

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Morbidität bei Hirntumoroperationen in Analgosedierung  
(Wachoperation) im Vergleich zu Hirntumoroperationen in  
Allgemeinanästhesie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Noah David Beuermann

aus Berlin

Gutachter/-in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Süss  
2. Prof. Dr. med. T. A. Pietilä  
3. Prof. Dr. med. U. Meier

Datum der Promotion: 03.06.2012

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Hirntumore und ihre Epidemiologie.....	5
1.2 Lokalisation und Symptomatik.....	5
1.3 Behandlung.....	6
1.4 Historie und Indikation der Wachoperation.....	7
1.5 Technik und Ablauf der Wachoperation.....	9
1.6 Spezifische Risiken der Wachoperation.....	11
1.7 Ziel der Arbeit und Fragestellung.....	12
2. Patienten und Methodik.....	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.2 Patientenkollektiv.....	14
2.2.1 Demografische und klinische Charakteristika der Studienkohorten....	15
2.2.2 Diagnosen.....	17
2.3 Datenerfassung.....	18
2.4 Statistik.....	20
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Operative Daten.....	22
3.1.1 Operationsdauer.....	22
3.1.2 Operationserfolg.....	23
3.1.3 Dosierung der Narkosemedikamente.....	24
3.1.4 Gesamtverbrauch von Narkosemedikamenten und OP-Kosten.....	25
3.2 Statistische Analyse der Vitalparameter .....	27
3.2.1 Systolischer Blutdruck.....	27
3.2.1.1 Systolischer Blutdruck bei vorbestehendem Hypertonus.....	29
3.2.2 Atemfrequenz .....	30
3.2.3 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung des Hämoglobins.....	33
3.3 Ereignisse.....	35
3.3.1 Allgemeine Daten.....	35
3.3.2 Arterieller Hypertonus und Ereignis.....	37
3.3.3 BMI und Ereignis.....	37
3.3.4 Hämodynamische Parameter und Gasaustausch und Ereignisse.....	38
3.4 Regression.....	43
4. Diskussion.....	52
4.1 Diskussion der Methodik.....	52
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	54
4.2.1 Operationsdauer und Resektionsausmaß.....	54
4.2.2 Anästhesiologisches Management.....	57
4.2.3 Statistische Analyse der Vitalparameter und Regression.....	58
4.2.3.1 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung des Hämoglobins.....	59
4.2.3.2 Atemfrequenz.....	60

4.2.3.3 Systolischer Blutdruck.....	61
4.2.4 Ereignisse.....	62
4.3 Schlussfolgerung.....	69
5. Zusammenfassung.....	70
6. Literaturverzeichnis.....	72
7. Danksagung.....	79
8. Erklärung an Eides Statt.....	80
9. Lebenslauf.....	81

# **1. Einleitung**

## **1.1 Hirntumore und ihre Epidemiologie**

Neoplasien des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen mit einer Inzidenz von 16,5 pro 100.000 Einwohner im Vergleich zu anderen Krebsarten eine eher seltene Erkrankung dar. Männer sind im Mittel mit einer Inzidenz von 3,7 pro 100.000 häufiger betroffen als Frauen (2,6 pro 100.000) [1]. Es lassen sich primäre und sekundäre Neoplasien unterscheiden. Primäre Neoplasien gehen von Zellen des ZNS aus, während sekundäre Neoplasien Absiedlungen anderer Organsysteme in das ZNS darstellen. Nicht hirneigene Tumore sind häufiger als primäre Hirntumore. Insgesamt haben Hirntumore einen Anteil von etwa 1 bis 2 % an allen neu diagnostizierten Krebserkrankungen im Erwachsenenalter [2]. Hirntumore treten über alle Altersgruppen verteilt auf, wobei die gruppenspezifischen Inzidenzen unterschiedlich sind. Insgesamt zeigt sich in der Altersgruppe von 0 bis 19 Jahren die niedrigste Inzidenz mit 5 pro 100.000 im Vergleich zu 50 pro 100.000 in der Gruppe von 65 bis 84 Jahren [2]. Im Kindesalter sind Hirntumore nach den Leukämien die häufigste Neoplasie. Nach ihrem histologischen Ursprung werden Hirntumore in vier Gruppen unterteilt. Zu den neuroepithelialen Tumoren zählen die Tumore der Astrozytom-Reihe einschließlich Glioblastom, die Oligodendrogliome sowie die Ependymome. Meningeome und Hämangioblastome werden als Tumore der Hirnhäute klassifiziert. Ferner finden sich Keimzelltumore und Tumoren der Sellaregion einschließlich Kraniopharyngeom und Hypophysentumor.

## **1.2 Lokalisation und Symptomatik**

Hirntumore können in jeder Region des Gehirns auftreten. Unterschieden wird eine Lage oberhalb des Tentorium cerebelli, als supratentoriell bezeichnet, von darunter befindlichen Tumoren, als infratentoriell bezeichnet. Supratentoriell schließt Tumoren innerhalb der Großhirnhemisphären und im Zwischenhirn ein, wohingegen die infratentorielle Lage den Hirnstamm und das Kleinhirn einbezieht. Da dem Gehirn durch seine intrakranielle Lage kein Platz für Ausdehnung zur Verfügung steht, kommt es bei größenprogredienten zerebralen Raumforderungen zur Kompression von Hirnstrukturen. Häufig anzutreffende Symptome

sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Krampfanfälle sowie Wesensveränderungen. Je nach Lage des Tumors können auch sogenannte eloquente Hirnareale betroffen sein, deren Schädigung durch einen Krankheitsprozess wie eine Neoplasie oder durch chirurgische Manipulation im Rahmen eines operativen Eingriffs einen unwiderruflichen Verlust der neurologischen Funktion dieses Areals zur Folge hat. Zu den eloquenten Hirnarealen werden der motorische und der sensorische Kortex, Seh- und Sprachzentrum, die Capsula interna und die Basalganglien, Thalamus und Hypothalamus, Hirnstamm und Nucleus dentatus gezählt [24]. Ist ein solches Areal affiziert, besteht klinisch meist ein pathognomonisches Ausfallsmuster, dessen Ausmaß mit Hilfe von neurologischen und neuropsychologischen Testverfahren dokumentiert werden kann. Grundlage dieser Arbeit sind zerebrale Raumforderungen, die für die Sprache relevante Hirnareale affizieren oder in deren unmittelbarer Nähe liegen. Klinische Auffälligkeiten können in Form von motorisch und-oder sensorisch aphasischen Störungen bestehen. Die therapeutische Herangehensweise wird von Lokalisation und Dignität der Raumforderung bestimmt.

Erste Erkenntnisse bezüglich der neuroanatomischen Repräsentation der Sprache lieferten Broca 1861 und Wernicke 1874 mit ihren Untersuchungen an Patienten mit aphasischen Störungen [50, 51]. Läsionen des Gyrus frontalis inferior sind demnach mit gestörter Sprachproduktion assoziiert, während Läsionen des Gyrus temporalis superior das Sprachverständnis beeinträchtigen. Lichtheim formulierte 1885 die Theorie eines kortikalen Netzwerks mit neuronalen Verbindungen unter den beiden zuvor genannten Arealen [52]. Caplan ergänzte dieses Modell 1994, indem er den Gyrus angularis und den Gyrus supramarginalis als weitere sprachrelevante Schaltstellen identifizierte [53]. Schon einige Jahre zuvor zeigte Ojemann durch intraoperative Stimulationsstudien an 117 Patienten, dass Sprachfunktionen individuell sehr unterschiedlich repräsentiert sind und die bekannte Einteilung nach Broca und Wernicke nur Orientierungspunkte bietet [59]. Neuere Arbeiten wie die Analysen von Corina und Bennett bestätigen, dass die Sprache durch ein funktionell-anatomisch weit verzweigtes Netzwerk perisylvischer frontaler, temporaler und parietaler Kortexteile repräsentiert ist [54, 55].

### **1.3 Behandlung**

Hirntumoren sind wie Neoplasien in anderen Körperarealen den drei grundlegenden Therapiemöglichkeiten Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie zugänglich. Je nach

Tumorentität, -dignität und -lokalisation existieren spezielle Behandlungsprotokolle, die sich in Abgleich mit Forschungsergebnissen in stetiger Weiterentwicklung befinden. In Abhängigkeit von der Lokalisation, der Größe sowie der vermuteten histologischen Diagnose stellt die operative Entfernung des Tumors meist die primäre Behandlungsoption dar. Sie ermöglicht durch histologische Aufarbeitung die genaue Diagnose- und somit Weichenstellung für die weitere Therapieplanung. Durch Reduktion der Tumormasse findet häufig eine unmittelbare Symptomlinderung statt und die Ansprechrate für eine adjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie kann erhöht werden. Als Kontraindikationen für eine primär operative Behandlung seien beispielhaft multiple Metastasierung, infauste Prognose und Inoperabilität aufgrund internistischer Begleiterkrankungen und/oder Lokalisation des Tumors in inoperablen Hirnregionen genannt.

Operationen am Gehirn verbieten aufgrund der lebenswichtigen Funktionen eine großzügige Resektion mit Sicherheitsabstand, wie es beispielsweise bei Operationen von Darmtumoren praktiziert wird. Hieraus ergibt sich der Anspruch, im Falle einer Operation eine Verlängerung der Überlebenszeit durch möglichst maximale Entfernung der Raumforderung zu erreichen, jedoch ebenso einen Erhalt der Funktionalität des umliegenden, gesunden Hirnparenchyms zu gewährleisten. Eine möglichst maximale operative Tumorentfernung stellt einen wichtigen prognostischen Parameter für den Patienten dar [3, 4, 37]. Operationen am offenen Schädel finden für gewöhnlich im Rahmen einer Allgemeinanästhesie statt, ist jedoch ein eloquentes Kortexareal wie das sprachrelevante frontale Operculum der dominanten Hemisphäre von der Raumforderung betroffen oder liegt dieses in unmittelbarer räumlicher Nähe, so kann die Indikation zu einer Operation mit intraoperativer Sprachtestung im Wachzustand gestellt werden.

#### **1.4 Historie und Indikation der Wachoperation**

Die ersten Kraniotomien in Lokalanästhesie wurden von Horsley 1886 durchgeführt, später um 1934 kombinierte Davidoff die Lokalanästhesie mit einer systemischen Analgosedierung des Patienten [45]. Penfield und Boldrey beschrieben 1937 erstmals Operationen am motorischen Kortex und sensorischen Kortex mit elektrischer Kortextkartierung an 163 Patienten [40]. Die Stimulation kam dabei an beiden Hemisphären zur Identifizierung der motorischen Areale bei infiltrierenden Tumorerkrankungen als auch zur Lokalisierung epileptogener Foci zur anschließenden Resektion zum Einsatz. Später um 1950 beschrieb

Penfield selbiges Verfahren bei Epilepsie für Operationen in der Sprachregion [9]. 1959 führte De Castro das Prinzip der Neuroleptanästhesie ein, was eine Kombination von Haloperidol und Phenoperidin beinhaltet [46]. 1992 wurde durch Silbergelds Arbeit Propofol der Standard für die Wachkraniotomien, da es gute hypnotische Eigenschaften hat und durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften ein zeitarmer Wechsel zwischen Wach- und Schlafzustand möglich wird [47]. Die Testung höherer kognitiver Leistungen während der Operation und auch im Rahmen der Tumorsektion wird durch diese Operationstechnik möglich. Zusätzlich zur Funktionsüberwachung ist eine Funktionslokalisierung durch die Technik der elektrischen Reizung des Hirnparenchyms möglich. Eine gefahrenreduzierte maximale Resektion des Tumors und gleichzeitig minimiertes Risiko für ein bleibendes funktionelles Defizit werden so gewährleistet. Danks konnte mit dieser Methode bei 122 Patienten mit Tumoren im Motorkortex, im visuellen Kortex, im sensorischen Kortex und in sprachrelevanten Kortexarealen ein Resektionsausmaß von über 80 % bei 80 % der Patienten erreichen. In 57 % der Fälle sogar eine Totalexstirpation [5]. Es handelte sich in dieser Gruppe um überwiegend höhergradige Gliome.

Als nicht-invasive Methoden der Funktionsabbildung im Bereich des Sprachkortex stehen bildgebende Verfahren zu Verfügung. Hier ist vor allem die funktionelle Magnetresonanztomographie zu nennen, die neben der bildmorphologischen Abbildung des Sprachkortex auch zur Identifizierung des motorischen Kortex [6] und sensorischer Kortexareale angewandt wird [7, 8]. Die präoperative Kartierung sprachrelevanter Kortexareale mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) hat die intraoperative Testung im Rahmen einer Wachoperation jedoch nicht ersetzen können, da die Sensitivität und Spezifität der Methode für die Operationsplanung nicht ausreichend ist und andererseits die Kartierung sprachrelevanter subkortikaler Faserbahnsysteme sowie die intraoperative Funktionsüberwachung durch die fMRT nicht möglich ist. So konnte Lurito in einer Untersuchung zeigen, dass die intraoperative Kartierung des Sprachkortex mit den Ergebnissen der fMRT nicht identisch ist, jedoch eine gute präoperative Ortung erlaubt [10]. Für die Kartierung des motorischen Kortex existieren ähnliche Ergebnisse. Lehericy zeigte bei einer Studie an 60 Tumorpatienten, dass zwischen fMRT und intraoperativer Kartierung eine Übereinstimmung von 92% vorlag [26]. Ferner konnte Haglund bei 40 Gliompatienten zeigen, dass der Resektionsabstand zu sprachrelevanten Arealen eng mit dem postoperativen Auftreten von Sprachstörungen korreliert und am sichersten mindestens ein Zentimeter betragen sollte [41]. Neuere Arbeiten zeigen, dass die Tumorsektion ohne Abstand bis unmittelbar an das funktionstragende Gewebe heran ausgedehnt werden kann,

wobei es nur zu transienten neurologischen Defiziten kommt [77]. Speziell auch für bilinguale Patienten bestehen sprachrelevante Areale über den Kortex verteilt und sind am sichersten über eine intraoperative Sprachtestung zu identifizieren [44].

Die statische präoperative bildgebende Lokalisation der sprachrelevanten Kortexareale ist der dynamischen Funktionsüberwachung während der Operation folglich unterlegen. Darüber hinaus bietet die Wachoperation den Vorteil, dass auch an Sprachproduktion und Sprachverarbeitung beteiligte Faserbahnsysteme intraoperativ durch subkortikale Stimulation genau wie der Kortex analysiert werden können. Neuere bildgebende Verfahren wie das DTI Fiber Tracking können zur präoperativen Analyse der Lagebeziehungen subkortikaler Faserbahnen zum Tumor zum Einsatz kommen, liefern jedoch noch keine verlässlichen Ergebnisse, um das operative Vorgehen entscheidend beeinflussen zu können oder gar eine Testung im Wachzustand obsolet erscheinen zu lassen [56, 66]. Die Wachoperation mit Sprachmonitoring bleibt demnach der Goldstandard und hat sich auch in der Patientenzufriedenheit als adäquates Operationsverfahren etabliert. So zeigte Whittle in einer Befragung von 15 Patienten, dass alle mit der Operation zufrieden waren, obwohl präoperativ Angst vor dieser speziellen Methode bestand [11].

## **1.5 Technik und Ablauf der Wachoperation**

Der Indikationsstellung zur Operation mit Sprachtestung geht an unserer Klinik ein diagnostischer Algorithmus voraus, wobei jeder Patient ein fMRT erhält und einem Aachener Aphasie Test (AAT) unterzogen wird. Der AAT umfasst eine Testbatterie, welche die alltagsrelevanten Sprachmodalitäten einzeln überprüft und die Leistung des Patienten als Prozentrang des bestmöglichen Ergebnisses angibt. Dadurch soll, unter Berücksichtigung der methodenimmanenten Ungenauigkeit, zum einen die sprachliche Kooperationsfähigkeit beurteilt werden, um eine erfolgreiche intraoperative Sprachtestung zu gewährleisten und zum anderen ein objektives Vergleichsmaß für eine eventuelle postoperativ bestehende Sprachstörung generiert werden. Ein Prozentrang von  $\geq 50\%$  in jedem Untertest wird vorausgesetzt, um eine zuverlässige intraoperative Sprachtestung zu ermöglichen.

Die Anforderungen an die Neuroanästhesie bestehen in der Gewährleistung optimaler Operationsbedingungen mittels eines adäquaten Analgosedierungsgrades und einer stabilen Hämodynamik, wobei eine gute Balance zwischen individuell ausreichender Analgesie und

Erhalt der Spontanatmung bei atemdepressiver Wirkung der Schmerzmedikation gefunden werden muss. Das anästhesiologische Management beinhaltet das kontinuierliche Monitoring von EKG, Atemfrequenz, endexpiratorischem CO<sub>2</sub>, Blutdruck, Körpertemperatur und pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung [12]. Die Operation folgt einem dreiphasigen Ablauf, der mit den Worten „Schlaf-Wach-Schlaf/Wach“-Technik beschrieben werden kann. Der Kopf des Patienten wird an unserer Klinik frei gelagert und die Analgosedierungstiefe der Operationsphasen anhand des Ramsay Sedation Score ermittelt und beschrieben [49]. Dieser Score unterscheidet sechs Stufen mit zunehmender Analgosedierungstiefe, wobei der Patient auf Stufe eins unruhig, ängstlich und agitiert ist und auf Stufe sechs keine Reaktion auf einen lauten akustischen Stimulus bietet. Für die „Schlaf“-Phasen der Operation wird Stufe 5 bis 6 angestrebt, wobei keine Reaktion auf Schmerzreize erfolgen darf. Für die „Wach“-Phasen wird Stufe 2 bis 3 anvisiert, wobei der Patient bei Bewusstsein, ruhig und kooperativ sein soll. Die Sedierung des Patienten erfolgt mittels körperrgewichtsadaptierter titrierter Gabe von Propofol. Eine kraniale Leitungsblockade ist die Voraussetzung der operativen Analgesie. Die Analgesie wird durch kontinuierlich intravenös appliziertes Remifentanyl supplementiert. Nach Eröffnung des Schädels und der Dura mater erfolgt nach Überführung des Patienten in den „Wach“-Zustand am freigelegten Kortex die Sprachtestung. Hierfür werden die Propofol- und Remifentanzufuhr entweder vollständig unterbrochen oder auf einem niedrigen Level weitergeführt [12, 13, 14]. Durch Applikation eines bipolaren elektrischen Stroms auf der Kortexoberfläche (50Hz, 5 bis 15mA, Elektrodenabstand 5 mm) wird dieses kortikale Areal für die Dauer des Stromflusses (3 bis 4 Sekunden) gehemmt. Parallel zur Stimulation muss der Patient eine Sprachaufgabe bewältigen, in der Regel das Benennen eines optisch präsentierten Objektes. Gelingt dies während der Stimulation reproduzierbar nicht, wird dieses Kortexareal als für die getestete Sprachfunktion essentiell angesehen [15]. Diese Prozedur ist das sogenannte „Mapping“. Nach Komplettierung der kortikalen Sprachtestung erfolgt die Resektion des Tumors entweder in Analgosedierung (mit der Möglichkeit weiterer intraoperativer Sprachtestung, dem sogenannten „kontinuierlichen Sprach-Monitoring“) oder in Allgemeinanästhesie. Picht entwickelte diesbezüglich ein risikofaktorenabhängiges Gruppenmodell, wonach die Tumorresektion entweder unter Analgosedierung oder in Allgemeinanästhesie erfolgt [12]. Eine bedeutende Rolle spielt dabei das nach Durchführung der kortikalen Kartographie abzuschätzende Morbiditätsrisiko.

## 1.6 Spezifische Risiken der Wachoperation

In der Literatur existieren diverse Arbeiten, die die Inzidenz von Komplikationen im Rahmen von Wachkraniotomien untersucht haben [14, 16, 17, 18]. Gegenstand der Untersuchung sind hierbei intraoperative Ereignisse, die als Komplikationen verstanden werden. Unterschieden werden dabei anästhesiologische und neurologisch-chirurgische Komplikationen. Hypoventilation und obstruktive Apnoe werden als anästhesiologische Komplikation verstanden, in deren Folge sich Hypoxämie und Hyperkapnie entwickeln, was einen Anstieg des intrakraniellen Blutvolumens zur Folge hat. Hohe Blutdruckwerte stellen eine potenzielle Gefahr für Blutungen dar. Krampfanfälle und Erbrechen sind aufgrund unkontrollierter Bewegungen des Patienten und der Aspirationsgefahr bei nicht gesicherten Atemwegen ebenfalls als Komplikation zu werten, die das chirurgische Vorgehen beeinträchtigen können.

See dokumentierte bei 17 Wachkraniotomien in drei Fällen Hämoglobin-Sättigungswerte unter 90 %, in vier Fällen Blutdruckwerte über 160 mmHg und in zwei Fällen Hirnschwellung. Übelkeit und Erbrechen traten bei einem Patienten auf [17]. Archer fand bei einem Review von 354 Patienten in 8 % der Fälle Übelkeit und Erbrechen [19]. Insgesamt werden Komplikationen bei Wachkraniotomien in der Literatur als selten beschrieben und die gute Verträglichkeit dieser Operationsmethode betont [16]. Manninen ermittelte bei 50 wach operierten Patienten eine postoperative Zufriedenheit von 93 % [21]. Taylor führte an 200 Patienten mit supratentoriellen Tumoren Wachkraniotomien durch und beschrieb einen kürzeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation und eine insgesamt kürzere Hospitalisierungszeit im Vergleich zu intrakraniellen Eingriffen in Vollnarkose [20]. Khu konnte in einer retrospektiven Interview-basierten Befragung von 27 Patienten ebenfalls große Zufriedenheit mit Wachoperationen ermitteln. Alle 27 Patienten würden die Wachoperation weiterempfehlen und sich bei Notwendigkeit erneut einer solchen unterziehen [65].

Obwohl die Wachkraniotomie in der klinischen Praxis und der Literatur als gut verträgliches Operationsverfahren anerkannt und beschrieben ist, existieren nur wenige Studien, die einen Vergleich zur Allgemeinanästhesie vornehmen. Keiner Studie liegt hierbei die phasenspezifische Analyse der intraoperativ dokumentierten Vitalparameter im Verlauf von Tumoroperationen zu Grunde. Eine wichtige Studie stellt die Analyse von Skucas dar, die einen retrospektiven Vergleich von 332 Wachkraniotomien mit 129 Intubationsnarkosen bei

Epilepsiepatienten bezüglich der intraoperativ aufgetretenen respiratorischen und hämodynamischen Komplikationen unternahm [22]. Sie stellte signifikant häufigeres Auftreten von Sauerstoffsättigungswerten des Hämoglobins unter 95 %, von Hyper- und Hypotension sowie von Tachykardie bei den Wachkraniotomien fest. Für unerwünschte Ereignisse wie Krampfanfälle, Blutungen und Hirnschwellung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigen. Eine Arbeit, die Wachkraniotomie und Allgemeinanästhesie bezüglich der Vitalparameter bei Tumoroperationen vergleicht, existiert in der Literatur bislang nicht.

## **1.7 Ziel der Arbeit und Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit war es, einen Vergleich der intraoperativ dokumentierten Vitalparameter, der Operationsdauer und des Auftretens von Komplikationen zwischen Wachkraniotomie und Allgemeinanästhesie vorzunehmen. Es sollte untersucht werden, ob

- a. bezüglich der Höhe der intraoperativ dokumentierten Vitalparameter Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung des Hämoglobins Unterschiede zwischen Wachoperation und Allgemeinanästhesie bestehen.
- b. die Inzidenz von unerwünschten intraoperativen Ereignissen bei der Wachoperation höher ist als bei der Allgemeinanästhesie. Krampfanfälle, Hirnschwellung, Blutungen, Abbruch der Operation und Apnoephasen wurden als Ereignisse definiert, die als Komplikation sowohl von Seiten der Anästhesie als auch von Seiten der Chirurgie gewertet werden.
- c. Patienten mit vorbekanntem arteriellem Hypertonus und adipöse Patienten im Rahmen von Wachoperationen häufiger o.g. Ereignisse entwickeln als Patienten ohne vorbekannten arteriellen Hypertonus und normalgewichtige Patienten.
- d. und inwiefern das Auftreten von o.g. Ereignissen während einer Wachoperation mit Vitalparameterschwankungen korreliert.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Zur Bearbeitung der oben genannten Fragestellung wurde das Design einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie gewählt.

Diesbezüglich wurden zwei selektierte Patientengruppen der Neurochirurgischen Klinik der Charité Berlin untersucht, die sich zwischen 1997 und 2009 einem intrakraniellen Eingriff unterzogen haben.

Fallkohorte-Einschlusskriterien:

- Wachoperation zwischen 1997 und 2009

Fallkohorte-Ausschlusskriterien:

- Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS)
- Prozenrang im Aachener Aphasie Test < 50 %

Kontrollkohorte-Matchingkriterien:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Tumordignität
- ASA PS-Klassifikation
- Begleiterkrankungen

In der Fallkohorte hatten alle Patienten einen links fronto-temporal gelegenen Hirntumor und wurden einer Operation mit Sprachmonitoring zugeführt.

Alle Patienten, die sich zwischen 1997 und 2009 einer Wachoperation mit Sprachtestung unterzogen, wurden anhand von Suchläufen in der klinikinternen Datenbank erfasst. Dabei wurden zunächst mittels Keyword „Kraniotomie“ sämtliche Patienten herausgefiltert, die sich zwischen 1997 und 2009 einer Kraniotomie unterzogen haben. In einem weiteren Schritt wurde innerhalb dieser Gruppe mit den Keywords „Raumforderung“ und „Tumor“ nach Kraniotomien aufgrund zerebraler Raumforderungen gesucht. Abschließend wurde in dieser

Gruppe mit den Keywords „Wach-OP“, „Wachoperation“ und „Sprachmonitoring“ nach Patienten gesucht, die sich einer Wach-OP unterzogen haben. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Behandlung der Patienten an der Charité Berlin ausgewertet. Mögliche Voroperationen in einer anderen Klinik blieben unberücksichtigt. Ausgangslage für die retrospektive Studie war die Analyse der Krankengeschichte für den Zeitraum des stationären Aufenthalts in der Neurochirurgischen Klinik.

Um einen Vergleich mit den erhobenen Daten aus den Wachoperationen mit Operationen in Allgemeinanästhesie zu ermöglichen, wurde eine Kontrollkohorte gebildet.

In die Kontrollkohorte wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines rechts fronto-temporal gelegenen Hirntumors einer Operation in Allgemeinanästhesie ohne Sprachmonitoring zugeführt wurden. Die klinikinterne Datenbank wurde mit Hilfe der Keywords „Kraniotomie“, „Raumforderung“ und „Tumor“ auf sämtliche Patienten durchsucht, die sich zwischen 1997 und 2009 einem intrakraniellen Eingriff aufgrund eines Hirntumors unterzogen. Weiterhin wurde diese Gruppe von Patienten mittels der Keywords „temporal“ und „rechts temporal“ auf Tumoren untersucht, die spiegelbildlich zu denen der Fallkohorte lokalisiert waren.

Um eine strukturgleiche Kontrollkohorte zu bilden, wurden durch Paarbildung bezüglich Alter, Geschlecht und Diagnose mit dem Pendant aus der Fallkohorte möglichst übereinstimmende Patienten für die Kontrollkohorte rekrutiert.

Nach Erfassung aller Patienten der Fall- und Kontrollkohorte wurden in der klinikinternen Datenbank die stationären Aufenthaltszeiten recherchiert und die Krankengeschichten einschließlich Operations- und Narkoseprotokoll der entsprechenden Zeiträume aus dem Zentralarchiv bestellt. Sämtliche Daten wurden aus den archivierten Patientenakten gewonnen. Es wurden Entlassungsbriefe, Operationsprotokolle, Anästhesieprotokolle, radiologische Untersuchungsbefunde, Bildaufnahmen und Pflegekurven zur Datengewinnung herangezogen.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Das für die Studie zur Verfügung stehende Gesamtkollektiv beläuft sich auf 43 Patienten, welche abhängig vom anästhesiologischen Verfahren drei Gruppen zugeteilt wurden.

Die Fallkohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 (im Folgenden Gr1 genannt) umfasst 11 Patienten. In Gr1 waren alle Patienten in der Trepanationsphase analgosediert,

für die Sprachtestung wach und während der Tumorresektion intubiert, während Patienten in Gruppe 2 (im Folgenden Gr2 genannt) nach Ende der Sprachtestung analgosediert wurden. Gr2 beinhaltet 14 Patienten. Gruppe 3 (im Folgenden Gr3 genannt) bildet die Kontrollkohorte und beinhaltet 18 Patienten.

Die Fallkohorte beinhaltet somit 25 Patienten, die Kontrollkohorte 18 Patienten.

Tab. 1: Gruppenübersicht mit Darstellung des Anästhesiemanagements in den Operationsphasen

Fallkohorte: Gruppe 1 + Gruppe 2 [25 Patienten]

Kontrollkohorte: Gruppe 3 [18 Patienten]

				Trepanation (Phase 1)	Sprachtestung (Phase 2)	Tumorresektion (Phase 3)
Kollektiv	Fallkohorte	Gr1	n:11	Analgosedierung	Wachzustand	Allgemeinanästhesie
	Fallkohorte	Gr2	n:14	Analgosedierung	Wachzustand	Analgosedierung
	Kontrollkohorte	Gr3	n:18	Allgemeinanästhesie	-	Allgemeinanästhesie

### 2.2.1 Demografische und klinische Charakteristika der Studienkohorten

Unter insgesamt 43 Patienten finden sich 21 Frauen (49 %) und 22 Männer (51 %). In der Fallkohorte findet sich mit 52 % ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts, in der Kontrollkohorte mit rund 56 % hingegen mehr Männer.

In der Fallkohorte liegt das Durchschnittsalter bei Operation bei 49 Jahren, während das Durchschnittsalter in der Kontrollkohorte bei 45 Jahren liegt. Der jüngste Patient, der einer Wachoperation zugeführt wurde, wurde mit 25 Jahren operiert, während der jüngste Patient der Kontrollkohorte mit 21 Jahren operiert wurde.

Patienten der Fallkohorte haben im Durchschnitt einen ebenso hohen BMI wie die Patienten der Kontrollkohorte. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten.

In beiden Kohorten zeigt sich ein Überwiegen der malignen Hirntumore gegenüber den benignen Tumoren. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dignitätsverteilung innerhalb der beiden Kohorten.

Gemäß der ASA PS-Klassifikation [78] wurden die Patienten bezüglich des Gesundheitszustandes in Gruppen eingeteilt. In beiden Studienkohorten ist die Mehrzahl der Patientin in Gruppe II angesiedelt und somit als Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung klassifiziert.

Tab. 2: demografische und klinische Charakteristika der Kohorten. Fallkohorte : 25 Patienten; Kontrollkohorte : 18 Patienten. Für Alter und BMI konnte die Annahme einer Normalverteilung der Werte in den beiden Kohorten bestätigt werden (Schiefe zwischen -1 und 1), so dass die Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung erfolgt.

	Fallkohorte	Kontrollkohorte	Signifikanz
Geschlechterverteilung			
- Männer (n)	12	10	n.s. ( $\chi^2$ -Test)
- Frauen (n)	13	8	
durchschnittliches Alter bei OP (J)	49 ± 16	45 ± 16	n.s. (T-Test)
durchschnittlicher BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 3,9	25,2 ± 4,5	n.s. (T-Test)
Tumordignität			
- maligne (n)	16	14	n.s. ( $\chi^2$ -Test)
- benigne (n)	9	4	
ASA PS-Klassifikation			
- I (n)	3	4	n.s. ( $\chi^2$ -Test)
- II (n)	16	12	
- III (n)	6	2	
Arterielle Hypertonie (n)	8	6	n.s. ( $\chi^2$ -Test)
Asthma bronchiale (n)	2	2	n.s. ( $\chi^2$ -Test)
kardiale Vorerkrankung (n)	1	1	n.s. ( $\chi^2$ -Test)

Gemäß den WHO-Richtlinien wird der BMI in Gruppen unterteilt, um eine Aussage über den Ernährungszustand treffen zu können. Die folgende Tabelle verdeutlicht, dass innerhalb der Studienkohorten die Mehrheit der Patienten normalgewichtig ist und einige wenige übergewichtig bis adipös sind.

Tab. 3: Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup> nach WHO-Einteilung mit Anzahl der zugehörigen Patienten  
 Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie  
 Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung  
 Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

		<18,5 kg/m <sup>2</sup> (Untergewicht)	18,5-25 kg/m <sup>2</sup> (Normalgewicht)	25-30 kg/m <sup>2</sup> (Übergewicht)	>30 kg/m <sup>2</sup> (Adipositas)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kollektiv	Fallkohorte Gr1	1 (9,1 %)	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)
	Fallkohorte Gr2	0	5 (35,7 %)	6 (42,9 %)	3 (21,4 %)
	Kontrollkohorte	0	12 (66,7 %)	5 (27,8 %)	1 (5,5 %)

## 2.2.2 Diagnosen

Alle 43 Patienten wurden aufgrund von tumorösen Raumforderungen einer Operation zugeführt. Bei der Betrachtung der Tumorhistologie zeigt sich bei geringer Fallzahl ein heterogenes Bild. Am häufigsten innerhalb der Fall- und Kontrollkohorte ist das maligne Gliom WHO IV° (Glioblastom) vertreten, gefolgt von den niedermalignen Tumoren der Gliomreihe. Insgesamt finden sich bei 40 Patienten hirneigene Tumore, während nur drei Patienten aufgrund von Metastasen operiert wurden.

Tab. 4: histologische Diagnosen mit Anzahl in den Patientengruppen

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Falkohorte	Falkohorte	Kontrollkohorte
	Gr1	Gr2	Gr3
	(n)	(n)	(n)
Metastase	1	1	1
Astrozytom II	4	3	2
Astrozytom III	1	5	6
Glioblastom	5	3	7
Oligodendrogliom	0	1	1
Kavernom	0	1	1

## 2.3 Datenerfassung

In einem ersten Arbeitsschritt wurden für beide Kollektive folgende epidemiologische Basisdaten aus den zur Verfügung stehenden Krankenakten gewonnen.

- Name, Geschlecht, Alter bei OP, BMI
- Histologische Diagnose
- Lokalisation
- ASA PS-Klassifikation
- Resektionsausmaß total-subtotal
- Intraoperative Ereignisse
- Begleiterkrankungen

Nachdem diese grundlegenden Daten erfasst waren, wurden aus sämtlichen Anästhesieprotokollen alle im Operationsverlauf dokumentierten Werte für den Blutdruck, die

Atemfrequenz und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins manuell ausgelesen und in Microsoft Excel 2010 dokumentiert. Blutdruckwerte werden intraoperativ im Abstand von fünf Minuten im Narkoseprotokoll dokumentiert, Sättigungs- und Atemfrequenzwerte im Abstand von 15 Minuten. Ebenso ausgelesen wurden die kontinuierlich dokumentierten Dosierungen für das Anästhetikum Propofol und das Opioid Remifentanyl sowie jegliche dokumentierte Gabe von kristallinen und kolloidalen Volumenersatzmitteln. Verabreichungen von entwässernden Medikamenten in Form von Mannit wurden ebenfalls ausgelesen. Besondere Aufmerksamkeit wurde dokumentierten Ereignissen gewidmet, die im Laufe der Operation eintraten und die nachfolgend als Komplikationen verstanden werden sollen. Dazu zählen:

- relevante Blutung laut chirurgischem Operationsprotokoll; Gabe von Blutprodukten
- relevante Hirnschwellung laut chirurgischem Operationsprotokoll; Applikation von Mannit
- Krampfanfall
- OP-Abbruch
- Apnoe

Zur Übersicht und Auswertung der gesammelten Daten wurden diese den jeweiligen Operationsphasen zugeordnet.

Phase 1 (im Folgenden Ph1) beschreibt die Trepanationsphase, also die Zeitspanne zwischen dem Beginn der chirurgischen Maßnahmen (Hautschnitt, Trepanation und Kortexdarstellung) und dem Beginn der Sprachtestung. Phase 2 (im Folgenden Ph2) ist die Phase der Sprachtestung. Phase 3 (im Folgenden Ph3) umfasst die Resektion des Tumors beziehungsweise die Zeitspanne zwischen Ende der Sprachtestung und dem Beginn des Schädelverschlusses. Die Wachoperation besteht demnach aus drei Operationsphasen (Ph1, Ph2 und Ph3), während die Operation in Allgemeinanästhesie in zwei Phasen unterteilt werden kann (Ph1 und Ph3).

Da pro Patient aufgrund unterschiedlicher Operationslängen unterschiedlich viele Messwerte existieren, erfolgte eine phasenbezogene Auswertung über eine Medianbildung, um eine biostatistische Auswertung zu definierten Messzeitpunkten zu ermöglichen und somit eine Aussage über den perioperativen Verlauf treffen zu können.

Die Phase der Schädelöffnung mit Kortexdarstellung hat ebenso wie der Wundverschluss mit Duranaht, Knochenlappenreimplantation und Hautnaht an unserer Institution eine durchschnittliche Dauer von 45 Minuten.

Die ersten 45 Minuten der Operation in Allgemeinanästhesie werden analog zur Wachoperation als Phase 1 betrachtet. Die Messwerte der letzten 45 Operationsminuten beider Operationsformen gehen nicht in Auswertung mit ein, da sie als Bestandteil des Schädelverschlusses und nicht der Tumorresektion gewertet werden.

## **2.4 Statistik**

Sämtliche Werte wurden zunächst mit Excel 2010 (Microsoft Corporation) tabellarisch gelistet, um dann in das Statistikprogramm PASW 18 (IBM) überführt zu werden. Die Datenauswertung und grafische Darstellung erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware SAS (SAS Institute) und PASW 18 (IBM).

Die Auswertung erfolgte über einen Medianvergleich zu definierten Messzeitpunkten. Als Messzeitpunkte wurden die Operationsphasen definiert. Für jeden Patienten geht somit pro Operationsphase ein Wert in die Auswertung ein. Es wurden für die Parameter Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung immer zwei Phasen unterschiedlicher Gruppen miteinander verglichen. Als statistischer Test kam der Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben und nicht normalverteilte Werte zum Einsatz. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert  $< 0,05$  erachtet.

Die Auswertung der Daten beinhaltet folgende Vergleiche:

1. Trepanation in Analgosedierung vs. Trepanation in Allgemeinanästhesie (Gr1 vs Gr3)
2. Trepanation in Analgosedierung vs. Trepanation in Allgemeinanästhesie (Gr2 vs Gr3)
3. Tumorresektion in Analgosedierung vs. Tumorresektion in Allgemeinanästhesie (Gr2 vs Gr3)
4. Tumorresektion in Analgosedierung vs. Tumorresektion in Allgemeinanästhesie (Gr2 vs Gr1)
5. Sprachtestung vs. Sprachtestung (Gr1 vs Gr2)

Um die eingangs erwähnte Frage nach der Komplikationsträchtigkeit einer Operation mit Sprachtestung zu beantworten, wurden die oben genannten Ereignisse als Komplikationen beschrieben. Um eine Aussage über das Auftreten von Ereignissen bei Wachoperationen im Vergleich zu Operationen in Allgemeinanästhesie zu treffen, wurden beide Hauptkollektive anhand eines Chi-Quadrat-Testes verglichen. Von Interesse ist darüber hinaus die Frage, ob bei Operationen mit Ereignis(sen) Unterschiede in den Vitalparametern gegenüber Operationen ohne Ereignis(se) auffallen. Gleichmaßen erfuhr der Blutdruck als bekannter Risikofaktor während chirurgischer Eingriffe besondere Beachtung, indem untersucht wurde, ob Patienten mit bekanntem arteriellen Hypertonus auch im Verlauf der Operation sichtbar andere Blutdruckwerte aufweisen als solche ohne vorbekanntem Hypertonus. Demzufolge wurden für die Vitalparameter Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung weiterhin folgende phasenbezogene Vergleiche angestellt.

1. Patienten mit Ereignis vs. Patienten ohne Ereignis (nur Fallkohorte)
2. Patienten mit Hypertonus vs. Patienten ohne Hypertonus (nur Fallkohorte)

Auch hier kam für die statistische Auswertung der Test nach Mann-Whitney für zwei unverbundene Stichproben mit nicht normalverteilten Werten zum Einsatz.

Lineare gemischte Modelle wurden verwendet, um Einflussfaktoren für den systolischen Blutdruck, für einen Abfall der Sauerstoffsättigung und für einen Abfall der Atemfrequenz im Operationsverlauf zu identifizieren. Vor der Regression wurden die Werte für den Abfall der Sauerstoffsättigung logarithmiert, um die ursprünglich schief verteilten Werte näher an eine Normalverteilung zu bringen.

Erklärung des Modells: Durch die Verwendung gemischter Modelle ist es möglich, einerseits den Einfluss von Variablen auf Seiten der Individuen (wie Geschlecht, Alter, BMI usw.) und andererseits Veränderungen im zeitlichen Verlauf und Einflussgrößen, die sich im zeitlichen Verlauf ändern (Medikamentendosen), zu berücksichtigen. Gemischte Modelle sind hierarchische Regressionsmodelle. Hier werden Modelle mit zwei Ebenen verwendet. Analyseeinheiten auf der unteren Ebene sind die verschiedenen Messzeitpunkte, Analyseeinheiten der höheren Ebene sind die Individuen. Durch die Verwendung gemischter Modelle wird der Ähnlichkeit beziehungsweise Korreliertheit der Daten des gleichen Individuums Rechnung getragen. Es wurden getrennte Modelle für die Operationsphasen analysiert. In den Modellen für die Resektionsphase wurden Daten von Patienten aus allen

drei Gruppen analysiert, während in den Modellen für die Trepanations- und die Sprachtestungsphase nur die Daten von Patienten der Fallkohorte analysiert wurden. Getestete Einflussvariablen: Geschlecht, BMI, Alter, arterieller Hypertonus, Gruppenzugehörigkeit, Propofoldosis zum Messzeitpunkt, Remifentanildosis zum Messzeitpunkt. In den finalen Modellen wurden nur Einflussgrößen mit signifikanten Koeffizienten eingeschlossen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Operative Daten**

##### **3.1.1 Operationsdauer**

Gegenstand dieser Arbeit sind 43 Patienten, die im Zeitraum 1997 bis 2009 einem intrakraniellen Eingriff zugeführt wurden. 25 dieser Patienten unterzogen sich einem Eingriff mit intraoperativer Sprachtestung im Wachzustand und 18 Patienten einem Eingriff in Allgemeinanästhesie. Von den 25 Patienten der Fallkohorte erfolgte bei 11 Patienten im Anschluss an die Sprachtestung ein Wechsel des Anästhesiemanagements auf Allgemeinanästhesie, während die übrigen 14 Patienten in Analgosedierung weiter operiert wurden.

Bei unterschiedlichem Anästhesiemanagement zeigen sich starke Gruppenunterschiede in der Operationsdauer. Im Mittel ist mit  $245 \pm 123$  Minuten die reine Wachoperation am kürzesten, aufgrund der hohen Standardabweichung und Spannweite lässt sich sagen, dass diese Operationsmethode in der Dauer hohe interindividuelle Unterschiede aufweist. Operationen mit Sprachtestung und nachfolgendem Wechsel zur Tumorresektion unter Allgemeinanästhesie haben im Mittel mit  $411 \pm 93$  Minuten die längste Dauer.

Tab. 5: Dauer der Operationsmethode in Minuten bezogen auf die Patientenkollektive

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Operationsdauer (min)
	(Mittelwert ± SD [min, max])
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	411 ± 93 [260, 610]
reine Wachoperation (Gr2)	245 ± 123 [80, 500]
Kontrollkohorte (Gr3)	254 ± 60 [145, 395]

### 3.1.2 Operationserfolg

In allen Patientenkollektiven zeigt sich eine zahlenmäßige Überlegenheit der malignen Hirntumore. Bei der Wachoperation mit Wechsel des Anästhesieverfahrens sind es 64 %, bei der reinen Wachoperation ebenfalls 64 % und in der Kontrollkohorte liegt der Anteil der malignen Tumoren bei 78 %.

Betrachtet man das durch die Operateure im Operationsprotokoll vermerkte Resektionsausmaß, fällt auf, dass in allen Patientengruppen die makroskopische Totalexstirpation überwiegt. Die Operation ohne Sprachtestung setzt sich hier mit 89 % von den Wachoperationen mit Sprachtestung ab. Mit 71 % ist die Quote der Totalexstirpationen bei den Wachoperationen in Analgosedierung am niedrigsten.

Tab. 6: Dignität und Resektionsgrad der Tumoren bezogen auf die Patientengruppen

	Dignität		Resektionsgrad	
	benigne (%)	maligne (%)	total (%)	subtotal (%)
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	36	64	73	27
reine Wachoperation (Gr2)	36	64	71	29
Kontrollkohorte (Gr3)	22	78	89	11

### 3.1.3 Dosierung der Narkosedikamente

Aufgrund drei unterschiedlicher Verfahren zum anästhesiologischen Management ist das Patientenkollektiv in drei Gruppen aufgeteilt.

Zum Einsatz kam als Anästhetikum Propofol und als Analgetikum das Opioid Remifentanyl. Bezogen auf die Operationsphasen ist die mediane Dosierung von Propofol in den Phasen mit Allgemeinanästhesie erwartungsgemäß höher als bei Analgosedierung. Während der Trepanation unter Analgosedierung kommen mediane Dosierungen von 35 µg/kg/min (20, 50) in Gruppe 1 und 39 µg/kg/min (25, 50) in Gruppe 2 zum Einsatz, während bei Trepanation in Allgemeinanästhesie mediane Dosierungen von 83 µg/kg/min (75, 100) verwendet wurden. Während der Sprachtestung wurde in 75 % aller Wachoperationen die Propofolverabreichung pausiert.

Tab. 7: mediane Dosisraten von Propofol bezogen auf die Operationsphasen und Patientengruppen

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Analgosedierung-Allgemeinanästhesie (Gr1)	Analgosedierung (Gr2)	Allgemeinanästhesie (Gr3)
	Median [25., 75. Perzentile]	Median [25., 75. Perzentile]	Median [25., 75. Perzentile]
Trepanation	35 [20, 50]	39 [25, 50]	83 [75, 100]
Sprachtestung	0 [0, 0]	0 [0, 0]	-
Tumorresektion	74 [45, 75]	38 [25, 66]	85 [80, 97]

Die mediane Remifentanyldosierung in der Trepanationsphase ist erwartungsgemäß bei Allgemeinanästhesie ohne eine Regionalanästhesie des Skalpes höher als in den Phasen der Analgosedierung auf der Basis von Blockaden der skalpversorgenden Nerven. Zur Analgesie während der Schädelöffnung wurden unter Analgosedierung mediane Dosierungen von 0,03 µg/kg/min (0,02; 0,05) in Gruppe 1 und 0,05 µg/kg/min (0,04; 0,1) in Gruppe 2 verwendet. Unter Allgemeinanästhesie lag die mediane Remifentanyldosierung bei 0,35 µg/kg/min (0,27; 0,4). Während der Sprachtestung wurden in der Fallkohorte mediane Dosisraten von 0,01 µg/kg/min (0; 0,03) in Gruppe 1 und 0,03 µg/kg/min (0,02; 0,05) in Gruppe 2 verwendet. Die Analgesie bei der Tumorresektion unter Allgemeinanästhesie

erfolgte in der Kontrollkohorte mit medianen Dosisraten von 0,3 µg/kg/min (0,27; 0,4) und in der Fallkohorte mit 0,35 µg/kg/min (0,27; 0,4).

Tab. 8: mediane Dosisraten von Remifentanil bezogen auf die Operationsphasen und Patientengruppen

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Analgosedierung-Allgemeinanästhesie (Gr1)	Analgosedierung (Gr2)	Allgemeinanästhesie (Gr3)
	Median [25.; 75. Perzentile]	Median [25.; 75. Perzentile]	Median [25.; 75. Perzentile]
Trepanation	0,03 [0,02 ; 0,05]	0,05 [0,04 ; 0,1]	0,35 [0,27 ; 0,4]
Sprachtestung	0,01 [0 ; 0,03]	0,03 [0,02 ; 0,05]	-
Tumorresektion	0,20 [0,2 ; 0,55]	0,04 [0,03 ; 0,2]	0,3 [0,27 ; 0,4]

### 3.1.4 Gesamtverbrauch von Narkosemedikamenten und OP-Kosten

Der mediane Verbrauch von Propofol und Remifentanil ist unter den vorgestellten Operationsmethoden bei der Wachoperation in Analgosedierung (Gruppe 2) am geringsten und bei der Operation in Allgemeinanästhesie (Kontrollkohorte) erwartungsgemäß am höchsten.

Tab. 9 Gesamtverbrauch Propofol (g) und Remifentanil (mg) pro Patientengruppe

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Propofolverbrauch (g)	Remifentanilverbrauch (mg)
	Median [25., 75. Perzentile]	Median [25., 75. Perzentile]
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	1,6 [1,2; 2,1]	0,004 [0,003; 0,007]
reine Wachoperation (Gr2)	0,7 [0,4; 1]	0,001 [0,0007; 0,002]
Kontrollkohorte (Gr3)	2,3 [1,9; 2,6]	0,009 [0,007; 0,01]

Aus dem Gesamtverbrauch der Narkosemedikamente, der Miete für den Operationssaal sowie den Kosten für das Operationspersonal konnte eine Kalkulation der Gesamtkosten der jeweiligen Operationsmethode erstellt werden. Für Personal und Miete wurden hierbei 3,78 € pro Minute veranschlagt, für ein Gramm Propofol 5,08 € und für ein Milligramm Remifentanil 9,98 €. Die Zahlen sind der Kostenaufstellung der Anästhesiologischen Klinik der Charité Berlin entnommen.

Tab. 10: Kosten für Narkosemedikamente, Personal und Operationssaal für jede Patientengruppe  
 Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie [11 Patienten]  
 Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung [14 Patienten]  
 Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie [18 Patienten]

	Kosten für Propofol (€)	Kosten für Remifentanil (€)	Kosten für Personal (€)	Gesamtkosten (€)
	Median [25., 75. Perzentile]			
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	8 [6, 11]	36 [31, 70]	1890 [1810, 2190]	1930 [1843, 2274]
reine Wachoperation (Gr2)	4 [2, 5]	10 [7, 19]	1389 [888, 1531]	1405 [898, 1580]
Kontrollkohorte (Gr3)	12 [10, 13]	87 [69, 101]	1313 [1209, 1455]	1451 [1333, 1581]

Die Kosten für Propofol und Remifentanil sind bei der Wachoperation in Analgosedierung erwartungsgemäß am geringsten. Ein intraoperativer Wechsel des Anästhesiemanagements geht in diesem Kollektiv mit höheren Gesamtkosten einher. Aufgrund der durchschnittlich längsten Operationsdauer in Gr1 finden sich hier die höchsten Kosten für Saalmiete und Personal. Im Median kostet eine Wachoperation mit Wechsel des Anästhesiemanagements 1930 Euro (1843, 2274). Die Wachoperation in Analgosedierung und die Operation in Allgemeinanästhesie liegen in etwa gleichauf mit medianen Gesamtkosten von 1405 Euro (898, 1580) für die reine Analgosedierung und 1451 Euro (1333, 1581) für die Allgemeinanästhesie. Die Wachoperation in Analgosedierung ohne Wechsel des Anästhesieverfahrens ist somit in diesem Kollektiv die kostengünstigste Operationsform.

### 3.2 Statistische Analyse der Vitalparameter

Im Folgenden werden sämtliche aus den Anästhesieprotokollen gewonnenen Daten für die Vitalparameter dargelegt. Als grafisches Element der Darstellung werden hier Boxplots und Tabellen verwendet.

#### 3.2.1 systolischer Blutdruck

In der Fallkohorte liegt der mediane systolische Blutdruck während der Schädelöffnung unter Analgosedierung bei 138 mmHg in Gruppe 1 und bei 160 mmHg in Gruppe 2. In der Kontrollkohorte liegt der mediane systolische Blutdruck während der Trepanation unter Allgemeinanästhesie bei 120 mmHg.

Während der Tumorsektion zeigt sich ein ähnliches Bild. Der mediane systolische Blutdruck liegt bei Tumorsektion unter Analgosedierung bei 130 mmHg und ist damit höher als unter Allgemeinanästhesie (115 mmHg in Gruppe 1 der Fallkohorte bzw. 118 mmHg in der Kontrollkohorte).

In der Phase der Sprachtestung liegt der mediane systolische Blutdruck in der Gruppe mit späterem Wechsel auf Allgemeinanästhesie bei 158 mmHg und damit höher als in der Gruppe mit reiner Analgosedierung (149 mmHg).

Tab. 11: systolischer Blutdruck (mmHg) im perioperativen Verlauf, dargelegt anhand der Operationsphasen. Statistische Auswertung im Phasenvergleich. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	BDsyst	BDsyst	BDsyst
	Trepanation	Sprachtestung	Tumorsektion
	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	138 [125, 150] * <sup>3</sup>	158 [140, 170]	115 [110, 120] * <sup>2</sup>
reine Wachoperation (Gr2)	160 [130, 160] * <sup>3</sup>	149 [130, 165]	130 [128, 150] * <sup>1,3</sup>
Kontrollkohorte (Gr3)	120 [115, 130] * <sup>1,2</sup>	-	118 [110, 120] * <sup>2</sup>

Für die Phase der Schädelöffnung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Fallkohorte und der Kontrollkohorte. Während der Schädelöffnung ist der mediane systolische Blutdruck unter Analgosedierung in den Gruppen der Fallkohorte signifikant höher als in der Kontrollkohorte. Während der Tumorresektion zeigt sich ein ähnliches Bild. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied für den medianen systolischen Blutdruck unter Analgosedierung gegenüber dem medianen systolischen Blutdruck unter Allgemeinanästhesie. In der Phase der Sprachtestung besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Fallkohorte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der mediane systolische Blutdruck in Operationsphasen mit Allgemeinanästhesie niedriger ist als in Operationsphasen mit Analgosedierung.

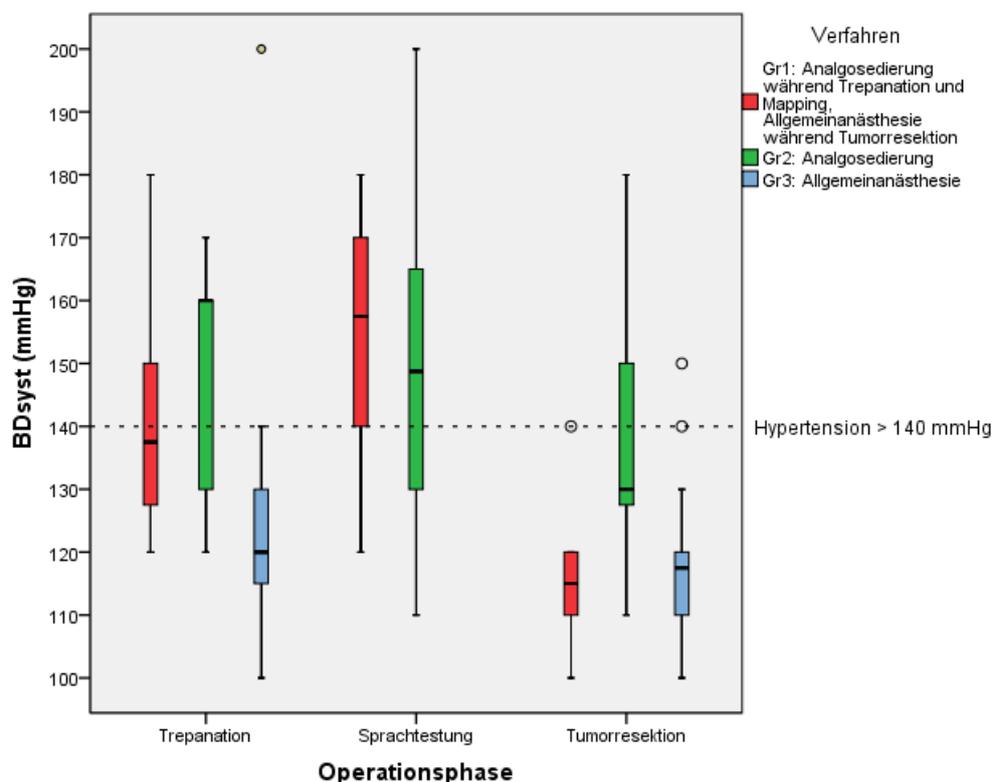


Abb. 1: BDsyst: systolischer Blutdruck (mmHg) im Gruppenvergleich definiert durch die Operationsphasen. Als Referenzwert wurde 140 mmHg als Grenze zur Hypertension definiert.

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

In der Trepanationsphase liegen die medianen systolischen Blutdruckwerte der Patienten aus der Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie im normotensiven Bereich unter 140 mmHg, es existiert ein Ausreißer. In den Gruppen der Fallkohorte mit Analgosedierung ist die Spannweite der medianen systolischen Blutdruckwerte größer und es finden sich bei vielen Patienten hypertensive mediane systolische Blutdruckwerte.

Über 50 % aller Patienten aus der Gruppe mit Wechsel des Anästhesieverfahrens nach der Sprachtestung haben in der Phase der Sprachtestung hypertensive mediane Blutdruckwerte. In der Wachoperationsgruppe mit durchgehender Analgosedierung sind die interindividuellen Unterschiede bei den medianen systolischen Blutdruckwerten in dieser Phase sehr groß. Auch in dieser Gruppe haben über 50 % aller Patienten im Median hypertensive Blutdruckwerte.

In der Tumorresektionsphase liegen abgesehen von einem bzw. zwei Ausreißern sämtliche medianen systolischen Blutdruckwerte der Patienten aus der Kontrollkohorte und aus der Fallkohorte mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie im normotensiven Bereich unter 140 mmHg mit geringer Spannweite. Hingegen zeigen sich bei der Wachoperation mit Tumorresektion unter Analgosedierung große interindividuelle Unterschiede und in vielen Fällen hypertensive mediane systolische Blutdruckwerte.

### **3.2.1.1 syst. Blutdruck bei vorbestehendem Hypertonus (nur Fallkohorte)**

In der Fallkohorte finden sich acht Patienten mit vorbestehender, medikamentös therapierter arterieller Hypertonie. Der mediane systolische Blutdruck ist in der Phase der Sprachtestung und während der Tumorresektion statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit und ohne vorbestehendem arteriellen Hypertonus. Während der Schädelöffnung ist der mediane systolische Blutdruck bei Patienten mit vorbekanntem arteriellen Hypertonus niedriger als bei Patienten ohne arterielle Hypertonie.

Tab. 12: BDsyst: systolischer Blutdruck (in mmHg) bei Patienten der Fallkohorte mit und ohne vorbekanntem arteriellen Hypertonus. Patienten mit Hypertonus: 8-25 ; Patienten ohne Hypertonus: 17-25. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

	BDsyst	BDsyst	BDsyst
	Trepanation	Sprachtestung	Tumorresektion
	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]
vorbekannter Hypertonus	nein	150 [126, 160]	150 [140, 165]
	ja	138 [130, 150]	125 [115, 135]

### 3.2.2 Atemfrequenz

Bei identischem Interquartilsabstand ist die mediane Atemfrequenz in der Phase der Schädelöffnung bei der reinen Wachoperation höher als bei der Wachoperation mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie, obwohl in beiden Gruppen die Trepanation in Analgosedierung durchgeführt wurde. In der Kontrollkohorte liegt bei maschineller Beatmung unter Allgemeinanästhesie die mediane Atemfrequenz ebenfalls wie bei der Wachoperation mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie bei 10/min, hingegen findet sich hier ein größerer interindividueller Unterschied bei Betrachtung des Interquartilsabstandes.

In der Phase der Sprachtestung zeigt Abb. 2 mediane Atemfrequenzen von 6/min bis 22/min bei der Wachoperation mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie und von 10/min bis 17/min bei der reinen Wachoperation. Die interindividuellen Unterschiede der medianen Atemfrequenzen in dieser Operationsphase sind in der Gruppe der Patienten, bei denen die Tumorresektion in Allgemeinanästhesie stattfand, am größten.

Die mediane Atemfrequenz in der Phase der Tumorresektion ist bei den maschinell beatmeten Patienten der Kontrollkohorte geringer als bei den maschinell beatmeten Patienten der Fallkohorte. Diese wiederum haben die gleiche mediane Atemfrequenz wie die spontan atmenden Patienten der Fallkohorte.

Tab. 13: AF: Atemfrequenz in f/min, dargelegt anhand der Operationsphasen. Statistische Auswertung im Phasenvergleich. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	AF	AF	AF
	Trepanation	Sprachtestung	Tumorresektion
	Median (f/min) [25., 75. Perzentile]	Median (f/min) [25., 75. Perzentile]	Median (f/min) [25., 75. Perzentile]
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	10 [9, 14]	14 [11, 17]	13 [11, 15]
reine Wachoperation (Gr2)	13 [10, 15]	14 [12, 15]	13 [10, 16] * <sup>3</sup>
Kontrollkohorte (Gr3)	10 [8, 14]	-	10 [9, 12] * <sup>2</sup>

In der Trepanationsphase konnte im Gruppenvergleich zwischen der Fallkohorte und der Kontrollkohorte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden.

In der Phase der Sprachtestung und in der Phase der Tumorresektion besteht zwischen den beiden Gruppen der Fallkohorte kein signifikanter Unterschied.

Ein solcher konnte nur im Vergleich der medianen Atemfrequenzen bei der Wachoperation in reiner Analgosedierung mit der Kontrollkohorte gefunden werden: die mediane Atemfrequenz der Patienten der Fallkohorte ist während der Tumorresektion unter Analgosedierung signifikant höher als die mediane Atemfrequenz der Patienten aus der Kontrollkohorte in Allgemeinanästhesie.

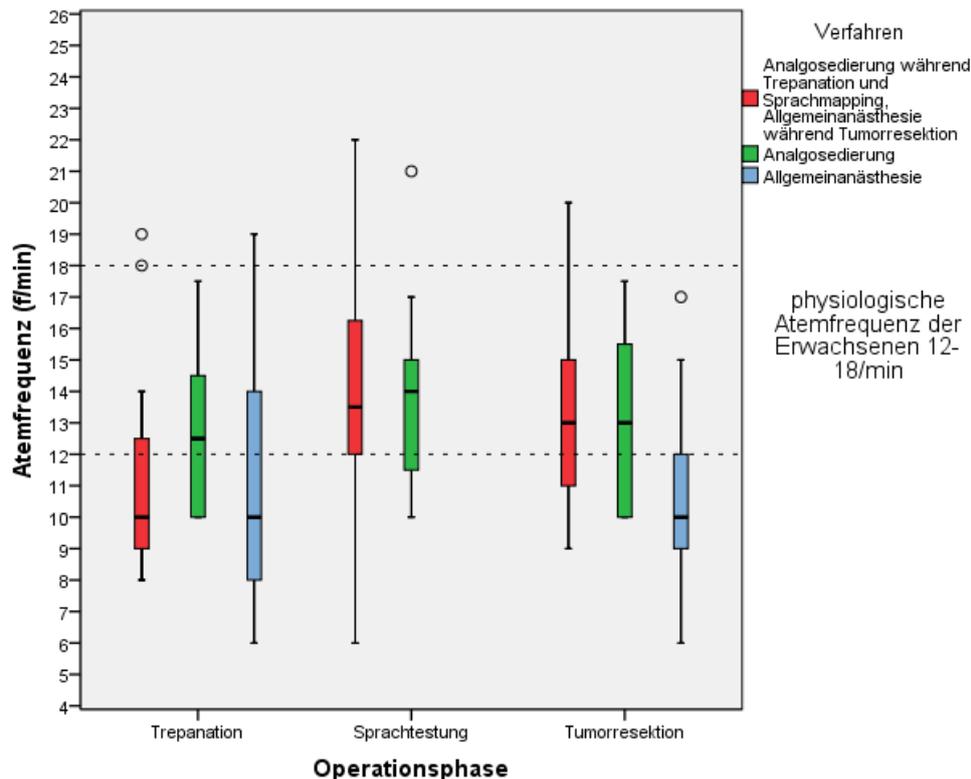


Abb. 2: AF: Atemfrequenz (f/min) im Gruppenvergleich definiert durch die Operationsphasen. Als Referenzbereich für die physiologische Atemfrequenz von Erwachsenen wurde ein Intervall von 12/min-18/min gewählt.

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

In der Trepanationsphase ist die Spannweite der medianen Atemfrequenzen in der Kontrollkohorte unter Allgemeinanästhesie größer als in den Gruppen der Fallkohorte unter Analgosedierung. Die medianen Atemfrequenzen in dieser Phase liegen zum Großteil im niedrignormalen Bereich. Bei der Wachoperation mit späterem Wechsel auf Allgemeinanästhesie finden sich bei Spontanatmung mediane Atemfrequenzen unterhalb des Referenzbereichs, ebenso wie bei den maschinell beatmeten Patienten der Kontrollkohorte.

Während der Sprachtestung werden große interindividuelle Unterschiede in der Gruppe der Patienten, die nach dieser Phase intubiert wurden, ersichtlich. 50 % aller medianen Atemfrequenzen liegen im normfrequenten Bereich, während ebenso mediane Atemfrequenzen ober- und unterhalb des Referenzbereichs zu finden sind. Die Spannweite

der medianen Atemfrequenzen bei der reinen Wachoperation ist geringer und bis auf einen Ausreißer liegen alle Werte im Referenzbereich.

In der Phase der Tumorresektion liegt bei der reinen Wachoperation der Großteil der medianen Atemfrequenzen im Referenzbereich. In der Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie liegen mehr als 50 % der medianen Atemfrequenzen unterhalb von 12-min, während sich in der Fallkohorte mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie erneut die größte Spannweite der individuellen medianen Atemfrequenzen findet und über 50 % aller Werte im Referenzbereich liegen.

### 3.2.3 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung des Hämoglobins

Tab. 14: SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent, dargelegt anhand der Operationsphasen. Statistische Auswertung innerhalb der Phasen. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

Gruppe 1 :Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>
	Trepanation	Sprachtestung	Tumorresektion
	Median (%) [25., 75. Perzentile]	Median (%) [25., 75. Perzentile]	Median (%) [25., 75. Perzentile]
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie (Gr1)	99 [98, 100]	99 [97, 99]	100 [99, 100] * <sup>2</sup>
reine Wachoperation (Gr2)	98 [96, 99] * <sup>3</sup>	97 [94, 99]	98 [97, 99] * <sup>1</sup>
Kontrollkohorte (Gr3)	99 [98, 100] * <sup>2</sup>	-	99 [98, 100]

In der Phase der Schädelöffnung besteht bei der Wachoperation mit späterem Wechsel des Anästhesieverfahrens und der Kontrollkohorte eine identische mediane Sauerstoffsättigung bei identischer Interquartilsrange. Hingegen ist die mediane Sauerstoffsättigung bei der reinen Wachoperation geringer als die mediane Sauerstoffsättigung in der Kontrollkohorte und die interindividuellen Unterschiede sind ebenfalls größer. Hier besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Analgosedierung und Allgemeinanästhesie.

In der Phase der Sprachtestung zeigt Abb. 3 die großen interindividuellen Unterschiede in bei der reinen Wachoperation auf. Diese liegen in der Fallkohorte mit Wechsel auf

Allgemeinanästhesie trotz identischem Anästhesiemanagement nicht vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht nicht.

Vergleicht man in der Phase der Tumorresektion die Wachoperation mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie mit der Kontrollkohorte, so fällt eine ähnliche Verteilung der individuellen medianen Sauerstoffsättigungen in dieser Phase bei identischem Anästhesiemanagement auf. Im Vergleich zwischen Analgosedierung und Allgemeinanästhesie fallen jedoch Unterschiede auf. Die mediane Sauerstoffsättigung ist niedriger bei Analgosedierung und die Spannweite der individuellen medianen Sauerstoffsättigungen in dieser Phase ist größer. Im Vergleich der beiden Gruppen der Fallkohorte besteht ein signifikanter Unterschied. Im Vergleich von reiner Wachoperation mit der Kontrollkohorte besteht hingegen kein signifikanter Unterschied.

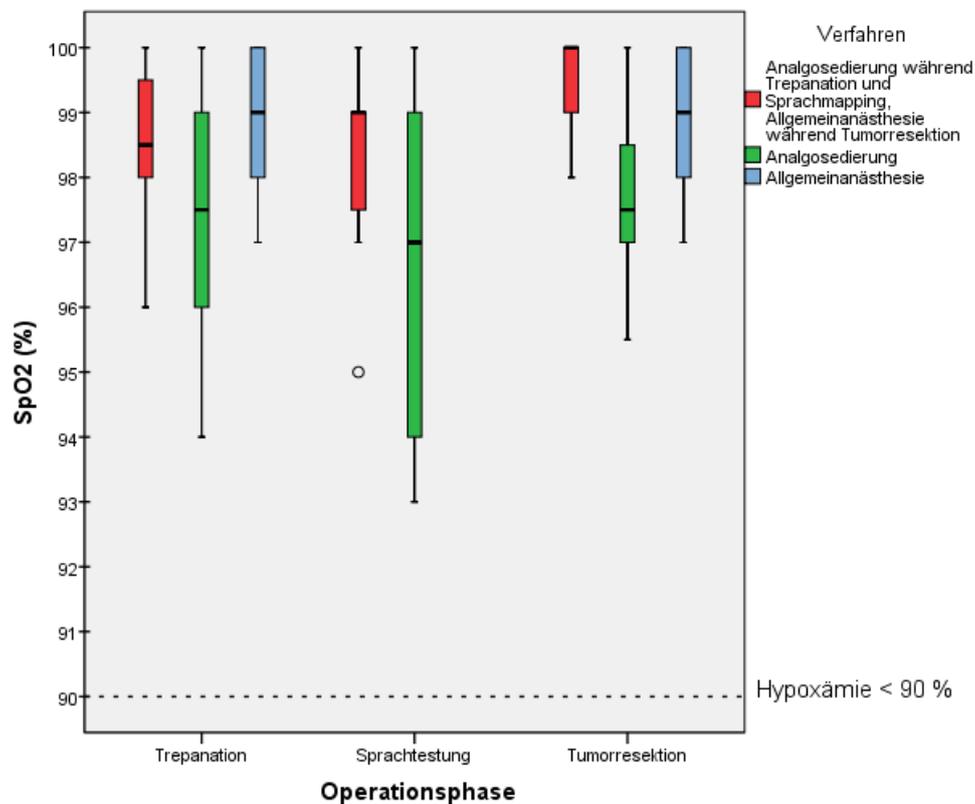


Abb. 3 SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent im Gruppenvergleich definiert durch die Operationsphasen. Als Referenzwert wurde ein Wert von 90% als Grenze zur Hypoxämie gewählt.

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

### 3.3 Ereignisse

#### 3.3.1 Allgemeine Daten

Von 25 Patienten der Fallkohorte entwickelten sechs Patienten ein oder mehrere intraoperative Ereignisse. Von 18 Patienten der Kontrollkohorte entwickelten drei Patienten ein intraoperatives Ereignis. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollkohorte besteht nicht.

In der Fallkohorte traten insgesamt 15 Ereignisse auf, in der Kontrollkohorte insgesamt drei. Bezüglich der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Fallkohorte und Kontrollkohorte.

Tab. 15: Art und Anzahl der intraoperativ aufgetretenen Ereignisse

Krampfanfall	7
Blutung	1
Apnoe	1
OP-Abbruch	1
Hirnschwellung	8

Die häufigste Komplikation im hier untersuchten Kollektiv ist demnach die Hirnschwellung, gefolgt vom Krampfanfall. Als Indikator für eine aufgetretene Hirnschwellung wurde die im Narkoseprotokoll vermerkte intraoperative Gabe von Mannit gewertet. Dabei wurden Mannitgaben während der ersten Dreiviertelstunde nicht als Indikator für eine Hirnschwellung gewertet, da sie im Rahmen des Operationsbeginns und der Schädelöffnung als Routinegaben anzusehen sind und unabhängig vom individuellen Hirnschwellungsgrad verabreicht werden.

Bei einer Patientin trat eine kurzzeitige Apnoe mit einer Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von 75 % ein.

Bei einem Patienten trat nach Eröffnung der Dura mater eine subdurale Blutung auf.

Von 15 dokumentierten Ereignissen entfallen 11 (73 %) auf die Wachoperation mit Wechsel des Anästhesiemanagements und vier Ereignisse (27 %) auf die reine Wachoperation.

Tab. 16: Art und Anzahl aufgetretener Ereignisse bezogen auf die Operationsphase

Phase 1: Hautschnitt bis Kortexdarstellung

Phase 2: Sprachtestung

Phase 3: Tumorresektion

	Trepanation (Ph1)	Sprachtestung (Ph2)	Tumorresektion (Ph3)
Krampfanfall	1	6	-
Blutung	1	-	-
Apnoe	1	-	-
OP-Abbruch	-	1	-
Hirnschwellung	3	-	5

Die dokumentierten Hirnschwellungen traten in der Trepanations- und Tumorresektionsphase auf, während Krampfanfälle hauptsächlich während der Sprachtestung auftraten.

Tab. 17: Art und Anzahl aufgetretener Ereignisse bezogen auf das Anästhesiemanagement

Gruppe 1: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Allgemeinanästhesie

Gruppe 2: Fallkohorte mit Anästhesiemanagement Analgosedierung-Wach-Analgosedierung

Gruppe 3: Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie

	Analgosedierung- Allgemeinanästhesie (Gruppe 1)	Analgosedierung (Gruppe 2)	Allgemeinanästhesie (Gruppe 3)
Krampfanfall	5	2	-
Blutung	-	1	-
Apnoe	1	-	-
OP-Abbruch	-	1	-
Hirnschwellung	5	-	3

Krampfanfälle traten hauptsächlich in der Gruppe der Patienten auf, die zur Tumorresektion intubiert wurden. Eine Wachoperation ist aufgrund einer intraoperativ aufgetretenen motorischen Aphasie abgebrochen werden. Intraoperative Hirnschwellungen traten nur bei der Wachoperation mit Wechsel des Anästhesiemanagements und in der Kontrollkohorte auf. Bei der reinen Wachoperation trat keine Hirnschwellung auf.

Die folgenden Untersuchungen haben im Sinne der Fragestellungen nur die Fallkohorte zum Gegenstand.

### 3.3.2 arterieller Hypertonus und Ereignis (nur Fallkohorte)

Als möglicher Risikofaktor beziehungsweise als fragliche Einflussgröße für das Auftreten eines Ereignisses listet die folgende Vierfeldertafel Patienten mit und ohne vorbekanntem arteriellen Hypertonus auf.

Tab. 18 Kreuztabelle für vorbekanntem Hypertonus und intraoperatives Ereignis innerhalb der Fallkohorte

		Ereignis	
		Ja	Nein
Hypertonus	Ja	3	5
	Nein	3	14

37,5 % aller Patienten mit vorbekanntem Hypertonus entwickelten intraoperativ ein Ereignis. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbekanntem arteriellem Hypertonus und intraoperativem Ereignis.

### 3.3.3. BMI und Ereignis (nur Fallkohorte)

Als weitere fragliche Einflussgröße für das Auftreten einer Komplikation listet die folgende Tabelle BMI und Ereignis auf.

Tab. 19 Kreuztabelle für den BMI nach WHO-Einteilung und Anzahl der Patienten in der Fallkohorte mit/ohne Ereignis

		Ereignis		Gesamt
		nein	ja	
BMI (kg-m <sup>2</sup> )	<18.5	1	0	1
	18.5-25	8	4	12
	25-30	6	1	7
	>30	4	1	5
Gesamt		19	6	25

Die meisten Ereignisse traten bei den normalgewichtigen Patienten auf, die gleichzeitig auch die größte Fraktion der Fallkohorte darstellen. Im Kollektiv der übergewichtigen und adipösen Patienten findet sich jeweils nur ein Ereignis. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Normalgewicht ja/nein und Ereignis ja/nein.

### 3.3.4 Vitalparameter und Ereignisse

Um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wurde aus mathematischen Gründen jeweils nur in Betracht gezogen, ob ein Ereignis eintrat oder nicht. Dem Ereignischarakter im Sinne einer Unterteilung in Krampfanfall, Blutung, Apnoe, Hirnschwellung und OP-Abbruch konnte nicht nachgekommen werden, da diese Gruppen, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, zu klein und nicht aussagekräftig gewesen wären.

#### Systolischer Blutdruck:

Tabelle 20 und Abbildung 4 zeigen die medianen systolischen Blutdrücke der Patienten mit und ohne intraoperativem Ereignis bezogen auf die drei Operationsphasen Trepanation, Sprachtestung und Tumorresektion.

Patienten, bei denen ein oder mehrere intraoperative Ereignisse auftraten, haben in jeder Phase der Wachoperation einen höheren medianen systolischen Blutdruck als Patienten, bei denen während der Operation kein Ereignis auftrat. Es kann jedoch bei kleiner Fallzahl für keine Operationsphase ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden.

Tab. 20: BDsyst: systolischer Blutdruck in mmHg bei Patienten der Fallkohorte mit/ohne Ereignis. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

		BDsyst	BDsyst	BDsyst
		Trepanation	Sprachtestung	Tumorresektion
		Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]	Median (mmHg) [25., 75. Perzentile]
intraoperative Ereignisse	nein	136 [125, 160]	143 [130, 165]	120 [110, 135]
	ja	150 [150, 160]	165 [155, 170]	125 [115, 170]

Die interindividuellen Unterschiede bei Betrachtung der Wertespannweite bei Patienten mit intraoperativ aufgetretenen Ereignissen sind in der Trepanations- und der Sprachtestungsphase geringer als bei Patienten ohne aufgetretenes Ereignis. In der Phase der Tumorresektion ist dieser Sachverhalt umgekehrt.

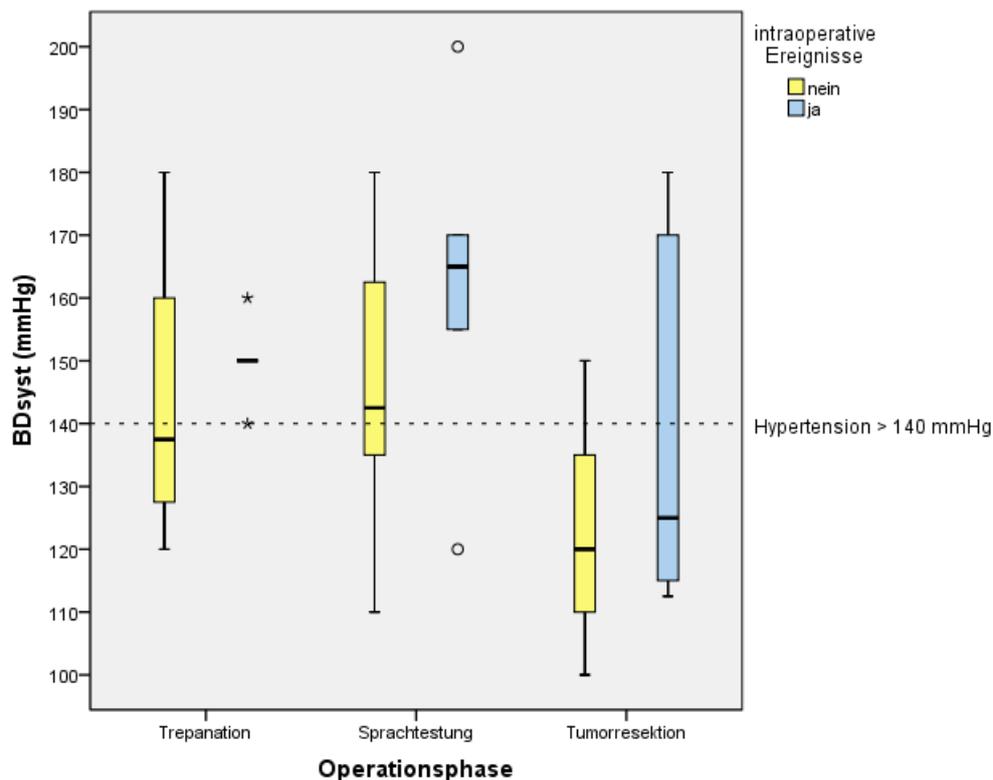


Abb. 4 systolische Blutdruckwerte bei Patienten der Fallkohorte mit/ohne Ereignis.

Atemfrequenz:

Tabelle 21 und Abbildung 5 zeigen die medianen Atemfrequenzen bei Patienten mit ein oder mehreren intraoperativ aufgetretenen Ereignissen im Vergleich zu Patienten ohne intraoperativ aufgetretenes Ereignis.

Die mediane Atemfrequenz bei Patienten mit intraoperativ aufgetretenem Ereignis liegt in jeder der drei Operationsphasen über der medianen Atemfrequenz der Patienten, bei denen intraoperativ kein Ereignis auftrat. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Kollektive besteht in keiner der Operationsphasen.

Tab. 21: AF: Atemfrequenz in f/min bei Patienten der Fallkohorte mit/ohne intraoperativen Ereignissen, dargelegt anhand der Operationsphasen. Statistische Auswertung innerhalb der Phasen. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

		AF Trepantation	AF Sprachtestung	AF Tumorresektion
		Median (f/min) [25., 75. Perzentile]	Median (f/min) [25., 75. Perzentile]	Median (f/min) [25., 75. Perzentile]
intraoperative Ereignisse	nein	12 [10, 16]	14 [12, 17]	14 [11, 16]
	ja	11 [10, 13]	13 [10, 14]	11 [10, 13]

Die Spannweite der phasenbezogenen medianen Atemfrequenzen ist bei Patienten mit intraoperativ aufgetretenen Ereignissen in jeder Operationsphase geringer als bei Patienten ohne aufgetretenes Ereignis, somit sind die interindividuellen Unterschiede der phasenbezogenen medianen Atemfrequenzen bei Patienten mit aufgetretenen Ereignissen geringer. In jeder Operationsphase liegt ein Großteil der medianen Atemfrequenzen bei Patienten mit aufgetretenen Ereignissen unterhalb des Referenzbereichs.

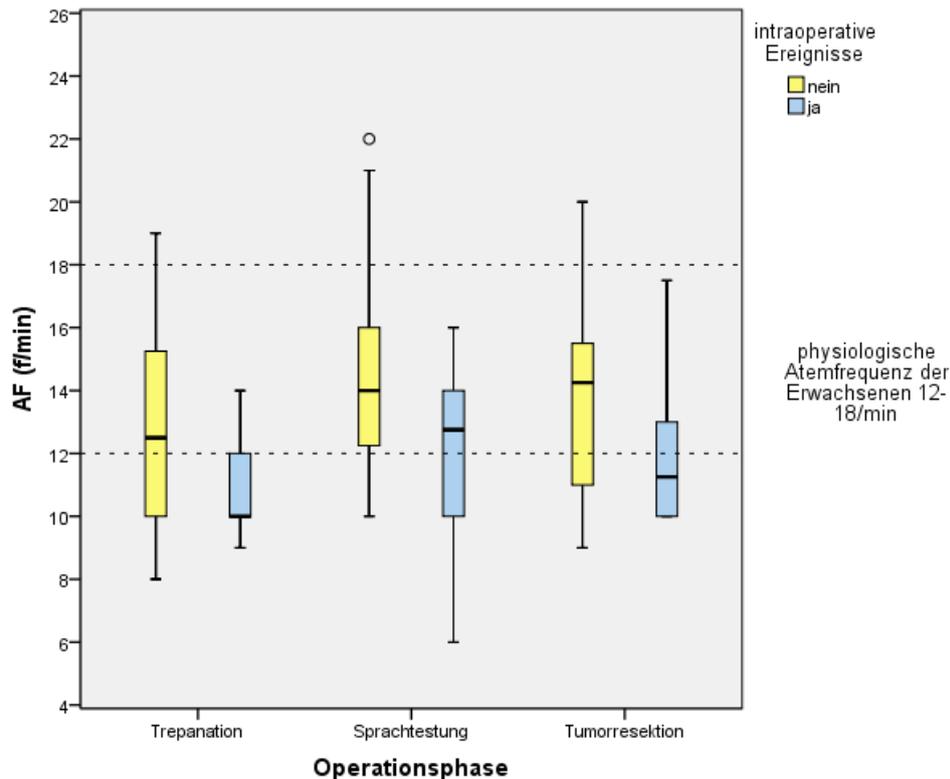


Abb. 5: AF: Atemfrequenz in f/min bei Patienten der Fallkohorte mit-ohne intraoperative Ereignisse, dargelegt anhand der Operationsphasen. Referenzbereich 12/min – 18/min.

Sauerstoffsättigung des Hämoglobins:

In der Trepanations- und Resektionsphase ist die mediane, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bei Patienten mit intraoperativ aufgetretenem Ereignis ebenso hoch wie bei Patienten ohne intraoperativ aufgetretenes Ereignis. In der Sprachtestungsphase ist die mediane Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Ereignis geringer als bei Patienten ohne Ereignis. Es besteht in keiner der drei Operationsphasen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Tab. 22: SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent bei Patienten der Fallkohorte mit/ohne intraoperative Ereignisse, dargelegt anhand der Operationsphasen. Statistische Auswertung innerhalb der Phasen. Bei mit einem \* markierten Werten besteht ein signifikanter Unterschied zu der im Exponenten angegebenen Gruppe.

	SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>
	Trepanation	Sprachtestung	Tumorresektion
	Median (%) [25., 75. Perzentile]	Median (%) [25., 75. Perzentile]	Median (%) [25., 75. Perzentile]
intraoperative Ereignisse	nein 99 [97, 100]	98 [97, 99]	99 [98, 100]
	ja 97 [95, 98]	97 [94, 99]	99 [97, 100]

In allen Operationsphasen zeigt sich eine ähnliche Verteilung der medianen Sauerstoffsättigungen sowohl bei Patienten mit Ereignis wie auch bei Patienten ohne Ereignis. In keiner Phase findet sich eine mediane Sauerstoffsättigung unter 90 %.

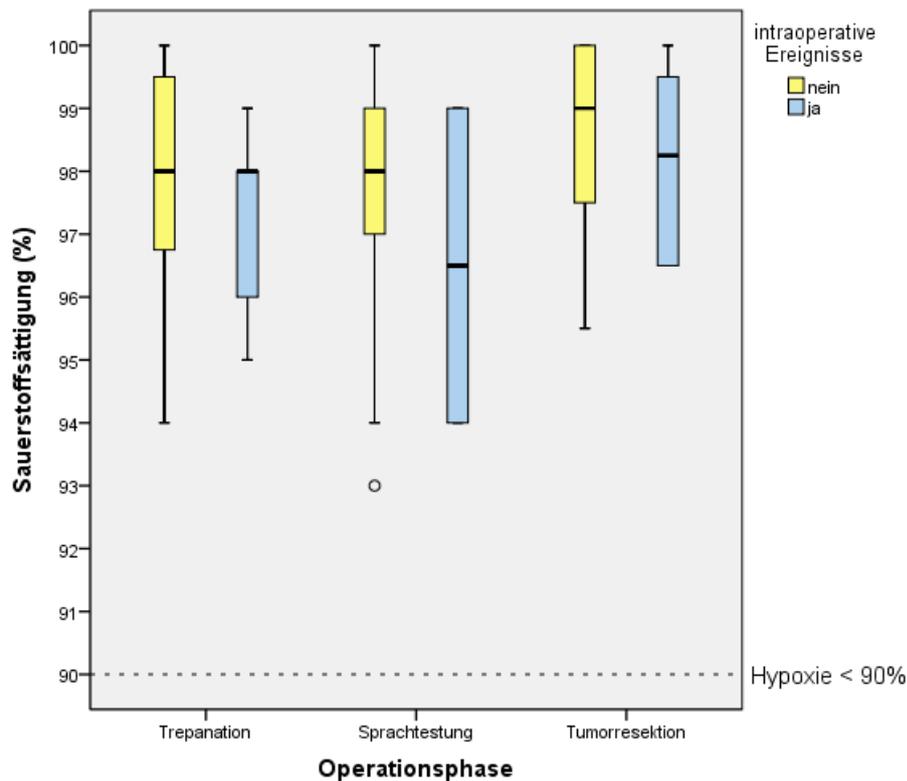


Abb. 6: SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in % bei Patienten der Fallkohorte mit/ohne intraoperative Ereignisse, dargelegt anhand der Operationsphasen

Vitalparameter zum Zeitpunkt eines Ereignisses:

Die folgende Tabelle zeigt die Vitalparameter zum Zeitpunkt des jeweiligen Ereignisses und dem unmittelbar zuvor liegenden Dokumentationszeitpunkt.

Tab. 23: Vitalparameter vor und zum Zeitpunkt des Ereignisses bei Patienten der Fallkohorte

BDsyst: systolischer Blutdruck in mmHg

AF: Atemfrequenz in f/min

SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent

	BDsyst (mmHg)	BDsyst (mmHg)	AF (f/min)	AF (f/min)	SpO <sub>2</sub> (%)	SpO <sub>2</sub> (%)
	5 min vor	während	15 min vor	während	15 min vor	während
OP-Abbruch	190	190	10	fehlend	95	fehlend
Apnoe	150	140	10	fehlend	98	75
Blutung	150	175	10	9	96	92
Hirnschwellung	138	140	13	8	95	99
Krampfanfall	168	176	11	17	97	97

Zum Zeitpunkt des OP-Abbruchs und fünf Minuten zuvor bestand ein Blutdruck von 190 mmHg. Während der bei einer Patientin aufgetretenen Apnoe-Phase fiel die Sauerstoffsättigung auf 75 %, 15 Minuten zuvor lag der Wert bei 98 %. Der Blutdruck fiel um 10 mmHg gegenüber dem fünf Minuten zuvor gemessenen Wert. Vor Eintritt der bei einem Patienten aufgetretenen subduralen Blutung wurde ein Blutdruck von 150 mmHg gemessen, zum Zeitpunkt der Blutung wurden 175 mmHg gemessen. Gleichermaßen erfolgte ein Abfall der Sauerstoffsättigung von 96 % auf 92 %. Bei insgesamt fünf aufgetretenen Ereignissen von Hirnschwellung lag der während des Ereignisses dokumentierte Blutdruck durchschnittlich 2 mmHg über dem fünf Minuten zuvor dokumentierten Wert, während die Atemfrequenz sich durchschnittlich deutlich verringerte. Vergleichbar verhält es sich mit dem mittleren Blutdruck während der sieben aufgetretenen Krampfanfälle. Gegenüber dem fünf Minuten vor dem Ereignis gemessenen Wert stieg der Blutdruck um durchschnittlich 8 mmHg, ebenso stieg die Atemfrequenz im Durchschnitt deutlich an. Insgesamt ist der durchschnittliche Blutdruck vor und während der Krampfanfälle um mehr als 30 mmHg höher als vor und während der Hirnschwellungen.

### **3.4 Regression**

Mit Hilfe linearer gemischter Modelle wurde im Rahmen einer Regression versucht, Einflussfaktoren auf den systolischen Blutdruck im Operationsverlauf, auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung und auf einen Abfall der Atemfrequenz zu identifizieren.

Für den systolischen Blutdruck werden große individuelle Schwankungen in Bezug auf den zeitlichen Verlauf der Operation ersichtlich. Geschlecht, BMI und vorbestehender Hypertonus hatten keinen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck in der Trepanationsphase. In den Gruppen der Fallkohorte hatten ältere Patienten einen etwas höheren Blutdruck als jüngere Patienten. Der Alterseinfluss ist aber nicht signifikant. In der Gruppe mit Wechsel des Anästhesieverfahrens sind die Blutdruckwerte signifikant niedriger als in der Gruppe mit reiner Analgosedierung. Propofol hat in der Trepanations- und Tumorsektionsphase keinen signifikanten Zusammenhang zum Blutdruck. Höhere Remifentanildosen stehen im Zusammenhang mit höheren Blutdruckwerten.

Die relativ großen zufälligen Effekte machen deutlich, dass die individuellen Unterschiede in Bezug auf den Blutdruck im zeitlichen Verlauf und zwischen Blutdruck und verschiedenen

Einflussgrößen individuell sehr verschieden sind. Insbesondere die mittleren bzw. Anfangsblutdruckwerte (Interzept) sind individuell sehr verschieden, außerdem die Veränderungen im zeitlichen Verlauf, aber auch der Zusammenhang zwischen Propofol und den Blutdruckwerten schwankt stark zwischen den Individuen.

In der Sprachtestungsphase hatte neben Geschlecht, BMI und vorbekanntem arteriellen Hypertonus auch das Alter keinen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Zwischen den beiden Gruppen der Fallkohorten lässt sich für die Phase der Sprachtestung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe der Blutdruckwerte feststellen. Bezüglich des Einflusses der Narkosemittel verhält es sich in dieser Phase wie folgt: eine höhere Dosis Remifentanil steht hier in keinem signifikanten Zusammenhang mit einem Blutdruckanstieg, hingegen steht eine verringerte Propofoldosis in signifikantem Zusammenhang mit höheren Blutdruckwerten.

In der Phase der Tumorresektion hatten wiederholt Geschlecht, Alter, BMI und vorbekannter arterieller Hypertonus keinen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Im Gruppenvergleich lässt sich zwischen der Gruppe mit Wechsel des Anästhesieverfahrens und der Kontrollkohorte kein signifikanter Unterschied feststellen, hingegen sind die Blutdruckwerte bei reiner Analgosedierung signifikant höher als in der Kontrollkohorte mit Allgemeinanästhesie. In der Tumorresektionsphase zeigt sich im Gegensatz zur Trepanationsphase folgender signifikanter Zusammenhang zwischen Remifentanildosis und Blutdruckwerten: geringere Remifentanildosen gehen mit höheren Blutdruckwerten einher, wohingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Propofoldosis und Blutdruckhöhe festzustellen ist.

Ebenso wie beim systolischen Blutdruck finden sich bei der Atemfrequenz große interindividuelle Unterschiede im Verlauf über die Zeit. Sowohl in der Trepanations- als auch in der Sprachtestungsphase hatte keine der getesteten Größen einen signifikanten Einfluss auf die Atemfrequenz. In der Phase der Tumorresektion stehen bei allen Gruppen eine höhere Propofoldosis und eine höhere Remifentanildosis mit einem stärkeren Abfall der Atemfrequenz in Zusammenhang.

Die Sauerstoffsättigung unterliegt ebenfalls großen inter- und intraindividuellen Schwankungen im Verlauf der Operation. Geschlecht, BMI und vorbekannter Hypertonus hatten keinen signifikanten Einfluss auf einen Sättigungsabfall. In der Trepanationsphase sind ältere Patienten von einem höheren Sättigungsabfall betroffen. Die Narkosemittel hatten

keinen signifikanten Einfluss auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung. In der Sprachtestungsphase hatte keiner der untersuchten Parameter einen signifikanten Einfluss auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. In allen Gruppen ging eine geringere Propofoldosis mit einem größeren Abfall der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins einher.

Abb. 7: systolische Blutdruckwerte im zeitlichen Verlauf in jeder Operationsphase. Phase 1: Trepanation, Phase 2: Sprachtestung, Phase 3: Tumorresektion.

Systolischer Blutdruck (mmHg) im zeitlichen Verlauf in der Trepanationsphase in der Fallkohorte (n:25)

Systolischer Blutdruck (mmHg) im zeitlichen Verlauf während der Sprachtestung in der Fallkohorte (n:25)

Systolischer Blutdruck (mmHg) im zeitlichen Verlauf in der Tumorresektionsphase für Fall- und Kontrollkohorte (n:43)

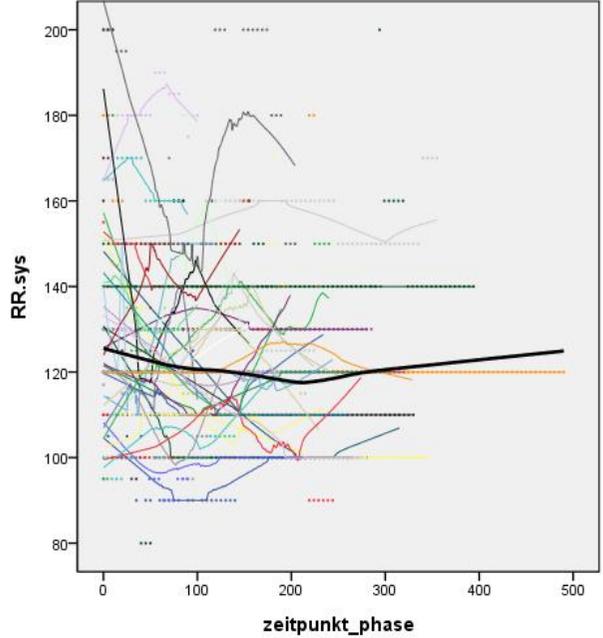
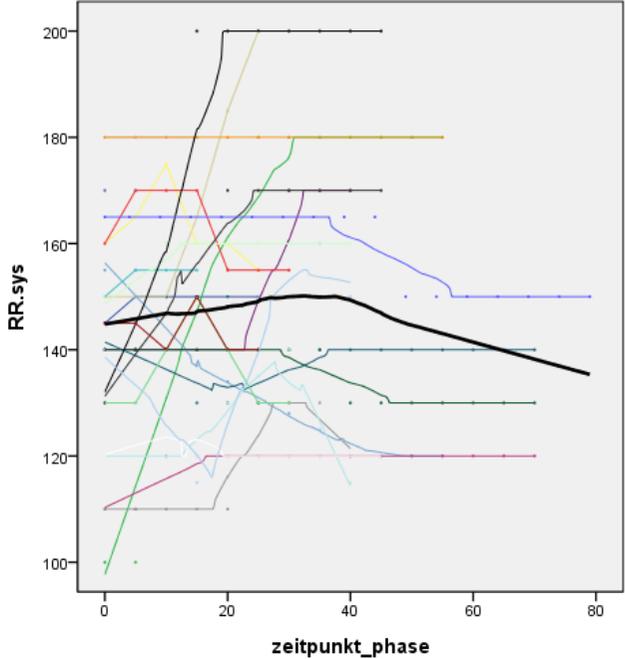
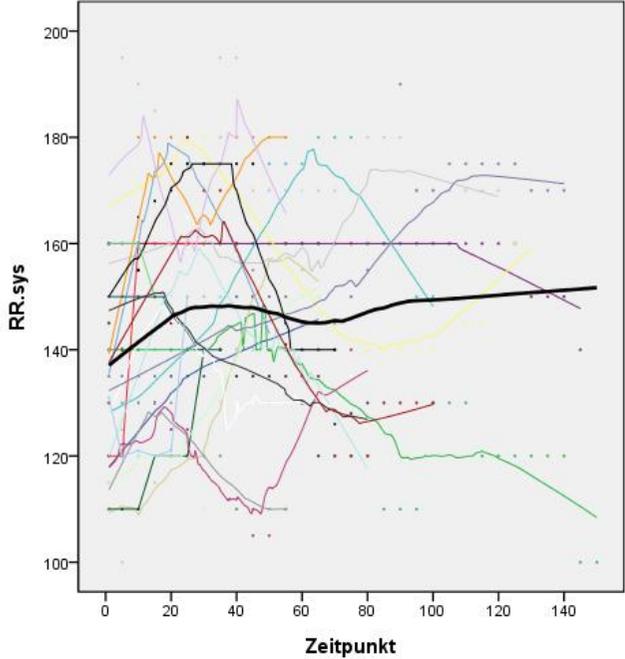


Abb. 8: Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent im zeitlichen Verlauf in jeder Operationsphase. Phase 1: Trepanation, Phase 2: Sprachtestung, Phase 3: Tumorresektion.

Sauerstoffsättigung (%) im zeitlichen Verlauf in der Trepanationsphase in der Fallkohorte (n:25)

Sauerstoffsättigung (%) im zeitlichen Verlauf während der Sprachtestung in der Fallkohorte (n:25)

Sauerstoffsättigung (%) im zeitlichen Verlauf in der Tumorresektionsphase für Fall- und Kontrollkohorte (n:43)

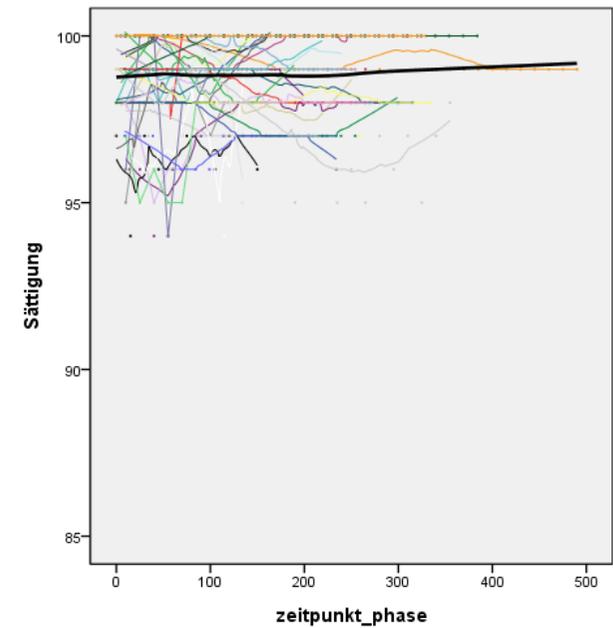
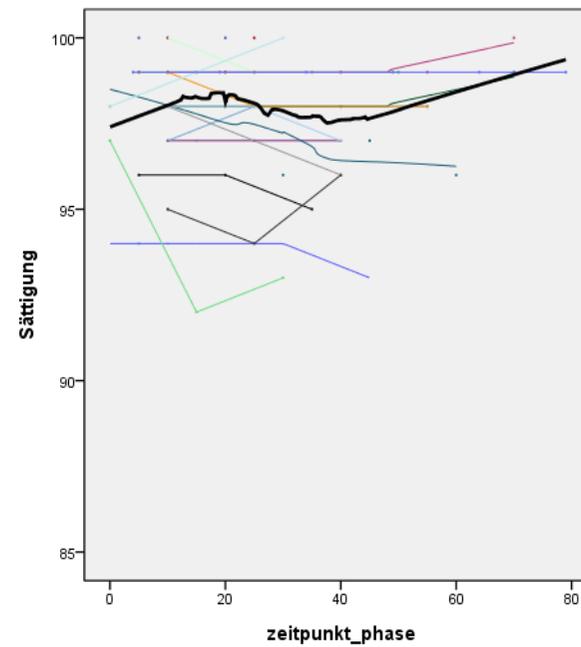
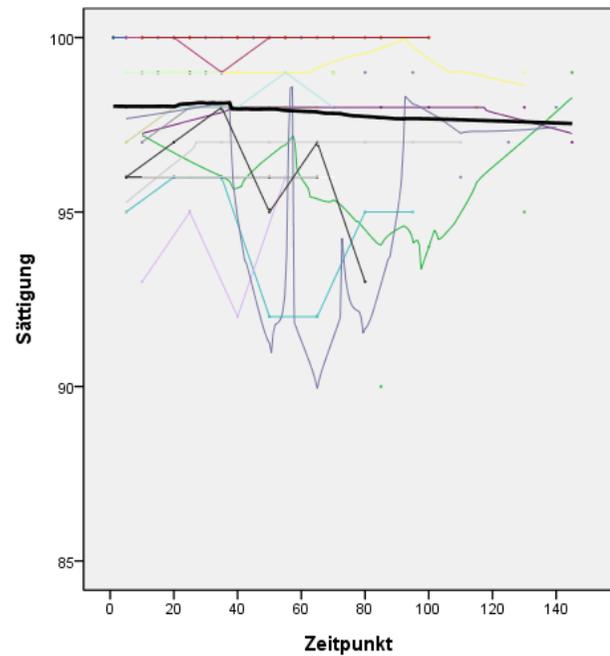
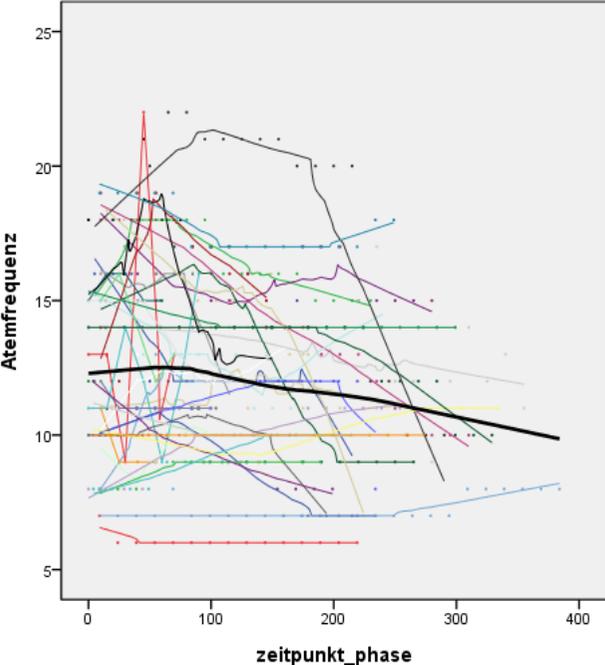
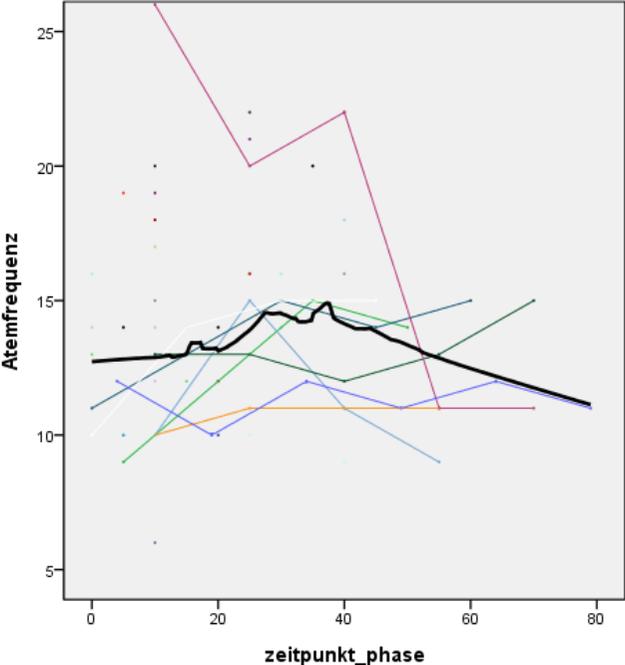
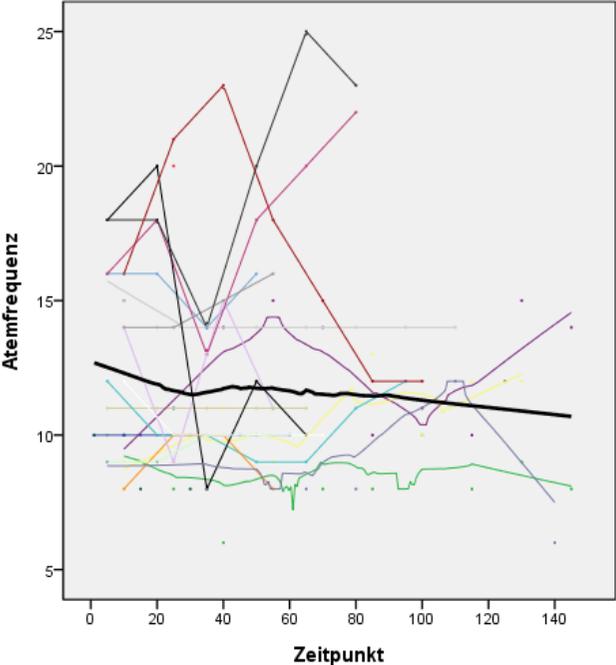


Abb. 9: Atemfrequenz in f/min im zeitlichen Verlauf in jeder Operationsphase. Phase 1: Trepanation, Phase 2: Sprachtestung, Phase 3: Tumorresektion.

Atemfrequenz (f/min) im zeitlichen Verlauf in der Trepanationsphase in der Fallkohorte (n:25)

Atemfrequenz (f/min) im zeitlichen Verlauf während der Sprachtestung in der Fallkohorte (n:25)

Atemfrequenz (f/min) im zeitlichen Verlauf in der Tumorresektionsphase für Fall- und Kontrollkohorte (n:43)



Tab. 24: Lineare gemischte Modelle für den systolischen Blutdruck

Getestete Einflussgrößen	Trepanationsphase (Falkkohorte)		Sprachtestungsphase (Falkkohorte)		Tumorresektionsphase (beide)	
	beta	p	beta	p	beta	p
<b>Feste Effekte</b>						
Interzept	160.99	<0.001	128.09	<0.001	120.19	<0.001
Alter	0.32	0.098	--		--	
Gr. 1 (Ref.: Gr.2- Gr. 3 für Ph.3)	-11.02	0.046	--		-3.34	0.545
Gruppe 2 (Referenz: Gruppe3)	Nicht rel.		Nicht relevant		13.26	0.047
Zeit	-0.21	0.084	-0.52	0.169	-0.002	0.910
Zeit quadriert	-0.002	<0.001	-0.004	0.025	0.00008	0.03
Propofol	0.06	0.769	-0.34	0.010	-0.07	0.558
Remifentanil	51.54	0.011	27.96	0.214	-14.28	<0.001
<b>Zufällige Effekte</b>						
Interzept	1333.09	0.013	4623.92	0.003	185.48	<0.001
Zeit	0.13	0.008	0.46	0.004	0.008	<0.001
Propofol	0.42	0.030	--		0.34	0.001

Tab. 25: Lineare gemischte Modelle für den Atemfrequenzabfall

Getestete Einflussgrößen	Trepanationsphase (Fallkohorte)		Sprachtestungsphase (Fallkohorte)		Tumorresektionsphase (Fall- und Kontrollkohorte)	
	beta	p	beta	p	beta	p
<b>Feste Effekte</b>						
Interzept	-12.45	<0.001	-13.99	<0.001	-12.06	<0.001
Propofol	--		--		0.02	0.013
Remifentanil	--		--		1.89	0.017
<b>Zufällige Effekte</b>						
Interzept	9.18	0.001	9.60	0.005	6.71	<0.001
Residuenvarianz	5.32	<0.001	7.45	<0.001	3.28	<0.001

Tab. 26: Lineare gemischte Modelle für den Sättigungsabfall (logarithmiert)

Getestete Einflussgrößen	Trepanationsphase (Fallkohorte)		Sprachtestung (Fallkohorte)		Tumorresektion (Fall- und Kontrollkohorte)	
	beta	p	beta	p	beta	p
<b>Feste Effekte</b>						
Interzept	0.50	<0.001	0.47	<0.001	0.33	<0.001
Alter	0.01	0.0003	--		--	
Gruppe 1 (Ref.: Gruppe2- Gruppe 3 für Phase3)	-0.21	0.022	--		-0.15	0.035
Gruppe 2 (Referenz: Gruppe3)	Nicht relevant		Nicht relevant		0.11	0.15
Propofol	--		--		-0.001	0.043
<b>Zufällige Effekte</b>						
Interzept	0.04	0.002	0.058	<0.001	0.033	<0.001
Residuenvarianz	0.02	<0.001	0.01	<0.0001	0.02	<0.001

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methodik**

In der vorliegenden Arbeit wurden mit der Wachoperation in Analgosedierung und der Allgemeinanästhesie zwei Verfahren des anästhesiologischen Managements bei der mikrochirurgischen Exstirpation von Hirntumoren verglichen. Bei beiden Verfahren wurden die gleichen Anästhetika eingesetzt, die Wirkstoffe nur in unterschiedlicher Dosierung. Es sollte geprüft werden, ob das Verhalten von Blutdruck und Gasaustausch während der operativen Prozedur zwischen den Verfahren unterschiedlich ist und mit einer unterschiedlichen Inzidenz von unerwünschten intraoperativen Ereignissen korreliert. Als Studiendesign wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie gewählt.

Zu diesem Zweck wurden über Suchläufe in der klinikinternen Datenbank Patienten identifiziert, die sich in den Jahren 1997 bis 2009 einer Wachoperation aufgrund eines links frontotemporal gelegenen Hirntumors unterzogen hatten. Der Grad der subjektiven Selektion durch den Untersucher war dabei durch das einzige Einschlusskriterium der stattgehabten Wachoperation und die Patientenzahl limitiert. Es fanden sich 25 Fälle, von denen alle in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Die Auswahl der Kontrollkohorte erfolgte ebenfalls durch Suchläufe in der klinikinternen Datenbank und nach festen Kriterien. Es sollten Patienten zum Vergleich herangezogen werden, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen, wobei die begründende Tumorerkrankung bezüglich der Lokalisation spiegelbildlich liegen sollte, also rechts frontotemporal.

Um Strukturgleichheit in die Kollektive zu bringen, wurden die Patienten paarweise gematcht. Faktoren für die Selektion der Kontrollkohortenpatienten waren hierbei Geschlecht, Alter, BMI, Tumordignität, Begleiterkrankungen und Punkte in der ASA PS-Klassifikation.

Es konnten 18 mit rechts frontotemporal gelegenen Tumoren und nach zuvor genannten Kriterien Strukturgleichheit gewährleistende Patienten ermittelt werden. Die Auswertung erfolgte nicht als Paarvergleich, sondern als Vergleich unverbundener Gruppen, so dass die geringere Anzahl von Patienten in der Kontrollkohorte aus statistischer Sicht zu vernachlässigen ist. Da die Auswahl der Kontrollkohorte nicht randomisiert erfolgte, sind Confounder durch den Untersucher nicht ausgeschlossen. Die Patientenrekrutierung für Gruppenvergleiche und individuelle Untersuchungen über Suchläufe in Klinikdatenbanken stellt auch in der Literatur eine übliche Methodik dar [22, 23]. Die Datenakquirierung erfolgte

retrospektiv aus den Unterlagen der Krankenakten. Die Sichtung von Patientenakten ist eine gängige Methode zur retrospektiven Datenerfassung und Datenanalyse [19, 30].

Hinsichtlich der Datenerfassung ist zu erwähnen, dass abgesehen von den grundlegenden biometrischen und klinischen Daten zur Charakterisierung der Patienten (Alter, Diagnose, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht) sämtliche anästhesiologische Daten aus den Narkoseprotokollen manuell ausgelesen wurden. Die Struktur und das Layout der Narkoseprotokolle hat sich in den Jahren 1997 bis 2009 mehrfach verändert und erst seit 2005 besteht an der Charité Berlin ein einheitliches Erfassungssystem für Narkoseprotokolle, welches EDV-basiert ist. Ältere Protokolle finden sich in den archivierten Krankenakten. In vier Fällen waren die Narkoseprotokolle in den Akten unleserlich, so dass hier keine Fehlerfreiheit bei der Datenauslesung garantiert werden konnte. Drei Krankenakten von Patienten konnten nicht mehr angefordert werden, sondern existieren nur noch auf Mikrofilmen, so dass eine Auslesung der digitalisierten Narkoseprotokolle am Computer erfolgte. Auch hier konnten Fehllesungen nicht sicher ausgeschlossen werden. Alle Daten wurden nach der manuellen Übertragung in Microsoft Excel separat geprüft, um Übertragungsfehler zu minimieren.

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch den Umstand limitiert, dass das intraoperative Monitoring der Vitalparameter kontinuierlich erfolgt, die schriftliche Protokollierung durch den Narkosearzt jedoch nicht. Blutdruckwerte werden im Abstand von fünf Minuten protokolliert, Werte für Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung viertelstündlich dokumentiert. Gegenstand dieser Arbeit sind sämtliche protokollierten Werte der Vitalparameter, welche letztlich nur einen lückenhaften Überblick beziehungsweise Einblick in das perioperative Geschehen geben und nicht den exakten Verlauf widerspiegeln. Ebenso ist die Erfassung von Ereignissen limitiert durch die Dokumentation während der Operation. Potentiell nicht im Protokoll dokumentierte Ereignisse konnten mit der Methodik dieser Studie nicht erfasst werden.

Einschluss- und Ausschlusskriterien für Operationen mit intraoperativer Sprachtestung am wachen Patienten müssen sorgfältig definiert werden und können sich von Klinik zu Klinik unterscheiden. Durch Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien soll die periprozedurale Morbidität reduziert werden, indem Patienten mit vermutlichen Risikofaktoren von einer Wachoperation ausgeschlossen werden beziehungsweise dieser nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-/Risikoprofils zugeführt werden. Eine positivere Selektion zugunsten der Wachoperation kann mit den zugrundeliegenden Ergebnissen nicht nachvollzogen werden. Patienten der Fallkohorte sind durchschnittlich vier Jahre älter als Patienten der

Kontrollkohorte und bezüglich der physischen Voraussetzungen wurde ein nahezu identischer Durchschnitts-BMI in beiden Kollektiven ermittelt. Darüber hinaus findet sich in beiden Kollektiven eine vergleichbare Verteilung der ASA-Klasse, mit 24 % gegenüber 11 % finden sich mehr Patienten in ASA-Klasse III in der Fallkohorte.

Retrospektive Fall-Kontroll-Studien profitieren von bereits vorhandenen Daten, gestatten jedoch aufgrund ihres nicht-interventionellen Charakters keine Beweisführung zur Untersuchung eines Kausalzusammenhangs, sondern dienen lediglich zur Stärkung vorhandener Hypothesen und zur Hypothesenneubildung.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Operationsdauer und Resektionsausmaß**

Beim Blick auf die dokumentierte Operationsdauer fällt auf, dass in dieser retrospektiven Analyse die reine Wachoperation in ausschließlicher Analgosedierung die kürzeste Dauer hat, gefolgt von der Operation in Allgemeinanästhesie. Erfolgt nach der Sprachtestung ein Wechsel auf Allgemeinanästhesie zur Tumorsektion, verlängert sich die Operationsdauer um durchschnittlich 166 Minuten. Dies liegt zum einen am Zeitaufwand für den Wechsel des Anästhesiemanagements, ist aber vor allem auch auf Tumorentität, Tumolvolumen und individuelles operatives Risiko des Patienten zurückzuführen. Mit Operationslänge ist hier die Dauer der chirurgischen Prozeduren gemeint, also der Zeitabstand von Hautschnitt bis Hautnaht. Die gesamte Aufenthaltsdauer im Operationssaal mit Narkoseeinleitung durch die Anästhesie, Lagerung des Patienten, Abdeckung und Desinfektion des Operationsgebietes ist wesentlich länger und bedeutet auch eine längere Zeit unter Einfluss von Narkosemitteln. Die längste Wachoperation in der Fallkohorte liegt mit einer Dauer von 610 Minuten innerhalb der in der Literatur beschriebenen Spannweite von 390 bis 850 Minuten [19]. Gupta errechnete bei seinem Vergleich zwischen Wachoperation und Allgemeinanästhesie eine Prozedurendauer von durchschnittlich 196 Minuten für die reine Wachoperation gegenüber 182 Minuten für die Operation in Allgemeinanästhesie [60]. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit mit einer Prozedurendauer von durchschnittlich 245 Minuten (Bereich: 80 bis 500 Minuten) für die Operation in Analgosedierung mit Sprachtestung und 254 Minuten (Bereich: 145 bis 395 Minuten) für die Operation in Allgemeinanästhesie liegen auf einem

vergleichbaren Niveau. Festzuhalten bleibt, dass die Angaben in der Literatur bezüglich der Operationsdauer spärlich sind und mitunter stark variieren. Für Vergleiche muss beachtet werden, ob die gesamte Aufenthaltsdauer im Operationssaal oder die reine Dauer der chirurgischen Prozeduren gemeint ist. Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Operationen liegen bezüglich der durchschnittlichen Prozeduredauer im Bereich der in der Literatur beschriebenen Zeitangaben, teilweise finden sich innerhalb der Fallkohorte im Vergleich mit den zitierten Arbeiten kürzere Operationen (Bereich: 80 bis 500 Minuten für die reine Wachoperation in Analgosedierung).

Die vorbeschriebene gute Verträglichkeit und die teilweise kurze Operationsdauer bei niedrigem Verbrauch an Narkosemitteln mit reduzierter Hospitalisierungszeit erklärt, warum intrakranielle Eingriffe in Analgosedierung mit der Möglichkeit einer Funktionstestung am wachen Patienten an einigen Institutionen als Routineverfahren bei supratentoriell gelegenen Hirntumoren eingesetzt werden [20, 57]. Seit 2008 finden sich in der Literatur auch Arbeiten, die sowohl von Tumorbiopsien als auch von Kraniotomien in Analgosedierung auf ambulanter Basis berichten. Eine Tatsache, die der guten Verträglichkeit und geringen Ressourcenbeanspruchung dieser Operationsmethode geschuldet ist [16, 21, 65, 68-70].

Bezüglich des Resektionsausmaßes wurde in dieser Untersuchung auf die von den operierenden Chirurgen verfassten Operationsprotokolle zurückgegriffen, da erst seit 2005 an dieser Institution regelhaft früh postoperative Magnetresonanztomographien (MRT) zur Beurteilung des Resektionsausmaßes gemacht werden und die Gruppe der Patienten mit post-OP MRT im Rahmen dieser Analyse zu klein und nicht aussagekräftig gewesen wäre. Für Wachoperationen sind in der Literatur in vielen Arbeiten Resektionsausmaße beschrieben. Die Unterscheidung erfolgt einstimmig in Totalresektion, Subtotalresektion und Partialresektion. Aufgeführt sind jeweils die Angaben für Total- und Subtotalresektion. Die Definitionen unterscheiden sich mitunter. Tabelle 33 fasst diese Informationen zusammen.

Tab. 27: Literaturrecherche zu Resektionsausmaßen bei Wachoperationen aufgrund von Hirntumoren

Zhang et al.: 22 low-grade Tumore, 8 high-grade Tumore. Keine Definition des Resektionsausmaßes.  
 Danks et al.: 44 low-grade Tumore, 57 high-grade Tumore, 21 andere. Totalresektion: kein KM-Enhancement in T1 bzw. keine Hyperintensität in FLAIR.  
 Spena et al.: 9 low-grade Tumore, 12 high-grade Tumore, 6 andere. Totalresektion: kein KM-Enhancement in T1 bzw. keine Hyperintensität in FLAIR. Subtotalresektion: <10cm<sup>3</sup> Tumorrest.  
 Reulen et al.: 17 low-grade Tumore, 7 high-grade Tumore, 3 andere. Totalresektion: >90%.  
 Pfisterer et al.: 12 high-grade Tumore, 6 low-grade Tumore. Keine Definition des Resektionsausmaßes.  
 Duffau et al.: nur low-grade Tumore. Keine Definition des Resektionsausmaßes.  
 De Amorim et al.: 2 high-grade Tumore, 3 Kavernome, 3 Oligodendrogliome, 4 andere. Totalresektion: 100%. Subtotalresektion: 80-100%.  
 Eigene Arbeit: 15 high-grade Tumore, 6 low-grade Tumore, 4 andere.

	Patienten	Totalresektion	Subtotalresektion	Methode
Zhang (2008) [15]	30	47 %	40 %	Post-OP MRT
Danks (2000) [5]	122	57 %	43 %	Post-OP MRT
Spena (2010) [56]	27	30,7 %	59,2 %	Post-OP MRT
Reulen (1997) [58]	30	73 %	27 %	Post-OP MRT
Pfisterer (2005) [62]	18	67 %	33 %	Post-OP MRT
Duffau (2003) [64]	103	30,1 %	49,5 %	Post-OP MRT
De Amorim (2008) [67]	12	66 %	34 %	Post-OP CT
Eigene Arbeit (2009)	Gr1: 11	Gr1: 73 %	Gr1: 27 %	OP-Bericht
	Gr2: 14	Gr2: 71 %	Gr2: 29 %	

In allen aufgeführten Arbeiten diente die vorgenannte postoperative Bildgebung als Verfahren der Wahl zur Bestimmung des Resektionsausmaßes. Die Werte der eigenen Arbeit finden sich in dieser Höhe nur bei Reulen, dort auch in einem vergleichbar großen Patientenkollektiv [58]. Mehrheitlich sind in der Literatur niedrigere Werte für Totalresektionen bei Operationen in Analgosedierung mit Funktionstestung am wachen Patienten beschrieben, die Unterschiede sind jedoch auch abhängig von der Größe des Patientenkollektivs zu betrachten. In den Arbeiten von Pfisterer und De Amorim mit verhältnismäßig kleiner Patientenzahl ist die Quote der Totalresektionen mit 66 % beziehungsweise 67 % höher als bei Danks mit 57 % und Duffau mit 30,1 % und großen Patientenkollektiven. Eine Verallgemeinerung der aufgelisteten Daten ist nicht zulässig, da das Resektionsausmaß nicht nur von der Narkosemethode, sondern vielmehr von Tumorentität, Tumolvolumen und Infiltrationsausmaß der eloquenten Areale bestimmt wird und somit von diversen Faktoren beeinflusst wird. Der Erfolg der Operation hängt ebenso entscheidend von der Erfahrung des Chirurgen und des Operationsteams ab. Darüber hinaus ist die Bildgebung mittels MRT innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation dem subjektiven Urteil des Chirurgen überlegen und ein verlässliches Verfahren zur Beurteilung des Resektionsausmaßes [5, 15, 18]. Das bildmorphologisch erfasste

tatsächliche Resektionsausmaß ist meistens geringer als es der subjektive Eindruck des Chirurgen war.

#### **4.2.2 Anästhesiologisches Management**

Für intrakranielle Eingriffe mit Funktionstestung am wachen Patienten sind in der Literatur diverse Möglichkeiten des anästhesiologischen Managements beschrieben [27-35].

Das in dieser Institution angewandte Anästhesiemanagement mit den Narkosedikamenten Propofol und Remifentanyl stellt ein übliches Management für Wachoperationen dar und hat sich als tauglich erwiesen [27, 28]. Propofol als Anästhetikum findet in der Neuroanästhesie sowohl bei der Allgemeinanästhesie als auch bei der Wachoperation in Analgosedierung breite Anwendung, da es gut steuerbar ist, im Vergleich zu volatilen Anästhetika den intrakraniellen Druck nicht erhöht und den zerebralen Perfusionsdruck gering beeinflusst [36]. Als gängige Dosierungen für Propofol bei Wachoperationen in Analgosedierung sind dabei mittlere Werte von 75 bis 250 µg/kg/min [22], 16 bis 50 µg/kg/min [38] und 33 bis 50 µg/kg/min [48] beschrieben, so dass die im Rahmen dieser Arbeit in den Fallkohorten erfassten medianen Dosierungen von 35 µg/kg/min und 39 µg/kg/min in der Trepanationsphase und 38 µg/kg/min in der Tumorsektionsphase im in der Literatur beschriebenen Bereich liegen. Gleichermaßen verhält es sich mit den Dosisraten von Remifentanyl.

Für Remifentanyl sind bei Wachoperationen in Analgosedierung mittlere Dosierungen von 0,01 bis 0,25 µg/kg/min [38] sowie 0,05 bis 0,1 µg/kg/min [48] beschrieben. Innerhalb der Fallkohorten wurden in der Trepanationsphase mediane Dosisraten von 0,03 µg/kg/min und 0,05 µg/kg/min verwendet, in der Tumorsektionsphase kam bei der reinen Wachoperation in Analgosedierung eine mediane Dosisrate von 0,04 µg/kg/min zum Einsatz.

In den zitierten Arbeiten werden im Gegensatz zur eigenen Arbeit Mittelwerte über die gesamte Operationsdauer angegeben, es erfolgt keine Unterteilung der Operation in Phasen.

Der Gesamtverbrauch an Narkosemitteln ist erwartungsgemäß innerhalb der Kontrollkohorte bei der Allgemeinanästhesie am höchsten, obwohl diese im Mittel eine nur geringfügig längere Dauer als die reine Wachoperation in Analgosedierung hat. Diese wiederum hat

aufgrund der niedrigeren Dosisraten den geringsten Verbrauch an Anästhetika, was sich auch in den OP-Kosten widerspiegelt.

Tab. 28: Kosten für Anästhetika (Propofol und Remifentanyl), Personal und Operationsaal sowie die addierten Gesamtkosten in Bezug auf das anästhesiologische Management. Angaben pro OP-Minute.

	Kosten f. Propofol und Remifentanyl pro OP-Minute	Kosten f. Personal und Operationsaal pro OP-Minute	Gesamtkosten pro OP-Minute
Wachoperation mit Allgemeinanästhesie	0,63 €	9,53 €	10,16 €
reine Wachoperation in Analgosedierung	0,10 €	5,42 €	5,52 €
Allgemeinanästhesie	0,44 €	5,39 €	5,83 €

Gerechnet auf die Operationsminute ist die reine Wachoperation in Analgosedierung die kostengünstigste Operationsmethode. Geringfügig teurer ist die Operation in Allgemeinanästhesie. Die höchsten Kosten pro OP-Minute generiert die Wachoperation mit Tumorsektion in Allgemeinanästhesie. Dies ist auf die durchschnittlich längste Operationsdauer in Verbindung mit hohem Narkosemittelverbrauch zurückzuführen. Die Kosten für Narkosemittel sind erwartungsgemäß bei der reinen Wachoperation in Analgosedierung am niedrigsten.

#### 4.2.3 Statistische Analyse der Vitalparameter und Regression

Im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche konnten keine einheitlichen Empfehlungen hinsichtlich intraoperativ einzuhaltender Grenzwerte für die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, die Atemfrequenz und den systolischen Blutdruck bei intrakraniellen Eingriffen gefunden werden. Eine umfassende statistische Analyse der intraoperativen Vitalparameter zu definierten Messzeitpunkten als Gegenstand eines Vergleiches von Wachoperation in Analgosedierung und Operation in Allgemeinanästhesie bei Hirntumoren existiert in der Literatur bislang ebenfalls nicht. Ein Vergleich der eigenen Daten mit denen anderer Untersuchungen kann somit nur nach vordefinierten Kriterien erfolgen.

Es wurden für die vorgelegte Studie folgende Grenzwerte zugrundegelegt:

1. systolische Blutdruckwerte  $> 140$  mmHg werden als intraoperative arterielle Hypertonie verstanden.
2. eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung des Hämoglobins  $< 90$  % wird als Hypoxämie verstanden.
3. eine Spontanatmungsfrequenz  $< 8$ /min als kritische Atemfrequenz verstanden.

#### **4.2.3.1 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung des Hämoglobins**

Bezüglich der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ist 100 % der maximal mögliche Wert. In der Literatur wird, je nach Quelle, ab Werten  $\leq 95$  % [22, 38, 71] oder  $\leq 90$  % [17, 30] von Hypoxämie gesprochen.

In der Trepanationsphase besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der medianen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bei der reinen Wachoperation in Analgosedierung und der Kontrollkohorte in Allgemeinanästhesie. Ebenso besteht in der Tumorresektionsphase ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Fallkohorte. Die mediane Sauerstoffsättigung des Hämoglobins liegt bei der Tumorresektion in Allgemeinanästhesie bei 100 %, während bei den spontanatmenden Patienten in Analgosedierung eine mediane Sauerstoffsättigung von 98 % besteht.

Die Ergebnisse zeigen, dass die mediane Sauerstoffsättigung in allen Operationsphasen in der Fall- und Kontrollkohorte oberhalb der vorgenannten Grenzwerte liegt und somit im Median ein suffizienter Gasaustausch sowohl bei Spontanatmung in Analgosedierung, als auch bei maschineller Beatmung in Allgemeinanästhesie besteht.

Die Inzidenz einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins  $< 90$  % liegt in der Fallkohorte bei 1, während in der Kontrollkohorte kein Wert  $< 90$  % dokumentiert wurde. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins unter 90 % konnte in der Fallkohorte mit einem unerwünschten Ereignis korreliert werden: eine Patientin entwickelte im Rahmen der Spontanatmung in der Trepanationsphase eine kurzfristige Apnoe mit einem Sättigungsabfall auf 75 %.

#### 4.2.3.2 Atemfrequenz

Die Höhe der Atemfrequenz ist gerade bei intrakraniellen Eingriffen von Bedeutung, da sie über den CO<sub>2</sub>-Partialdruck die Hirndurchblutung beeinflusst. Je niedriger die Atemfrequenz, desto geringer die CO<sub>2</sub>-Abatmung, wodurch der CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Blut steigt. CO<sub>2</sub> wirkt erweiternd auf die zerebralen Blutgefäße, so dass ein hoher CO<sub>2</sub>-Partialdruck das intrakranielle Blutvolumen erhöht, was intraoperativ einen Risikofaktor für Hirnschwellung darstellen könnte. Als kritische Atemfrequenz wird in der Literatur, je nach Quelle, ein Wert  $\leq 10/\text{min}$  [72] oder  $\leq 8/\text{min}$  [30, 71] angegeben.

Die Ergebnisse der eigenen Arbeit zeigen, dass die mediane Atemfrequenz in den Spontanatmungsphasen oberhalb der genannten Grenzwerte liegt. Lediglich in der Trepanationsphase bei der Fallkohorte mit späterem Wechsel auf Allgemeinanästhesie wurde eine mediane Atemfrequenz von 10/min gefunden.

Die Inzidenz einer dokumentierten Atemfrequenz  $< 10/\text{min}$  liegt in dieser Gruppe in der Trepanationsphase bei 20 (42,6 % der Patienten dieser Gruppe). Bei der reinen Wachoperation liegt die Inzidenz in der Trepanationsphase bei 6 (12,5 % der Patienten dieser Gruppe) und in der Kontrollkohorte bei 16 (39 % der Patienten dieser Gruppe). In der Sprachtestungsphase liegt die Inzidenz in den Fallkohorten bei 2. Als begründend für die niedrige Inzidenz kritischer Atemfrequenzen in der Sprachtestungsphase kann die Stresssituation durch die Funktionstestung im Wachzustand angeführt werden. Kritische Atemfrequenzen könnten eine Funktionsstörung im Sinne eines Abfalls der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, eine respiratorische Azidose oder das Auftreten einer Hirnschwellung begünstigen. Wie Tabelle 23 (Seite 42) zu entnehmen ist, konnten kritische Atemfrequenzen im Rahmen dieser Arbeit mit dem Auftreten einer Apnoe-Phase, einer subduralen Blutung und einem OP-Abbruch korreliert werden. Auffallend ist darüber hinaus ein Abfall der mittleren Atemfrequenz vor einer aufgetretenen Hirnschwellung von 12/min auf 8/min. Der oben genannte pathophysiologische Mechanismus ist hier als Hirnschwellung begünstigend zu bewerten.

#### **4.2.3.3 Systolischer Blutdruck**

Akuter und chronischer Bluthochdruck stellt einen Risikofaktor für intrazerebrale Blutungsereignisse dar [73]. Weiterhin korreliert einer Studie von Basali zu Folge intraoperativer Bluthochdruck mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen in 62 % der Fälle [42]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Blutdruck und Hirnschwellung konnte bislang nicht festgestellt werden [74].

Wie zuvor genannt, existiert keine einheitliche Empfehlung für die Höhe des Blutdrucks im Rahmen eines intrakraniellen Eingriffs und die Definitionen von intraoperativer Hypertension sind in der Literatur sehr unterschiedlich.

Skucas und Berkenstadt definieren einen systolischen Blutdruck über 150 mmHg als intraoperative Hypertension, während See einen Wert von über 160 mmHg definiert [22, 14, 17]. Bei Sarang wird erst ab 170 mmHg von intraoperativer Hypertension gesprochen [30]. Einen anderen Ansatz verfolgt Sinha, dessen Definition von intraoperativer Hypertension einen Blutdruckanstieg von 30 % ausgehend von einem individuellen Ausgangswert beinhaltet [39]. Die unterschiedlichen Arbeiten in der Literatur sind diesbezüglich also nur bedingt vergleichbar. Übereinstimmung besteht darin, dass hohe Blutdruckwerte bei intrakraniellen Eingriffen als hämodynamische Komplikation definiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten statistisch signifikant höhere Blutdruckwerte in Phasen der Analgosedierung mit Spontanatmung gegenüber Phasen mit Allgemeinanästhesie festgestellt werden.

Die Unterschiede sind durch die geringere Sedierungstiefe während der Phasen der Analgosedierung erklärbar, da diese eine schlechtere Abschirmung des Organismus gegenüber den operativen Stimuli bedingt als die Allgemeinanästhesie. So konnte für die Fallkohorte im Rahmen der Regressionsanalyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedriger Propofoldosierung und hohen systolischen Blutdruckwerten in der Phase der Sprachtestung festgestellt werden. Hohe Remifentanildosierungen gehen in der Fallkohorte während der Trepanationsphase mit hohen Blutdruckwerten einher. Diese sind schmerzbedingt durch die Kraniotomie und die Duraeröffnung erklärbar, dem mit höheren Remifentanildosierungen entgegengewirkt wird. Hohe Remifentanildosierungen gehen in der Tumorsektionsphase sowohl in der Fall- als auch der Kontrollkohorte mit hohen Blutdruckwerten einher. Der Zusammenhang von hoher Remifentanildosierung und hohen Blutdruckwerten ist hier durch die nervale Versorgung von Blutgefäßen und der Dura mater erklärbar, welche in der Lage ist, nozizeptive Reize aufzunehmen.

Der mediane systolische Blutdruck bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie ist intraoperativ geringer als der mediane systolische Blutdruck der Patienten ohne vorbekannte arterielle Hypertonie.

Ein wichtiger Grund hierfür ist die antihypertensive Medikation, welche mit Ausnahmen (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten) perioperativ nicht abgesetzt, sondern weiter verabreicht wird. Darüber hinaus demaskiert die Anästhesie den bei Patienten mit arterieller Hypertonie vorliegenden intravasalen Volumenmangel. Eine erhöhte Anfälligkeit antihypertensiv vorbehandelter Patienten für intraoperative Blutdruckschwankungen und – entgleisungen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Regression zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Vitalparameter während des operativen Eingriffs zeigen auf, dass weder Alter, Geschlecht noch BMI einen signifikanten Einfluss auf Blutdruck, Atemfrequenz oder Sauerstoffsättigungsverlauf nehmen. Es wurde jedoch gezeigt, dass höheres Alter mit höheren Blutdruckwerten einhergeht. Es konnte ebenso kein Zusammenhang zwischen BMI und arteriellem Hypertonus und dem Auftreten von intraoperativen Ereignissen festgestellt werden.

Die Inzidenz unerwünschter intraoperativer Ereignisse scheint nicht von physischen Voraussetzungen wie Alter, Geschlecht und BMI abhängig zu sein. Sarang merkt diesbezüglich an, dass ein unkooperativer Patient das einzige harte Ausschlusskriterium für eine Wachoperation sei [30]. Dem wird an unserer Institution Rechnung getragen, da neben dem präoperativen Aachener Aphasia Test zusätzlich eine neuropsychologische Beurteilung der Kooperationsfähigkeit erfolgt.

### **4.2.3 Ereignisse**

Es existieren diverse Arbeiten, die die Inzidenz von unerwünschten intraoperativen Ereignissen bei Wachoperationen untersucht haben und dabei auch auf perioperativ gemessene Vitalparameter eingehen [19, 5, 22, 29, 30, 39]. Vergleiche zwischen Wachoperation und Allgemeinanästhesie bei Tumorpatienten sind derzeit noch selten und in der Literatur finden sich nur einige wenige Arbeiten zu diesem Thema [60, 61, 63]. Diese befassen sich jedoch nicht mit den intraoperativ dokumentierten Vitalparametern, sondern vergleichen das Ausmaß der Tumoresektion. Die vorgenannten Arbeiten zur Untersuchung

von unerwünschten intraoperativen Ereignissen bei Wachoperationen konzentrieren sich dabei auf die Überprüfung der klinischen Anwendbarkeit und Praktikabilität unterschiedlicher anästhesiologischer Verfahren für Wachoperationen. Unterschieden werden allgemeine (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen), respiratorische (obere Atemwegsobstruktion, Atemdepression, Hypoxämie), hämodynamische (arterielle Hypertension oder Hypotension, Tachykardie, Bradykardie) und neurologische unerwünschte Ereignisse (Krampfanfälle, Hirnschwellung). Die folgende Abbildung listet die in der Literatur gefundenen Arbeiten auf.

Tab. 29: retrospektive Analysen zu Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Wachoperationen. Angaben in %. „-“ : nicht erfasst. n: Patientenzahl, KA:Krampfanfall, HS:Hirnschwellung, HO:Hypoxämie, HAT:Hypertension, A:Apnoe, N/V:Nausea/Vomiting, P:Pain, B:Blutung, TK:Tachykardie, BK:Bradykardie

Eigene Arbeit: drei Gruppen. Gr1 (n:11): Analgosedierung mit Propofol/Remifentanyl, spontane Atmung, Wechsel auf Allgemeinanästhesie nach Sprachtestung. Gr2 (n:14): Analgosedierung mit Propofol/Remifentanyl, spontane Atmung. Gr3 (n:18): Allgemeinanästhesie mit Propofol/Remifentanyl  
Skucas: Epilepsie. zwei Gruppen. Gr1 (n:332): Analgosedierungsnarkose mit Propofol, spontane Atmung. Gr2 (n:129): Allgemeinanästhesie mit Inhalationsnarkotikum/Fentanylderivat.  
Archer: Epilepsie, retrospektiv. Analgosedierung mit Droperidol/Fentanyl, spontane Atmung.  
Sarang: Tumore. drei Gruppen. Gr1 (n:46): Analgosedierung mit Propofol/Fentanyl, spontane Atmung. Gr2 (n:34): Analgosedierung mit Propofol/Fentanyl und Larynxmaske, spontane Atmung während Sprachtestung, Larynxmaske während Resektion. Gr3 (n:19): Allgemeinanästhesie mit Propofol/Remifentanyl und Larynxmaske, spontane Atmung während Sprachtestung und Tumorsektion, erneute Allgemeinanästhesie mit LMA nach Tumorsektion. Tumoren im Motor- und Sprachkortex.  
Danks: Tumore. zwei Gruppen. Gr1 (n:77): Analgosedierung mit Midazolam/Fentanyl (+/- Sufentanyl), spontane Atmung. Gr2 (n:69): Analgosedierung mit Propofol/Fentanyl (+/- Midazolam/Sufentanyl), spontane Atmung. Tumore im Motorkortex, Sprachkortex, sensorischem und visuellem Kortex.  
See: Tumore, Analgosedierung mit Propofol/Remifentanyl, spontane Atmung. Tumoren im Motor- und Sprachkortex.

	n	KA (%)	HS (%)	HO (%)	HAT (%)	A (%)	N/V (%)	P (%)	B (%)	TK >110 (%)	BK <45 (%)
Skucas [22]	332	3	0,6	2,1 (<95)	11,1 (>150)	-	0,9	-	0,6	14,1	0,3
	129	0,8	0,8	0	3,9 (>150)	-	-	-	0,8	0,9	0,8
Archer [19]	354	15,5	1,4	-	-	-	7,9	-	-	-	-
Sarang [30]	46	0	-	-	0	-	-	0	-	0	0
	34	5,9	-	-	11,8 (>170)	-	-	70,6	-	0	0
	19	31,6	-	-	0	-	-	0	-	0	0
Danks [5]	77	7,8	1,3	-	14,3 (?)	-	0	13	-	-	-
	69	8,7	2,9	-	27,5 (?)	-	1,44	7,2	-	-	-
See [17]	17	0	11,8	17,6 (<90)	23,5 (>160)	5,8	5,8	17,6	-	0 (>120)	0 (<60)
Eigene Arbeit	11	45,5	45,5	9,1 (<90)	100	63,6	63,6	9,1	-	0	-
	14	14,3	0	0	92,9	92,9	64,3	0	-	7,1	-
	18	0	16,7	0	44,4	33,3	22,2	0	-	0	-
					(>150)(>160) (>170)						

Keine der aufgeführten Arbeiten stellt einen Vergleich zu einer gematchten Kontrollkohorte der gleichen Institution an und es wurde nur die Inzidenz von unerwünschten intraoperativen Ereignissen erfasst. Eine vollständige Analyse und Darlegung der Vitalparameter im zeitlichen Verlauf fehlt, so dass keine Aussage über den Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen mit dem Verlauf der Vitalparameter getroffen werden kann. Die im Rahmen der eigenen Arbeit größtenteils hohen Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen sind auf die kleine Fallzahl zurückzuführen.

Tabelle 29 (Seite 63) verdeutlicht noch einmal, dass Definition und Erfassung von unerwünschten Ereignissen bei Wachoperationen in der Literatur sehr unterschiedlich gehandhabt werden.

Krampfanfälle stellen das einzige unerwünschte Ereignis dar, welches in allen aufgeführten Arbeiten erfasst wurde. Das Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen besteht bei der direkten Stimulation des Kortex allgegenwärtig, da die kortikale Applikation eines niederfrequenten bipolaren Stromreizes in Abhängigkeit von der Reizstärke und der Prädisposition des Patienten immer zu einer kreisenden Erregung führen kann. So verwundert es nicht, dass sämtliche im Rahmen dieser Arbeit erfassten Krampfanfälle bei den Patienten der Fallkohorte erfasst wurden und sechs von sieben Krampfanfällen in der Phase der Sprachtestung auftraten. Angaben in der Literatur über Krampfanfallinzidenzen bei Wachoperationen mit Kortexstimulation schwanken zwischen 0% und 24% [43]. An manchen Institutionen erhalten Patienten daher vor Operationsbeginn Phenytoin zur Anfallsprophylaxe [25]. Wie die aufgeführten Daten zeigen, sind Krampfanfälle ein regelmäßig anzutreffendes unerwünschtes Ereignis bei Wachoperationen. Auffällig ist die bei Archer hohe Inzidenz von 15,5 % bei hoher Fallzahl [19]. Dies ist auf die bei allen Patienten des Kollektivs vorbestehende therapierefraktäre Epilepsie zurückzuführen. Im vergleichbar großen Kollektiv von Skucas finden sich wesentlich weniger Krampfanfälle, obwohl auch hier alle Patienten zwecks Resektion eines epileptogenen Fokus der Wachoperationen zugeführt wurden [22].

Ein weiterer wichtiger Grund scheint die Verwendung von Propofol als Hypnotikum zu sein. Bei Archer kommt nicht Propofol, sondern Droperidol zum Einsatz [19]. In einer Arbeit von Herrick konnte gezeigt werden, dass Propofol das Auftreten von Krampfanfällen reduziert, aber gleichermaßen zu verstärktem Auftreten von Atemdepression führen kann [29]. Für Droperidol sind gegenteilige Effekte beschrieben [29, 76]. Der atemdepressive Effekt von Propofol ist auch von Remifentanyl als Opioidanalgetikum zu erwarten und konnte im

Rahmen dieser Arbeit für beide Narkosemittel in einer Regressionsanalyse bestätigt werden. Beide Narkosemittel stehen in signifikantem Zusammenhang mit einem Atemfrequenzabfall. Intraoperative Krampfanfälle sind mittels Propofolbolus oder durch Spülung des Kortex mit gekühlter Kochsalzlösung gut und unmittelbar zu behandeln [17, 22].

Hirnschwellung ist ein bei intrakraniellen Eingriffen bekanntes unerwünschtes Ereignis und tritt den Angaben in Tabelle 29 (Seite 63) zufolge sowohl bei Tumoroperationen als auch bei Epilepsieoperationen auf.

Tumoren erhöhen aufgrund ihres raumfordernden Effektes den intrakraniellen Druck. Dies kann bei Eröffnung der Dura mater im Rahmen eines operativen Eingriffs zur Anschwellung des Gehirns führen [75]. An unserer Institution erfolgt die unmittelbare Therapie mittels Applikation von Mannit, welches als Osmodiuretikum eine abschwellende Wirkung entfaltet. Darüber hinaus erhalten Patienten mit zu erwartender Hirnschwellung beispielsweise bei großem Tumorumfang und/oder großem perifokalem Ödem in der Bildgebung schon vor der Duraeröffnung Mannit. Die Applikation erfolgt nach Einschätzung des Operateurs und basiert nicht auf objektiven Messungen. Rasmussen et al. befinden den subduralen Hirndruck als stärksten Vorhersager für auftretende Hirnschwellung und empfehlen eine Messung dieses Wertes vor Eröffnung der Dura mater [74].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Hirnschwellungen bei Wachoperationen mit Wechsel auf Allgemeinanästhesie und in der Kontrollkohorte bei Operation in Allgemeinanästhesie gefunden. Dabei traten 62,5 % der dokumentierten Hirnschwellungen in der Tumorsektionsphase auf und 37,5 % in der Trepanationsphase. Bei der reinen Wachoperation in Analgosedierung trat keine Hirnschwellung auf. Eine Unabhängigkeit vom Anästhesiemanagement scheint somit diskutabel.

Sofern in der Trepanations- und Sprachtestungsphase eine manifeste oder drohende Hirnschwellung zu beobachten war, erfolgt an unserer Institution die Tumorsektion in Allgemeinanästhesie. Da hier eine klare Selektion erfolgt, verwundert es nicht, dass bei der reinen Wachoperation in Analgosedierung in der Trepanations- und Sprachtestungsphase keine Hirnschwellung zu beobachten war. Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass die Inzidenz von Hirnschwellung in anderen retrospektiven Analysen vergleichbar hoch ist, jedoch konnte den jeweiligen Arbeiten nicht entnommen werden, wie eine auftretende Hirnschwellung definiert wurde.

Ein Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung unter 90 % konnte nur in der Trepanationsphase bei der Wachoperation mit Wechsel des Anästhesiemanagements gefunden werden. Bei einer Patientin aus der Fallkohorte mit Tumorresektion in Allgemeinanästhesie trat in der Trepanationsphase eine kurze Apnoephase mit einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung von 75 % auf. Ebenso wie bei der Arbeit von Skucas konnten im Rahmen unserer Arbeit bei Operationen in Allgemeinanästhesie keine Phasen von Hypoxämie gefunden werden [22]. Es traten somit keine unerwünschten Ereignisse bei der maschinellen Beatmung auf.

Wie zuvor genannt, sind die Definitionen von intraoperativer arterieller Hypertension unterschiedlich und eine einheitliche Empfehlung in der Literatur fehlt. Legt man die in der Literatur definierten Grenzwerte zugrunde, so treten bei 100 % aller Patienten aus der Fallkohorte mit Wechsel des Anästhesiemanagements, bei 93 % aller Patienten mit reiner Wachoperation und bei 44 % aller Patienten aus der Kontrollkohorte Blutdruckwerte über 150 mmHg auf. Bei Skucas sind es nur 11 % in der Analgosedierungsgruppe und nur 4 % bei Allgemeinanästhesie [22]. Die bei Skucas durch eine Propofoldosierung von bis zu 250 µg/kg/min angegebene, im Vergleich zu dieser Arbeit wesentlich tiefere Sedierung, kann hierfür verantwortlich gemacht werden.

Dass die Narkosetiefe ausschlaggebend zu sein scheint, zeigt sich auch bei Betrachtung höherer Grenzwerte. Systolische Blutdruckwerte über 160 mmHg finden sich bei denselben 93 % der Patienten mit reiner Wachoperation, jedoch nur noch bei 64 % der Patienten mit Wachoperation und Wechsel des Anästhesieverfahrens. In der Kontrollkohorte wurden bei 33 % aller Patienten systolische Blutdruckwerte > 160 mmHg dokumentiert. Geringer ist der Anteil bei See mit 23,5 % [17]. Sarang wertete 170 mmHg als Grenzwert für intraoperative arterielle Hypertension und konnte bei 12 % der Patienten mit spontaner Respiration über eine Larynxmaske Werte über 170 mmHg registrieren [30]. Eine durch den Schmerzreiz der Larynxmaske bedingte tiefere Analgosedierung kann auch hier für die geringere Quote von unerwünschten Ereignissen im Sinne von hypertensiven Blutdruckwerten verantwortlich gemacht werden. Systolische Blutdruckwerte über 170 mmHg konnten wir bei denselben 64 % aller Patienten aus der Fallkohorte mit Wechsel des Anästhesieverfahrens, bei 22 % aller Patienten der Kontrollkohorte und bei 64 % aller Patienten mit reiner Wachoperation finden.

Intraoperative arterielle Hypertensionen stellen somit das in dieser Arbeit am häufigsten anzutreffende unerwünschte Ereignis im Rahmen der Wachoperation dar.

Tabelle 23 (Seite 42) ist zu entnehmen, dass die in diesem Kollektiv dokumentierten Ereignisse OP-Abbruch, subdurale Blutung und Krampfanfälle mit Blutdruckwerten einhergehen, die im Mittelwert oben genannte Grenzwerte überschreiten. Für die bei einer Patientin aufgetretene Apnoephase konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Ferner sind Hirnschwellungen nicht durch einzelne Blutdruckspitzen begünstigt, wie aus Tabelle 30 hervorgeht. Jedoch besteht bei Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen in der Trepanations- und Sprachtestungsphase ein medianer systolischer Blutdruck  $\geq 150$  mmHg, so dass der dauerhaft über diesen Wert erhöhte Blutdruck für das Auftreten von Hirnschwellung beachtenswert.

Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen sowie Tachykardie und Bradykardie wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst. Diese Ereignisse stellen aber im Rahmen der Literaturrecherche eine häufig bei Wachoperationen auftretende Besonderheit dar.

Serletis weist darauf hin, dass ein aussagekräftiger Vergleich zwischen Wachoperation und Allgemeinanästhesie nur im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie erbracht werden kann [57]. Arbeiten zum Vergleich von Wachoperation mit Funktionstestung und Allgemeinanästhesie bei Tumorpatienten finden sich in der Literatur erst seit 2007. Diese haben auch nicht die Analyse intraoperativer Vitalparameter zum Gegenstand, sondern bewerten die Methoden vielmehr nach Resektionsausmaß und neurologischem Outcome. Das neurologische Outcome wurde im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit nicht erfasst und kann somit nicht Gegenstand eines Vergleiches sein. Die folgende Tabelle listet die bislang veröffentlichten Vergleichsarbeiten auf.

Tab. 30: Arbeiten zum Vergleich Wachoperation („Awake“) und Allgemeinanästhesie („GA“:General Anesthesia)

Gupta: Fallkohorte: 18 Tumore in motorischen Kortexarealen, 8 in sprachrelevanten Arealen, Allgemeinanästhesie: 19 Tumore in motorischen Kortexarealen, 8 in sprachrelevanten Arealen.

Pinsker Fallkohorte: 23 Tumore in motorischen Kortexarealen, 29 in sprachrelevanten Arealen, Allgemeinanästhesie: 27 Tumore in motorischen Kortexarealen.

Shinoura: Tumore nur in motorischen Kortexarealen.

Totalresektion: > 90 % des Tumolvolumens, Subtotalresektion: < 90 % des Tumolvolumens

hg: high-grade, lg: low-grade, M: Metastase.

	Gupta (2007) [60]		Pinsker (2007) [61]		Shinoura(2008) [63]		Eigene Arbeit (2009)		
Anästhesie	Awake	GA	Awake	GA	Awake	GA	Awake- GA	Awake	GA
Patienten	26	27	52	27	33	14	11	14	18
Histologie	16 hg	15 lg	41 hg	12 hg	-	-	6 hg	8 hg	13 hg
	1 M	3 M	8 lg	15 M			4 lg	3 lg	2 lg
			2 M				1 M	1 M	1 M
OP Dauer	196 min	182 min	-	-	-	-	411 min	245 min	254 min
Totalres.	46,2 %	51,9 %	72 %	33 %	60,6 %	57,1%	72,7 %	71,4 %	88,9 %
Subtotal	53,8 %	48,1 %	28 %	67 %	39,4 %	42,9%	27,3 %	28,6 %	11,1 %
Krampf	1	0	0	-	-	-	5	2	0
Schwellung	1	0	-	-	-	-	5	0	3

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Wachoperation und Vollnarkose bezüglich des postoperativen Outcomes, des Resektionsausmaßes, der Operationsdauer und der Krankenhausaufenthaltsdauer findet sich bei Gupta [60]. Dort kommt man zu dem Schluss, dass hinsichtlich kürzerer Operationsdauer und erhöhter Tumorresektion sowie besserem neurologischen Outcome die Allgemeinanästhesie der Wachoperation in Analgosedierung vorzuziehen ist. Ein schlechteres Outcome bei Operationen mit Funktionstestung im Vergleich zu Operationen ohne Funktionstestung erscheint jedoch unlogisch. Eine aggressivere Tumorresektion im Rahmen der Wachoperation könnte spekulativ als Grund angeführt werden, jedoch zeigen die Daten, dass das Resektionsausmaß bei den wach operierten Patienten geringer ist. Anders urteilt Pinsker, dessen Studie die Wachoperation hinsichtlich des Resektionsausmaßes im Vorteil sieht [61]. Shinoura erhält bezüglich Total- und Subtotalresektion in beiden Kollektiven etwa identische Ergebnisse, wobei die Wachoperation etwas überlegen ist [68].

Die eigene Arbeit ist bezüglich des Resektionsausmaßes bei Wachoperationen mit den Ergebnissen von Pinsker vergleichbar, jedoch nur eingeschränkt beurteilbar, da das

Resektionsausmaß den Operationsprotokollen entnommen wurde und nicht auf postoperativer Bildgebung beruht.

Generell ist zu sagen, dass interinstitutionelle Vergleiche von Resektionsausmaß und auch Operationsdauer von vielen Faktoren wie Tumolvolumen und Erfahrung des Chirurgen, aber auch von der Organisation der Abläufe während der Operation und Kooperativität des Patienten abhängig sind. Ebenso wichtig ist die Art und Qualität der postoperativen Evaluation.

### **4.3. Schlussfolgerung**

Es konnte gezeigt werden, dass

- bezüglich des intraoperativen Verlaufs der Vitalparameter Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und systolischer Blutdruck statistisch signifikante Unterschiede zwischen Hirntumoroperationen in Analgosedierung und Allgemeinanästhesie bestehen. Dies trifft vor allem für den systolischen Blutdruck in der Trepanations- und Tumorresektionsphase zu.
- die im Rahmen dieser Arbeit definierten unerwünschten Ereignisse signifikant häufiger bei der Hirntumoroperation in Analgosedierung auftreten als bei der Operation in Allgemeinanästhesie.
- höheres Alter, Übergewicht und vorbestehende arterielle Hypertonie nicht mit gehäuftem Auftreten unerwünschter intraoperativer Ereignisse bei Hirntumoroperationen in Analgosedierung assoziiert sind.
- 87 % aller Ereignisse bei den Hirntumoroperationen in Analgosedierung in der Trepanations- und Sprachtestungsphase auftraten. Patienten, bei denen die Ereignisse auftraten, hatten in diesen Phasen einen medianen systolischen Blutdruck  $\geq 150$  mmHg. Insbesondere konnten mittlere systolische Drücke  $\geq 150$  mmHg zeitlich mit dem Auftreten einer subduralen Blutung, einer kompletten motorische Aphasie und dadurch bedingtem OP-Abbruch sowie dem Auftreten von Krampfanfällen korreliert werden.
- das Auftreten von Hirnschwellungen bei Hirntumoroperationen in Analgosedierung zeitlich mit einem Abfall der Atemfrequenz, jedoch nicht mit Blutdruckspitzen korreliert ist.

Eine Synopse aus Anästhesie, Neuropsychologie und Eindruck des Chirurgen nach der Sprachtestungsphase ist wichtig, um die perioperative Morbidität zu senken. Dabei sind die individuellen Wechselwirkungen zwischen Analgosedierungstiefe und Vitalparameterschwankungen, die Beurteilung des Erschöpfungsgrades des Patienten und seiner Kooperationsfähigkeit, sowie drohende oder manifeste Hirnschwellung in Betracht zu ziehen. Bei drohender oder manifester Hirnschwellung, zunehmender Erschöpfung des Patienten und individuell schwer führbarer Analgosedierung sollte die Tumorresektion in Allgemeinanästhesie erfolgen. In die Entscheidung, dass Anästhesiemanagement für die Tumorresektion zu wechseln, muss ein höheres Risiko postoperativer funktioneller Defizite einkalkuliert werden. Mediane Blutdruckwerte über 150mmHg sollten in Operationsphasen unter Analgosedierung vermieden werden.

## **5. Zusammenfassung**

Intrakranielle Eingriffe in Analgosedierung sind in der Neurochirurgie Therapie der ersten Wahl bei Hirntumoroperationen in sprachrelevanten Hirnarealen, da sie am wachen, bewusstseinsklaren Patienten eine Funktionstestung möglich machen und somit maximale Tumorresektion bei neurologischem Funktionserhalt erlauben.

Die klinische Erfahrung an unserer Institution zeigt, dass diese Operationsmethode eine Herausforderung für die Anästhesie, den Patienten und den Chirurgen darstellt. Die Balance zwischen Tolerierung der Prozedur in adäquater Analgosedierung und für die Funktionstestung ausreichend kontaktierbarem Patienten stellt eine Herausforderung für die Anästhesie und Chirurgie gleichermaßen dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob Wachoperationen im Vergleich zu der für Hirntumoroperationen sonst üblichen Allgemeinanästhesie vermehrt mit Vitalparameterschwankungen und intraoperativen Komplikationen vergesellschaftet sind.

Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden Krankenakten und Narkoseprotokolle von 25 aufgrund von links frontotemporal gelegenen Tumoren wach operierten Patienten mit 18 aufgrund von rechts frontotemporal gelegenen Tumoren in Allgemeinanästhesie operierten Patienten verglichen. Der Erfassungszeitraum umfasst die Jahre 1997 bis 2009. Es wurden drei Kollektive, unterschieden nach dem anästhesiologischen Management, gebildet. In der Fallkohorte wurden zwei Gruppen

gebildet. In beiden Gruppen erfolgten die Trepanation und die Sprachtestung in Analgosedierung. Nach der Sprachtestungsphase erfolgte die Tumorsektion bei 11 Patienten in Allgemeinanästhesie und bei 14 Patienten in Analgosedierung. Die Operationen der Kontrollkohorte erfolgten ohne Funktionstestung gänzlich in Allgemeinanästhesie. Als unerwünschte intraoperative Ereignisse wurde das Auftreten von Krampfanfällen, Hirnschwellungen, Blutungen, Apnoephasen und Operationsabbrüchen definiert. Sämtliche intraoperativ dokumentierten Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, Atemfrequenz) wurden in Wert und Verlauf im Rahmen von Gruppenvergleichen analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die genannten intraoperativen Vitalparameter von Patienten während Hirntumoroperationen in Analgosedierung mit Sprachtestung und in Allgemeinanästhesie unterscheiden. Dies trifft besonders für den medianen systolischen Blutdruck zu, der in den Operationsphasen mit Analgosedierung signifikant höher ist als in Operationsphasen mit Allgemeinanästhesie.

Weder übergewichtige Patienten, noch Patienten mit vorbestehendem Hypertonus entwickeln mit statistischer Signifikanz häufiger unerwünschte Ereignisse. Geschlecht, Alter und BMI konnten im Rahmen einer Regressionsanalyse als Einflussgrößen für den intraoperativen Verlauf der Vitalparameter negiert werden.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass die Indikation zur Wachoperation möglicherweise unabhängig von Alter und Geschlecht gestellt werden könnte, da kein Zusammenhang mit grenzwertüber- oder unterschreitenden Vitalparametern während der Operation festgestellt werden konnte. Ebenso verhält es sich mit BMI und vorbekanntem arteriellen Hypertonus.

87 % aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse bei Wachoperationen traten in der Trepanations- und Sprachtestungsphase auf. Hier konnte im zeitlichen Verlauf ein medianer systolischer Blutdruck  $\geq 150$  mmHg gefunden werden. Insbesondere das Auftreten einer subduralen Blutung, einer kompletten motorische Aphasie und dadurch bedingtem OP-Abbruch sowie das Auftreten von Krampfanfällen war zeitlich mit mittleren systolischen Blutdruckdruckwerten zwischen 175 und 190 mmHg assoziiert. Hirnschwellungen hingegen waren nicht mit einzelnen Blutdruckspitzen korreliert, hier konnte eine zeitliche Korrelation mit einem Abfall der mittleren Atemfrequenz  $\leq 10$ /min festgestellt werden.

Die Hirntumoroperation in Analgosedierung mit Funktionstestung sollte als Standardeingriff bei Tumoren in eloquenten Hirnarealen zum Einsatz kommen, unsere Daten geben Hinweise, dass dies unabhängig von den körperlichen Voraussetzungen des Patienten geschehen kann. Um das Auftreten intraoperativ unerwünschter Ereignisse zu minimieren, scheint eine Vermeidung von medianen systolischen Blutdruckwerten  $\geq 150$  mmHg empfehlenswert. Dies kann über eine individuell zu wählende, adäquate Analgosedierungstiefe erreicht werden. Im Anschluss an die Sprachtestungsphase sollte eine Zusammenschau aus anästhesiologischer Führbarkeit, Kooperationsfähigkeit des Patienten und Eindruck des Chirurgen bezüglich manifester und drohender Komplikationen stattfinden und bei schwer führbaren, zunehmend erschöpften und drohenden oder bereits aufgetretenen Komplikationen eine Tumorresektion in Allgemeinanästhesie erwogen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Bondy M, Scheurer M, Malmer B, et al. Brain Tumor Epidemiology: Consensus From the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; 113: 1953–68.
- 2 Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 4: 278–299.
- 3 Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74: 1784–1791.
- 4 Salzman M: The value of cytoreductive surgery. *Clin Neurosurg* 1994; 41: 464–488.
- 5 Danks R, Aglio L, Gugino L, Black P. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. *Journal of Neuro-Oncology* 2000; 49: 131–139.
- 6 Kim SG, Ashe J, Georgopoulos AP, et al. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J Neurophysiol* 1993; 69: 297-302.
- 7 Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5675-9.

- 8 Sakai K, Watanabe E, Onodera Y, et al. Functional mapping of the human somatosensory cortex with echo planar MRI. *Magn Res Med* 1995; 33: 736-43.
- 9 Penfield W, Roberts L. *Speech and brain mechanism*. Princeton 1951, University Press
- 10 Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C, Mathews VP. Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 99–105.
- 11 Whittle IR, Midgley S, Georges H, et al. Patient perceptions of „awake“ brain tumour surgery. *Acta Neurochir* 2005; 147: 275–277.
- 12 Picht T, Kombos T, Gramm HJ, et al. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir* 2006; 148: 127–138.
- 13 Schultz U, Keh D, Fritz G, et al. „Schlaf-Wach-Schlaf“-Technik zur Wachkraniotomie. *Anaesthesist* 2006; 55: 585–598.
- 14 Berkenstadt H, Ram Z. Monitored Anesthesia Care in Awake Craniotomy for Brain Tumor Surgery. *IMAJ* 2001; 3: 297-300.
- 15 Zhang Z, Jiang T, Xie J, et al. Surgical strategies for glioma involving language areas. *Chin Med J* 2008; 121:1800-1805.
- 16 Bonhomme V, Franssen C, Pol H. Awake craniotomy. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26: 906–912.
- 17 See JJ, Lew T, Kwek TK, et al. Anaesthetic Management of Awake Craniotomy for Tumour Resection. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 319-25.
- 18 Low D, Ng I, Ng WH. Awake Craniotomy under Local Anaesthesia and Monitored Conscious Sedation for Resection of Brain Tumours in Eloquent Cortex – Outcomes in 20 Patients. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 326-31.
- 19 Archer DP, McKenna JM, Morin L, Ravussin P. Conscious-sedation analgesia during craniotomy for intractable epilepsy: a review of 354 consecutive cases. *Can J Anaesth* 1988; 35: 338–344.
- 20 Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999; 90: 35–41.
- 21 Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M. Patient Satisfaction with Awake Craniotomy for Tumor Surgery: A Comparison of Remifentanil and Fentanyl in Conjunction with Propofol. *Anesth Analg* 2006; 102: 237–42.
- 22 Skucas AP, Artru AA. Anesthetic Complications of Awake Craniotomies for Epilepsy Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 882–7.

- 23 Keifer JC, Dentchev D, Little K, et al. A Retrospective Analysis of a Remifentanil-Propofol General Anesthetic for Craniotomy Before Awake Functional Brain Mapping. *Anesth Analg* 2005; 101: 502–8.
- 24 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
- 25 Tonn JC. Awake craniotomy for monitoring of language function: benefits and limits. *Acta Neurochir* 2007; 149: 1197–1198.
- 26 Lehericy S, Duffau H, Cornu P, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 2000; 92: 589–598.
- 27 Johnson KB, Egan TD. Remifentanil and propofol combination for awake craniotomy: case report with pharmacokinetic simulations. *J Neurosurg Anesthesiol* 1998; 10: 25-29.
- 28 Hans P, Bonhomme V, Born JD, et al. Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000; 55: 255-259.
- 29 Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, et al. Propofol during awake craniotomy for seizures: patient-controlled administration versus neurolept analgesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 1285-91.
- 30 Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy. Devolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90: 161-165.
- 31 Manninen PH, Contreras J. Anesthetic considerations for craniotomy in awake patients. *Int Anesthesiol Clin* 1986; 24: 157–74.
- 32 Huncke K, Van de Wiele B, Fried I, Rubinstein EH. The asleepawake-asleep anesthetic technique for intraoperative language mapping. *Neurosurgery* 1998; 42: 1312–7.
- 33 Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 16–9.
- 34 Trop D. Conscious-sedation analgesia during the neurosurgical treatment of epilepsies: practice at the Montreal Neurological Institute. *Int Anesthesiol Clin* 1986; 24: 175–84.
- 35 Gignac E, Manninen PH, Gelb AW. Comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil during awake craniotomy for epilepsy. *Can J Anaesth* 1993; 40: 421–4.

- 36 Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure and cerebral haemodynamics in patients with cerebral tumours: a randomised prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol–fentanyl, isoflurane–fentanyl, or sevoflurane–fentanyl anaesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329–36.
- 37 Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent cortex. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 677–87.
- 38 Bilotta F, Rosa G. ‘Anesthesia’ for awake neurosurgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22: 560–565.
- 39 Sinha PK, Koshy T, Gayatri P, et al. Anesthesia for awake craniotomy: a retrospective study. *Neurol India* 2007; 55: 376–381.
- 40 Penfield W. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied bei electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.
- 41 Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M. Cortical Localization of Temporal Lobe Language Sites in Patients with Gliomas. *Neurosurgery* 1994; 34: 567-576.
- 42 Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 48-54.
- 43 Szelenyi A, Joksimovic B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 39-43.
- 44 Bello L, Acerbi F, Giussani C, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006; 7: 115-125.
- 45 Bulsara KR, Johnson J, Villavicencio A. Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. *Neurosurg Focus* 2005; 18: 1-3.
- 46 De Castro J, Mundeleer P. Anesthésie sans barbituriques. La neuroleptanalgésie. *Anesth Anal* 1959; 16: 1022.
- 47 Silbergeld DL, Mueller WM, Colley PS, Ojemann GA, Leticci E. Use of propofol (Diprivan) for awake craniotomies: technical note. *Surg Neurol* 1992; 38: 271-2.
- 48 Piccioni F, Fanzio M. Management of Anesthesia in awake craniotomy. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74: 393-408.
- 49 Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med* 1999; 25: 377–382.
- 50 Broca P. Remarques sur le siège de la faculté de la parole articulée suivies d’une observation d’aphémie (perte de parole). *Bull. Soc. d’Anat.* 1861; 36: 330–335.

- 51 Wernicke C, 1874. Der Aphasische Symptomenkomplex, Breslau: Cohn & Weigert. English transl, The Symptom Complex of Aphasia. In: Cohen, R.S., Wartofsky, M.W. (Eds). Boston Studies in the Philosophy of Science, Vol. IV. Procs Boston Colloq. Philos. Sci. 1966-1968: 34–97.
- 52 Lichtheim L. On aphasia. *Brain* 1885; 7: 433–484.
- 53 Caplan D. Language and the brain. In: Gernsbacher, M.A. (Ed.), *Handbook of Psycholinguistics*. Academic Press, San Diego 1994; 31: 1023–1053.
- 54 Corina D, Loudermilk BC, Detwiler L, Martin RF, Brinkley JF, Ojemann G. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Implications for models of language representation. *Brain & Language* 2010; 115: 101–112.
- 55 Bennett MR, Hacker PMS. Language and cortical function: Conceptual developments. *Progress in Neurobiology* 2006; 80: 20–52.
- 56 Spena G, Nava A, Cassini F, et al. Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. A prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness based on clinical outcomes. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1835–1846.
- 57 Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007; 107: 1–6.
- 58 Reulen HJ, Schmid DU, Ilmberger J, Eisner W, Bise K. Tumorchirurgie im Sprachkortex in Lokalanästhesie. Neuropsychologisches und neurophysiologisches Monitoring während Operationen in der dominanten Hirnhälfte. *Nervenarzt* 1997; 68: 813–824.
- 59 Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. *J Neurosurg* 1989; 71: 316-326.
- 60 Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex—A prospective randomised study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007; 109: 335–343.
- 61 Pinsker MO, Nabavi A, Mehdorn HM. Neuronavigation and Resection of lesions Located in Eloquent Brain Areas under Local Anesthesia and Neuropsychological-Neurophysiological Monitoring. *Minim Invas Neurosurg* 2007; 50: 281 – 284.
- 62 Pfisterer W, Bartha E, Vahdani N, Merhaut C, Mühlbauer M, Knosp E. Operation von Gliomen in der Sprachregion am wachen Patienten. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2005; 6: 23–28.
- 63 Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, et al. Awake surgery plays a role in neurosurgery and neuroscience. *Brain Nerve* 2008; 60: 941-7.

- 64 Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 764–778.
- 65 Khu KJ, Doglietto F, Radovanovic I, et al. Patients' perceptions of awake and outpatient craniotomy for brain tumor: a qualitative study *J Neurosurg* 2010; 112: 1056–1060.
- 66 Szelényi A, Bello L, Duffau H, et al. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E7.
- 67 de Amorim RLO, de Almeida AN, de Aguiar PHP, et al. Cortical Stimulation Of Language Fields Under Local Anesthesia. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 534-538.
- 68 Palese A, Skrap M, Fachin M, Visioli S, Zannini L: The experience of patients undergoing awake craniotomy: in the patients' own words. A qualitative study. *Cancer Nurs* 2008; 31: 166–172.
- 69 Boulton M, Bernstein M: Outpatient brain tumor surgery: innovation in surgical neurooncology. *J Neurosurg* 2008; 108: 649–654.
- 70 Grundy PL, Weidmann C, Bernstein M: Day-case neurosurgery for brain tumours: the early United Kingdom experience. *Br J Neurosurg* 2008; 22: 360–367.
- 71 Berkenstadt H, Perel A, Hadani M, Unofrievich I, Ram Z. Monitored anesthesia care using remifentanil and propofol for awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001 Jul; 13: 246-9.
- 72 Olsen KS. The asleep-awake technique using propofol-remifentanil anesthesia for awake craniotomy for cerebral tumours. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25: 662-9.
- 73 Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg.* 2010; 110: 1419-27.
- 74 Rasmussen M, Bundgaard H, Cold GE. Craniotomy for supratentorial brain tumors: risk factors for brain swelling after opening the dura mater. *J Neurosurg* 2004; 101: 621–626.
- 75 Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003 ; 98: 329-36.
- 76 Bissonnette B, Swan H, Ravussin P, Un P. Neuroleptanesthesia: current status. *Can J Anesth.* 1999; 46: 154–68.

- 77 Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E8.
- 78 Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 633-40.

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Olaf Süss für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank richtet sich weiterhin an Herrn Dr. med. Thomas Picht und Herrn Dr. med. Hans-Joachim Gramm für die umfassende Betreuung bei der Abfassung der Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. phil. Ulrike Grittner für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung.

## **8. Erklärung an Eides Statt**

Ich, Noah David Beuermann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Morbidity bei Hirntumoroperationen in Analgosedierung (Wachoperation) im Vergleich zu Hirntumoroperationen in Allgemeinanästhesie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.