

Diplomarbeit

Prädiktoren für die Entstehung eines perioperativen zerebralen Insults. Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Michael Kempel

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Gottfried Fuchs und

Dr. med. univ. Placido Argüelles-Delgado

Graz, 31.05.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.05.2016

Michael Kampel eh

Zusammenfassung

Bei Operationen ist der perioperative Insult eine schwerwiegende Komplikation, die mit einer achtfach höheren Mortalität einhergeht.

Zu den Risikofaktoren zählen, neben den allgemeinen Risikofaktoren eines Insults, auch die operationsspezifischen Risikofaktoren, die in vorangegangenen Studien erhoben wurden, wie die Absetzung der antithrombotischen Therapie, die Art der Operation, der intraoperative Blutverlust und andere.

Diese Arbeit untersucht die Häufigkeit des Auftretens perioperativer Insulte bei Tumorresektionen im Kieferbereich mit anschließender Lappenplastik und der Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation. Diese Operation unterscheidet sich von anderen Operationen in ihrer Dauer, dem Operationsgebiet nahe der hirnersorgenden Arterien und der Lagerung des Patienten. Diese Umstände lassen ein erhöhtes Risiko für einen perioperativen Insult vermuten.

Dafür wurden die Operationen aus einem Zeitraum von drei Jahren herangezogen. Die medizinischen Daten der PatientInnen wurden den Arztbriefen und dem Datenblatt der präoperativen Narkoseuntersuchung aus der Patientendatenbank „Medocs“ des Universitätsklinikums Graz entnommen und auf die Risikofaktoren hin untersucht. Die Daten der Studienpopulation wurden auf Normalverteilung geprüft, in eine erstellte Datenbank eingegeben und deskriptiv ausgewertet.

Bei den untersuchten PatientInnen (n=109) traten zwei perioperative Schlaganfälle (n%=1,83%) auf. Jedoch war die Studienpopulation zu klein um eine valide Aussage hinsichtlich der Risikofaktoren machen zu können.

Bei der Verteilung der Risikofaktoren konnte eine erhöhte Anzahl an Rauchern in der Studienpopulation festgestellt werden, verglichen mit Studienpopulationen in vorangegangenen Studien. Krankheiten, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, arterielle Hypertonie und die periphere arterielle Verschlusskrankheit, traten verhältnismäßig häufiger auf. Das könnte auf den erhöhten Nikotinabusus in dieser Studienpopulation zurückzuführen sein.

Abstract

In surgery a perioperative stroke is a serious complication, which goes along with an 8-fold increase in mortality.

Risk factors causing a perioperative stroke are the same risk factors causing a non-operative stroke and risk factors specific for surgery determined in previous studies, such as discontinuation of antithrombotic therapy, type and duration of procedure, intraoperative blood loss, etc.

This thesis employs the appearance of perioperative stroke at tumour-resections with flap-graft in oral-surgery and the distribution of predetermined risk factors. This type of surgery is different to others because of its long duration, the surgical area near the carotid arteries and the patient position during surgery. These characteristics could go along with a higher risk for perioperative stroke.

Patient-related data were taken out of medical records from the patient database “Medocs” of the university clinic Graz. Data of the study-population were tested for normal distribution, entered into a predefined database and descriptively analysed.

In the analysed study-population (n=109) there were two patients who suffered from a perioperative stroke (n%=1.83%). However the study-population was too small to get valid results.

Analysis of the distribution of the risk factors showed that there was an increased number of smokers compared to previous studies. Risk factors like chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and peripheral vascular disease were increased too. These diseases could be caused by smoking and therefore be increased in this group.

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie, im speziellen meinen Eltern, für ihre tatkräftige Unterstützung über all die Jahre meiner Ausbildung und ihren unerschütterlichen Glauben an mich bedanken. Auch meinen Freunden sei ein Dank ausgesprochen, die mich auf diesem Weg begleitet haben und mir mit Rat und Tat in schwierigen Zeiten beigestanden sind. Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank auch meinen beiden Diplomarbeitbetreuern aussprechen, die mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit zu verfassen und die mir bei der Erstellung der Arbeit mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite gestanden sind.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ii
Abstract	iii
Danksagung	iv
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Einleitung	5
Relevanz und Zielsetzung	9
1. Anatomie und Physiologie des Gehirns	10
1.1. Die anatomische Blutversorgung des Gehirns	10
1.1.1. Der Verlauf und die Versorgungsgebiete der A. carotis interna	10
1.1.2. Der Verlauf und die Versorgungsgebiete der A. basilaris	11
1.1.3. Circulus arteriosus cerebri (Willisii)	11
1.2. Die physiologische Blutversorgung des Gehirns	12
1.2.1. Die Blut-Hirn-Schranke	12
1.2.2. Steuerung der Hirndurchblutung	13
2. Insult (Apoplexia cerebri)	14
2.1. Ätiologie des Insults	14
2.2. Risikofaktoren	15
2.3. Epidemiologie	16
2.4. Pathophysiologie des Insults	16
2.4.1. Glucose- und Sauerstoffbedarf	16
2.4.2. Perfusionsregulierung	16
2.4.3. Ischämieschwellen	17
2.4.4. Zelluläre Pathomechanismen	17
2.5. Typen von Infarkten	19

2.5.1. Territorialinfarkte	19
2.5.2. Wasserscheideninfarkte	19
2.5.3. Lakunäre Infarkte	19
2.6. Unterscheidung der Infarktareale anhand der Klinik	20
2.6.1. Arteria carotis interna	20
2.6.2. Arteria cerebri anterior	20
2.6.3. Arteria cerebri media	20
2.6.4. Arteria cerebri posterior	21
2.6.5. Arteria basilaris	21
2.6.6. Kleinhirnininfarkte	22
2.7. Bildgebende Verfahren zur Insuldiagnostik	22
2.7.1. Computertomographie	22
2.7.2. Magnetresonanztomographie	23
2.7.3. Substraktionsangiographie	24
2.8. Therapie	24
2.8.1. Präklinische Therapie	24
2.8.2. Klinische Therapie	25
3. Der perioperative Insult	28
3.1. Definition	28
3.2. Inzidenz	28
3.3. Risikofaktoren	28
3.4. Maßnahmen	29
4. Kieferchirurgische Tumorresektion mit konsekutiver plastischer Rekonstruktion	30
4.1. Einleitung und Klassifikation	30
4.2. Charakteristische intraoperative Besonderheiten	31
5. Nahinfrarotspektroskopie	33
5.1. Grundlagen	34
5.1.1. Lambert-Beer'sches Gesetz	34

5.1.2. Chromophoren.....	35
5.2. Geräte der klinischen Praxis und deren Messprinzipien.....	36
5.2.1. Somanetics Corp. INVOS 5100	36
5.2.2. CAS Medical Systems FORESIGHT.....	37
5.2.3. Hamamatsu Photonics NIRO 200	37
5.2.4. Nonin Medical Inc. EQUANOX 7600.....	38
5.3. Anwendungseinschränkung	38
Methodik	40
Ergebnisse	42
Diskussion	48
Limitationen	50
Conclusio.....	50
Literatur.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in der Studienpopulation (geschlechtsspezifisch)

Abbildung 2: Geschlechtsspezifische prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation

Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchte Risikofaktoren

Tabelle 2: Demographische Daten der Studienpopulation: Tumorresektion im Kieferbereich mit mikrovaskulär versorgter Lappenplastik (n=109)

Tabelle 3: Altersverteilung der Studienpopulation (gesamt und geschlechtsspezifisch)

Tabelle 4: Deskriptive Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Verteilung der Risikofaktoren

Tabelle 6: Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation

Einleitung

Der Insult ist, nach der Definition der World Health Organisation (WHO), ein akutes zerebrales Geschehen, charakterisiert durch sich schnell entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, die länger als 24 Stunden anhalten oder in den ersten 24 Stunden zum Tod führen kann, und ein vaskuläres Ereignis als zugrunde liegende Ursache hat. (1) Nach dem Insult beginnt eine lange Therapie und Rehabilitation. Das verursacht erhebliche Belastungen für die Betroffenen und Angehörigen, sowie hohe Kosten für das Gesundheitssystem. (2, 3) Den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit von 2015 zufolge beobachtet man in Österreich seit 2008 einen Anstieg der Inzidenzrate der Insulte um durchschnittlich 3,1% jährlich, auf 152,3 Neuerkrankungen/100.000EW/Jahr im Jahr 2011. (4)

In den meisten Fällen entsteht der Insult assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen. Dank der Einführung und Fortsetzung von Programmen zur Prävention der Arteriosklerose, arteriellen Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Übergewicht und Kontrolle des Diabetes mellitus und anderen Risikofaktoren, kann man eine progressive Reduktion der Mortalität von Insulten beobachten. Das statistische Update der American Heart Association von 2015 berichtet eine Reduktion der Mortalität nach Insult zwischen 2001 und 2011 in den USA von 35,1%, während im Jahr 2014 die Mortalität auf 21,2% sank. (5) Die beschriebenen Daten beziehen sich auf das Verhalten des Insults in der allgemeinen Bevölkerung. Eine besondere Konstellation ergibt sich, wenn der Insult im Zusammenhang mit einer chirurgischen Intervention auftritt.

Erscheint ein Insult im Zeitraum vom Beginn einer chirurgischen Intervention bis 30 Tage danach, spricht man von einem perioperativen Insult. (2) Darüber hinaus unterscheidet sich der perioperative vom nicht-perioperativen Insult in zwei essentiellen Aspekten:

1. die perioperativen pathophysiologischen Prozesse, die das neurologische Zustandsbild zusätzlich verschlechtern können. Zu diesen zählen:
 - die Grunderkrankung, die die Indikation zur Operation dargestellt hat.

- die chirurgische Intervention selbst (Freisetzung von Entzündungsmediatoren, erhöhte Thromboseneigung aufgrund der Immobilität, Schmerz und Gewebsregeneration). (6)
 - der Postaggressionsstoffwechsel durch gestörte Nährstoffverwertung, katabole Stoffwechsellage, Hyperglykämien, erhöhte Harnstoffkonzentrationen. (6)
2. die Allgemeinanästhesie-bedingten intraoperativen Schwierigkeiten der Frühdetektion des Insults sowie deren Einfluss auf neurovegetative Funktionen.

Grundsätzlich ist die frühzeitige Erkennung und Therapie aller zerebralen Insulte essentiell um das neurologische Outcome zu verbessern. (7) Neurologische Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Hypästhesien, motorische bzw. sensomotorische Hemiparese, Aphasie und Hemianopsie stellen die ersten Warnsignale dar. (7) Unter Allgemeinanästhesie sind diese klinischen Zeichen schwer bis unmöglich erkennbar und unzuverlässig interpretierbar. Zusätzlich kann die Allgemeinanästhesie-bedingte Herabsetzung von neurovegetativen Funktionen (insbesondere des Sympathikotonus) eine nicht detektierte Reduktion der Perfusion des Gehirns verschlechtern. (6) Diese Konstellation von Faktoren gibt dem perioperativen Insult einen hohen pathologischen Stellenwert.

Macellari et al. (2012) überprüften 57 Studien (von ursprünglich 3352) bezüglich perioperativer Insulte bei allgemeinchirurgischen Interventionen (mit Ausnahme von Karotis- und Herzoperationen). (2) Sie fanden eine Inzidenz zwischen 0,08 und 0,7 % (davon 0,3 - 0,4% symptomatisch), aber auch eine hohe perioperative Mortalität von 18 bis 26%. (2) Diese Ergebnisse sind Anlass für die Einführung von neuen Strategien, um diese Situation zu verbessern. Eine Möglichkeit ist die präoperative Selektion von PatientInnen mit Risikofaktoren für perioperative Insult mit dem Ziel spezielle chirurgische und anästhesiologische Maßnahmen rechtzeitig zu planen.

Aus chirurgischer Sicht würde es bedeuten:

- die chirurgische Indikation kritischer zu beurteilen
- die chirurgische Technik, sofern möglich, anzupassen und
- das gesamte perioperative Management (z.B.: Lagerungsmanöver, postoperative Überwachung) genauer zu planen

Aus anästhesiologischer Sicht würde es bedeuten:

- eine kritischere Einschätzung kardio-pulmonaler Reserven, nicht nur zur Durchführung einer Narkose, sondern insbesondere zur Vermeidung intraoperativer zerebraler Hypoperfusionszustände
- eine Erweiterung der Monitoringmethoden, um zerebrale Hypoperfusionszustände präziser detektieren zu können

Darüber hinaus kann das Risiko eines Schlaganfalls weiter steigen, wenn aufgrund der chirurgischen Technik oder der Lokalisation des Operationsgebietes hirnversorgende Gefäße direkt gefährdet werden. (2) Ein Beispiel dafür ist die Tumorresektion im Kieferbereich mit konsekutiver plastischer Rekonstruktion. Diese Arten von Operationen werden an der Medizinischen Universität Graz von der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie, Schmerz- und Intensivmedizin anästhesiologisch betreut, weshalb es von Interesse ist diese Problematik zu analysieren.

Diese Diplomarbeit befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren eines perioperativen Insults und dem Auftreten eines solchen bei PatientInnen, bei denen eine Tumorresektion mit konsekutiver Lappenplastik durchgeführt wird. Anhand dieser Ergebnisse soll anschließend die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Erweiterung des intraoperativen Monitorings, am Beispiel der transkraniellen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), evaluiert werden. NIRS ermittelt Informationen, die eine Einschätzung des regionalen zerebralen Oxygenierungszustandes ermöglichen.

Eine Evaluierung von Risikofaktoren für einen perioperativen Insult in dieser speziellen Studienpopulation wurde, nach Revision der PubMed- und Cochrane-Literatur, nicht gefunden. Bereits veröffentlichte ähnliche Untersuchungen (Bateman et al., 2009; Mashour et al., 2011 und Macellari et al., 2012) wurden in allgemeinchirurgischen Populationen durchgeführt und können daher nur eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden. (2, 8, 9)

Diese Diplomarbeit ist in drei Teile unterteilt:

- 1) Allgemeine Grundlagen: Anatomie und Physiologie des Gehirns und der zerebrale Insult
- 2) Spezifische Grundlagen: Der perioperative Insult, die kieferchirurgische Tumorsektion (chirurgische Technik und Besonderheiten) und die Nahinfrarotspektroskopie
- 3) Studie: Methodik, Ergebnisse und Diskussion

Relevanz und Zielsetzung

Diese Arbeit soll die Verteilung der Risikofaktoren für einen perioperativen Insult in der ermittelten Studienpopulation untersuchen. Damit soll gezeigt werden, ob die untersuchte Studienpopulation eine ähnliche Verteilung der Risikofaktoren aufweist, wie zuvor untersuchte Populationen in vorangegangenen Studien mit einer ähnlichen Fragestellung. Jedoch behandelt keine der bestehenden Studien das Auftreten von perioperativen Insulten bei einer Tumorresektion mit konsekutiver Lappenplastik im Kieferbereich. Bei signifikanten Abweichungen der Verteilung in der Studienpopulation soll untersucht werden, welche Risikofaktoren davon betroffen sind und ob sie mit der Grunderkrankung der PatientInnen einhergehen.

Bei dieser Studienpopulation wird aufgrund der speziellen Operationstechnik und des Operationsgebietes in der Nähe der hirnversorgenden Gefäße angenommen, dass die Inzidenz höher ist als bei anderen Operationen im Kopf-Hals-Bereich. In diesem Fall gilt es zu ermitteln, ob dies mit der Verteilung und der Häufigkeit der Risikofaktoren bereits durchgeführter ähnlicher Studien vergleichbar ist.

Seit einigen Jahren steht der Medizin zur Beurteilung der Gewebesauerstoffsättigung des Gehirns das Verfahren der NIRS (siehe Kapitel 4. Nahinfrarotspektroskopie) zur Verfügung. Ihre Anwendung erscheint sinnvoll, wenn PatientInnen ein präoperativ festgestelltes erhöhtes Risiko haben intraoperativ einen Insult zu erleiden bzw. wenn die Operation ein erhöhtes Risiko eines Insults bedingt. Anhand der erhobenen Daten soll festgestellt werden, ob die Anwendung des Verfahrens in dieser Studienpopulation sinnvoll ist.

1. Anatomie und Physiologie des Gehirns

1.1. Die anatomische Blutversorgung des Gehirns

Um die Lokalisationen und daraus resultierenden Symptome besser verstehen zu können, ist es wichtig die anatomische Blutversorgung des Gehirns zu kennen. Das Gehirn wird von vier extrakraniellen Arterien versorgt: der A. carotis interna dext. und sin., welche aus der jeweiligen Arteria carotis communis entspringen. (10) Die A. carotis communis dext. entspringt dem Truncus brachiocephalicus, der seinerseits aus dem Arcus aortae kommt. Die A. carotis communis sin. entspringt direkt aus dem Arcus aortae. (11) Die beiden anderen hirnversorgenden Arterien sind die Aa. vertebrales, welche sich am Oberrand der Medulla oblongata zur Arteria basilaris vereinigen. Dabei verhält es sich ähnlich den Carotisarterien, die A. vertebralis dext. wird von der A. subclavia dext. abgegeben, welche ihrerseits aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt. Auch die A. vertebralis sin. wird von der A. subclavia sin. abgegeben, jedoch entspringt diese direkt aus dem Arcus aortae. Vor der Vereinigung zur A. basilaris gibt die jeweilige Arteria vertebralis die Arteria cerebelli inferior posterior zur Versorgung des Kleinhirns und der dorsolateralen Medulla oblongata ab. (10, 11)

1.1.1. Der Verlauf und die Versorgungsgebiete der A. carotis interna

Im Sinus cavernosus gibt die jeweilige Arteria carotis interna einen kleinen Ast zur Hypophyse und zum Ganglion trigeminale ab. Unterhalb des Nervus opticus gehen zusätzlich die beiden Arteriae ophtalmicae ab, welche das jeweilige ipsilaterale Auge versorgen. Auf Höhe des Sehnervs, lateral des Chiasma opticums, tritt die Arteria carotis interna durch die Dura mater und gibt die Arteria choroidea anterior ab. Diese versorgt den Plexus choroideus des Ventriculus lateralis. Danach teilt sich die Arteria carotis interna in die Arteria cerebri anterior und die Arteria cerebri media. (10, 11)

Die Arteria cerebri anterior zieht zur Fossa longitudinalis cerebri und in weiterer Folge, als Arteria pericallosa, entlang der Rundung des Corpus callosum. Dabei versorgt sie die mediale Hemisphärenfläche bis zum Sulcus parietooccipitalis und mit der Arteria callosomarginalis noch einen Ein-Zentimeter breiten Streifen der Kortexkonvexität lateral der Mantelkante. (11)

Die Arteria cerebri media folgt der Fossa lateralis cerebri und teilt sich dabei in zwei bis vier Äste, welche die Konvexität der Großhirnhemisphären, mit Ausnahme des Occipitallappens, versorgen. (11)

1.1.2. Der Verlauf und die Versorgungsgebiete der A. basilaris

Die Arteria basilaris gibt in ihrem Verlauf mehrere Äste ab. Zur Versorgung des Kleinhirns sind das die Arteria cerebelli anterior inferior und die Arteria cerebelli superior. Das Innenohr wird über die Arteria labyrinthi und der Pons über die Rami ad pontem versorgt. Die Arteria basilaris teilt sich dann in die A. cerebri posterior dext. und A. cerebri posterior sin., welche über die jeweilige Arteria communicans posterior mit der ipsilateralen Arteria carotis interna in Verbindung steht. Die Arteria cerebri posterior versorgt mit ihren Ästen den gesamten Occipitallappen und die basale Fläche des gesamten Gehirns mit Ausnahme des Schläfenpols. (10, 11)

1.1.3. Circulus arteriosus cerebri (Willisii)

Der Circulus arteriosus cerebri ist ein Gefäßring, der im Subarachnoidalraum an der Hirnbasis liegt. Caudal wird er von den paarig angelegten Arteriae cerebri posteriores gebildet, welche aus der Arteria basilaris entspringen. Diese kommunizieren über die paarigen Arteriae communicantes posteriores mit der jeweils ipsilateralen Arteria carotis interna. Rostral setzt sich der Gefäßring mit den paarig angelegten Arteriae cerebri anteriores fort, welche mit der Arteria communicans anterior verbunden sind. (11)

Die Aufgabe des Circulus arteriosus cerebri ist die Gewährleistung einer gleichbleibenden Blutversorgung im Gehirn. Im Falle von höhergradigen Stenosen oder einem Verschluss einer der zuführenden Arterien wird der betroffene Bezirk retrograd über den Circulus arteriosus cerebri von der kontralateralen Arterie mitversorgt. Dieser retrograde Fluss nennt sich Crossfilling und kann mittels transkranieller Dopplersonographie klinisch nachgewiesen werden. Aufgrund dieses Kompensationsmechanismus können, wenn dieser intakt ist, höhergradige Stenosen und auch teilweise Verschlüsse asymptomatisch verlaufen. Jedoch kann die Ausbildung des Circulus arteriosus cerebri variieren bzw. auch durch arteriosklerotische Plaques zum Teil verengt oder verschlossen sein. Dieser Umstand kann das Crossfilling einschränken oder gar verhindern. (10, 11)

1.2. Die physiologische Blutversorgung des Gehirns

Die physiologische Blutversorgung wird durch eine intakte Blut-Hirn-Schranke und Steuerungsmechanismen auf zellulärer Ebene gewährleistet. Dabei sind viele Faktoren ausschlaggebend.

1.2.1. Die Blut-Hirn-Schranke

Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke wird durch zwei Faktoren gewährleistet. Einerseits durch die sogenannten Tight Junctions des Kapillarendothels und andererseits durch die sogenannte metabolische Barriere in den Endothelzellen der Kapillaren.

Als Tight Junctions bezeichnet man Zellverbindungen, die durch undurchlässige Membranproteine zwischen benachbarten Zellen gebildet werden. (12) Dadurch verhindern sie das Eindringen von Substanzen in das Gehirn zwischen den Endothelzellen, weswegen nur der Weg durch die Endothelzellen bleibt. Dabei gibt es drei mögliche Wege für Substanzen durch die Zelle, um somit die Blut-Hirn-Schranke zu durchschreiten. (13)

Ein Weg ist die Diffusion lipidlöslicher, nichtpolarer Substanzen. So findet auch der Austausch der Atemgase O_2 und CO_2 entlang des Partialdruckgradienten statt. Lipidlösliche Substanzen können aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit problemlos die Zellmembran durchdringen. Auch für teildissoziierte lipidlösliche Verbindungen ist die Blut-Hirn-Schranke permeabel, jedoch mit der Einschränkung, dass nur der nicht dissoziierte Anteil der Verbindung passieren kann. Der Grad der Dissoziation ist abhängig vom pH-Wert der Lösung bzw. des Mediums und dem pK-Wert der Substanz. (13)

Als zweiter Weg besteht der carriervermittelte Transport durch die Zelle, welcher bei D-Glucose, Aminosäuren, Monocarbonsäuren und Peptiden zum Tragen kommt, sie alle sind hydrophile und teilweise dissoziierte Substanzen. Dafür stehen an der luminalen sowie der antiluminalen Membran substanzspezifische Transportsysteme zur Verfügung, welche selektiv die Substanzen transportieren und somit eine exakte Steuerung der Konzentration ermöglichen. Aufgrund des hohen Glucosebedarfs des Gehirns, stehen eine große Menge an Glucosetransportern (GLUT 1) zur Verfügung. Diese spezifischen Transportermoleküle finden sich an den Endothelzellen der Kapillargefäße des Gehirns sowie an den sie umgebenden Astrozyten. Die Aufnahme in die cerebralen Zellen wird durch GLUT 3-Transporter gesteuert. (13)

Der dritte Weg führt über einen aktiven Transport durch die Zelle, welcher Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht. Dieser Transport geschieht über die antiluminal

gelegene $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ und ist ein sogenannter Antiport. Das heißt, es wird unter ATP-Verbrauch Kalium aus dem cerebralen Interstitium in die Endothelzelle und Natrium aus der Endothelzelle in das cerebrale Interstitium geschleust. Dadurch sinkt die intracerebrale K^+ -Konzentration und das elektrische Potential wird stabilisiert. Der Na^+ -Einstrom in das Interstitium hat zwei Folgen. Zum Einen sinkt die Na^+ -Konzentration in der Endothelzelle, dadurch können in der Endothelzelle Substanzen (wie z.B. Neurotransmitter) aufgenommen und aus dem Gehirn ausgeschleust werden. Zum Anderen hat die erhöhte Na^+ -Konzentration im Interstitium des Gehirns einen passiven, osmotisch bedingten Wassereinstrom zur Folge, welcher die Neubildung von Liquor unterstützt, der seinerseits über das Ventrikelsystem und die Zisternen wieder abfließt. (13)

1.2.2. Steuerung der Hirndurchblutung

Die lokale Durchblutung im Gehirn wird verbrauchsorientiert reguliert. Dies erfolgt über die lokale Freisetzung von Faktoren ins cerebrale Interstitium, welche stoffwechsel- bzw. funktionsabhängig sind. Dabei beeinflussen sie den Kapillartonus und somit die Durchblutung des betroffenen Areals.

Das wichtigste funktionsabhängige Ion ist Kalium, welches bei Aktionspotentialen, in Folge von erhöhter neuronaler Aktivität, von intrazellulär nach extrazellulär verschoben wird. Durch die erhöhte K^+ -Konzentration im cerebralen Interstitium dilatieren die umgebenden Kapillaren und steigern damit die Durchblutung des Areals. In weiterer Folge stellt die erhöhte Durchblutung vermehrte Stoffwechselfsubstrate, wie Glucose und Sauerstoff, zur Verfügung. (13)

Zu den stoffwechselabhängigen Faktoren zählen Wasserstoffionen und Adenosin, welche bei erhöhter Aktivität und dem daraus resultierenden Missverhältnis zwischen O_2 -Angebot und O_2 -Nachfrage gebildet werden. Dieser Anstieg hat eine erhöhte Durchblutung zur Folge. Auch der Anstieg der metabolischen Faktoren im Interstitium bedingt eine Kapillardilatation und damit eine vermehrte Durchblutung, um diese Stoffwechselprodukte abzutransportieren. Diese beiden Mechanismen werden von den Neuronen gesteuert. Eine weitere Möglichkeit den Gefäßtonus zu beeinflussen besteht über die Konzentration der Blutgase. Die veränderte Zusammensetzung der Blutgase führt zu einer pH-Wertänderung im Blut. Das führt in weiterer Folge zu einer Änderung des Liquor-pHs. Eine Alkalose, die von einem niedrigen

Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) verursacht wird, führt zu einer konsekutiven Vasokonstriktion. Eine Azidose (hoher $p\text{CO}_2$) hingegen führt zu einer Vasodilatation. (13)

2. Insult (*Apoplexia cerebri*)

2.1. Ätiologie des Insults

Die Ätiologie des Schlaganfalls lässt sich in sechs Gruppen einteilen: Makroangiopathien, Mikroangiopathien, aorto- bzw. kardiogene Embolien, nicht arteriosklerotische Ursachen, mehr als eine Ursache und unklare Ursachen. (7)

Ungefähr 50% aller Insulte lassen sich dabei auf eine Makroangiopathie zurückführen. (14) Der Begriff Makroangiopathie beschreibt die Arteriosklerose großer intra- und extrakranieller Gefäße. Die Arteriosklerose kann Thrombosen intrakranieller Gefäße, arterioarterielle Embolien und hämodynamische Insuffizienz bei hochgradigen Stenosen verursachen. (7) Die Prädilektionsstellen für Thrombosen sind: die Carotisbifurkation, der Carotissiphon, die Vertebralisabgänge, der distale Anteil der Arteriae vertebrales und der mittlere Anteil der Arteria basilaris. Zurückzuführen ist das auf die dort bestehenden Strömungsturbulenzen. (15)

Mikroangiopathien sind in 25% der Fälle Auslöser für einen Insult. (14) Hierbei handelt es sich um eine Arteriosklerose der intracerebralen Arteriolen, welche durch thrombotische Ereignisse zu einem Verschluss der Arteriolen und in weiterer Folge zu lakunären Infarkten führen können. (15)

In 20% der Fälle ist die Ursache eine aortogene oder eine kardiogene Embolie. Aortogene Embolien entstehen durch eine Arteriosklerose in der ascendierenden Aorta. (14) Kardiogene Emboliequellen sind Wandthromben bei Herzwandaneurysma, abgelaufenem Myokardinfarkt und Kardiomyopathie, Herzklappenvitien, Strömungsturbulenzen bei Arrhythmien (Vorhofflimmerarrhythmie und Sick-Sinus-Syndrom), ein Vorhofmyxom, ein Vorhofseptumaneurysma und paradoxe Embolien bei persistierendem Foramen ovale oder Ventrikelseptumdefekt. (7)

Zu den nicht arteriosklerotischen Ursachen gehören Vaskulopathien unterschiedlicher Genese mit ZNS-Beteiligung, Koagulopathien wie Thrombophilien, Hämoglobinopathien und Hyperviskositätssyndrome, traumatische und atraumatische Dissektionen und iatrogene Ursachen wie eine Angiographie, herz- und gefäßchirurgische Eingriffe und parenterale Injektionen von Steroidkristallen. (7)

2.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren eines ischämischen Insults lassen sich in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterscheiden, wobei die Modifizierbarkeit aus einer Lebensstiländerung bzw. therapeutischen Maßnahmen bestehen kann. Im Falle des perioperativen Insults kommt zusätzlich zu den beiden oben angeführten Gruppen die Gruppe der operationsspezifischen Risikofaktoren vor. (siehe Kapitel 3.3. Risikofaktoren)

nicht modifizierbare Risikofaktoren

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen das Geschlecht, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen, ein Alter über 70 Jahre, eine positive Familienanamnese von frühzeitiger Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und vaskuläre Vor- und Begleiterkrankungen, wie etwa eine Arteriosklerose der ascendierenden Aorta, Arteriosklerose der Art. carotis communis beziehungsweise Art. carotis interna und vorangegangene Insulte. (2, 7, 16, 17)

modifizierbare Risikofaktoren

Bei den modifizierbaren Risikofaktoren kann man zwischen Risikofaktoren mit spezifischer und mit unspezifischer Therapie unterscheiden, wobei man die unspezifische Therapie als Lebensstiländerung verstehen kann. Zu den Risikofaktoren mit unspezifischer Therapie gehören Adipositas, Bewegungsmangel und im weitesten Sinne der Nikotin- und der Alkoholabusus. Zu den Risikofaktoren mit einer spezifischen Therapie gehören der arterielle Hypertonus (der mit einer antihypertensiven Therapie behandelbar ist), Diabetes mellitus (der mit einer individuellen Insulintherapie und einer hohen Compliance der Patientin/ des Patienten gut behandelbar ist), Hyperlipidämien (für die es auch eine spezifische medikamentöse Therapie gibt), obstruktives Schlafapnoesyndrom, Fibrinogenämie, Hypercysteinämie und der Gebrauch oraler Antikonzeptiva mit hohem Östrogenanteil (durch eine Umstellung auf ein Präparat mit niedrigerem Östrogenanteil ist das Risiko reduzierbar). (2, 7)

2.3. Epidemiologie

Die Inzidenz eines Schlaganfalls beträgt in Österreich in der Altersgruppe der 50-59jährigen 167,3/100.000/Jahr, der 60-69jährigen 402,8/100.000/Jahr, der 70-79jährigen 913,6/100.000/Jahr und in der Gruppe der über 80jährigen 1805,5/100.000/Jahr. Dabei sind die Männer der Altersgruppen 50-59, 60-69 und 70-79 ungefähr doppelt so häufig betroffen wie die Frauen. (4) Die Lebenszeitprävalenz beträgt circa 15%. Weltweit ist der Insult auf Platz 2 der Todesursachen. (14) Circa 80% aller Schlaganfälle haben eine ischämische Ursache. (18) Dies soll verdeutlichen, wie wichtig das Erkennen und Abschätzen von Risikofaktoren ist.

2.4. Pathophysiologie des Insults

2.4.1. Glucose- und Sauerstoffbedarf

Das Gehirn hat einen Glucosebedarf von 5,3mg/100g Gehirn/min und einen Sauerstoffbedarf von 3,3ml/100g Gehirn/min. Bezüglich des Sauerstoffs entspricht der Wert 20% des gesamten Körperbedarfs. (18)

2.4.2. Perfusionsregulierung

Um eine gleichmäßige Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleisten zu können, besitzt das Gehirn 2 Systeme, welche die Perfusion regeln.

Ein System steuert die Autoregulation des Blutdrucks. Dabei führen Werte <60mmHg zu einer Vasokonstriktion der Gefäße, Werte >160mmHg führen zu einer Vasodilatation. Bei zu hohen systolischen Blutdrücken versagt die Regulation dieses Systems. (18)

Das zweite System, über das die Perfusion gesteuert wird, bezieht sich auf den pH und die Blut- bzw. Gewebegase. Bei einer Hyperkapnie, also einem angestiegenen $p\text{CO}_2$, dilatieren die Arteriolen, wohingegen sie bei einer Hypokapnie kontrahieren. Beim $p\text{O}_2$ verhält es sich umgekehrt, bei einem erhöhten $p\text{O}_2$ kontrahieren, bei einem erniedrigten $p\text{O}_2$ dilatieren sie. Somit werden das Sauerstoffangebot und der rasche CO_2 - und Laktatabtransport gesichert. (18)

2.4.3. Ischämieschwellen

Das Gehirn ist das Organ mit der niedrigsten Ischämietoleranz des Körpers. Die normale Blutversorgung beträgt ungefähr 50ml/100g Gehirn/min, das entspricht 750-1000ml/min auf das ganze Gehirn bezogen. Von diesem Volumen entfallen auf die paarigen Aa. carotidae internae jeweils etwa 350ml und auf das vertebrobasiläre System etwa 100-200ml Blut in der Minute. (7)

Eine fokale oder globale Minderperfusion führt zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Funktionsschwelle beträgt dabei 18-22ml/100g Gehirn/min, bei einer Unterschreitung dieser Schwelle können die evozierten Potentiale ausfallen und das EEG (Elektroenzephalogramm) beginnt abzuflachen. Bei einer Normalisierung der Perfusion sind diese Änderungen reversibel. Ab einer Perfusion von 8-10ml/100g Gehirn/min spricht man von der Infarzierungsschwelle, an der irreversible Funktionsverluste des Gehirns beginnen. (7)

Die Schädigungen des Gehirns sind jedoch nicht nur von der Perfusion abhängig, sondern auch von der Dauer der Minderperfusion. Wenn die Perfusion unter die Funktionsschwelle sinkt, können bei längerer Dauer besonders ischämieempfindliche Neuronen, wie die des Hippokampus, untergehen. (7)

Penumbra

Als Penumbra wird der Bereich zwischen Funktions- und Infarzierungsschwelle bezeichnet, welcher den irreversibel geschädigten Kern des Infarktes umgibt. Bei einer raschen Reperfusionstherapie gilt die Penumbra als Bereich, welcher gerettet werden kann. Bei länger bestehender Ischämie dehnt sich das Infarktareal bis zu den äußeren Grenzen der Penumbra aus. (7)

2.4.4. Zelluläre Pathomechanismen

Aufgrund der verminderten Mikrozirkulation kommt es zur Minderversorgung mit energiereichen Substraten. Dies verursacht eine niedrigere Adenosintriphosphat-Produktion in den Mitochondrien und das führt zu einem Energiemangel. (18)

Im Regelfall werden in den Mitochondrien unter aeroben Bedingungen, durch glykolytische Enzyme, aus 1 mol Glucose 36 mol ATP hergestellt. Unter anaeroben Bedingungen werden jedoch nur 2 mol ATP erzeugt. Zu einem großen Teil wird dieses ATP benötigt um über die

Na^+/K^+ - ATPase den Ionengradienten und somit das Ruhemembranpotential aufrecht zu erhalten. (7, 18)

ATP dient auch dazu das Glia-Ruhemembranpotential zu erhalten, welches die Aufnahme exzitatorischer Aminosäuren, insbesondere Glutamat, unterstützt. (18)

Als Folge des ATP-Mangels wird die Funktion der ATP-abhängigen Ionenpumpen beeinträchtigt, Natrium und Chlor strömen in die Zellen, dabei folgt ihnen passiv Wasser, was ein zuerst mikroskopisches, in weiterer Folge ein makroskopisches Ödem verursacht. Dieses Ödem kann die verbleibende Perfusion und somit die Versorgung der Penumbra negativ beeinflussen. (18)

Zu den Funktionen des ATP zählt, dass Calcium aus der Zelle geschleust oder im endoplasmatischen Retikulum der Zelle gespeichert wird. Die intrazelluläre Calcium-Konzentration wird auch durch Glutamat beeinflusst. Das Glutamat aktiviert zum Einen die N-Methyl-D-aspartat- (NMDA-) Rezeptoren und zum Anderen die α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isokazol-Propionsäure- (AMPA-) Rezeptoren der Zelle. Der aktivierte NMDA-Rezeptor führt direkt zum Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration, der aktivierte AMPA-Rezeptor führt indirekt, über den Natrium- und Kaliumstrom, zum Calciumkonzentrationsanstieg. (18)

Glutamat aktiviert auch ionenkanalunabhängige metabotrope Glutamatrezeptoren, welche ihrerseits die Phospholipase C und IP_3 aktivieren. Diese Kaskade führt zur Ausschüttung von Calcium aus dem Speicher im endoplasmatischen Retikulum. (18)

Der intrazelluläre Anstieg des Calciums führt zu einer Schädigung der Mitochondrien. Calcium aktiviert Enzyme wie Proteasen, Phospholipasen, Lipasen und Endonukleasen, welche in der Zelle, aber auch in der Zellwand zu autodestruktiven Prozessen führen. Zusätzlich werden Mediatoren durch das Calcium aktiviert, wie Phospholipase A2 und Cyclooxygenase. Diese führen zur Produktion von freien Radikalen, die durch ihre Reaktivität eine weitere Schädigung der Zelle bedingen. In den Mitochondrien schädigen die Sauerstoffradikale die innere Membran und oxidieren die Proteine, welche die ATP-Produktion sichern, woraufhin die ATP-Produktion zum Erliegen kommt. In diesem Stadium werden von den Mitochondrien Cytochrom C und andere Apoptosefaktoren ausgeschüttet, welche in weiterer Folge den Zelltod induzieren. (18)

Die oben beschriebenen Kaskaden aktivieren die Expression von proinflammatorischen Faktoren, Zytokinen und Chemokinen. Diese verursachen eine Entzündungsreaktion, die das betroffene und umgebende Gewebe weiter schädigen. (18)

2.5. Typen von Infarkten

Infarkte lassen sich anhand ihrer Ausdehnung und Lokalisation in Territorialinfarkte, Wasserscheideninfarkte und lakunäre Infarkte unterscheiden. Diese Typen von Infarkten lassen oft einen Rückschluss auf ihre Ätiologie zu, bezogen auf die Ausprägung der Symptomatik.

2.5.1. Territorialinfarkte

Von Territorialinfarkten spricht man, wenn die graue und die weiße Substanz betroffen sind. Ihre Ursache sind embolische und lokale thrombotische Verschlüsse von Endarterien. (7, 15)

2.5.2. Wasserscheideninfarkte

Wenn sich ein Infarkt im Grenzgebiet von zwei oder mehreren versorgenden Arterien befindet, spricht man von einem Wasserscheiden- oder auch Grenzzoneninfarkt. Sie haben eine hämodynamische Ursache, bei der durch einen erniedrigten Perfusionsdruck die Peripherie des Versorgungsgebietes nur inadäquat oder auch gar nicht mehr versorgt wird. (7)

2.5.3. Lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte sind kleine Infarkte, die durch eine Zirkulationsstörung von Arteriolen entstehen. Meist sind die Stammganglien, der Thalamus und der Hirnstamm betroffen, jedoch können auch Gebiete kortikaler penetrierender Arteriolen betroffen sein. Ihre Ursache ist meist eine Arteriosklerose. (7)

2.6. Unterscheidung der Infarktareale anhand der Klinik

Die Lokalisation des Verschlusses ergibt üblicherweise einen typischen Symptomenkomplex, der sich, je nach dem betroffenen Abschnitt der Arterie, unterschiedlich ausprägen kann. Aufgrund der Symptome ist es somit klinisch möglich, einen Rückschluss auf das betroffene Areal zu ziehen. Zur genauen Lokalisation ist es notwendig auf bildgebende Verfahren (Ultraschall, MRT und CT) zurückzugreifen.

2.6.1. Arteria carotis interna

Der Verschluss der A. carotis interna bedingt das dafür charakteristische okulozerebrale Syndrom. Dieses vereint drei Entitäten: die monokuläre Sehstörung durch den Verschluss der A. ophtalmica, die kontralaterale Halbseitensymptomatik und neuropsychologische Defizite durch eine Minderversorgung der ipsilateralen Hemisphäre. Aufgrund der retrograden Versorgungsmöglichkeit über den Circulus arteriosus cerebri (s.o.) können sowohl die Halbseitensymptomatik als auch die neuropsychologischen Defizite in ihrer Ausprägung variieren. (7)

2.6.2. Arteria cerebri anterior

Der Verschluss der Arteria cerebri anterior verursacht ein beinbetontes, seltener auch armbetontes, ataktisches Hemisyndrom. Wenn die linke Hemisphäre betroffen ist, kann es zusätzlich zu einer Apraxie der ipsilateralen Extremitäten, einer motorischen Aphasie und Verhaltensauffälligkeiten, von Apathie bis zur Euphorie, kommen. Bei Beteiligung des Lobus paracentralis kommt es zur Urininkontinenz. Wenn die rechte Hemisphäre betroffen ist, können ein motorischer oder räumlicher Neglekt zur kontralateralen Seite und die oben erwähnten Verhaltensauffälligkeiten die Folge sein. Ein beidseitiger Verschluss kann zur Willenlosigkeit (Abulie) führen. (7)

2.6.3. Arteria cerebri media

Die A. cerebri media versorgt den motorischen und sensorischen Cortex, die Stammganglien, die Capsula interna, das motorische und sensible Sprachzentrum, das frontale Blickzentrum und den Gyrus angularis. (10) Ein Verschluss der A. cerebri media hat eine kontralaterale Halbseitenschwäche bzw. Halbseitenlähmung zur Folge. Außerdem auch sensible Ausfälle

der kontralateralen Seite, Gesichtsfeldausfälle und eine Blickparese zur Gegenseite. Ist die sprachdominante Hemisphäre betroffen, kommt es zu Sprachstörungen und Störungen der Bewegungsabläufe. Beim Verschluss der Arteria cerebri media dext. kommt es zusätzlich zu Raumverarbeitungsstörungen. Die Beteiligung der Capsula interna und der Stammganglien führt zu einem Hemisyndrom. Je nach Kollateralisierung des betroffenen Areals sind die Symptome unterschiedlich ausgeprägt. In der Akutphase kommt es zu einer schlaffen Lähmung, im weiteren Verlauf entwickeln sich ein Beugespasmus der betroffenen oberen Extremität und ein Streckspasmus der betroffenen unteren Extremität. (7)

2.6.4. Arteria cerebri posterior

Im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior liegen der Pedunculus cerebri, der Thalamus und die mediobasalen Anteile des Temporal- und des Okzipitallappens. Bei einem Verschluss kann es zu einer Halbseitensymptomatik, ähnlich des Mediainfarktes, kommen. Das Leitsymptom ist eine Hemianopsie, das heißt es kommt zum Ausfall eines Gesichtsfeldes. Meist treten auch neuropsychologische Defizite auf. Wenn die linke Arteria cerebri posterior betroffen ist, sind das eine Leseunfähigkeit, das Gerstmann-Syndrom, ein sensorisches Sprachversagen, der Ausfall des Geruchssinns und der Verlust des Farbsehens. Der Verschluss der Arteria cerebri posterior dext. ist mit einer Raumsinnstörung, einem visuellen Neglekt zur kontralateralen Seite und dem Verlust der Gesichtserkennung vergesellschaftet. Bei Beteiligung der beiden Thalami oder des mediobasalen Temporallappens treten schwere Gedächtnisstörungen auf. (7)

2.6.5. Arteria basilaris

Die Arteria vertebralis ist paarig angelegt, welche sich am Unterrand des Pons zur Arteria basilaris vereinigen. Diese zieht medial am Pons entlang und teilt sich dann in die beiden Aa. cerebri posteriores. Davor werden noch die das Kleinhirn versorgenden Aa. posteriores inferiores cerebelli, Aa. anteriores cerebelli und die Aa. superiores cerebelli abgegeben. (10)

Der Verschluss der Arteria basilaris zeigt variable Symptomenkomplexe mit unterschiedlicher Ausprägung, die eine Beteiligung des Hirnstamms, des Kleinhirns, der Thalami, der Temporallappen und der Okzipitallappen widerspiegeln. Die Unterschiede erklären sich aus der Mitversorgung der beiden Arteriae cerebri posteriores durch den Circulus arteriosus cerebri. (10)

Initial zeigt sich ein Verschluss der Arteria basilaris durch plötzlich auftretende schwere Kopfschmerzen, Schwindel und Krämpfe. In weiterer Folge kommt es zu einer Tetraplegie, einem Koma oder einem „locked-in-Syndrom“. Beim „locked-in-Syndrom“ sind die bilateralen Abgänge der Hirnnerven mitbeteiligt, der Patient hat eine Tetraplegie mit einer Unfähigkeit zur Äußerung. Einzig die vertikalen Augenbewegungen und das Augenöffnen bzw. –schließen bleiben erhalten, da diese vom rostralen Mesencephalon abhängig sind. Der Verschluss der rostralen Arteria basilaris hat eine Okulomotoriusparese, eine vertikale Blicklähmung, eine gestörte Bewegungskoordination, ein erhöhtes Schlafbedürfnis und Gedächtnisstörungen zur Folge. (7)

2.6.6. Kleinhirninfarkte

Die Funktion des Kleinhirns ist die Koordination der Motorik. Dazu gehören Augenbewegungen, die Stabilisierung und Koordination von Stand und Gang, die Koordination der Feinmotorik und die Orientierungsfähigkeit im Raum. (10)

Aufgrund dieser Gegebenheiten betreffen diese Symptome Steuerung und Koordination der Bewegung. Dazu zählen Schwindel, Übelkeit, Gangunsicherheit und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Auch eine ipsilaterale Fallneigung, Nystagmus, Rumpf- und Gangataxie, sowie Dysarthrie, Dysmetrie und Extremitätenataxie sind zu beobachten. Die proximalen Anteile der Kleinhirnarterien versorgen Teile des Stammhirns, dadurch kann es bei einem sehr weit proximal gelegenen Verschluss zu einer Stammhirnsymptomatik kommen, die die zerebelläre Symptomatik verschleiern kann. (7)

2.7. Bildgebende Verfahren zur Insultdiagnostik

Zur Diagnosestellung und Lokalisation eines Schlaganfalles sind bildgebende Verfahren unerlässlich. Dafür stehen drei bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Substraktionsangiographie.

2.7.1. Computertomographie

Der Computertomographie kommt als schnell einsetzbares, kurz dauerndes und kostengünstiges Verfahren eine besondere Bedeutung zu. Sie besitzt eine hohe Auflösung und

bei parenteraler Applikation von Kontrastmittel sind eine Angio-CT und eine Perfusions-CT möglich, jedoch ist die Strahlenbelastung relativ hoch. Die Angio-CT gibt Aufschluss über den Gefäßstatus im Untersuchungsgebiet, dabei werden die Strukturen, welche nicht dargestellt werden sollen, aus dem Bild entfernt. Bei der Perfusions-CT wird die Anflutung des Kontrastmittels dargestellt, dadurch ist ein Rückschluss auf die Gewebsperfusion möglich. Jedoch ist die Applikation eines Kontrastmittels mit Risiken verbunden. (7)

2.7.2. Magnetresonanztomographie

Die zweite Schnittbilddiagnostik ist die Magnetresonanztomographie, zur Diagnostik dienen die MR-Angiographie, das Perfusions-MRT und das Diffusions-MRT. Auch im Nativ-MRT sind Rückschlüsse auf einen Verschluss möglich, jedoch nur indirekt über das sogenannte „flow related enhancement“. Bei einer MR-Untersuchung stellt sich das Blut im Normalfall dunkel dar, da die Erythrozyten bei einem schnellen Blutfluss nur vom ersten Radiowellenpuls getroffen werden. Es ergibt sich dadurch kein Signal im Bild. Bei einem Verschluss stagniert der Blutfluss und die Erythrozyten werden von beiden Radiowellenpulsen getroffen, darum ergeben sie ein Signal und erscheinen im Bild hell.

Ein genauere Rückschluss auf den Gefäßstatus ist mit einer MR-Angiographie möglich, hierbei werden mittels Projektionsalgorithmen die Blutgefäße aus den einzelnen Schnittbildern zu einem Gefäßbaum zusammengesetzt, bei gleichzeitiger Kontrastmittelapplikation wird die Genauigkeit und die Aussagekraft dieses Verfahrens verbessert.

Bei der Perfusions-MRT wird Kontrastmittel (meist Gadolinium) appliziert und die Anflutung im Gehirn mittels MR dargestellt. Durch Signalminderung und verzögerter Anflutung kann eine pathologische Parenchymperfusion detektiert werden.

In der Diffusions-MRT werden zusätzlich zu den üblichen Gradienten sogenannte Diffusionsgradientenpulse einprogrammiert. Dabei weisen Spins mit einer geringen Diffusionsbewegung einen geringen Signalverlust auf, Spins mit einer hohen Diffusionsbewegung haben einen hohen Signalverlust. Bei einem auftretenden Hirnödem nimmt die Diffusion von Wasser ab, was auf diffusionsgewichteten Sequenzen hell dargestellt wird, dadurch wird das betroffene Areal schon in der Akutphase sichtbar. Jedoch gibt es für die Magnetresonanztomographie Kontraindikationen, dazu zählen Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Kochleaimplantate, ferromagnetische Clips und ferromagnetische Fremdkörper im Körper. Bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht eine

relative Kontraindikation für den Einsatz von Gadolinium, weil es die Nierenfunktion verschlechtern kann. (7)

2.7.3. Substraktionsangiographie

Als ergänzendes Verfahren zur Diagnostik eines Verschlusses dient die digitale Substraktionsangiographie. Dabei wird über einen Katheter, welcher zuvor über die Arteria femoralis eingeführt und zur Arteria carotis communis oder der Arteria subclavia vorgeschoben wird, Kontrastmittel appliziert und dabei in zwei Ebenen durchleuchtet. Das Bild wird digital nachbearbeitet, dabei werden die umgebenden Strukturen entfernt. Dadurch entsteht eine präzise Darstellung des betroffenen Areals. (7)

2.8. Therapie

2.8.1. Präklinische Therapie

Zu den wichtigsten Aufgaben der präklinischen Versorgung eines Schlaganfalls gehört die Sicherung der Vitalfunktionen der Patientin/des Patienten. Das Ausmaß der anwendbaren Maßnahmen ist dabei der jeweiligen Symptomatik der Patientin/des Patienten anzupassen. Dies bedeutet, bei einem/r ansprechbaren Patienten/in Basismaßnahmen zu setzen. Dazu gehört das Legen eines peripher venösen Zugangs, die Hochlagerung des Oberkörpers (30°) und bei einer schlechten peripheren Sauerstoffsättigung (<95%) die angepasste Gabe von Sauerstoff. (14) Bei einer niedrigen Flussrate (<6l/min) ist dafür die Sauerstoffbrille der Sauerstoffmaske vorzuziehen, da bei einer Sauerstoffmaske durch die Kohlendioxidrückatmung die Sauerstoffflussrate nicht ausreicht um das Sauerstoffangebot zu erhöhen. (14)

Diese Maßnahmen sollen durch ein Monitoring der Vitalfunktionen ergänzt werden, dazu zählen die Elektrokardiographie (EKG), die regelmäßige nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBP) und die Pulsoxymetrie.

Bei einem/r bewusstlosen Patienten/in (bei GCS<8) sollte eine endotracheale Intubation angedacht werden, um die Komplikation einer Aspiration und in weiterer Folge eine Aspirationspneumonie zu vermeiden. Dabei muss das Monitoring um eine Kapnometrie ergänzt werden und das Verhältnis von reinem Sauerstoff zu Umgebungsluft an die jeweilige periphere Sauerstoffsättigung und den endtidalen Kohlendioxidwert angepasst werden, da

sich ein Sauerstoffüberangebot negativ auf die Hirndurchblutung auswirken kann (siehe Kapitel 1.2.2. Steuerung der Hirndurchblutung). (14)

Jedoch sollte die Verweildauer am Einsatzort möglichst kurz gehalten werden („time is brain“) und ein schnellstmöglicher Transport an eine Klinik mit einer Spezialabteilung (sog. Stroke-Unit) erfolgen. Dafür steht ein Zeitfenster von 4,5 Stunden zur Verfügung. (19) Die spezifische Therapie eines ischämischen Insults (systemische intravenöse Lyse) ist präklinisch kontraindiziert, da ohne entsprechende Bildgebung eine hämorrhagische Ursache nicht ausgeschlossen werden kann. (14)

2.8.2. Klinische Therapie

Die Therapie an der Klinik teilt sich in zwei sich ergänzende Schenkel, der eine enthält die allgemeinen supportiven Maßnahmen, der zweite enthält die spezifische Therapie der Ursache. Jedoch kommt auch innerklinisch der Sicherung und regelmäßigen Kontrolle der Vitalfunktionen die oberste Priorität zu. In der Klinik kann das Monitoring noch durch regelmäßige Blutzucker- und Blutgasanalysen ergänzt werden.

Allgemeine supportive Therapie

Bei PatientInnen mit Schluckstörungen oder Bewusstseinsstörungen mit Aspirationsgefahr sollte eine parenterale oder Sondenernährung angestrebt werden um eine Aspiration zu vermeiden. Bei persistierenden Schluckbeschwerden von mehr als zwei Wochen sollte die Anlage einer PEG-Sonde überlegt werden. Zur Kontrolle von Blasen- und Nierenfunktion wird empfohlen einen Blasendauerkatheter zu legen. (14)

Während des Zeitraums der Immobilisation werden eine „low dose heparin“-Therapie sowie regelmäßige Bewegungsübungen empfohlen, um das Risiko weiterer Thrombembolien zu verringern. Dies gilt auch bei hämorrhagischen Insulten. Auch der frühzeitige Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure 100-300mg per diem) hat eine verbesserte Prognose bei gesichertem ischämisch-apoplektischem Insult gezeigt. (14)

Mit einer verbesserten Prognose geht auch die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie einher, eine Hyperglykämie geht mit einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Mortalität einher. (14)

Eine Hypertonie sollte, vor allem in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis toleriert werden, da es sich in erster Linie um eine reaktive Hypertonie auf die Ischämie handelt. Bei Blutdruckwerten größer 220/120mmHg sollte vorsichtig und unter ständiger Blutdruckkontrolle therapiert werden. Es wird eine schonende Senkung propagiert, die nicht mehr als 20% des Ausgangswertes betragen soll. Dafür eignen sich diverse Antihypertonika, die für eine intravenöse Therapie geeignet sind. Dazu zählen Urapidil, Captopril oder Metoprolol, jedoch nur unter Miteinbeziehung von Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofil. (14)

Bei Auftreten einer erhöhten Körpertemperatur wird empfohlen diese zu senken, möglich sind dabei Wadenwickel oder fiebersenkende Medikamente. Bei Fieber sollte ein Infekt, wie eine Pneumonie oder eine Harnwegsinfektion, ausgeschlossen werden. Bei einem pathologisch erhöhten Hämatokrit (m: >50%, w:>45%) sollte eine isovolämische Hämodilution angedacht werden. (14)

Bei erhöhtem Hirndruck besteht die Möglichkeit einer konservativen Behandlung. Eine Therapiemaßnahmen sind die Hochlagerung des Oberkörpers auf 30° und Geradelagerung des Kopfes, eine osmotisch wirksame Therapie (zum Beispiel 50g Mannitol i.v. alle 6 Stunden) oder aber eine Intubation mit anschließender mechanischer Beatmung. Dabei sollte jedoch eine langandauernde Hyperventilation vermieden werden, da sich dadurch die Perfusion des Gehirns nachweislich verschlechtert. Es besteht auch die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie bei erhöhten Hirndruck, diese sollte vor allem bei großen Infarktarealen oder Einklemmung des Hirnstammes in Betracht gezogen werden. (14)

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören auch die Dekubitusprophylaxe, die Spitzfußprophylaxe und die Prophylaxe von Kontrakturen sowie eine frühzeitige krankengymnastische und eventuell logopädische Therapie. (14)

Spezifische Therapie

Die spezifische Therapie ist die sogenannte Revaskularisationstherapie, diese kann einerseits pharmakologisch (systemische intravenöse oder intraarterielle Lyse) oder mechanisch (Thrombektomie) erfolgen.

Systemische intravenöse Lysetherapie:

Für die intravenöse Lysetherapie mittels rekombinanten Plasminogenaktivators (rt-PA, Alteplase) wurde in der ECASS 3-Studie ein Zeitfenster von 4,5 Stunden festgestellt. (19) Bei

einer ausreichend großen Penumbra kann in Spezialzentren das Zeitfenster auf 6-9 Stunden erweitert werden. Die Dosis von rt-PA beträgt 0,9mg/kg KG, jedoch maximal 90mg, davon werden 10% im Bolus und die restlichen 90% über eine Stunde verabreicht. Die Therapie ist, unter Berücksichtigung der Voraussetzungen und Kontraindikationen, ehestmöglich durchzuführen. Die Voraussetzungen sind ein CT-basierter Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und das Fehlen von frühen Infarktzeichen wie Hemiparese, Hemianopsie und andere. Kontraindikationen für die intravenöse Lyse sind eine Cumarintherapie mit einer INR von >1,4, ein schweres Schädelhirntrauma, ein großer operativer Eingriff in den letzten 4 Wochen, ein Tumorleiden und eine Schwangerschaft. (14)

Intraarterielle Lysetherapie:

Die intraarterielle Lyse ist ein Revaskularisationsverfahren, bei dem über einen arteriell eingeführten Katheter das Lysemedikament (Urokinase) am Ort des Verschlusses appliziert wird. Dabei wird der Thrombus intravasal aufgelöst und das verschlossene Gefäß eröffnet. Das Zeitfenster für diese Intervention beträgt sechs Stunden, jedoch ist dafür eine interventionell tätige Abteilung notwendig. (7)

Diese rein pharmakologische Intervention kann mit einem mechanischen Verfahren, der Thrombusretraktion, kombiniert werden. Dabei wird der Thrombus mittels rückholbaren Stents über den Katheter entfernt. Bei der Anwendung des kombinierten Verfahrens kann, bei erhaltener Penumbra, das Zeitfenster auf mehr als sechs Stunden erweitert werden. (7)

Thrombektomie:

Bei einem akuten Karotisverschluss besteht die Möglichkeit eines gefäßchirurgischen Eingriffs. Auch für diese Therapieform beträgt das Zeitfenster sechs Stunden. Dabei wird die A. carotis am Ort des Verschlusses eröffnet, ein Shunt eingesetzt und der Thrombus manuell entfernt. Anschließend wird der Shunt entfernt und das Gefäß mit einem Patch verschlossen. (20)

Der Grund des Sechs-Stunden-Intervalls der oben beschriebenen Revaskularisationsverfahren ist die Möglichkeit einer zusätzlichen hämorrhagischen Komponente im Infarktareal, verursacht durch eine erneute Durchblutung im infarzierten, nekrotischen Gewebe. Dabei kann es zu Einblutungen und großflächigeren Nekrosen kommen. (20)

3. Der perioperative Insult

3.1. Definition

Der perioperative Insult ist ein zerebraler Insult, der intraoperativ bzw. bis 30 Tage postoperativ auftritt. (2) Dieser definierte Zeitraum dient dazu, den Insult mit der Operation zu korrelieren. In Klinik und Therapie gleicht er dem nicht-perioperativen Insult.

3.2. Inzidenz

In der Reviewstudie von Macellari et al. (2012) wurden die Inzidenzen eines perioperativen Insults zusammengefasst und einzelnen chirurgischen Disziplinen zugeordnet. (2) In dieser Studie wurden Inzidenzen von 0,08-4,8% angegeben. (2) Es muss erwähnt werden, dass diese Reviewstudie auch alte Studien inkludiert.

In neueren Studien werden Inzidenzraten von perioperativen Insulten bei nicht-neurologischen und nicht-kardiologischen Operationen zwischen 0,1 und 0,6% angegeben. (21)

3.3. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für einen perioperativen Insult wurden in einer Reviewstudie von Macellari et al (2012) zusammengefasst und publiziert. Dabei wurden aus ursprünglich 3352 Studien zu diesem Thema 57 Studien ausgewählt, welche die meiste wissenschaftliche Aussagekraft hatten. Aus diesen Studien wurden dann die Risikofaktoren zusammengefasst. Jedoch wurden nur Studien für die Risikofaktoren allgemeinchirurgischer Operationen herangezogen. (2)

Die Risikofaktoren des perioperativen Insults gleichen denen des nicht-perioperativen Insults, sind jedoch noch um die operationsspezifischen Risikofaktoren erweitert. Die allgemeinen Risikofaktoren sind ein Alter über 70 Jahre, ein vorangegangenes zerebrovaskuläres Ereignis (Insult oder transitorisch ischämische Attacke), Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Erkrankungen des Herzens (Vorhofflimmerarrhythmie, kongenitale Herzvitien, Klappenvitien, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris), weibliches Geschlecht, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Carotisstenose, Atherosklerose der ascendierenden Aorta und die Unterbrechung der antithrombotischen Therapie für die Operation. In der Arbeit wurden aber

auch operationsspezifische Risikofaktoren angegeben. Dazu zählen: Dringlichkeit des Eingriffes (elektiv oder akut), Art und Dauer des Eingriffes, Art der Anästhesie (Allgemeinanästhesie oder Regionalanästhesie), intraoperativ auftretende Hyperglykämie, intraoperativ auftretende kardiale Komplikationen (Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzalterationen), Dehydratation und Menge des Blutverlustes. (2)

3.4. Maßnahmen

In dem Consensus Statement der Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (2014) wurden Maßnahmen zur Prävention bzw. zur Behandlung von perioperativen Schlaganfällen vorgeschlagen. (21)

Zu den wichtigsten präventiven Maßnahmen gehört die Suche von Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko haben perioperativ einen Insult zu erleiden. Dazu kann die präoperative Untersuchung dienen, bei der nach oben angeführten Risikofaktoren gesucht werden kann.

Bei Patienten mit erhöhtem Insultrisiko ist auf die Unterbrechung der antithrombotischen Therapie für eine Operation ein besonderes Augenmerk zu legen. In den Empfehlungen wird zwischen Operationen mit hohem und niedrigem Blutungsrisiko unterschieden. Als Überbrückung wird empfohlen, bei beiden Gruppen eine Ersatztherapie mit niedermolekularem Heparin zu starten. Bei beiden Gruppen sollte die Überbrückung 24 Stunden vor der Operation begonnen werden. Bei Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko kann die Ersatztherapie mit NMH nach 24 Stunden wieder durch die eigentliche antithrombotische Therapie ersetzt werden. Bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko sollte mit der Umstellung zwischen 48 und 72 Stunden nach der Operation gewartet werden. (21)

Intraoperativ wird empfohlen den Blutdruck der PatientInnen in einem relativ konstanten Bereich zu halten. Dabei sollte dieser Bereich immer spezifisch auf die betroffene Patientin / den betroffenen Patienten abgestimmt werden. Bei intraoperativen Hypertonien wird empfohlen einen kurz wirksamen Beta-Blocker (wie z.B. Esmolol) zu verwenden, um nicht lang andauernde Hypotonien und daraus resultierende Minderperfusionen zu verursachen. (21)

Während der Operation sollte auch eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle erfolgen, da Hyperglykämien mit einem schlechteren Outcome bei einem Insult verbunden sind. (21)

4. Kieferchirurgische Tumorresektion mit konsekutiver plastischer Rekonstruktion

4.1. Einleitung und Klassifikation

Tumore im Kieferbereich können von benigner oder maligner Natur sein. Sie werden anhand ihres histologischen und klinischen Erscheinungsbildes eingeteilt. Die am häufigsten vorkommende maligne Entität ist dabei das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Dabei beträgt der Anteil dieses Tumors an allen malignen Tumorerkrankungen in Europa 1-2%. (22) Lokalisiert ist dieser Tumor hauptsächlich am Mundboden und an der Zunge, jedoch kann jede Schleimhaut in der Mundhöhle betroffen sein. (22) Das Karzinom wächst dabei endophytisch und kann umliegendes Gewebe sowie auch die Kieferknochen infiltrieren. In fortgeschrittenen Stadien ist auch eine lymphogene Streuung in regionäre Lymphknoten möglich und wahrscheinlich. Seltener tritt auch eine hämatogene Metastasierung auf. (23)

Die Therapie der Wahl ist dabei eine Tumorresektion im Gesunden mit entsprechendem Sicherheitsabstand, eine Lymphknotenresektion der regionären Lymphknoten und eventuell eine Strahlentherapie. (20)

Weitere Entitäten in der Mundhöhle sind das Plasmozytom (im Rahmen des multiplen Myeloms oder solitär), das Karposisarkom oder in seltenen Fällen auch andere Sarkome (>1%). (23)

Tumoren im Kieferbereich können aber auch vom Kiefer ausgehen, diese sind die sogenannten osteogenen Tumore. Zu deren Vertretern zählen das Ameloblastom (ein langsam wachsender, jedoch rezidivfreudiger Tumor) und das Odontom. (23)

Im Kiefer können sich aber auch Osteosarkome bilden. Diese wachsen lokal aggressiv, jedoch metastasieren sie weniger häufig als ihre Vertreter im restlichen Skelett. (23)

4.2. Charakteristische intraoperative Besonderheiten

Aufgrund der anatomischen Lokalisation dieser Tumoren, dem entsprechenden Operationsgebiet und den möglichen regionalen Metastasierungen (welche ihrerseits auch nach Möglichkeit reseziert werden sollten) ergeben sich für diese Operation Besonderheiten, die den intraoperativen Verlauf und das perioperative Management beeinflussen:

1. Management der Atemwege: Das Operationsgebiet umfasst anatomische Strukturen, die zum Einen in die spontane Atemmechanik involviert sind und zum Anderen für die Fixation eines orotracheales Tubus zur maschinellen Beatmung unter Allgemeinanästhesie notwendig sind. Um diese Problematik zu überwinden, wird am Anfang der Operation eine Tracheotomie durchgeführt, die mit einer Trachealkanüle versorgt wird. Mit dieser Maßnahme ist es möglich das Operationsgebiet so viel wie notwendig zu erweitern. Darüber hinaus kann man damit vermeiden, dass postoperativ der Heilungsprozess durch einen gelegten Tubus behindert werden könnte. Aber noch wichtiger ist die postoperative Sicherung der Atemwege. (24, 25)
2. Plastische Rekonstruktion: In den meisten Fällen ist eine ausgedehnte Gewebsextirpation notwendig. Betroffen sind nicht nur anatomische Strukturen, die in die spontane Atemmechanik involviert sind, sondern auch Strukturen, die in der ersten mechanischen Phase der Nahrungsaufnahme (Kauen, Speichelbildung und -wirkung, Schlucken) ebenso involviert sind. Um postoperativ die regionale Motilität und somit eine weitestgehend physiologische Nahrungsaufnahme der Patientin/des Patienten zu ermöglichen und auch ästhetischen Gesichtspunkten gerecht zu werden, ist in den meisten Fällen eine plastische Rekonstruktion notwendig. Die plastische Rekonstruktion ist eine sorgfältige Operationsphase, die die Dauer der Operation erheblich verlängert. (24, 26)
3. Lagerung des Kopfes: Eine charakteristische Besonderheit dieser Art von Operationen ist nicht nur die außergewöhnliche Lagerung des Kopfes (meist nackenwärts überstreckt) sondern auch, dass diese Lagerung während der Operation oft verändert werden muss. Die extreme und wechselnde Kopflagerung ist ein zusätzlicher Grund für die Durchführung einer Tracheotomie, sie kann aber auch Behinderungen der zerebralen Perfusion (durch Gefäßeinklemmung) begünstigen. (24)

Dadurch erklärt sich, warum diese Operation aufgrund der chirurgischen Manipulationen, der Lagerung der PatientInnen (Kopf zumeist nackenwärts überstreckt), dem Blutverlust und der Dauer des Eingriffs, als ein Hochrisikoeingriff für einen perioperativen Insult anzusehen ist.

Operationsschritte: (24)

- 1) *Tracheotomie*: Sie wird benötigt, um die Atemwege frei und das Operationsgebiet zugänglich zu halten.
- 2) *Neck dissection*: Hierbei handelt es sich um eine Entfernung der Halslymphknoten und des Gewebes welches den Tumor umgibt, um mögliche Metastasen zu entfernen.
- 3) *Tumorsektion*: Dabei wird der Tumor entfernt, die Resektionsränder sollen dafür im gesunden Gewebe liegen. Dies kann mittels Schnellschnittdiagnostik überprüft werden.
- 4) *Transplantatgewinnung*: Das Transplantat wird vom Unterarm gewonnen, dabei wird ein Lappen mit Gefäßstiel (A. und V. radialis) abgehoben. Bei kleinen Defekten kann die Entnahmestelle mit einer einfachen Wundnaht verschlossen werden. Bei größeren Defekten wird die Stelle mit Spalthaut versorgt.
- 5) *Rekonstruktion und mikrovaskuläre Versorgung des Lappens*: Der gestielte Lappen wird an den Gewebedefekt angepasst, danach werden die Gefäße anastomosiert. Dabei wird die Arterie des Lappens mit der A. thyroidea superior und die Vene des Lappens mit der V. jugularis externa verbunden. Nach der Überprüfung der Durchblutung des Transplantats wird der Lappen in den Defekt schichtweise eingenäht.

5. Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine chemische Analysetechnik, die auf den Prinzipien der Spektroskopie basiert. Die Spektroskopie ermöglicht Analysen von Einzelteilen einer gesamten Einheit (z.B. Agrarprodukten, Pflanzen, etc.) ohne diese gesamte Einheit in kleinere Bausteine zerlegen zu müssen. Dafür verwendet man Licht und seine verschiedenen Komponenten. Nach der mittels eines Prismas erfolgten Brechung des weißen Lichts entstehen verschiedene "Lichtformen", die als Spektrum bekannt sind. Frühere Analysen dieses Spektrums ergaben, dass jede einzelne Lichtform eine bestimmte Wellenlänge hat. Jede Lichtform hat die Fähigkeit mit bestimmten Molekülen zu interagieren, wenn die Schwingungsfrequenz des Moleküls mit der Wellenlänge der Lichtform korreliert. Da bekannt ist, welches Molekül mit welcher Licht-Wellenlänge interagieren kann, ist es möglich ein bestimmtes Molekül in einem Medium zu detektieren. Mit der Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes (siehe unten) ist es dazu möglich, die Konzentration des Moleküls in dem Medium zu berechnen. Dies ist das physikalische Prinzip der Spektroskopie. Abhängig von der Art der Lichtform, die verwendet wird, unterscheidet man, z.B. die Infrarotspektroskopie (Lichtformen im Infrarotbereich) und NIRS, wenn sich die anzuwendenden Lichtformen in der Nähe des Infrarotbereiches des elektromagnetischen Spektrums befinden. Der praktische Einsatz der einen oder anderen Form der Spektroskopie (Infra- oder Nahinfrarot) hängt von der Natur des zu untersuchenden Moleküls ab. Hat das Molekül eine Schwingungsfrequenz, die mit Wellenlängen im Infrarotbereich interagiert, setzt man die Infrarotspektroskopie ein. Korreliert die Schwingungsfrequenz des zu untersuchenden Moleküls mit Wellenlängen im Nahinfrarotbereich, wird die Nahinfrarotspektroskopie angewandt. (27, 28)

Die Anwendung von NIRS zur Untersuchung menschlichen Gewebes begann nach den Studien von Jöbsis am Ende der 1970er Jahre. (29) Jöbsis et al. entdeckten, dass Lichtformen mit Wellenlängen in einem bestimmtem Bereich des Nahinfrarot-Spektrums im Unterschied zu dem gesamten (weißen) Licht die intakte Haut durchdringen kann. In dieser Form ist es möglich, relevante biologische Strukturen und Moleküle nicht-invasiv zu untersuchen. (27, 28)

Dieses Verfahren findet schon seit längerer Zeit Anwendung in der Neonatologie und wurde in den letzten Jahren auch zur Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn bei Erwachsenen etabliert. (30)

5.1. Grundlagen

Die NIRS ist eine Abwandlung der oben beschriebenen Spektroskopie, bei der der Lichtstrahl Wellenlängen im Nahinfrarotspektrum misst. Das menschliche Gewebe ist in einem Wellenlängenbereich von 750 – 1000nm für Licht relativ durchlässig. (28) Unter 600nm haben die Hämoglobine eine hohe Absorption und über 950nm fällt diese hohe Absorption dem Wasser zu. (28) Bei der NIRS wird die Sauerstoffsättigung des Gehirngewebes gemessen. Dies ist möglich, weil in dem oben beschriebenen Lichtspektrum die Absorptionsmaxima von oxygeniertem (oxyHb) und deoxygeniertem (deoxyHb) Hämoglobin liegen. Das oxygenierte Hämoglobin hat sein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von ~920nm, das deoxygenierte Hb bei ~760nm. (27, 28)

5.1.1. Lambert-Beer'sches Gesetz

Wie oben erwähnt hat die Spektroskopie das Lambert-Beer'sche Gesetz als physikalische Grundlage.

$$A = \varepsilon * c * d$$

$$c = \frac{A}{\varepsilon * d}$$

Gleichung 1: A=Abschwächung des Lichts; ε =Extinktionskoeffizient; c=Konzentration; d=Schichtdicke (28)

Dieses Gesetz hat in dieser Form jedoch nur Gültigkeit in einer stark verdünnten Lösung. Bei unverdünnten Lösungen oder bei Gewebe tritt eine starke Streuung des Lichtes auf. Dies ist eine Fehlerquelle, welche eine Anpassung des Lambert-Beer'schen Gesetzes bedingt. Dabei wird von einer hohen und konstanten Streuung ausgegangen. Das hat zur Folge, dass man nicht mehr eine absolute Konzentration, jedoch eine Konzentrationsänderung bestimmen kann. (27)

$$A = \varepsilon * c * DPF * d + G$$

Gleichung 2: A=Abschwächung des Lichts; ε =Extinktionskoeffizient; c=Konzentration; d=Schichtdicke; DPF=differentieller Pfadlängenfaktor; G=Geometriefaktor (28)

Der Geometriefaktor G berücksichtigt die Streuung der Photonen, die das Messvolumen verlassen. Er besteht aus dem Absorptionskoeffizienten (μ_a) und dem Streukoeffizienten (μ_s). Der differentielle Pfadlängenfaktor (DPF) berücksichtigt im Mittel eine durch multiple Streuungsereignisse aufgetretene Verlängerung der Wegstrecke der Photonen. Da dieser einer starken Variabilität unterliegt, wird bei einem Probenabstand >2,5cm ein Faktor 6,26 angenommen. (31) Beim Schädel eines erwachsenen Menschen kann der Geometriefaktor G nicht genau bestimmt werden, weswegen eine genaue Konzentration nicht messbar ist. Wenn man die Messung jedoch auf den Faktor Zeit bezieht, entfällt der Faktor G. (27, 28)

$$\Delta A_\lambda = \varepsilon_\lambda * \Delta c * DPF_\lambda * d$$

Gleichung 3: ΔA_λ =Abschwächung des Lichtes in einer bestimmten Wellenlänge in einem dynamischen Zeitraum; ε_λ =Extinktionskoeffizient; Δc =Konzentrationsänderung; d=Schichtdicke; DPF_λ =differentieller Pfadlängenfaktor (27)

5.1.2. Chromophoren

Chromophoren werden die Stoffe genannt, die mittels der Spektroskopie detektiert werden können. Dazu zählt das Hämoglobin, bei dem der Extinktionskoeffizient abhängig vom Oxygenierungszustand ist. Hämoglobin kommt nur im Blut, genauer gesagt in den Erythrozyten, vor. Dies lässt die Annahme zu, dass der Oxygenierungszustand des Hämoglobins den Oxygenierungszustand des Blutes zeigt.(27)

Ein weiterer Chromophor ist die Cytochrom-c-Oxydase (Cyt-Ox), ein Enzym der mitochondrialen Atmungskette. Dadurch lässt sie einen Schluss auf die Sauerstoffversorgung der Zelle zu. Die Cytochrom-c-Oxydase ist nur im oxygenierten Zustand mittels der NIRS detektierbar, sie hat ihr Absorptionsmaximum bei ~820nm. (27)

5.2. Geräte der klinischen Praxis und deren Messprinzipien

Die NIRS-Geräte, die im klinischen Alltag verwendet werden, ähneln sich in ihrem Messprinzip, aber unterscheiden sich in den baulichen Ausführungen und der Verarbeitung der gemessenen Parameter. Gemessen werden der venöse und arterielle Anteil des Blutes, daher ist nicht nur eine Aussage zur Sauerstoffversorgung des Gewebes, sondern auch des Sauerstoffverbrauchs der Zelle möglich.

Dafür wird zu Beginn eine Messung in Ruhe durchgeführt, dabei wird ein Basiswert festgelegt (Baseline). Da die Photonenstreuung bei jedem Menschen unterschiedlich sein kann, ist es nicht möglich für alle Individuen zuverlässige Normalwerte festzulegen. Die individuelle Anpassung der Messung wird durch diese Baseline gewährleistet, sie dient dazu etwaige relative Veränderungen feststellen zu können.

Dieser Baseline-Wert gilt dann als Referenz für die Interpretation möglicher Veränderungen der Sauerstoffbilanz (Versorgung - Verbrauch) während der Messperiode (Operationsdauer etc.).

Nachfolgend werden die vier im klinischen Alltag gebräuchlichsten Geräte vorgestellt.

5.2.1. Somanetics Corp. INVOS 5100

An der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin kommt das Gerät INVOS 5100 der Firma Somanetics Corp. zum Einsatz. Die Lichtquelle und die beiden Detektoren sind auf einer Klebelektrode installiert. Ein Detektor hat 3cm Abstand zur Lichtquelle, der andere 4cm. (30) Mit dem näher gelegenen Detektor sollen Signale aus den höher gelegenen Schichten (Haut, Schädelkalotte) gemessen werden. Der weiter entfernte Detektor dient zur Messung tiefer gelegener, intrakranieller Strukturen. (30) Dabei werden die Klebelektroden beidseitig an der Stirn aufgeklebt Die Messung erfolgt bei den zwei Wellenlängen 730 und 810nm. (32) Dabei wird ein Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut von 25:75 angenommen. (32) Durch das Messprinzip der doppelten Messung (extrakraniell und intrakraniell) soll eine möglichst genaue Auskunft über die Oxygenierung des intrakraniellen Gewebes möglich sein. Jedoch ist eine genaue Erklärung der Prozessierung der gemessenen Daten nicht erhebbar, da die genaue Messwertgenerierung vom Hersteller nicht bekannt gegeben wird.

5.2.2. CAS Medical Systems FORESIGHT

Das Gerät Foresight der Firma CAS Medical Systems hat ein ähnliches Messprinzip wie das INVOS 5100 (Somanetics Corp.). Dabei unterscheiden sie sich im Abstand der Optoden, den gemessenen Wellenlängen und dem Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut. Der Optodenabstand von Lichtquelle und Detektor ist 1,5cm und 5cm, die gemessenen Wellenlängen sind 690, 778, 800 und 850nm. (32) Beim Foresight beträgt das angenommene Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut 30:70. (32)

5.2.3. Hamamatsu Photonics NIRO 200

Die Ausführung NIRO 200 der Firma Hamamatsu Photonics unterscheidet sich erheblich von den beiden vorangeführten Geräten, da diese nur einen Detektor (mit 2 Photodioden) besitzt. Diesen kann man, je nach Bedarf, in einem Abstand von 4cm (bei Kindern und Neugeborenen) oder 5cm (bei Erwachsenen) anbringen. (30) Dabei wird bei 775, 810 und 850nm gemessen. (30) Die Messung erfolgt kontinuierlich (kleinstes Messintervall = 1s), dabei werden die Konzentrationsänderungen der Hämoglobine (Δ oxyHb, deoxyHb und Gesamt-Hb) gemessen, was über die laterale Lichtabschwächung erfolgt. (30) Aus den gemessenen Parametern lassen sich der zerebrale Gewebssauerstoff-Index (TOI = tissue oxygenation index) und der Gewebshämoglobin-Index (THI = tissue hemoglobin index) errechnen. Die dem TOI zugrunde liegende Formel berücksichtigt das Verhältnis von oxyHb zum Gesamt-Hb und spiegelt die Gewebssauerstoffsättigung wider. (30)

$$TOI [\%] = \frac{oxyHb}{(oxyHb + deoxyHb)} \times 100$$

Gleichung 4: zerebraler Gewebssauerstoff-Index

Der Gewebshämoglobin-Index (THI) gibt Aufschluss über die gesamte Hb-Konzentration im gemessenen Gebiet und ist die Summe aus oxyHb und deoxyHb. (30)

5.2.4. Nonin Medical Inc. EQUANOX 7600

Die Besonderheit beim Equanox 7600 der Firma Nonin Medical Inc. ist dass es zwei Ausführungen gibt. (34) Eine Ausführung deckt mit der Messung drei Wellenlängen ab (730nm, 810nm und 880nm), die zweite Ausführung misst auf vier Wellenlängen (730nm, 760nm, 810nm und 880nm). (35, 36) Als Lichtquelle dienen nebeneinander liegende LEDs mit der jeweiligen Wellenlänge, diese sind in einem Abstand von 6cm zu zwei im Abstand von 2cm angebrachten Detektoren angebracht. (35) Auch hier wird ein Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut von 30:70 angenommen. (34) Jedoch ist auch bei diesem Gerät eine genaue Verarbeitung der Daten nicht zu erheben.

5.3. Anwendungseinschränkung

Die Position der Klebelektroden lässt jedoch nur eine eingeschränkte Sicht und somit Beurteilbarkeit zu. Es wird dabei ein kleiner Bereich des jeweiligen ipsilateralen Frontallappens dargestellt. (37) Dabei können Infarktareale in anderen Bereichen des Gehirns nicht oder bestenfalls unzureichend festgestellt werden. Unter Laborbedingungen gibt es ein Multichannel-NIRS, um diese Einschränkung zu reduzieren. (38) Diese Variante kann über multiple Messelektroden, welche an der Schädelkalotte über dem gesamten Gehirn verteilt sind, messen. Dabei werden die einzelnen Areale des Gehirns abgebildet. (38) Jedoch ist es auch mit klinisch tauglichen NIRS-Geräten möglich einen Verschluss der A. carotis interna bzw. der A. cerebri anterior anhand einer Unterschreitung der „Baseline“ festzustellen. (38) Dieses Phänomen kann man wahrscheinlich auch beobachten, wenn direkt im gemessenen Bereich ein kleiner fokaler Infarkt auftritt.

Diese Methode findet Anwendung bei neurochirurgischen Operationen, bei vaskulären Operationen und Interventionen, aber auch bei herzchirurgischen Operationen und im Bereich der Geburtshilfe bzw. Neonatologie. (30, 33, 37-40) Bei diesen Studien wurde eine unmittelbare Reaktion der NIRS auf eine Veränderung im Blutfluss bzw. der regionalen Gewebesauerstoffsättigung festgestellt. (33, 37, 39, 40) Damit eignet sich dieses Verfahren zu einer kontinuierlichen Überwachung der cerebralen Sauerstoffversorgung trotz der oben genannten Einschränkungen. Jedoch ist eine weitere Problematik die valide Bestimmung eines „cut off“-Punktes der rSO₂, welcher nicht unterschritten werden soll. Dieser „cut off“-Punkt beschreibt einen prozentuellen Wert, welcher auf die „Baseline“ bezogen wird. Er dient dazu einen Bereich zu definieren, bei dem eine ischämische Komplikation wahrscheinlich ist bzw. eine Intervention nötig wird. Die Datenlage zu diesem Thema ist sehr unterschiedlich

und wird auch sehr kontrovers diskutiert. Es wird eine Unterschreitung der „Baseline“ von >25% als sicherer „cut off“-Punkt diskutiert, bei dem eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 90,6% festgestellt wurde. (40) Bei einer Unterschreitung von mehr als 20% bleibt die Sensitivität gleich, jedoch die Spezifität sinkt auf 82,83%. (40) Eine andere Studie untersuchte eine Unterschreitung von 5% bzw. 10%. Bei der Untersuchung der absoluten 5%igen Unterschreitung konnten eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 74% festgestellt werden. (39) Bei einer relativen Unterschreitung von 10% blieb die Sensitivität gleich, die Spezifität stieg jedoch auf 84%. Die Definition eines allgemein gültigen „cut off“-Punktes gestaltet sich schwierig, weil ein zu hoch angesetzter Wert sehr viele falsch positive Ergebnisse erzwingt.

Auch ist die Blutversorgung im Gehirn von vielen Faktoren abhängig, welche den rSO_2 beeinflussen. Diese werden zwar vom Gerät detektiert, lassen sich bei kleinen Änderungen jedoch nur schwer einem bestimmten Ereignis zuordnen. Ein weiterer Faktor, der die Blutversorgung beeinflusst, ist die Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus cerebri, welcher zum Beispiel bei einem Verschluss einer A. carotis interna die Versorgung über die kontralaterale Seite ermöglicht. Jedoch ist dabei eine mögliche Stenosierung des Circulus bzw. der kontralateralen A. carotis zu berücksichtigen. Die verschiedenen Stenosegrade können unterschiedliche Werte des Gerätes bedingen. (37) Da diese Operationen in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, wird der Blutfluss durch das Einsetzen von Medikamenten, welche das kardiovaskuläre System beeinflussen, verändert. Im Falle der Allgemeinanästhesie können das Narkotika, Opioide oder spezielle kardiovaskuläre Medikamente sein. (6, 25, 40) Aber auch andere Faktoren, wie die systemische Sauerstoffsättigung oder der Blutdruck können die Durchblutung des Gehirns positiv oder negativ beeinflussen und müssen trotzdem keinem cerebravaskulären Ereignis entsprechen. (40)

Methodik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz approbiert (EK-Nummer: 26-200 ex 13/14).

PatientInnen

Eingeschlossen wurden PatientInnen, bei denen an der Klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Zeitraum von Jänner 2010 bis einschließlich Dezember 2012 eine Tumorexzision im Kieferbereich mit konsekutiver mikrovaskulär versorgter Lappenplastik vorgenommen wurde. Diese PatientInnen wurden aus dem Operationsverzeichnis der Klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie identifiziert. Ausschlusskriterien war ein PatientInnenalter unter 40 bzw. über 90 Jahre. Bei PatientInnen mit Folgeoperationen im Kopf-Halsbereich innerhalb von 30 Tagen nach Erstoperation wurde nur der jeweils initiale operative Eingriff ausgewertet.

Datenerhebung

Patientenbezogene Unterlagen, wie Arztbriefe und Daten der präoperativen anästhesiologischen Untersuchung, wurden aus der Patientendatenbank „Medocs“ des Universitätsklinikums Graz entnommen. Jene Krankenberichte wurden auf die entsprechenden Risikofaktoren hinsichtlich eines Schlaganfalls nach den Kriterien von Macellari et al. (2012) und auf das Auftreten eines perioperativen (innerhalb 30 Tagen nach der Operation) ischämischen Schlaganfalles durchsucht. Die daraus gewonnenen Daten wurden daraufhin in eine eigens dafür erstellte Datenbank übertragen und strukturiert. Die untersuchten Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Untersuchte Risikofaktoren

Der nach Macellari et al. (2012) beschriebene Risikofaktor „kongenitale Herzvitien“ wurde in dieser Forschungsarbeit ausgeschlossen, da er in den vorliegenden Krankengeschichten nicht immer eindeutig zu erheben war. Dies betrifft auch die intraoperativen Risikofaktoren (Dauer der Operation, intraoperative Komplikationen, Hyperglykämie, Dehydratation und Blutverlust). Da es sich immer um elektive Eingriffe handelte, wurde der Risikofaktor „Dringlichkeit des Eingriffes“ nicht berücksichtigt, dies gilt auch für „Art der Operation“, weil es sich immer um dieselbe handelte, sowie auch für „Art der Narkose“, da die Operationen immer in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

Tab. 1: Untersuchte Risikofaktoren.

vorangegangene(r) TIA/Insult

Diabetes mellitus

Niereninsuffizienz

chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Vorhofflimmerarrhythmie

koronare Herzkrankheit

arterieller Hypertonus

Angina pectoris

Nikotinabusus

periphere arterielle Verschlusskrankheit

Carotisstenose

Atherosklerose der aufsteigenden Aorta

Unterbrechung der antithrombotischen Therapie

Statistische Analyse

Die Statistik befasste sich mit der Verteilung der Risikofaktoren der Studienpopulation. Dateneingabe und -auswertung erfolgten mittels Microsoft Office Excel Version 2007. Die Daten wurden auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Daten sind als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben, nichtnormalverteilte Daten als Median und Range/Streuungsbreite.

Diese Verteilung wurde anschließend mit Studien ähnlicher Fragestellung deskriptiv verglichen. Eine dieser Studien beschäftigte sich mit nicht-kardialen und nicht-vaskulären Operationen (8), die andere Studie mit nicht-kardialen und nicht-neurologischen Operationen (9). Von diesen Studien wurde die prozentuelle Verteilung der darin erhobenen Risikofaktoren den erhobenen Daten gegenübergestellt.

Des Weiteren wurde das absolute Risiko einen perioperativen Insult zu erleiden anhand der Studienpopulation ermittelt und mit den Ergebnissen von Mashour et al. (2011) und Thompson et al. (2004) verglichen. (9, 41)

Ergebnisse

Die Untersuchung erfolgte an einer Population von insgesamt 109 Personen. Diese umfasste sowohl männliche (n=70) als auch weibliche (n=39) PatientInnen (Tab. 2). Eingeschlossen wurden nur Personen zwischen 40 und 90 Jahren (MW=62,9, SD=8,4). Bei allen PatientInnen erfolgte eine Tumorexzision im Kieferbereich mit anschließender mikrovasculär versorgter Lappenplastik.

Tab. 2: Demographische Daten der Studienpopulation: Tumorresektion im Kieferbereich mit mikrovasculär versorgter Lappenplastik (n=109).

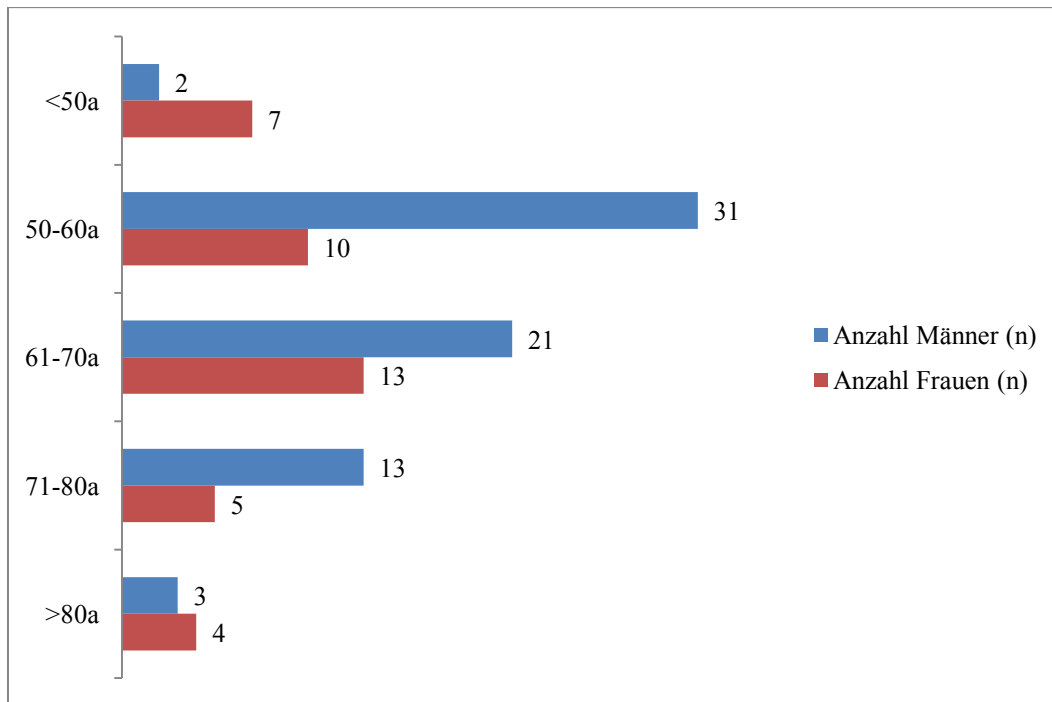
	n	%
männlich	70	64,22
weiblich	39	35,78
Alter $\geq 70a$	30	27,52
perioperativer Insult	2	1,83

In Tabelle 3 und Abbildung 1 befindet sich eine genauere Altersangabe, bei der eine Aufschlüsselung der Studienpopulation in 10-Jahres-Schritten vorgenommen wurde. Dies dient einer Veranschaulichung der Zusammensetzung der Studienpopulation.

Tab. 3: Altersverteilung der Studienpopulation (gesamt und geschlechtsspezifisch)

Alter	Anzahl gesamt (n)	Anzahl Männer (n)	Anzahl Frauen (n)
<50a	9	2	7
50-60a	41	31	10
61-70a	34	21	13
71-80a	18	13	5
>80a	7	3	4

Abbildung 1: Altersverteilung der Studienpopulation (geschlechtsspezifisch)



In der Studienpopulation (n=109) traten zwei perioperative Insulte auf, diese wurden als Studiengruppe definiert. In dieser traten folgende Risikofaktoren auf: periphere arterielle Verschlusskrankheit (n=1), koronare Herzkrankheit (n=1), arterieller Hypertonus (n=1), Nikotinabusus (n=1), Atherosklerose der ascendierenden Aorta (n=1) und Unterbrechung der antithrombotischen Therapie (n=1) (Tab. 4). Beide Patienten waren männlich (n=2), davon war einer über 70 Jahre alt (n=1). Die übrigen Risikofaktoren wurden in der Studiengruppe nicht festgestellt.

Die PatientInnen aus der Studienpopulation ohne perioperativen Insult (n=107) wurden als Kontrollgruppe definiert. Sie enthielt folgende Risikofaktoren: vorangegangener Insult (n=3), Diabetes mellitus (n=12), Niereninsuffizienz (n=15), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=34), periphere arterielle Verschlusskrankheit (n=18), Vorhofflimmerarrhythmie (n=1), koronare Herzkrankheit (n=16), arterieller Hypertonus (n=57), Angina pectoris (n=4), Nikotinabusus (n=61), Carotisstenose (n=10), Atherosklerose der ascendierenden Aorta (n=6) und Unterbrechung der antithrombotischen Therapie (n=31). Von den 107 PatientInnen waren 68 männlich (n%=63,55%) und 39 weiblich (n%=36,45%) und 29 PatientInnen (n%= 27,1%) 70 Jahre und älter.

Tab. 4: Deskriptive Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation.

Risikofaktoren	Studiengruppe	Kontrollgruppe
	n (%)	n (%)
vorangegangene(r) TIA/Insult	0 (0%)	3 (2,80%)
Diabetes mellitus	0 (0%)	12 (11,21%)
Niereninsuffizienz	0 (0%)	15 (14,02%)
chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0 (0%)	34 (31,78%)
Vorhofflimmerarrhythmie	0 (0%)	1 (0,93%)
koronare Herzkrankheit	1 (50%)	16 (14,95%)
arterieller Hypertonus	1 (50%)	57 (53,27%)
Angina pectoris	0 (0%)	4 (3,74%)
Nikotinabusus	1 (50%)	61 (57,01%)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (50%)	18 (16,82%)
Carotisstenose	0 (0%)	10 (9,62%)
Atherosklerose der ascendierenden Aorta	1 (50%)	6 (5,61%)
Unterbrechung der antithrombotischen Therapie	1 (50%)	31 (28,97%)

In der Tabelle 5 und der Abbildung 2 befindet sich die geschlechtsspezifische Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation, bezogen auf die jeweilige Anzahl an Männern bzw. Frauen.

Tab. 5: Geschlechtsspezifische Verteilung der Risikofaktoren.

Risikofaktor	Männer n(%)	Frauen n(%)	p-Wert
vorangegangene(r) TIA/Insult	2 (2,86%)	1 (2,56%)	0,929
Diabetes mellitus	5 (7,14%)	7 (17,95%)	0,085
Niereninsuffizienz	9 (12,86%)	6 (15,38%)	0,716
chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	24 (34,29%)	9 (23,98%)	0,224
Vorhofflimmerarrhythmie	1 (1,43%)	0 (0%)	0,455
koronare Herzkrankheit	13 (18,57%)	4 (10,26%)	0,254
arterieller Hypertonus	37 (52,85%)	21 (53,85%)	0,921
Angina pectoris	2 (2,86%)	2 (5,13%)	0,548
Nikotinabusus	43 (61,43%)	19 (48,72%)	0,201
periphere arterielle Verschlusskrankheit	16 (22,86%)	2 (7,69%)	0,046
Carotisstenose	8 (11,43%)	2 (5,13%)	0,277
Atherosklerose der aufsteigenden Aorta	7 (10%)	0 (0%)	0,042
Unterbrechung der antithrombotischen Therapie	23 (32,86%)	9 (23,08%)	0,285

Abbildung 2: Geschlechtsspezifische prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation

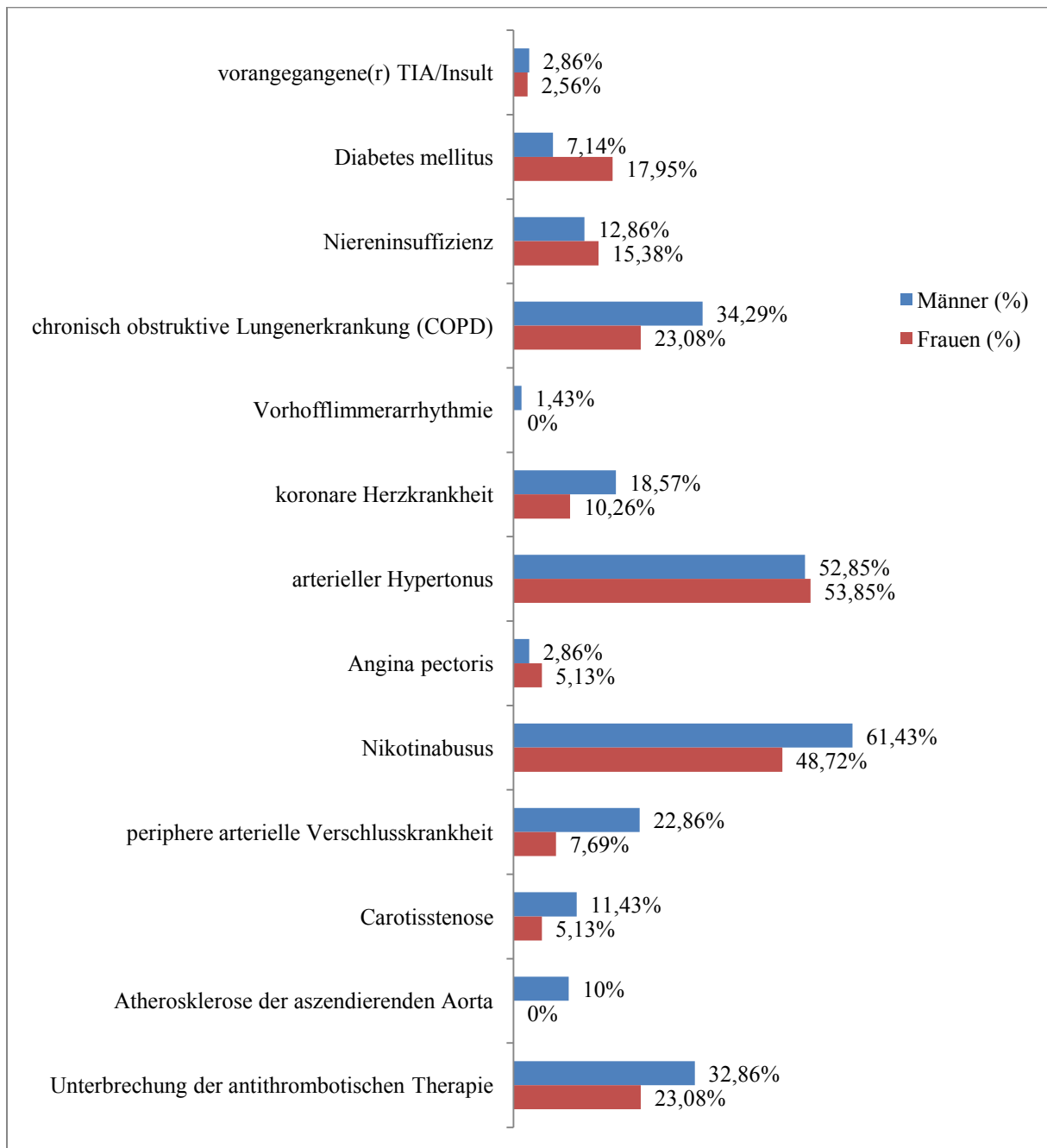
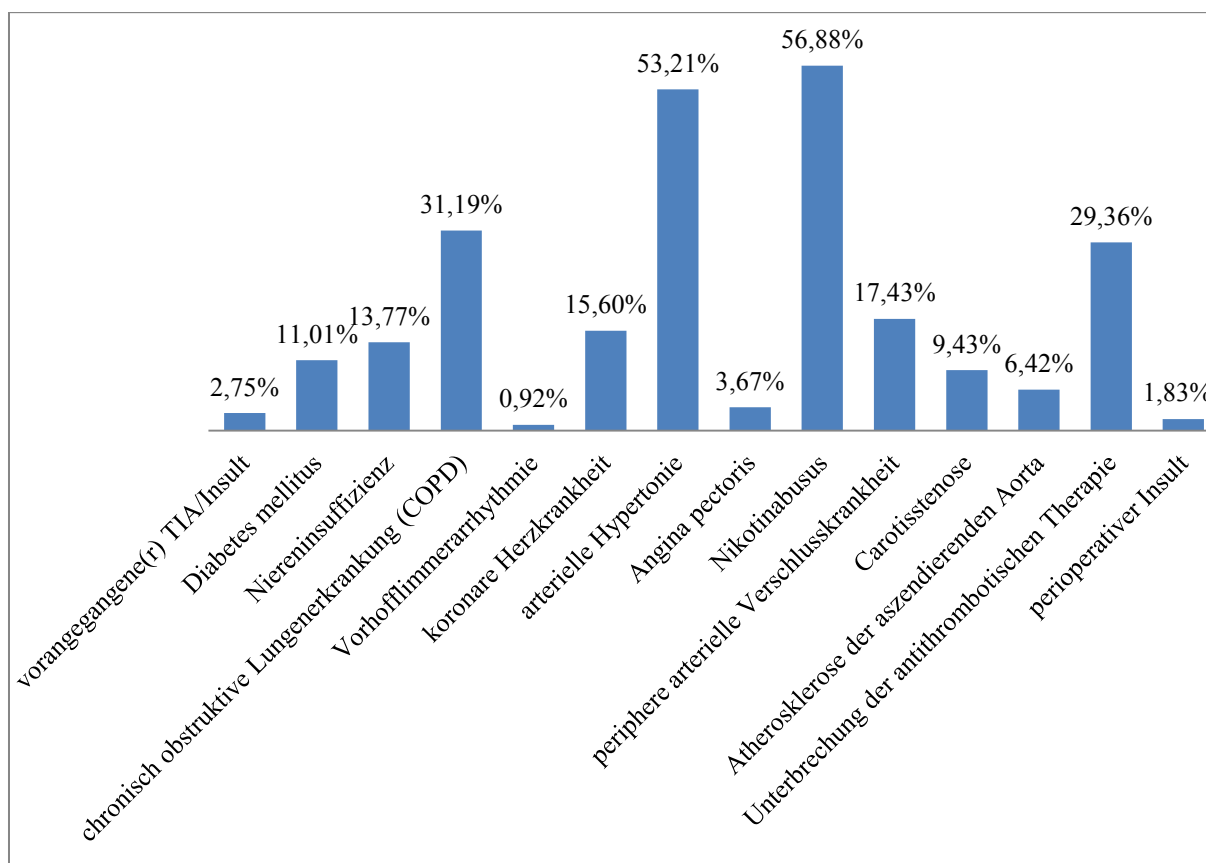


Tabelle 6 und Abbildung 3 zeigen die prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation.

Tab. 6: Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation

	gesamt
vorangegangener Insult	2,75%
Diabetes mellitus	11,01%
Niereninsuffizienz	13,77%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	31,19%
Vorhofflimmerarrhythmie	0,92%
Koronare Herzkrankheit	15,60%
arterielle Hypertonie	53,21%
Angina pectoris	3,67%
Nikotinabusus	56,88%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	17,43%
Carotisstenose	9,43%
Atherosklerose der ascendierenden Aorta	6,42%
Unterbrechung der antithrombotischen Therapie	29,36%
perioperativer Insult	1,83%

Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation



Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Inzidenz von perioperativen Insulten und deren Risikofaktoren bei kieferchirurgischen Tumorresektionen mit Lappenplastik in einem Zeitraum von drei Jahren am Universitätsklinikum Graz. Vor Beginn der Datenerhebung wurde angenommen, dass die Inzidenz von perioperativen Insulten höher ist, wegen operationsspezifischer Risikofaktoren, wie z. B. Operationsgebiet oder Dauer der Operation. Da nach erfolgter Datenerhebung in der vorliegenden Studienpopulation (n=109) nur zwei der PatientInnen einen perioperativen Insult erlitten und nicht wie initial vermutet deutlich mehr, kann diese Annahme nicht bestätigt werden. Ein Grund dafür kann die genaue präoperative Vorselektion sein, die alle PatientInnen mit einem eingeschränkten Gefäßstatus ausschließt bzw. einer präoperativen Gefäßsanierung zuführt. Ein weiterer Grund kann die sorgfältige chirurgische Technik sein, bei der die betroffenen Gefäße freipräpariert werden. Dies macht es für den/die OperateurIn möglich, auf diese Gefäße besonders Rücksicht zu nehmen. Auch die hirnprotektive Narkoseführung mit einem kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring kann diese niedrige Fallzahl erklären.

Es wurde eine annähernd gleiche Verteilung der Risikofaktoren zwischen der untersuchten Studienpopulation und Studienpopulationen vorangegangener Publikationen angenommen. Dies konnte weitestgehend, mit einigen Ausnahmen, bestätigt werden. Relevante Unterschiede sind bei den folgenden Faktoren zu beobachten: COPD (n%= 31,2% vs. 17,1%, Bateman et al., 2009, bzw. 3,5%, Mashour et al., 2011), pAVK (n%=17,4% vs. 2,6%, Bateman et al., 2009) und arterielle Hypertonie (n%= 53,2% vs. 41%, Mashour et al., 2011). (8, 9) Dieses Ergebnis ist womöglich auf den Anteil rauchender PatientInnen zurückzuführen, da in der vorliegenden Studienpopulation 56,9% der PatientInnen Raucher (Vergleichspopulation 19,0%, Mashour et al., 2011) waren. (9) Die hohe Inzidenz der RaucherInnen in der vorliegenden Stichprobe könnte als begünstigend für die Entwicklung eines Tumors im Kieferbereich angesehen werden.

In der geschlechtsspezifischen Verteilung der Risikofaktoren kann man sehen, dass die weibliche Population annähernd jener den Vergleichsstudien entspricht. Der Anteil an Raucherinnen liegt bei 17,43%, was annähernd dem Anteil bei der Studie von Mashour (19,0%) entspricht. (9) Der Anteil von Patientinnen mit COPD liegt mit 8,6% genau zwischen den Vergleichsstudien (Mashour 3,5% und Bateman 17,1%). (8, 9)

Zuletzt wurde angenommen, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von perioperativen Insulten bei Werten von 0,01% bis zu 0,08% liegt. (21, 41) In der vorliegenden Studienpopulation lag das Auftreten des perioperativen Insults bei 1,83%. Bezogen auf diese Hypothese ist die Inzidenz sehr hoch, was vermutlich auf die kleine Studienpopulation zurückzuführen ist oder aber die oben genannten risikoreichen chirurgischen Manipulationen und die hohe Rate von RaucherInnen. Um das Risiko eines perioperativen Insults niedrig zu halten, werden diese PatientInnen präoperativ genauer untersucht. Dabei wird ein Okklusionstest der hirnersorgenden GefäÙe durchgeföhrt, welcher es ermöglicht PatientInnen mit einer reduzierten zerebrovaskulären Reserve zu detektieren. An diesen PatientInnen werden risikoärmere chirurgische Manipulationen bzw. chirurgische Voroperationen, wie z.B. Gefäß-Bypass, durchgeföhrt oder aber auch die Grunderkrankung konservativ therapiert. Auch spielen anästhesiologische Maßnahmen, wie die Erhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes und eine gute Oxygenierung der PatientInnen, eine wesentliche Rolle in der Reduktion von perioperativen Insulten. Dafür steht dem anästhesiologischen Monitoring zusätzlich die NIRS zur Verfügung, mit der ein Abfall der zerebrovaskulären Sauerstoffversorgung detektiert werden kann. Dies erscheint trotz der präoperativen Untersuchung (Okklusionstest) sinnvoll, da die Operationsdauer und die chirurgischen Maßnahmen einen Verschluss der hirnersorgenden Arterien begünstigen können. Mit der NIRS besteht somit die Möglichkeit einen eventuellen Gefäßverschluss, der womöglich auf eine Manipulation seitens der Chirurgie zurückzuführen ist, zu erkennen und zeitnahe zu intervenieren. Dies erscheint auch bei PatientInnen mit einer vergleichsweise niedrigen Anzahl an Risikofaktoren sinnvoll, da es dazu beitragen kann die Anzahl an perioperativen Insulten zu senken.

Bei den geschilderten Ergebnissen ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass sich einige Risikofaktoren untereinander ergänzen bzw. einander bedingen, wie z.B. Nikotinabusus und COPD. Die individuelle Kombination von Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen und weitere noch nicht bekannte Faktoren sind für das Auftreten eines perioperativen Insults daher nicht zu vernachlässigen.

Abschließend ist zu betonen, dass diese Ergebnisse auf einer retrospektiven Datenerhebung basieren, wodurch eine eventuell unvollständige Datenlage mitberücksichtigt werden muss. Um valide Ergebnisse zu erzielen, ist es somit unvermeidbar eine mögliche Folgestudie prospektiv, mit einem zuvor ausgearbeiteten Datenblatt, zu gestalten, das auch die intraoperativen Risikofaktoren mitberücksichtigt. Dazu zählen jene Faktoren, die in den

vorangegangenen zitierten Studien erhoben wurden, wie die Dauer der Operation, eventuell aufgetretene intraoperative Komplikationen, Hyperglykämie, Dehydratation und Blutverlust. (2) Auch wäre es beim Einsatz von vasokonstriktorisch wirksamen Medikamenten wichtig die Häufigkeit der Verabreichung und die Dosis genau zu dokumentieren, um einen eventuellen Zusammenhang zu erkennen, da diese eine vorbestehende vaskuläre Engstelle noch weiter verengen können.

Limitationen

Eine Limitation der Studie ist die niedrige Fallzahl. An der Klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Graz finden durchschnittlich etwa 50 Operationen dieser Art im Jahr statt. Daher wäre eine langjährige Erhebung notwendig.

Es kann nicht gesichert werden, dass diese Ergebnisse in einer größer angelegten Studie reproduziert werden können. Daher mag es notwendig sein Daten im Zuge einer multizentrischen Studie zu erheben, um schlussendlich eine valide Aussage tätigen zu können. Zusätzlich wäre in zukünftigen Studien die Verlängerung des Erhebungszeitraumes und die damit einhergehende Vergrößerung der Studienpopulation empfehlenswert. Jedoch sollte dabei die verwendete Operationstechnik berücksichtigt werden, da diese einer ständigen Weiterentwicklung unterworfen ist.

Conclusio

In der Studienpopulation traten alle Risikofaktoren für perioperative Insulte, mit Ausnahme von Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Klappenerkrankungen und arteriellem Hypertonus, bei Männern häufiger als bei Frauen auf. Signifikante geschlechtliche Unterschiede konnten bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und bei der Atherosklerose der ascendierenden Aorta festgestellt werden. Der Risikofaktor Nikotinabusus konnte am häufigsten in der Studie ermittelt werden. Im Vergleich zu vorangegangenen allgemeinchirurgischen Studien konnte gezeigt werden, dass in der untersuchten Studienpopulation die Risikofaktoren Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und chronisch obstruktive Lungenerkrankung häufiger auftraten.

Die Hypothese, dass es bei der Tumorresektion im Kieferbereich mit konsekutiver Lappenplastik und Neck-Dissection aufgrund ihrer Besonderheiten gehäuft zu perioperativen

Insulten kommt, konnte zwar gezeigt werden, jedoch kann aufgrund der kleinen Patientenpopulation keine gesicherte Aussage getätigt werden. Eine Erweiterung des Standardmonitorings um eine Nahinfrarotspektroskopie erscheint sinnvoll, da dieses Verfahren eine intraoperative zerebrale Durchblutungsstörung sofort detektieren kann und damit eine möglichst rasche therapeutische Intervention zulässt. Damit ist es möglich das Outcome der betroffenen Patientin/des betroffenen Patienten zu verbessern.

Literatur

1. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(2):105-14.
2. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Perioperative stroke risk in nonvascular surgery. *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(3):175-81.
3. Selim M. Perioperative stroke. *The New England journal of medicine*. 2007;356(7):706-13.
4. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. In: Bundesministerium für Gesundheit. Wien 2014.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.
6. Striebel HW. Aufwachraum. In: Striebel HW. *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin*. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2012. p. 349-66.
7. Mattle H, Mumenthaler M. Zerebrale Durchblutungsstörungen und nicht traumatische intrakranielle Blutungen. In: *Neurologie*. 13. Auflage: Thieme; 2012. p. 103-70.
8. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology*. 2009;110(2):231-8.
9. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1289-96.
10. Trepel M, Dalkowski K. Blutversorgung des Gehirns. In: Trepel M, Dalkowski K. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2011. p. 275-95.
11. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. Gefäßversorgung vom Gehirn und Rückenmark. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19. Auflage: De Gruyter; 2012. p. 1027-37.

12. Alberts B, Lewis J, Raff M, Walter P, Johnson A, Bray D. Gewebe. In: Alberts B, Lewis J, Raff M, Walter P, Johnson A, Bray D. Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. 2:Auflage Wiley; 2003. p. 637-80.
13. Kuschinsky W. Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung & Hirnstoffwechsel. In: Klinke R, Bauer C. Physiologie. 5. Auflage: Thieme; 2005. p. 849-61.
14. Herold G. Arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und Schlaganfall. Innere Medizin: Eigenverlag; 2016. p. 815-20.
15. Poeck K, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Poeck K, Hacke W. Neurologie. 13. Auflage: Physica-Verlag; 2006. p. 167-226.
16. Merie C, Kober L, Olsen PS, Andersson C, Jensen JS, Torp-Pedersen C. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. Stroke. 2012;43(1):38-43.
17. Sanders RD, Grocott HP. Perioperative stroke: time to redefine the impact of age? Stroke. 2012;43(1):3-5.
18. Oertel WH. Zerebrale Ischämie. In: Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage: Thieme; 2006. p. 1080-91.
19. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 2009;8(12):1095-102.
20. Wenk H, Schmid A. Chronische Verschlussprozesse der supraaortalen Gefäße. In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. Duale Reihe: Chirurgie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. p. 1100-65.
21. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative Care of Patients at High Risk for Stroke during or after Non-Cardiac, Non-Neurologic Surgery: Consensus Statement in Anesthesiology and Critical Care. J Neurosurg Anesthesiol. 2014;26(4):273-85.

22. Kruchten A. Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen. In: Medizinische Fakultät der Justus-Liebig-Universität. Giessen 2011.
23. Pfaltz M, Jundt G. Mund, Zähne und Speicheldrüse. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. 3.Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2004. p. 639-62.
24. Tiefengraber S. Plattenepithelkarzinom der Zunge. In: Universitätslehrgang in der Pflege im Operationsbereich. Graz 2011.
25. Larsen R. Tracheotomie. In: Larsen R. Anästhesie. 8. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2012. p.1236-1237
26. Niederbichler AD, Vogt PM. Plastische Chirurgie. In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. Duale Reihe: Chirurgie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. p. 1167-87.
27. Haux D. Nahinfrarotspektroskopie und funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie: simultaner Ansatz bei motorischer Einzelstimulation. In: Medizinische Fakultät der Charité. Berlin 2007.
28. Obrig H. Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns. In: Medizinische Fakultät der Charité. Berlin 2002.
29. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977;198:1264-7.
30. Nagdyman N. Neuromonitoring mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und biochemischer Parameter im Kindesalter. In: Deutsches Herzzentrum Berlin. 2008.
31. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, et al. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. Pediatric research. 1996;39(5):889-94.
32. Moerman A, Vandenplas G, Bove T, Wouters PF, De Hert SG. Relation between mixed venous oxygen saturation and cerebral oxygen saturation measured by absolute and relative near-infrared spectroscopy during off-pump coronary artery bypass grafting. British journal of anaesthesia. 2013;110(2):258-65.

33. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Amin-Hanjani S, Mantulin WW, Polzonetti CM, Gratton E, et al. Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. *Journal of neurosurgery*. 2007;106(2):283-90.
34. Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(4):813-23.
35. Hyttel-Sorensen S, Hessel TW, Greisen G. Peripheral tissue oximetry: comparing three commercial near-infrared spectroscopy oximeters on the forearm. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2014;28(2):149-55.
36. Pisano A, Galdieri N, Iovino TP, Angelone M, Corcione A. Direct comparison between cerebral oximetry by INVOS(TM) and EQUANOX(TM) during cardiac surgery: a pilot study. *Heart, lung and vessels*. 2014;6(3):197-203.
37. Takeda N, Fujita K, Katayama S, Tamaki N. Cerebral oximetry for the detection of cerebral ischemia during temporary carotid artery occlusion. *Neurologia medico-chirurgica*. 2000;40(11):557-62.
38. Rummel C, Zubler C, Schroth G, Gralla J, Hsieh K, Abela E, et al. Monitoring cerebral oxygenation during balloon occlusion with multichannel NIRS. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 2014;34(2):347-56.
39. Mauermann WJ, Crepeau AZ, Pulido JN, Lynch JJ, Lobbstaal A, Oderich GS, et al. Comparison of electroencephalography and cerebral oximetry to determine the need for in-line arterial shunting in patients undergoing carotid endarterectomy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(6):1253-9.
40. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, Pisano E, Ballestrazzi MS, Cirelli MR, et al. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? *Stroke research and treatment*. 2012;2012:156975.
41. Thompson SK, Southern DA, McKinnon JG, Dort JC, Ghali WA. Incidence of perioperative stroke after neck dissection for head and neck cancer: a regional outcome analysis. *Annals of surgery*. 2004;239(3):428-31.