

**Auswirkungen des transsyllvischen und transkortikalen Zugangs  
auf den Gehirnkreislauf und die zerebrale Vasoreaktivität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von: Jörg Streich  
aus: Neuss  
2006

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Karl Schaller
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. J. Nadstawek

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2006

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Schramm

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

In lieber und dankbarer Erinnerung  
an meinen Vater



# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	8
1.1.	Mikrochirurgische Prinzipien der Neurochirurgie und zerebrale Hämodynamik	8
1.1.1	Der extraaxiale transsylvische Zugang	8
1.1.2	Der intraaxiale transkortikale Zugang	13
1.1.3	Zerebrale Vasoreaktivität (ZVR)	14
1.2.	Fragestellung und Ziele	14
<b>2.</b>	<b>Methodik</b>	15
2.1.	Patientengruppen	15
2.2.	Untersuchungsmethoden	16
2.2.1	Erlanger Mikrolichtleiter - Spektrophotometer EMPHO II	16
2.2.2	Kortikale Mikrodopplersonographie	17
2.2.3	Laserdoppler Periflux PF3	18
2.3.	Intraoperatives Untersuchungsprotokoll	20
2.3.1	Messungen unter konstantem etCO <sub>2</sub> (steady state)	20
2.3.2	Messungen unter variablem etCO <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> -Challenges)	21
2.4.	Datenanalyse und Statistik	21

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	23
3.1.	Transsyllvisch vs transkortikal operierte Patientengruppe	23
3.1.1	Klinisch postoperativer Verlauf der Patientengruppen	23
3.1.2	Ergebnisse der prä- und postresektionellen kapillären %SO <sub>2</sub> -Messungen (steady state)	24
3.1.3	Ergebnisse der CO <sub>2</sub> -Challenges bei den Patientengruppen	31
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	40
4.1.	Validität des angewandten Messverfahrens und Interpretation	40
4.2.	Kortikale %SO <sub>2</sub> -Spektren prä- und postresektionell bei transsyllvischem und transkortikalem Zugang	41
4.3.	CO <sub>2</sub> -Challenges und der Einfluss auf die zerebrale Vasoreaktivität der Patientengruppen	43
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	46
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	47
<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	50
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	55
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	56

## Abkürzungsverzeichnis:

ASA:	American Association of Anaesthetists - score (1-5)
(r) CBF:	(regional) Cerebral blood flow
EMPHO II:	Erlanger Mikrolichtleiter - Spektrophotometer
etCO <sub>2</sub> :	Endtidales CO <sub>2</sub> in mmHg
HbO <sub>2</sub> :	Oxygeniertes Hämoglobin in %
LD:	Laserdoppler (Periflux PF3)
MD:	Mikrodoppler (DWL Multidop T)
NS:	nicht signifikant
paCO <sub>2</sub> :	Arterieller CO <sub>2</sub> Partialdruck in mmHg
PU:	Perfusion Units
S:	signifikant
SD:	Standardabweichung
%SO <sub>2</sub> :	Intrakapilläre Hämoglobinoxygenierung in %
TC:	Transkortikale Untersuchungsgruppe
TS:	Transsylvische Untersuchungsgruppe
ZVR:	Zerebrale Vasoreaktivität

# **1. Einleitung**

## **1.1. Mikrochirurgische Prinzipien der Neurochirurgie und zerebrale Hämodynamik**

Diese Studie bearbeitet zerebrovaskuläre Phänomene, die bei Gefäßgesunden in Folge der Zugangswahl nach sog. extraaxialen oder intraaxialen mikroneurochirurgischen Eingriffen auftreten können. Der Hintergrund darin liegt im äußerst sensiblen Verhalten des Gehirns auf Ischämie und einer nur sehr geringen mechanischen Drucktoleranz. So werden in der Regel selbsthaltende Hirnspatel zur Retraktion des Frontallappens eingesetzt (siehe Abb. 3-4), wodurch eine lokoregionäre Irritation der kortikalen Hirndurchblutung auf vielerlei Weise denkbar ist (Kazumata et al. 2003; Lutz et al. 2004; Meyer et al. 1999; Morino et al. 2005; Schaller und Zentner 1998; Schaller et al. 2002; Schaller et al. 2004). Veränderungen der zerebralen Hämodynamik wie Ischämie, Ödeme und Gefäßspasmen, etc., können durch mikrochirurgische extraaxiale Eingriffe ausgelöst werden und sind aus Vorgängerstudien bekannt (Andrews und Muto 1992; Chehrazi 1992; Harada und Nakamura 1994; Hosoda et al. 1999; Rosenorn und Diemer 1982; Rosenorn und Diemer 1985; Xu et al. 2002; Yundt et al. 1997).

Aus neurochirurgischer Sicht ergibt sich die Frage, wie schonend das extraaxiale transsylvische Vorgehen zur Hippokampusformation im Verhältnis zu Veränderungen der zerebralen Hämodynamik ist, im Vergleich mit intraaxialen, transparenchymatösen Zugängen. Hierbei wird die neuro-navigationsgestützte transtemporale selektive Amygdalohippokampektomie herangezogen.

### **1.1.1 Der extraaxiale transsylvische Zugang**

Die Idee, unter Ausnutzung der natürlichen Spalträume des Gehirns mikroneurochirurgische Eingriffe durchzuführen, um die Geweberesektionen auf ein Minimum reduzieren zu können, geht auf den Pionier der modernen Neurochirurgie, Yasargil, zurück. Ihm ist zu verdanken, dass die pterionale Trepanation für den transsylvischen Zugang ein etabliertes Standardverfahren in der Neurochirurgie darstellt.



Der Patient befindet sich hierbei in Rückenlage, die ipsilaterale Schulter ist leicht angehoben. Der Kopf des Patienten wird ca. 30° bis 45° zur contralateralen Seite gewendet und eingespannt.

Für die Durchführung der transsyllvischen selektiven Amygdalohippokampektomie wird von der klassischen pterionalen Trepanation mit einer Freilegung von Frontal- und Temporallappen im Verhältnis  $2/3:1/3$  abgewichen. Im Rahmen epilepsiechirurgischer Operationen wird meist ein Verhältnis von  $1/2:1/2$  angestrebt, da zum Erreichen der temporo-mesialen Strukturen eine langstreckigere Dissektion der sylvischen Fissur erforderlich ist. Das Pterion wird bis zum Erreichen der Fissura orbitalis superior abgefräst, bis die durch die in sie hineinziehende Duraduplikatur erkennbar wird. Nach Anbringen von Durahochnähten erfolgt die Duraeröffnung und transsyllvische Dissektion unter dem Mikroskop. Unter strenger Beachtung der arachnoidalen Grenzen der benachbarten Hirnlappen wird die Fissur auf einer Länge von 4-5cm eröffnet. Die Präparation erfolgt entlang des Hauptstamms und der Äste der Arteria cerebri media und ihrer Venen. Diese sind soweit wie möglich zu schonen. Ist das Limen insulae erreicht, wird eine Kortikotomie in Richtung Unterhornspitze des Seitenventrikels durchgeführt und nach Eröffnung des Unterhorns die eigentliche Resektion von Hippokampus, Amygdala, Uncus und Gyrus parahippocampalis abgeschlossen.

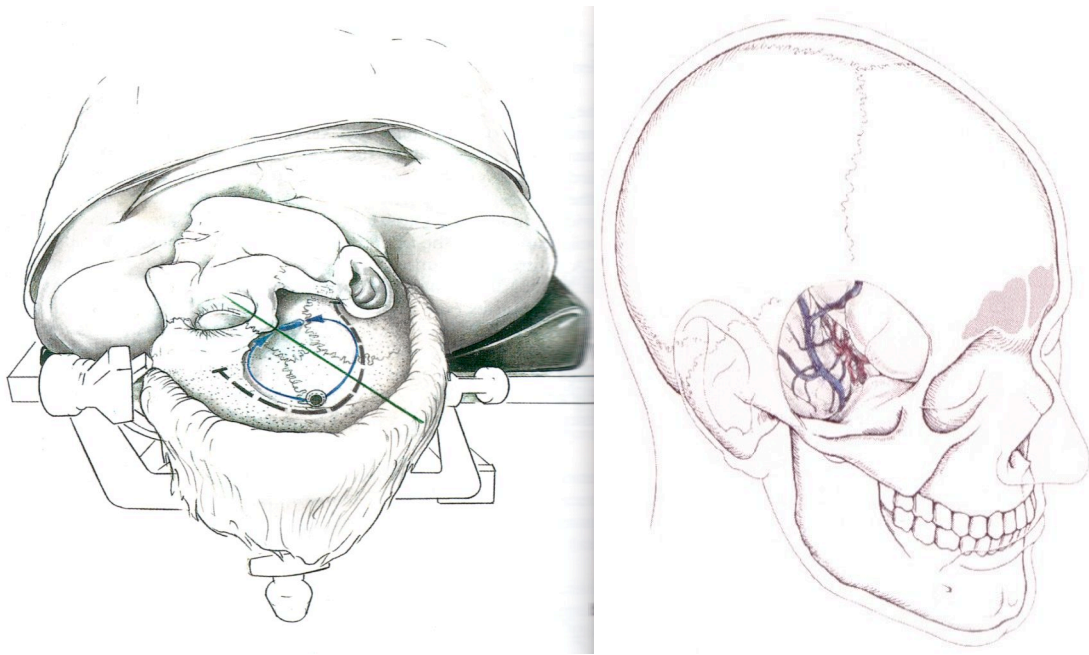


Abbildung 1; 2 : Lagerung in der Mayfield-Klammer mit eingezeichneter pterionaler Trepanationsplanung und Blick auf die Fissura sylvii. Aus Yasargil MG, General operative techniques; Microneurosurgery Vol I; Thieme Stuttgart - New York 1984.

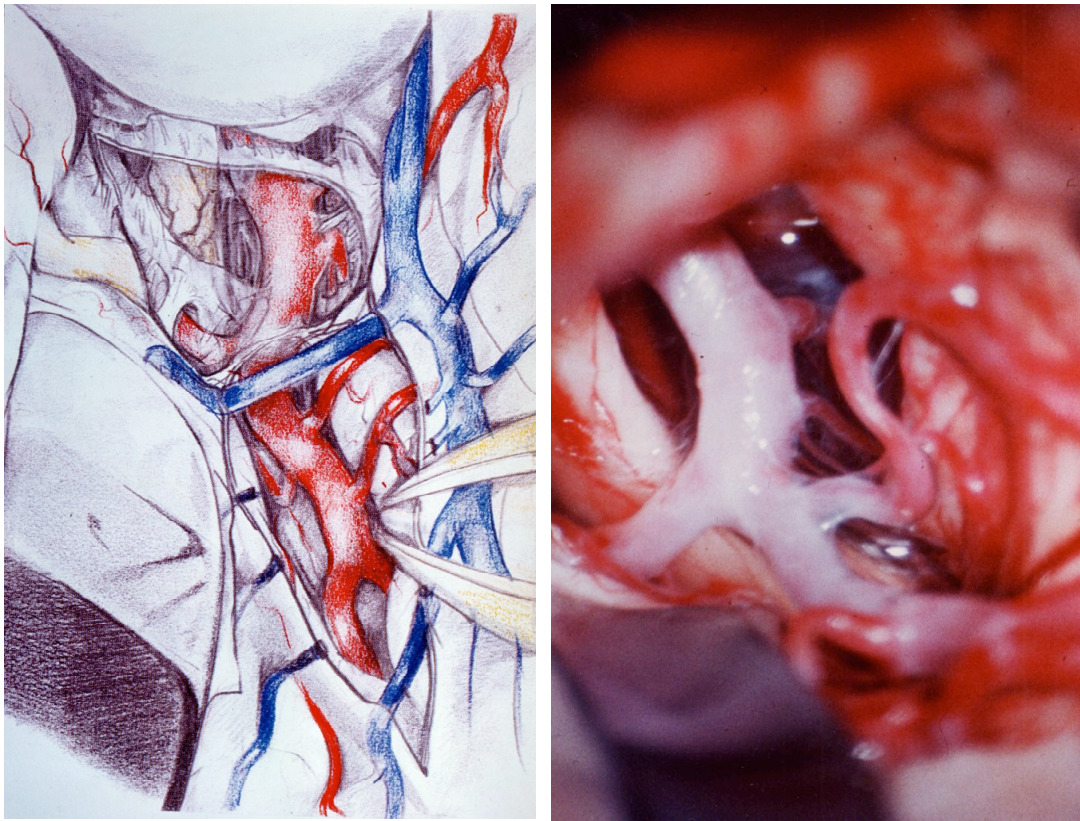


Abbildung 3: Rechtsseitiger pterionaler Zugang. Fissura sylvii mit Ästen der A. cerebri media, sylvischen Venen und N. opticus. Ein selbsthaltender Hirnspatel retrahiert den Frontallappen. Aus Yasargil MG, General operative techniques; Microneurosurgery Vol I; Thieme Stuttgart - New York 1984.

Abbildung 4 (Foto): Korrespondierend zu Abb. 3 intraoperative Aufnahme nach rechts pterionaler Trepanation. Eröffnete Fissura sylvii mit den Ästen der A. cerebri media, sylvischen Venen und N. opticus. Vorne im Bild ein selbsthaltender Hirnspatel zur Retraktion des Frontallappens.



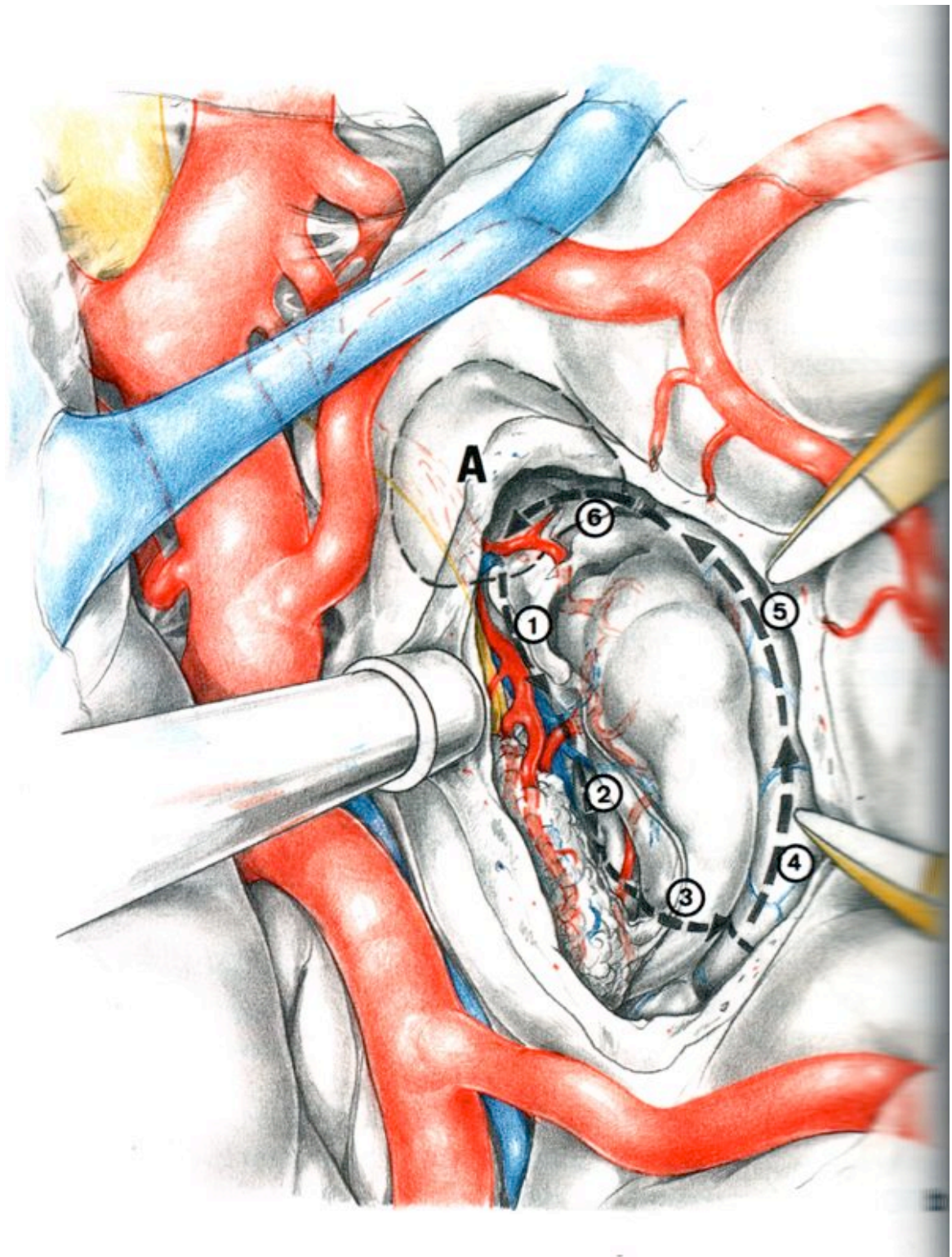


Abbildung 5: Blick auf den rechten Hippokampus (Bildmitte) bei eröffnetem Unterhorn des Seitenventrikels zur Resektion auf transsylvischem Weg. Die angrenzende Amygdala ist mit A gekennzeichnet. Aus Yasargil MG, General operative techniques; Microneurosurgery Vol I; Thieme Stuttgart - New York 1984.

### 1.1.2 Der intraaxiale transkortikale Zugang

Zur Vorbereitung des transtemporokortikalen Zugangs befindet sich der Patient in Rückenlage mit ipsilateral leicht angehobener Schulter. Der Kopf wird hierbei ca. 60° nach contralateral gewendet und in die Mayfield-Klammer eingespannt. Für die Trepanation wird ein Durchmesser von ca. 5 cm gewählt. Nach Anbringen von Durahochnähten und Duraeröffnung wird neuro-navigationsgestützt die Kortikotomie des Gyrus temporalis medius (T2) bis zum Erreichen der Unterhornspitze des Seitenventrikels durchgeführt. Anschließend erfolgt die Resektion von Hippokampus und Amygdala in analoger Weise wie beim transsylvischen Zugang. Der wesentliche Unterschied beider Zugänge liegt somit in der Notwendigkeit der längeren Strecke bei der Präparation durch kortikales Parenchym.

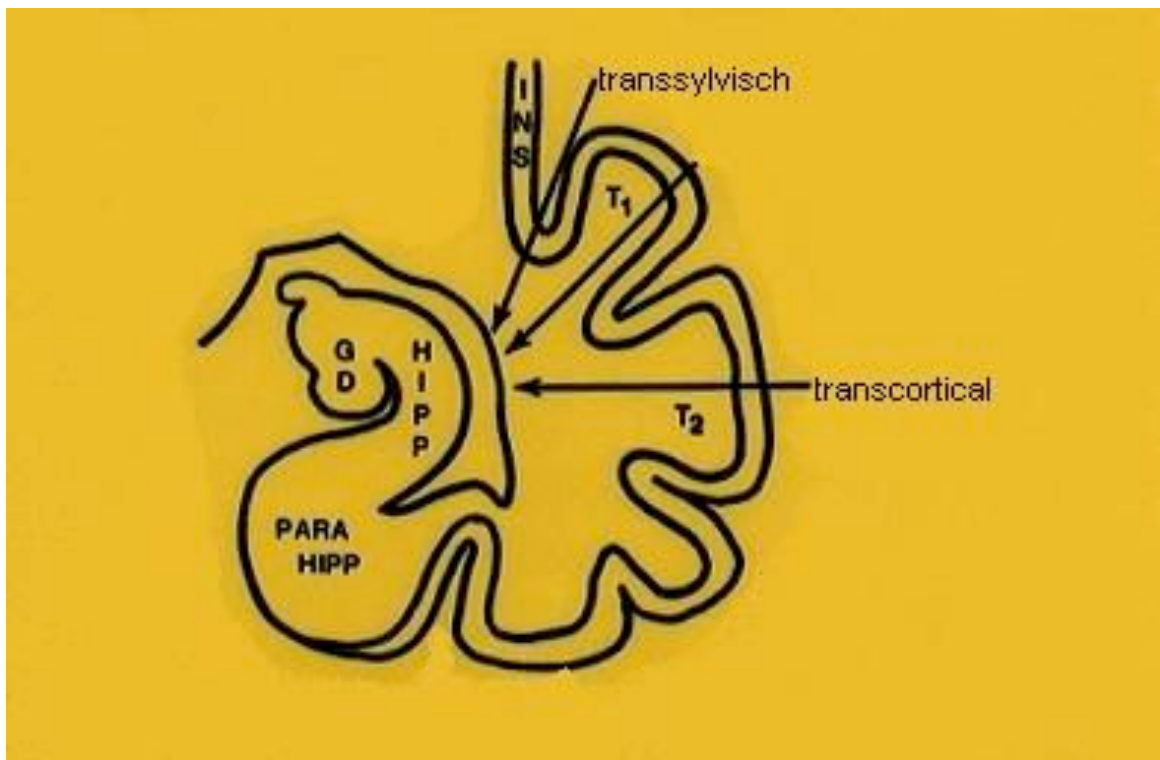


Abbildung 6: Schematische Darstellung von transsylvischem und transkortikalem Zugang. Ins = Insula; T1 = Gyrus temp. sup.; T2 = Gyrus temp. med.; Hipp = Hippokampus; GD = Gyrus dentatus; PARA HIPP = Gyrus parahippocampalis.

### **1.1.3 Zerebrale Vasoreaktivität (ZVR)**

Die Erfassung von Veränderungen der ZVR in Abhängigkeit vom  $\text{paCO}_2$  sind im Rahmen von in-vivo-Untersuchungen grundsätzlich bekannt und können über Änderungen des CBF bestimmt werden. Eine Hyperkapnie bewirkt eine Vasodilatation, während eine Hypokapnie zu einer Vasokonstriktion führt. Üblicherweise ist dabei die Änderung des  $\text{etCO}_2$  pro mmHg von einer Änderung des globalen CBF um ca. 3% gefolgt (Kuschinsky 1996). Gegenwärtig gibt es jedoch unterschiedliche Auffassungen zur regionalen Verteilung dieses  $\text{CO}_2$ -Effektes und wenig ist zu seiner zeitlichen Dynamik bekannt. Durch Messungen der kortikalen Makro- und Mikrozirkulation können so Rückschlüsse über autoregulative Mechanismen der ZVR gezogen werden (Dahl et al. 1994; Dahl et al. 1995; Dahl et al. 1996).

### **1.2. Fragestellung und Ziele**

Aus vorangegangenen Studien sind die möglichen Komplikationen und postoperativ relevanten Traumatisierungen des extraaxialen transsylvischen Zugangs bekannt:

- Durch den Einsatz der selbthaltenden Hirnspatel kommt es in umschriebenen Kortexarealen zu retraktionsdruckbedingten Perfusionsminderungen.
- Zusätzlich kann es bei der Präparation selbst zu mechanischen Irritationen der pialen Blutgefäße und intrazisternalen Blutakkumulationen mit subarachnoidaler Ausbreitung kommen, wodurch Vasospasmen mit konsekutiver Minderperfusion ausgelöst werden können.
- Auf venöser Seite können durch übermäßige Elektrokoagulation Abflußstörungen mit resultierender venöser Ischämie ausgelöst werden.

(Andrews und Muto 1992; Chehrazi 1992; Harada und Nakamura 1994; Hosoda et al. 1999; Rosenorn und Diemer 1982; Rosenorn und Diemer 1985; Xu et al. 2002; Yundt et al. 1997).

Die zentralen Fragen dieser Studie sind:

1. Welchen Einfluss hat die Zugangswahl – transsyllvisch vs transkortikal – auf die kortikale Mikrozirkulation und zerebrale Vasoreaktivität?
2. Werden durch Anwendung des intraaxialen transsyllvischen Zugangs weniger Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation und zerebralen Vasoreaktivität erzeugt als durch den extraaxialen transkortikalen Zugang?

## **2. Methodik**

### **2.1. Patientengruppen**

Dem in diese Studie eingeflossenem Patientenkollektiv gehören ausschließlich epilepsiechirurgische Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie temporo-mesialen Ursprungs bei einseitiger Ammonshornsklerose an. Alle Patienten unterzogen sich einer selektiven Amygdalohippokampektomie mit dem Ziel der unilateralen Entfernung der Amygdala, des Hauptteils des Hippokampus und des Gyrus parahippocampalis. N=10 Patienten (5 Männer, 5 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 38,2 Jahren wurden hierbei auf extraaxialem transsyllvischen Weg operiert, n=8 Patienten (2 Männer, 6 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren wurden über einen intraaxialen transkortikalen Zugang operiert. Intraoperativ wurde bei allen Patienten kortikal die intrakapilläre Hämoglobinoxygenierung (%SO<sub>2</sub>), die intrakapilläre Mikrozirkulation (PU) und die intravasale Blutflussgeschwindigkeit (MD) gemessen. Alle Patienten wurden präoperativ eingehend epileptologisch voruntersucht. Zerebrovaskuläre Erkrankungen und zusätzliche Neoplasien lagen bei keinem Patienten vor.

Für die Studie liegt eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Einrichtungen der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vor. Mindestens 24 Stunden vor der geplanten Operation wurde jeder Patient über das Messprocedere aufgeklärt und um Einwilligung gebeten.

## **2.2. Untersuchungsmethoden**

Mit den nachfolgend detailliert beschriebenen Untersuchungsmethoden sollten simultan verschiedene Aspekte der Hirndurchblutung gemessen werden. Zur intravasalen Makrozirkulationsmessung wurde ein Mikrodoppler (MD) eingesetzt. Die kortikale intrakapilläre Mikrozirkulation wurde durch den EMPHO II und den Laserdoppler (LD) gemessen.

### **2.2.1 Erlanger Mikrolichtleiter - Spektrophotometer EMPHO II**

Der 1989 erstmals vorgestellte EMPHO II dient der Bestimmung der intrakapillären O<sub>2</sub> – Sättigung des Hämoglobins mittels Reflexionsspektrophotometrie. Die Zuverlässigkeit der Reflexionsspektrophotometrie mittels des EMPHO II konnte im Rahmen von in-vivo-Untersuchungen an Organoberflächen von Tier und Mensch nachgewiesen werden (Frank et al. 1989; Hoper und Plasswilm 1994; Meyer et al. 1998; Meyer et al. 2000).

Als multispektrale Lichtquelle dient eine Xenon-Hochdrucklampe, von der parallele Lichtstrahlen über zwei Linsen fokussiert und in einem Lichtwellenleiter emittiert werden. Zur Anwendung kommen hierbei Wellenlängen zwischen 502 und 628 nm. Der Lichtleiter wird zur Messung auf mit physiologischer Kochsalzlösung benetztes Gewebe aufgesetzt. Hierbei wird eine Eindringtiefe der emittierten Strahlen von ca. 250 µm erreicht. Das vom Gewebe remittierte Licht wird über sechs Empfangsfasern mit einem Durchmesser von 70 µm zu einem rotierenden Interferenzfilter einer PC-gestützten Aufnahmeeinheit geleitet und als so genanntes Rohspektrum eines bestimmten Oxygenierungsgrades von Hämoglobin gespeichert. Zur exakten Bestimmung der Hämoglobinoxxygenierung (%SO<sub>2</sub>) wird das Rohspektrum mit den maximalen Des- und Oxyhämoglobin-Spektren verrechnet. In Abhängigkeit der Mittelungsrate kann eine maximale Aufzeichnungsrate von 100 Hz eingestellt werden. Im Rahmen der hier durchgeführten intraoperativen Messungen auf der Kortexoberfläche wurden je Feld ca. 1000 Spektren mit einer Frequenz von 10 Hz in umschriebenen Arealen von ca. 0,5 cm<sup>2</sup> aufgezeichnet. Die Veränderungen in %SO<sub>2</sub> geben hierbei näherungsweise die Veränderungen des CBF wieder.



### 2.2.2 Kortikale Mikrodopplersonographie

Die bedeutendsten Erfahrungen im Einsatz der Mikrodopplersonographie bestehen vor allem aus den Bereichen der Aneurysmachirurgie zur intraoperativen Beurteilung von Gefäßkompromittierungen vor und nach Aneurysma-Clippung (Carter 1991; De Georgia und Deogaonkar 2005; Marchese et al. 2005; Neuloh und Schramm 2004; Stendel et al. 2000).

Zum Einsatz kam hier ein Multi-Dop T Tischgerät der Firma DWL (DWL Elektronische Systeme GmbH Sipplingen), das durch den Einsatz einer gepulsten 16 MHz Sonde die Ableitung von Dopplersignalen oberflächlicher kortikaler Blutgefäße ermöglichte. Die flexible Sonde mit einem Durchmesser von 1mm wurde, um Manipulationen während der Messungen zu minimieren, mit Knochenwachs an einem selbthaltenden Hirnspatel befestigt und tangential auf ein frontales oder temporales Kortexgefäß gelegt. Gemäß dem zugrunde liegenden physikalischen Prinzip des Dopplershifts, entsprechen die empfangenen Daten Frequenzen und Frequenzänderungen in MHz, die geräteintern fouriertransformiert und in Flussgeschwindigkeiten in cm/s umgerechnet und angezeigt werden. Form und Ausmaß der empfangenen Strömungsprofile hängen hierbei von der intravaskulären Blutflussgeschwindigkeit und dem Widerstandsprofil im jeweils abhängigen zerebrovaskulären Segment während eines kardialen Zyklus ab. Als Maß für den Widerstand im abhängigen gemessenen Gefäßbaum dient der im Doppler evaluierbare Pulsatilitätsindex ( $V_{\text{systolisch}} - V_{\text{diastolisch}} / V_{\text{mittel}}$ ). Demnach sind Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit in den untersuchten Gefäßen beurteilbar. In der hier vorliegenden Studie wurde folgende Einteilung der beobachteten Strömungsgeschwindigkeiten gewählt: Als signifikante Änderung der lokalen Hämodynamik wurde eine Zunahme oder Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit um mehr als 50% vom Ausgangswert der untersuchten Gefäße angesehen. Im Vergleich zu den beiden anderen bei dieser Studie verwendeten Messmethoden (EMPHO II und LD) mit denen man die kortikale Mikrozirkulation erfassen kann, misst der Mikrodoppler die Makrozirkulation.

### **2.2.3 Laserdoppler Periflux PF3**

Der Laserdoppler Periflux PF3 des Herstellers Perimed (Järfälla, Schweden) dient der kontinuierlichen, nichtinvasiven Aufzeichnung von kapillärer Mikrozirkulation an Gewebsoberflächen. Die Methode ist bereits in zahlreichen klinischen Fachbereichen etabliert und bewies ihre Zuverlässigkeit bei in-vivo-Untersuchungen von Mensch und Tier (Ayata et al. 2004; Bedell et al. 2004; Burnett et al. 2005; Harju et al. 2004; Prieto et al. 2005; Shibata et al. 2004; Wauschkuhn et al. 2005).

Die Dopplerverschiebung im Sinne einer Frequenzänderung, die bei Licht und sonstigen Strahlungstypen auftritt, wenn sie auf in Bewegung befindliche Objekte auftreffen, wie in diesem Fall intrakapilläre Blutzellen, liegt dem hier angewandten Messprinzip zu Grunde. Ausgehend von einem monochromatischen Laser niedriger Leistung wird das Licht über eine Lichtleiterfaser zum Sondenkopf einer in dieser Studie verwandten Nadelsonde vom Typ PF303 geführt. Mit einem maximalen Abstand der Sonde von ca. 1mm zur mit physiologischer Kochsalzlösung benetzten Kortexoberfläche, tritt das Licht in das Gewebe ein und wird dort mehrfach gestreut. Die Mehrfachstreuung führt unmittelbar vor dem Sondenkopf zu einem isotrop ausgeleuchteten Messvolumen, das einer Halbkugel von etwa 1mm Radius entspricht. Die das Messvolumen durchquerenden Blutzellen erzeugen Frequenzverschiebungen des eintreffenden Lichts in einer Größenordnung von 0-12 kHz (Dopplereffekt), die über einen zweiten rückläufigen Kanal der Sonde von Photodetektoren aufgezeichnet und anschließend PC-gesteuert digitalisiert werden. Das Ausgabesignal entspricht hierbei einer Funktion von Zahl und Geschwindigkeit der das Messvolumen durchquerenden Blutzellen und wird vom Hersteller als arbiträre „Perfusion Units“ (PU) bezeichnet.

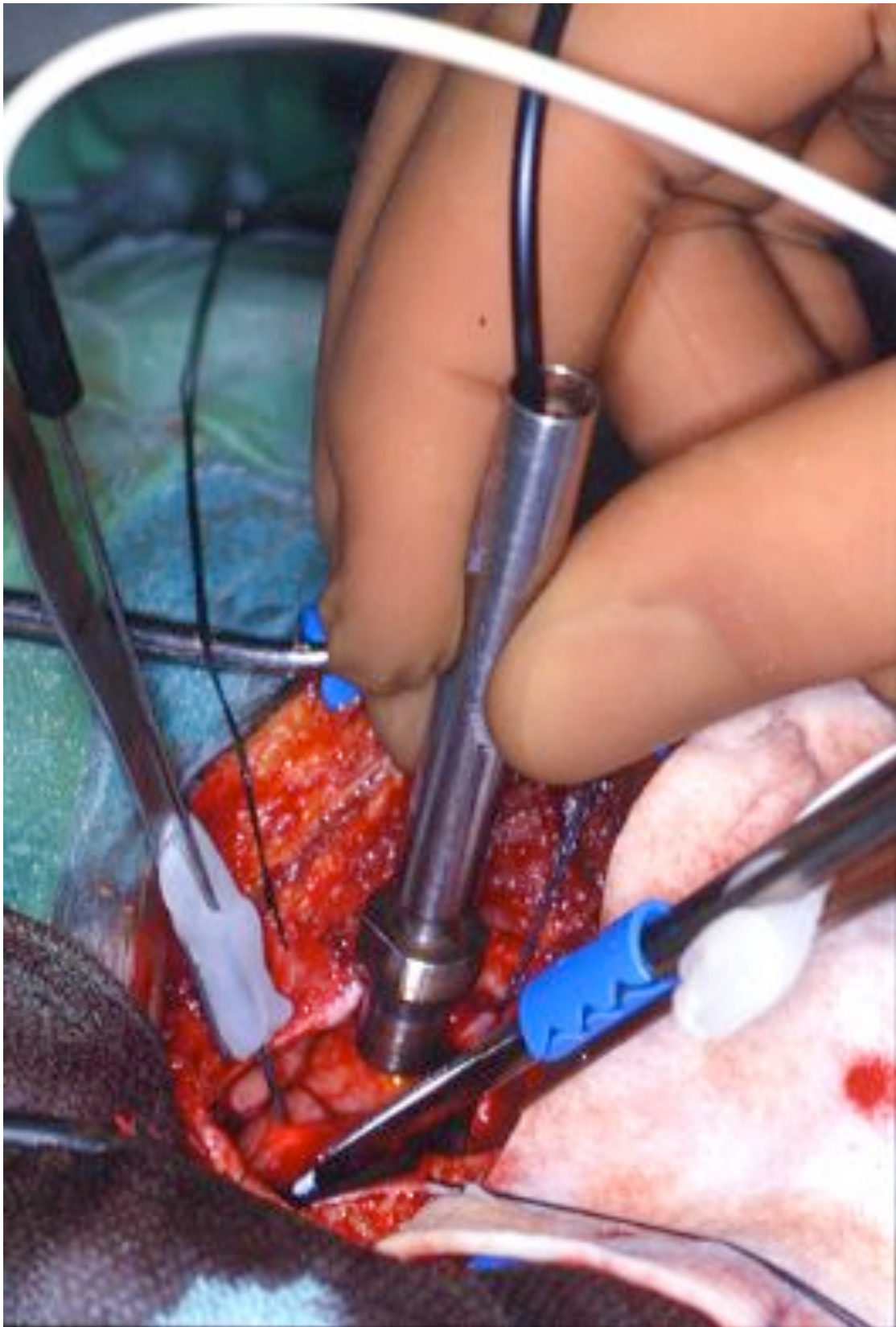


Abbildung 7: Einsatz der Sonden während einer Messung, links Laserdoppler Periflux PF3, mittig, in der Hand gehalten, EMPHO II, rechts Mikrodoppler Multi Dop T.

### **2.3. Intraoperatives Untersuchungsprotokoll**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 18 Patienten (7 Männer, 11 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 37,6 Jahren untersucht. Hiervon wurden 10 Patienten über den extraaxialen transsylyvischen Zugang, 8 Patienten über den intraaxialen transkortikalen Zugang operiert. Bei insgesamt 17 Patienten (7 Männer, 10 Frauen) wurden Untersuchungen mit dem EMPHO II durchgeführt. Die Mikrodopplersonographie wurde bei 16 Patienten (7 Männer, 9 Frauen), die Aufzeichnung der Mikrozirkulation mittels Laserdoppler bei 18 Patienten (7 Männer, 11 Frauen) eingesetzt.

Der mediane ASA-Score zur Beurteilung des Narkoserisikos betrug 2 (1 – 3) = Vorliegen einer nicht lebensbedrohlichen Systemerkrankung, wie z.B. essentielle Hypertonie. Während aller Messungen wurden kontinuierlich Vitalparameter (Herzfrequenz, art. Blutdruck, endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration) aufgezeichnet, sowie Blutgasanalysen prä- und postresektionell durchgeführt. Das gesamte Patientenkollektiv wurde einer „Total intravenösen Anästhesie“ mit Remifentanyl, Propofol und Vecuronium zugeführt.

#### **2.3.1 Messungen unter konstantem etCO<sub>2</sub> (steady state)**

Die Messungen wurden in allen Fällen unter konstanten Bedingungen der Vitalparameter bei Hypokapnie (33 mmHg paCO<sub>2</sub>) und bei n=15 Patienten zusätzlich unter Normokapnie (40 mmHg paCO<sub>2</sub>) durchgeführt (steady state). Für die Fälle eines transsylyvischen Vorgehens wurden nach Duraeröffnung 3 kortikale Areale mit einer Fläche von je ca. 25 mm<sup>2</sup> im Bereich der Trepanation ausgewählt, auf denen jeweils 1 Sonde aufgebracht wurde, um zum gleichen Zeitpunkt die O<sub>2</sub>-Sättigung, Flussgeschwindigkeit und Mikrozirkulation aufzuzeichnen. Im Anschluss an einen Messzyklus von ca. 2 Minuten wurden die Sonden uhrzeigersinnig in den Positionen gewechselt, so dass sich für die mit unter konstant gehaltenen Vitalparametern durchgeführten Messungen jeweils 3 Zyklen prä- und postresektionell ergaben. Bei transkortikalen Zugängen wurden auf Grund der wesentlich kleineren Trepanation lediglich 2 kortikale Areale auf dem Temporallappen festgelegt. Hieraus ergeben sich bei analogem Vorgehen jeweils 2 Messzyklen vor und nach Resektion der Hippokampusformation.

### **2.3.2 Messungen unter variablem etCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-Challenges)**

In n=15 Fällen (7 transsyllvisch, 8 transkortikal) wurde jeweils 1 Messzyklus ausgewählt, bei dem im Anschluss an die unter konstant gehaltenen Bedingungen durchgeführten Messungen, ein sog. „CO<sub>2</sub>-Challenge“ zur Überprüfung der zerebralen Vasoreaktivität (ZVR) durchgeführt wurde. Hierbei wurde unter kontinuierlicher Aufzeichnung aller Daten und Konstanzhaltung des MABP die etCO<sub>2</sub>-Konzentration von seinem Ausgangswert von ca. 33 mmHg durch kontrollierte Hypoventilation auf 45 mmHg angehoben. Nachfolgend wurde durch kontrollierte Hyperventilation eine Hypokapnie bis zu einem minimalen etCO<sub>2</sub> von 25 mmHg eingestellt, um schließlich zum Niveau des Ausgangswertes zurückzukehren. Zur Validierung der am Narkosekreislaufgerät gemessenen endtidalen CO<sub>2</sub>-Konzentration im Expirationsschenkel wurden Blutgasanalysen durchgeführt. Auch die Vasoreaktivitätstests wurden auf den selben Arealen prä- und postresektionell durchgeführt.

### **2.4. Datenanalyse und Statistik**

Die erhobenen Messwerte von EMPHO II, Laser- und Mikrodoppler werden als Mittelwerte±Standardabweichung angegeben. Als nichtparametrisches Verfahren wurde der Wilcoxon-Test, für unabhängige Stichproben der Kolmogoroff-Smirnoff-Test angewandt. Sämtliche Berechnungen am Computer wurden mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angesetzt und mit Hilfe des Statistik-Programmes SPSS 10.0 durchgeführt.

Im Falle der Vasoreaktivitätsmessungen mit an- und absteigenden etCO<sub>2</sub>-Werten, wurden die Verlaufskurven von %SO<sub>2</sub>, etCO<sub>2</sub>, PU und MD-Fluss graphisch dargestellt und mittels der linearen Regression jeweils getrennt für den ansteigenden und den absteigenden etCO<sub>2</sub>-Schenkel verglichen (z.B. etCO<sub>2</sub> vs %SO<sub>2</sub>; etCO<sub>2</sub> vs PU; etc.) und auf Abhängigkeit geprüft, wobei das etCO<sub>2</sub> die jeweils unabhängige Variable darstellte. In die Auswertung (F-Test) wurden nur solche Werte mit einbezogen, bei denen ein signifikanter Zusammenhang ( $p$  zwischen den Prüfgrößen) bestand und die Streubreite der gemessenen Werte innerhalb der Grenze von zwei Standardabweichungen lag. Die Überprüfung, ob

der lineare Anstieg das vorgegebene Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  einhielt, erfolgte abschließend im T-Test als ANOVA.

Im Falle positiver Quotienten aus den Steigungen der Regressionsgraden folgen die Kurven von %SO<sub>2</sub>, PU und MD-Fluss dem steigenden oder fallenden Verlauf von etCO<sub>2</sub>. Hier wird die ZVR nachfolgend als intakt bezeichnet (siehe Abbildung 8 und 9):

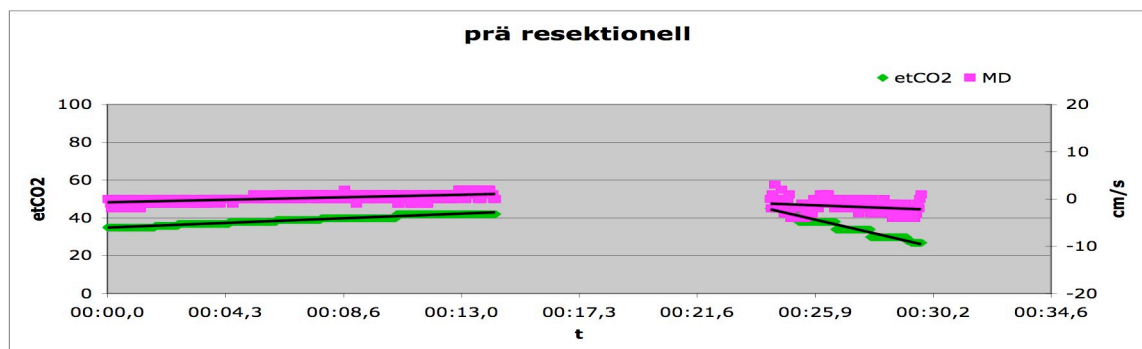
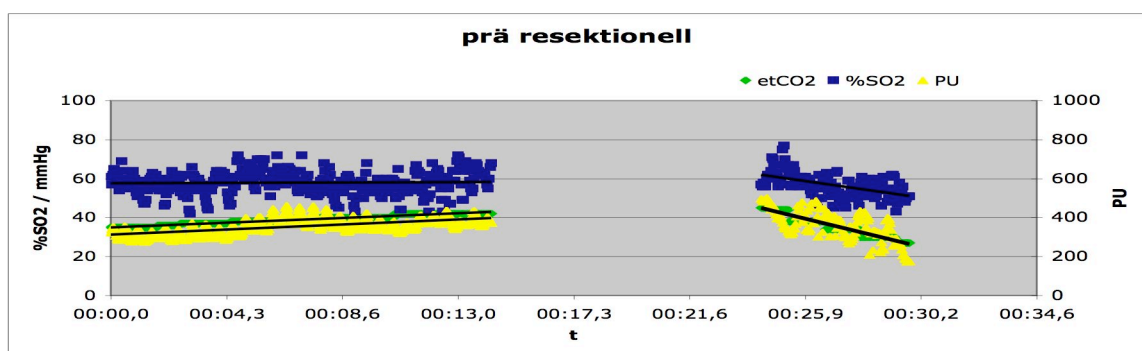


Abbildung 8-9: Graphische Darstellung einer CO<sub>2</sub>-Challenge aus der transsylvischen Untersuchungsgruppe mit intakter ZVR und paralleler Steigung der resultierenden Regressionsgraden. grün = etCO<sub>2</sub>; gelb = PU; blau = %SO<sub>2</sub>; rosa = MD

Im umgekehrten Fall, wenn negative Steigungsquotienten aus den Regressionsgraden ermittelt wurden, besteht ein inverses Verhalten der zu vergleichenden Messgrößen bzw. Kurvenverläufe. Hier wird die ZVR nachfolgend als invers bezeichnet. Eine inverse Vasoreaktivität bei ansteigendem  $\text{etCO}_2$  führt also statt einem zu erwartenden Anstieg zu einem Abfall des CBF. Im Rahmen einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit einem  $p < 0,05$  wurden die Regressionssteigungen der angewandten Geräte gegeneinander in Abhängigkeit von an- bzw. absteigendem  $\text{etCO}_2$  auf Signifikanzunterschiede geprüft und schließlich die beiden Zugangswege transsylyvisch und transkortikal verglichen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Transsylyvisch vs transkortikal operierte Patientengruppe**

##### **3.1.1 Klinisch postoperativer Verlauf der Patientengruppen**

Die Mortalität in beiden Untersuchungsgruppen lag bei 0%. Postoperativ zeigten sich in routinemäßig durchgeführten CCTs und MRTs regelhaft Blutakkumulationen im Resektions- und Zugangsbereich sowie Hyperintensitäten in den frontalen und temporalen Anteilen der sylvischen Fissur und im angrenzenden Marklager als Anzeichen lokaler Ödembildung.

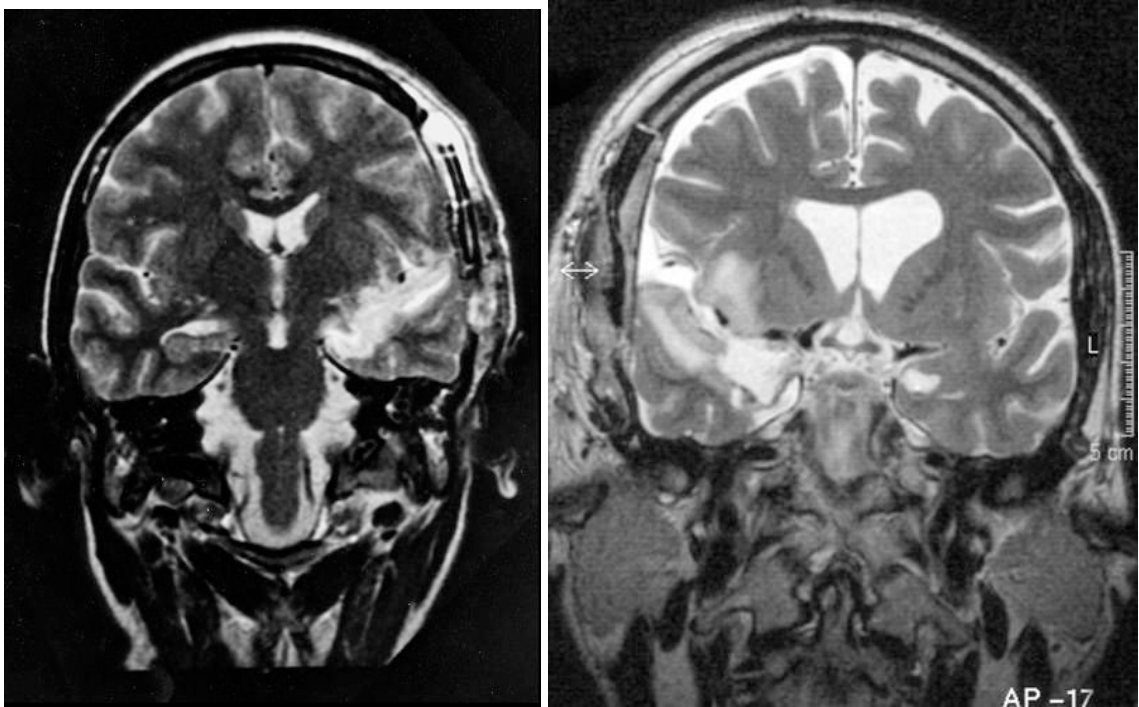


Abbildung 10 und 11: Beispiele von 2 T2-gewichteten Kontrastmittel-MRT Sequenzen post OP; typischer Operationsdefekt nach transylvischer Amygdalohippokampektomie rechts bzw. links. Auffallende ödembedingte Hyperintensität im frontalen und temporalen Kortex der sylvischen Fissur.

### 3.1.2 Ergebnisse der prä- und postresektionellen kapillären %SO<sub>2</sub>-Messungen (steady state)

Unmittelbar nach Duraeröffnung bzw. vor Duraverschluss wurden bei insgesamt 17 Patienten (7 Männer, 10 Frauen) Untersuchungen mit dem EMPHO II durchgeführt. Vor den prä- und postresektionellen Messungen, die in einem Zeitintervall von bis zu drei Stunden stattfanden, wurden die physiologischen Parameter jeweils neu bestimmt und mittels Wilcoxon-Test im gesamten Patientenkollektiv und TS vs TC auf statistische signifikante Unterschiede geprüft. Somit wurden vergleichbare systemische Bedingungen sichergestellt.



Parameter	prä	post	Statistisch sign. od. n-sign.
Hb (g/dl)	12,0±1,8	11,5±1,9	ns
Hkt (%)	36,8±5,3	35,3±5,8	ns
pH	7,4±0,0	7,4±0,1	ns
paO <sub>2</sub> (mmHg)	234,9±62,9	230,5±48,1	ns
paCO <sub>2</sub> (mmHg)	36,2±2,8	36,2±3,6	ns
BE	0,2±2,5	1,0±2,5	ns
Hf (1/m)	66,7±8,6	68,4±8,3	ns
MABP (mmHg)	79,2±10,1	75,8±7,0	ns
T (°C)	36,0±0,4	36,7±0,5	ns

Tabelle 1: Prä- und postresektionell aufgetragene Vitalparameter, bestimmt zum Zeitpunkt der Messungen. Sämtliche Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (ns). Abkürzungen: Hb = Hämoglobin; HKT = Hämatokrit; paO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO<sub>2</sub> = arterieller Stickstoffpartialdruck; BE = base excess; Hf = Herzfrequenz; MABP = mittlerer arterieller Blutdruck; T = Temperatur

Insgesamt wurden im Rahmen der steady state Messungen 130188 Spektren (%SO<sub>2</sub>-Messwerte) analysiert:

	Spektren transsylvisch	Spektren transkortikal	
präresektionell (paCO <sub>2</sub> 33 und 40 mmHg)	44940	25314	
postresektionell (paCO <sub>2</sub> 33 und 40 mmHg)	35649	24285	
Gesamt	80589	49599	130188

Tabelle 2: Anzahl der analysierten Spektren pro Messreihe

In sechs Fällen kam es intraoperativ zu messtechnischen Problemen, die zweimalig präresektionell und viermalig postresektionell zu einer Beeinträchtigung der Datenerhebung führten. In die Bewertung fließen folgend nur solche Daten mit ein, die komplikationslos prä- und postresektionell auf denselben Feldern gemessen werden konnten.

Zuordnung der Messfelder <b>transsylvisch</b>	Anzahl der Felder (n)	Anzahl der Spektren / %SO <sub>2</sub> -Werte (n)	Mittelwert der Mediane (%SO <sub>2</sub> ) ± SD	Krit. %SO <sub>2</sub> -Werte <25% (Anteil in %)	Unterschied stat. Signifikant / Test
prä 33	25	22518	49,00±3,27	5,63%	s
post 33	21	18830	63,50±2,02	1,09%	
prä 40	22	22422	56,70±2,15	1,32%	s
post 40	19	16819	65,45±3,05	5,18%	
Zuordnung der Messfelder <b>transkortikal</b>	Anzahl der Felder (n)	Anzahl der Spektren / %SO <sub>2</sub> -Werte (n)	Mittelwert der Mediane (%SO <sub>2</sub> ) ± SD	Krit. %SO <sub>2</sub> -Werte <25% (Anteil in %)	Unterschied stat. Signifikant / Test
prä 33	16	14926	48,81±4,63	5,78%	s
post 33	14	13438	54,85±3,54	7,93%	
prä 40	12	10388	52,89±5,17	4,99%	<b>ns</b>
post 40	11	10847	53,00±3,65	12,32%	

Tabelle 3: Messareal bezogene Auflistung aller unter Hypo- und Normokapnie gemessenen %SO<sub>2</sub>-Werte als Mittelwerte der Mediane±Standardabweichung, getrennt für transkortikale und transsylvische Messungen. Die statistische Signifikanz mit p<0,05 wurde mittels Wilcoxon-Test überprüft. s = signifikant, ns = nicht signifikant. Krit. %SO<sub>2</sub>-Werte, Angabe in %: Bezeichnung für kritische Oxygenierungswerte unter 25%, die im Bereich der Ischämieschwelle liegen.

#### **steady state transsylvisch:**

Aus oben genannten Ergebnissen der mittels EMPHO II durchgeführten Untersuchungen unter steady state Bedingungen lassen sich folgende Einzelheiten ableiten:

Die ermittelte Vasoreaktivität der transsylvischen Untersuchungsgruppe ist präresektionell und postresektionell in den steady state Messungen intakt. Hier ergibt sich präresektionell bei einem paCO<sub>2</sub> von 33 mmHg ein Mittelwert der Mediane der auf allen korrespondierenden Feldern gemessenen %SO<sub>2</sub>-Werte von 49,00±3,27%, der unter gleichen Bedingungen ermittelte Median bei einem paCO<sub>2</sub> von 40 mmHg liegt bei 56,70±2,15%. Hieraus ergibt sich eine Zunahme von 15,7% gegenüber dem Ausgangswert oder 1,5% pro mmHg paCO<sub>2</sub>. Unmittelbar vor Duraverschluss, postresektionell, konnte in der transsylvischen Untersuchungsgruppe ein Median von 63,50±2,02% unter einem paCO<sub>2</sub> von 33 mmHg und ein Median von 65,45±3,05% unter

einem  $\text{paCO}_2$  von 40 mmHg ermittelt werden (Zunahme gegenüber dem Ausgangswert 3,07%). Diese Unterschiede von prä- zu postresektionellen Werten unter gleichem  $\text{paCO}_2$  sind statistisch signifikant (Wilcoxon-Test  $p < 0,05$ ). In den nachfolgend aufgetragenen Summenhistogrammen wird dieser Effekt in einer postresektionellen Rechtsverschiebung hin zu höheren  $\%SO_2$ -Werten ersichtlich (Abbildung 14).

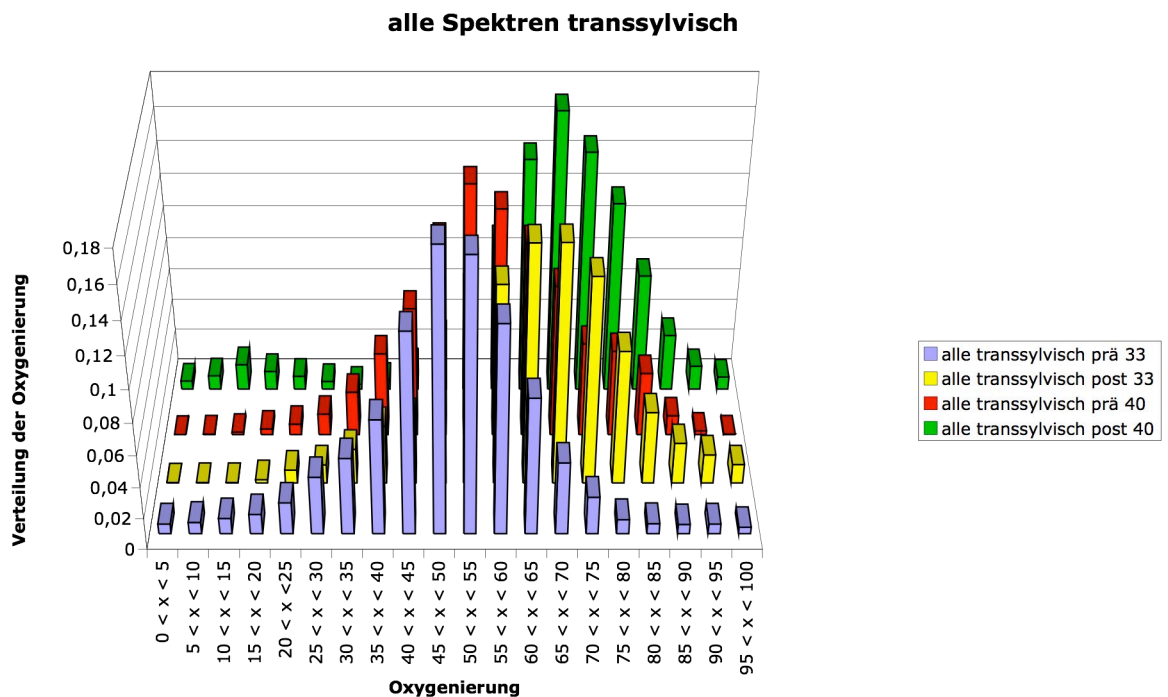


Abbildung 12: Transsylvische Oxygenierungshistogramme präresektionell vs postresektionell für 33 und 40 mmHg  $\text{etCO}_2$ . Deutlich wird die präresektionell erhaltene Vasoreaktivität und postresektionelle Rechtsverschiebung der Summenhistogramme im Sinne einer Hyperämie.

**steady state transkortikal:**

Für den Fall der präresektionellen transkortikalen Untersuchungsreihe lässt sich unter hypokapnischen Bedingungen bei einem  $\text{paCO}_2$  von 33 mmHg ein Median von  $48,81 \pm 4,63\%SO_2$  ermitteln. Im Stadium der Hyperkapnie mit  $\text{paCO}_2$  gleich 40 mmHg liegt der Median bei  $52,89 \pm 5,17\%$ . Auch hier ist die Vasoreaktivität bei einer Zunahme

gegenüber dem Ausgangswert von 8,4% bzw. 1,5% pro mmHg  $\text{paCO}_2$  intakt. Die zum Ende der Operation erfassten Werte in der transkortikalen Untersuchungsgruppe ergeben jedoch ein anderes Bild als bei der transsylvischen Gruppe.

Bei einem  $\text{paCO}_2$  von 33 mmHg wird für die auf allen korrespondierenden Feldern ermittelten % $\text{SO}_2$ -Werte ein Median von  $54,85 \pm 3,54\%$  ermittelt. Unter einem  $\text{paCO}_2$  von 40 mmHg errechnet sich ein Median von  $53,00 \pm 3,65\%$ . Dies entspricht sogar einer geringfügigen Abnahme der % $\text{SO}_2$  unter steigendem  $\text{etCO}_2$  von 3,4% (1,7% pro mmHg  $\text{paCO}_2$ ). Dieser Effekt wird im folgend dargestellten Summenhistogramm durch ein Ausbleiben der für die transsylvische Gruppe und die präresektionellen % $\text{SO}_2$ -Werte der transkortikalen Gruppe zuvor beschriebenen Rechtsverschiebung der Summenhistogramme verdeutlicht (siehe Abbildung 15). Dies ist durch den Anteil der kritischen % $\text{SO}_2$ -Werte mit einem Anteil von 12,32% erklärbar. Die postresektionellen Messbedingungen wurden bei der transkortikalen Untersuchungsgruppe auf Grund der kleineren Kortexoberfläche und teilweise nur eingeschränkter Verfügbarkeit der Messfelder, z.B. durch störende subarachnoidale Blutungen, erschwert.

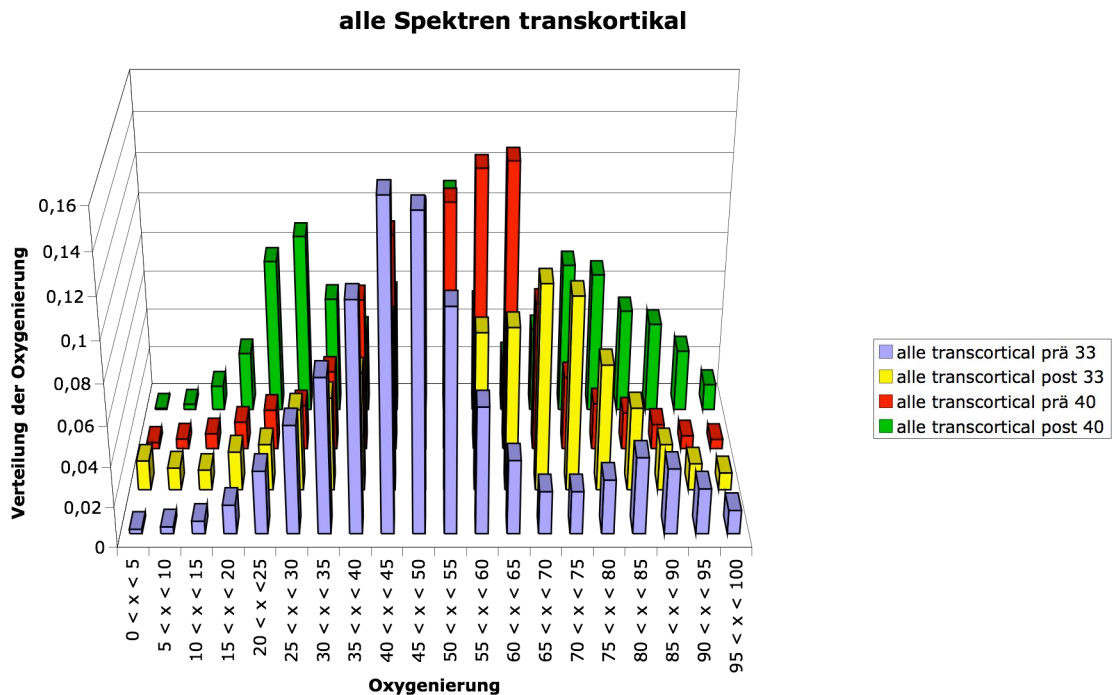


Abbildung 13: Transkortikale Oxygenierungshistogramme präresektionell vs postresektionell für 33 und 40 mmHg. Auffallend ist, dass die postresektionelle Rechtsverschiebung unter Normokapnie ausbleibt.

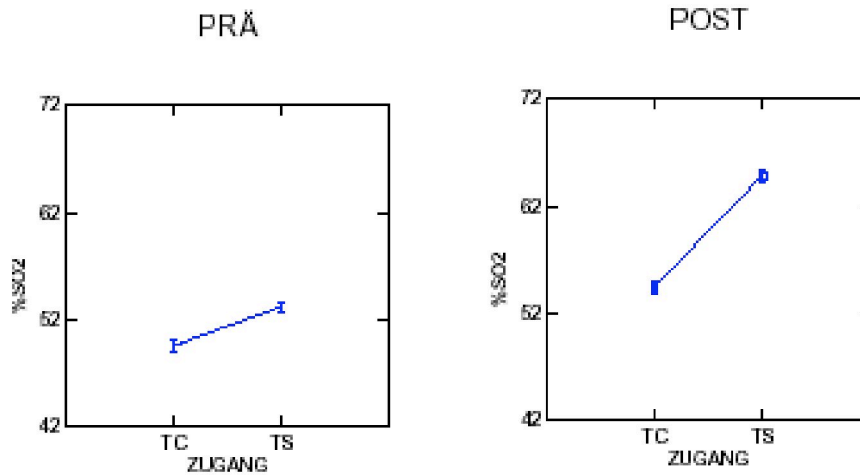
### **steady state transsylvisch vs transkortikal:**

Zum weiterführenden Vergleich beider Untersuchungsgruppen (transsylvisch vs transkortikal) und der Zustände präresektionell vs postresektionell sowie  $\text{etCO}_2$  33 mmHg vs 40 mmHg wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit einem  $p < 0,05$  durchgeführt. Hierbei zeigten sich im Vergleich beider Zugänge signifikant höhere  $\% \text{SO}_2$ -Werte in der transsylvischen Untersuchungsgruppe, sowohl im Vergleich der transkortikalen und transsylvischen Oxygenierungswerte abhängig vom Messzeitpunkt (präresektionell vs postresektionell), als auch vom  $\text{etCO}_2$  (Hypokapnie vs Normokapnie).

Der bereits zuvor beschriebene Hyperämie-Effekt bei intakter zerebraler Vasoreaktivität in den normokapnischen und postresektionellen Messreihen fällt in der transsylvischen Untersuchungsgruppe signifikant stärker aus. Auch im Vergleich TS vs TC der postresektionell ermittelten  $\% \text{SO}_2$ -Werte sind sowohl unter einem  $\text{etCO}_2$  von 33 mmHg

als auch unter 40 mmHg signifikant höhere Werte in der transsylvischen Untersuchungsgruppe ermittelt worden.

## Gepoolte Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung



## Gepoolte Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung

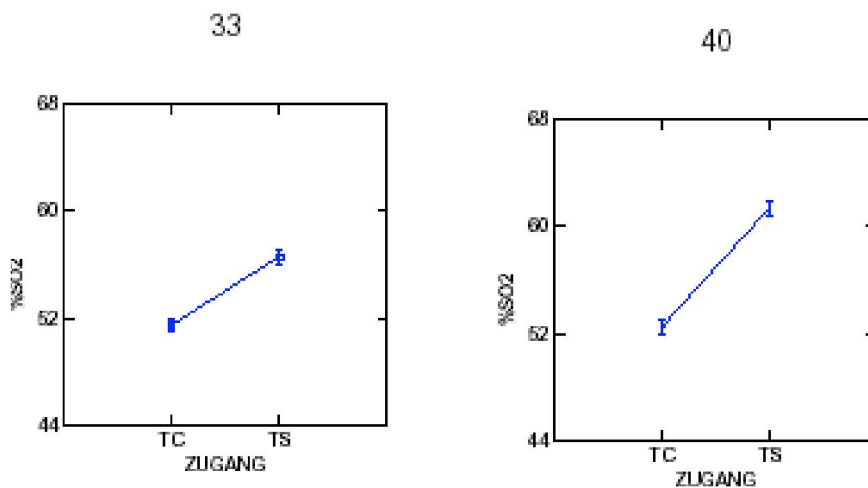


Abbildung 14: Graphische Darstellung über die Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse der %SO<sub>2</sub> Messungen unter konstantem etCO<sub>2</sub> bei 33 bzw. 40 mmHg sowie prä- und postresektionell. Sowohl in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt, als

auch dem  $\text{etCO}_2$  liegen die Werte TS signifikant höher. Fallzahlen: TC prä 33/40 mmHg n = 16/12; TC post 33/40 mmHg n = 14/11; TS prä 33/40 mmHg n = 25/22; TS post 33/40 mmHg n = 21/19.

### **3.1.3 Ergebnisse der $\text{CO}_2$ -Challenges bei den Patientengruppen**

In n=15 Fällen (8 transsyllvisch, 7 transkortikal) wurde im Anschluss an die unter steady state Bedingungen aufgezeichneten Daten, ein sog. „ $\text{CO}_2$ -Challenge“ zur Überprüfung der zerebralen Vasoreaktivität (ZVR) durchgeführt. Die ermittelten Quotienten aus den Steigungen der Regressionsgraden der aufzeichnenden Geräte Remissionsspektrophotometer (EMPHO II), Mikrodoppler (MD) und Laserdoppler (LD) wurden zunächst im Rahmen einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf Signifikanzunterschiede geprüft:

TS	TC	TS	TC	TS	TC	TS	TC
<b>prä CO2runter</b>		<b>prä CO2rauf</b>		<b>post CO2runter</b>		<b>post CO2rauf</b>	
<b>Empho</b>		<b>Empho</b>		<b>Empho</b>		<b>Empho</b>	
-0,0143	0,0649	-0,0603	0,1984	-0,0455	-0,3526	-0,0083	-0,0197
-0,1174	-0,0232	0,0654	0,6437	0,0381	-0,0475	-0,0664	-0,1603
0,0500	-0,0299	-0,2701	0,0101	-0,2326	0,0187	0,1285	0,0746
-0,0189	0,0082	-0,0050	0,4702	0,0630	-0,0169	0,0497	-0,0043
0,5453	-0,0238	0,0295	0,2366	0,0475		0,0109	
-0,0857		0,0694		0,6030		-0,9485	
0,0039		-0,0536		-0,0145		-0,0400	
				0,1317		0,4911	
<b>LD</b>		<b>LD</b>		<b>LD</b>		<b>LD</b>	
0,1793	0,0334	-0,0547	-0,0276	-0,0077	0,0482	-0,0248	0,0087
0,0392	0,0135	-0,0501	-0,0437	0,0074	1,0566	0,0449	-0,6848
0,0136	0,0103	0,0288	-0,0166	-0,0031	-0,0224	0,0725	0,0205
-0,0163	0,0519	-0,0366	0,0327	0,0070	0,0270	0,0316	0,0166
0,0539	0,0333	0,0190		-0,0191	-0,0324	-0,0616	0,0404
0,0302	0,0298	-0,1779		-0,0068	0,0059	-0,0420	0,0365
0,3063		-0,1187		-0,3815		-0,6567	
0,0218		0,0456		0,0257		0,0236	
<b>MD</b>		<b>MD</b>		<b>MD</b>		<b>MD</b>	
0,1526	0,0778	0,3067	0,1067	0,3441	0,5653	1,1920	0,0853
0,8104	-0,5570	0,2827	0,7469	1,8220	0,3410	1,4276	0,5280
0,4305	1,0936	0,4946	1,1137	0,4988	2,2793	2,9332	2,5327
0,9413	1,7029	2,0088	0,7130	-0,1713	0,0234	1,6191	0,4998
	0,7976		1,8107	-0,6531		-0,6105	

Tabelle 4: Darstellung der zur Anwendung gekommenen Steigungen der Regressionsgeraden jeweils getrennt für ansteigenden und absteigenden etCO<sub>2</sub>-Schenkel. Im Falle positiver Quotienten aus den Steigungen der Regressionsgraden folgen die Kurven von EMPHO II, PU und MD-Fluss dem steigenden oder fallenden Verlauf von etCO<sub>2</sub>. Hier wird die ZVR nachfolgend als intakt bezeichnet. Im umgekehrten Fall wird die ZVR als invers bezeichnet.



## TS:

Bei Auswertung der transsylyvischen Untersuchungsreihe ergeben sich im Vergleich von Laserdoppler vs Mikrodoppler signifikante Unterschiede präresektionell sowohl bei ansteigendem, als auch bei absteigendem etCO<sub>2</sub>. Postresektionell kommt es hingegen nur im Stadium der Hypoventilation mit ansteigendem etCO<sub>2</sub> zu einer signifikanten Veränderung in der Gegenüberstellung von Makrozirkulation (MD) und Mikrozirkulation (LD). Auch die Unterschiede im Signifikanzniveau von EMPHO II vs Mikrodoppler liegen bei einem p<0,05, mit erneuter Ausnahme für den Fall der Hyperventilation bei absteigendem etCO<sub>2</sub>. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergibt der Vergleich von EMPHO II vs Laserdoppler. Zusammenfassend ist also festzustellen, dass Laserdoppler und EMPHO II in Gegenüberstellung zum Mikrodoppler gleichsinnige Ergebnisse bei der Signifikanzprüfung abbilden. Makro- und Mikrozirkulation zeigen in der transsylyvischen Untersuchungsreihe ein signifikant unterschiedliches Verhalten, mit Ausnahme des postresektionell absteigenden etCO<sub>2</sub>.

	PRÄ				POST			
	CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑		CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑	
	nichtsign	sign	nichtsign	sign	nichtsign	sign	nichtsign	sign
TS EMPHO vs LD	x		x		x		x	
TS LD vs MD		x		x	x			x
TS EMPHO vs MD		x		x	x			x

Tabelle 5: Übersicht über die Verteilung signifikanter und nichtsignifikanter Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalysen für die transsylyvische Untersuchungsgruppe im geräteabhängigen Vergleich von EMPHO, Laserdoppler und Mikrodoppler. CO<sub>2</sub> ↓ = Stadium der kontrollierten Hyperventilation; CO<sub>2</sub> ↑ = Stadium der kontrollierten Hypoventilation.

**TC:**

In der Betrachtung der transkortikalen Untersuchungsgruppe werden hingegen im Vergleich von Laserdoppler vs Mikrodoppler signifikante Veränderungen mit einem  $p < 0,05$  präsektionell nur mit ansteigendem  $\text{etCO}_2$  festgestellt. Zu einem gleichsinnigen Ergebnis kommt man im Vergleich EMPHO II vs Laserdoppler im präsektionellen Hypoventilationsschenkel mit ansteigendem  $\text{etCO}_2$ . Mit Ausnahme beider o.g. Fälle zeigt sich also ein ansonsten nicht signifikant unterschiedliches Verhalten von Makro- und Mikrozirkulation.

	PRÄ				POST			
	CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑		CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑	
	nichtsign	sign	nichtsign	sign	nichtsign	sign	nichtsign	sign
<b>TC EMPHO vs LD</b>	x			x	x		x	
<b>TC LD vs MD</b>	x			x	x		x	
<b>TC EMPHO vs MD</b>	x		x		x		x	

Tabelle 6: Korrespondierend zu Tabelle 5 Übersicht über die Verteilung signifikanter und nichtsignifikanter Ergebnisse der einfaktoriellem Varianzanalysen für die transkortikale Untersuchungsgruppe im geräteabhängigen Vergleich von EMPHO, Laserdoppler und Mikrodoppler. CO<sub>2</sub> ↓ = Stadium der kontrollierten Hyperventilation; CO<sub>2</sub> ↑ = Stadium der kontrollierten Hypoventilation.

Da die Varianzanalyse gegenüber großen Standardabweichungen und Streuungen empfindlich ist, wurde zur Validierung oben genannter Ergebnisse in der weiterführenden statistischen Auswertung der Kruskal-Wallis Rangtest angewendet. Die Ergebnisse beider Verfahren sind nachfolgend in Form von kritischen Irrtumswahrscheinlichkeiten gegenübergestellt. Hierbei werden die gleichsinnigen Ergebnisse beider Testverfahren verdeutlicht:

Faktoren			EMPHO vs LD		LD vs MD		EMPHO vs MD	
Zugang	Zeit	et CO <sub>2</sub>	Varianz	Krus-Wall	Varianz	Krus-Wall	Varianz	Krus-Wall
TS	PRÄ	↓	76,90	14,20	0,30	2,30	1,35	2,30
		↑	83,10	40,60	1,60	0,80	2,72	0,80
	POST	↓	23,40	33,80	1,00	4,50	1,52	5,50
		↑	86,50	94,90	22,90	6,20	40,30	6,20
TC	PRÄ	↓	12,50	10,00	12,90	10,00	15,20	11,70
		↑	3,70	2,70	2,40	1,40	8,70	7,60
	POST	↓	67,60	28,60	6,00	13,60	14,00	2,10
		↑	25,70	52,20	20,90	1,10	12,90	2,10

Tabelle 7: Ergebnisse der vergleichenden Statistik als Kritische Irrtumswahrscheinlichkeiten für die einfaktorielle Varianzanalyse und den Kruskal-Wallis Rangtest. Die signifikant unterschiedlichen Prüfgrößen ( $p < 0,05$ ) sind rot hinterlegt. CO<sub>2</sub> ↓ = Stadium der kontrollierten Hyperventilation; CO<sub>2</sub> ↑ = Stadium der kontrollierten Hypoventilation; Prä = präresektionell; Post = postresektionell; TS = transsylvisch; TC = transkortikal.

### **TS vs TC:**

Bei der Varianzanalyse für den direkten und geräteabhängigen Vergleich beider Zugangswege kann bis auf den Zeitpunkt mit ansteigendem etCO<sub>2</sub> beim EMPHO II kein statistisch signifikanter Unterschied im Rahmen der CO<sub>2</sub>-Challenges festgestellt werden. Die gerätespezifischen Messwerte beider Untersuchungsgruppen weisen also prä- und postresektionell unter Berücksichtigung o.g. Ausnahme keine statistisch signifikanten Niveauunterschiede auf. Auch diese Ergebnisse wurden aus bereits genannten Gründen durch den Kruskal-Wallis Rangtest validiert.

	PRÄ				POST			
	CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑		CO <sub>2</sub> ↓		CO <sub>2</sub> ↑	
	n.-sign	sign	n.-sign	sign	n.-sign	sign	n.-sign	sign
TS vs TC EMPHO	x			x	x		x	
TS vs TC LD	x		x		x		x	
TS vs TC MD	x		x		x		x	

Faktoren		Test	Geräte		
Zeit	et CO <sub>2</sub>		EMPHO	LD	MD
PRÄ	↓	Varianz	62,10	29,20	93,60
		Krus-Wall	93,50	31,70	100,00
TS vs TC	↑	Varianz	0,89	48,90	80,30
		Krus-Wall	1,90	18,60	62,40
POST	↓	Varianz	22,90	18,00	52,40
		Krus-Wall	13,10	31,70	46,20
TS vs TC	↑	Varianz	92,40	90,50	63,40
		Krus-Wall	100,00	88,60	46,20

Tabelle 8: Korrespondierende Darstellung zu den Tabellen 5 und 6. Übersicht über die Verteilung signifikanter und nichtsignifikanter Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalysen für den Vergleich beider Zugangswege. CO<sub>2</sub> ↓ = Stadium der kontrollierten Hyperventilation; CO<sub>2</sub> ↑ = Stadium der kontrollierten Hypoventilation.

Tabelle 9: Ergebnisse der vergleichenden Statistik als Kritische Irrtumswahrscheinlichkeiten für die einfaktorielle Varianzanalyse und den Kruskal-Wallis Rangtest mit Bezug auf den Vergleich der Zugangswege TS vs TC. Die Gleichsinnigkeit beider Testverfahren kommt hierbei zur Darstellung. CO<sub>2</sub> ↓ = Stadium der kontrollierten Hyperventilation; CO<sub>2</sub> ↑ = Stadium der kontrollierten Hypoventilation; Prä = präresektionell; Post = postresektionell; TS = transsylvisch; TC = transkortikal.

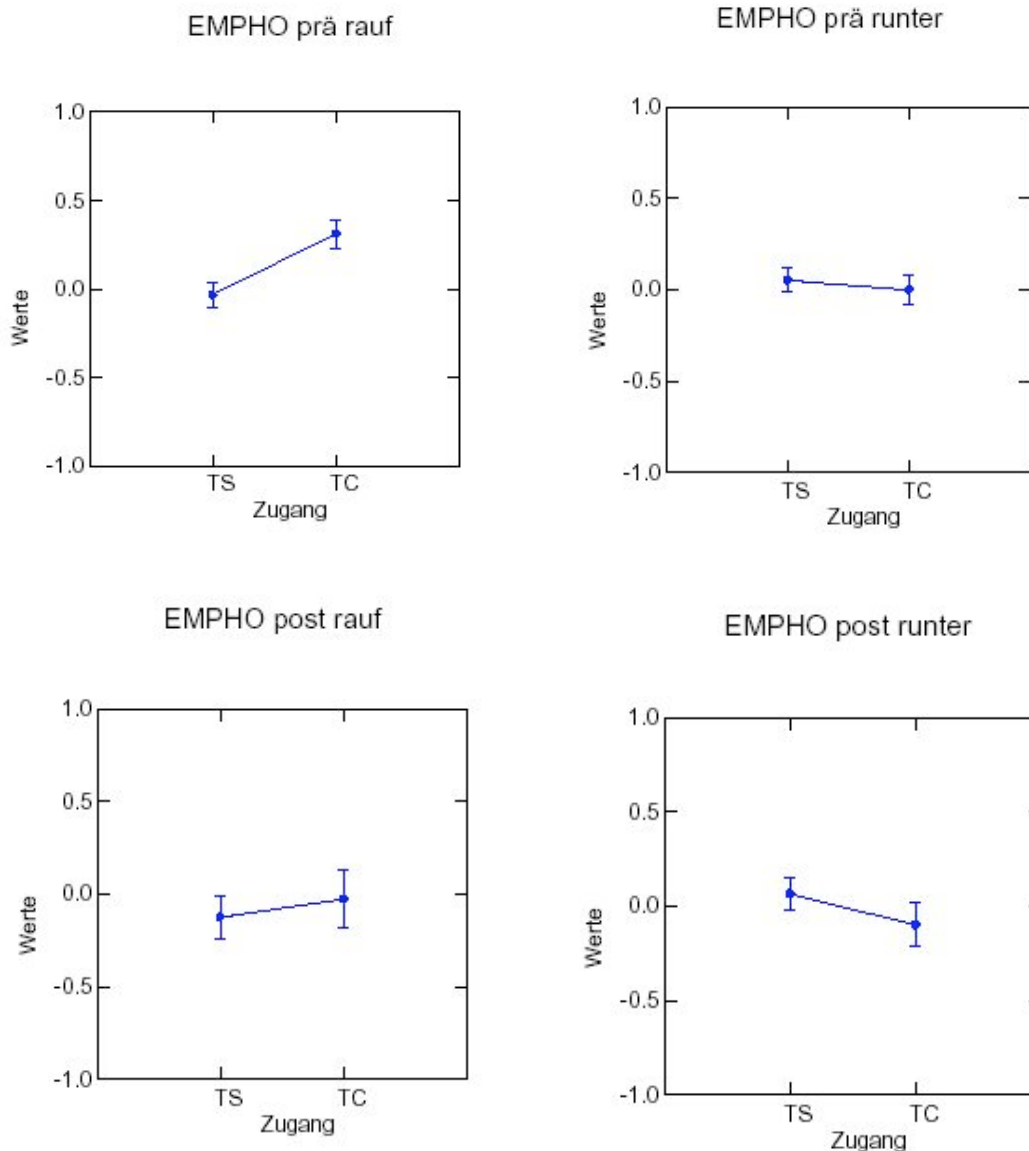


Abbildung 15: Graphische Darstellung über die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse für den EMPHO II im Rahmen der CO<sub>2</sub>-Challenges als gepoolte Mittelwerte±Standardabweichung. Nur bei präresektionell ansteigendem etCO<sub>2</sub> wird ein signifikanter Unterschied zwischen TS und TC deutlich. n=15 Fälle (7 transsylyvisch, 8 transkortikal). TS = transsylyvisch; TC = transkortikal; prä = präresektionell; post = postresektionell; rauf = ansteigendes etCO<sub>2</sub> / Hypoventilation; runter = absteigendes etCO<sub>2</sub> / Hyperventilation.

Ein weiterer Bestandteil der Auswertung war die Gegenüberstellung von parallelen zu inversen Vasoreaktivitätsmustern bei an- und absteigendem etCO<sub>2</sub>. Hierbei zeigt sich in

der *transsyilvischen Untersuchungsgruppe* bei *ansteigendem*  $\text{etCO}_2$  ein weitgehend ausgeglichenes Verhältnis von parallelen und inversen Vasoreaktivitätsmustern beim EMPHO II und Laserdoppler für die kortikale Mikrozirkulation, während der Mikrodoppler zur Abbildung der kortikalen Makrozirkulation präresektionell zu 100% und postresektionell zu 80% ein paralleles Vasoreaktivitätsmuster zeigt. Signifikante Veränderungen in der Verteilung von parallel zu invers finden nicht statt. Bei *absteigendem*  $\text{etCO}_2$  im Stadium der kontrollierten Hyperventilation fällt in der *transsyilvischen Untersuchungsgruppe* postresektionell eine deutliche Zunahme der inversen Reaktivitätsmuster sowohl im Bereich der Mikrozirkulation (siehe LD), als auch im Bereich der Makrozirkulation (siehe MD) auf.

In der *transkortikalen Untersuchungsgruppe* zeigt sich bei *ansteigendem*  $\text{etCO}_2$  eine nahezu spiegelbildliche Verteilung im Vorkommen von parallelen und inversen Vasoreaktivitätsmustern im Vergleich von EMPHO II und Laserdoppler. Bei der Messung der kortikalen  $\text{O}_2$ -Sättigung mit dem EMPHO II findet sich eine postresektionelle Verschiebung der Reaktivitätsmuster mit Zunahme der Inversitätsrate um 75%. Die Messung des kortikalen CBF mit dem Laserdoppler hingegen zeigt postresektionell eine Zunahme der parallelen Vasoreaktivitätsmuster um 58% mit einer abschließenden Verteilung von 83% parallelen zu 17% inversen ZVR-Mustern. Auch bei *absteigendem*  $\text{etCO}_2$  finden sich in der *transkortikalen Untersuchungsgruppe* deutliche Unterschiede in den prä- vs postresektionellen Vasoreaktivitätsmustern von EMPHO II und Laserdoppler. Beim EMPHO II, als indirektes Messverfahren zur Bestimmung der kortikalen Mikrozirkulation, werden überwiegend inverse Reaktivitätsmuster festgestellt mit einer postresektionellen Zunahme der Inversitätsrate um 15%. Der Laserdoppler als direktes Verfahren zur Bestimmung des kortikalen CBF, zeigt dagegen prä- und postresektionell signifikant häufiger eine intakte ZVR mit parallelen Vasoreaktivitätsmustern.

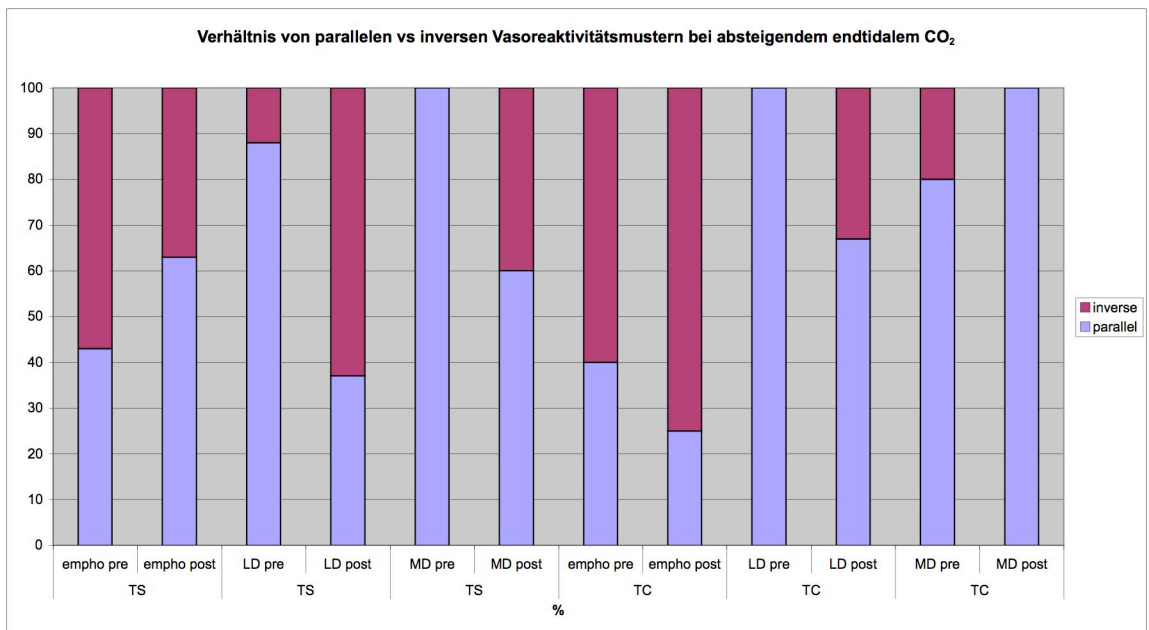
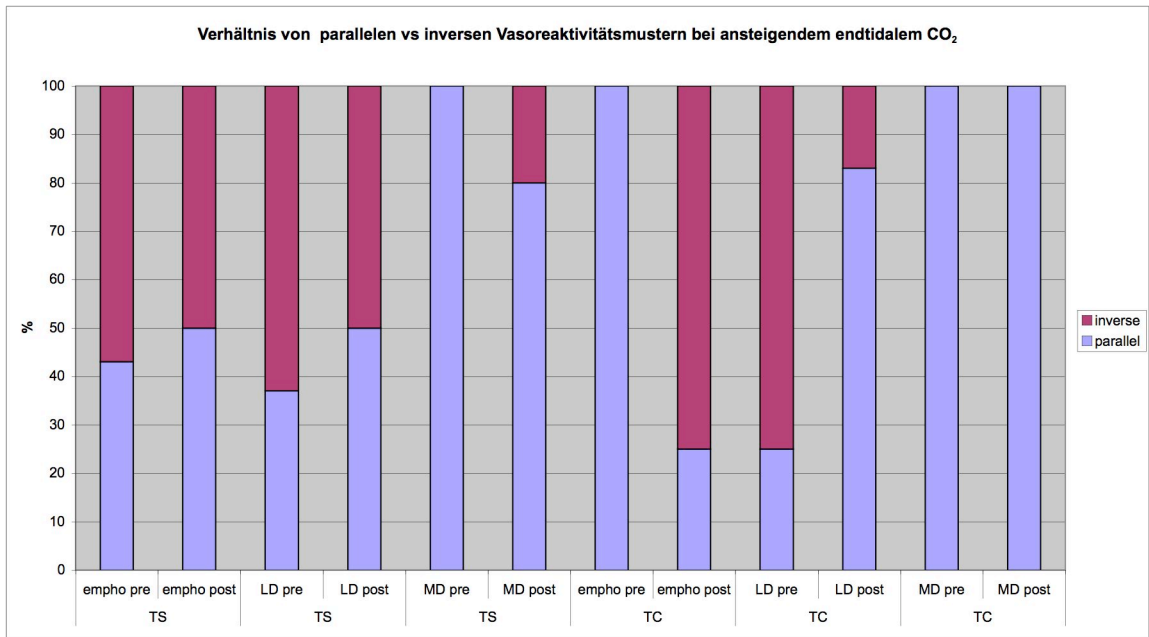


Abbildung 16 - 17: Prozentuale Gegenüberstellung der Verteilung paralleler vs inverser Vasoreaktivitätsmuster bei an- und absteigendem etCO<sub>2</sub>. blau = parallel; rot = invers; TS = transsylvisch; TC = transkortikal

## 4. Diskussion

### 4.1. Validität des angewandten Messverfahrens und Interpretation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen auf drei Untersuchungsmethoden: Die kapilläre Sauerstoffsättigung der Großhirnrinde wurde mittels Spektrophotometrie (EMPHO II), die Strömungsgeschwindigkeiten der kortikalen Hirnarterien mittels Mikrodopplersonographie (MD) und der CBF durch die Laserdopplersonographie (LD) erfasst. So konnten dynamische Veränderungen der zerebralen Hämodynamik im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation multimodal erfasst werden.

In zahlreichen in-vitro-Validierungen und tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Zuverlässigkeit des EMPHO II zur indirekten Erfassung der kortikalen Mikrozirkulation im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel der Laserdopplersonographie, welche auch in dieser Arbeit als direktes Messverfahren zur Erfassung der kortikalen Mikrozirkulation herangezogen wurde, bestätigt werden (Kessler und Frank 1992; Meyer 1998). Dies gestattete uns die prä- und postresektionellen Werte für %SO<sub>2</sub> und PU beider Untersuchungsgruppen (TS vs TC) miteinander zu vergleichen. Für den EMPHO II existieren bereits in-vivo-Untersuchungen für Gehirn, Haut und Leber (Kuchenreuther et al. 1996). Auch die Laserdopplersonographie ist bereits in zahlreichen klinischen Fachbereichen etabliert und bewies ihre Zuverlässigkeit bei in-vivo-Untersuchungen von Mensch und Tier (Ayata et al. 2004; Bedell et al. 2004; Burnett et al. 2005; Harju et al. 2004; Prieto et al. 2005; Shibata et al. 2004; Wauschkuhn et al. 2005).

Der MD zur direkten Bestimmung der intravasalen Blutflussgeschwindigkeit auf umschriebenen Arealen der Kortexoberfläche ist die älteste von den hier genannten Methoden und inzwischen als etabliertes Verfahren anzusehen (Carter 1991; De Georgia und Deogaonkar 2005; Marchese et al. 2005; Neuloh und Schramm 2004; Stendel et al. 2000).



Für alle o.g. Methoden war die Platzierung von Sonden auf der Kortexoberfläche notwendig. Somit bestand eine starke Untersucherabhängigkeit und die damit verbundene Gefahr von Interpretationsfehlern, wenn nicht ein- und derselbe Untersucher die Verlaufsmessungen an einem bestimmten Patienten durchführen würde. Zur Eliminierung dieser Fehlerquelle wurden alle Messungen strikt patientenbezogen und von maximal 2 Operateuren durchgeführt. Die Bedienung und Eichung der Geräte sowie die Aufzeichnung aller Daten wurden ausschließlich durch den Verfasser dieser Arbeit vorgenommen.

#### **4.2. Korticale %SO<sub>2</sub>-Spektren prä- und postresektionell bei transsyllvischem und transkortikalem Zugang**

Alle %SO<sub>2</sub>-Spektren beider Untersuchungsgruppen, die präresektionell gemessen wurden, stammen von nicht traumatisierten frontalen und/oder temporalen Kortexarealen und dienten somit als Referenz für die postresektionellen Messungen. Die präresektionell ermittelten Summenhistogramme (siehe Abbildung 14 und 15) sind im Ergebnis mit Vorgängerstudien vergleichbar (Meyer 1998; Meyer et al. 1999).

In der transsyllvischen und transkortikalen Untersuchungsgruppe zeigt sich **präresektionell** bei den steady state Messungen eine deutliche Rechtsverschiebung der ermittelten Summenhistogramme in Richtung höherer %SO<sub>2</sub>-Werte unter 40 mmHg etCO<sub>2</sub> im Vergleich zu 33 mmHg etCO<sub>2</sub>. Diese Verschiebung von Hypokapnie zu Normokapnie ist Ausdruck einer Mehrdurchblutung mit Steigerung der kapillären Perfusion, wie sie als normale Reaktion bei Erhöhung des paCO<sub>2</sub> im Sinne einer erhaltenen ZVR auftritt (Ackerman 1973; Betz 1972; Dahl et al. 1994; Dahl et al. 1995; Dahl et al. 1996; Kuschinsky 1996). Der gesteigerte CBF ist mit dem EMPHO II durch einen erhöhten kapillären Durchfluss von mit oxygeniertem Hämoglobin beladenen Erythrozyten in Form von %SO<sub>2</sub> Werten indirekt messbar. Da jedoch auch respiratorische und metabolische Beeinflussungen der Summenhistogramme denkbar sind, wurden in dieser Studie erstmals auch direkte multimodale Messungen des erythrozytären Flusses mit dem Laserdoppler auf den selben Kortexarealen durchgeführt. Solche Beeinflussungen unterliegen dem Prinzip des statischen und dynamischen coupling,

welches besagt, dass Hirnregionen direkt proportional zu ihrer metabolischen Bedarfslage perfundiert werden (Grote 1975; Grote 1976; Kuschinsky 1996; Mchedishvili 1980; Mraovitch 1996).

In den **postresektionell** ermittelten Summenhistogrammen der %SO<sub>2</sub>-Werte ist in der transsylvischen Untersuchungsgruppe ebenfalls eine deutliche Rechtsverschiebung sowohl unter Hypo-, als auch Normokapnie festzustellen. Von einer regionalen Hyperämie, die allein durch Steigerung des kapillären CBF induziert wird, kann hier jedoch nicht ohne Einschränkungen ausgegangen werden. So muß das durch operative Manipulationen und Spateldruck erzeugte iatrogene Operationstrauma an der Hirnrinde, welches zu reduziertem Zellstoffwechsel mit verminderter O<sub>2</sub>-Ausschöpfung zu einer relativen Mehrperfusion führen kann, mit berücksichtigt werden. In der Literatur wird dieser Effekt als „Luxusperfusion“ bezeichnet (Heiss et al. 1992; Lassen 1966). Dabei kommt es in einem umschriebenen Kortexareal nach transienter Ischämie zu einer spontanen Reperfusion des Gewebes. In Abhängigkeit vom Ausmaß der vorangegangenen ischämischen Schädigung besteht ein nutritiver Minderbedarf, der sich in einer verminderten Sauerstoff-Extraktionsrate manifestiert. So können posttraumatisch für mehrere Stunden gesteigerte Durchblutungsraten nachgewiesen werden. Hieraus können sich durch den Einfluss toxischer Metabolite im vormals ischämischen Bezirk schwere hämorrhagische Komplikationen durch eine gestörte mikrovaskuläre Integrität, oder neuronale Schädigungen ergeben (Hamann et al. 1996; Yonas et al. 1996; Zoppo 1994; Zoppo et al. 1998).

In der transkortikalen Untersuchungsgruppe zeigte sich postresektionell eine unerwartete Abnahme der %SO<sub>2</sub>-Werte unter steigendem etCO<sub>2</sub> von 3,4% oder 1,7% pro mmHg paCO<sub>2</sub> (siehe Abbildung 15). Bei kritischer Hinterfragung erscheint dies durch den Anteil der kritischen %SO<sub>2</sub>-Werte mit einem Anteil von 12,32% erklärbar. Dies ist möglicherweise das Resultat der zugangsbedingt kleineren kortikalen Messfläche im Vergleich zum TS-Zugang. Da beim TC-Zugang nur eine kleine kortikale Incision angelegt wird, ist die Kompromittierung des kortikalen Blutflusses durch Spateldruck vermutlich höher als beim TS-Zugang, mit der Folge einer postresektionell erhöhten Rate an kritischen %SO<sub>2</sub>-Werten.

Schließlich zeigten sich im Vergleich beider Zugangswege prä- und vor allem postresektionell signifikant höhere %SO<sub>2</sub>-Werte in der transsylvischen Untersuchungsgruppe (siehe Abbildung 16). Unseres Erachtens ist hierfür ein kausaler Zusammenhang in der räumlichen Nähe zu den großen Gefäßstrukturen der A. cerebri media und ihrer Seitenäste zu sehen, die postresektionell, d.h. nach Entfernung des Spateldrucks beim transsylvischen Zugang definitionsgemäß in zwei Regionen (Frontal- und Temporallappen) bis in den Bereich der Hyperämie perfundiert werden. Hier ist folglich auch mit der Möglichkeit eines postoperativen Reperfusionsschadens zu rechnen. Ausdruck findet dies in den postoperativ durchgeführten MRTs mit Anzeichen von Ödemen im Zugangsbereich und kleineren Einblutungen im frontalen Operculum bei der transsylvischen Untersuchungsgruppe. Durch die Ergebnisse dieser Studie und bestehende Hinweise aus der Literatur wird die mikrochirurgische Hypothese Yasargils, durch transsulcales oder interhemisphärisch Operieren weitgehend atraumatisch zu arbeiten, in Frage gestellt. Um den sogenannten „steady state-Vergleich“ beider Zugangswege umfassender zu vollziehen, wird es notwendig sein, die zusätzlich erhobenen Daten von Laser- und Mikrodoppler einer komplexen Analyse zu unterziehen. Hierzu sind Folgestudien bereits eingeleitet worden.

#### **4.3. CO<sub>2</sub>-Challenges und der Einfluss auf die zerebrale Vasoreaktivität der Patientengruppen**

Mit dem CO<sub>2</sub>-Challenge als „dynamischer“ Untersuchung der ZVR auf den Messarealen der Kortexoberfläche konnten wir den direkten Zusammenhang zwischen dem etCO<sub>2</sub>-Verlauf und den Verlaufskurven der auf den einzelnen Kortexarealen gemessenen Werte für %SO<sub>2</sub>, PU und Flussgeschwindigkeit analysieren. Hierbei waren in beiden Untersuchungsgruppen bereits präresektionell parallele und inverse Vasoreaktivitätsmuster festzustellen. Eine inverse ZVR bei steigendem etCO<sub>2</sub> führt hierbei unter Hyperkapnie statt zu einer Zunahme des rCBF zu einer Abnahme und umgekehrt. Die Ergebnisse aus den Abbildungen 17-18 deuten schon bei kurzer Betrachtung auf ein äußerst heterogenes ZVR-Muster mit hohen interindividuellen Unterschieden hin.

Bei den *transsylvisch* operierten Patienten zeigte sich vor allem postresektionell unter Hyperventilation eine deutliche Zunahme der inversen Vasoreaktivitätsmuster mit Zunahme des rCBF in den Ergebnissen von Mikro- und Laserdoppler. Dies ist ein erneuter Hinweis für eine lokale Hyperperfusion auf intravasaler und intrakapillärer kortikaler Ebene und deckt sich mit den Ergebnissen der postresektionell ermittelten Summenhistogramme der %SO<sub>2</sub>-Werte aus der transsylvischen Untersuchungsgruppe und dem Effekt der bereits o.g. Rechtsverschiebung in den hyperämischen Bereich. Hier lagen die %SO<sub>2</sub>-Werte postresektionell bei einem etCO<sub>2</sub> von 33 mmHg bei 63,50±2,02 und damit signifikant höher im Vergleich zu den präresektionellen Werten von 49,00±3,27 (siehe Tabelle 3). So konnten wir auch im dynamischen ZVR-Verhalten die spontane Re- bzw. Hyperperfusion des Kortexgewebes nach operationsbedingter Traumatisierung im Sinne der „Luxusperfusion“ nachweisen (Lassen 1966). Dieser Sachverhalt kommt in dieser Studie nur in der transsylvischen Untersuchungsgruppe durch signifikante Ergebnisse zum Tragen.

Eine erhebliche Divergenz zeigen die Ergebnisse der transkortikalen Untersuchungsgruppe im Bereich der dynamischen Mikrozirkulationsmessungen mittels EMPHO II und LD. Unter steigendem etCO<sub>2</sub> war postresektionell bei den EMPHO II-Messungen eine Zunahme der inversen Vasoreaktivitätsmuster um 75% festzustellen. Diese Ergebnisse sind mit denen von Vorgängerstudien vergleichbar und werden als Hinweis auf das Vorliegen einer regionalen Ischämie gedeutet. In der Literatur wird die Abnahme des CBF unter Hyperkapnie auf so genannte „mikrosteal-syndroms“ zurückgeführt (Meyer 1998; Meyer et al. 1999). Hierbei findet eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten von Regionen mit einer intakten zerebralen Vasoreaktivität statt. Das Blut wird hierbei aus dem bereits kompromittierten Gefäßterritorium mit nicht mehr reagiblen maximal dilatierten Widerstandsgefäßen „abdrainiert“, da die gesunden Gefäße der Umgebung weitgestellt werden (Nariai et al. 1998; Yonas et al. 1993). Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen aus den statischen EMPHO II-Messungen der transkortikalen Untersuchungsgruppe, in denen die zu erwartende postresektionelle Rechtsverschiebung der Summenhistogramme unter 40 mmHg als Zeichen der regionalen Hyperämie ausblieb (siehe Abbildung 15).

Hierzu stimmen die ermittelten Ergebnisse der Laserdopplersonographie wider Erwarten nicht mit den EMPHO II-Messungen überein. Nahezu spiegelbildlich zeigte sich postresektionell unter steigendem  $\text{etCO}_2$  eine physiologisch regelrechte Steigerung des CBF mit Zunahme der parallelen Vasoreaktivitätsmuster um 58%. MD und LD zeigten in der transkortikal operierten Patientengruppe eine signifikante Häufung der parallelen Reaktivitätsmuster mit intakter ZVR. Die Ursachen für die „widersprüchlichen“ Ergebnisse aus den Laserdoppler und EMPHO II-Messungen bleiben spekulativ. Sicherlich ist die Fallzahl klein und die Datenlage nicht ausreichend. Die Messareale repräsentieren nur einen Ausschnitt der bei der Operation freigelegten Hirnrindenareale und es ist möglich, dass die räumliche Auflösung der Messwerte durch die wesentlich kleinere Trepanation im Vergleich zum transsylvischen Zugang beeinträchtigt war. So kamen wir vom messtechnischen Anspruch hierbei sicherlich in den Grenzbereich der Methodik. Zusätzlich könnte der intraoperativ erzeugte Spateldruck über eine Störung der venösen Drainage und die mechanische Irritation der Kortexgefäße eine Beeinflussung der Werte erzeugt haben. Das Problem des Einsatzes von Hirnspateln und das damit verbundene Risiko der zugangsbedingten ischämischen Hirnschädigung ist seit langem bekannt. In einer Studie wurden 12 Patienten im Hinblick auf Beeinflussungen des CBF und der Autoregulation bei Aneurysmaoperationen untersucht (Farrar et al. 1981). Hierbei wurde auch mit einem speziellen Verfahren der applizierte Spateldruck gemessen. Ein Spateldruck von ca. 20 mmHg über durchschnittlich 45 Minuten korreliert mit postoperativen Komplikationen. Dies entspricht auch unserer Überzeugung, dass die Kombination verschiedener Faktoren – z.B. eingriffsbedingter Retraktionsschaden mit postresektioneller Hyperperfusion und aufgehobener zerebraler Vasoreaktivität und zusätzlichen postoperativen Vasospasmen zu einer gesteigerten Vulnerabilität des Gehirns führt. Bei gefäßgesunden Patienten macht sich dies klinisch nicht bemerkbar. Im Falle von latent vorgeschädigten Patienten (z.B. Patienten mit bereits präresektionell paradoxer ZVR oder SAB Patienten) wäre jedoch das Auftreten von Nachblutungen und Ödemen begünstigt.

Weshalb bereits präresektionell in beiden Untersuchungsgruppen auf einigen Messarealen eine inverse ZVR vorzufinden war, kann ebenfalls nicht abschließend beantwortet werden. Im Tierexperiment konnte bereits mit radioaktiv markierten Mikrospähren und

Laserdopplersonographie nachgewiesen werden, dass regionale Unterschiede in der Kortexpfusion und der ZVR bestehen. Das Monosonden-Verfahren wird hierbei grundsätzlich in Frage gestellt (Kirkeby et al. 1995 und 1997). So besteht bei epilepsiechirurgischen Patienten durch die intraoperativ erhobenen Befunde der dringende Verdacht, dass die Einstufung dieses Klientels als „gefäßgesunde“ Patienten unzutreffend sein könnte. Diese Einschätzung wird durch Studien aus dem Bereich der Neuroradiologie unterstützt (Debets et al. 1997, Grünwald et al. 1992, Grünwald et al. 1993, Johansson 1996, Stefan et al. 1987, Weinand et al. 1997).

## **5. Schlussfolgerung**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten an als „gefäßgesund“ angesehenen Patienten, die sich einer transsylvisch oder transkortikal durchgeführten selektiven Amygdalohippokampektomie unterzogen, die hämodynamischen Einflüsse von extraaxialem und intraaxialem Zugang verdeutlicht werden. Bei den transsylvisch operierten Patienten fand sich eine ausgeprägte postoperative Hyperämie im Bereich von Makro- und Mikrozirkulation, die durch die %SO<sub>2</sub>-Messungen und durch die dynamischen Laser- und Mikrodopplermessungen nachgewiesen wurde. Derartige funktionelle Hyperämien sind aus der Literatur als Luxusperfusion bekannt. Bei transkortikalem Vorgehen konnte ein vergleichbarer Effekt in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Neben zugangsbedingten Einflüssen halten wir diesbezüglich aber auch eine messtechnische Beeinträchtigung der Ergebnisse für möglich. Grundsätzlich liegen die postresektionell ermittelten Perfusionswerte der transsylvischen Untersuchungsgruppe signifikant höher im Vergleich zu denen der transkortikalen Gruppe.

Bei einem Großteil der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen war die postresektionelle zerebrale Vasoreaktivität in unterschiedlicher Ausprägung beeinträchtigt. So konnte ein fehlendes Ansprechen der %SO<sub>2</sub>-Werte auf wechselnde etCO<sub>2</sub>-Zustände oder das sog. „steal-Phänomen“ mit inverser Vasoreaktivität beobachtet werden. Besonders häufig kamen derartige Veränderungen jedoch in der transkortikalen

Untersuchungsgruppe vor. Die beobachteten Phänomene sind insgesamt das Ergebnis eines multifaktoriellen Geschehens aus operativer, dissektionsbedingter Traumatisierung der kortikalen und basalen Blutgefäße sowie ihrer nervalen Versorgung. Die daraus resultierenden Störungen der Blutflussregulation bergen in jedem Fall das Risiko eines früh postoperativen Hyperperfusionsschadens. Bei jedoch divergierenden Ergebnissen für EMPHO II und Laserdoppler sehen wir die Notwendigkeit für weiterführende Studien mit höheren Fallzahlen. Zur umfassenden Beurteilung der zugangsbedingten Morbidität sollten zusätzlich neuropsychologische Daten, Beeinträchtigungen des Gesichtsfelds und epileptologische Spätfolgen mitberücksichtigt werden.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung zugangsbedingter zerebrovaskulärer Veränderungen nach transsylvischer und transkortikaler selektiver Amygdalohippokampektomie. Hierzu wurden n=10 Patienten (5 Männer, 5 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 38,2 Jahren auf extraaxialem transsylvischem Weg operiert, n=8 Patienten (2 Männer, 6 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren wurden über einen intraaxialen transkortikalen Zugang operiert. Intraoperativ wurde bei allen Patienten in Abhängigkeit vom statischen (etCO<sub>2</sub> 33 und 40 mmHg) oder dynamischen etCO<sub>2</sub>-Verlauf (CO<sub>2</sub>-Challenge) kortikal die intrakapilläre Hämoglobinoxygenierung mittels EMPHO II (%SO<sub>2</sub>), die kortikale Perfusion mittels Laserdoppler und die intravasale Blutflussgeschwindigkeit durch einen Mikrodoppler gemessen. In der *transsylvischen Untersuchungsgruppe* konnte im Rahmen der **steady state Messungen** eine signifikante Zunahme der ermittelten Mittelwerte der Mediane der %SO<sub>2</sub>-Werte präresektionell um 15,7% von etCO<sub>2</sub> 33 mmHg nach 40 mmHg festgestellt werden (49,00±3,27 vs 56,70±2,15). Postresektionell war hierbei eine Zunahme um 3,07% gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen (63,50±2,02 vs 65,45±3,05). Dieser Effekt stellt sich graphisch in Form einer Rechtsverschiebung der ermittelten Summenhistogramme der %SO<sub>2</sub>-Werte in den hyperämischen Bereich dar und ist Ausdruck einer intakten zerebralen Vasoreaktivität. In der *transkortikalen Untersuchungsgruppe* war präresektionell von Hypokapnie zu Normokapnie eine

Zunahme der %SO<sub>2</sub>-Werte um 8,4% (48,81±4,63 vs 52,89±5,17) zu verzeichnen. Postresektionell kam es hierbei zu einer unerwarteten Abnahme der Mittelwerte der Mediane um 3,4% (54,85±3,54 vs 53,00±3,65), die wir auf einen hohen Anteil der kritischen %SO<sub>2</sub>-Werte von 12,32% zurückführen, die am ehesten durch eine stärkere Retraktion verursacht sein dürften, da die operative Freilegung bei diesem Eingriff vergleichsweise klein ist. Insgesamt lagen die mittels EMPHO II ermittelten %SO<sub>2</sub>-Werte nach dreifaktorieller Varianzanalyse in der transsylvischen Patientengruppe zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant höher als in der transkortikalen Patientengruppe. Durch die multimodale Datenerfassung der Werte für EMPHO II, Laser- und Mikrodoppler konnten wir im Rahmen der **CO<sub>2</sub>-Challenges** zunächst statistische Signifikanzunterschiede zwischen Makro- und Mikrozirkulation in beiden Untersuchungsgruppen erfassen. Werden mit dem EMPHO II indirekt Aussagen über die kortikale Mikrozirkulation durch Veränderungen des kapillären Durchflusses von mit oxygeniertem Hämoglobin beladenen Erythrozyten getroffen, so können diese Ergebnisse durch gleichzeitige Anwendung eines direkten Messverfahrens wie der Laserdopplersonographie zur Erfassung des erythrozytären Flusses validiert werden. In beiden Untersuchungsgruppen waren bereits präresektionell parallele und inverse Vasoreaktivitätsmuster festzustellen. Eine inverse zerebrale Vasoreaktivität bei steigendem etCO<sub>2</sub> führt hierbei unter Hyperkapnie statt zu einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses zu einer Abnahme und umgekehrt. In der *transsylvischen Untersuchungsgruppe* zeigte sich postresektionell unter fallendem etCO<sub>2</sub> korrelierend zu den Ergebnissen der steady state-Messungen eine deutliche Zunahme der inversen zerebralen Vasoreaktivität mit Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses in den Ergebnissen von Mikro- und Laserdoppler im Sinne einer lokalen Hyperperfusion. Diese Re- bzw. Hyperperfusion nach operationsbedingter Traumatisierung als Zeichen der Luxusperfusion konnte in dieser Studie nur bei den transsylvisch operierten Patienten festgestellt werden. In der *transkortikalen Untersuchungsgruppe* fiel postresektionell unter steigendem etCO<sub>2</sub> eine Zunahme der inversen zerebralen Vasoreaktivitätsmuster um 75% bei den EMPHO II Ergebnissen mit Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses im Sinne von mikro-steal Phänomenen auf, ebenfalls korrelierend mit den unter steady state erhobenen Befunden. Durch am ehesten operationstechnische und zugangsbedingte Beeinflussungen konnten diese Befunde aber nicht mittels Laser- und Mikrodoppler



bestätigt werden. Daher ist eine Folgestudie mit dem Zweck einer Zeitreihen- und Signalanalyse bereits initiiert.

## 7. Literatur

1. Ackerman RH (1973). "The relationship of regional cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity to blood pressure and regional resting." *Stroke* 4:725-731.
2. Andrews R J, Muto R P (1992). "Retraction brain ischaemia: cerebral blood flow, evoked potentials, hypotension and hyperventilation in a new animal model." *Neurol Res* 14(1): 12-18.
3. Ayata C, Dunn A K., et al. (2004). "Laser speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex." *J Cereb Blood Flow Metab* 24(7): 744-755.
4. Betz E (1972). "Cerebral Blood Flow: It's measurement and regulation. *Physiological Reviews*." 52:595-629
5. Carter L P (1991). "Surface monitoring of cerebral cortical blood flow." *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3(3): 246-261.
6. Chehrazi B B (1992). "A temporal transsylvian approach to anterior circulation aneurysms." *Neurosurgery* 30(6): 957-961.
7. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ (1994). "Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements." *Stroke* 25(3): 621-628.
8. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P (1994). "Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects." *J Cereb Blood Flow Metab* 14(6): 974-981.
9. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E (1995). "Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration, and time course of the response to acetazolamide." *Stroke* 26(12): 2302-2306.
10. Dahl A, Bergholt B, et al. (1996). "CO<sub>2</sub> and indomethacin vasoreactivity in patients with head injury." *Acta Neurochir (Wien)* 138(3): 265-273.
11. Debets RMC, Sadzot B, van Isselt JW, Brekelmans GJF, Meiners LC, van Huffelen AC, Franck G, van Veelen CWM (1997). "Is 11C-flumazenil PET superior to 18FDG PET and 123I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:141-150.
12. De Georgia M A, Deogaonkar A (2005). "Multimodal monitoring in the neurological intensive care unit." *Neurologist* 11(1): 45-54.

13. Farrar JK, Gamache FW, Ferguson GG, Barker J, Varkey GP, Drake CG (1981). "Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms." *J Neurosurg* 55:857-864.
14. Frank K H, Kessler M, et al. (1989). "The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I." *Phys Med Biol* 34(12): 1883-1900.
15. Grote J (1975). "Cerebral blood flow during arterial hypoxia." *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)* 10:1673-1674.
16. Grote J, Schubert R (1976). "The effect of brain edema on cortical oxygen supply during arterial normoxia and arterial hypoxia." *Proceedings of the 9<sup>th</sup> Europ.Conf. Microcirculation, Antwerp. Bibl. ant. 15, 355-358 (Karger, Basel 1977).*
17. Grünwald F, Reichmann K, Biersack HJ (1992). "Entwicklung der nuklearmedizinischen Hirndiagnostik - Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) in der klinischen Routine." *Medwelt* 43: 926-933.
18. Grünwald F, Hufnagel A, Elger CE, Biersack HJ (1993). "Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) in der Epilepsiediagnostik." *Der Radiologe* 33:198-203
19. Hamann GF, Okada Y, et al. (1996). "Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion." *J Cereb Blood Flow Metabol* 16:1373-1378.
20. Harada S, Nakamura T (1994). "Retraction induced brain edema." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 60: 449-451.
21. Heiss WD, Huber M, et al. (1992). "Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke." *J Cereb Blood Flow Metab.* 12:193-203.
22. Hoper J, Plasswilm L (1994). "Micro-light guide spectrophotometric measurement of changes in local haemoglobin oxygenation and concentration in the rabbit lung induced by hypoxia and hyperoxia." *Int J Microcirc Clin Exp* 14(5): 282-288.
23. Hosoda K, Fujita S, et al. (1999). "Effect of clot removal and surgical manipulation on regional cerebral blood flow and delayed vasospasm in early aneurysm surgery for subarachnoid hemorrhage." *Surg Neurol* 51(1): 81-88.
24. Johansson BB (1996). "Clinical implications 1: Stroke, subarachnoid haemorrhage and epilepsy." In: Mraovitch S, Sercombe R (Hrsg.) "Neurophysiological basis of cerebral blood flow control: An introduction." John Libbey & Company Ltd, London pp351-374.
25. Kazumata K, Kamiyama H, et al. (2003). "Operative anatomy and classification of the sylvian veins for the distal transsylvian approach." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43(9): 427-33; discussion 434.

26. Kessler M, Frank K (1992). "The Erlangen Micro-Lightguide Spectrophotometer EMPHO I." Frank K, Kessler M (Hrsg.). *Quantitative Spectroscopy in Tissue*. pmi Frankfurt: 61-74
27. Kirkeby OJ, et al. (1995). "Intracerebral blood flow studied with laser doppler flowmetry: A comparative study with radioactive microspheres." *J Appl Physiol* 79:1479-1486
28. Kirkeby OJ, et al (1997). "Local variations in the cerebral microcirculatory response to hypercapnia and haemorrhage." *Acta Neurochir* 139:981-986
29. Kuchenreuther S, Adler J, et al. (1996). "The Erlanger Microlightguide Photometer: A new concept for monitoring intracapillary oxygen supply of tissue - first results and review of physiological basis. *J Clin Monit*; 12:211-224
30. Kuschinsky W (1996). "Regulation of cerebral blood flow: an overview." In: Mraovitch S, Sercombe R (Hrsg.) *Neurophysiological basis of cerebral blood flow control: An introduction*. John Libbey & Company Ltd, London pp 245-262.
31. Lassen NA, Palvolgyi R (1968). "Cerebral steal during hypercapnia and the inverse reaction during hypocapnia observed by the 133 xenon technique in man." *Scand J. Clin. Lab Invest Suppl*; 120:XIII:D.
32. Lassen NA (1966). "The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain." *Lancet* 2:1113-1115
33. Lutz M T, Clusmann H, et al. (2004). "Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy." *Epilepsia* 45(7): 809-816.
34. Marchese E, Albanese A, et al. (2005). "Intraoperative microvascular Doppler in intracranial aneurysm surgery." *Surg Neurol* 63(4): 336-342; discussion 342.
35. Mchedishvili G (1980). "Physiological mechanisms controlling cerebral blood flow." *Stroke* 11:240-248.
36. Meyer B (1998). "Eine Modifikation der Normal Perfusion Pressure Breakthrough Theorie aufgrund von Beobachtungen in der Mikrozirkulation des Kortex um zerebrale arteriovenöse Malformationen. Habilitationsschrift. Med Fak Bonn.
37. Meyer B, Schaller C, et al. (1999). "Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations." *Stroke* 30(12): 2623-2630.
38. Meyer B, Schaller C, et al. (1998). "Physiological steal around AVMs of the brain is not equivalent to cortical ischemia." *Neurol Res* 20 Suppl 1: S13-17.
39. Meyer B, Schultheiss R, et al. (2000). "Capillary oxygen saturation and tissue oxygen pressure in the rat cortex at different stages of hypoxic hypoxia." *Neurol Res* 22(7): 721-726

40. Morino M, Uda T, et al. (2005). "[Surgical technique and outcome of transsylvian selective amygdalohippocampectomy]." *No Shinkei Geka* 33(3): 225-233.
41. Mraovitch S (1996). "Neurogenic regulation of cerebral blood flow: intrinsic neural control." In: Mraovitch S, Sercombe R (Hrsg.) "Neurophysiological basis of cerebral blood flow control. An introduction." John Libbey & Company Ltd, London pp 323-358.
42. Nariai T, Senda M, et al. (1998). "Posthyperventilatory steal response in chronic cerebral hemodynamic stress." *Stroke* 29:1281-1292.
43. Neuloh G, Schramm J (2004). "Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery." *J Neurosurg* 100(3): 389-399.
44. Rosenorn J, Diemer N (1985). "The risk of cerebral damage during graded brain retractor pressure in the rat." *J Neurosurg* 63(4): 608-611.
45. Rosenorn J, Diemer N (1982). "Reduction of regional cerebral blood flow during brain retraction pressure in the rat." *J Neurosurg* 56(6): 826-829.
46. Schaller C, Jung A, et al. (2004). "Rate of vasospasm following the transsylvian versus transcortical approach for selective amygdalohippocampectomy." *Neurol Res* 26(6): 666-670.
47. Schaller C, Klemm E, et al. (2002). "The transsylvian approach is "minimally invasive" but not "atraumatic"." *Neurosurgery* 51(4): 971-976; discussion 976-977.
48. Schaller C, Zentner J (1998). "Vasospastic reactions in response to the transsylvian approach." *Surg Neurol* 49(2): 170-175.
49. Shibata M, Ohtani R, et al. (2004). "White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion." *Stroke* 35(11): 2598-2603.
50. Stefan H, Pawlik G, et al. (1987). "Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET." *J Neurol* 234:377-384.
51. Stendel R, Pietila T, et al. (2000). "Intraoperative microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(1): 29-35.
52. Wauschkuhn C A, Witte K, et al. (2005). "Circadian periodicity of cerebral blood flow revealed by laser-Doppler flowmetry in awake rats: relationship to blood pressure and activity." *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
53. Weinand ME, Carter LP (1997). "Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity." *J Neurosurg* 86:226-232.

54. Xu W, Mellergard P, et al. (2002). "Local changes in cerebral energy metabolism due to brain retraction during routine neurosurgical procedures." *Acta Neurochir (Wien)* 144(7): 679-683.
55. Yonas H, Smith HA, Durham S R, Pentheny S L, Johnson D W (1993). "Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity." *J Neurosurgery* 79:483-489.
56. Yonas H, Pindzola R R, Johnson D W (1996). "Xenon/computed tomography cerebral blood flow and its use in clinical management." In Meyer F B (Hrsg.) *Neurosurgery Clinics of North America* October 1996. Cereb Blood Flow. WB Saunders, Philadelphia pp 605-616.
57. Yundt K D, Grubb R L, Jr., et al. (1997). "Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Neurosurgery* 40(3): 442-450; discussion 450-451.
58. Zoppo del G J (1994). "Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion." *Cerebrovasc. Brain Metabolism Rev* 6:47-96.
59. Zoppo del G J, von Kummer R, Hamann GF (1998). "Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. Editorial." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:1-9

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die mir auf dem langen Weg zur Promotion intensiv beigestanden haben:

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Karl Schaller für die intensive Betreuung, Geduld und Hilfsbereitschaft über all die Jahre - ohne ihn wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.

Dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie Herrn Prof. Dr. med. J. Schramm für die Möglichkeit in einer seiner Forschungsgruppen teilnehmen zu dürfen und die ständige Bereitschaft den zeitaufwendigen Messungen wertvolle OP-Zeiten zuzusprechen.

Den Operateuren Herrn Prof. Dr. med. B. Meyer und Prof. Dr. med. D. van Roost für Verständnis und Hilfestellung während der Messungen.

Den Mitgliedern der Forschungsgruppe "Zerebraler Blutfluss und Neurovaskuläre Erkrankungen", im Besonderen Dr. med. M. Bothe und M. Bonerewitz für konspirativen Gedankenaustausch in der Anfangszeit dieser Arbeit.

Frau Dr. rer. nat. D. Haun und Herrn B. Hesse für die wertvollen Hilfestellungen in mathematischen und statistischen Sachfragen.

Herrn E. Birk, der im Rahmen seiner Diplomarbeit als Medizintechniker die Schnittstellenprogrammierung und Einrichtung des Messturms durchgeführt hat.

Meinen Eltern Dr. ing. E. und A. Streich für die langjährige und niemals endende Unterstützung meiner beruflichen Ausbildung als Arzt.

Meiner lieben Verlobten A. M. Riehl für die Akzeptanz der immer wiederkehrenden zeitlichen Entbehrungen, die diese Arbeit ermöglicht haben.