

## 脳動静脈奇形の至適治療方針

横井 俊浩<sup>1</sup>, 高木 健治<sup>1</sup>, 新田 直樹<sup>1</sup>, 地藤 純哉<sup>1</sup>  
深見 忠輝<sup>1</sup>, 中澤 拓也<sup>1</sup>, 野崎 和彦<sup>1</sup>, 橋本 信夫<sup>2</sup>

### Optimal Treatment Strategies for Cerebral AVMs

Toshihiro YOKOI, M.D.,<sup>1</sup> Kenji TAKAGI, M.D.,<sup>1</sup> Naoki NITTA, M.D.,<sup>1</sup> Junya JITO, M.D.,<sup>1</sup>  
Tadateru FUKAMI, M.D.,<sup>1</sup> Takuya NAKAZAWA, M.D.,<sup>1</sup> Kazuhiko NOZAKI, M.D.,<sup>1</sup> and  
Nobuo HASHIMOTO, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, and

<sup>2</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

**Summary:** The treatment goal for cerebral AVMs is mainly to prevent hemorrhage. Bleeding risks of cerebral AVMs depend on several factors such as size/location of the nidus, types of presentation, and angiographical cure does not necessarily mean no risk of hemorrhage. The treatment strategy based on Spetzler-Martin grading is proposed in several guidelines: Grade I, II, and III are a therapeutic target; Grade IV and V should be treated conservatively. According to AHA Scientific Statement, surgical extirpation should be conceded for Spetzler-Martin Grade I and II, and surgical extirpation with preoperative feeder embolization is often effective for Spetzler-Martin Grade III, but single surgical extirpation is not recommended for Spetzler-Martin Grade IV and V. Although low grade AVMs are reported to be amenable to extirpation with low morbidity, patient selection bias seems to reduce estimates of risk.

It is difficult to decide the treatment only by the Spetzler-Martin grading system because of degraded ability of AVM patients to communicate, and wide ranges of risk of hemorrhage and risk of extirpation in each patient. Treatments should be individualized using adequate pre-, and intra-operative assessment of risk.

#### Key words:

- cerebral arteriovenous malformation
- risk of hemorrhage
- microsurgery
- risk assessment

Surg Cereb Stroke  
(Jpn) 39: 24-30, 2011

#### はじめに

脳動静脈奇形の治療の目的は、出血予防、痙攣コントロール、進行性神経障害回避などであり、治療方針を決めるうえで最も重要視されるのは出血予防である。将来の出血リスク軽減のためには、出血率の高い症例を選択して積極的に治療すべきであるが、出血リスクの高い症例では治療リスクも高いことがしばしばあり、その治療方針につい

ては、現在定まった方針はない。一般には、Spetzler-Martin gradingに基づいた外科治療の成績から、grade I, II, IIIについては治療対象とし、grade IV, Vについては治療対象外と考えることが多い<sup>19)</sup>。2001年のAHA Scientific Statementに従えば、外科的摘出はSpetzler-Martin grade I, IIについて考慮すべきとし、Spetzler-Martin grade IIIについては、術前塞栓術+摘出術がしばしば有効であり、Spetzler-Martin grade IV, Vについて

<sup>1</sup>滋賀医科大学医学部 脳神経外科, <sup>2</sup>国立循環器病研究センター(受稿日 2010.7.8)(脱稿日 2010.9.24)[連絡先: 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学医学部医学科 脳神経外科 野崎和彦] [Address correspondence: Kazuhiko Nozaki, M.D., Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Setatsukiwa-cho, Otsu, Shiga 520-2192, Japan]

は外科的摘出単独の適応は低いとしている<sup>15)</sup>。最近発表された脳卒中治療ガイドライン2009は、ほぼ2001年のAHA Scientific Statementに準拠し、また、出血や痙攣などの症候例での積極的な治療が推奨されている(**Table 1**)。実際の診療においては、外科治療の適応の決定において、Spetzler-Martin gradingに代表される分類のみで単純に治療方針を決定することはしばしば困難なことがあり、同じgradeであっても、個々の症例により、その病態や患者背景はまったく異なっており、患者の年齢や状態、出血既往、重要構造物との位置関係、出血腔の有無など、それぞれに応じた適切な治療を検討していく必要がある。本論文では、特にgrade IIおよびIIIの症例、eloquent areaに接した病変に対して、京都大学に入院した脳動静脈奇形(1986年から2007年4月)のデータを参考にしつつ、外科的摘出のリスク評価、神経機能温存を考慮した至適治療方針につき文献的な考察を加えた。

### 年間出血率の検討

京都大学に入院した脳動静脈奇形(1986年から2007年4月)を対象とすると、86,937人年において180回の出血がみられ、脳動静脈奇形における年間出血率は2.5%であり、従来の報告とほぼ一致する。しかし、この出血率は部位によりかなり異なっており、cerebral hemisphere 1.6%, basal ganglia-thalamus 6.0%, corpus callosum 7.6%, brainstem 6.9%, cerebellum 2.9%となっている。大脳半球の病変は、基底核・視床、脳幹部などの深部の病変に比べて出血率が低い可能性があり、治療方針の説明や決定において考慮すべきである。特に、大きめの大脳半球の病変で非出血例では、治療適応に慎重でなければならない。脳動静脈奇形の出血率を一律2-3%と説明することは避けるべきであり、部位別の出血率を考慮すべきであろう。

出血発症後より脳血管撮影上の治癒が得られるまでの出血率の変化についての情報も有用である。上述の患者について治療の過程に伴う出血率を検討してみると、出血発症後から治療開始までの期間に年間出血率は12%と上昇し、なんらかの治療が開始されてから最終的に脳血管撮影上の治癒が得られるまでの期間の年間出血率は8.2%と若干低下し、脳血管撮影上の消失後は年間出血率0.1%となっている。個々の数字については対象症例により異なる可能性が高いが、いったん出血すると出血率が上昇すること、非出血例ではいったん治療を開始すると出血率が上昇する可能性があること、脳血管撮影上の治癒が得られたのちも少ないながら出血の危険性が残ることになる。脳血管撮影上の治癒後の出血については画像上の脳動静脈奇形の再発・再出現によるものである(**Fig. 1**)。同様のことは定位放射線治療においても報告されており、脳血管撮影上で描き

**Table 1** Japanese Guideline for the Management of Stroke 2009 Cerebral Arteriovenous malformations

Summary	
脳卒中のガイドライン2009によれば、	
1.	脳動静脈奇形からの脳内出血は再出血が多いので、特に再発の危険が高い場合(出血発症、深部静脈への流出)は、外科的治療を考慮する(グレードB)。
2.	Spetzler-Martin分類のgrade 1および2では外科的切除が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin分類grade 3では外科的手術または塞栓術後外科的手術の併用が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin分類のgrade 4および5では、出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存的療法が勧められる(グレードC1)。
3.	病巣部位や流入血管の状況により、外科的手術の危険が高い、病巣が小さい場合(10 ml以下または最大径3 cm以下)は定位放射線治療が勧められる(グレードC1)。
4.	痙攣をともなった脳動静脈奇形では、外科的摘出術に加えて、てんかん焦点切除が勧められる(グレードC1)。
2.および3.は、American Heart Associationのrecommendationと等しい。	

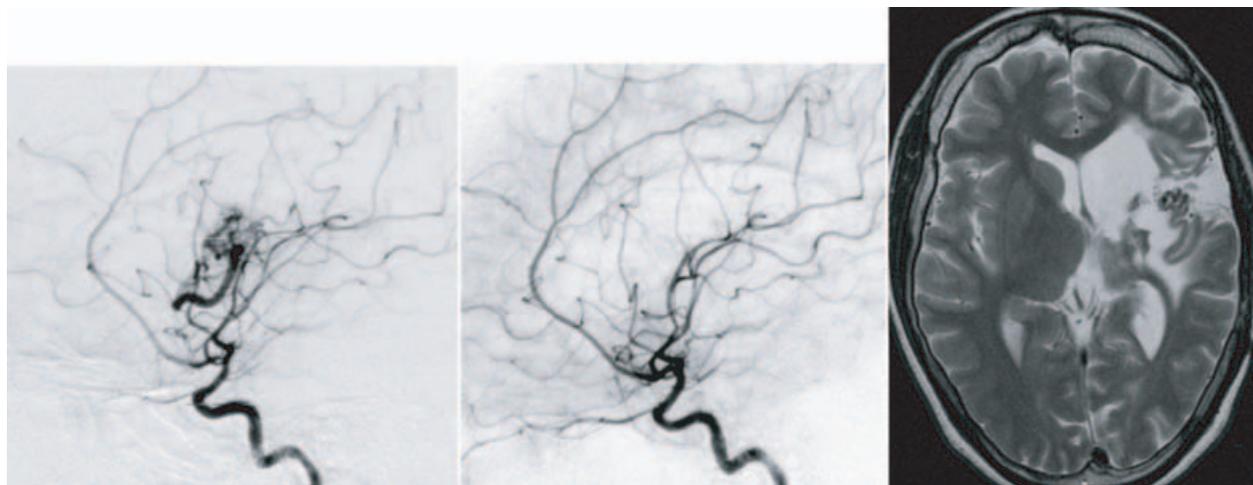
れなくなっても出血リスクが残る。通常、脳血管撮影は外科的摘出後の数週間間に施行されるが、その後の経過観察中にCTやMRにより再発が疑われる場合は再度脳血管撮影を考慮すべきと思われる。

最近の他施設からの報告によると、平均追跡期間13.5年の長期follow upの結果、年間出血率は2.4%で、出血率を上昇させる因子として、ナイダスの大きさ、部位、出血の既往、血管構築が指摘されている<sup>5)</sup>。われわれの解析では、以前に出血の既往のある患者では、出血の既往のない患者に対して優位に出血率が高く<sup>24)</sup>、発症様式がneurological deficitsを伴っていたものや、頭痛にて初発したものは、その後の自然歴での出血率が有意に高い<sup>24)</sup>。また、脳動静脈奇形の部位で比較した場合、深部のものは表在性のものに対して優位に出血率が高い<sup>24)</sup>。よって、出血率をもとに治療適応を検討する場合、病変の大きさ、部位、出血既往、発症様式などを考慮することになる。

### 外科治療の適応

#### 優位脳の動静脈奇形

経験した中心溝近傍の脳動静脈奇形25例のうち、出血発症例は13例、非出血発症例は12例で、出血発症例で10/13(77%)、非出血発症例で5/12(42%)に適応され、術後5例において症状の一過性の悪化を認めたが、数カ月以内にほぼ術前状態に回復していた。出血例においては、出血腔を利用した摘出術が可能な場合があるが、非出血例においては、特に無症状の場合に外科的摘出の適応は限られる。上記症例においても2例の非出血例(grade II, IV)に



**Fig. 1** **A:** Angiograms of a left insular AVM in a 33-year-old female presenting with hemorrhage. **B:** Angiograms obtained 3 months after the operation showing no residual nidus. **C:** A T2-weighted MR image 16 years after the operation showing small flow void in the left insular cortex.

A|B|C

において、経過中に致死性的出血をきたしている。一次運動野の重要な運動神経細胞は中心溝内に存在しているとされ、中心前回内においても腹側病変の摘出は可能と考えられる。また、白質レベルでの重要神経路の術前同定が重要であり、MR tractgraphy などを用いた術前の詳細なリスク評価が必要となる。

脳幹部病変の場合、大脳半球に比べて出血リスクが高いため、積極的な治療の対象とすべきであるが、治療リスクも高くなるため、治療適応自体に限られる。脳幹部および脳幹部に近接した動静脈奇形 31 例のうち 19 例に外科的摘出が適応されているが、外科的摘出例の多くは中脳背側部、小脳橋角部の病変であり、大部分が intra-axial となっている病変については外科的摘出の適応は限られる<sup>14)</sup>。また、これらの病変に対する定位放射線治療の有効性は、放射線障害を考慮し、他部位に比べて低くなることが予想される。

#### 小さな脳動静脈奇形

3 cm 以下の小さな脳動静脈奇形に対しては、外科治療を積極的に行う施設から報告があり、それらの結果によると、閉塞率/消失率が 90% を超え、術後の morbidity, mortality も低い<sup>2)8)13)18)20)</sup> (Table 2)。しかし、術後合併症については、脳動静脈奇形の大きさ以外の要因として、優位脳を含んでいるかどうか、穿通枝が関与しているかどうかなどにより発生率が異なることが予想される。また、外科的摘出の治療成績を検討する場合、すでに術前の段階で危険性の高い症例を排除している可能性があり、結果として各施設の morbidity, mortality が低く見積もられてい

る可能性がある。

Spetzler-Martin grade III にはさまざまな病態のものが含まれる。S1V1E1 には、internal capsule, thalamus, hypothalamus, brainstem など、深部にナイダスが存在する可能性があり、S2V0E1 であれば nidus が一次運動野や視覚野などの優位脳を占拠するような AVM が含まれる。S2V1E0 の場合、右前頭葉や側頭葉などの中等度の大きさのものが含まれ、外科的摘出の可能性が高くなるが、なかには nidus が優位脳や重要神経路などに近接している場合もある。また、病変が小さい場合でも、非出血例、無症候もしくは神経症状が軽微な症例、50 歳を超える症例などに対しては外科的摘出の適応判断はしばしば困難である。Lawton らの報告では、S1V1E1 は low grade のものに近く surgical risk が低く、S2V0E1 は high grade のものに近く surgical risk が高く、S2V1E0 は両者の中間程度の surgical risk である<sup>8)</sup>。

経験した grade III の脳動静脈奇形 108 例のうち、外科的摘出が行われたのは 77 例である。結果は permanent worsening 8 例, transient worsening 15 例で, morbidity 10.4%, mortality 0% であった。しかし、外科的摘出を選択されなかった症例のうち外科的摘出が困難であると判断された例が含まれていることを考慮し、対象患者すべてに外科的摘出を行い後遺症が出現したと仮定すると、grade III の症例における外科的摘出に伴う morbidity, mortality は、27% まで上昇することになる。

#### Grade IV, V の AVM の外科治療

AHA のガイドライン、脳卒中治療ガイドライン 2009

**Table 2** Surgical outcomes for Spetzler-Martin Grade I-III  
(脳卒中の外科 38: 29-33, 2010 より引用)

	Lesion	Obliteration	Morbidity & Mortality	
Sisti <i>et al.</i> (1993)	<3 cm	63/67 (94%)	1.5%	
Hamilton <i>et al.</i> (1994)	Gr I-III		0%	
	Gr IV		21.9%	
	Gr V		16.7%	
Schaller <i>et al.</i> (1997)	<3 cm	61/62 (98.4%)	3.2%	
Lawton <i>et al.</i> (2003)	Gr III	74/76 (97.4%)	small	2.9%
			medium/deep	7.1%
			medium/eloquent	14.8%
Morgan <i>et al.</i> (2007)	Gr I-II	220/220 (100%)	non eloquent	0.6%
			eloquent	5% (9.5%*)

\*including follow-up patients without extirpation due to surgical risk

ともに grade IV, V の AVM の多くについて外科治療の対象外と考えられている。grade IV, V の AVM について、無治療のものと palliative treatment に終わったものとの出血率を比較した場合、優位に無治療のものの方が出血率が低いと報告され、palliative treatment に終わったものでは、その年間出血率は 10.4% と出血率を上昇させる結果となっている<sup>3)</sup>。この報告では、grade IV, V の AVM については無治療のもの出血率は grade III の出血率よりも低く、年間 1.5% 程度と考えられている。これは、対象症例の多くが大脳半球の大きな病変であることを反映している。また、限られた外科的摘出例の多くは後頭葉病変となっている。深部病変を多く含む場合、grade IV, V においても出血率はかなり高くなると思われるが、深部病変の場合、治療適応は大脳半球病変よりさらに限られることになる。

#### 出血既往の有無と外科的摘出

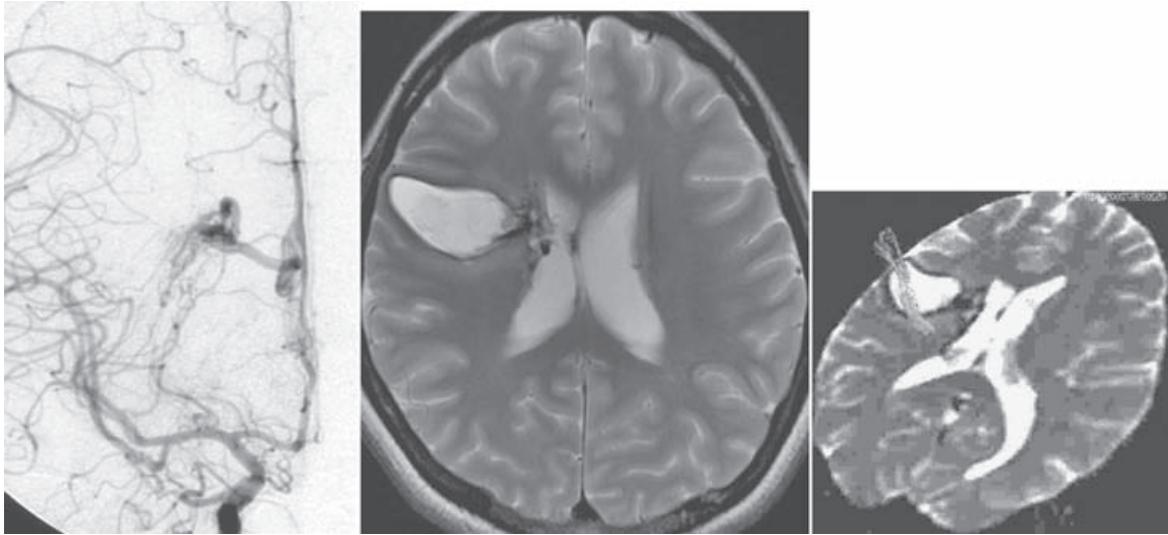
脳動静脈奇形の出血例においては、高血圧性脳内出血とは異なり、発症時の出血による神経障害が自然経過の中でも著明に改善することが多いとされ、実際日常診療でも経験される。また、出血例で病変周囲に出血腔が存在する場合は、外科的摘出のための剝離操作が少なくなる場合が多い。ただし、nidus が出血により split されている場合があり、外科治療の際には出血腔壁を含めた摘出が必要となる場合もあることに留意しなければならない。

出血発症から患者の神経機能が十分に回復していない場合に外科治療を行うと、外科治療に伴う合併症が、出血による脳損傷やその二次的な障害により引き起こされた症状

により mask されてしまう可能性がある。一方、非出血例では、術前の神経症状が軽度である場合が多く、術後の神経症状の出現悪化の危険性は当然高くなる。脳動静脈奇形摘出において出血の有無が臨床予後に及ぼす影響について検討した論文によると、出血発症例に限ってみると、Spetzler-Martin grade と全集団における予後とは明瞭に相関することが示されるが、非出血発症例では、その予後は Spetzler-Martin grade とは有意な相関を示さず、MRS score と予後との関連性があった<sup>7)</sup>。非出血例では、Glasgow Outcome Scale (GOS) などのおおまかなスコアでは測定できないような軽微な神経症状悪化を判断する必要があり、この場合、多くの例で GOS では検出できないようななんらかの神経障害がみられる。

われわれが経験した出血例 174, 非出血例 174 の 2 群において、根治治療が行われている割合は、出血発症例で 82% (144/174)、非出血例で 53% (79/150)、非出血例で出血転化した例で 79% (19/24)、外科的摘出後の合併症の発生率は、出血例で 7.2% (10/139)、非出血例で 14.3% (10/70) であり、非出血例における合併症発生率が高い傾向にあった。

脳動静脈奇形の患者について出血のリスクを軽減するためには、病変の完全摘出が必須であり、不完全な治療では、非治療群と比べて有意差が得られない、もしくは治療を行うことにより出血率をかえって上昇させることが指摘されており<sup>23)</sup>、非出血性の病変で優位脳に近接した病変に対する外科的摘出では、患者・家族に対する十分な説明が必要である。また、外科的摘出を検討する場合、術前、術中のリスク評価システムは術後の状態を予測評価するものでな



**Fig. 2** **A:** Angiograms of right paraventricle AVM in a 26-year-old female presenting with hemorrhage. **B:** A T2-weighted image showing a hematoma cavity and the nidus (arrow). **C:** Diffusion tensor MR imaging tractography for right corticospinal tract showing the relationship between the tract and the nidus (arrow).

A|B|C

なければならない。無症状の非出血例では自然経過による出血リスクと治療に伴う神経障害を比較することになるが、治療適応の判断に悩まされることがしばしばある。非出血例の脳動静脈奇形に対する randomized study (ARUBA study)の結果が待たれる。

### Surgical risk

脳動静脈奇形に対する外科摘出の risk を検討した報告では、外科摘出に適していないと判断された患者があらかじめ除外されているという selection bias が存在するのが通常である。最近の Davidson らの報告では、high surgical risk と判断され外科治療対象から除外された患者も含めた症例から、外科治療の risk を評価している<sup>1)</sup>。外科治療の適応外とみなされた患者も含めた連続 640 例が登録された。手術施行例では、S-M grading 1 to 2 の surgical risk は 0.7% であり、S-M grading 3 to 4 の non-eloquent cortex に主座を置く AVM の surgical risk は 17% であり、S-M grading 3 to 5 の eloquent cortex に主座を置く AVM の surgical risk は 21% であった。しかし実際には、この series の AVM の患者の 12% は、患者側の因子、5% は医師側の判断で手術が行われなかった。これらの患者が surgical risk ありと判断すると、S-M grading 1 to 2, S-M grading 3 to 4 の non-eloquent cortex に主座を置く場合は大きな違いはないようであるが、S-M grading 3 to 5 の eloquent cortex に主座を置く AVM の surgical risk は 34% と推定されている。また、同施設からの S-M

grading 1 to 2 の surgical risk についての以前の報告では、S-M grading 1 to 2 に関して、eloquent area で 5%、non-eloquent area で 0.6% で、surgical risk が高く手術が行われなかった例を surgical risk ありと考えると、eloquent area で 9.5%、non-eloquent area で 0.6% であったとしている<sup>2)</sup> (Table 2)。これらの数字は対象患者により大きく異なることが予想される。

### Surgical risk 評価と risk 軽減

eloquent cortex の mapping を行うために、blood-oxygen-level-dependent (BOLD) contrast functional MRI (fMRI) が用いられている。fMRI により、central sulcus や language lateralization を同定することが可能である。AVM における BOLD signal は多くの症例で同定され、nidus からの距離が少なくとも 12-24 mm 離れた範囲においては影響を受けないとのデータがある<sup>21)</sup>。

また、術中 intraoperative electrocortical stimulation mapping (ESM) を用いた electrocorticography が有用であるとの報告もある<sup>16)</sup>。術中 ESM により、language cortex を同定することができる<sup>17)</sup>。lesion と language function との関係を同定することで、iatrogenic aphagia を生ずることなしに lesion の resection をすることが可能である。

最近、diffusion tensor MR imaging tractography の臨床意義が検討されているが、Maruyama らの報告によると、tractography を gamma knife surgery の treatment

planning に融合することで, arcuate fasciculus, cortico-spinal tract, optic radiation などへの影響を抑えることができる<sup>10-12)</sup>. 過去のデータの蓄積から, それぞれの局在における fiber への maximum dose が算出されており, radiation 後の機能障害を最小限に抑えることができる. 同様に, 外科治療における tractography の有用性の評価も行われている<sup>6)</sup> (Fig. 2).

外科摘出を成功させる要因として, 適切な preoperative embolization, en passage vessels の温存などがある<sup>4)</sup>. これらの因子は, 特に eloquent area に局在する AVM の摘出時において重要である. nidus 径が大きくなるに従い急激に外科治療の合併症率が上昇するため, 今後は, onyx などを用いた preoperative embolization との適切な組み合わせにより, これらの risk を軽減することができる可能性がある.

### Spetzler-Martin grading 分類の問題点

Spetzler-Martin grading では, 実際には機能していない nidus そのものを, 本来そこにあるべき cortex に置き換えて, eloquency の有無を規定している. しかし, 優位脳の確定はしばしば困難な場合があり, 2000 年の Lazar<sup>9)</sup>らの報告にあるように, left frontal area に AVM を有する患者において言語機能が interhemispheric transfer を生じている場合もある. また, AVM などの congenital lesion を認める患者においての language hemispheric dominance の評価などから, nidus の占拠している cortex および fiber track における本来あるべき機能は, AVM のような congenital lesion の場合, 他の領域に置き換わっていることがしばしば認められる<sup>22)</sup>. 実際の surgical extirpation の際, 問題となってくるのは nidus の局在におけるもともとあるべき機能ではなく, その nidus が近接している cortex や fiber track の担う機能である. pre-central gyrus の病変では, gyrus 自身の後方から posterior bank に nidus を認める場合, 機能は前極に shift している可能性がある. また, gyrus 自身の前方に nidus を認める場合, surgical disability なしに摘出が可能な場合もあると思われる. このような観点から, Spetzler-Martin grading に定義されている eloquency の有無のみでは, 外科摘出を考慮する場合, 機能温存の観点からは実際的ではなく, これに変わるような詳細な評価が必要である.

### 結 論

脳動静脈奇形の至適治療方針については, 個々の症例において詳細に検討しなければならず, 治療に伴う合併症を最小限に抑えるために十分に治療方針を検討したうえで, 実際に治療を行うか, 経過観察を行うか, 慎重に判断

する必要がある.

本文の趣旨は第 39 回日本脳卒中の外科学会(2010 年 3 月, 盛岡)において発表いたしました.

### 文 献

- 1) Davidson A, Morgan M: How safe is arteriovenous malformation surgery? A prospective, observational study of surgery as first-line treatment for brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 66(3): 498-504; discussion 504-495, 2010
- 2) Hamilton M, Spetzler R: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34(1): 2-6; discussion 6-7, 1994
- 3) Han P, Ponce F, Spetzler R: Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 98(1): 3-7, 2003
- 4) Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M, et al: Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl* 107: 71-76, 2010
- 5) Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al: Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 63(5): 823-829; discussion 829-831, 2008
- 6) Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, et al: Introduction to tractography-guided navigation: using 3-tesla magnetic resonance tractography in surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl* 103: 11-14, 2008
- 7) Lawton M, Du R, Tran M, et al: Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 56(3): 485-493; discussion 485-493, 2005
- 8) Lawton M, Project UBAMS: Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 52(4): 740-748; discussion 748-749, 2003
- 9) Lazar R, Marshall R, Pile-Spellman J, et al: Interhemispheric transfer of language in patients with left frontal cerebral arteriovenous malformation. *Neuropsychologia* 38(10): 1325-1332, 2000
- 10) Maruyama K, Koga T, Kamada K, et al: Arcuate fasciculus tractography integrated into Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 111(3): 520-526, 2009
- 11) Maruyama K, Kamada K, Shin M, et al: Optic radiation tractography integrated into simulated treatment planning for Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 107(4): 721-726, 2007
- 12) Maruyama K, Kamada K, Shin M, et al: Integration of three-dimensional corticospinal tractography into treatment planning for gamma knife surgery. *J Neurosurg* 102(4): 673-677, 2005
- 13) Morgan M, Rochford A, Tsachtsarlis A, et al: Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 61(1 Suppl): 417-422; discussion 422-414, 2007
- 14) Nozaki K, Hashimoto N, Kikuta K, et al: Surgical applications to arteriovenous malformations involving the brainstem. *Neurosurgery* 58(4 Suppl 2): ONS-270-278;

- discussion ONS-278-279, 2006
- 15) Ogilvy C, Stieg P, Awad I, *et al*: AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 32(6): 1458-1471, 2001
  - 16) Pouratian N, Cannestra A, Bookheimer S, *et al*: Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *J Neurosurg* 101(3): 458-466, 2004
  - 17) Prakash N, Uhlemann F, Sheth SA, *et al*: Current trends in intraoperative optical imaging for functional brain mapping and delineation of lesions of language cortex. *Neuroimage* 47 Suppl 2: T116-126, 2009
  - 18) Schaller C, Schramm J: Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. *Neurosurgery* 40(4): 664-672; discussion 672-674, 1997
  - 19) Spetzler R, Zabramski J: Grading and staged resection of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 36: 318-337, 1990
  - 20) Stein B, Sisti M, Kader A: Microsurgery and radiosurgery in small AVM's. *J Neurosurg* 79(5): 795-797, 1993
  - 21) Thickbroom G, Byrnes M, Morris I, *et al*: Functional MRI near vascular anomalies: comparison of cavernoma and arteriovenous malformation. *J Clin Neurosci* 11(8): 845-848, 2004
  - 22) Vikingstad E, Cao Y, Thomas A, *et al*: Language hemispheric dominance in patients with congenital lesions of eloquent brain. *Neurosurgery* 47(3): 562-570, 2000
  - 23) Wedderburn C, van Beijnum J, Bhattacharya J, *et al*: Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 7(3): 223-230, 2008
  - 24) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, *et al*: Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 107(5): 965-972, 2007