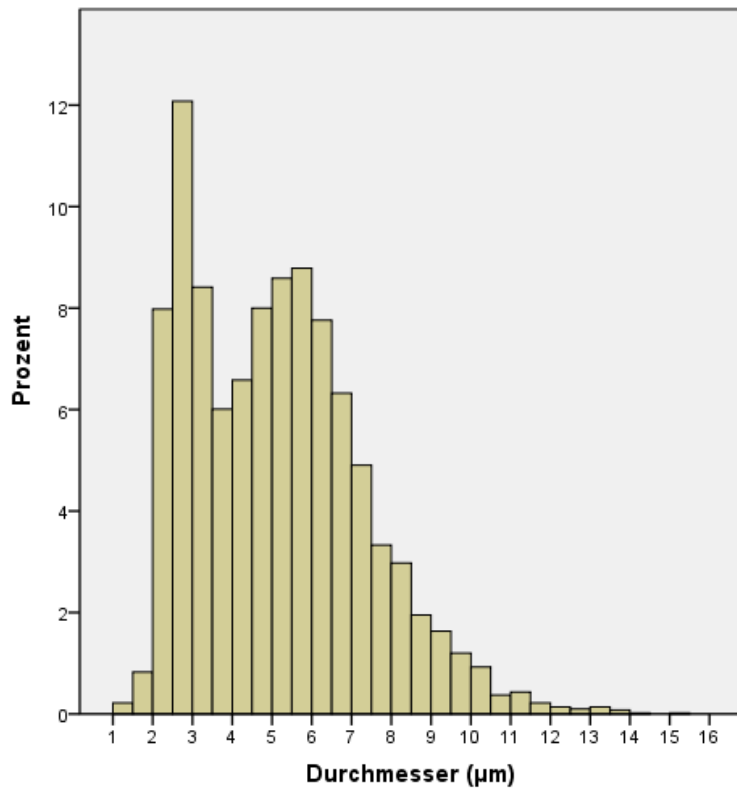


Abb. 21: Histogramm. Durchmesser der myelinisierten Fasern im N. intermedius

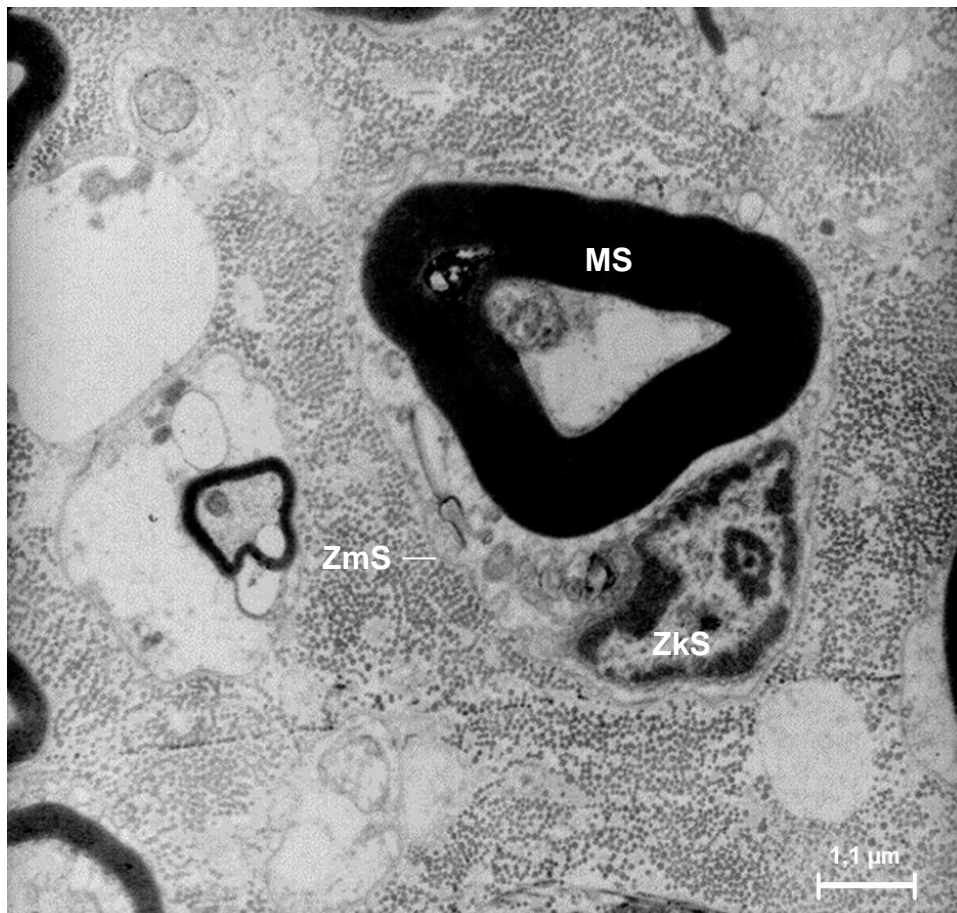


Abb. 22: Elektronenmikroskopie. Myelinisierte Nervenfasern im N. intermedius (ZpS - Zytoplasma Schwannzelle, ZmS - Zellmembran Schwannzelle, ZkS - Zellkern Schwannzelle, MS - Myelinscheide)

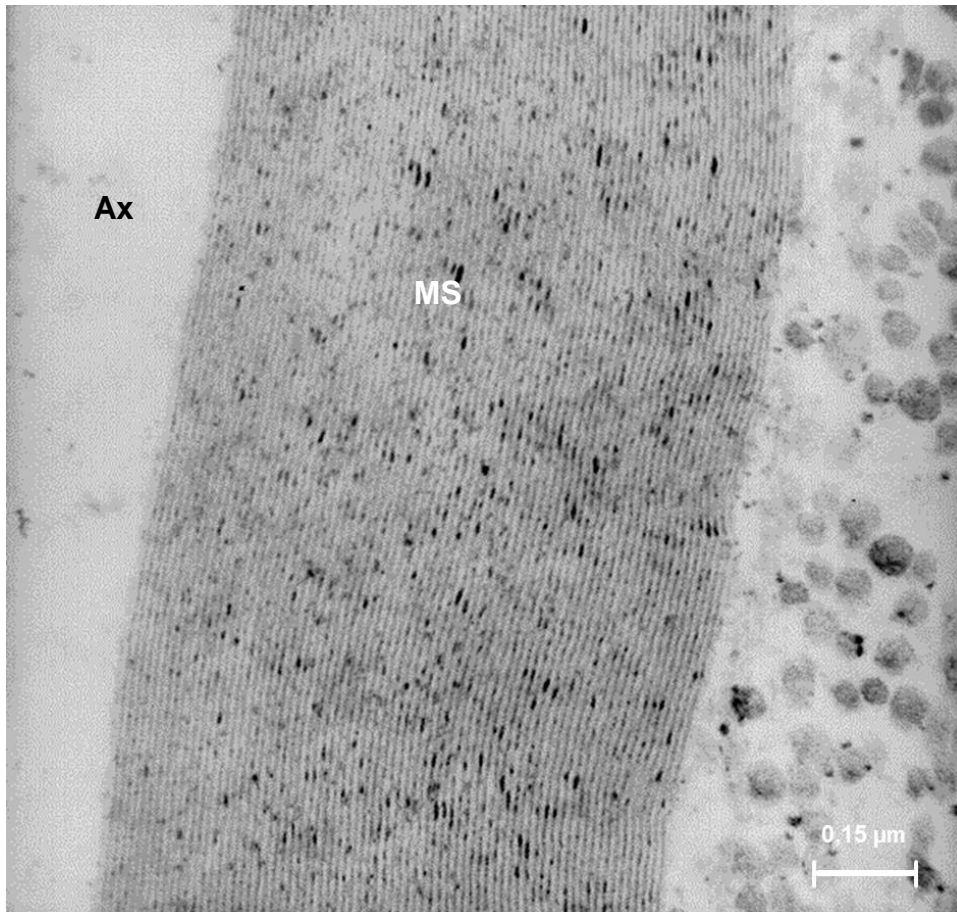


Abb. 23: Elektronenmikroskopie. Myelinisierte Nervenfasern im N. intermedius (Ax - Axon, MS - Myelinscheide)

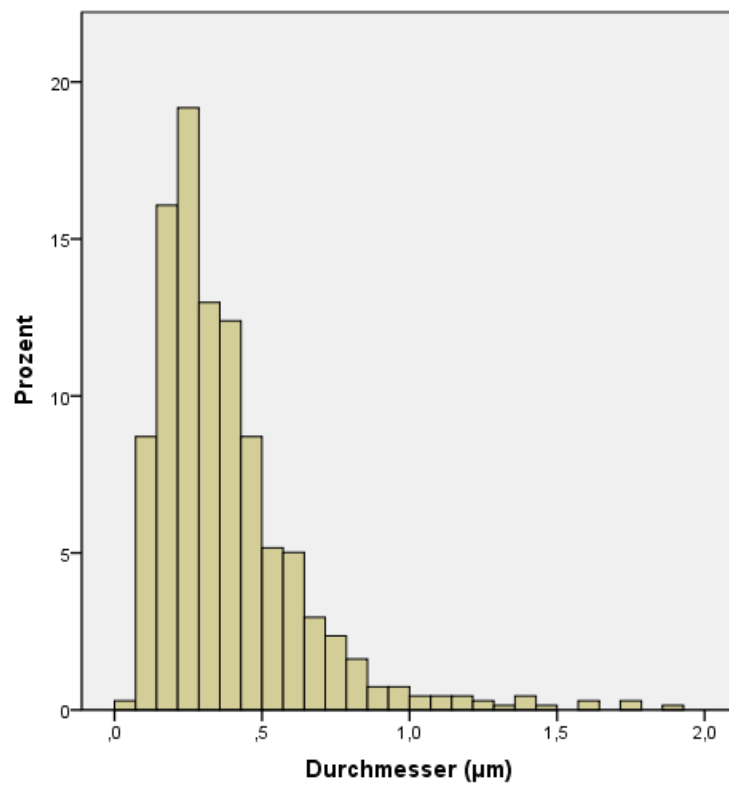


Abb. 24: Histogramm. Durchmesser der unmyelinisierten Fasern im N. intermedius

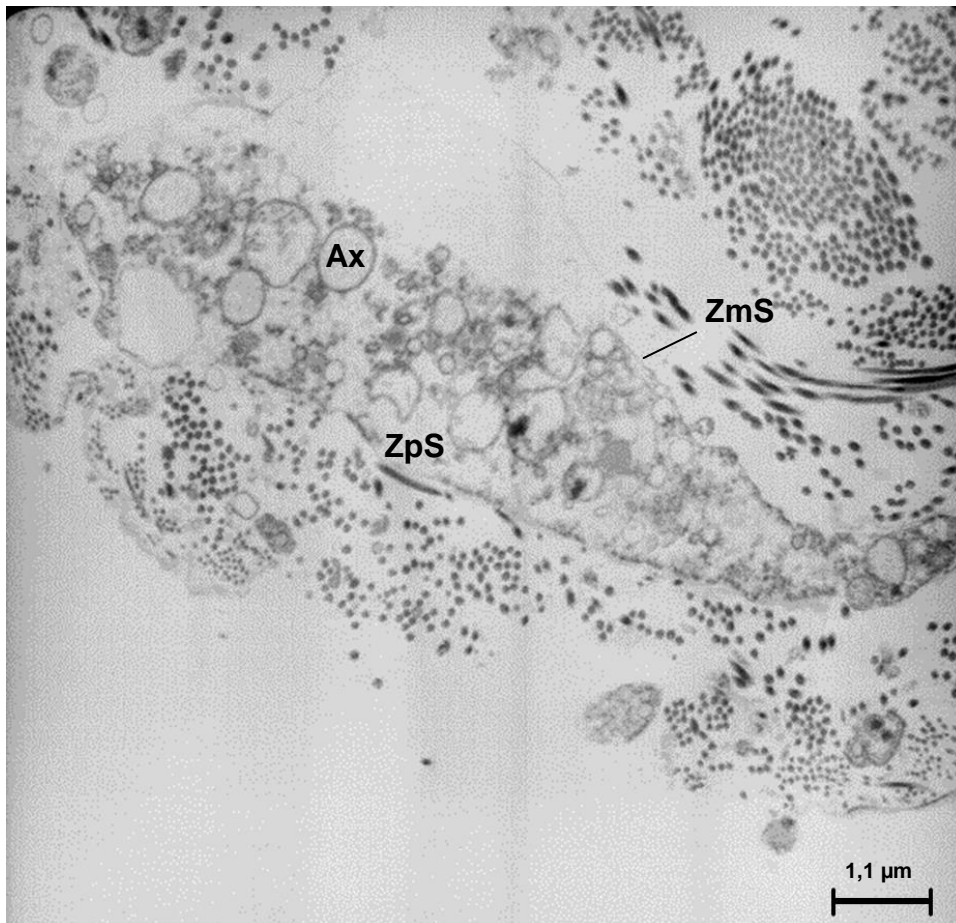


Abb. 25: Elektronenmikroskopie. Unmyelinisierte Nervenfasern im N. intermedius (ZpS - Zytoplasma Schwannzelle, ZmS - Zellmembran Schwannzelle, Ax - Axon)

Kurz nach dem sich der NI dem N. facialis (NF) - in der Regel intrameatal - angelagert hatte, vermischten sich allmählich deren Fasern (Abb. 26). Dies konnte anhand der entlang des Verlaufs in regelmäßigen Abständen durchgeführten Nervenquerschnitte beobachtet werden. Zunächst verliefen beide Nerven adhärent, dann brach das Epineurium auf. Dabei verteilten sich die Fasern des NI nicht diffus, sondern gruppiert innerhalb des NF.

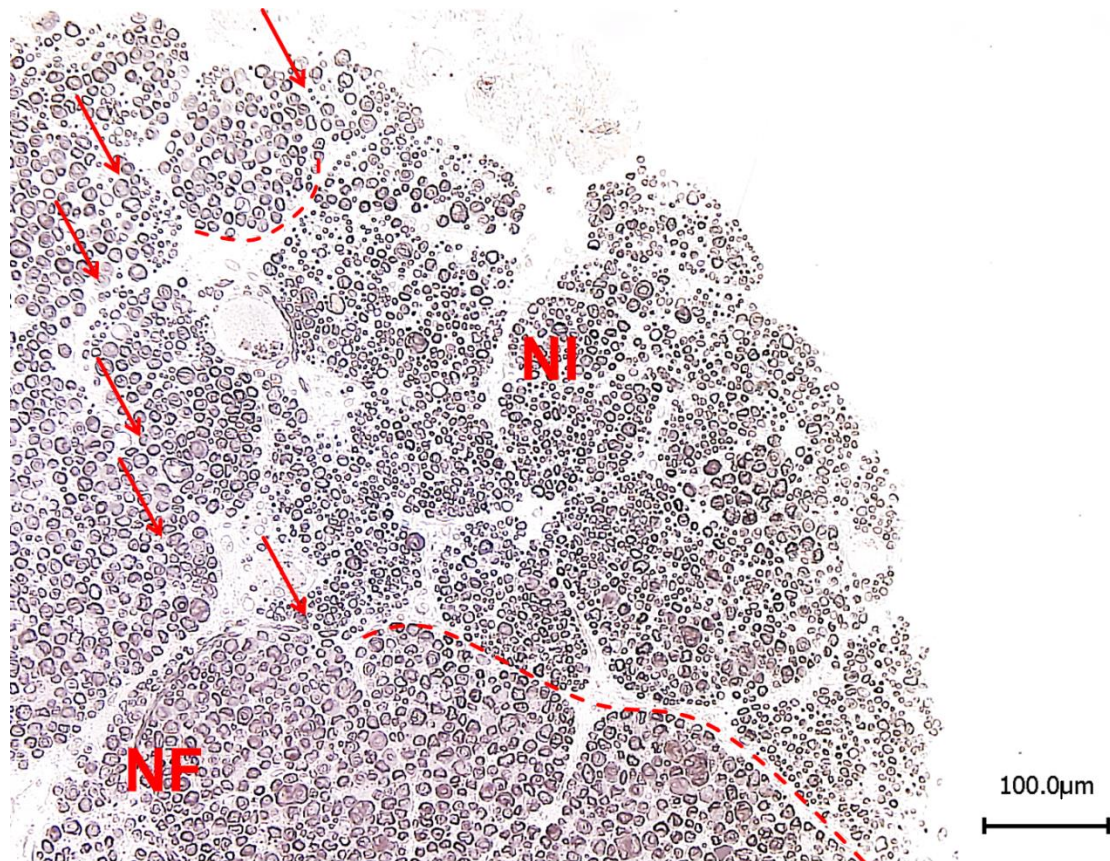


Abb. 26: Fasern von N. facialis (NF) und N. intermedius (NI) nach Zusammenschluss (gebogene, gestrichelte Linien: dort beide Nerven klar voneinander abgrenzbar). Vermischung von NI- und NF-Fasern (Pfeile)

4.3.2 Die Fasern des N. petrosus major

Der N. petrosus major (NPM) wies im Mittel 1365,2 Fasern auf. In einem der untersuchten Nerven waren nur 691 Fasern vorhanden, die anderen Präparate beinhalteten 1438 bis 1628 Fasern. Der Anteil myelinisierter Fasern betrug im Mittel 81,72 %, während 18,28 % unmyelinisiert waren.

Die Fläche der myelinisierten Fasern lag durchschnittlich bei $10,37 \mu\text{m}^2$, der Umfang betrug $11,78 \mu\text{m}$. Bei einer Variationsbreite von $0,41$ bis $10,51 \mu\text{m}$ zeigten die Fasern einen mittleren Axondurchmesser von $2,35 \mu\text{m}$ (Tabelle 4).

Tabelle 4: Morphometrische Daten des N. petrosus major. Anteile in %; Fläche in μm^2 ; Umfang, Durchmesser und Myelinscheidendicke in μm

	MW	Min	Max	SD
Anzahl gesamt	1365,2	691	1628	382,97
Anzahl myel	1129,6	508	1374	352,94
Anteil myel	81,72	73,52	84,4	4,63
Anzahl unmyel	235,6	183	263	31,53
Anteil unmyel	18,28	15,6	26,48	4,63
Fläche myel	10,37	0,77	143,94	9,51
Umfang myel	11,78	3,29	46,47	4,51
Faserdurchmesser myel	3,4	0,99	13,54	1,28
Axondurchmesser myel	2,29	0,41	10,51	1,01
Myelinscheidendicke	0,56	0,14	1,82	0,18
Fläche unmyel	0,24	0,01	4,76	0,51
Umfang unmyel	1,55	0,22	8,47	1,38
Durchmesser unmyel	0,43	0,07	2,46	0,36

myel - myelinisiert, unmyel - unmyelinisiert

Im NPM wiesen die myelinisierten Fasern einen Durchmesser von 0,99 bis 13,54 μm auf, der Mittelwert lag bei 3,4 μm (Tabelle 4, Abb. 27). Dabei befanden sich 95,6 % der Fasern im Bereich von 0,99 bis 6 μm , 4,35 % zwischen 6 und 12 μm , während 0,05 % einen Durchmesser von 12 bis 13,54 μm zeigten (Abb. 27).

Die unmyelinisierten Fasern des NPM hatten eine mittlere Fläche von 0,24 μm^2 und einen Umfang von 1,55 μm . Das Histogramm (Abb. 28) zeigt den Faserdurchmesser der unmyelinisierten Fasern im NPM. Bei einem Mittelwert von 0,43 μm waren Größenunterschiede von 0,07 bis 2,46 μm zu beobachten.

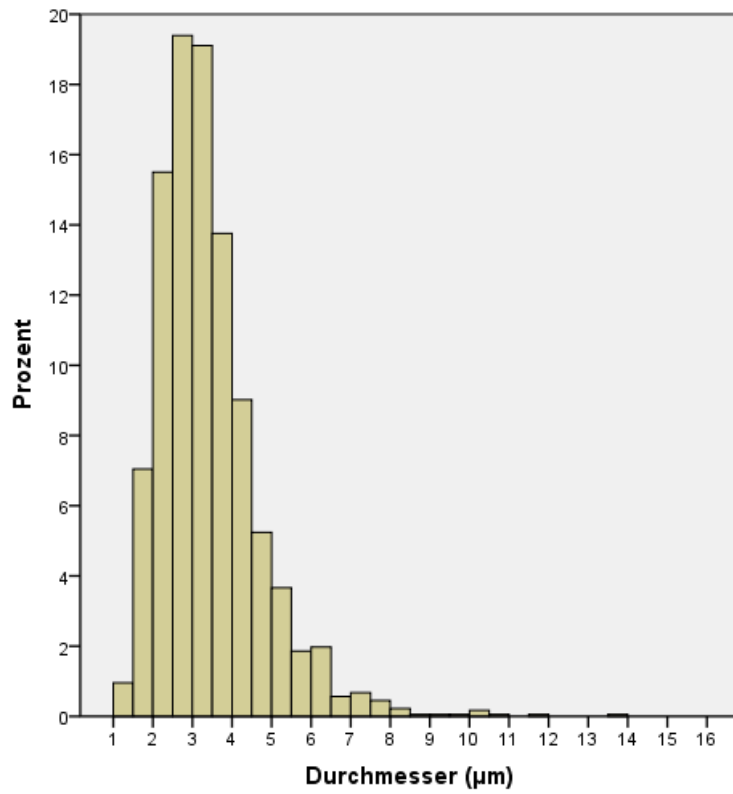


Abb. 27: Histogramm. Durchmesser der myelinisierten Fasern im N. petrosus major

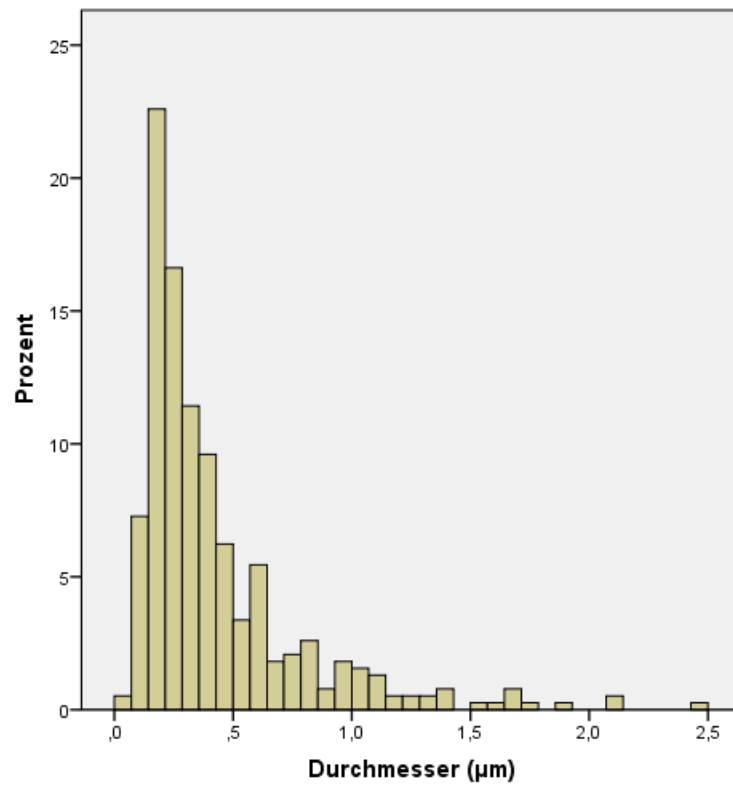


Abb. 28: Histogramm. Durchmesser der unmyelinisierten Fasern im N. petrosus major

5 Diskussion

5.1 Anatomische Studie unter dem Operationsmikroskop

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Anatomie des N. intermedius (NI) im hirnstammnahen Abschnitt eine größere Variabilität aufweist, als bisher bekannt war. Um dieser Tatsache gerecht zu werden, ist im Rahmen der Arbeit eine Klassifikation der verschiedenen Austrittsstellen und deren Kombinationen, die prinzipiell in einem Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) zu erwarten sind, entwickelt worden (Abb. 9). Sie wurde mit dem Ziel erstellt, eine Orientierungshilfe in der komplexen, dreidimensionalen Anatomie des KHBWs zu bieten. Die Variabilität betrifft insbesondere die Ursprünge der Bündel, die den NI bilden (Alfieri et al., 2012a) und wurde in diesem Ausmaß in bisherigen Studien nicht beschrieben. Diese deklarierten, dass der NI regelhaft entweder aus dem N. vestibulocochlearis (NVC) (Rhoton et al., 1968b), oder zwischen N. facialis (NF) und NVC aus dem Hirnstamm austritt (May und Schaitkin, 2000; Burmeister et al., 2011). Zudem fanden Rhoton et al. (1968b) in den meisten Fällen ausschließlich ein einziges Bündel, aus dem der NI bestand und teilten seinen Verlauf in 3 Segmente: ein proximales, in dem der NI dem NVC angelagert ist; ein intermediäres, in dem er sich vom NVC trennt und separat verläuft; und in ein distales Segment, in dem er sich dem NF anschließt. In der vorliegenden Studie hingegen wurden in 76 % der Fälle mehr als ein Bündel (bis zu 5 Bündeln) beobachtet. Außerdem berücksichtigte die zitierte Einteilung des Verlaufs in 3 Segmente nicht die große Variabilität bezüglich der Anzahl und der Ursprünge der Bündel. Denn nur in 24 % der Fälle stammten die den NI bildenden Bündel ausschließlich aus dem NVC, was jedoch Rhoton et al. (1968b) als regelhaft beschrieben. In 22 % der Fälle hingegen entsprang kein einziges Bündel aus dem NVC, sondern direkt aus dem Hirnstamm und/oder aus dem NF. Darüber hinaus wiesen die Bündel in mehr als der Hälfte der Fälle verschiedene Ursprungsorte auf (Abb. 10). Die Tatsache, dass Rhoton et al. in einem Fünftel der Fälle den NI im cisternalen Verlauf nicht identifizieren konnten, korrespondiert zur eben diskutierten Problematik und offenbart die limitierte Aussagekraft ihrer Untersuchungen.

Oh et al. (2003) untersuchten 100 Hirnstammseiten und beobachteten ebenfalls Bündel, die aus dem NF stammten. Sie entwarfen ein Schema, in dem abgebildet ist, wie viele Bündel (bezogen auf die Summe der Bündel aller Fälle) aus dem NF, separat und aus dem NVC austraten. Diese Art der Klassifizierung erscheint klinisch irrelevant, da sie nicht die Kombinationen an verschiedenen, in einem KHBW zu findenden Ursprungsorten berücksichtigt. Für den Operateur ist gerade die Frage von Interesse, mit welcher Wahrscheinlichkeit Bündel aus welchen Ursprüngen, einschließlich der

Kombinationen verschiedener Ursprünge, zu erwarten sind. In diesem Sinn ermöglicht die Klassifikation dieser Arbeit eine zuverlässigere Abschätzung. Tschabitscher und Höcker (1991) waren die Ersten und bisher Einzigen, die eine Klassifikation nach relevant erscheinenden Gesichtspunkten entwarfen. Allerdings wurden dabei die Fälle nicht berücksichtigt, in denen unter anderem oder ausschließlich ein oder mehrere Bündel aus dem NF entsprangen. Diese Konstellationen fanden sich in der vorliegenden Arbeit jedoch bei 25 %, also immerhin in einem Viertel aller Fälle. Somit hat auch die Klassifikation von Tschabitscher und Höcker eine begrenzte Bedeutung.

Bei rund 78 % der Fälle separierten sich ein oder mehrere Bündel unter anderem oder ausschließlich vom NVC und bei rund 60 % fanden sich ein oder mehrere Bündel, die direkt aus dem Hirnstamm austraten. Im letzteren Fall befand sich die Austrittsstelle bei 63 % genau in der Mitte zwischen NF und NVC oder in der Nähe der Austrittsstelle des NVC. Dagegen verließen nur 37 % der separat austretenden Bündel den Hirnstamm in der Nähe der Austrittsstelle des NF. All diese genannten Fakten - in Verbindung mit den Daten der Klassifikation - zeigen, dass der NI in seinem proximalen, hirnstammnahen Abschnitt in den meisten Fällen eine räumlich engere Beziehung zum NVC als zum NF aufweist.

Bezogen auf die aus dem NVC stammenden Bündel war weiterhin zu beobachten, dass diese stets aus dem Anteil entsprangen, der sich im weiteren cisternalen Verlauf als Pars vestibularis formierte. Fortuna et al. (1972) und Lang (1985) beschrieben ebenfalls den Bezug des NI zur Pars vestibularis, während Rhoton et al. (1968b), Tschabitscher und Höcker (1991) und Oh et al. (2003) sich nicht zur genauen Lokalisation äußerten.

Desweiteren war der Abstand zwischen dem NF und dem NVC in Höhe ihrer Austrittszonen am Hirnstamm sehr variabel. Diese Beobachtung machten auch Tschabitscher und Höcker (1991). Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zur Anzahl der zwischen NF und NVC aus dem Hirnstamm entspringenden NI-Bündel.

Hirnstammnah wies der NI, wie oben beschrieben, bezüglich Anzahl und Ursprünge der Bündel eine große Variabilität auf, wobei sich jene Bündel häufiger dem NVC als dem NF anlagerten. Im cisternalen Verlauf vereinigten sie sich, wandten sich räumlich dem NF zu und schlossen sich diesem daraufhin an. Anhand dieser topografischen Merkmale lässt sich der Verlauf des NI vom Hirnstamm bis zum Ganglion geniculi (GG) in zwei charakteristische Abschnitte einteilen: einen proximalen, hirnstammnahen Abschnitt mit einer sowohl intra- als auch interindividuell hoch variablen Anatomie - und einen distalen Abschnitt, der intra- und interindividuell nahezu konstant und gleichartig aufgebaut ist.

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Abstände zwischen den Strukturen, die mit dem Verlauf des NI in Verbindung stehen (Porus acusticus internus [PAI], Mittellinie, Austrittsstellen von NF und NVC, Fundus und GG), korrespondieren annähernd mit den Ergebnissen von Lang (1981, 1985). Bezüglich der Stelle des Zusammenschlusses von NI und NF existieren unterschiedliche Angaben. Rhoton et al. (1968b) beschrieben einen einheitlichen Verlauf des Nerven, der sich nach ihren Ergebnissen ca. 5 mm vor dem distalen Ende des Meatus acusticus internus dem NF anschließt. In einer späteren Publikation über die mikrochirurgische Anatomie des Meatus acusticus internus zeigte Rhoton dagegen in einer Zeichnung die Zusammenschlussstelle proximal des PAI als häufigsten Fall (Rhoton, 1974). Fortuna et al. (1972) beschrieben die am besten geeignete Stelle, wo der Nerv im Fall einer inkurablen N. intermedius-Neuralgie (NIN) zu durchtrennen sei, als 5 mm vor dem PAI gelegen, unmittelbar vor Zusammenschluss mit dem NF. Im Vergleich dazu ist die Stelle nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie in 85 % der Fälle intrameatal und in 15 % intracisternal, also proximal des PAI, gelegen. Wenn, wie Fortuna et al. (1972) empfahlen, der Nerv 5 mm vor dem PAI durchtrennt wird, sind damit möglicherweise nicht alle Fasern betroffen, da noch distal beziehungsweise lateral dieser Stelle NI-Bündel aus dem NVC austreten können.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Untersuchung war die neurovaskuläre Topografie. Die arteriellen Beziehungen im KHBW sind in der Literatur detailliert beschrieben. In dieser Studie wurden insbesondere die Arterien mit räumlichem Bezug zum NI untersucht. Dabei zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in anderen Arbeiten (Sunderland, 1945; Mazzoni, 1969; Lang, 1985; Rhoton, 2000). Regelhaft vollzog die A. inferior anterior cerebelli (AICA) (in einem von 20 Fällen die A. inferior posterior cerebelli [PICA]) nach Verlauf in Richtung des PAI einen Bogen, um zurück zum Hirnstamm zu ziehen. In 80 % der Fälle war dieser Bogen im Bereich des PAI oder in unmittelbarer Nähe des PAI gelegen und in 20 % ohne Bezug zum PAI, also entweder hirnstammnah oder ungefähr in der Mitte zwischen Hirnstamm und Felsenbein. Letzteren Fall fand Sunderland (1945) in 11 % und Mazzoni (1969) in 33 % der jeweils untersuchten Fälle. In 45 % des Untersuchungsguts der vorliegenden Arbeit zog der Bogen der Arterie zwischen NF, NI und NVC hindurch. In diesen Fällen befand sich der NI adhärent kranial der Arterie, da er sich auf Höhe des Bogens - also in der Regel nahe dem PAI - bereits dem NF zuwandte. Desweiteren konnte in 65 % ein Ast und in 5 % zwei Äste dokumentiert werden, die im Verlauf des beschriebenen Bogens aus der AICA entsprangen und zwischen NF, NI und NVC zum Hirnstamm zurückzogen. Im Vergleich dazu dokumentierte Rhoton (2000) in 74 % einen Ast, in 6 % zwei und in 2 % drei Äste.

Zwischen dem NF und dem NVC in Höhe des Hirnstamms konnte in 60 % der Fälle eine Vene mit variablem Durchmesser beobachtet werden, die bisher in der Literatur kaum Beachtung fand. In einer Publikation von Rhoton (2000) ist jene Vene abgebildet, jedoch nicht eindeutig benannt und beschrieben. Nach einer Zeichnung in seiner Publikation kann sie entweder als V. pedunculi cerebellaris medialis oder als V. sulci pontomedullaris bezeichnet werden. Weiterhin nahm Rhoton keine Stellung zur Häufigkeit dieses typischen Verlaufs zwischen den Nerven. Da die beschriebene Vene stets zwischen dem NF und dem NVC verlief und an dieser Stelle engen Kontakt zu den aus dem Hirnstamm austretenden Bündeln des NI aufwies, wurde sie in der vorliegenden Arbeit als „V. intermedia“ bezeichnet. Nach ventral fand sie Anschluss zur V. sulci pontomedullaris und nach dorsal über die V. pedunculi cerebellaris medialis zur V. petrosa superior. Eine konkrete Bezeichnung erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, da die V. intermedia aufgrund der unmittelbaren Nähe zu NF, NI und NVC eine wichtige Rolle in der topografischen Anatomie des KHBWs spielt. Die neurovaskulären Beziehungen mit Betrachtung des NI wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben, ebenso die topografischen Verhältnisse zu den arachnoidalen Schichten. Gerade letztere sind von großer Bedeutung, da in ihnen filigrane, die Nerven versorgende arterielle und venöse Gefäße verlaufen.

5.2 Die Obersteiner-Redlich-Zone

Die österreichischen Neurologen Heinrich Obersteiner und Emil Redlich veröffentlichten im Jahr 1894 eine histologische Studie, in der sie das Rückenmark von an Tabes dorsalis erkrankten Patienten untersuchten. Dabei fanden sie im Bereich der Radix posterior, kurz vor Eintritt in den Funiculus posterior, ein Areal mit einer nach zentral zunehmend dünneren Myelinisierung und sahen darin einen *Locus minoris resistentiae*. Die Autoren zogen aus dieser Beobachtung den Schluss, dass die Radices an dieser Stelle aufgrund der geringeren Umhüllung eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Irritationen aufweisen (Obersteiner und Redlich, 1894). Nach tiefgreifenden Analysen in den folgenden Dekaden ist die Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ), auch als „Zentral-Myelin-Peripher-Myelin-Übergangszone“ oder „Glia-Schwann-Übergang“ bekannt, heute als die Übergangszone eines Hirn- oder Spinalnervs definiert, in der sowohl Oligodendrocyten (zentral) als auch Schwann-Zellen (peripher) anzutreffen sind (Tomii et al., 2003). Die Übergangszone befindet sich im Verlauf eines Nervs, peripher des Ein- oder Austritts in oder aus dem Hirnstamm. Somit wird die Myelinisierung in einem je nach Nerv unterschiedlich langen hirnstammnahen, aber peripher des Gehirns gelegenen Abschnitt durch zentrales Myelin (Oligodendrocyten)

sichergestellt. Allerdings irritiert in diesem Zusammenhang die Bezeichnung „Glia-Schwann-Übergang“, da sowohl Oligodendrocyten als auch Schwann-Zellen zu den Gliazellen gehören (Lüllmann-Rauch, 2006). Daher sollte von diesem inkorrekten Begriff abgesehen werden. Desweiteren führt der häufig synonyme Gebrauch der Begriffe „Wurzel-Eintritts-/Austrittszone“, „Zentral-Myelin-Peripher-Myelin-Übergangszone“ und „ORZ“ zu Verwirrung. Der erstgenannte bezeichnet die genau umschriebene, makroskopisch leicht zu identifizierende Stelle, an der ein Hirnnerv aus dem Gehirn aus- oder eintritt und entspricht somit nicht der ORZ (De Ridder et al., 2002). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen dies und zeigen, dass auch im N. intermedius (NI) beide Entitäten an unterschiedlichen Stellen lokalisiert und somit unbedingt voneinander zu trennen sind (Alfieri et al., 2012b).

Dandy (1934) war der Erste, der einen kausalen Zusammenhang zwischen der Kompression eines Nervs durch ein Blutgefäß und den Symptomen der Neuralgie vermutete und dokumentierte. Bis heute ist die vaskuläre Kompression die am weitesten akzeptierte Theorie bezüglich der Ätiologie der Gesichtsneuralgien (Møller, 1991; McLaughlin et al., 1999; DeRidder et al., 2002; Saers et al., 2010). Allerdings sind die exakte Lokalisation der Kompression sowie der zur Symptomatik führende Pathomechanismus bis heute umstritten. Jannetta nahm in mehreren Publikationen wiederholt Bezug auf die Theorie der vaskulären Kompression und beschrieb die Wurzel-Austrittszone als einzigen Ort der Schädigung bei Trigemini-Neuralgie und Hemispasmus facialis (Jannetta 1977, 1979, 1983). Auch er gebrauchte die Begriffe „Wurzel-Austrittszone“ und „ORZ“ synonym. Weiterhin stellte Jannetta (1977) fest, dass neben Arterien auch Venen zu einer durch Nervkompression verursachten Symptomatik führen können. Mehrere andere Autoren waren dagegen der Auffassung, dass das gesamte zentrale Myelinsegment (ZMS) als Ort der Schädigung in Betracht gezogen werden muss und postulierten eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber vaskulärer Kompression, verglichen mit dem peripheren Myelinsegment (PMS) (Leclercq et al., 1980; Møller, 1991; Ryu et al., 1999; DeRidder et al., 2002). Dieser Sachverhalt konnte auch von Campos-Benitez (2008) bestätigt werden, der bei lediglich 25 % der Patienten mit Hemispasmus facialis die ORZ als Ort des Gefäß-Nerv-Konfliktes sichern konnte; in den anderen Fällen war die Stelle proximal davon, also näher am Hirnstamm gelegen.

Die pathogenetisch am weitesten verbreitete Hypothese der „ephaptischen Transmission“ besagt, dass ein pulsierendes oder atherosklerotisches Gefäß durch Kompression zu einer Demyelinisierung im ZMS führt und damit die Isolierung zwischen den Nervenfasern vermindert oder aufgehoben wird. Somit kommt es zum Übergreifen elektrischer Impulse auf benachbart verlaufende Axone, beispielsweise

von sensiblen auf Schmerzfasern (Gardner, 1962; Nielsen and Jannetta, 1984; Møller, 1991). Die bei Neuralgien bekannte Präsenz einer kutanen Triggerzone bestärkt letztere Theorie. Allerdings besteht die Beobachtung, dass Gefäß-Nerv-Kontakte häufig sind, durch Kompression verursachte Symptome wie Neuralgien oder Spasmen dagegen selten (Auger und Whisnant, 1990; Katusic et al., 1990). Dies wird als das Hauptargument von Gegnern der vaskulären-Kompression-Theorie vorgetragen (Adams, 1989). Ungeachtet der tatsächlichen Ursache ist der bemerkenswerte Erfolg der operativen vaskulären Dekompression hervorzuheben (Yentür und Yegül, 2000; Pulec, 2002; Figueiredo et al., 2007; Younes et al., 2010). Wegen der äußerst niedrigen Inzidenz existieren keine Studien, die repräsentativ den Effekt der vaskulären Dekompression bei N. intermedius-Neuralgie (NIN) untersucht haben. Allerdings ist von einer ähnlichen oder gleichen Ätiopathogenese wie bei der Trigeminusneuralgie auszugehen und daher - bei Versagen der konservativen Behandlung - die vaskuläre Dekompression als operative Methode der Wahl zu betrachten (Penkert, 1986; Sears et al., 2010; Younes et al., 2010; Alfieri und Strauss, 2011).

Korrespondierend zu Studien über die ORZ im N. trigeminus und N. facialis (NF), wurde auch in dieser Arbeit die Länge des ZMS auf der medialen und lateralen Seite des NI in horizontalen Längsschnitten bestimmt (Tomii et al., 2003; Peker et al., 2006). Dabei zeigte sich medial eine längere Ausdehnung als lateral, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Entsprechend der ORZ in anderen Hirnnerven, konnte auch im NI eine finger-, beziehungsweise bogenförmige Ausdehnung des ZMS in das PMS festgestellt werden. In diesem Punkt stimmen die Ergebnisse mit denen Tarlovs (1937) überein, der die ORZ in allen Hirnnerven - den NI inbegriffen - untersuchte. Er fand eine maximale Ausdehnung von zentralem Myelin bis zu 1 mm distal des Hirnstamms, ähnlich zu den Werten dieser Arbeit (maximal 1,29 mm). Allerdings unterschied Tarlov einerseits nicht zwischen den Begriffen ZMS und ORZ und andererseits nicht zwischen dem medialen und lateralen Anteil des Nerven. Vor diesem Hintergrund ist ein Vergleich der Daten schwierig.

In Relation zu anderen Hirnnerven, weist der NI ein kürzeres ZMS und eine demnach näher am Hirnstamm gelegene ORZ auf. Lang (1982) beschrieb folgende Angaben bezüglich der Länge des ZMS: 3,57 mm im N. trigeminus, 2,05 mm im NF und 10 mm im N. vestibulocochlearis (NVC). Guclu et al. (2011) berichten von 4,19 mm im N. trigeminus, 2,86 mm im NF, 1,59 mm im N. glossopharyngeus und 1,63 mm im N. vagus. Außerdem zeigt jene Studie eine positive Korrelation zwischen der Länge des ZMS und der Inzidenz der zugehörigen vaskulären Kompressionssyndrome. Bezogen auf die vorliegenden Ergebnisse, korrespondiert diese Beobachtung mit der Kombi-

nation aus einerseits der bekannten, sehr niedrigen Inzidenz der NIN und andererseits dem, mit anderen Hirnnerven verglichen, kürzesten ZMS.

Ergänzend sollen Limitationen dieser Untersuchungen diskutiert werden. Wie in bisher publizierten Studien über den N. trigeminus und NF, wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Länge des ZMS und der ORZ auf der medialen und lateralen, nicht aber auf der oberen und unteren Seite des Nervs bestimmt (Tomii et al., 2003; Peker et al., 2006; Guclu et al., 2011). Letztere, nicht erhobene Parameter sollten aufgrund der bogenförmigen Ausdehnung des ZMS ähnliche Werte aufweisen wie auf der medialen und lateralen Seite. In diesem Zusammenhang ist auch zu betonen, dass die Bündel des NI teilweise lediglich 0,1 mm dick sind und damit weniger als ein Zehntel des Durchmessers von NF oder NVC betragen, was die histologische Aufarbeitung und Anfertigung der Schnitte maßgeblich erschwert. Noch dazu handelt es sich um humanes Material, dessen Verfügbarkeit begrenzt ist. Weitere Studien sollten die ultrastrukturellen Aspekte der pathogenetischen Veränderungen an komprimierten Nerven untersuchen. Außerdem bleibt die Frage zu klären, warum Gefäß-Nerv-Konflikte häufig, Kompressionssyndrome jedoch selten sind.

5.3 Morphometrische Untersuchungen an Nervenquerschnitten

Im Zusammenhang mit anatomischen Beobachtungen und intraoperativ erhobenen, elektrophysiologischen Daten aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Halle (Scheller et al., 2008; Alfieri, 2012c) wurden die im N. intermedius (NI) enthaltenen Nervenfasern morphometrisch untersucht. In Kenntnis der einschlägigen Literatur existiert bis heute keine Studie, die vor diesem Hintergrund den NI beim Menschen analysiert hat.

Die geringe Anzahl an Publikationen über die Morphologie der NI-Fasern, insbesondere von humanen Präparaten, lässt ebenso verwundern wie das Alter der Arbeiten (z.B. van Buskirk, 1945). Nur wenige Autoren haben sich bisher mit der Thematik auseinandergesetzt und es bestehen ausschließlich rein anatomisch-deskriptive Analysen ohne klinischen Bezug. Außerdem weisen die Ergebnisse der vorhandenen Studien, wie im Folgenden erörtert, teilweise große Unterschiede auf. Das mag sicherlich nicht zuletzt an dem technischen Fortschritt von Licht- und Elektronenmikroskopie liegen. Zusätzlich fehlen jedoch in den bisher publizierten Studien standardisierte Analysen, ohne die die Arbeiten untereinander nur schwer vergleichbar sind.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein genau umschriebener Bereich festgelegt, aus dem alle für die morphometrische Auswertung herangezogenen Schnitte stamm-

ten. Dabei sind eine proximale und eine distale Grenze zu beachten, die diesen Bereich definieren. Wie bereits in der anatomischen Untersuchung beschrieben, setzt sich der NI in den meisten Fällen aus verschiedenen Bündeln zusammen, die größtenteils von unterschiedlichen Stellen entspringen. Im cisternalen Abschnitt schließen sich die Bündel zusammen und lagern sich in der Regel intrameatal dem N. facialis (NF) an. Die proximale Grenze ist somit an der Stelle lokalisiert, an der sich alle Bündel vereint haben. Dadurch wird gewährleistet, dass auch tatsächlich alle Fasern des NI erfasst werden. Unmittelbar vor Zusammenschluss mit dem NF liegt die distale Grenze. Im weiteren Verlauf vermischt sich ein Teil der Fasern mit denen des NF, was wiederum dann die Analyse der NI-Fasern allein unmöglich machen würde. Die Beachtung dieses anatomischen Fensters ist somit Hauptbestandteil der Qualitätssicherung der Ergebnisse und notwendig für einen standardisierten Vergleich.

Bis heute sind lediglich zwei Veröffentlichungen bekannt, in denen Daten von humanem Material zu finden sind. Van Buskirk (1945) untersuchte den NF zusammen mit dem NI an Katzen, Hunden und Menschen. Ylikoski et al. (1982) analysierten die Fasern von zwei Nn. faciales, inklusive des NI, an menschlichen Leichnamen. Van Buskirk fand im NI 2116, während Ylikoski annähernd 3000 myelinisierte Fasern zählte. Letztere Angabe entspricht nahezu dem Ergebnis der vorliegenden Studie (im Mittel 2957,2). Lediglich geringe Differenzen gibt es bezüglich des Anteils an unmyelinisierten Fasern. Ylikoski et al. zeigten, dass die Anzahl unmyelinisierter Fasern 20 % der myelinisierten Fasern beträgt, was demnach 600 Fasern beziehungsweise 16,67 % der Gesamtfaseranzahl entspricht. In der vorliegenden Untersuchung wurden im Mittel 463,4 unmyelinisierte Fasern gezählt, entsprechend einem Anteil von 13,55 %. Van Buskirk berichtete, dass die myelinisierten Fasern des NI einen Durchmesser von 1,5 bis 10 µm aufwiesen, wobei die meisten im Bereich von 2 bis 4 µm lagen. Im Unterschied dazu ergaben die Analysen dieser Arbeit Durchmesser von 1,1 bis 15,2 µm bei einem Mittelwert von 5,1 µm. Weiterhin waren bei den zugrundeliegenden Präparaten im Bereich von 4 bis 8 µm Durchmesser die meisten Fasern zu finden. Außerdem beschrieb Van Buskirk die Lage des NI dorsokranial der motorischen Facialis-Fasern, die sich im Verlauf bis zum Ganglion geniculi (GG) nicht ändert. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit hingegen ergaben, dass sich der NI im cisternalen Segment von dorsal dem NF annähert, sich diesem im Meatus acusticus internus anschließt und dann dorsal der Facialis-Fasern bleibt - mit einer eher kaudalen Lage, jedoch nie kranial. Korrespondierend zu diesen Ergebnissen registrierte auch Van Buskirk distal des GG eine gewisse Vermischung der Nervenfasern von NI und NF. In diesem Sinn berichtete er ebenfalls von kleinen Aggregationen der NI-Fasern im Inneren des NF. Im Gegensatz zu seinen Ergebnissen findet nach den in der

vorliegenden Studie gewonnenen Beobachtungen bereits proximal des GG, schon bald nach Anschluss des NI an den NF, eine zunehmende Durchmischung der Fasern beider Nerven statt (Abb. 26). Spätestens distal des Fundus (des Meatus acusticus internus) sind die Fasern des NI nicht mehr eindeutig von denen des NF zu trennen. Nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch ist eine partielle Fusion beider Nerven zu beobachten. Somit sind die Daten von Kullman et al. (1971), die den NF im mastoidalen Segment morphometrisch untersuchten und in diesem Zusammenhang auch Aussagen über den NI trafen, nur eingeschränkt verwertbar. Gleiches gilt für die Publikation von Ylikoski et al. (1982). Letztere bestimmten zunächst ebenfalls, wie in dieser Studie, die oben zitierten Faser-Anzahlen im cisternalen Segment. Damit sind sie mit den Ergebnissen dieser Untersuchung gut vergleichbar. Allerdings präsentierten die Autoren außerdem ein Histogramm der myelinisierten Fasern im tympanischen Segment des Nervverlaufs mit einem Peak bei 4 µm, wobei weitere statistische Angaben fehlen. In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass distal des GG keine quantitative Aussage über den NI insgesamt möglich ist. Zum einen sind die Fasern, wie oben beschrieben, nach der Vermischung mit den Facialis-Fasern nicht mehr eindeutig zuordenbar, andererseits verlässt der N. petrosus major (NPM) den NI bereits proximal des mastoidalen und des tympanischen Segments, weshalb dessen Fasern nicht in die Analysen Kullman's und Ylikoski's einfließen konnten.

Weitere Autoren analysierten morphometrisch die Fasern des NI bei Tieren. Foley (1960) untersuchte quantitativ den NF, einschließlich des NI, bei Katzen und zählte 3848 Fasern, davon waren 84,25 % myelinisiert und 15,75 % unmyelinisiert. Zwar schließt sich bei der Katze der NI, wie van Buskirk (1945) berichtete, weiter distal dem NF an, verglichen mit der Situation bei Hund und Mensch (da unmittelbar proximal des GG). Außerdem beobachtete der Autor einen eher separaten Verlauf mit nur minimalen Vermischungen, im Vergleich zum Menschen. Trotzdem lässt ein Foto in der Publikation Foley's (1960) vermuten, dass der NI an einer Stelle untersucht wurde, an der bereits eine Vermischung mit den Fasern des NF stattgefunden hat.

Der NI bei Mäusen weist nach den Untersuchungen Shimozawa's (1975) insgesamt 1267 Fasern auf, von denen 79,3 % myelinisiert und 18,9 % unmyelinisiert sind. Inwieweit diese Ergebnisse verwert- und vergleichbar sind, ist unklar, denn der Autor machte keine Angaben über die genaue Lokalisation der Schnitte entlang des Nervverlaufs. Bereits in den humanen Präparaten der vorliegenden Untersuchung wiesen die einzelnen Bündel teilweise einen Durchmesser von lediglich 0,1 mm auf. Sicher ist bei der Maus von erheblich kleineren Dimensionen auszugehen, weshalb zum einen die Präparation *per se*, zum anderen eine standardisierte Schnittllokalisierung in allen

Versuchspräparaten eine große Herausforderung darstellt. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund sind diese Ergebnisse kritisch zu bewerten.

Im Rahmen seiner morphometrischen, vergleichenden Arbeit untersuchte van Buskirk auch den NPM an humanem Material sowie an Katzen und Hunden (1945). Die Anzahl der Fasern in den menschlichen Präparaten betrug nach seinen Angaben im Mittel 1173 mit einer Variationsbreite von 862 bis 1687 Fasern. Die meisten der Fasern waren schwach oder nicht myelinisiert und hatten einen Durchmesser von weniger als 2 μm . Dabei wiesen die untersuchten Nerven einen Anteil an myelinisierten Fasern von 68 % auf, 32 % waren hingegen nicht myelinisiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen ähnliche Werte, bei einem Mittel von 1365 wurden 691 bis 1628 Fasern dokumentiert, allerdings waren 81,72 % myelinisiert und 18,28 % unmyelinisiert. Bezogen auf die gesamte Faseranzahl des NPM wies die Mehrheit ebenfalls einen Durchmesser von unter 2 bis 3 μm auf.

Bei Katzen und Hunden ist das Histogramm des NPM ähnlich wie beim Menschen verteilt. Bei einem mittleren Durchmesser von weniger als 3 μm verwies van Buskirk (1945) auf Fasern, deren Kaliber bei 10 μm und mehr lagen. Zudem enthielt der NPM bei den untersuchten Tieren mehr Fasern als der NI, er fand bei Hunden bis zu 3947, bei der Katze bis zu 2269 Fasern. In einer Publikation über den NPM bei Javaneraffen beschrieb Shimozawa (1968) jeweils etwa gleiche Anteile von myelinisierten und unmyelinisierten Fasern. Außerdem berichtete er davon, dass der NPM bei Mäusen einen unmyelinisierten Anteil von 70,8 % aufweist (Shimozawa, 1971), was sowohl zu van Buskirks als auch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine große Diskrepanz darstellt. Dieser hohe Anteil gab Shimozawa Anlass, die funktionellen Eigenschaften dieser Faserpopulation zu diskutieren.

Im Folgenden soll ebenfalls erörtert werden, mit welcher Funktion die verschiedenen Fasern in NI und NPM verbunden sein könnten. Schlüssel dafür sind, neben Daten der intraoperativen Elektrophysiologie, vor allem morphometrische Merkmale als Indikatoren für funktionelle Eigenschaften.

Basis für diese Folgerungen bilden die Faserklassifikationen nach Gasser und Erlanger sowie nach Lloyd. Gasser, Erlanger und Bishop (1924) stimulierten elektrisch isolierte Nerven *in vitro* und fanden unterschiedliche Spannungs-Spitzen, die sie mit α , β , γ , δ bezeichneten. Später entdeckten sie weitere „Spitzen“ und benannten diese mit B und C (Erlanger und Gasser, 1930). Im Jahr 1927 zeigten Gasser und Erlanger erstmals eine Korrelation zwischen der Nervenleitgeschwindigkeit und dem Faserdurchmesser (1927). Nach einigen Überarbeitungen entstand die Klassifikation, wie sie heute in Lehrbüchern zu finden ist (Manzano et al., 2008). Es werden dabei die myelinisierten A α -Fasern mit Durchmessern von über 12 μm (bis 22 μm), A β - mit 5 bis 12 μm , A γ - mit

2 bis 8 μm , A δ - mit 1 bis 5 μm und B-Fasern mit unter 3 μm Durchmesser von unmyelinisierten C-Fasern mit Durchmessern unter 1,3 μm unterschieden. Davon etwas abweichend erarbeitete Lloyd (1943) eine weitere Klassifikation. Sie basiert auf elektrophysiologischen Beobachtungen von Reflexen bei Tieren und besteht aus den Untergruppen I (12 bis 20 μm Durchmesser), II (6 bis 12 μm), III (1 bis 6 μm) und IV (unmyelinisiert). Wenn man diese Kategorien ausschließlich unter dem Aspekt des Faserdurchmessers betrachtet, so entsprechen die A α - nach Gasser und Erlanger den Typ I- nach Lloyd, die A β - den Typ II-, die A δ - den Typ III- sowie Klasse C- den Typ IV-Fasern. Unterschiede gibt es jedoch hinsichtlich der Funktion der Nervenfaserguppen. Heute wird die Klassifikation nach Gasser und Erlanger für efferente und die Einteilung nach Lloyd für afferente Fasern verwendet.

Die bis heute gültige Grundlage dieser Klassifikationen besteht in der Beobachtung, dass die Nervenleitgeschwindigkeit direkt proportional zum Faserdurchmesser (Bishop und Heinbecker, 1930; Gasser und Grundfest, 1939; Hursh, 1939; Shoglund und Romero, 1965; McLeod und Wray, 1967) und zur Myelinscheidendicke (Bishop und Heinbecker, 1930; Bergland, 1960) ist.

Die im NI und NPM vorgefundenen unmyelinisierten Axone entsprechen nach den eben erläuterten Klassifikationen den Typ C- beziehungsweise Typ IV-Fasern. Shimosawa (1971) beschrieb einen erstaunlich hohen unmyelinisierten Anteil im NPM der Maus, verglichen mit Mensch und anderen Säugetieren. Dafür verantwortlich diskutierte er sympathisch postganglionäre, parasympathisch präganglionäre oder parasympathisch postganglionäre Fasern. Jedoch hielt er die erste der drei Faserqualitäten für am wahrscheinlichsten. Wie aus Histologie-Lehrbüchern bekannt, ist das erste vegetative Neuron dünn myelinisiert (Typ B-Faser), das zweite hingegen unmyelinisiert (Typ C-Faser) (Lüllmann-Rauch, 2006). Daher ist die Hypothese für präganglionär parasympathische Fasern eher unwahrscheinlich. Letztere Fasern ziehen zwar im NPM, allerdings sind sie nach den Klassifikationen eher dem Typ B, also gering myelinisierten Fasern, zuzuordnen und damit in einem Bereich bis zu 3, beziehungsweise 4 μm angesiedelt (Lüllmann-Rauch, 2006; Manzano et al., 2008). Parasympathisch postganglionäre Fasern sind nach bestehender Lehrbuchmeinung tatsächlich unmyelinisiert (Lüllmann-Rauch, 2006). Dabei stellt sich jedoch die Frage, wo dann im Verlauf des NI die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgen soll. Die bekanntermaßen den parasympathischen Fasern des NI zugeordnete Umschaltstelle ist das Ganglion pterygopalatinum, ein anderes Ganglion mit vegetativen Synapsen ist im Verlauf des NI nicht bekannt. Vor diesem Hintergrund ist auch diese These eher unwahrscheinlich, wenngleich jedoch möglich, da vereinzelte vegetative Synapsen im Verlauf des Nervs natürlich nicht ausgeschlossen sind. Wenn es sich bei einem Teil

der unmyelinisierten Fasern also tatsächlich um vegetative Nervenfasern handelt, so sind die postganglionär sympathischen am ehesten in Betracht zu ziehen. Diese gehören zu den C-Fasern und wurden bereits in den Grenzstrangganglien auf das zweite Neuron umgeschaltet. Dann bleibt jedoch die Frage offen, wo diese sympathischen Fasern herkommen. Shimozawa (1971) sah eine Möglichkeit in der Vermischung mit den sympathischen Fasern des N. petrosus profundus, der sich aus dem Plexus caroticus bildet. Allerdings schließt sich dieser dem NPM erst nach dessen Durchtritt nach extrakraniell durch das Foramen lacerum an (Kirsch, 2007). Es ist aber dennoch möglich, dass über bisher unbekannte Wege bereits vorher Fasern entweder direkt, oder über den NF den NPM erreichen.

Andererseits leiten auch die Faserqualitäten langsamer, brennender Schmerz sowie Temperatur ihre Impulse über unmyelinisierte, also C- oder Typ IV-Fasern (Gründer, 2010). Es ist bekannt, dass der NI auch sensible Anteile enthält, die einen Teil des äußeren Gehörgangs sensibel innervieren (Bruyn, 1984). Aufgrund von pathologischen Prozessen wie Zoster oticus oder N. intermedius-Neuralgie (NIN) ist somit auch von der Existenz von Schmerzfasern im NI auszugehen. Zudem wird Schmerz auch über myelinisierte A δ - beziehungsweise Typ III-Fasern vermittelt (Gründer, 2010), die Größen von 1 bis 6 μm aufweisen. Ebenfalls sowohl über unmyelinisierte C-, als auch über myelinisierte A δ -Fasern wird die Geschmacksqualität vermittelt (Lang und Lang, 2007), die einen wesentlichen funktionellen Bestandteil des NI ausmacht. Dies wird nicht zuletzt im Histogramm der myelinisierten Fasern des NI deutlich, das einen hohen Anteil an A δ -Fasern, mit einem Peak bei 3 μm , vermuten lässt.

Ein weiterer Peak im Histogramm des NI befindet sich bei einem Durchmesser von 6 μm , wobei die Kurve bis ca. 12 μm stetig abnimmt. In diesem Bereich befinden sich vermutlich Typ II-Fasern, welche Berührung und Druck vermitteln. Wenn diese tatsächlich den äußeren Gehörgang ansteuern, so dürften sie zwar im NI, aber kaum im NPM vorhanden sein. Die in den vorliegenden Histogrammen (Abb. 21, 27) ersichtliche, unterschiedliche Faserverteilung vom gesamten NI im Vergleich zu seinem Ast, dem NPM, korreliert mit dem soeben erläuterten Sachverhalt.

Bis zu diesem Punkt entsprechen die diskutierten Ergebnisse nahezu den bisher bekannten Informationen über den NI. Ergänzend ist zu erwähnen, dass nach dem gezeigten Histogramm ebenso motorische A β -Fasern mit einem Durchmesser von 5 bis 12 μm vorhanden sein können, die sowohl extrafusale als auch intrafusale Muskelfasern (also Muskelspindeln) versorgen (Manzano et al., 2008). Zudem sind möglicherweise intrafusale Muskelfasern innervierende A γ -Fasern mit einem Kaliber von 2 bis 8 μm Bestandteil des NI. Jedoch wurden zudem Fasern gefunden, die einen Durchmesser von über 12 μm aufweisen. Bei diesen besteht sowohl ein großer

Faserdurchmesser als auch eine dicke Myelinscheide, Kriterien, die für eine hohe Nervenleitgeschwindigkeit stehen. Nach Hursh (1939) gibt es einen „Scaling-Factor“ von 6, mithilfe dessen - multipliziert mit dem Faserdurchmesser in μm - die Nervenleitgeschwindigkeit der Faser in m/sec ermittelt werden kann. Daher und unter Bezug auf die zitierten Faserklassifikationen nach Erlanger und Gasser sowie Lloyd gehören die im NI vorhandenen Fasern (mit errechneten Werten von über 70 m/sec) in die Kategorie mit der höchsten Leitungsgeschwindigkeit. Sie besitzen somit die morphologischen und morphometrischen Charakteristika von $\text{A}\alpha$ -motorischen Nervenfasern. Zwar liegt der Anteil der Fasern über $12 \mu\text{m}$ an der Gesamtfaseranzahl nur bei etwa $0,5 \%$, jedoch ist in dem Zusammenhang ein weiterer Aspekt zu berücksichtigen: Die Fixierung und histologische Aufarbeitung der Präparate führt zu einer unvermeidbaren Schrumpfung des Gewebes. Diese hängt maßgeblich von der Zeit zwischen Tod und Fixierung, von der Dauer der Glutaraldehyd-Fixierung, sowie von der Osmolarität der Fixierlösung ab (Onishi et al., 1974a,b, 1976). In der Literatur existieren daher unterschiedliche Angaben hinsichtlich einer Quantifizierung der Schrumpfung, es werden Werte von 8% (Arbuthnott et al., 1980) bis $15,6 \%$ (Chomiak und Hu, 2009) diskutiert. Das offensichtlich unterschiedliche Ausmaß der Gewebeschrumpfung erschwert zum einen den Vergleich zwischen morphometrischen Studien (Geuna et al., 2001), zum anderen lässt es sich generell und auch in der vorliegenden Studie nur ungenau abschätzen. Mit Sicherheit liegen die tatsächlichen Werte der morphometrischen Parameter *in vivo* etwas höher. Dies bedeutet, wenn man die Schrumpfung mit 8% kalkuliert, $1,1 \%$ der Fasern des NI einen Durchmesser von 12 und mehr μm aufweisen, während bei einer Schrumpfung von $15,6 \%$ der Anteil sogar bei $2,2 \%$ liegen würde.

Im Folgenden genannte Limitationen der vorliegenden Untersuchung sollen nicht verschwiegen werden. Die Verknüpfung der Klassifikationen nach Erlanger und Gasser sowie nach Lloyd mit den Ergebnissen dieser Studie sollte kritisch und mit Vorbehalten betrachtet werden. Die Einteilungen beruhen auf Festlegungen und sind bei verschiedenen Spezies unterschiedlich, weshalb auch in der Literatur keine einheitlichen Cut-off-Werte zu finden sind (Djoughri und Lawson, 2004; Manzano et al., 2008). Desweiteren ist kritisch zu hinterfragen, inwieweit der Durchmesser als alleiniges Kriterium für eine funktionelle Klassifizierung herangezogen werden kann. Eine Publikation aus dem Jahr 2008 fasst die Problematik der Klassifikation von Gasser und Erlanger treffend zusammen: „Although this classification is not ideal, as recognized by Gasser, this is what we have at this time“ (Manzano et al., 2008). Ähnliches gilt sicherlich für die Klassifikation nach Lloyd. Da es bis heute allerdings keine anderen Daten gibt, welche die Beziehung zwischen morphometrischen Merkmalen und Funk-

tion widerlegen oder anders beschreiben, dienen die beschriebenen Klassifikationen mit den zugrundeliegenden Theorien in dieser Arbeit als akzeptable Grundlage.

Die Nervenfaserver-Architektur ist ein dreidimensionales Gebilde. Diese Studie analysierte allerdings ausschließlich Nervenquerschnitte, also zweidimensionale Abbildungen. Allerdings vermutete Hursh (1939) zudem einen Zusammenhang zwischen der Nervenleitgeschwindigkeit und der Internodallänge, welche nur anhand eines Nervenlängsschnittes bestimmt werden kann. Letztere Korrelation konnte jedoch nicht bestätigt werden (Cragg und Thomas, 1957), so dass aktuell der Faserdurchmesser und die Myelinscheidendicke allein als verlässliche morphometrische Indikatoren für die Faserfunktion gelten. Damit sind für eine morphometrisch-funktionelle Charakterisierung - wie in der vorliegenden Arbeit verwendet - Nervenquerschnitte ausreichend aussagekräftig, was auch von Physiologen bestätigt wird.

Desweiteren ist hervorzuheben, dass anhand der morphologischen Eigenschaften α -motorische und Typ I-sensible Nervenfasern nicht eindeutig voneinander zu unterscheiden sind. Experimentell wurde zwar in einigen Arbeiten ein Enzymnachweis der Acetylcholinesterase genutzt, um afferente von efferenten Fasern zu differenzieren (Adams et al., 1967; Gruber und Zenker, 1972; Kanaya et al., 1991). Aber erstens können damit nicht spezifisch α -motorische Nervenfasern gekennzeichnet werden, da in den im NI enthaltenen parasympathischen Fasern ebenfalls mit einer Acetylcholinesterase-Aktivität zu rechnen ist. Zweitens reagiert nach den bisherigen Studien in dem Enzymnachweis auch ein Teil der sensiblen Fasern, was zusätzlich die Spezifität der Methode in Frage stellt (Gruber und Zenker, 1972). Und schließlich sind in der bisher publizierten Literatur keine Cut-Off-Werte erwähnt, die eine verlässliche, quantitative Abstufung der Enzymaktivität zwischen sensiblen, parasympathischen und motorischen Fasern erlauben würden.

Rein prinzipiell könnte es sich also bei den entdeckten, großkalibrigen Fasern auch um Typ I-Fasern handeln, also schnell leitende Afferenzen aus Muskelspindeln, wie in einer Arbeit erwähnt (Bruyn, 1984). Und es wäre möglich, dass die motorische Antwort der Mundwinkel-muskulatur nach Stimulation auf einer antidromen Fortleitung über die afferenten Fasern in die Peripherie beruht. Ebenfalls könnte es sich um eine ephaptische Transmission mit Erregung der Facialis-Fasern handeln und nicht um eine direkte Antwort des NI. Jedoch haben die elektrophysiologischen Untersuchungen bei Stimulation des NI stets ein konstantes und bei allen Patienten gleichartig reproduzierbares Antwortmuster in der EMG gezeigt (Alfieri, 2012c). Vor diesem Hintergrund ist die These der ephaptischen Transmission unwahrscheinlich, da der NI sowohl intra- als auch interindividuell eine sehr variable räumliche Beziehung zum NF aufweist - insbesondere in Hinblick auf die Ursprünge und Verläufe der Bündel. Zudem

beschrieben Ashram et al. (2005) längere Latenzen bei Stimulation des NI, verglichen mit dem NF, was ebenfalls einen separaten Verlauf der erregten Fasern nahelegt und nicht im Zusammenhang mit einer ephaptischen Transmission erklärt werden kann. All diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass bei der Stimulation tatsächlich Fasern erregt wurden, die im NI verlaufen und aufgrund der morphometrischen Eigenschaften eine motorische Funktion besitzen.

5.4 Klinische Implikationen

Für die Beurteilung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist es wichtig, anatomische und klinische Aspekte in einen Zusammenhang zu bringen. Dabei ist zunächst zu bemerken, dass bereits zahlreiche Studien existieren, welche die Funktion des N. facialis (NF) und des N. vestibulocochlearis (NVC) nach einer Akustikusneurinom-Operation untersuchten. Hingegen wurde die postoperative Funktion des N. intermedius (NI) lediglich in zwei großen klinischen Studien umfangreich evaluiert (Irving et al., 1995; Stripf et al., 2007). Dabei zeigte sich eine hohe Rate an intraoperativ entstandenen Läsionen. Irving et al. (1995), die Daten von 224 Patienten mithilfe eines Fragebogens erhoben, beschrieben postoperativ „Krokodilstränen“ in 44 % der Fälle (präoperativ 2 %), wobei im Follow-up im Mittel nach 4,3 Jahren nur 6 % der Betroffenen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik berichteten. Ein trockenes Auge wurde in 72 % der Fälle (präoperativ 4 %) beklagt, wobei 27 % davon im postoperativen Verlauf wieder eine Normalisierung angaben. Veränderungen der Geschmacksempfindung beklagten 48 % (präoperativ 6 %), bei 42 % der Betroffenen war im Mittel nach 4,3 Monaten eine Normalisierung der Geschmacksempfindung zu verzeichnen. Eine weitere Studie analysierte ebenfalls mithilfe eines Fragebogens 156 Patienten und evaluierte den Einfluss verschiedener chirurgischer Zugangswege auf die postoperative Nervfunktion (Stripf et al., 2007). „Krokodilstränen“ wurden in 45 % der Fälle registriert (präoperativ 5 %), 40 % klagten über ein trockenes Auge (präoperativ 8 %) und 33 % über Geschmacksalterationen (präoperativ 4 %). Eine erhöhte nasale Sekretion wurde postoperativ in 44 % festgestellt und in 15 % der Fälle ein vermehrter Speichelfluss. Im Follow-up zeigten 50 % der von trockenen Augen und 70 % der von „Krokodilstränen“ betroffenen Patienten keine vollständige Genesung. Außerdem wurde festgestellt, dass der transtemporale Zugang mit einem schlechteren postoperativen Outcome bezüglich der Nervfunktion verbunden ist, verglichen mit dem retrosigmoidalen Zugang. Es ist hierbei allerdings kritisch zu bemerken, dass beide Studien den Funktionsstatus des NI ausschließlich mit Hilfe eines Fragebogens erhoben haben. Somit beruhen die Ergebnisse auf der subjektiven Beurteilung des

Patienten. Trotzdem ist, ungeachtet der konkreten Prozentzahlen, von einer hohen intraoperativen Verletzungsrate auszugehen, wenn man die prä-postoperativ-Dynamik der Studienergebnisse zur Kenntnis nimmt.

Das Ziel der anatomischen Untersuchungen unter dem Operationsmikroskop war es, mit den erhobenen Ergebnissen eine Systematik der komplexen Anatomie des NI im Verhältnis zu den umgebenen Strukturen zu etablieren. Dabei sollte der Nerv zukünftig bei Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) mehr Beachtung erfahren. Gewiss findet man intraoperativ, insbesondere bei großen raumfordernden Tumoren, keine normalen anatomischen Verhältnisse vor. Dazu kommt, dass der Durchmesser der Bündel teilweise nur ein Zehntel des Facialis-Durchmessers beträgt. Jedoch ist es bei Kenntnis der verschiedenen Austrittszonen mit den korrespondierenden Häufigkeiten leichter, die Bündel des NI zu identifizieren und damit einen besseren Überblick im Operationssitus zu haben. Dazu gehört auch das Wissen um die Topografie der Gefäß-Nerv-Relationen sowie der arachnoidalen Schichten. Hierbei ist insbesondere die V. intermedia zu erwähnen, die häufig im Rahmen der Präparation des NVC bei großen Akustikusneurinomen gefunden wird. Gerade bei Tumoren mit Kompression des Hirnstamms und Verlagerung der Anatomie zeigt sich die Vene, noch bevor der NVC - der an dieser Stelle oftmals nach dorsal verlagert ist und auf der Tumorkapsel verläuft - im OP-Mikroskop als solcher erkennbar wird. Sie dient somit als intraoperativer Wegweiser für das vestibulocochleäre Bündel (Strauss im persönlichen Gespräch). Außerdem kommt es bei Eingriffen im KHBW nicht selten zu einer hirnstammnahen, venösen Blutung, deren Quelle schwer zu detektieren ist. Nicht zuletzt hierbei sollte eine Beteiligung der V. intermedia, eventuell verbunden mit einer Verletzung des NI, in Betracht gezogen werden. Andererseits ist das Risiko hoch, auch durch Koagulation oder Kompression der Blutungsquelle die Bündel des NI zu schädigen, da sie am Hirnstamm in unmittelbarem Kontakt zur Vene stehen.

Ebenso ist bei der selektiven Vestibularisneurektomie, die bei therapierefraktärem Morbus Menière durchgeführt wird, der NI zu schonen. Es gibt bisher keine Publikationen, die den Nerv im Zusammenhang mit der Vestibularisneurektomie erwähnen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich bis zu 12,5 mm distal des Hirnstamms noch NI-Bündel aus dem N. vestibularis separieren können. Um den NI nicht zu verletzen, sollte also dieser intraoperativ identifiziert werden und erst distal, beziehungsweise lateral des letzten austretenden Bündels die Durchtrennung des N. vestibularis erfolgen.

Neben den makroanatomischen Messdaten weisen auch die histologischen Untersuchungen eine klinische Relevanz auf. Die in der Studie über die ORZ gewonnenen Daten helfen, die Diagnose der vaskulären Kompression bei N. inter-

medius-Neuralgie (NIN) zu stellen und die operative Dekompression zu planen und durchzuführen. Möglicherweise ist es schwierig, den NI und dessen vaskuläre Kontakte mit der MR-Tomografie zu identifizieren, da es sich um eine ausgesprochen filigrane anatomische Struktur handelt (Alfieri und Strauss, 2011). Außerdem besteht der NI in den meisten Fällen aus 2 oder mehr Bündeln, die an verschiedenen Stellen entspringen können (Alfieri et al., 2012a), was die MRT-Diagnostik zusätzlich erschwert. Allerdings könnten neue technische Entwicklungen, wie Steady State Sequenz mit konstruktiver Interferenz (CISS) in der MRT, hochauflösende 3-Tesla-Bildgebung sowie die MR-Angiografie in Zukunft zu einer validen radiologischen Diagnostik der NIN beitragen (Sakas et al., 2007; Burmeister et al., 2011; Gaul et al., 2011). Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung zeigt in diesem Zusammenhang, an welcher anatomischen Lokalisation mit neurovaskulären Kontakten zu rechnen ist, die zu Symptomen einer NIN führen können. Somit sollte bei Patienten mit einer NIN, bei denen die medikamentöse Therapie keine nachhaltige Wirkung zeigt, eine operative Exploration des KHBWs über eine retrosigmoidale Kraniotomie erfolgen. In den Fällen, in denen Bündel direkt aus dem Hirnstamm austreten, ist die Austrittszone und der initiale Abschnitt bis 1 mm distal des Hirnstamms zu fokussieren. Dabei ist insbesondere auf die oben genannte V. intermedia zu achten, deren Durchmesser stark variieren kann (Alfieri et al., 2012a).

Wenn Bündel aus dem NF oder NVC austreten, sind ergänzend Äste der A. inferior anterior cerebelli (AICA), selten der A. inferior posterior cerebelli (PICA), als potentiell komprimierende Gefäße in Betracht zu ziehen, da diese im cisternalen Verlauf regelmäßig räumlichen Kontakt zum NI aufweisen (Alfieri et al., 2012a,b). Denn im Fall letztgenannter Bündelursprünge ist ebenfalls eine Kompression in Höhe der Austrittszonen am Hirnstamm möglich, aber auch dort, wo sich die Bündel im cisternalen Verlauf separieren. Dies ergaben Untersuchungen an zwei zusätzlichen Präparaten, wovon in einem Bündel aus dem NF und in dem anderen Präparat Bündel aus dem NVC entsprangen. Die ORZ wies dabei eine ähnliche Lokalisation wie in einem direkt aus dem Hirnstamm stammenden Bündel auf, beziehungsweise war in dem Bereich zu finden, wo sich die NI-Bündel vom NF oder NVC trennten. Auch die in der Untersuchung der ORZ gewonnenen Daten sollen dazu beitragen, die Chirurgie im KHBW für den Operateur sowie für den Patienten sicherer werden zu lassen.

Die Ergebnisse der morphometrischen Studie bieten eine Korrelation zu den bereits bestehenden Hinweisen der intraoperativen Elektrophysiologie. Die Zusammenschau beider Aspekte stellt zwar keinen Beweis, jedoch aber einen ernstzunehmenden Hinweis auf vorhandene motorische Fasern dar. Die mithilfe der vorliegenden Arbeit gewonnenen, ergänzenden Erkenntnisse zeigen eine bisher unbekannte und in den

Lehrbüchern nicht beschriebene, erweiterte Funktion des NI.

In Verbindung mit der separaten Embryogenese (Lobko und Khil'kevich, 1989) und historischen Daten (Sapolini, 1881) unterstreichen die Befunde dieser Arbeit, den NI als eigenständigen Nerv zu betrachten. Nicht zuletzt in Hinblick darauf sollte der NI in Zukunft im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe im KHBW eine größere Beachtung erfahren.

6 Zusammenfassung

Es gibt wenige Arbeiten, die sich mit dem N. intermedius (NI) beschäftigen. Die bisherigen anatomischen Untersuchungen sind in Teilen widersprüchlich und unvollständig. Klinische Studien zeigen eine hohe intraoperative Verletzungsrate des NI. Außerdem gibt es Hinweise auf eine bisher unbekannte motorische Funktion.

Gegenstand der Dissertation sind die makroanatomischen, histologischen und ultrastrukturellen Charakteristika des NI in seinem Verlauf vom Hirnstamm bis zum Ganglion geniculi (GG), einschließlich des Abgangs des N. petrosus major (NPM), vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz.

Zu diesem Zweck wurden 84 Hirnstammseiten unter dem Operationsmikroskop untersucht. Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist die bisher unbekannte, große Variabilität der Bündelursprünge des NI. Es wurde daher eine Klassifikation entwickelt, die diese Ergebnisse zusammenfasst. Am Hirnstamm ist auf die V. intermedia zu achten, die in enger räumlicher Beziehung zu den austretenden NI-Bündeln steht. Im Gegensatz zur Variabilität im hirnstammnahen Abschnitt schließt sich der NI in seinem weiteren Verlauf kontinuierlich dem N. facialis (NF) an, in der Regel intrameatal.

Unter dem Lichtmikroskop wurde die Obersteiner-Redlich-Zone (ORZ) an 10 NI-Präparaten untersucht. Die Oligodendrocyten konnten anhand der Zellkernmorphologie von den Schwannzellen unterschieden werden. Die Lokalisation der Übergangszone wurde zudem mit einem Oligodendrocyten-Antikörper immunhistochemisch bestätigt.

An jeweils 5 Präparaten des NI im Gesamten und des NPM wurden morphometrische Untersuchungen unter dem Licht- sowie unter dem Elektronenmikroskop durchgeführt. Es zeigten sich dabei Fasern, welche den morphologischen Kriterien motorischer Nervenfasern entsprechen.

Vor dem Hintergrund der hohen Verletzungsrate während Operationen und der unzureichend bekannten Anatomie des NI vermittelt diese Arbeit systematische anatomische Kenntnisse, die für den Neurochirurgen von Bedeutung sind. Dadurch könnte das Risiko einer intraoperativen Läsion vermindert werden.

Die Daten der ORZ bieten bei einer vaskulären Kompression eine nützliche Hilfestellung in der Diagnostik und operativen Therapie der N. intermedius-Neuralgie (NIN). Weiterhin wird die Existenz einer bisher unbekannten motorischen Funktion, die bereits elektrophysiologische Untersuchungen vermuten ließen, mithilfe morphometrischer Untersuchungen gestützt.

Die separate Embryogenese, die bisher in diesem Ausmaß nicht bekannte Variabilität und die neue, beschriebene Eigenschaft sprechen dafür, dass der NI nicht als bloßer Teil eines anderen Hirnnervs, sondern als eigenständiger, äußerst komplexer Nerv betrachtet werden sollte.

7 Literaturverzeichnis

Adams CB (1989) Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg* 57:1-12.

Adams CW, Grant RT, Bayliss OB (1967) Cholinesterases in peripheral nervous system. I. Mixed, motor and sensory trunks. *Brain Res* 5:366-376.

Alfieri A, Strauss C, Prell J, Peschke E (2010) History of the nervus intermedius of Wrisberg. *Ann Anat* 192:139-144.

Alfieri A, Fleischhammer J, Prell J (2011) The functions of the nervus intermedius. *Am J Neuroradiol* 32(7):E144.

Alfieri A, Strauss C (2011) Microvascular decompression may be an effective treatment for nervus intermedius neuralgia. *J Laryngol Otol* 125:765.

Alfieri A, Fleischhammer J, Peschke E, Strauss C (2012a) The nervus intermedius as a variable landmark and critical structure in cerebellopontine angle surgery: an anatomical study and classification. *Acta Neurochir* 154:1263-1268.

Alfieri A, Fleischhammer J, Strauss C, Peschke E (2012b) The central myelin-peripheral myelin transitional zone of the nervus intermedius. *Clin Anat* 25(7):882-888.

Alfieri, A: Der Nervus intermedius. Halle, Univ., Med. Fak, Habilitation, 110 Seiten, 2012c, S.71

Arbuthnott ER, Ballard KJ, Boyd IA, Kalu KU (1980) Quantitative study of the non-circularity of myelinated peripheral nerve fibres in the cat. *J Physiol* 308:99-123.

Ashram YA, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD (2005) Intraoperative electrophysiologic identification of the nervus intermedius. *Otol Neurotol* 26:274-279.

Auger RG, Whisnant JP (1990) Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol* 47:1233-1234.

Aumüller G: Leitungsbahnen im Kopfbereich. In: Bob A, Bob K (Hrsg): *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007, S. 993-994.

Axelsson A, Laage-Hellman JE (1962) The gusto-lachrymal reflex. The syndrome of crocodile tears. *Acta Otolaryngol* 54:239-254.

Bischoff PE: Mikroskopische Analyse der Anastomosen der Kopfnerven. Verlag der J. J.-Lentner'schen Buchhandlung, München, 1865, S. 7-9.

Bishop GH, Heinbecker P (1930) Differentiation of action types in visceral nerves by means of the potential record. *Am J Physiol* 94:170-200.

Bruyn GW (1984) Nervus intermedius neuralgie (Hunt). *Cephalgia* 4:71-78.

Burmeister HP, Baltzer PA, Dietzel M, Krumbein I, Bitter T, Schrott-Fischer A, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA (2011) Identification of the nervus intermedius using 3T MR imaging. *Am J Neuroradiol* 32:460-464.

Campos-Benitez M, Kaufmann AM (2008) Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. *J Neurosurg* 109:416-420.

Chomiak T, Hu B (2009) What is the optimal value of the g-ratio for myelinated fibres in the rat CNS? A theoretical approach. *PLoS One* 4:e7754.

Chorobski J (1951) The syndrome of crocodile tears. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 65:299-318.

Cragg BG, Thomas PK (1957) The relationships between conduction velocity and the diameter and internodal length of peripheral nerve fibres. *J Physiol* 136:606-614.

Dandy WE (1934) Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 24:447-495.

De Ridder D, Møller A, Verlooy J, Cornelissen M, De Ridder L (2002) Is the root entry/exit zone important in microvascular compression syndromes? *Neurosurgery* 51:427-434.

Dixon AF (1899) The sensory distribution of the facial nerve in man. *Trans R Acad Med Irel* 17:613-641.

Djoughri L, Lawson SN (2004) A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res Rev* 46:131-145.

Erlanger J, Gasser HS, Bishop GH (1924) The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathode ray oscillograph. *Am J Physiol* 70:624-666.

Erlanger J, Gasser HS (1930) The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol* 92:43-82.

Figueiredo R, Vazquez-Delgado E, Okeson JP, Gay-Escoda C (2007) Nervus intermedius neuralgia: a case report. *Cranio* 25:213-217.

Flamm ES (1967) Historical observations on the cranial nerves. *J Neurosurg* 27:285-297

Foley JO (1960) A quantitative study of the functional components of the facial nerve. *Am J Anat* 107:237-244.

Fortuna A, La Torre E, Forni C (1972) The cisternal segment of the nervus intermedius of Wrisberg: an anatomical study under the operating microscope. *Acta Neurochir* 27:53-62.

Gacek RR (1998) On the duality of the facial nerve ganglion. *Laryngoscope* 108:1077-1086.

Gacek RR, Lyon MJ (2010) Evidence for gustatory-vestibular pathway for protein transport. *Otol Neurotol* 31:313-318.

Gardner WJ (1962) Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg* 19:947-958.

Gasser HS, Erlanger J (1927) The role played by the sizes of the constituent fibres of a nerve-trunk in determining the form of its action potential wave. *Am J Physiol* 80:522-547.

Gasser HS, Grundfest H (1939) Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian fibers. *Am J Physiol* 127:393-414.

Gasser RF (1967) The development of the facial nerve in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 76:37-56.

Gaul C, Hastreiter P, Duncker A (2011) Diagnosis and neurosurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: clinical findings and 3-D visualization of neurovascular compression in 19 consecutive patients. *J Headache Pain* 12:527-534.

Geuna S, Tos P, Guglielmone R, Battiston B, Giacobini-Robecchi MG (2001) Methodological issues in size estimation of myelinated nerve fibers in peripheral nerves. *Anat Embryol* 204:1-10.

Gruber H, Zenker W (1973) Acetylcholinesterase: histochemical differentiation between motor and sensory nerve fibres. *Brain Res* 51:207-214.

Gründer S: Somatosensorik. In: Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Baumann R, Marti H: Taschenlehrbuch Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2010, S. 636, 641.

Guclu B, Sindou M, Meyronet D, Streichenberger N, Simon E, Mertens P (2011) Cranial nerve vascular compression syndromes of the trigeminal, facial and vago-glossopharyngeal nerves: comparative anatomical study of the central myelin portion and transitional zone; correlations with incidences of corresponding hyperactive dysfunctional syndromes. *Acta Neurochir* 153:2365-2375.

His W (1889) Zur Entwicklungsgeschichte des Acustico-Facialgebietes beim Menschen. *Arch Anat Physiol Suppl*:1-28.

Hitselberger WE (1966) External auditory canal hypesthesia: an early sign of acoustic neurilemoma. *Am Surg* 32:741-743.

Hitselberger WE, House WF (1966) Acoustic neuroma diagnosis. External auditory canal hypesthesia as an early sign. *Arch Otolaryngol* 83:218-221.

Hunt R (1907) Ootalgia considered as an affection of the sensory system of the seventh cranial nerve. *Arch Otolaryngol* 36:543-557.

Hunt R (1915) The sensory system of the facial nerve and its symptomatology. *Brain* 38:418-446.

Hunt R (1937) Genuiculate neuralgia (neuralgia of the nervus facialis); a further contribution to the sensory system of the facial nerve and its neuralgic conditions. *Arch Neurol Psychiatr* 37:253-285.

Hursh JB (1939) Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am J Physiol* 127:131-139.

Irving RM, Viani L, Hardy DG, Baguley DM, Moffat DA (1995) Nervus intermedius function after vestibular schwannoma removal: clinical features and pathophysiological mechanisms. *Laryngoscope* 105:809-813.

Iwanaga M, Yamamoto E, Yamauchi M, Fukomoto M, Uchino R, Sawada S (1984) Facial nerve neurinoma: two cases located in the horizontal portion. *Laryngoscope* 94:938-941.

Jannetta PJ (1977) Treatment of trigeminal neuralgia by suboccipital and transtentorial cranial operations. Clin Neurosurg 24:538-549.

Jannetta PJ (1979) Microsurgery of cranial nerve cross-compression. Clin Neurosurg 26:607-615.

Jannetta PJ (1983) Hemifacial spasm: Treatment by posterior fossa surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46:465-466.

Kanaya F, Ogden L, Breidenbach WC, Tsai TM, Scheker L (1991) Sensory and motor fiber differentiation with Karnovsky staining. J Hand Surg Am 16:851-858.

Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT (1990) Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Ann Neurol 27:89-95.

Kirsch J: Ohr - Hör- und Gleichgewichtsorgan. In: Bob A, Bob K (Hrsg): Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007, S. 1089.

Klüver H, Barrera E (1953) A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. J Neuropath Exp Neurol 12:400-403.

Kohnstamm O (1902) Vom Centrum der Speichelsekretion, dem Nervus intermedius und der gekreuzten Facialiswurzel. Verhandl Kongr Innere Med 20:361-373.

Kudo A, Suzuki M, Kubo N, Kuroda K, Ogawa A, Iwasaki Y (1996) Schwannoma arising from the intermediate nerve and manifesting as hemifacial spasm. J Neurosurg 84: 277-279.

Kullman GL, Dyck PJ, Cody DTR (1971) Anatomy of the mastoid portion of the facial nerve. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 93:29-33.

Lang F und Lang P: Basiswissen Physiologie. 2. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 430.

Lang J (1981) Neuroanatomie der Nn. opticus, trigeminus, facialis, glossopharyngeus, vagus, accessorius und hypoglossus. Arch Otorhinolaryngol 231:1-69 (Kongressbericht).

Lang J (1982) Über Bau, Länge und Gefäßbeziehungen der "zentralen" und "peripheren" Strecken der intrazisternalen Hirnnerven. Zentralbl Neurochir 43:217-258.

- Lang J (1985) Anatomy of the brainstem and the lower cranial nerves, vessels, and surrounding structures. *Am J Otol* 6(Suppl):1-19.
- Leclercq TA, Hill CL, Grisoli F (1980) Retromastoid microsurgical approach to vascular compression of the eighth cranial nerve. *Laryngoscope* 90:1101-1107.
- Lloyd DPC (1943) Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J Neurophysiol* 6:293-315.
- Lobko PI, Khil'kevich SI (1989). The intermediate nerve and its place in the system of cranial nerves. *Arkh Anat Gistol Embriol* 97:37-46.
- Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2006, S. 180-183, 188, 207.
- Manzano GM, Giuliano LM, Nóbrega JA (2008) A brief historical note on the classification of nerve fibres. *Arq Neuropsiquiatr* 66:117-119.
- Matsuo T, Koga H, Moriyama T, Inagawa M (1993) Facial schwannoma spreading into the middle cranial fossa and the cerebellopontine angle. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33:381-385.
- May M: Anatomy for the Clinician. In: May M, Schaitkin BM (ed): The facial nerve. Thieme, New York, 2000, p. 39, 45.
- Mazzoni A (1969) Internal auditory canal arterial relations at the porus acusticus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 78:797-814.
- McLaughlin MR, Janetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK (1999) Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 90:1-8.
- McLeod JG, Wray SH (1967) Conduction velocity and fibre diameter of the median and ulnar nerves of the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 30:240-247.
- Mills CK (1910) The sensory functions attributed to the seventh nerve. *J Nerv Ment Dis* 37:273-284;335-379.
- Møller A (1991) The cranial nerve vascular compression syndrome: II. A review of pathophysiology. *Acta Neurochir* 113:24-30.

Muhlbauer MS, Clark WC, Robertson JH, Gardner LG, Dohan FC Jr (1987) Malignant nerve sheath tumor of the facial nerve: case report and discussion. *Neurosurgery* 21:68-73.

Nageotte J (1906) The pars intermedia or nervus intermedius of Wrisberg and the bulbo-pontine gustatory nucleus in man. *Rev Neurol Psychiatr* 4:473-488.

Navas-Palacios JJ, de Augustin PP, Alvarez de los Heros F, Perez-Barrios A, Alvarez-Vicent JJ (1983) Ultrastructural diagnosis of facial nerve schwannoma using fine needle aspiration. *Acta Cytol* 27:441-445.

Nielsen VK, Jannetta PJ (1984) Pathophysiology of hemifacial spasm. III. Effects of facial nerve decompression. *Neurology* 34:891-897.

Obersteiner H, Redlich E (1894) Ueber Wesen und Pathogenese der tabischen Hinterstrangs-Degeneration. *Arb Neurol Inst Univ Wien* 1:158-172.

Oh CS, Chung IH, Lee KS, Tanaka S (2003) Morphological study on the rootlets comprising the root of the intermediate nerve. *Anat Sci Int* 78:111-113.

Olesen J, Third International Headache Classification Committee of the International Headache Society (2011) New plans for headache classification: ICHD-3. *Cephalalgia* 31:4-5.

Ohnishi A, Offord K, Dyck PJ (1974a) Studies to improve fixation of human nerves. Part 1. Effect of duration of glutaraldehyde fixation on peripheral nerve morphometry. *J Neurol Sci* 23:223-226.

Ohnishi A, O'Brien PC, Dyck PJ (1974b) Studies to improve fixation of human nerves. Part 2. Effect of time elapsed between death and glutaraldehyde fixation on relationship of axonal area to number of myelin lamellae. *J Neurol Sci* 23:387-390.

Ohnishi A, O'Brien PC, Dyck PJ (1976) Studies to improve fixation of human nerves. Part 3. Effect of osmolality of glutaraldehyde solutions on relationship of axonal area to number of myelin lamellae. *J Neurol Sci* 27:193-199.

Özer FD, Duransoy YK, Çamlar M (2009) Atypic geniculate neuralgia: atypic anatomic correlation of cranial nerve roots and AICA. *Acta Neurochir* 151:1003-1004.

Peker S, Kurtkaya O, Uzün I, Pamir MN (2006) Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. *Neurosurgery* 59:354-359.

- Penkert G (1986) Zur Intermedius-Neuralgie. HNO 34:389-393.
- Retzius G (1879) Undersökning öfver cerebrospinalgangliernas nerveller med särskild hänsyn till dessas utlöpare. Nord Med Ark 11:1-24.
- Rhoton AL Jr, Pulec JL, Hall GM, Boyd AS Jr (1968a) Absence of bone over the geniculate ganglion. J Neurosurg 28:48-53.
- Rhoton AL Jr, Kobayashi S, Hollinshead WH (1968b) Nervus intermedius. J Neurosurg 29:609-618.
- Rhoton AL (1974) Microsurgery of the internal acoustic meatus. Surg Neurol 2:311-318.
- Rhoton AL Jr (2000) The cerebellopontine angle and posterior fossa cranial nerves by the retrosigmoid approach. Neurosurgery 47:93-129.
- Romeis B: Färben der Schnitte. In: Böck P (Hrsg.): Romeis. Mikroskopische Technik. 17., neubearb. Aufl. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore, 1989a, S. 215, 248.
- Romeis B: Fixierung histologischer Präparate. In: Böck P (Hrsg.): Romeis. Mikroskopische Technik. 17., neubearb. Aufl. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore, 1989b, S.89
- Rupa V, Saunders RL, Weider DJ (1991) Geniculate neuralgia: the surgical management of primary otalgia. J Neurosurg 75:505-511.
- Sachs E (1968) The role of the nervus intermedius in facial neuralgia. Report of four cases with observations on the pathways for taste, lacrimation, and pain in the face. J Neurosurg 28:54-60.
- Saers SJ, Han KS, De Ru JA (2011) Microvascular decompression may be an effective treatment for nervus intermedius neuralgia. J Laryngol Otol 125:520-522.
- Sakas DE, Panourias IG, Stranjalis G, Stefanatou MP, Maratheftis N, Bontozoglou N (2007) Paroxysmal otalgia due to compression of the intermediate nerve: a distinct syndrome of neurovascular conflict confirmed by neuroimaging. J Neurosurg 107:1228-1230.
- Sapolini G (1881) Studi anatomici sul nervo di Wrisberg e su la corda del timpano o tredicesimo nervo craniale. Annal Univ Med Chir 255:3-25.

Scheller C, Rachinger J, Prell J, Kornhuber M, Strauss C (2008) Schwannoma of the intermediate nerve. *J Neurosurg* 109:144-148.

Shaw JP (1992) A history of the enumeration of the cranial nerves by European and British anatomists from the time of Galen to 1895, with comments on nomenclature. *Clin Anat* 5:466-484.

Sherman JD, Dagnew E, Pensak ML, van Loveren HR, Tew JM Jr (2002) Facial nerve neuromas: report of 10 cases and review of the literature. *Neurosurgery* 50:450-456.

Shimozawa A (1968) Myelinated nerve fibers in the facial nerve of the crab-eating monkey. *Acta Anat Nipponica* 43:73-88.

Shimozawa A (1971) Quantitative studies of the greater petrosal nerve of the mouse with the electron microscope. *Anat Rec* 170:303-308.

Shimozawa A (1975) Quantitative studies on the intermediate nerve of the mouse with the electron microscope. *Acta Anat* 91:181-188.

Skoglund S, Romero C (1965) Postnatal growth of spinal nerves and roots. A morphological study in the cat with physiological correlations. *Acta Physiol Scand Suppl* 260:1-50.

Soemmerring ST (1792) De basi encephali et originibus nervorum cranio egredientium libri quinque. In: Ludwig CF (ed) *Scriptores neurologici minores selecti sive opera minora ad anatomiam physiologiam et pathologiam nervorum spectantia*, vol 2, Junius, Leipzig, pp 1-112.

Strauss C (2002) The facial nerve in medial acoustic neuromas. *J Neurosurg* 97:1083-1090.

Strauss C, Prell J, Rampp S, Romstöck J (2006) Split facial nerve course in vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 105:698-705.

Stripf T, Braun K, Gouveris H, Stripf EA, Mann WJ, Amedee RG (2007) Influence of different approaches to the cerebellopontine angle on the function of the intermediate nerve. *J Neurosurg* 107:927-931.

Sunderland S (1945) The arterial relations of the internal auditory meatus. *Brain* 68:23-27.

Sweeney CJ, Gilden DH (2001) Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:149-154.

Symon L, Cheesman AD, Kawauchi M, Bordi L (1993) Neuromas of the facial nerve: a report of 12 cases. *Br J Neurosurg* 7:13-22.

Tarlov IM (1937) Structure of the nerve root. II. Differentiation of sensory from motor roots; observations on identification of the function in roots of mixed cranial nerves. *Arch Neurol Psych* 37:1338-1355.

Tew JM Jr, Yeh HS, Miller GW, Shahbadian S (1983) Intratemporal schwannoma of the facial nerve. *Neurosurgery* 13:186-188.

Thomsen J, Borum P, Tos M, Zilstorff K (1981) Nervus intermedius in acoustic neuromas. A critical evaluation of intermedius nerve testing, with special reference to the nasolacrimal reflex. *Am J Otol* 3: 21-27.

Tomii M, Onoue H, Yasue M, Tokudome S, Abe T (2003) Microscopic measurement of the facial nerve root exit zone from central glial myelin to peripheral Schwann cell myelin. *J Neurosurg* 99:121-124.

Tschabitscher M, Höcker K (1991) Der Nervus intermedius an seiner Ein- bzw. Austrittsstelle am Hirnstamm. *Neurochirurgia* 34:73-75.

Tubbs RS, Menendez J, Loukas M, Shoja MM, Shokouhi G, Salter EG, Cohen-Gadol A (2009) The petrosal nerves: anatomy, pathology, and surgical considerations. *Clin Anat* 22: 537-544.

Van Buskirk C (1945) The seventh nerve complex. *J Comp Neurol* 82:303-333.

Wagner G, Klinge H, Sachse MM (2012) Ramsay-Hunt-Syndrom. Ramsay Hunt syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:238-244.

Waxman SG (1980) Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibres. *Muscle Nerve* 3:141-150.

Weigner K (1905) Über den Verlauf des Nervus intermedius. *Anat Hefte* 29:97-163.

Whitwam JG (1976) Classification of peripheral nerve fibres. *Anaesthesia* 31:494-503.

Yentür EA, Yegül I (2000) Nervus intermedius neuralgia: An uncommon pain syndrome with an uncommon etiology. *J Pain Symptom Manage* 19:407-408.

Ylikoski J, Savolainen S, Bagger-Sjöbäck D (1982) The human facial nerve; quantitative features. *Acta Otolaryngol* 386:258-261.

Yokoo H, Nobusawa S, Takebayashi H, Ikenaka K, Isoda K, Kamiya M, Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y (2004) Anti-human Olig2 antibody as a useful immunohistochemical marker of normal oligodendrocytes and gliomas. *Am J Pathol* 164:1717-1725.

Younes WM, Capelle HH, Krauss JK (2010) Microvascular decompression of the anterior inferior cerebellar artery for intermediate nerve neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 88:193-195.

Young RF (1992) Genuate neuralgia. *J Neurosurg* 76:888.

Zainine R, Sellami M, Charfeddine A, Beltaief N, Sahtout S, Besbes G (2012) Ramsay Hunt syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 129:22-25.

8 Thesen

1. Die Anzahl und Ursprünge der den N. intermedius bildenden Bündel weisen eine höhere Variabilität auf, als bisher bekannt war.
2. Daher wurde eine Klassifikation der verschiedenen Ursprungsvarianten entwickelt, um die bisher nicht eindeutig beschriebene Anatomie des Nervs detailliert zu charakterisieren und damit die Chirurgie des Kleinhirnbrückenwinkels in Zukunft sicherer werden zu lassen.
3. Die Stelle des Zusammenschlusses des N. intermedius mit dem N. facialis befindet sich in der Regel innerhalb des Meatus acusticus internus.
4. In rund 60 % der Fälle verläuft eine Vene mit variablem Durchmesser zwischen den Austrittsstellen der Nn. facialis et vestibulocochlearis am Hirnstamm, mit engem räumlichen Kontakt zu den austretenden N. intermedius-Bündeln.
5. Das zentrale Myelinsegment, in dem die Markscheiden von Oligodendrocyten gebildet werden, erstreckt sich fingerförmig in das periphere Myelinsegment, wo Schwannzellen diese Aufgabe übernehmen.
6. Mithilfe eines Antikörpers konnte die exakte Lokalisation dieses als Obersteiner-Redlich-Zone bezeichneten Übergangsbereichs im N. intermedius bestimmt werden.
7. Der N. intermedius beim Menschen hat durchschnittlich 3420,6 Fasern, davon sind 86,45 % myelinisiert und 13,55 % unmyelinisiert.
8. Nachdem sich der N. intermedius intrameatal dem N. facialis angeschlossen hat, findet zudem eine mikroskopisch sichtbare, partielle Vermischung der Fasern beider Nerven statt.
9. Im N. intermedius sind Fasern vorhanden, die den morphologischen und morphometrischen Charakteristika motorischer Nervenfasern entsprechen, was in Verbindung mit elektrophysiologischen Hinweisen die Existenz einer bisher unbekanntem, motorischen Funktion nahelegt.
10. Aufgrund der separaten Embryogenese, der bisher in diesem Ausmaß nicht bekannten Variabilität und der neu beschriebenen Eigenschaft sollte der N. intermedius als eigenständiger Nerv betrachtet werden.

Lebenslauf

Daten zur Person

Name	Julius Fleischhammer
Adresse	Johann-Andreas-Segner-Str. 1, 06108 Halle (Saale), Bundesrepublik Deutschland
Geburtsdatum	04.12.1986
Geburtsort	Halle (Saale), Bundesrepublik Deutschland
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig
Fremdsprachen	Englisch, Französisch, Latein

Schulbildung

1993-1997	Grundschule „Albrecht Dürer“, Halle (Saale)
1997-1999	Förderstufe der gleichnamigen Realschule
1999-2006	Giebichenstein-Gymnasium „Thomas Müntzer“, Halle (Saale)
2006	Abitur, Note: 1,4

Zivildienst

09/2006-02/2007	Leitstelle Zentral-OP, Universitätsklinikum Halle (Saale)
03/2007-05/2007	Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Studium

seit 10/2007	Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2009	Physikum (Erstes Staatsexamen), Note: sehr gut (1,5)
07/2011	Zertifikat „Medical English“
Herbst 2013	Zweites Staatsexamen

Famulaturen

03/2010	Klinik für Chirurgie, Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg/Querfurt
08/2010	Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
02/2011 und 09/2011	Orthopädische Praxisklinik Wuthe/Decker/Thoma, Halle (Saale)
08/2011	Department of Internal Medicine, Department of Orthopaedics, Katutura State Hospital, Windhoek, Namibia
09/10/2011	Klinik für Orthopädie, Universtätsklinikum Halle (Saale)
03/2012	Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Praktisches Jahr

08/2012-12/2012	Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Inselspital Bern, Schweiz
12/2012-03/2013	Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Diakoniekrankenhaus Halle (Saale)
03/2013-07/2013	Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Promotion

„Makroanatomische und histologisch-ultrastrukturelle Untersuchungen des Nervus intermedius - Implikationen für mikrochirurgische Eingriffe im Kleinhirnbrückenwinkel“

Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Betreuer: Privatdozent Dr. Alex Alfieri

Förderung Wilhelm-Roux-Programm zur Nachwuchs- und Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Stipendium seit 09/2012 Stipendiat der Manfred-Lautenschläger-Stiftung im Bereich „Science Excellence“ für besondere wissenschaftliche Leistungen im Rahmen der Promotion

Tätigkeiten an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

SS 2009	Studentischer Hilfsassistent im Gehirnpräparationskurs, Institut für Anatomie
WS 2009/2010	Studentischer Hilfsassistent im makroanatomischen Präparierkurs, Institut für Anatomie
SS 2010	Studentischer Hilfsassistent im mikroanatomisch-histologischen Kurs, Institut für Anatomie
WS 2010/2011	Hauptverantwortlicher Tischdozent im makroanatomischen Präparierkurs, Institut für Anatomie
03/2012-03/2013	Studentischer Hilfsassistent, Klinik für Neurochirurgie

Auslandsaufenthalte

2011	Department of Internal Medicine, Department of Orthopaedics Katutura State Hospital, Windhoek, Namibia
2012	Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Inselspital Bern, Schweiz

Interessen

Klavier spielen
Klassische Gesangsausbildung am Konservatorium Halle (Saale)
Rennrad fahren
Windsurfen

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Alfieri für die Überlassung des faszinierenden Themas, für all die kreativen Anregungen und die ausgesprochen angenehme Zusammenarbeit.

Herrn Professor Strauss verdanke ich, die Promotion in der Universitätsklinik für Neurochirurgie durchführen zu dürfen. Nicht zuletzt er hat in mir die große Begeisterung für das Fach Neurochirurgie, insbesondere für die Anatomie und Chirurgie des Kleinhirnbrückenwinkels erweckt.

Herrn Professor Peschke bin ich zu großem Dank verpflichtet. Er ermöglichte und begleitete die experimentellen Arbeiten im Institut für Anatomie und war mit seinen wertvollen Ratschlägen, weit über wissenschaftliche Fragestellungen hinaus, maßgeblich am Gelingen dieses Projekts beteiligt.

Frau Dr. Litvak unterstützte mich bei der Durchführung der Laborarbeiten und bei der Elektronenmikroskopie. Dabei danke ich ihr für die Geduld, die Zeit und die Mühe, die sie für mich und diese Arbeit aufgebracht hat.

Herrn Heine danke ich für die Bereitstellung der technischen Ausrüstung und für die Möglichkeit, den Präparationskeller des anatomischen Instituts jederzeit für meine Arbeiten nutzen zu dürfen.

Meiner Familie und meiner Freundin Anne danke ich besonders für ihr Verständnis, ihre Geduld und die Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.