

3 Material und Methode

Die prospektive Studie wurde in der Zeit von Dezember 1996 bis Juni 1998 an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Das der Studie zugrunde liegende Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 58 Patienten, wobei der Einschluß in das Kollektiv konsekutiv während der gesamten Zeit der Studie verlief.

Der Patientenpool umfaßt insgesamt 25 Frauen und 33 Männer. Die Altersspanne reicht von 16 bis 79 Jahren, bei einem Altersdurchschnitt von 56 Jahren.

Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung der gesamten Studiengruppe ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

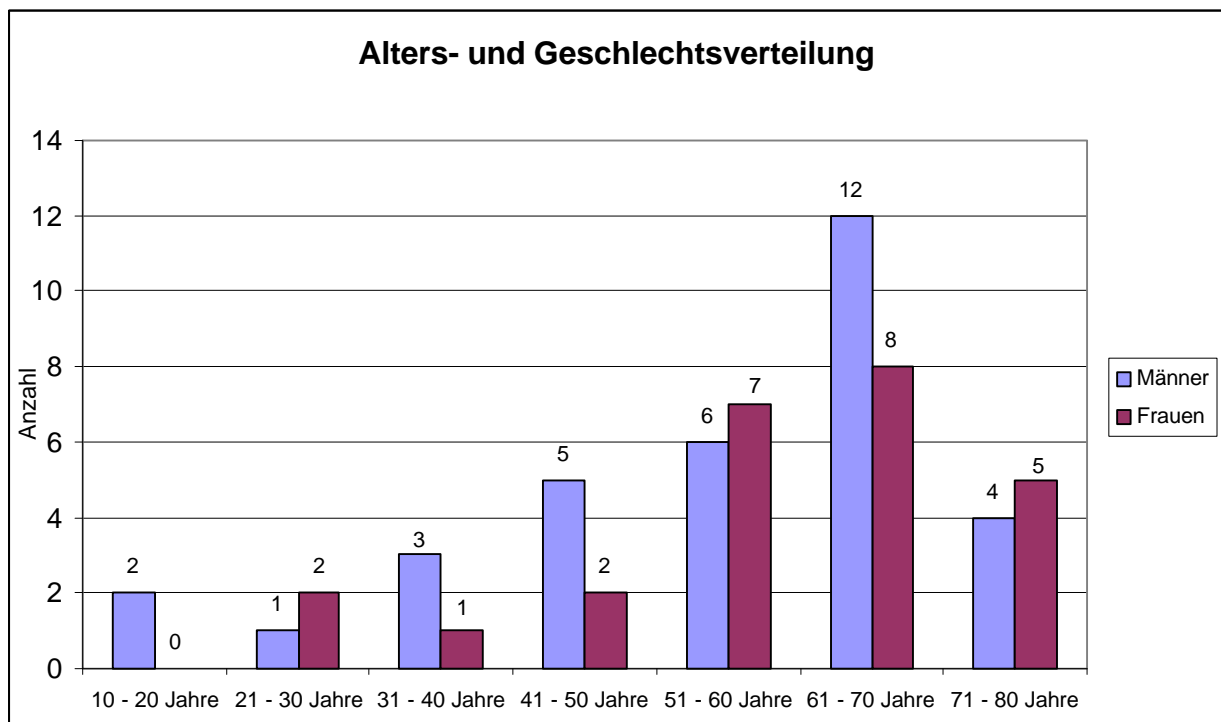


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsangabe des Gesamtkollektivs (n=58)

Die Patienten wurden im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes mittels eines standardisierten Untersuchungsprotokoll klinisch beobachtet (siehe Kapitel 3.1). Die Diagnosen verteilten sich zum größten Teil auf Glioblastome (36% der Fälle), Metastasen verschiedener Primärgeschwulste (21% der Fälle) und Meningeome (17% der Fälle). Tabelle 1 veranschaulicht die Diagnoseverteilung auf die einzelnen Geschlechter.

	Insgesamt	Männer	Frauen
Glioblastom	21	12	9
Metastase	12	5	7
Meningeom	10	3	7
Astrozytom	5	4	1
AVM	5	5	0
Lymphom	2	2	0
Oligodendrogliom	2	1	1
Epidermoidzyste	1	1	0
	58	33	25

Tabelle 1: Diagnose- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=58)

Als Einschlußkriterien zur Aufnahme eines Patienten in das Gesamtkollektiv der Studie mußte die zur Einweisung führende Raumforderung oder Gefäßmißbildung im Gyrus praecentralis oder direkt an diesen angrenzend lokalisiert sein (siehe Tabelle 2). Die Lokalisation der Raumforderung wurde mittels cerebraler Computertomographie (cCT) oder cerebraler Magnetresonanztomographie (cMRT)

präoperativ durchgeführt. Die Raumforderungen aller Fälle waren mit sowohl 50% auf der rechten Hirnhälfte, als auch mit 50% auf der linken Hirnhälfte gleich verteilt.

Frontal	22
Parietal	25
Temporal	9

Tabelle 2: Lokalisationen der Raumforderungen (n=58)

3.1 Untersuchungsprotokoll

Die klinischen Daten wurden anhand eines standardisierten Untersuchungsbogen erfaßt (Abbildung 3), indem neben Angaben zum Alter und Geschlecht auch die klinischen Untersuchungsergebnisse eingetragen wurden. Diese protokollierte Eingangsuntersuchung diente der grundsätzlichen Zuteilung des Patienten zu einer der beiden Patientengruppen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten neben der Eingangsuntersuchung auch am 1. postoperativen Tag und zu einem weiteren Zeitpunkt, der zwischen dem 7. bis 14. postoperativen Tag lag, unter Anwendung des vorgegebenen Protokolls untersucht.

Als Skala zur quantitativen Beurteilung der Muskelkraft wurde das Schema des British Medical Research Council [1] verwandt (Tabelle 3).

Kraftgrad	Definition
0	Völlige Lähmung (Paralyse ohne jede Kraftentfaltung)
1	Sichtbare Kontraktionen ohne motorischen Effekt
2	Bewegungen unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
3	Aktive Bewegungen gegen die Schwerkraft
4-	Aktive Bewegungen gegen <i>leichten</i> Widerstand
4	Aktive Bewegungen gegen <i>mäßigen</i> Widerstand
4+	Aktive Bewegungen gegen <i>kräftigen</i> Widerstand (jedoch schwächer als auf der Gegenseite)
5	Normale Kraft

Tabelle 3: Kraftgradeinteilung (nach British Research Council [1])

Die Patienten wurden anhand ihres auf der Kraftskala erreichten Punktwertes in drei Gruppen zugeordnet:

- 1 Paresegruppe: Patienten, die bei der Eingangsuntersuchung einen Kraftgrad mindestens einer Muskelgruppe schlechter als 4 aufwiesen (Kapitel 3.2)
- 2 Kontrollgruppe: Patienten ohne präoperative Kraftminderung (Kraftgrad aller Extremitäten entsprechen 5 auf der Gradeinteilung) (Kapitel 3.3)
- 3 Indifferenzgruppe: Um eine möglichst genaue Trennung zwischen den beiden Patientengruppen zu erreichen, wurden alle Fälle, die lediglich ein mildes neurologisches Defizit aufwiesen (präoperativer Kraftgrad mindestens einer Extremität schlechter als 5, aber niemals kleiner als 4), einer eigenen Gruppe (Kapitel 3.4) zugeführt

Zur genaueren statistischen Trennung zwischen paretischen und non-paretischen Patienten wurden die Patienten der Indifferenzgruppe im weiteren Verlauf der Studie nicht zur Auswertung herangezogen.

Abbildung 2 stellt den Aufbau der einzelnen Patientengruppen ausgehend vom Gesamtkollektiv noch einmal schematisch dar.

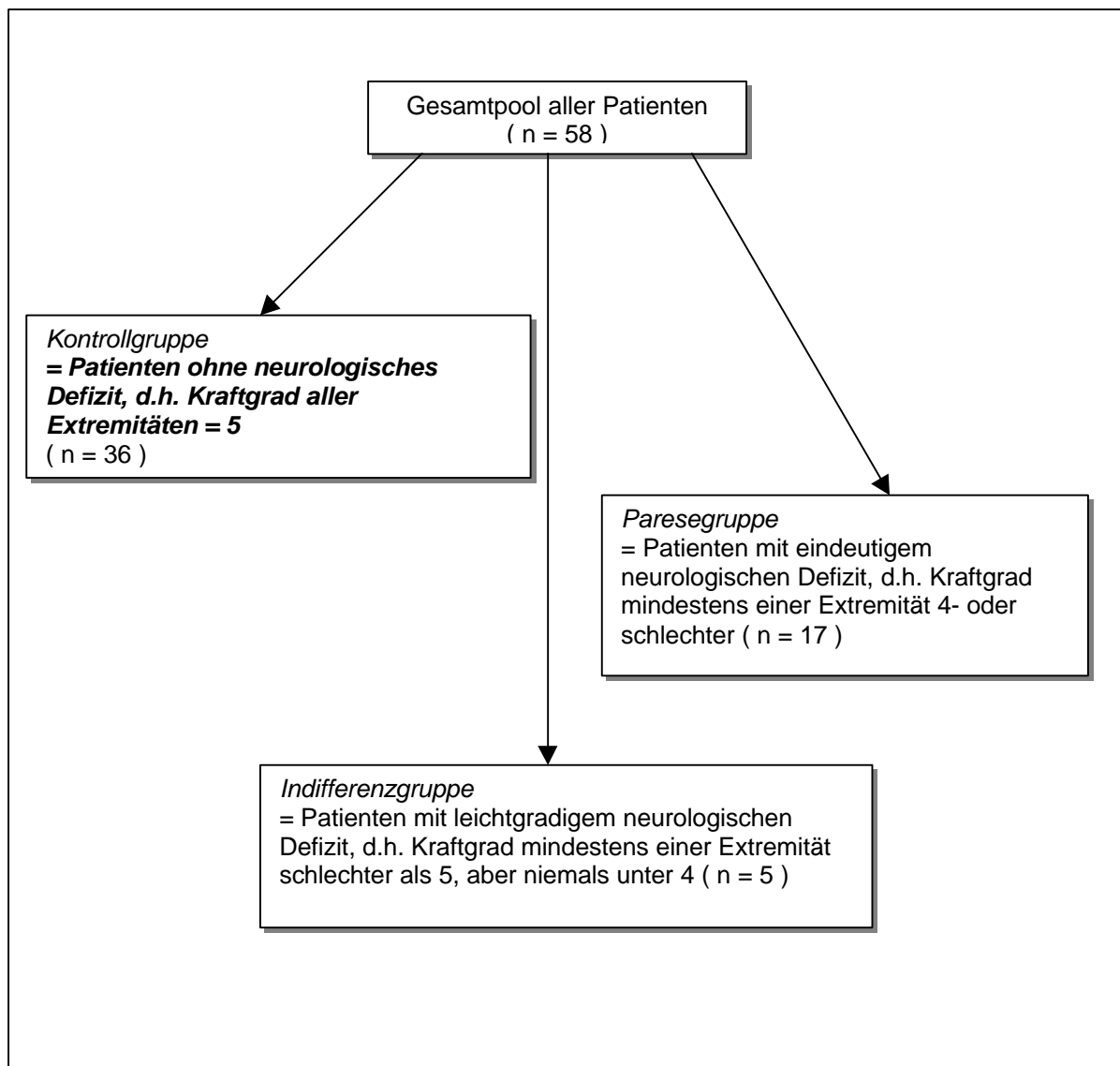


Abbildung 2: Aufteilung des Gesamtkollektivs auf die drei Untergruppen

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN		BERLIN	
Universitätsklinikum Benjamin Franklin			
Neurochirurgische Klinik			
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Mario Brock			
<u>Untersuchungsprotokoll</u>	prae-operativ	1. Tage post-operativ	Entlassungstag
Patienten-ID-Nr.: _____	Geburtsdatum: _____	Geschlecht: männl. weibl.	
Tag der Operation: _____	Diagnose: _____		
Lokalisation: _____	Histologie: _____		
<u>Prüfung des motorischen Systems</u>			
1.) obere Extremität			
M. Deltoideus (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Deltoideus (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
M. Biceps brachii (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Biceps brachii (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
M. Triceps brachii (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Triceps brachii (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
Unterarmextensoren (links):		0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	Unterarmextensoren (rechts):
Unterarmflexoren (links):		0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	Unterarmflexoren (rechts):
Armhalteversuch (links):	normal	Pronation ohne Absinken	Absinken
Armhalteversuch (rechts):	normal	Pronation ohne Absinken	Absinken
2.) untere Extremität			
M. Quadriceps femotis (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5		
M. Quadriceps femoris (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5		
M. Biceps femoris (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Biceps femoris (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
M. Gastrocnemius (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Gastrocnemius (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
M. Tibialis ant. (links):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5	M. Tibialis ant. (rechts):	0 1 2 3 (4-) 4 (4+) 5
Beinhalteversuch (links):	normal	Absinken	
Beinhalteversuch (rechts):	normal	Absinken	
Tag der Untersuchung: _____			

Abbildung 3: Untersuchungsprotokoll

3.2 Paresegruppe

Als Einschlußkriterium für die Aufnahme in der Paresegruppe diene eine bei Aufnahme des Patienten bestehende Kraftminderung einer oder mehrerer Extremitäten mit einem Kraftgrad schlechter als 4 (-). Zur Paresegruppe gehörten insgesamt 17 Patienten, wobei die Altersspanne von 26 bis 79 Jahren reichte, bei einem Altersmittelwert von 58 Jahren. Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 65%.

Der durchschnittliche Krankenaufenthalt der Patienten der Paresegruppe lag bei 20 Tagen, wobei der längste Aufenthalt 36 Tage andauerte, der kürzeste bei 7 Tagen lag. In 9 der insgesamt 17 Fällen (52,9%) der Paresegruppe lautet die Diagnose Glioblastom, in 4 Fällen (23,5%) war die Raumforderung eine Metastase verschiedener Primärgeschwulste und in 3 Fällen (17,6%) ein Meningeom (Abbildung 4). Als Einweisungsdiagnose bei Patient Nr. 53, der ebenfalls aufgrund einer präoperativ bestehenden Parese in die Paresegruppe mit aufgenommen worden ist, wurde eine arteriovenöse Malformation (AVM) gefunden.

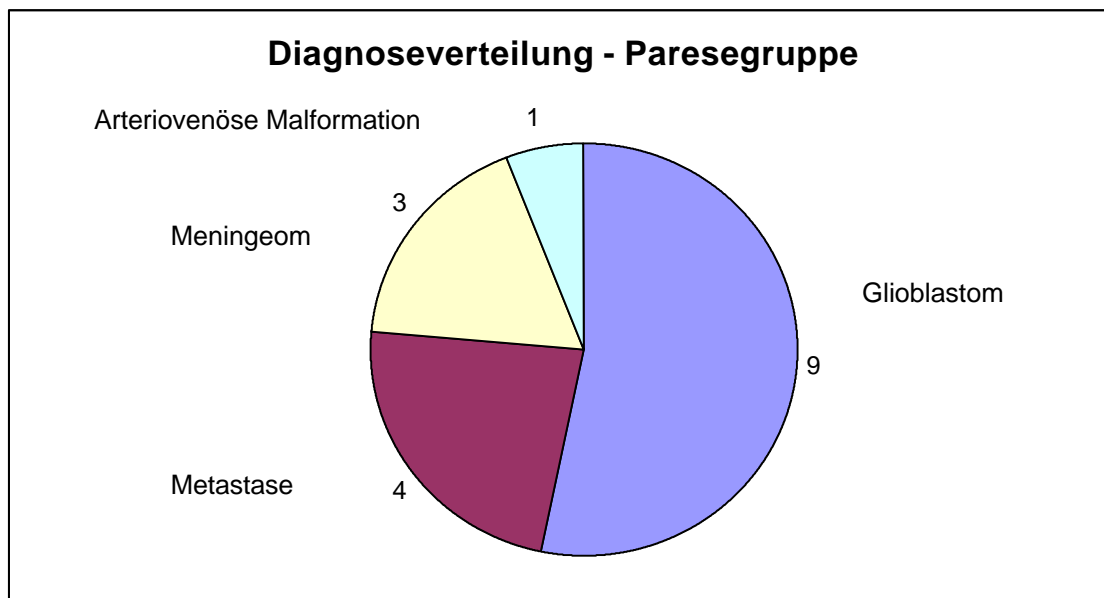


Abbildung 4: Diagnoseverteilung in der Paresegruppe (n=17)

Bei 71% der Patienten befand sich die Raumforderung in der rechten Hirnhälfte. Bei 2 Patienten war die Läsion frontal des Gyrus praecentralis gelegen, bei 9 Patienten parietal und bei 5 Patienten direkt im Gyrus praecentralis. Bei einem Patienten befand sich die Raumforderung temporal.

3.3 Kontrollgruppe

Patienten, die während der Zeit der Studie mit der Diagnose einer Raumforderung oder Läsion direkt im Gyrus präzentralis oder an diesen angrenzend in die neurochirurgische Klinik eingewiesen wurden, ohne daß ein motorisches Defizit einer oder mehrerer Extremitäten feststellbar war (Kraftgrad von 5 auf der Skala des British Medical Research Council [1]), wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die Kontrollgruppe bestand aus 36 Patienten (20 Männer und 16 Frauen) mit einer Altersspanne von 16 bis 78 Jahren, bei einem Altersdurchschnitt von 54 Jahren.

Die Krankenhausaufenthalte der Patienten lagen zwischen 7 und 50 Tagen, bei einem Durchschnitt von 21 Tagen. Bei den Diagnosen sind die Gruppen der Metastasen verschiedener Primärgeschwulste und die Gruppe der Glioblastome mit jeweils 8 von insgesamt 36 Fällen (22%) gleichviel in der Paresegruppe vertreten. Desweiteren wurden Meningeome (17% der Fälle), Astrozytome (14% der Fälle), arteriovenöse Malformationen (AVM) (11% der Fälle) und Lymphome verschiedener Zellreihen (6% der Fälle) diagnostiziert. Weiterhin wurden 2 Fälle eines Oligodendroglioms und eine Epidermoidzyste als Einweisungsdiagnose gefunden.

Bei 22 Patienten (61%) befand sich die Läsion in der linken Gehirnhälfte. Bei 15 Patienten war die Raumforderung parietal gelegen, bei jeweils 8 Patienten präzentral und temporal.

3.4 Indifferenzgruppe

Um eine möglichst genaue statistische Trennung zwischen dem Patientenkollektiv ohne neurologisches Defizit und der Gruppe mit einer deutlichen Parese zu erreichen, wurde retrospektiv eine dritte Gruppe gebildet, die die Patienten umfaßt, die lediglich eine leichtgradige Kraftminderung einer oder mehrerer Extremitäten aufwiesen. Das Ziel der Bildung dieser eigenen Gruppe war zum einen um der Subjektivität des Untersuchers in bezug auf sehr geringe Einschränkungen der Kraftentfaltung entgegenzuwirken (Grenze zwischen Kraftgrad 5 und 4+ ist sehr fließend und untersucherabhängig), zum anderen der Gefahr einer Akkumulation hauptsächlich leichtgradig paretischer Patienten in der Paresegruppe. Insgesamt 5 Patienten (2 Männer und 3 Frauen) wurden aufgrund ihres neurologischen Status in die Indifferenzgruppe aufgenommen. Bei 4 der Patienten wurde während ihres Krankenaufenthaltes ein Glioblastom diagnostiziert, bei einer Patientin lautete die Diagnose Meningeom. Die genauen Daten der jeweiligen Patienten der Indifferenzgruppe sind im Anhang unter den Patientennummern 1, 12, 14, 29 und 42 ersichtlich. Diese Fälle werden nicht statistisch aufgearbeitet und fließen auch nicht in die Auswertung der Ergebnisse der Studie mit ein.

3.5 Anästhesieverfahren und Muskelrelaxierung

Bei allen 58 Patienten wurde eine totale intravenöse Anästhesie ohne Gabe eines volatilen Anästhetikums durchgeführt. Zur Einleitung der Narkose wurde eine Fentanyl- (5 - 10 µg/kg KG) und Propofol-Bolusgabe (1-2 mg/kg KG) infundiert. Die Erhaltung der Narkose erfolgte über eine kontinuierliche Perfusorgabe mit Propofol (75 – 125 µg/kg KG/h) während der gesamten Operationszeit. Bei etwa 91% der Patienten wurde eine intraoperative Analgesie mit Alfentanyl (52 Fälle), in jeweils einem Fall mit Thiopental, Fentanyl oder Midazolam erreicht. Um die Durchführung von intraoperativen neurophysiologischen Messungen zu ermöglichen und um den Einfluß der Narkose zu eliminieren (siehe Kapitel 3.6), wurden Muskelrelaxanzien nur während der Einleitung der Narkose benutzt. Hierbei kam bei einem

überwiegenden Teil der Patienten Norcuron zum Einsatz (89,5% der Fälle), bei weiteren 7% der Patienten wurde Vancuronium verwandt. Bei 2 Patienten wurde Succinylcholin als Muskelrelaxanz gegeben (3,5% der Fälle).

3.6 Intraoperatives Untersuchungsprotokoll

Alle Operationen dieser Studie wurden gemäß dem angegebenen intraoperativen Untersuchungsprotokoll durchgeführt:

- 1 *Lokalisation des Sulcus centralis mittels SEP-Phasenumkehr*
- 2 *Lokalisation des motorischen Areals mittels monopolarer Kortexstimulation (MKS)*
- 3 *Überwachung der motorischen Funktion mittels repetitiver monopolarer Kortexstimulationen*

3.6.1 SEP-Phasenumkehr

Das somatosensorisch evozierte Potential (SEP) ist die Ableitung einer elektrischen Stimulation eines peripheren Nervens und stellt somit eine objektivierbare Funktionsprüfung des spezifischen (=lemniskalen) Systems der Somatosensorik dar.

Alle Messungen wurden mit einem Nicolet Viking IV[®] (Nicolet Instruments, Biomedical Division, Madison, WI, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Als Stimulationsort eines peripheren Nervens für das SEP wurde in allen Fällen der N. medianus genommen, bei 3,5% der Patienten wurde zusätzlich der N. tibialis stimuliert.

Gemäß den Empfehlungen des Internationalen Komitees zur Bezeichnung von Komponenten Evozierter Potentiale wird nach Stimulation des N. medianus der erste negative Wellenausschlag eines solchen Komplexes als N20-Komponente bezeichnet. Der nachfolgende positive Wellenausschlag bildet definitionsgemäß die P25-Komponente. Diese Potentialkonfiguration wird über dem Gyrus postcentralis abgeleitet. Aufgrund der Erregung von gegensätzlich geladener Dipole im Bereich des Sulcus centralis kommt es zur Umkehrung der Polarität, die sog. Phasenumkehr (Abbildung 5). Über dem Gyrus präcentralis wird deswegen ein „Spiegelbild“ des abgeleiteten SEPs registriert (P'20 / N'25). Somit läßt sich der Sulcus centralis intraoperativ sicher lokalisieren.

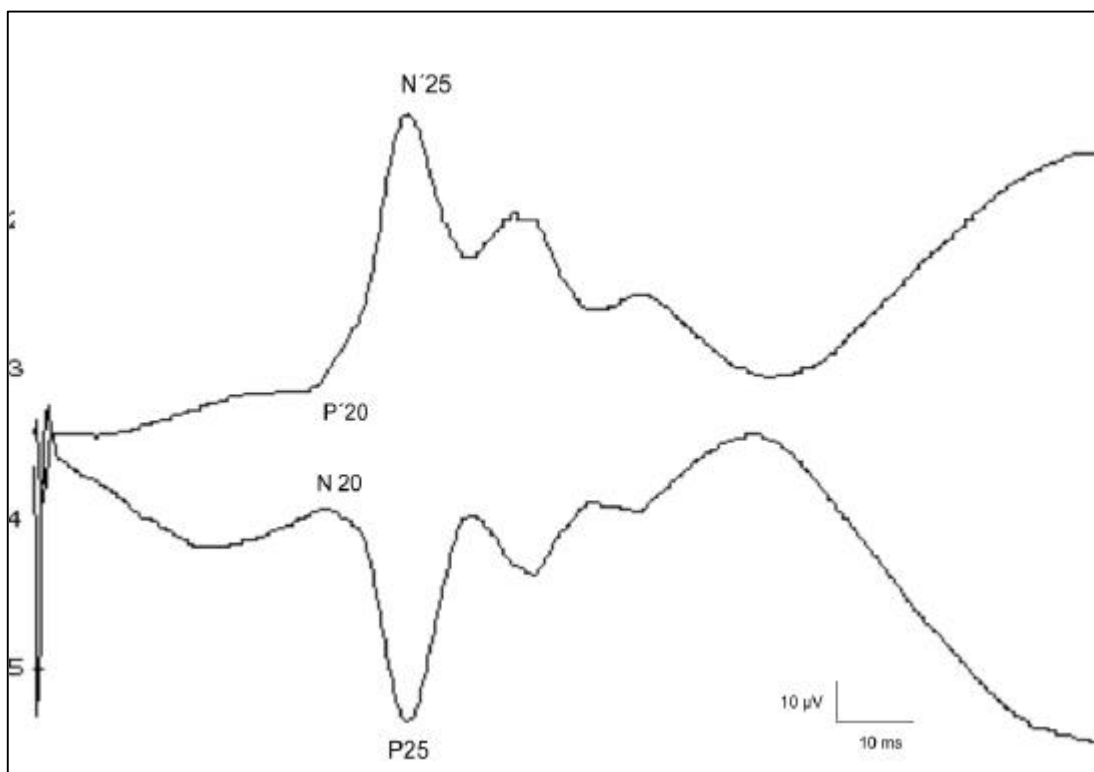


Abbildung 5: SEP-Phasenumkehr

Die in dieser Studie verwendeten Stimulationsparameter sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Stimulationsart	Bipolar
Stimulationsort	N. medianus (n= 57) N. medianus <i>und</i> N. tibialis (n=1)
Impulsdauer	0,2 – 0,3 ms
Stimulationsstärke	10 – 50 mA
Stimulationsfrequenz	2,3 Hz – 4,7 Hz – 9,1 Hz

Tabelle 4: Stimulationsparameter für das SEP

Die am häufigsten benutzte Kombination für die Stimulation des N. medianus setzte sich aus einer Impulsdauer von 0,2 ms bei einer Stimulationsfrequenz von 2,3 Hz zusammen (74% der Fälle ließen sich damit ableiten).

Ein nach Eröffnung der Dura mater direkt auf die Hirnrinde platzierter Elektrodenstreifen diente als Ableitungsort, wobei jede Elektrode auf die direkt zu ihr benachbarte abgeleitet wurde. Eine an der Thoraxwand angebrachte Klebeelektrode diente als Erdungsort des Systems. Die Ableitparameter sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Filtergrenzen	100 Hz – 1 kHz
Mittelung	30 – 100 Messungen
Verstärker-Sensitivität	100 – 200 μ V

Tabelle 5: Ableitparameter des SEPs

3.6.2 Monopolare Kortexstimulation als Mapping-Verfahren

Als Anode für die Durchführung der monopolaren Kortexstimulation (MKS) diente der schon während der Ableitung der somatosensorisch evozierten Potentiale platzierte Elektrodenstreifen auf der Hirnrinde (siehe oben). Als Kathode wurde eine Klebeelektrode verwandt, die auf die ipsilaterale Stirn des Patienten befestigt wurde. Aufgrund der Auswertung der verschiedenen SEP-Ableitungen der Elektroden des Streifens gegeneinander, konnte die günstigste anodale Elektrode für das MKS ausgewählt werden, indem die Elektrode mit der größten SEP-Ableitung genommen wurde (wenn also große SEP-Ableitungen zwischen Elektrode 3 auf Elektrode 4 und Elektrode 4 auf 5 prominierten, wurde bei der nachfolgenden MKS Elektrode 4 als anodale Elektrode aufgrund der größten Ableitung genommen). Die Stimulations- und Ableitparameter sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Stimulationsart	Monopolar, anodal
Stimulationsort	Kortikal
Impulsart	Rechteckimpuls
Stimulus	Trains von 7 – 10
Impulsdauer	0,2 – 0,7 ms
Stimulationsstärke	4,7 – 31,8 mA
Stimulationsfrequenz	400 – 500 Hz
Filtergrenzen	100 Hz – 1 kHz
Verstärker-Sensitivität	50 – 200 μ V

Tabelle 6: Stimulations- und Ableitparameter für das MKS

Durch paarweise angebrachte subdermale Nadelelektroden wurden die motorischen Antwortpotentiale (MAP) abgeleitet. Als Platzierungsorte für die subdermalen Elektroden dienten folgende Muskeln oder Muskelgruppen, wobei häufig auch Kombinationen der verschiedenen Muskeln abgeleitet wurden (d.h., es wurden bei dem gleichen Patienten gleichzeitig Reizantworten von zwei oder mehr Muskeln oder Muskelgruppen abgeleitet):

-
- 1 *Thenarmuskulatur* (*M. abductor pollicis brevis*) bei 46 Patienten (entsprechend 81% der Fälle)
 - 2 *Unterarmflexoren* (Ventralseite des Unterarms über dem *M. flexor carpi radialis*, *M. palmaris longus*, *M. flexor digitorum superficialis* bzw. *M. flexor carpi ulnaris*) bei 30 Patienten (entsprechend 52,6% der Fälle)
 - 3 *Rumpfmuskulatur* (unterhalb des Rippenbogens in der lateralen Clavicularlinie) bei 5 Patienten (entsprechend 8,8% der Fälle)
 - 4 *M. quadriceps femoris* (Hälfte der Linie zwischen *Spina iliaca ant. sup.* und *Patella*) bei 9 Patienten (entsprechend 15,8% der Fälle)

Eine Klebeelektrode wurde zur Erdung des Systems an die Thoraxwand angebracht. Als Ergebnis einer erfolgreichen monopolaren Stimulation auf der Hirnrinde ließen sich an dem Hirnareal entsprechenden Muskeln oder Muskelgruppe ein MAP ableiten. Um die Lokalisation einzelner Hirnareale dem Operateur visuell darzustellen, wurden die Bereiche erfolgreicher Stimulation durch sterile Papierplättchen markiert.

3.6.3 monopolare Kortexstimulation als Monitoring-Verfahren

Durch konstante, dem Operationsverlauf überdauernde Plazierung kleiner Stimulationselektroden über Bereichen erfolgreicher Lokalisation mittels des MKS Mapping-Verfahrens (siehe Kapitel 3.6.2) konnte eine fortwährende intraoperative repetitiv hochfrequente anodale monopolare Stimulation erfolgen. Die während der Operationsdurchführung stetig abgeleitete MAPs wurden durch Vergleich der einzelnen Komponenten miteinander zur Verlaufsbeobachtung benutzt. Der Potentialkomplex eines MAPs kann in die Bestandteile Amplitude, Latenz und Potentialbreite aufgeteilt werden

(siehe Abbildung 6). Die Tabelle 7 gibt Aufschluß über die Maßeinheit und Definition der Komponenten.

Bezeichnung	Einheit	Definition
Amplitude	μV	Höhe zwischen dem Minimum und Maximum des größten Potentialausschlages (peak-to-peak)
Latenz	ms	Zeitspanne vom Beginn des MAPs bis zum ersten meßbaren Potentialausschlages
Potentialbreite	ms	Zeitspanne zwischen dem ersten und letzten meßbaren Potentialausschlages

Tabelle 7: Komponenten eines MAPs

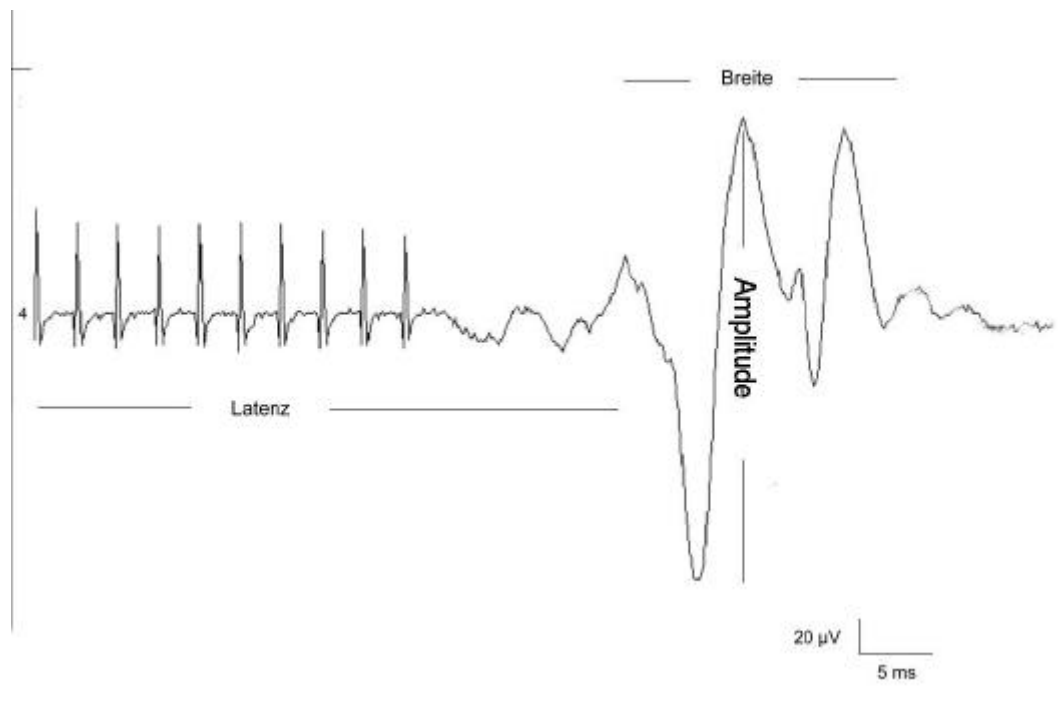


Abbildung 6: schematischer Aufbau eines MAPs

Jede Änderung eines der Komponenten im Verlauf der Operation wurde dem Chirurgen mitgeteilt.