

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-007-053.1

КАВЕРНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.М. Муха¹, В.Г. Дашьян², В.В. Крылов^{1,2}¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова*В обзоре литературы представлены современные взгляды исследователей на этиологию, эпидемиологию, клиническое течение, диагностику и выбор метода лечения кавернозных мальформаций головного мозга.*

Ключевые слова: кавернома, кавернозная мальформация головного мозга.

CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS

A.M. Mukha, V.G. Dash'yan, V.V. Krylov

The article presents the modern attitude of investigators on etiology, epidemiology, course, diagnosis and treatment opportunities of cerebral cavernous malformations.

Key words: cavernoma, cavernous malformation of brain.

Кавернозные мальформации (КМ) занимают особое место среди сосудистой патологии центральной нервной системы (ЦНС) и на настоящий момент являются наименее изученными патологическими образованиями головного мозга.

КМ представляют собой систему сообщающихся сосудистых полостей различной величины, наполненных кровью и разделенных соединительнотканными перегородками. Стенки КМ выстланы эндотелием и имеют самостоятельный каркас, мышечные и эластические волокна в ней отсутствуют [28]. КМ часто окружена гемосидерином и участками глиоза [22]. Ткань мозга в структуре КМ отсутствует, что отличает данную патологию от многих других патологических образований ЦНС. Внутри КМ выявляют кисты, отдельные участки тромбоза, склероза, кальцификации, что обуславливает особенности гемодинамики в КМ и может приводить к нарушениям мозгового кровообращения различного типа [5].

Первое описание наблюдения КМ головного мозга было сделано в 1854 г. [40]. Первая работа по потенциально наследственному характеру заболе-

вания (наследственный ангиоматоз) была опубликована в 1928 г. [37].

КМ головного мозга составляют около 5—10% всей сосудистой патологии головного мозга. Частота встречаемости в популяции, по данным аутопсий и больших рандомизированных МРТ-исследований, составляет около 0,4–0,8% [1, 45].

КМ могут располагаться в различных отделах головного мозга. Локализация в полушариях большого мозга составляет 75% от всех наблюдений. По данным G. Bernotas и соавт., локализация в лобных отделах наблюдается в 25—39% случаев, в области височной и теменной долей в 15% соответственно [13]. Наиболее часто наблюдается кортикальное или субкортикальное расположение КМ, реже — в базальных ганглиях, гипоталамусе или желудочках мозга [3]. По данным ряда авторов, в 9—35% случаев КМ обнаруживают в стволе головного мозга [24, 26, 44]. Внутрижелудочковые КМ встречаются с частотой от 2,5 до 14% от всех КМ головного мозга [18].

КМ ЦНС преимущественно обнаруживают в виде одиночных образований. Множественные КМ головного мозга встречаются от 3 до 50% случаев [7, 24, 45, 48].

Этиология, патоморфология

Длительное время считалось, что образованию КМ способствуют врожденные нарушения развития, однако было обнаружено формирование КМ после облучения [55]. В частности, A. Ramirez-Zatoga и соавт. описали наблюдение образования КМ у женщины после облучения по поводу астрцитомы [49].

В начале 20-х годов прошлого столетия впервые были описаны семейные формы КМ головного моз-

Сведения об авторах:

Муха Александр Михайлович — нейрохирург отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129010 Москва, Б. Сухаревская пл., 3, e-mail: s_mukha@hotmail.com

Дашьян Владимир Григорьевич — д-р мед.наук, проф. кафедры нейрохирургии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова,

Крылов Владимир Викторович — д-р мед.наук, проф., академик РАМН, рук. отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, зав.кафедрой нейрохирургии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

га с аутосомно-доминантным типом наследования, и в 1994 г. эти данные получили подтверждение путем генетического анализа [37]. Частота наследственных форм среди пациентов с КМ головного мозга составляет 6—50% [54].

В результате проведенных исследований обнаружено, что КМ имеют спорадический или семейный тип наследования. Наследственные формы передаются как аутосомно-доминантный признак и, как полагают, реализуются посредством модели «two-hit», как при ретинобластоме у гетерозигот, которые получают один нормальный и один патологический аллель, а затем приобретают мутации в нормальных аллелях в течение жизни, что обнаруживается в фенотипе пациентов [23].

В ходе исследования пациентов с семейным типом наследования были найдены три гена, мутации в которых вызывают образование КМ в ЦНС: *CCM1* (40—50%), *CCM2* (10—20%) и *CCM3* (40%) [33].

CCM1 располагается на длинном плече 7q хромосомы и кодирует белок, названный KRIT1, с неизвестной функцией. Семейные формы КМ наиболее часто встречаются в испанской популяции и часто обусловлены единой мутацией в гене *CCM1*. *CCM2* также располагается на длинном плече 7q хромосомы и кодирует белок MCD4607, известный как малкаверин, функция которого неизвестна [23]. Недавно было обнаружено, что KRIT1 взаимодействует с белком 1а, являющимся интегрином цитоплазматического ретикулула, и с самим малкаверином [62]. *CCM3* находится на длинном плече 3q хромосомы и кодирует белок программируемой клеточной смерти-10, который, как известно, участвует в процессе апоптоза.

КМ являются динамически изменяющимися образованиями, увеличивающимися или уменьшающимися в размерах, значительно реже остаются стабильными [60]. В качестве гипотезы о механизме роста КМ выдвинуты идеи о повторяющихся микрокровоизлияниях и/или реканализации внутрипросветного тромба. Повторные кровоизлияния и тромбозы, также как и формирование кист, способствуют росту КМ, иногда до 10 см, после чего в результате сдавления окружающей паренхимы мозга появляются признаки очагового неврологического дефицита [56].

Клиническая картина

Первые симптомы заболевания чаще возникают в возрасте 30—50 лет, но могут манифестировать в любое время — от рождения до пожилого возраста [35]. От 69 до 88% наблюдений всех КМ головного мозга хотя бы однажды проявляются неврологической симптоматикой [24].

Характерными проявлением супратенториальных КМ являются судорожные припадки [4], встречающиеся у 41—80% всех пациентов с КМ [36]. Чаще судорожные припадки возникают у пациентов с КМ в височной и (реже) лобной долях [50]. Статистически значимой зависимости между размерами КМ и клинической картиной не было вы-

явлено [13].

Распространенными проявлениями КМ головного мозга является очаговый неврологический дефицит и общемозговая симптоматика в виде головной боли, возникающие вследствие кровоизлияния [60]. Особенностью проявлений КМ ствола является отсутствие судорожных припадков и частое развитие очагового неврологического дефицита, преобладают нарушения двигательной и чувствительной иннервации [16]. Глазодвигательные нарушения преимущественно возникают при расположении образований в среднем мозге, а атаксия — при расположении КМ в продолговатом мозге [32]. Головокружение и тошнота были отмечены при локализации КМ в области соединения моста с продолговатым мозгом. Еще одной частой жалобой пациентов является головная боль, однако при отсутствии гидроцефалии сложно определить ее истинную природу [9]. При внутрижелудочковых КМ в 92% случаев основным проявлением заболевания является головная боль, сопровождающая тошнотой и рвотой.

Часто КМ, располагающиеся в области ствола, протекают асимптомно и являются случайной находкой при проведении обследования по поводу черепно-мозговой травмы или у пациентов с подозрением на онкологическое заболевание головного мозга [11].

Частота первичных кровоизлияний составляет для супратенториальных КМ 0,5% в течение года [6]. Для субтенториальных КМ частота первичных кровоизлияний составляет 0,6% в течение года и 4,5% после уже перенесенного кровоизлияния [2, 36]. Для семейных форм риск развития кровоизлияния выше и составляет в среднем 4,3—6,5% в год [10].

В результате проведенного ретроспективного исследования (102 КМ у 87 пациентов) не было выявлено зависимости между развитием кровоизлияния и расположением КМ: субтенториальном или супратенториальном [13]. Ежегодный риск развития кровоизлияния для КМ ствола составляет 3,8—6% и возрастает до 30—60% в год после уже перенесенного кровоизлияния, что показано в исследовании, включающем 137 пациентов [15].

Ввиду низкой скорости кровотока внутри КМ развитие летальных исходов при кровоизлияниях редки. Наиболее высокая летальность при кровоизлиянии характерна для КМ ствола головного мозга и может достигать 20% [26]. Только у трети пациентов с остро развившейся клинической картиной кровоизлияния неврологический дефицит полностью регрессирует, а у $\frac{2}{3}$ пациентов в течение жизни не наблюдается существенного улучшения [24].

Диагностика

По данным ряда исследователей, КМ примерно в 3% случаев являются случайной находкой и в 4—23% случаев их впервые диагностируют после кровоизлияний [45, 48]. Продукты деградации гемоглобина, такие как метгемоглобин, гемосидерин

и ферритин, могут быть обнаружены в месте локализации КМ, что позволяет выявить их методом МРТ [22]. Высокопольная МРТ является методом выбора для диагностики КМ, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью. КМ не могут быть обнаружены ангиографически, поскольку, как уже было сказано, характерной особенностью является низкая скорость кровотока в них, и контрастное вещество не попадает в патологическое сосудистое образование за короткий период прохождения его по сосудам головного мозга [12].

Внедрение МРТ не только улучшило выявляемость данной патологии, но и позволило выработать эффективные хирургические доступы, позволяющие с наименьшей травмой для мозга полностью резецировать патологическое образование [20, 43].

Чувствительность компьютерной томографии (КТ) в диагностике КМ головного мозга составляет 36—74%. При проведении неконтрастной КТ КМ визуализируются как гиперденсивные очаги с кальцификатами. Такие же признаки могут быть выявлены при внутривенном введении йодсодержащих контрастных препаратов [38].

Лечение

Некоторые авторы полагают, что только динамическое наблюдение за больными в течение 3 лет позволяет определить ведущий клинический синдром и показания к хирургическому вмешательству в комплексе проводимого лечения [42]. S.F. Kazim и соавт. подчеркивают, что пациенты с асимптомными КМ любой локализации должны находиться под динамическим наблюдением и ежегодно выполнять МРТ головного мозга [34]. Относительно доброкачественная природа образований позволяет отказаться от хирургического лечения при условии отсутствия быстрого роста или ярко выраженных неврологических проявлений [21].

Хирургическое лечение

Структура КМ, низкая скорость кровотока в них позволяют без технических трудностей выполнять их полную резекцию [57]. Учитывая доброкачественную природу образования, целью хирургического лечения является снижение риска развития кровоизлияния и эпилептических припадков.

Во время хирургического вмешательства необходима четкая дифференциальная диагностика между КМ и ассоциированными венозными ангиомами, которые являются физиологически необходимыми дренажными системами, и удаление которых в послеоперационном периоде может привести к инфаркту мозга [17]. Точную дифференциальную диагностику в таких случаях позволяет провести проведение МРТ и МР-ангиографии.

Успешное удаление КМ головного мозга возможно без использования операционного микроскопа и микрохирургической техники. Стереотаксическая навигация позволяет уменьшить травматичность хирургического доступа при удалении КМ ЦНС. При расположении КМ в функци-

онально значимых зонах головного мозга тактика хирурга может заключаться в наблюдении за пациентом или принятии решения об удалении КМ с учетом вероятного риска послеоперационных осложнений для каждого конкретного пациента [8, 50]. Адекватный выбор хирургического доступа позволяет с минимальной травмой окружающих тканей удалить КМ [30].

Глубоко расположенные КМ требуют более тщательного планирования хирургического вмешательства [29]. Применение стереотаксической навигационной системы при микрохирургических резекциях КМ показало высокую эффективность, отсутствие жизнеугрожающих осложнений и ухудшения неврологической симптоматики [61].

Интраоперационный МРТ-контроль позволяет оценить радикальность резекции КМ и сохранить минимальную инвазивность, что также значительно сокращает число послеоперационных осложнений. Так, в исследовании J. Gralla и соавт. у 84% пациентов с наличием судорожного синдрома в анамнезе в послеоперационном периоде его не наблюдалось, а также отсутствовали послеоперационные осложнения [31]. Согласно данным исследования Y. Mao и соавт., в которое были включены 44 оперированных пациента с применением нейронавигационной системы (SSN), послеоперационные осложнения в виде незначительного нарастания неврологического дефицита были отмечены в 6,8% наблюдений [41]. Интеграция функциональных форм визуализации, в частности, магнитоэнцефалографии (МЭГ), функциональной МРТ и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в систему нейронавигации позволяет проводить хирургические вмешательства при локализации КМ в функционально значимых областях головного мозга с минимальным повреждением данных зон [27].

Следует особо указать, что удаление окружающего образование участка глиоза (эпилептогенной паренхиматозной ткани) сопровождается более высокой частотой осложнений, особенно при расположении КМ в функционально значимых зонах головного мозга [53]. При лечении внутрижелудочковых КМ головного мозга с использованием нейронавигационной системы следует учитывать, что при вскрытии желудочковой системы ввиду истечения цереброспинальной жидкости и изменения расположения анатомических ориентиров ее точность существенно снижается [18].

Послеоперационные результаты хуже при расположении КМ в области ствола головного мозга. E.A. Monaco и соавт. (2010) было показано, что микрохирургическая резекция КМ является методом выбора, однако при локализации их в области ствола головного мозга риск проведения открытого хирургического вмешательства значительно возрастает [44]. По данным M. Garrett и соавт. (2009), после проведения вмешательств у 86 пациентов, в 88% случаев в послеоперационном периоде неврологический статус улучшился, в 3,5% случаев операции закончились летальным исходом. У 58%

пациентов авторы наблюдали появление новой неврологической симптоматики, которая регрессировала в последующем у 88% больных [28]. В одном из последних систематических обзоров, в котором был проведен анализ хирургического лечения 745 пациентов с КМ ствола головного мозга, было показано, что у пациентов с вентральной и вентролатеральной локализацией КМ в среднем мозге часто не удается их полностью резецировать, что повышает риск повторных кровоизлияний и ухудшает прогноз течения заболевания [30].

Стереотаксическая радиохирургия

Одним из методов лечения КМ головного мозга является радиохирургическое вмешательство. Роль радиохирургии в лечении КМ головного мозга остается спорной ввиду развития большого количества осложнений, среди которых отмечают локальный отек головного мозга, повышение частоты судорожных припадков и увеличение частоты повторных кровоизлияний [52]. Чем выше доза полученного облучения, тем выше риск развития осложнений в послеоперационном периоде [47]. По данным ретроспективного исследования, в котором оценивали результаты лечения 118 пациентов (у 79 КМ располагались в области ствола мозга и у 39 в области базальных ганглиев), было выявлено, что стереотаксическая радиохирургия являлась безопасным методом лечения пациентов с повторными кровоизлияниями [46]. Преимуществ стереотаксической радиохирургии перед открытым хирургическим вмешательством у пациентов с однократными кровоизлияниями выявлено не было [51]. С увеличением количества кровоизлияний значительно повышался не только риск последующих рецидивов, но и риск летальных исходов вне зависимости от метода лечения [59].

В ходе исследования, проведенного L.D. Lunsford и соавт. (2010), в которое были включены 103 пациента, было показано, что использование гамма-ножа (с дозой облучения 16 Гр) при вмешательствах по поводу КМ, локализующихся в участках мозга с повышенным риском осложнений при выполнении открытых хирургических вмешательств, сокращает частоту повторных кровоизлияний в будущем ($p < 0,0001$) [39]. В ходе ретроспективного исследования E.A. Monaco и соавт. (2010) были проанализированы результаты лечения 68 пациентов с одиночными КМ ствола мозга, с повторно развившимися кровоизлияниями, лечение которых осуществляли радиохирургическим методом. При наблюдении сроком до 12,4 года (в среднем 5,2 года) отмечали сокращение рецидивов кровоизлияния с 32,4 до 8,2% [44]. Схожие данные были получены в ретроспективном исследовании G. Nagy и соавт. (2010) [46].

Так, при применении радиохирургии у 68 пациентов частота летальных исходов составила 0—8,3%, а частота осложнений в виде развития повторного кровоизлияния и нарастания в связи с этим неврологического дефицита колебалась от

2,5 до 59% [44]. Согласно данным исследования M. Pham и соавт. (2009), на примере 291 пациента с КМ ствола мозга частота осложнений после применения радиохирургических методов лечения составляет 8—18%. Несмотря на вышеописанные положительные результаты использования радиохирургии, нельзя забывать о том, что КМ, несмотря на облучение, остается в мозге, и до полной облитерации несет в себе опасность рецидива кровоизлияния [47].

Сравнительный анализ различных методов лечения КМ

Хирургическое лечение КМ улучшает качество жизни пациентов, так как после него у большинства больных отмечают прекращение судорожных припадков, регресс неврологического дефицита и снижение риска кровоизлияний в будущем [58]. Для предотвращения развития повторных кровоизлияний, частота которых может достигать 43%, необходимо полное удаление КМ [19]. Было показано, что эффективность микрохирургического лечения КМ головного мозга значительно выше по сравнению с радиохирургическими методиками [14].

У большинства пациентов с КМ головного мозга, сопровождающимся судорожным синдромом, последний после микрохирургического удаления патологического образования чаще всего полностью регрессирует [13, 53]. Выявлено, что факторами риска сохранения эписиндрома в послеоперационном периоде являются размеры КМ более 1,5 см и множественный характер образований [25].

Микрохирургическая резекция КМ ствола головного мозга несет в себе высокий риск развития осложнений в виде возможного возникновения или нарастания дисфункции черепных нервов, и высокие показатели летальности. По данным P.J. Porter и соавт. (1997), летальность составляет 12%, а частота развития осложнений достигает 23% [48]. При консервативном лечении летальность не превышает 20% (по результатам исследования 139 пациентов) [26].

Частота осложнений после микрохирургического удаления КМ ствола головного мозга составляет от 12 до 21%, в зависимости от выбора хирургического доступа, сроков выполнения хирургического вмешательства с момента произошедшего кровоизлияния [8, 13]. Кроме того, на частоту осложнений влияет опыт хирурга [14].

Как уже было сказано выше, роль радиохирургии в настоящее время в лечении КМ остается достаточно спорной ввиду развития значительно большего количества осложнений по сравнению с открытым хирургическим вмешательством и, что немаловажно, после лучевого метода лечения КМ в течение определенного времени сохраняется в паренхиме головного мозга и по-прежнему может быть источником очередного жизнеугрожающего кровоизлияния [52].

Таким образом, становится очевидным, что КМ ЦНС являются распространенным заболеванием.

В последнее время отмечается значительный рост выявляемости КМ до развития клинической картины заболевания, что обуславливает необходимость своевременного принятия решения о выборе тактики лечения каждого конкретного пациента. Существующие в настоящее время подходы к лечению КМ являются спорными, что делает актуальной проблему выбора метода лечения, особенно при локализации КМ в глубинных и функционально значимых участках головного мозга. В настоящее время большинство нейрохирургов отдают предпочтение микрохирургической резекции КМ и в меньшей степени – радиохирургии, особенно при КМ полушарий мозга и мозжечка. Морфологическая картина КМ позволяет утверждать, что они склонны к кровоизлиянию различной степени выраженности, что требует принятия более активной хирургической тактики. Современные средства нейронавигации и микрохирургии позволяют производить малотравматичные и достаточно радикальные хирургические вмешательства по удалению КМ. Дальнейший анализ послеоперационных результатов у пациентов даже с минимальными клиническими проявлениями заболевания, возможно, позволит рекомендовать активную хирургическую тактику не только для устранения судорожного синдрома, но и для профилактики любых геморрагических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов И.И., Свистов Д.В. Хирургическое лечение кавернозной ангиомы краниовертебрального перехода. *Нейрохирургия*. 2011; 2: 71.
- Муха А.М., Крылов В.В., Винокуров А.Г., Дмитриев А.Ю. Хирургическое лечение гематом ствола головного мозга. В кн.: Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения». Санкт-Петербург 24—27 апреля 2012 г.: Сборник тезисов. СПб.; 2012: 213—4.
- Муха А.М., Крылов В.В., Дашьян В.Г., Винокуров А.Г., Дмитриев А.Ю. Хирургическое лечение кавернозных ангиом головного мозга с применением безрамной стереотаксической нейронавигационной системы. В кн.: Сборник тезисов XI Московской ассамблеи “Здоровье Столицы”, Москва 13—14 декабря 2012 г. М.; 2012: 140—1.
- Окишев Д.Н., Белоусова Д.М., Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Сазонова О.Б., Шехтман О.Д. Хирургическое лечение больных с каверномами полушарий большого мозга, проявляющимися эпилептическим синдромом. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012; 4: 3—11.
- Орлов К.Ю. Кавернозные мальформации головного мозга: Дисс.; 2003.
- Панунцев В.С., Орлов К.Ю. Диагностика внутричерепных кавернозных мальформаций, проявляющихся эпизиндромом. Журнал теоретической и клинической медицины. 2000; 3: 233—4.
- Цимейко О.А., Гончаров А.И., Орлов М.Ю., Скорохода И.И., Черненко О.Г. Особенности диагностики и лечения кавернозных мальформаций головного мозга. Украинский нейрохирургический журнал. 2006; 2: 49—57.
- Abla A.A., Turner J.D., Mitha A.P., Lekovic G., Spetzler R.F. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(3): E8.
- Afridi S., Goadsby P.J. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74(5): 680—2.
- Al-Shahi Salman R., Berg M.J., Morrison L., Awad I.A. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. *Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Stroke*. 2008; 39(12): 3222—30.
- Asaad W.F., Walcott B.P., Nahed B.V., Ogilvy C.S. Operative management of brainstem cavernous malformations. *Neurosurg. Focus*. 2010; 29(3): E10.
- Batay F., Bademci G., Deda H. Critically located cavernous malformations. *Minimally Invasive Neurosurg*. 2007; 50(2): 71—6.
- Bernotas G., Rastenyte D., Deltuva V., Matukevicius A., Jaskelvicene V., Tamasauskas A. Cavernous angiomas: an uncontrolled clinical study of 87 surgically treated patients. *Medicina*. 2009; 45(1): 21—8.
- Bertalanffy H., Benes L., Miyazawa T., Alberti O., Siegel A.M., Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg. Rev*. 2002; 25(1—2): 1—53; discuss.: 54—5.
- Bozinov O., Hatano T., Sarnthein J., Burkhardt J.K., Bertalanffy H. Current clinical management of brainstem cavernomas. *Swiss. Med. Weekly*. 2010; 140: w13120.
- Bruneau M., Bijlenga P., Reverdin A., Rilliet B., Regli L., Villemure J.G., Porchet F., de Tribolet N. Early surgery for brainstem cavernomas. *Acta neurochir*. 2006; 148(4): 405—14.
- Buhl R., Hempelmann R.G., Stark A.M., Mehdorn H.M. Therapeutic considerations in patients with intracranial venous angiomas. *Eur. J. Neurol*. 2002; 9(2): 165—9.
- Carrasco R., Pedrosa M., Pascual J.M., Navas M., Liberal R., Sola R.G. Cavernous angiomas of the lateral ventricles. *Acta Neurochir*. 2009; 151(2): 149—54.
- Cenzato M., Stefani R., Ambrosi C., Giovanelli M. Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management. *Acta Neurochir*. 2008; 150(9): 879—86; discuss.: 887.
- Chanda A., Nanda A. Multiple cavernomas of brain presenting with simultaneous hemorrhage in two lesions: a case report. *Surgical Neurol*. 2002; 57(5): 340—4; discuss.: 334—5.
- Chang E.F., Gabriel R.A., Potts M.B., Berger M.S., Lawton M.T. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *Clinical article. J. Neurosurg*. 2011; 114(3): 814—27.
- Clatterbuck R.E., Eberhart C.G., Crain B.J., Rigamonti D. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001; 71(2): 188—92.
- Dashti S.R., Hoffer A., Hu Y.C., Selman W.R. Molecular genetics of familial cerebral cavernous malformations. *Neurosurg. Focus*. 2006; 21(1): e2.
- El-Koussy M., Stepper F., Spreng A., Lukes A., Gralla J., Brekenfeld C., Sturzenegger M., Schroth G. Incidence, clinical presentation and imaging findings of cavernous malformations of the CNS. A twenty-year experience. *Swiss. Med. Weekly*. 2011; 141: w13172.
- Englot D.J., Han S.J., Lawton M.T., Chang E.F. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J. Neurosurg*. 2011; 115(6): 1169—74.
- Fritschi J.A., Reulen H.J., Spetzler R.F., Zabramski J.M. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir*. 1994; 130(1—4): 35—46.
- Ganslandt O., Behari S., Gralla J., Fahlbusch R., Nimsky C. Neuronavigation: concept, techniques and applications. *Neurol. India*. 2002; 50(3): 244—55.
- Garrett M., Spetzler R.F. Surgical treatment of brainstem cavernous malformations. *Surg. Neurol*. 2009; 72 (Suppl. 2): S3—9; discuss.: S9—10.
- Gil-Nagel A., Dubovsky J., Wilcox K.J., Stewart J.M., Anderson V.E., Leppik I.E. et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15-cM interval on chromosome 7q. *Ann. Neurol*. 1996; 39(6): 807—10.
- Giliberto G., Lanzino D.J., Diehn F.E., Factor D., Flemming

- K.D., Lanzino G.* Brainstem cavernous malformations: anatomical, clinical, and surgical considerations. *Neurosurg. Focus.* 2010; 29(3): E9.
31. *Gralla J., Nimsky C., Buchfelder M., Fahlbusch R., Ganslandt O.* Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: indications, accuracy and results. *Zbl. Neurochir.* 2003; 64(4): 166—70.
 32. *Granziera C., Schmahmann J.D., Hadjikhani N., Meyer H., Meuli R., Wedeen V., Krueger G.* Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo. *PLoS One.* 2009; 4(4): e5101.
 33. *Haque R., Kellner C.P., Solomon R.A.* Cavernous malformations of the brainstem. *Clin. Neurosurg.* 2008; 55: 88—96.
 34. *Kazim S.F., Bhatti A., Enam S.A.* Intracranial cavernous angiomas. *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan.* 2010; 20(11): 738—43.
 35. *Kehrer-Sawatzki H., Wilda M., Braun V.M., Richter H.P., Hameister H.* Mutation and expression analysis of the KRIT1 gene associated with cerebral cavernous malformations (CCM1). *Acta Neuropathol.* 2002; 104(3): 231—40.
 36. *Kondziolka D., Lunsford L.D., Kestle J.R.* The natural history of cerebral cavernous malformations. *J. Neurosurg.* 1995; 83(5): 820—4.
 37. *Kufs H.* Über heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehung zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z. Neurol. Psychol.* 1928; 113: 651—86.
 38. *Lobato R.D., Perez C., Rivas J.J., Cordobes F.* Clinical, radiological, and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. *J. Neurosurg.* 1988; 68(4): 518—31.
 39. *Lunsford L.D., Khan A.A., Niranjana A., Kano H., Flickinger J.C., Kondziolka D.* Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J. Neurosurg.* 2010; 113(1): 23—9.
 40. *Luschka H.* Kavernöse Blutgeschwulst des Gehirns. *Virchows Arch. pathol. Anat.* 1854; 6: 458—70.
 41. *Mao Y., Zhou L., Du G., Chen L.* Image-guided resection of cerebral cavernous malformations. *Chin. Med. J.* 2003; 116(10): 1480—3.
 42. *Mindea S.A., Yang B.P., Shenkar R., Bendok B., Batjer H.H., Awad I.A.* Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurg. Focus.* 2006; 21(1): e1.
 43. *Moller-Hartmann W., Krings T., Coenen V.A., Mayfrank L., Weidemann J., Kranzlein H., Thron A.* Preoperative assessment of motor cortex and pyramidal tracts in central cavernoma employing functional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Surg. Neurol.* 2002; 58(5): 302—7; discuss.: 308.
 44. *Monaco E.A., Khan A.A., Niranjana A., Kano H., Grandhi R., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg. Focus.* 2010; 29(3): E11.
 45. *Moriarty J.L., Clatterbuck R.E., Rigamonti D.* The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1999; 10(3): 411—7.
 46. *Nagy G., Razak A., Rowe J.G., Hodgson T.J., Coley S.C., Ratz M.W., Patel U.J., Kemeny A.A.* Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. *Clinical article. J. Neurosurg.* 2010; 113(4): 691—9.
 47. *Pham M., Gross B.A., Bendok B.R., Awad I.A., Batjer H.H.* Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg. Focus.* 2009; 26(5): E16.
 48. *Porter P.J., Willinsky R.A., Harper W., Wallace M.C.* Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1997; 87(2): 190—7.
 49. *Ramirez-Zamora A., Biller J.* Brainstem cavernous malformations: a review with two case reports. *Arq. Neuro-psiquiatria.* 2009; 67(3B): 917—21.
 50. *Raychaudhuri R., Batjer H.H., Awad I.A.* Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects. *Surg. Neurol.* 2005; 63(4): 319—28; discuss.: 328.
 51. *Sheehan J., Schlesinger D.* Editorial. Radiosurgery and cavernous malformations. *J. Neurosurg.* 2010; 113(4): 689—90; discuss.: 690.
 52. *Shih Y.H., Pan D.H.* Management of supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gamma knife radiosurgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107(2): 108—12.
 53. *Stefan H., Hammen T.* Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 110(6): 393—7.
 54. *Steichen-Gersdorf E., Felber S., Fuchs W., Russeger L., Twerdy K.* Familial cavernous angiomas of the brain: observations in a four generation family. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151(11): 861—3.
 55. *Sure U., Butz N., Schlegel J., Siegel A.M., Wakat J.P., Mennel H.D., Bien S., Bertalanffy H.* Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J. Neurosurg.* 2001; 94(6): 972—7.
 56. *van Lindert E.J., Tan T.C., Grotenhuis J.A., Wesseling P.* Giant cavernous hemangiomas: report of three cases. *Neurosurg. Rev.* 2007; 30(1): 83—92; discuss.: 92.
 57. *Verlaan D.J., Davenport W.J., Stefan H., Sure U., Siegel A.M., Rouleau G.A.* Cerebral cavernous malformations: mutations in KRIT1. *Neurology.* 2002; 58(6): 853—7.
 58. *Wilson C.B.* Cryptic vascular malformations. *Clin. Neurosurg.* 1992; 38: 49—84.
 59. *Yomo S., Hayashi M.* Stereotactic radiosurgery for intracranial cavernous malformations. *Brain and Nerve = Shinkei kenkyu no shinpo.* 2011; 63(1): 41—9.
 60. *Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F., Johnson B., Golfinos J., Drayer B.P., Brown B., Rigamonti D., Brown G.* The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J. Neurosurg.* 1994; 80(3): 422—32.
 61. *Zamorano L., Matter A., Saenz A., Buciu R., Diaz F.* Interactive image-guided resection of cerebral cavernous malformations. *Comput. Aided Surg.* 1997; 2(6): 327—32.
 62. *Zhao Y., Tan Y.Z., Zhou L.F., Wang H.J., Mao Y.* Morphological observation and in vitro angiogenesis assay of endothelial cells isolated from human cerebral cavernous malformations. *Stroke.* 2007; 38(4): 1313—9.