

Anästhesiologische Konzepte bei der Resektion von arteriovenösen Malformationen des Gehirns

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sarah Katharina Riedel

aus Lüdenscheid

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Söhle
2. Gutachter: Prof. Dr. Ullrich Wüllner

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.12.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Mark Coburn

Prof. Dr. med. Andreas Hoeft (bis 2020)

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	6
1.1	Physiologische Grundlagen der Gehirndurchblutung	6
1.2	Die zerebrale arteriovenöse Malformation	8
1.3	Die kontrollierte Hypotension	11
1.4	Fragestellung	13
2.	Material und Methoden	15
2.1	Datenerhebung	15
2.1.1	Allgemeine Patientendaten	15
2.1.2	Blutdruckwerte im Operationsverlauf	15
2.1.3	Medikamente	19
2.1.4	Ein- und Ausfuhr	19
2.1.5	Prä- und Postoperative Symptomatik	20
2.2	Datenquellen	21
2.3	Statistische Verfahren	21
3.	Ergebnisse	23
3.1	Patientenkollektiv	23
3.2	Präoperative Symptomatik	24
3.2.1	Präoperativer Befund der arteriovenösen Malformation	25
3.3	Intraoperativer Verlauf des Blutdrucks	28
3.4	Intraoperativ eingesetzte Medikamente	34
3.4.1	Narkosemedikamente	34
3.4.2	Eingesetzte Methoden zum Erreichen der kontrollierten Hypotension	36
3.4.3	Eingesetzte Methoden zum Beenden der kontrollierten Hypotension	38
3.5	Bilanzierung der intraoperativen Ein- und Ausfuhr	39
3.6	Postoperatives Behandlungsergebnis	41
3.6.1	Modifizierte Rankin-Skala	41
3.6.2	Postoperative Symptomatik	42
3.6.3	Einteilung des Patientenkollektivs nach dem Auftreten von neuen postoperativen neurologischen Defiziten	44

4.	Diskussion	49
4.1	Diskussion der Methoden	49
4.2	Diskussion der Ergebnisse	52
4.2.1	Ablauf und Methoden der kontrollierten Hypotension	52
4.2.2	Intraoperativer Blutverlust	53
4.2.3	Operationsverlauf	55
4.2.4	Postoperatives Behandlungsergebnis	55
4.3	Schlussfolgerung	62
5.	Zusammenfassung	63
6.	Anhang	64
7.	Abbildungsverzeichnis	66
8.	Tabellenverzeichnis	68
9.	Literaturverzeichnis	70
10.	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Fläche unter der Kurve
AVM	arteriovenöse Malformation
ca.	circa
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
EK	Erythrozyten-Konzentrat
GFP	Gefrorenes Frischplasma
ICB	intrazerebrale Blutung
ICP	intrakranieller Druck
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MWRS-Test	Mann-Whitney Rank Sum Test
r	Pearson Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver operating characteristic
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
SAB	Subarachnoidalblutung
Std Abw	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozyten-Konzentrat
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Physiologische Grundlagen der Gehirndurchblutung

Das menschliche Gehirn wird physiologisch mit einem zerebralen Blutfluss (CBF) von ungefähr 750 ml/min, bzw. mit einem zerebralen Blutvolumen (CBV) von 50 ml/100 g Hirngewebe/min durchblutet (Göbel und Meuth, 2014; Söhle, 2012), was insgesamt 15 % des Herzzeitvolumens ausmacht (Neumahr, 2007). Hierbei entspricht der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und dem intrakraniellen Druck (ICP): $CPP = MAD - ICP$ (Neumahr, 2007; Striebel, 2017). Der MAD ist der Mittelwert des Drucks, der über die Zeit von Systole und Diastole im arteriellen Gefäßsystem vorliegt. Er lässt sich aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck errechnen. Für periphere Blutdruckwerte gilt näherungsweise: $MAD = RR_{dia} + 1/3 \times (RR_{sys} - RR_{dia})$ (Vaupel et al., 2015). Als Normbereich für den MAD gelten 70 - 105 mmHg (Striebel, 2017).

Der ICP beträgt physiologisch 10 – 15 mmHg. Das intrakranielle Kompartiment setzt sich zusammen aus den Komponenten: Gehirnvolumen, CBV und Liquor (Neumahr, 2007). Angestrebte Werte für den CPP liegen bei 60 - 70 mmHg (Striebel, 2017). Entsprechend der oben genannten Formel führt ein Abfall des MAD zu einem Abfall des CPP und umgekehrt.

Der Regulation und Aufrechterhaltung der Gehirndurchblutung liegen komplexe Mechanismen zugrunde. Die zerebrale Autoregulation hält den CBF im Bereich eines MAD von 50 – 150 mmHg konstant (Söhle, 2012). Eine Steigerung des MAD führt zu einer Vasokonstriktion, eine Verringerung zu Vasodilatation. Außerhalb dieser Grenze folgt der CBF passiv dem CPP (Neumahr, 2007) und ist folglich abhängig vom MAD und ICP. Bei Menschen mit arterieller Hypertonie verschieben sich die Grenzwerte der Autoregulation insgesamt zu höheren Werten (Neumahr, 2007; Söhle, 2012). Die Autoregulation kann durch diverse Faktoren gestört werden. Hierunter fallen unter anderem Schädelhirntraumata, Blutungen, Ischämie und Medikamente (Neumahr, 2007).

Weitere Regulationsmechanismen der Gehirndurchblutung sind Stoffwechselmetabolite (meist Vasodilatation) und sympathische Nerven (meist Vasokonstriktion). Auch

Hypokapnie führt zu Vasokonstriktion, während Hyperkapnie und Hypoxie die Durchblutung steigern (Göbel und Meuth, 2014; Neumahr, 2007).

Eine zerebrale Ischämie kann ab einem CBF < 250 ml/min auftreten, wobei mit irreversiblen Schäden ab < 90 ml/min zu rechnen ist. Die Ursachen für eine zerebrale Ischämie im Zusammenhang mit einer Kraniotomie sind oft ein zerebraler Gefäßverschluss oder arterielle Hypotonie mit einem Abfall des MAD unter 60 mmHg. Weiterhin kann auch ein Hirnödem oder eine ICB über einen Anstieg des ICP mit Abfall des CPP zu einer zerebralen Ischämie führen. Intraoperativ bleibt eine zerebrale Ischämie in der Regel unerkannt und wird erst postoperativ festgestellt (Neumahr, 2007; Söhle, 2012; Striebel, 2017).

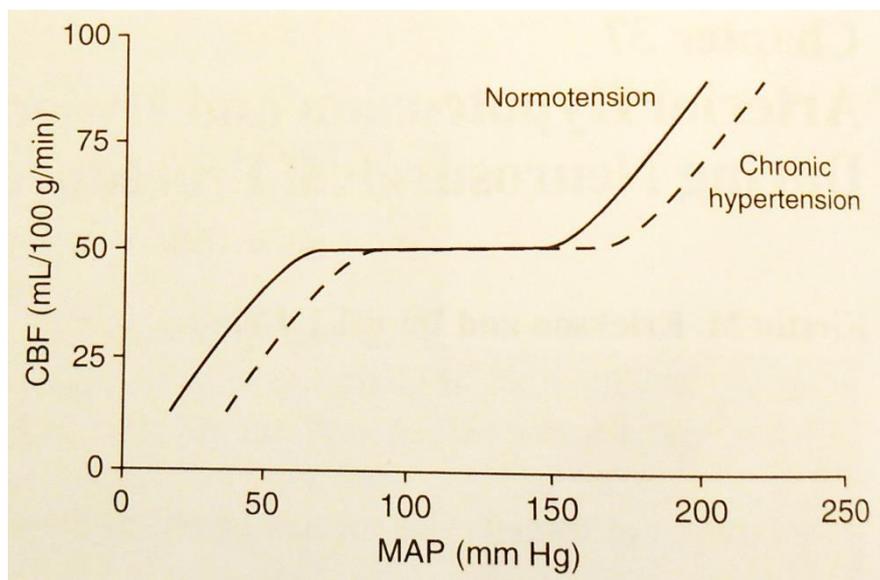


Abb 1: Darstellung der zerebralen Autoregulation. Erickson und Cole, 2012.

Der mittlere arterielle Blutdruck (Abszissenachse) ist gegen den zerebralen Blutfluss (Ordinatenachse) aufgetragen. Der Autoregulationsbereich befindet sich bei einem MAD von ca. 50 – 150 mmHg. In diesem Bereich wird der CBF auf 50 ml/100g/min konstant gehalten. Die physiologischen Autoregulationswerte sind als durchgängige Linie und die Werte bei arterieller Hypertonie als gestrichelte Linie dargestellt.

1.2 Die zerebrale arteriovenöse Malformation

Bei der zerebralen arteriovenösen Malformation (AVM), auch arteriovenöses Angiom, handelt es sich um eine entwicklungsbedingte Gefäßfehlbildung im Gehirn. Hierbei sind Arterien und Venen ohne ein zwischengeschaltetes Kapillarbett über einen Nidus direkt miteinander verbunden (Gaab, 2014; Hölper et al., 2007; Russell und Le Roux, 2005). Die Inzidenz liegt bei 1,12 – 1,42 Fällen/100000 Personenjahren (Abecassis et al., 2014). Es handelt sich somit bei einer Häufigkeit von weniger als 0,2 % um eine seltene Erkrankung (Gaab, 2014).

Der über die Malformation entstehende Shuntfluss fordert eine erhöhte Gehirndurchblutung, aus der eine Zunahme des Herzzeitvolumens resultiert. Je nach AVM-Größe und Krankheitsdauer wirkt sich diese Zunahme mehr oder weniger ausgeprägt auf den Gesamtkreislauf aus (Bernsmeier und Siemons, 1953; Gaab, 2014). Weiterhin verursacht eine AVM durch den Shuntfluss eine chronische Abnahme des CPP in den parallel zum Shunt gelegenen Gefäßen. Der CBF bleibt dennoch normal und es kommt in dem betroffenen Gewebe nicht zu einer Sauerstoffunterversorgung. Der Grund hierfür ist, dass die zerebrale Autoregulation im umliegenden Gewebe erhalten und die untere Grenze der Autoregulation nach links verschoben ist. Diese Verschiebung hin zu niedrigeren Werten bei abgefallenem Blutdruck ist ähnlich der Rechtsverschiebung bei arterieller Hypertonie (Hashimoto und Young, 2001; Meyer et al., 1999; Stür et al., 2008).

Symptome treten meist um das 40. Lebensjahr herum auf (Mohr et al., 2014; Theofanis et al., 2014). In den meisten Fällen ist die Erstmanifestation einer AVM eine zerebrale Blutung. Ihre Häufigkeit wird zwischen 38 – 80 % angegeben. Über die Hälfte aller AVM bluten im Krankheitsverlauf (Abecassis et al., 2014; Hölper et al., 2007; Theofanis et al., 2014). Diese Blutungen machen trotz der Seltenheit der AVMs 2 % aller Schlaganfälle aus. Ihre Letalität liegt bei 10 – 15 % (Hölper et al., 2007; Russell und Le Roux, 2005; Theofanis et al., 2014) mit einem Risiko von 30 – 50 % für irreversible neurologische Defizite (Gaab, 2014). Seltener handelt es sich bei dem Erstsymptom um Anfälle (30 %), Kopfschmerzen (5 – 14 %) oder neurologische Defizite (Abecassis et al., 2014; Hölper et al., 2007). Im Falle einer unrupturierten AVM liegt das Risiko einer zerebralen Blutung bei ca. 2 - 4 % pro Jahr, wobei für Erwachsene ein kumulatives Risiko von 10 % in 10 Jahren

besteht. Unbehandelte zerebrale AVMs haben eine schlechte Prognose. Die Wahrscheinlichkeit an der AVM zu versterben liegt bei 1 %/Jahr (Abecassis et al., 2014; Hölper et al., 2007; Russell und Le Roux, 2005).

Um das Ausmaß der klinischen Symptomatik zu beschreiben, wird für AVM-Patienten die eigentlich für Schlaganfälle entwickelte modifizierte Rankin-Skala verwendet. Auf ihr wird durch einen Wert von 0 bis 6 das funktionelle Behandlungsergebnis der Patienten beschrieben (Broderick et al., 2017).

Tab. 1: Die modifiziert Rankin-Skala. Korrigiert nach Broderick et al., 2017.

Die Skala erstreckt sich von 0 bis 6, von perfekter Gesundheit ohne Symptome bis Tod.	
0	Keine Symptome.
1	Keine signifikante Behinderung. In der Lage alle gewöhnlichen Aktivitäten auszuführen, trotz einiger Symptome.
2	Leichte Behinderung. In der Lage sich ohne Hilfe um die eigenen Angelegenheiten zu kümmern, aber nicht in der Lage alle früheren Aktivitäten auszuführen.
3	Moderate Behinderung. Benötigt etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe laufen.
4	Mittelschwere Behinderung. Nicht in der Lage sich ohne Hilfe um die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu kümmern, und nicht in der Lage ohne Hilfe zu laufen.
5	Schwere Behinderung. Benötigt ständige Pflege und Betreuung, bettlägerig, inkontinent.
6	Tod.

Zur Therapieentscheidung und Einschätzung des individuellen operativen Risikos einer AVM wird die 1986 publizierte Spetzler-Martin-Skala verwendet. Hierbei werden für die Größe des Nidus, die Lage in einem eloquenten Areal und die venöse Drainage der AVM Punktwerte vergeben (s. Tab. 2) und anschließend addiert. Der Summe (1 – 5) entsprechend wird eine Graduierung von Grad I bis V durchgeführt, durch die dann eine Aussage über das operative Risiko getroffen werden kann. Bis Grad II ist das Operationsrisiko gering. Bei Grad III liegt ein mittleres Risiko vor und im Falle von Grad IV und V ist eine Operation kritisch abzuwägen und Nutzen und Risiko sind hier gründlich

zu hinterfragen. Grad VI entspricht einer primär inoperablen Läsion, beispielsweise mit einer Lage im Hypothalamus oder im Hirnstamm (Hölper et al., 2007; Russell und Le Roux, 2005; Spetzler und Martin, 1986).

Tab. 2: Bestimmung des Punktwertes einer AVM auf der Spetzler-Martin-Skala. Korrigiert nach Spetzler und Martin, 1986.

Bestimmung des Grades der arteriovenösen Malformation (AVM)*	
Klassifiziertes Merkmal	Zugeordnete Punkte
Größe der AVM	
klein (< 3 cm)	1
mittel (3 – 6 cm)	2
groß (> 6 cm)	3
Eloquenz des angrenzenden Gehirns	
nicht-eloquent	0
eloquent	1
Struktur der venösen Drainage	
nur oberflächlich	0
tief	1
*Grad = [Größe] + [Eloquenz] + [venöse Drainage]; das heißt (1, 2, oder 3) + (0 oder 1) + (0 oder 1).	

Eine multimodale Therapie sollte nach individueller Abwägung des Blutungsrisikos der AVM gegen die therapeutischen Risiken in spezialisierten Zentren erfolgen (Abecassis et al., 2014; Russell und Le Roux, 2005). Die optimale Behandlung einer AVM ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Es liegen Daten dazu vor, dass ein rein konservatives Vorgehen für ein ausgewähltes Patientenkollektiv deutlich bessere Ergebnisse erzielen kann, als diverse Behandlungsmethoden (Mohr et al., 2014). Dennoch bleibt weiterhin die operative Entfernung der AVM eine Maßnahme mit hoher Erfolgsrate (Schramm et al., 2017; Theofanis et al., 2014). Die Nutzen und Risiken des jeweiligen Vorgehens sind für den Patient individuell abzuwägen und es soll ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden (Russell und Le Roux, 2005). Besonders Patienten mit kleinen AVMs oder einem Wert von I oder II auf der Spetzler-Martin-Skala profitieren von einer mikrochirurgischen

Operation (Schramm et al., 2017; Steiger et al., 2015). Bei Grad-IV- und –V-Läsionen hingegen übertrifft das Behandlungsrisiko das des natürlichen Verlaufs (Steiger et al., 2015) und die operationsassoziierte Letalität steigt auf 25 - 30 % an (Hölper et al., 2007).

Bei der Operation werden nach Freilegung der AVM zunächst die oberflächlichen, zuführenden Gefäße unterbunden und der Nidus freipräpariert. Zum Schluss werden die ableitenden Venen verschlossen (Russell und Le Roux, 2005; Schramm et al., 2017). Die pathologischen Gefäße sind oft dilatiert, fragil, dünnwandig und schwierig zu koagulieren. Folglich kann es zu starken Blutungen kommen. Es kann vorkommen, dass Blutungen (z.B. bei der intraoperativen Ruptur der AVM) ein verheerendes Ausmaß annehmen. Trotz des Bemühens um Hämostase (beispielsweise bipolarer Koagulation, Clipping oder Tamponaden) blutet es weiterhin in das Operationsfeld, was die Operationsbedingungen stark verschlechtert. In diesem Fall sollte mit einem raschen Fortschreiten der Operation und kontrollierter arterieller Hypotension reagiert werden (Hölper et al., 2007; Kozyrev et al., 2017; Lawton, 2014). In einigen Fällen wird nach komplizierter Hämostase die Hypotension postoperativ beim weiterhin narkotisierten Patienten auf der Intensivstation bis zum nächsten Tag fortgeführt (Kozyrev et al., 2017; Lawton, 2014; Russell und Le Roux, 2005; Schramm et al., 2017). Bei Schramm et al. (2017) wurde hierbei der systolische Blutdruck auf unter 100 mmHg gehalten.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die endovaskuläre Embolisation. Allerdings beinhaltet dieses Verfahren mehr therapeutische Risiken bei geringer Verschlussrate und wird in der Regel additiv angewendet, um eine darauffolgende Operation zu erleichtern oder zu ermöglichen. Ebenfalls nicht Therapie der ersten Wahl ist die Obliteration mittels Gamma-Knife, die bei hohen operativen Risiken zum Einsatz kommt (Gaab, 2014; Hölper et al., 2007; Russell und Le Roux, 2005; Schramm et al., 2017; Theofanis et al., 2014).

1.3 Die kontrollierte Hypotension

Die kontrollierte arterielle Hypotension ist ein seit 1946 existierendes Verfahren der Anästhesiologie (Fitch et al., 1976). In Narkose und unter kontrollierter Beatmung wird der arterielle Blutdruck des Patienten pharmakologisch auf systolische Werte von 80 mmHg bzw. einen MAD von 50 – 60 mmHg abgesenkt (Habler, 2000; Heck und Fresenius, 2010; Kleinschmidt, 2001). Die Intention dahinter ist die Senkung des intraoperativen

Blutverlustes und somit die Senkung des Fremdblutbedarfs. Weiterhin soll die Reduktion der intraoperativen Blutung die Übersichtlichkeit des Operationsfeldes wahren und die Operationsdauer hierdurch verkürzen (Degoute, 2007; Fitch et al., 1976; Habler, 2000; Heck und Fresenius, 2010; Kleinschmidt, 2001; Larsen, 1983).

Im Laufe der Zeit wurden diverse Methoden für die Durchführung einer kontrollierten Hypotension entwickelt und erprobt. Eingesetzt wurden unter anderem Lagerungstechniken, Arteriotomie, hohe Peri- bzw. Epiduralanästhesie, eine Ganglienblockade mit Trimethaphan oder volatile Anästhetika, wie Halothan, Desfluran und Isofluran. Auch vasoaktive Substanzen wie Nitroglycerin, Nitroprussid-Natrium, Urapidil, Betablocker oder Prostaglandin E₁ wurden verwendet (Chestnut et al., 1978; Degoute, 2007; Habler, 2000; Larsen, 1983). Jede Methode birgt eigene Vor- und Nachteile. Habler (2000) empfiehlt Urapidil als Mittel der Wahl, da es so gut wie keine Reflextachykardie auslöst und einen geringeren Einfluss auf die Organperfusion und Gewebeoxygenierung hat als andere Medikamente. Degoute (2007) hingegen bevorzugt den Einsatz der Epiduralanästhesie oder die Kombination von Propofol oder Inhalationsanästhetika mit Remifentanyl. Hashimoto und Young (2001) sagen, es solle das Verfahren gewählt werden, in dem der jeweilige Anästhesist erfahren ist.

Insgesamt existiert kein einheitlich definiertes Vorgehen und die Angaben über die anzustrebenden Blutdruckwerte differieren. Auch das Einsatzgebiet der kontrollierten Hypotension ist nicht genau definiert. Es enthält, weit gefasst, Operationen aus Abdominalchirurgie, Urologie, Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, plastischer Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Tumorchirurgie und Neurochirurgie (Habler, 2000; Kleinschmidt, 2001; Larsen, 1983). Auch wenn in vielen Bereichen der Einsatz der kontrollierten Hypotension stark abgenommen hat, wird das Verfahren in der Neurochirurgie weiterhin gängig eingesetzt (Degoute, 2007). Bei der operativen Entfernung einer zerebralen AVM kommt die kontrollierte Hypotension oft zum Einsatz (Spring et al., 1980; Yamada et al., 1988). Anders als das umgebende Hirngewebe ist die AVM nicht autoreguliert, sondern passiv abhängig vom Blutdruck. Die Hypotension führt folglich zu einem verminderten Blutfluss durch die AVM. Dies reduziert intraoperativ das Rupturrisiko, sowie den Blutverlust (Massoud und Hademenos, 1999; Yamada et al.; 1988).

Über Nutzen und Risiken der kontrollierten Hypotension besteht weiterhin viel Unklarheit (Kleinschmidt, 2001). Das Absenken des Blutdrucks birgt immer die Gefahr der Ischämie von lebensnotwendigen Organen in sich. Besonders betroffen sind Herz, Niere und Gehirn. Es gibt keine einheitlichen Angaben dazu, auf welche Werte der Blutdruck ohne Schädigung des Patienten abgesenkt werden kann (Degoute, 2007; Kleinschmidt, 2001; Larsen, 1983). Die Mortalität durch Organischämie unter kontrollierter Hypotension liegt bei 0,02 – 0,06 % (Heck und Fresenius, 2010). Das Verfahren ist unter anderem bei Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen, arterieller Hypertonie, schwerer Anämie, sowie Nieren-, Herz- und Leberinsuffizienz kontraindiziert (Habler, 2000; Heck und Fresenius, 2010; Larsen, 1983). Unter Beachtung der Risiken gilt die kontrollierte Hypotension dennoch insgesamt als komplikationsarmes und sicheres Verfahren (Degoute, 2007; Habler, 2000; Larsen, 1983; Yamada et al., 1988).

1.4 Fragestellung

Trotz des jahrelangen Einsatzes der kontrollierten Hypotension ist bis heute nicht abschließend geklärt, welche Nutzen und Risiken das Verfahren in sich birgt. Es gibt keine einheitliche Meinung, ob und ab welchen Blutdruckwerten der Patient einen (irreversiblen) Schaden erleidet. Dies gilt insbesondere für das Gehirn, da die Autoregulation durch diverse Faktoren gestört werden kann und man nicht individuell sagen kann, in welchem Ausmaß die Autoregulation des jeweiligen Patienten beeinträchtigt ist (Söhle, 2012). Dennoch gilt die kontrollierte Hypotension unter Beachtung der Kontraindikationen als sicheres Verfahren.

Bei der operativen Entfernung einer AVM ist der Einsatz der kontrollierten Hypotension in einigen Fällen notwendig, um Blutungen zu reduzieren und die Operation technisch zu ermöglichen (Hashimoto und Young, 2001; Yamada et al., 1988).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einsatz der kontrollierten Hypotension während der Exstirpation von zerebralen AVMs. Es werden der Ablauf und die eingesetzten Methoden der kontrollierten Hypotension in der analysierten Untersuchungsgruppe beschrieben.

Weiterhin soll untersucht werden:

- A: Führt die kontrollierte arterielle Hypotension zu einer Reduktion des intraoperativen Blutverlustes?
- B: Welchen Einfluss hat die kontrollierte Hypotension auf den Operationsverlauf?

C: Hat die kontrollierte Hypotension einen Einfluss auf den postoperativen neurologischen Zustand der Patienten?

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten analysiert, bei denen die Resektion einer zerebralen AVM im Zeitraum von 2003 bis 2012 erfolgte. Alle Eingriffe wurden am Universitätsklinikum Bonn durch den Operateur Prof. Dr. Johannes Schramm durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Alter von ≥ 11 Jahren. Weitere Ausschlusskriterien wurden nicht angewendet. Für die Datenerhebung wurden Anästhesieprotokolle der oben genannten operativen Eingriffe ausgewertet. Vereinzelt wurden Arztbriefe, Operationsberichte und postoperative Laborberichte hinzugezogen. Weitere Daten wurden durch die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn zur Verfügung gestellt (s. Kapitel 2.2).

2.1.1 Allgemeine Patientendaten

Es wurden das Alter zum Operationszeitpunkt, Größe, Gewicht, Geschlecht, sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie dokumentiert. Aus den Angaben zu Anästhesie-Beginn und -Ende bzw. Beginn und Ende der operativen Maßnahmen wurde die Anästhesiezeit bzw. die Schnitt-Naht-Zeit in Stunden errechnet. Wurde in den Protokollen kein Ende der Anästhesiezeit eingetragen, wurde ein nach klinischer Erfahrung realistischer Zeitpunkt zwischen dem Ende der Operation und dem Verlassen des Operationssaals gewählt.

2.1.2 Blutdruckwerte im Operationsverlauf

Als hämodynamische Parameter wurden der erste und der letzte dokumentierte arterielle Blutdruckwert und die erste dokumentierte Herzfrequenz erfasst. Weiterhin wurde der Blutdruck in der ersten (Messpunkt I) und zweiten (Messpunkt IV) Hälfte der Operation dokumentiert. Dies geschah, indem ein Wert gewählt wurde, der repräsentativ für die jeweilige Phase war. Alle Blutdruckwerte wurden als systolischer (RR_{sys}) und diastolischer (RR_{dia}) Wert erfasst und es wurde der mittlere arterielle Druck mit folgender Formel berechnet: $MAD = RR_{dia} + \frac{1}{3} \times (RR_{sys} - RR_{dia})$.

Die Patienten wurden nach dem intraoperativen Vorliegen einer kontrollierten Hypotension in eine Hypotensionsgruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Als

kontrollierte Hypotension gewertet wurden zum einen ein durch den Anästhesisten als solche gekennzeichnete Abschnitt, zum anderen nicht gekennzeichnete Phasen, in denen der Blutdruck auf charakteristische Weise absank oder entsprechend Antihypertensiva und Antihypotonika verabreicht wurden. Beginn und Ende der Phase wurden hierbei durch den Blutdruckabfall bzw. -anstieg definiert. Lag eine kontrollierte Hypotension vor, wurde die Dauer in Stunden erfasst. In der Kontrollgruppe wurde für eine fehlende Hypotensionsphase die Dauer 0 h verwendet. Es wurde der Mittelwert der Herzfrequenz und der Blutdruckwerte der Hypotensionsphase berechnet, sowie maximale und minimale Blutdruckwerte erfasst. Aus den Mittelwerten wurde mit der oben genannten Formel der MAD berechnet. Weiterhin wurde ein Blutdruckwert (Messpunkt II_H) dokumentiert, der repräsentativ für die Hypotensionsphase war. Um einen vergleichbaren Wert in der Kontrollgruppe zu erhalten, wurde in dieser Gruppe der Mittelwert des MAD von Messpunkt I und IV berechnet. Dieser Wert wird Messpunkt II_K genannt. Wird im Folgenden von MAD gesprochen, ist damit, soweit nicht weiter spezifiziert, die Zusammenfassung des durchschnittlichen MAD der Hypotensionsphase und Messpunkt II_K gemeint. Des Weiteren wurde der Blutdruck in der Normalisierungsphase nach kontrollierter Hypotension dokumentiert (Messpunkt III). Hierbei handelt es sich um den ersten aufgezeichneten Wert nach der Blutdrucksenkung.

Tab. 3: Messpunkte für die Erfassung der Blutdruckwerte und der Medikamentenkonzentrationen im Operationsverlauf.

Messpunkt	Beschreibung
I	erste Hälfte der Operation; in Hypotensionsgruppe vor der Hypotensionsphase
II _H	Wert in der Hypotensionsphase, der repräsentativ für den Mittelwert des Blutdrucks der Hypotensionsphase ist (nur Hypotensionsgruppe)
II _K	kein Zeitpunkt im eigentlichen Sinne, sondern der Mittelwert des MAD von Messpunkt I und IV
III	Normalisierungsphase nach der kontrollierten Hypotension (nur Hypotensionsgruppe)
IV	zweite Hälfte der Operation; in Hypotensionsgruppe nach der Hypotensionsphase

Um einen Wert zur Quantifizierung der Hypotensionsphase und einen Parameter für das Ischämierisiko zu erhalten, wurde näherungsweise eine theoretische Fläche, aus der Dauer der Blutdrucksenkung in h multipliziert mit der Differenz des Blutdruckwertes von Messpunkt I und des Mittelwertes in der Hypotensionsphase berechnet (s. Abb. 2). Diese Berechnung wurde sowohl mit dem RR_{sys} als auch mit dem MAD durchgeführt.

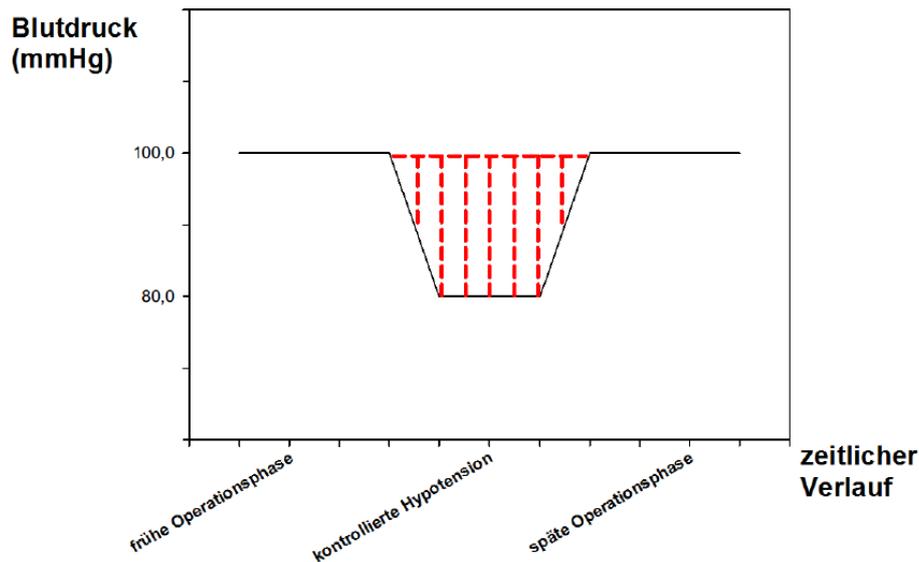


Abb. 2: Schematische Darstellung der errechneten theoretischen Fläche.

Die Fläche (in Rot gekennzeichnet) ist das Produkt aus der Dauer der Hypotensionsphase (Abszissenachse) und der Differenz des systolischen Blutdruckwertes an Messpunkt I (hier 100 mmHg) und des systolischen Mittelwertes der Hypotensionsphase (hier 80 mmHg) (Ordinatenachse).

Zur weiteren Beurteilung der Hypotensionsphase wurde erfasst, ob ein festgelegter systolischer Blutdruckzielwert erreicht werden konnte. Als Zielwert wurde entweder der durch den Anästhesisten im Protokoll festgehaltene Wert, bzw. bei Angabe einer Spannweite der höchste angegebene Wert, verwendet. Lagen keine Angaben vor, wurde ein systolischer Zielwert von 80 mmHg angesetzt. Zunächst wurde analysiert, ob der systolische Mittelwert der Hypotensionsphase dem Zielwert entsprach oder einen niedrigeren Wert aufwies. War dies nicht der Fall, wurde ausgezählt, wie viele Einzelwerte der Hypotensionsphase dem Zielwert entsprachen oder ihn unterschritten. Das Erreichen des Zielwertes wurde durch die Einteilung in Tabelle 4 klassifiziert.

Tab. 4: Klassifizierung des Erreichens des gesetzten Blutdruckzielwertes in der Hypotensionsphase.

Grad	Beschreibung
1	Ziel erreicht (systolischer Mittelwert der Hypotensionsphase erreicht den Zielwert oder unterschreitet ihn)
2	Der Zielwert wurde in über 50 % der systolischen Blutdruckwerte der Hypotensionsphase erreicht.
3	Der Zielwert wurde nur kurzfristig (in weniger als 50 % der systolischen Blutdruckwerte) erreicht.
4	Der Zielwert wurde nie erreicht.

2.1.3 Medikamente

Es wurde die Art der Narkoseführung (balancierte Anästhesie oder total intravenöse Anästhesie (TIVA)) und die Art und Anzahl der eingesetzten Opiate und Hypnotika erfasst, sowie deren Konzentration an den Messpunkten I, II_H, III und IV dokumentiert. Diese Werte ermöglichen die Rekonstruktion der eingesetzten Dosierungen im Operationsverlauf. Handelte es sich bei dem Hypnotikum um Isofluran, wurde die expiratorische Konzentration aufgeführt.

Des Weiteren wurden die zum Erreichen der kontrollierten Hypotension eingesetzten Antihypertensiva dokumentiert. Die Dokumentation umfasst das eingesetzte Präparat, die Anzahl an Präparaten, die Dosis und das Vorliegen einer kontinuierlichen Gabe oder Bolusgabe. Dementsprechend wurden auch die zur Beendigung der Hypotensionsphase eingesetzten Antihypotonika erfasst.

Die Gabe von Boli wurde als eine Addition aller für eine Senkungsphase relevanten Boli dokumentiert, solange diese direkt hintereinander verabreicht wurden. War eindeutig eine zeitliche Trennung mehrerer Bolusgaben erkennbar, wurden die Gaben getrennt voneinander addiert und dokumentiert.

2.1.4 Ein- und Ausfuhr

Die intraoperative Einfuhr wurde in ml notiert und zur Gesamteinfuhr addiert. Erfasst wurden kristalloide und kolloidale Infusionslösungen (Anzahl x 500 ml), Erythrozyten-Konzentrate, Thrombozyten-Konzentrate und Fresh-frozen-Plasma-Präparate (Anzahl x

290 ml). Eine weitere Aufteilung der Infusionslösungen fand nicht statt. In Bezug auf die Ausfuhr wurden Blutverlust und Urinausscheidung in ml dokumentiert. Verwendet wurden hierfür die letzten im Protokoll aufgeführten Werte, auch wenn sich diese zeitlich vor dem Ende der Operation befanden. Soweit dies möglich war, wurde die Urinmenge noch weiter in vor, während und nach der Hypotensionsphase ausgeschiedene Menge differenziert. Dies diente der groben Orientierung, ob in und nach der Hypotensionsphase eine Einschränkung der Nierenfunktion vorgelegen haben könnte. In Einzelfällen wurde das postoperative Labor zu Rate gezogen, um über die Kreatinin- und Harnstoffwerte Aussagen über die Nierenfunktion treffen zu können. Die Bilanz wurde als Differenz von Einfuhr und Ausfuhr in ml berechnet.

2.1.5 Prä- und Postoperative Symptomatik

Die zur Verfügung gestellten Daten (s. Kapitel 2.2) beinhalteten eine präoperative Einteilung der Patienten nach der modifizierten Rankin-Skala, sowie Angaben über das Auftreten von nicht näher bezeichneten Anfällen und intrakraniellen (ICB) bzw. subarachnoidalen (SAB) Blutungen in Form eines Binärcodes.

Eine genauere Beschreibung der Beschaffenheit der AVMs wurde ermöglicht durch übermittelte Informationen zur Größe der Malformation in cm, unterteilt in <3 cm, 3 – 6 cm und >6 cm. Zudem enthielten die Daten eine Einteilung der AVMs nach der Spetzler-Martin-Skala. In Form eines Binärcodes wurde angegeben, ob es sich bei der Lokalisation um ein eloquentes Areal handelte und ob bei der AVM eine oberflächliche oder tiefe Drainage vorlag. Als eloquent galten dominante temporoparietale, sylvanische (Sulcus lateralis), zentrale und präzentrale Lokalisationen, sowie Basalganglien, Hirnstamm, der postzentrale Gyrus, das Corpus Callosum, visuelle Bahnen und zerebelläre Kerne (Schramm et al., 2017).

Postoperativ wurden die Patienten erneut nach der mRS eingeteilt. Die Differenz zwischen prä- und postoperativ erfolgter Einteilung wurde zur Beurteilung der Veränderung des klinischen Zustandes berechnet. Durch einen zur Verfügung gestellten Freitext über den individuellen klinischen Verlauf wurde eine genauere Differenzierung der postoperativen Symptomatik aufgestellt. Hierbei wurde das Auftreten von Hemiparesen, Hemihypästhesien, Sprachstörungen, Gesichtsfeldausfällen und intrazerebralen Blutungen erfasst und, mit Ausnahme der ICB, eine weitere Unterteilung

nach passageren und permanenten Defiziten vorgenommen. Lagen keine konkreten Angaben vor, wurde von einem permanenten Defizit ausgegangen. Weiterhin wurde die Dauer der Folgeuntersuchungen in Monaten angegeben. In einem Fall wurden fehlende Daten zum Behandlungsergebnis und der postoperative mRS nach der im Arztbrief beschriebenen Symptomatik ermittelt.

2.2 Datenquellen

Die Anästhesieprotokolle entstammen dem elektronischen Archiv der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn. Unvollständig vorliegende Protokolle wurden verwendet, wenn aus dem Operationsprotokoll ersichtlich war, dass die fehlende Zeitspanne bis zur Naht nicht mehr als 1 h betrug, in der Annahme, dass in dieser Zeit keine bedeutenden Veränderungen des Blutdrucks mehr erfolgten. Arztbriefe, Operationsberichte und Laborberichte wurden dem elektronischen Krankenhaus-Informationssystem des Universitätsklinikums Bonn entnommen.

Die Daten zur prä- und postoperativen Symptomatik und der Charakterisierung der AVM wurden von Frau PD Dr. Azize Boström und Prof. Dr. Johannes Schramm, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn, zur Verfügung gestellt. Die untersuchten Operationen bilden einen Teil der Operationsserie, die in der Arbeit von Schramm et al (2017) analysiert wurde.

2.3 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit der Software SigmaPlot, Version 14.0 für Windows (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

Deskriptiv wurde für normalverteilte Daten der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet (Mittelwert \pm Std Abw). Nicht normalverteilte Daten wurden als Median und 25 %- bzw. 75 %-Perzentil angegeben (Median [25 %; 75 %]). Lag bei Gegenüberstellung zweier Variablen in einer Gruppe eine Normalverteilung vor und in der anderen nicht, wurden beide als Median [25 %; 75 %] angegeben.

Für die Analyse wurde die Einteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe, sowie eine Einteilung nach dem Auftreten von postoperativen Defiziten, Komplikationen und nach

einer eloquenten Lage der AVM verwendet. Die so entstandenen Gruppen wurden verglichen. Lag eine Normalverteilung und eine gleiche Varianz in beiden Gruppen vor, wurde hierfür der parametrische ungepaarte t-Test verwendet, um auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu testen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney Rank Sum Test (MWRS-Test) verwendet. Die Analyse der nominalskalierten Daten erfolgte in Form von Vierfeldertafeln. Die so erstellten Kontingenztafeln wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Bezüge hin untersucht. Waren die nötigen Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test von mindestens fünf Werten pro Zelle nicht erfüllt, wurde stattdessen der Fisher Exact Test angewendet, oder es wurde eine stimmige Gruppierung der Daten vorgenommen, um den Chi-Quadrat-Test zu ermöglichen.

Zur näheren Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Variablen wurde die Korrelation berechnet. Hierbei wurde für normalverteilte Merkmale mit einer konstanten Varianz die Pearson Product Moment Correlation angewendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde stattdessen die Spearman Rank Order Correlation verwendet. Die Stärke des Bezugs wird im Folgenden durch den Korrelationskoeffizienten r (und r^2) in den Ergebnissen mit aufgeführt. Bei allen statistischen Verfahren wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant angesehen.

Mit der Receiver operating characteristic (ROC) Curve Analysis wurde eine Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) durchgeführt um einzuschätzen, welche Variablen für die Vorhersage des postoperativen Behandlungsergebnisses verwendet werden können. Weiterhin wurde die Sensitivität und Spezifität von Cutoff-Werten mit dieser Analyse bestimmt.

Es wurde die Backward Stepwise Regression und die Forward Stepwise Regression durchgeführt, um zu bestimmen, welche Variablen das postoperative Auftreten von neurologischen Defiziten bzw. Hemiparesen am besten vorhersagen.

Körpergröße und -gewicht, Blutdruckwerte, Herzfrequenz, Medikamentenkonzentrationen (außer Isofluran, Propofol, Akrinor[®], Dihydralazin) und die Anzahl der Blutprodukte wurden auf ganze Zahlen gerundet. Das Alter in Jahren, die Operationszeiten und die errechneten Flächen wurden mit einer Kommastelle, die Hypotensionsdauer wurde mit zwei Kommastellen angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von den 2003 bis März 2012 in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn durch Prof. Schramm durchgeführten 67 Operationen an AVMs konnten 56 Operationsprotokolle in die Untersuchung einbezogen werden. Tabelle 5 stellt das Gesamtkollektiv sowie die eingeteilte Hypotensions- und Kontrollgruppe deskriptiv dar. Die beiden Gruppen sind gleich groß und zwischen ihnen besteht in Bezug auf Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht kein signifikanter Unterschied. In der Hypotensionsgruppe waren sowohl Anästhesiezeit ($p = 0,013$), wie auch Operationsdauer ($p < 0,001$) signifikant länger als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt waren fünf Patienten an einer arteriellen Hypertonie vorerkrankt. Hiervon befand sich ein Patient in der Hypotensions- und vier Patienten in der Kontrollgruppe.

Tab. 5: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs. Korrigiert nach Riedel et al., 2021. Deskriptive Statistik zur Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs, bei dem im Zeitraum von 2003 bis März 2012 die Operation einer AVM in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn durch Prof. Schramm erfolgte. Es wurde eine Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe vorgenommen.

	Gesamt- kollektiv	Hypotensions- Gruppe	Kontroll- Gruppe	p-Wert 1: t-Test 2: MWRS- Test
Anzahl n	56	28	28	
Geschlecht (♂/♀)	28/28	14/14	14/14	
Alter bei Operation (a)	34,3 ± 12,5	34,6 ± 12,2	34 ± 13	0,858 (1)
Größe (cm)	173 ± 9	173 ± 9	172 ± 10	0,737 (1)
Gewicht (kg)	71 ± 18	74 ± 19	68 ± 17	0,268 (1)
Anästhesiezeit (h)	5,1 [4,2; 6,2]	5,4 [4,7; 6,5]	4,3 [4,1; 5,2]	0,013 (2)
Operationsdauer (h)	3,6 [2,9; 4,8]	4,4 ± 1,3	3,3 ± 0,9	<0,001 (1)

3.2 Präoperative Symptomatik

Präoperativ war ein Trend erkennbar, nach dem ICBs/SABs vermehrt in der Kontrollgruppe vorkamen. Das Auftreten von Anfällen unterschied sich nicht. Die genaue Einteilung des Patientenkollektivs nach der mRS ist Abbildung 3 zu entnehmen. Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe die Patienten präoperativ häufiger symptomatisch waren. Entsprechend korrelierte der präoperative Wert auf der mRS negativ mit dem Einsatz ($r = -0,304$; $p = 0,023$) und der Dauer der kontrollierten Hypotension ($r = -0,293$; $p = 0,029$), ebenso wie mit der errechneten Fläche (RR_{sys}) ($r = -0,28$; $p = 0,037$). Zwischen dem MAD und dem präoperativen mRS-Wert bestand eine positive Korrelation ($r = 0,403$; $p = 0,002$). Je schlechter die präoperative klinische Einschätzung des Patienten war, desto weniger und kürzer wurde die kontrollierte Hypotension eingesetzt und desto höher war der intraoperative Blutdruck.

Tab. 6: Aufstellung der präoperativen Symptomatik in der Hypotensions- und Kontrollgruppe als Fallzahlen. Korrigiert nach Riedel et al., 2021.

präoperative Symptomatik	Hypotensionsgruppe n = 28	Kontrollgruppe n = 28	p-Wert 1: Chi-Quadrat-Test 2: MWRS-Test
Anfälle	15	8	0,127 (1)
ICB/SAB	7	14	0,076 (1)
mRS:			0,061 (1)
asymptomatisch (0)	19	11	
symptomatisch (1-5)	9	17	
Median	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,025 (2)

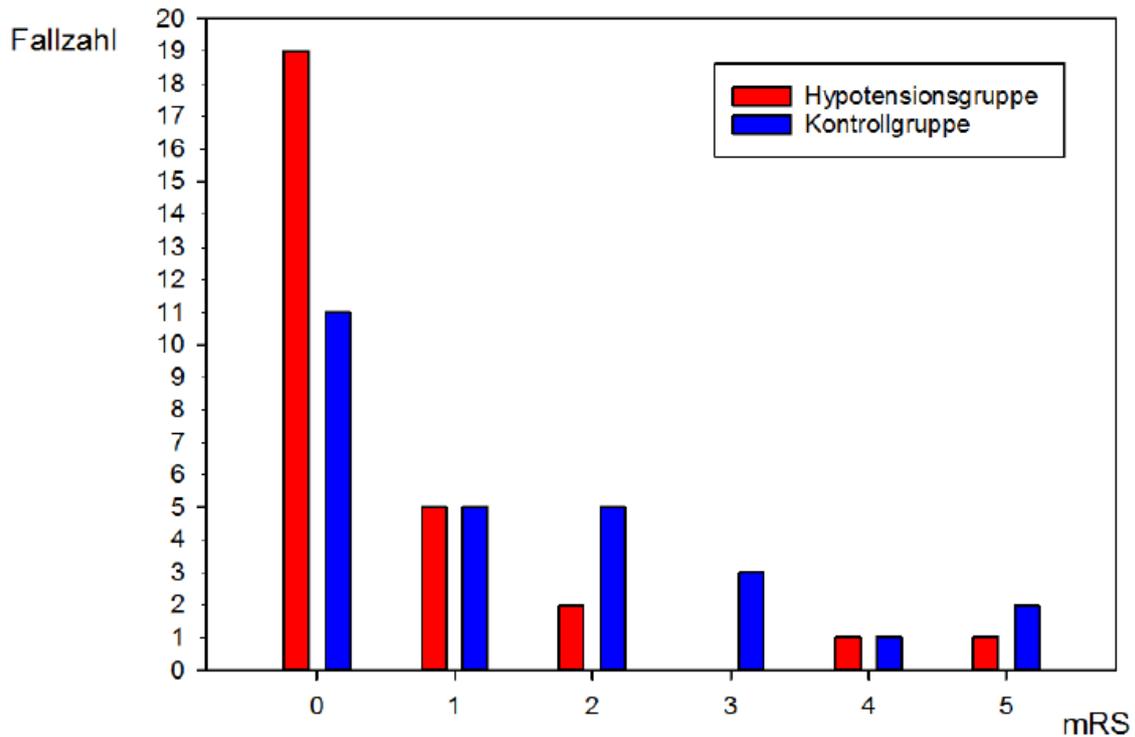


Abb. 3: Darstellung der Patienten aus Hypotensions- und Kontrollgruppe nach der präoperativen klinischen Einschätzung auf der mRS.

Aufgetragen wurde die jeweilige Anzahl der Patienten (Ordinatenachse) gegen den dazugehörigen Wert der mRS (Abszissenachse).

3.2.1 Präoperativer Befund der arteriovenösen Malformation

In der Hypotensionsgruppe fanden sich signifikant größere AVMs ($p = 0,014$), die zudem signifikant höhere Werte auf der Spetzler-Martin-Skala besaßen ($p < 0,001$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen konnten nicht gefunden werden. Die genauen Fallzahlen sind Tab. 7 bzw. Abb. 4 und Abb. 5 zu entnehmen. Ein Wert von V oder VI auf der Spetzler-Martin-Skala lag in keinem der Fälle vor.

Innerhalb der Hypotensionsgruppe fand sich abhängig von oberflächlicher ($p = 0,980$) und tiefer Drainage ($p = 0,319$) kein Unterschied des intraoperativen Blutverlustes. Es bestand eine negative Korrelation ($r = -0,288$; $r^2 = 0,083$; $p = 0,031$) zwischen dem Wert der Spetzler-Martin-Skala und dem MAD. Somit fanden sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bei einem hohen Wert auf der Spetzler-Martin-Skala niedrigere Blutdruckwerte. Bei alleiniger Betrachtung der Hypotensionsgruppe lag diese Korrelation

nicht vor ($p = 0,899$) und es bestand keine Korrelation zwischen dem Wert der Spetzler-Martin-Skala und der Dauer der Hypotensionsphase ($p = 0,299$).

Die Größe der AVM korrelierte positiv mit dem Einsatz ($r = 0,323$; $r^2 = 0,104$; $p = 0,017$) und der Dauer der Hypotensionsphase ($r = 0,517$; $r^2 = 0,267$; $p = 0,005$), ebenso wie mit den errechneten Flächen (RR_{sys} : $r = 0,464$; $r^2 = 0,215$; $p = 0,0004$; MAD: $r = 0,499$; $r^2 = 0,249$; $p = 0,0006$). Weiterhin korrelierte die Größe der AVM positiv mit dem Blutverlust ($r = 0,319$; $r^2 = 0,102$; $p = 0,023$). Je größer die AVM war, desto eher und länger wurde der Blutdruck abgesenkt und desto höher war der intraoperative Blutverlust.

Ob sich die AVM in einem eloquenten Areal befand oder nicht, ergab keinen signifikanten Bezug zu dem Auftreten von neurologischen Defiziten und Hemiparesen. Dies zeigte sich sowohl bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (Defizite: $p = 0,397$; Hemiparesen: $p = 0,738$), als auch in der Hypotensionsgruppe (Defizite: $p = 0,243$; Hemiparesen: $p = 0,417$).

Tab. 7: Darstellung und Vergleich der Beschaffenheit der AVMs.

Korrigiert nach Riedel et al., 2021. Aufteilung nach Hypotensions- und Kontrollgruppe.

Befund AVM	Hypotensionsgruppe n = 28	Kontrollgruppe n = 28	p-Wert 1: Chi-Quadrat-Test 2: MWRS-Test
Größe			0,027 (1)
< 3 cm (1)	13	22	
3-6 cm (2)	15	6	
Median	2 [1; 2]	1 [1; 1]	0,014 (2)
Spetzler-Martin-Skala			0,001 (1)
I & II	10	23	
III & IV	18	5	
Median	3 [2; 3]	2 [1,25; 2]	<0,001 (2)
Drainage			
oberflächlich	20	22	
tief	13	8	0,315 (1)
Eloquentes Areal	18	13	0,35 (1)

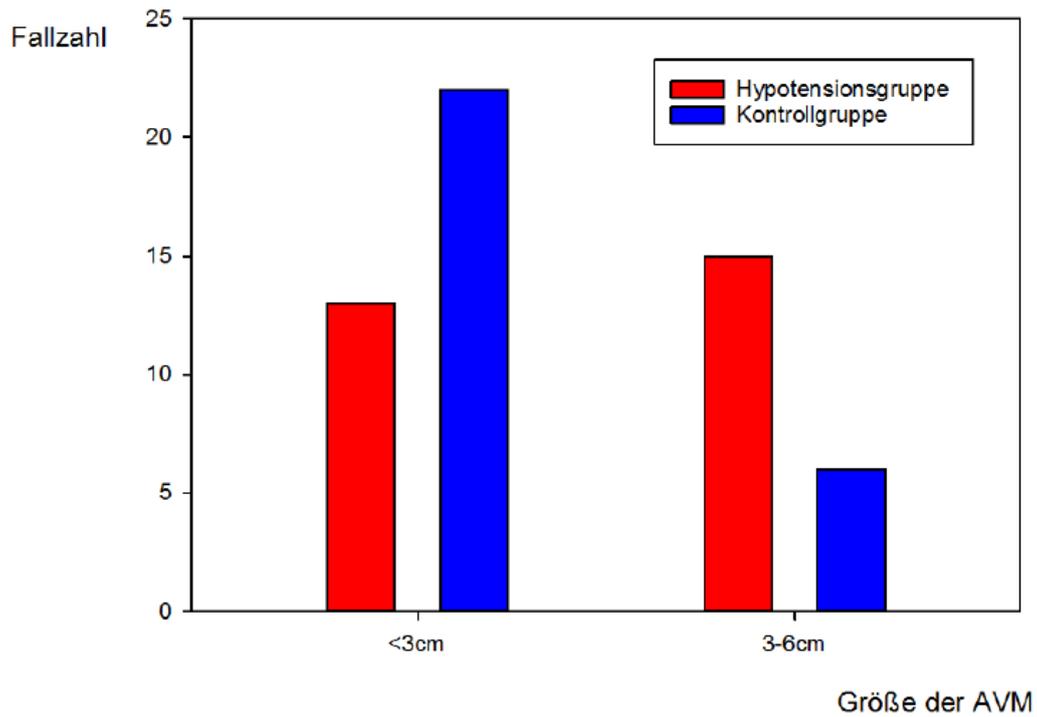


Abb. 4: Darstellung der AVM-Größe.

Aufgetragen gegen die Fallzahl (Ordinatenachse) in Hypotensions- und Kontrollgruppe.

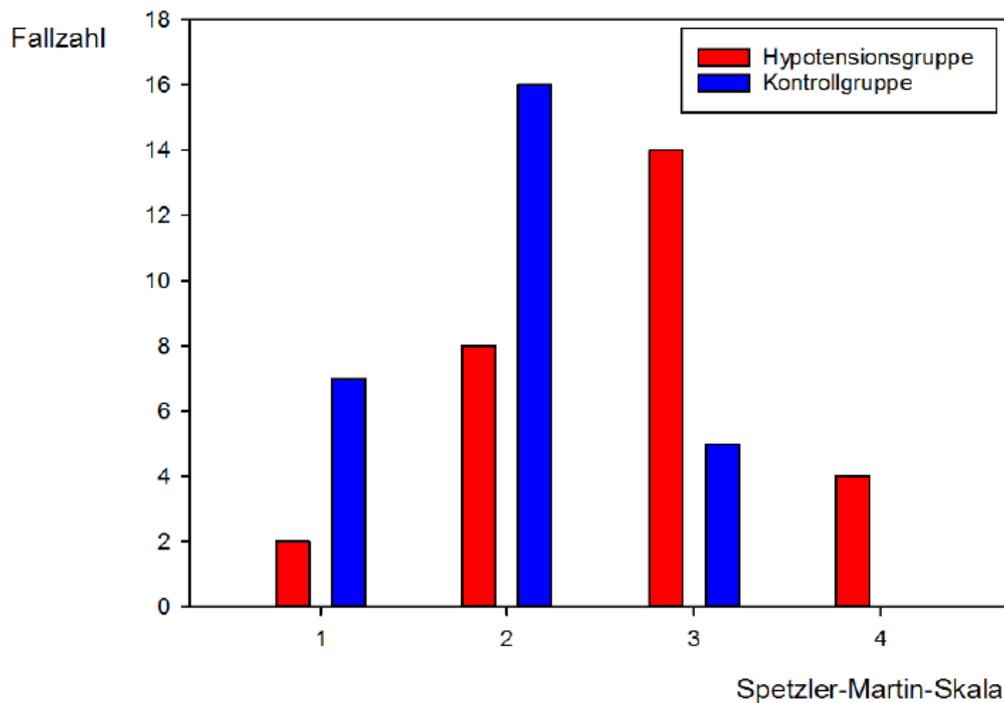


Abb. 5: Beschreibung der AVM nach der Spetzler-Martin-Skala.

Aufgetragen gegen die Fallzahl (Ordinatenachse) in Hypotensions- und Kontrollgruppe.

3.3 Intraoperativer Verlauf des Blutdrucks

Der Blutdruckverlauf ist in den Abbildungen 6 bis 8 und in Tabelle 8 beschrieben. Vergleiche des diastolischen Blutdrucks wurden aufgrund einer erwarteten niedrigen Relevanz für die klinische Aussage nicht durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Hypotensions- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Ausgangswerte, die Werte der Messpunkte I und IV und die Werte zu Narkosesende. Ausnahme hiervon bildete der MAD am Ende der Narkose, bei dem sich ein niedrigerer Wert in der Hypotensionsgruppe fand ($p = 0,012$). Im Vergleich des MAD-Mittelwertes der Hypotensionsphase (57 ± 7 mmHg) mit dem Mittelwert des MAD an den Messpunkten I und IV (74 ± 7 mmHg) zeigte sich ein deutlich niedrigerer Blutdruckwert in der Hypotensionsphase ($p < 0,001$).

Zu Beginn der Operation lag in der Kontrollgruppe eine Herzfrequenz von 76 [69; 87] min^{-1} und in der Hypotensionsgruppe eine von 77 ± 11 min^{-1} vor ($p = 0,98$). Während der kontrollierten Hypotension war die Herzfrequenz 67 ± 10 min^{-1} .

In der Hypotensionsphase wurden systolische Werte von maximal 88 [84; 93] mmHg und minimal 80 [69; 82] mmHg erreicht. Die diastolischen Werte betragen maximal 50 ± 9 mmHg und minimal 39 ± 9 mmHg. Die Dauer der kontrollierten Hypotension lag bei 0,96 [0,44; 1,79] h. Die errechnete Fläche (s. Kapitel 2.1.2) betrug 18,6 [9,5; 33,7] h x mmHg (RR_{sys}) und 14,3 [7,5; 27,9] h x mmHg (MAD).

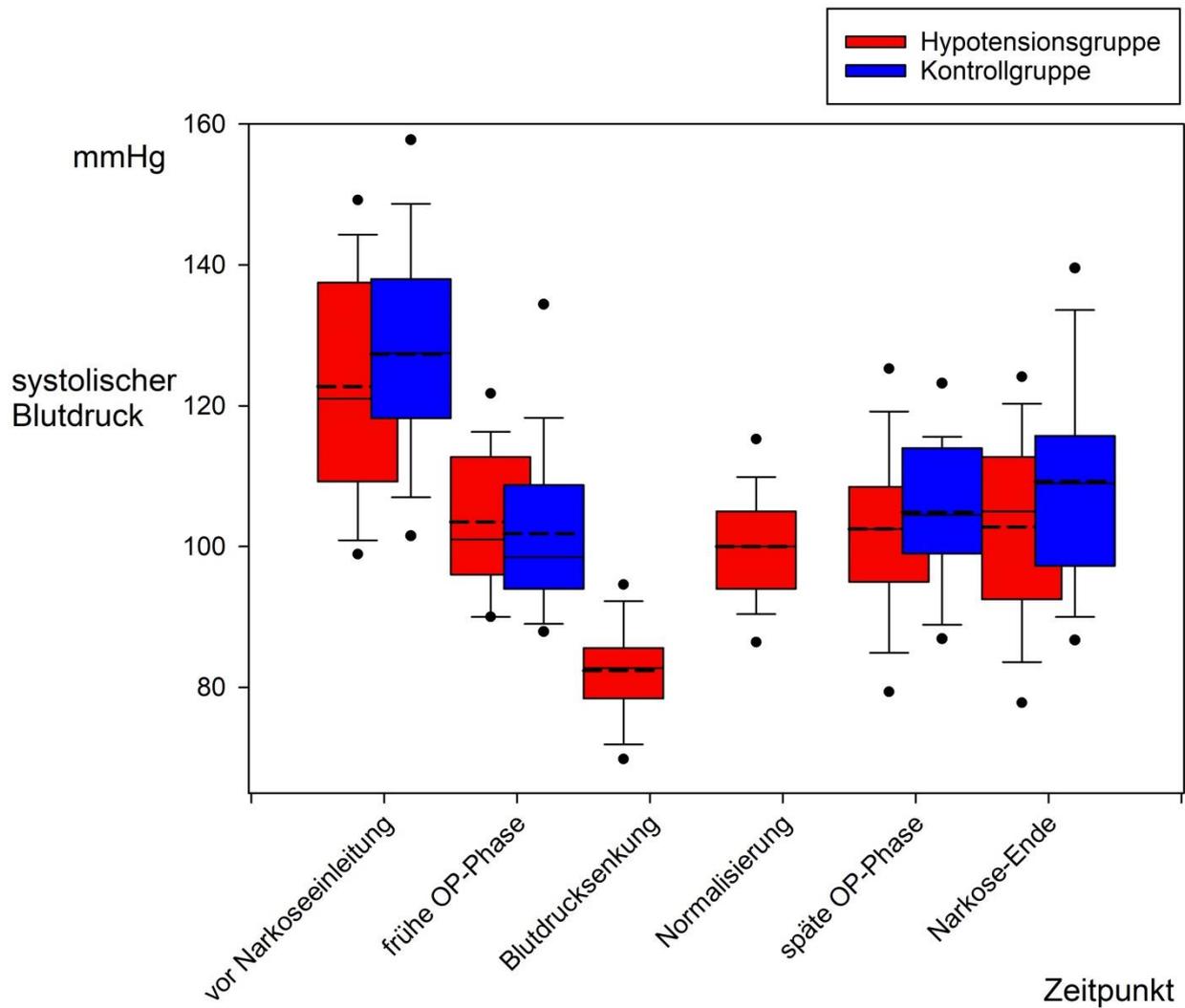


Abb. 6: Darstellung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Operation.

Einteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Auf der Abszissenachse ist der zeitliche Verlauf in Form der untersuchten Zeitpunkte aufgetragen. Auf der Ordinatenachse befindet sich der Blutdruck in mmHg. Der Median ist als durchgängige und der Mittelwert als gestrichelte Linie dargestellt. Die schwarzen Punkte markieren die Lage des 5 %- und des 95 %-Perzentils.

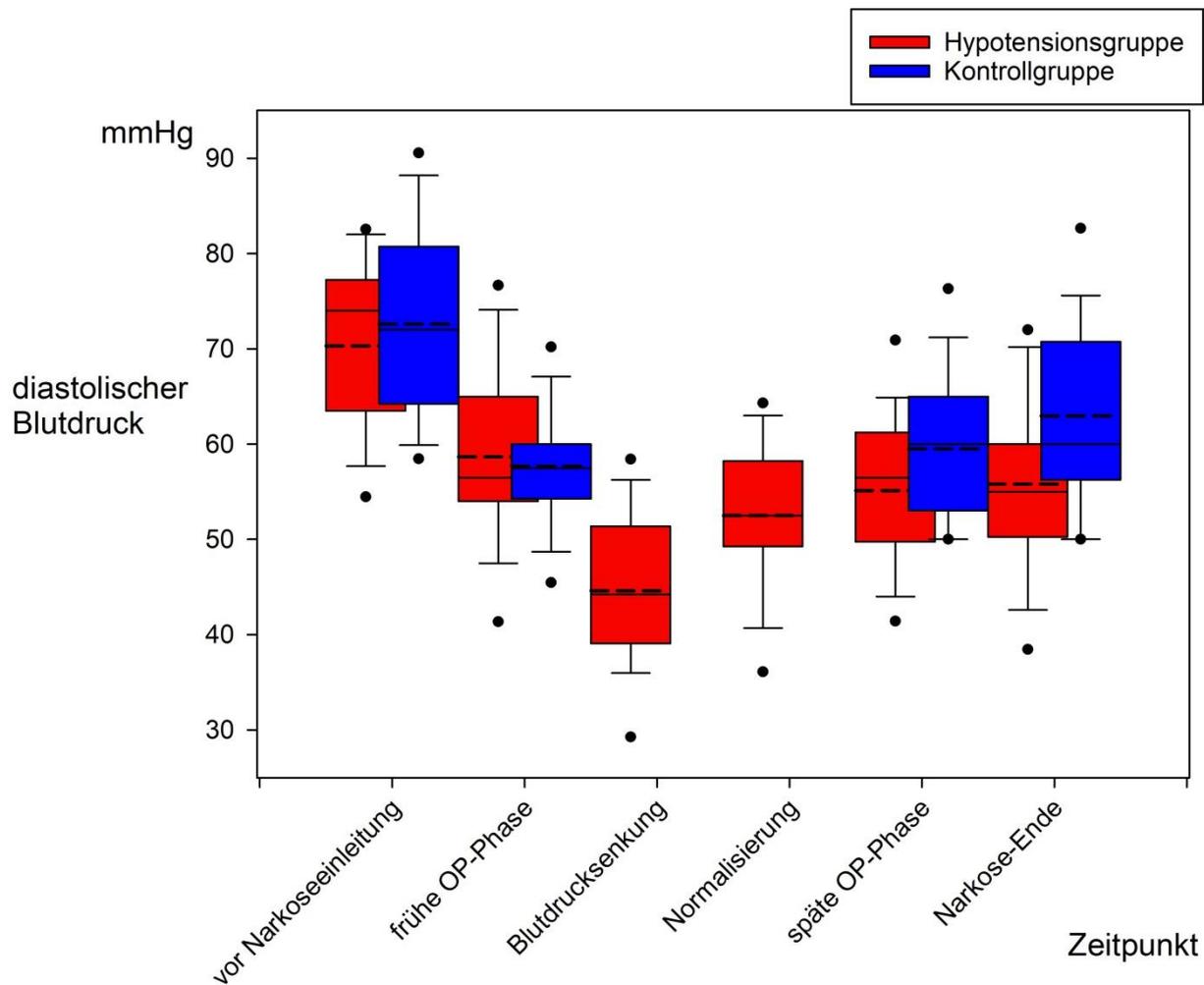


Abb. 7: Darstellung des diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Operation.

Einteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Die untersuchten Zeitpunkte sind auf der Abszissenachse gegen den Blutdruck in mmHg auf der Ordinatenachse aufgetragen. Der Median ist als durchgängige und der Mittelwert ist als gestrichelte Linie dargestellt. Die schwarzen Punkte markieren die Lage des 5 %- und des 95 %-Perzentils.

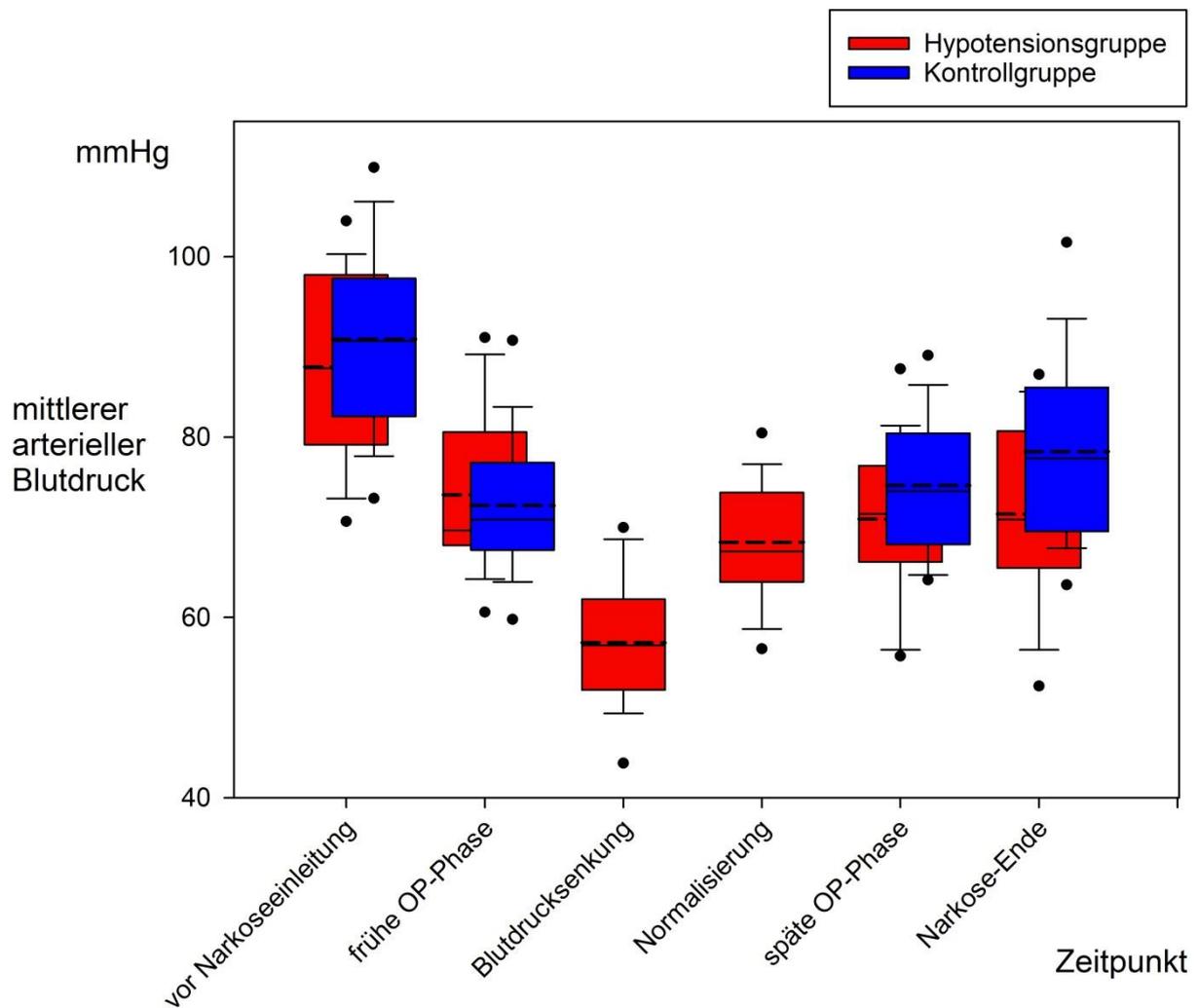


Abb. 8: Darstellung des MAD im Verlauf der Operation. Korrigiert nach Riedel et al., 2021. Aufgetragen sind auf der Abszissenachse der zeitliche Verlauf anhand der untersuchten Zeitpunkte und auf der Ordinatenachse der Blutdruck in mmHg. Es erfolgte eine Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Der Median ist als durchgängige und der Mittelwert ist als gestrichelte Linie dargestellt. Die schwarzen Punkte markieren die Lage des 5 %- und des 95 %-Perzentils.

Tab. 8: Statistische Beschreibung der Blutdruckwerte im Operationsverlauf mit Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe.

	Hypotensionsgruppe (n = 28)	Kontrollgruppe (n = 28)	p-Wert 1: t-Test 2: MWRS-Test
Ausgangswerte systolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	123 ± 16	127 ± 15	0,265 (1)
Median [25 %; 75 %]	121 [109; 138]	128 [118; 138]	
Max; Min	151; 98	160; 97	
Ausgangswerte diastolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	70 ± 9	73 ± 10	
Median [25 %; 75 %]	74 [64; 77]	72 [64; 81]	
Max; Min	83; 54	91; 58	
Ausgangswerte MAD (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	88 ± 10	91 ± 11	0,28 (1)
Median [25 %; 75 %]	88 [79; 98]	91 [82; 98]	
Max; Min	105; 69	112; 72	
Frühe Operationsphase (Messpunkt I) systolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	104 ± 9	102 ± 12	0,271 (2)
Median [25 %; 75 %]	101 [96; 113]	99 [94; 109]	
Max; Min	124; 90	138; 87	
Frühe Operationsphase (Messpunkt I) diastolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	59 ± 9	58 ± 6	
Median [25 %; 75 %]	57 [54; 65]	58 [54; 60]	
Max; Min	78; 40	72; 45	
Frühe Operationsphase (Messpunkt I) MAD (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	74 ± 9	72 ± 8	0,87 (2)
Median [25 %; 75 %]	70 [68; 81]	71 [67; 77]	
Max; Min	91; 58	94; 59	
Hypotensionsphase systolisch (Messpunkt II _H) (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	82 ± 7	-	
Median [25 %; 75 %]	83 [78; 86]	-	
Max; Min	96; 68	-	
Hypotensionsphase diastolisch (Messpunkt II _H) (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	45 ± 8	-	
Median [25 %; 75 %]	44 [39; 51]	-	
Max; Min	59; 29	-	
Hypotensionsphase MAD (Messpunkt II _H) (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	57 ± 7	-	
Median [25 %; 75 %]	57 [52; 62]	-	
Max; Min	71; 43	-	

Normalisierungsphase (Messpunkt III) systolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	100 ± 7,55	-	
Median [25 %; 75 %]	100 [94; 105]	-	
Max; Min	117; 85	-	
Normalisierungsphase (Messpunkt III) diastolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	53 ± 8	-	
Median [25 %; 75 %]	53 [49; 58]	-	
Max; Min	65; 34	-	
Normalisierungsphase (Messpunkt III) MAD (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	68 ± 6	-	
Median [25 %; 75 %]	67 [64; 74]	-	
Max; Min	82; 56	-	
Späte Operationsphase (Messpunkt IV) systolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	103 ± 12	105 ± 10	0,427 (1)
Median [25 %; 75 %]	103 [95; 109]	105 [99; 114]	
Max; Min	127; 79	125; 86	
Späte Operationsphase (Messpunkt IV) diastolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	55 ± 8	60 ± 8	
Median [25 %; 75 %]	57 [50; 61]	60 [53; 65]	
Max; Min	73; 40	79; 50	
Späte Operationsphase (Messpunkt IV) MAD (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	71 ± 8	75 ± 8	0,094 (1)
Median [25 %; 75 %]	72 [66; 77]	74 [68; 80]	
Max; Min	89; 56	91; 64	
Narkoseende systolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	103 ± 13	109 ± 15	0,089 (1)
Median [25 %; 75 %]	105 [93; 113]	109 [97; 116]	
Max; Min	125; 76	140; 84	
Narkoseende diastolisch (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	56 ± 9	63 ± 10	
Median [25 %; 75 %]	55 [50; 60]	60 [56; 71]	
Max; Min	72; 38	84; 50	
Narkoseende MAD (mmHg)			
Mittelwert ± Std Abw	71 ± 10	78 ± 10	0,012 (1)
Median [25 %; 75 %]	71 [65; 81]	78 [70; 86]	
Max; Min	88; 51	102; 63	

3.4 Intraoperativ eingesetzte Medikamente

3.4.1 Narkosemedikamente

In dem untersuchten Gesamtkollektiv wurden insgesamt 10 TIVAs und 46 balancierte Anästhesien durchgeführt. Diese fanden sich exakt gleich aufgeteilt in der Hypotensions- und der Kontrollgruppe, sodass in jeder Gruppe 5 TIVAs und 23 balancierte Anästhesien vorlagen. Verwendet wurden die Opioide Remifentanil und Piritramid. Als Narkotika kamen Isofluran oder Propofol zu Einsatz. Angaben zur Konzentration der einzelnen Präparate an den untersuchten Zeitpunkten im Operationsverlauf sind in Tabelle 9 aufgeführt. Außerhalb der Hypotensionsphase unterschieden sich die eingesetzten Konzentrationen der Medikamente nicht signifikant voneinander.

Die Remifentanil-Dosis an Messpunkt II_H war höher als die Dosis, die in der Kontrollgruppe an Messpunkt I ($p = 0,078$) bzw. IV ($p = 0,025$) verwendet wurde. Ebenso wurde Isofluran in der Hypotensionsphase in deutlich höheren Konzentrationen verabreicht, als an Messpunkt I ($p < 0,001$) und IV ($p = 0,001$) in der Kontrollgruppe.

Tab. 9: Auflistung der durchschnittlichen Konzentration der verwendeten Narkosemedikamente im untersuchten Patientenkollektiv.

Es erfolgte eine Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Da bei Propofol zwei unterschiedliche Dosierungsmethoden verwendet wurden, sind entsprechend zwei Werte angegeben. In einem Fall wurden Isofluran und Propofol gemeinsam verwendet.

	Hypotensionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert 1: t-Test 2: MWRS-Test
Remifentanil µg/h	n = 28	n = 28	
Messpunkt I			0,457 (2)
Mittelwert ± Std Abw	773 ± 361	852 ± 401	
Median [25 %; 75 %]	750 [500; 1000]	800 [600; 1200]	
Max; Min	2000; 320	1800; 250	
Messpunkt II _H			
Mittelwert ± Std Abw	1094 ± 506	-	
Median [25 %; 75 %]	1100 [650; 1438]		
Max; Min	2000; 320		
Messpunkt III			
Mittelwert ± Std Abw	870 ± 370	-	
Median [25 %; 75 %]	800 [600; 1000]		
Max; Min	2000; 320		

Messpunkt IV Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	835 \pm 408 800 [600; 1000] 2000; 320	809 \pm 394 750 [600; 975] 2000; 280	0,739 (2)
Piritramid (mg)	n = 1	n = 4	
Messpunkt II _H Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	15	-	
Messpunkt IV Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	-	6 \pm 1 6 [5; 7] 8; 5	
Isofluran (Vol.-%)	n = 28	n = 28	
Messpunkt I Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	0,8 \pm 0,1 0,8 [0,7; 0,8] 1; 0,6	0,7 \pm 0,1 0,7 [0,6; 0,8] 0,9; 0,5	0,073 (1)
Messpunkt II _H Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	0,9 \pm 0,2 0,8 [0,8; 1] 1,3; 0,7	-	
Messpunkt III Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	0,8 \pm 0,1 0,8 [0,7; 0,8] 1; 0,6	-	
Messpunkt IV Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	0,8 \pm 0,1 0,8 [0,7; 0,9] 1,2; 0,6	0,7 \pm 0,1 0,7 [0,7; 0,8] 0,9; 0,6	0,172 (2)
TIVA: Propofol (mg/h)	n = 2	n = 2	
Messpunkt I Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	600	285 \pm 191 285 [150; 420] 420; 150	
Messpunkt II _H Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	600 \pm 566 600 [200; 1000] 1000; 200	-	
Messpunkt III Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	800	-	

Messpunkt IV Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	800	325 \pm 247 325 [150; 500] 500; 150	0,113 (1)
TCl: Propofol Ce (μ g/ml)	n = 3	n = 3	
Messpunkt I Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	3,5 \pm 0,3 3,5 [3,2; 3,8] 3,8; 3,2	3,5 \pm 0,6 3,8 [2,8; 4] 4; 2,8	0,939 (1)
Messpunkt II _H Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	4,2 \pm 0,6 4,5 [3,5; 4,5] 4,5; 3,5	-	
Messpunkt III Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	4,6 \pm 0,6 4,5 [4; 5,2] 5,2; 4	-	
Messpunkt IV Mittelwert \pm Std Abw Median [25 %; 75 %] Max; Min	4,1 \pm 1,3 3,5 [3,2; 5,5] 5,5; 3,2	3,5 \pm 0,6 3,8 [2,8; 4] 4; 2,8	0,547 (1)

3.4.2 Eingesetzte Methoden zum Erreichen der kontrollierten Hypotension

Von den 28 Patienten der Hypotensionsgruppe war in 4 Fällen nicht ersichtlich, wie der Blutdruck für die kontrollierte Hypotension abgesenkt wurde. In 11 Fällen wurde das Antihypertensivum Urapidil (Ebrantil®) eingesetzt. In 2 weiteren Fällen wurde Urapidil in Kombination mit einem weiteren Antihypertensivum verwendet. Hierbei handelte es sich um Glyceroltrinitrat (Nitrolingual®) (60 μ g/min) und um Verapamil (Isoptin®) (5 mg Bolus). In einem Fall wurde Urapidil in Kombination mit zwei Antihypertensiva eingesetzt, Dihydralazin (Nepresol®) (6 mg als Bolus, 20 mg/h kontinuierlich) und Propranolol (Dociton®) (2 mg).

In insgesamt 4 Fällen wurde eine Narkosevertiefung durchgeführt, um die kontrollierte Hypotension zu erreichen. In 6 weiteren Fällen lag eine Kombination aus Narkosevertiefung und Urapidilgabe vor, wobei in einem dieser Fälle eine Narkosevertiefung mit Urapidil und Dihydralazin (12,5 mg) kombiniert wurde.

Im Schnitt wurde Urapidil mit einer Dosis von 29 [15; 50] mg als Bolus (n = 20) und mit 297 \pm 205 mg/h zusätzlich als kontinuierliche Gabe (n = 6) verabreicht. Bei der Narkosevertiefung handelte es sich im Mittelwert um eine Steigerung des Remifentanils

um 564 µg/h (n = 9) und des Isoflurans um 0,1 Vol.-% (n = 2). In einem Fall wurde die Propofol Ce um 0,9 µg/ml erhöht und in einem weiteren Fall wurde ein Propofol-Bolus von 200 mg verabreicht.

Weiterhin wurde analysiert, ob ein vorgegebenes systolisches Blutdruckziel erreicht werden konnte (s. Kapitel 2.1.2). In 12 Protokollen gab es einen durch den Operateur bzw. den Anästhesisten angegebenen Blutdruckzielwert. Hierbei handelte es sich um Werte von 95 mmHg bis 70 mmHg, wobei der Mittelwert bei 81 mmHg lag. Bei den übrigen 16 Protokollen wurden 80 mmHg als systolischer Zielwert angesetzt. Abbildung 9 gibt wieder, wie gut die Blutdruckzielwerte mit den angewendeten Verfahren erreicht werden konnten. Es zeigte sich, dass in insgesamt 10 Fällen die erreichten Blutdruckwerte dem Zielwert entsprachen oder niedriger waren. In weiteren 12 Fällen wurde der Zielwert um weniger als 5 mmHg verfehlt, sodass in 6 Fällen die erzielten Blutdruckwerte um >5 mmHg über dem Zielwert lagen. Damit wird in 35,7 % der Fälle der Zielwert erreicht, in 14,3 % wird er die meiste Zeit erreicht, in 32,1 % wird er kurzfristig erreicht und in 17,9 % wird der Zielwert nie erreicht. In insgesamt 18 Fällen (68 %) wurde auf einen MAD von <60 mmHg gesenkt. Dies wurde in 8 Fällen mittels Urapidil, in 2 Fällen durch Urapidil und ein weiteres Antihypertensivum, in 4 Fällen durch Urapidil mit Narkosevertiefung und in 2 Fällen durch alleinige Narkosevertiefung erreicht. In 2 Fällen war die eingesetzte Methode nicht ersichtlich.

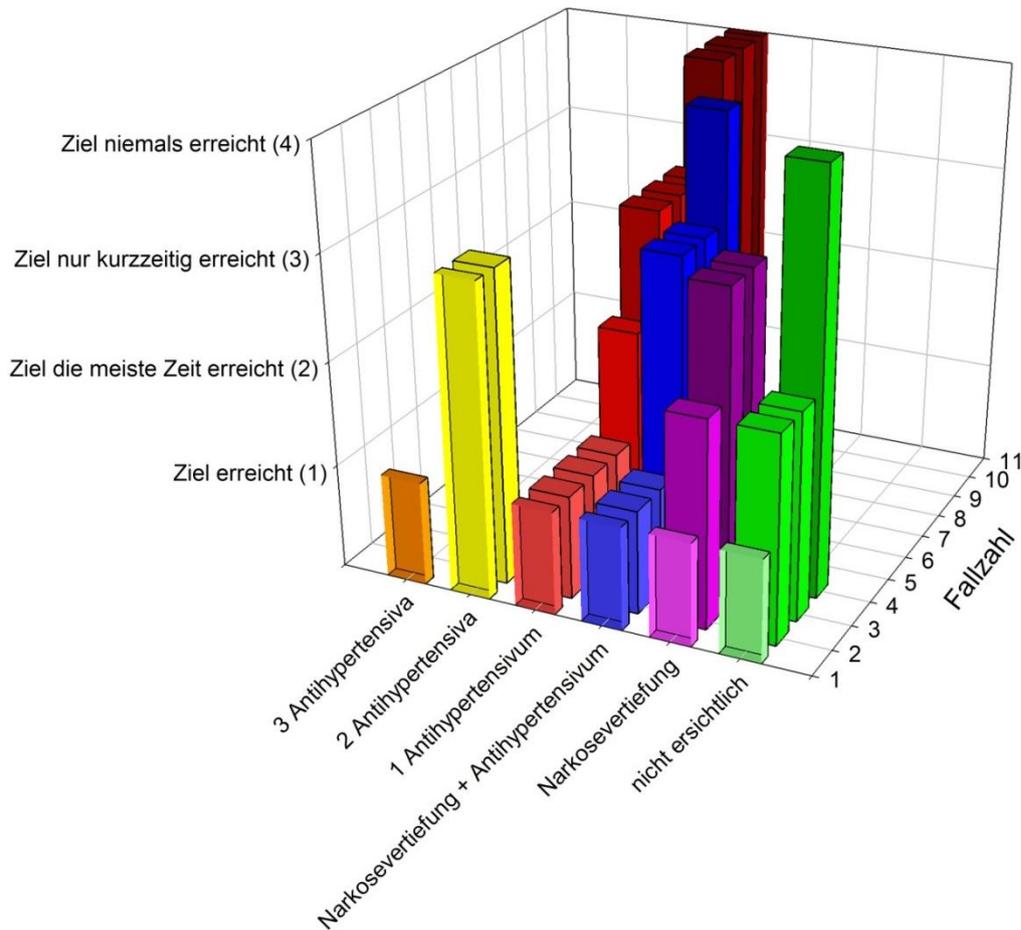


Abb. 9: Erreichen des Blutdruckzielwertes.

Die Abbildung zeigt, wie erfolgreich der systolische Blutdruckzielwert (Einteilung auf Ordinatenachse) mit den eingesetzten Verfahren zur Blutdrucksenkung (Abszissenachse) erreicht werden konnte. Ein Balken steht hierbei für einen Patienten. Die Höhe des Balkens entspricht einem Wert von 1-4, dessen jeweiliges Äquivalent der Skalierung der Ordinatenachse und Tabelle 4 zu entnehmen ist. Wurde nur ein Antihypertensivum eingesetzt, handelte es sich immer um Urapidil.

3.4.3 Eingesetzte Methoden zum Beenden der kontrollierten Hypotension

Um die kontrollierte Hypotension zu beenden, wurde bei 12 der 28 Patienten der Hypotensionsgruppe Akrinor® in einer Dosierung von $0,33 \pm 0,18$ ml verwendet. In zwei weiteren Fällen wurde zusätzlich zu Akrinor® Noradrenalin ($9 \mu\text{g}/\text{min}$ und $3 \mu\text{g}/\text{min}$) gegeben und in einem Fall wurde Akrinor® mit einer Reduktion des Remifentanils kombiniert. Bei 4 Patienten wurde der Blutdruck allein durch Reduktion des Remifentanils

angehoben. In drei weiteren Fällen wurde zusätzlich die Gabe von Urapidil beendet. Der Mittelwert der Remifentanil-Reduktion betrug 505 µg/h. In einem Fall wurde als alleinige Maßnahme das Pausieren von Nitroglycerin angegeben. Bei drei Patienten war die eingesetzte Methode nicht ersichtlich. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Hypotension über das Operationsende hinaus aufrechterhalten.

3.5 Bilanzierung der intraoperativen Ein- und Ausfuhr

Die genauen Werte zur intraoperativen Ein- und Ausfuhr in der Hypotensions- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 10 beschrieben. Im Vergleich der beiden Gruppen war der Blutverlust in der Hypotensionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Es wurden in der Hypotensionsgruppe mehr kristalloide und kolloidale Infusionslösungen und mehr EKs verabreicht. Insgesamt war die Gesamteinfuhr in der Hypotensionsgruppe höher und die Bilanz positiver als in der Kontrollgruppe. Die Urinausscheidung und die Zufuhr an GFPs unterschieden sich in den Gruppen nicht.

Zu einem Nierenversagen kam es in keinem der Fälle. Es fand während und/oder nach der Hypotensionsphase eine nicht auffällig verminderte Urinausscheidung statt, bzw. das postoperative Labor zeigte keine auffälligen Kreatinin- und Harnstoffwerte.

Im Gesamtkollektiv fand sich eine negative Korrelation des MAD mit der Gesamteinfuhr ($r = -0,371$; $r^2 = 0,138$; $p = 0,005$). Weiterhin korrelierte der MAD negativ mit dem Blutverlust ($r = -0,293$; $r^2 = 0,086$; $p = 0,035$). Eine Korrelation zwischen dem MAD und der Urinausscheidung lag nicht vor ($p = 0,866$).

In der Hypotensionsgruppe lag eine positive Korrelation zwischen der Dauer der Hypotension und dem Blutverlust ($r = 0,627$; $p = 0,0004$) bzw. der Gesamteinfuhr ($r = 0,513$; $p = 0,005$) vor. Je länger der Blutdruck abgesenkt wurde, desto höher war der Blutverlust bzw. die Einfuhr. Der MAD der Hypotensionsphase korrelierte negativ mit der Einfuhr an kristalloiden ($r = -0,386$; $p = 0,043$) und kolloidalen Flüssigkeiten ($r = -0,383$; $p = 0,044$). Je niedriger der MAD gesenkt wurde, desto höher war die Einfuhr an Kristalloiden und Kolloiden. Es fand sich keine Korrelation zwischen dem MAD der Hypotensionsphase und dem Blutverlust ($r = -0,303$; $p = 0,117$).

Tab. 10: Auflistung der Ein- und Ausfuhr in Hypotensions- und Kontrollgruppe.

	Hypotensionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert 1: t-Test 2: MWRS-Test
Ausfuhr			
Blutverlust (ml)	709 ± 612 500 [300; 950] (n = 28)	200 [100; 400] (n = 24)	0,002 (2)
Urin (ml)	830 ± 632 (n = 27)	773 ± 446 (n = 24)	0,716 (1)
Einfuhr			
Kristalloide (ml)	2964 ± 706 (n = 28)	2500 ± 805 (n = 28)	0,026 (1)
Kolloide (ml)	696 ± 550 (n = 28)	232 ± 288 (n = 28)	<0,001 (1)
EK (ml)	953 ± 323 (n = 7)	2610 ± 2051 (n = 2)	0,042 (1)
TK (ml)	870 ± 410 (n = 2)	- (n = 0)	
GFP (ml)	798 ± 435 (n = 4)	870 ± 410 (n = 2)	0,855 (1)
Gesamteinfuhr (ml)	4075 ± 1667 (n = 28)	2981 ± 1626 (n = 28)	0,016 (1)
Bilanz (ml)	2566 ± 1249 (n = 28)	1956 ± 1005 (n = 28)	0,049 (1)

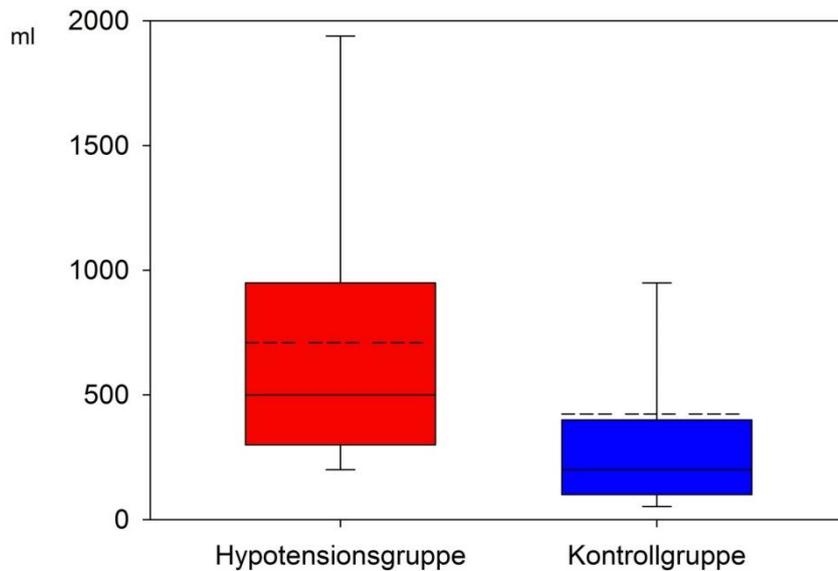


Abb. 10: Darstellung des Blutverlustes in ml.

Aufgeteilt in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Der Mittelwert ist als gestrichelte Linie und der Median als durchgängige Linie dargestellt.

3.6 Postoperatives Behandlungsergebnis

3.6.1 Modifizierte Rankin-Skala

Bei Betrachtung der postoperativen Einteilung der Patienten nach der mRS bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Hypotensions- (1 [0; 2]) und der Kontrollgruppe (0 [0; 2]) ($p = 0,867$). Es lag keine Korrelation zwischen dem MAD und dem postoperativen mRS-Wert vor ($p = 0,647$). Die Veränderung des Wertes auf der mRS zwischen prä- und postoperativer Einschätzung stellte sich folgendermaßen dar: In der Hypotensionsgruppe zeigten die Patienten postoperativ eher unveränderte oder schlechtere mRS-Werte, während Patienten der Kontrollgruppe sich häufiger verbesserten (Fisher Exact Test: Hypotensionsgruppe (schlechter/gleich: 25 vs. besser: 2), Kontrollgruppe (schlechter/gleich: 18 vs. besser: 9), $p = 0,039$; MWRS-Test: Hypotensionsgruppe (0 [0; 0]), Kontrollgruppe (0 [0; 1]), $p = 0,012$). Die Veränderung des mRS-Wertes korrelierte positiv mit dem MAD ($r = 0,398$; $p = 0,003$). Je höher der intraoperative Blutdruck, desto mehr verbesserte sich der postoperative mRS-Wert im Vergleich zum präoperativen Zustand. Es lag keine Korrelation zwischen dem MAD der Hypotensionsphase (Messpunkt II_H) und der Veränderung auf der mRS vor ($p = 0,154$). Zwischen der

Veränderung des mRS-Wertes und dem Wert der jeweiligen AVM auf der Spetzler-Martin-Skala ($p = 0,975$) bzw. der Größe der AVM ($p = 0,282$) fand sich keine Korrelation.

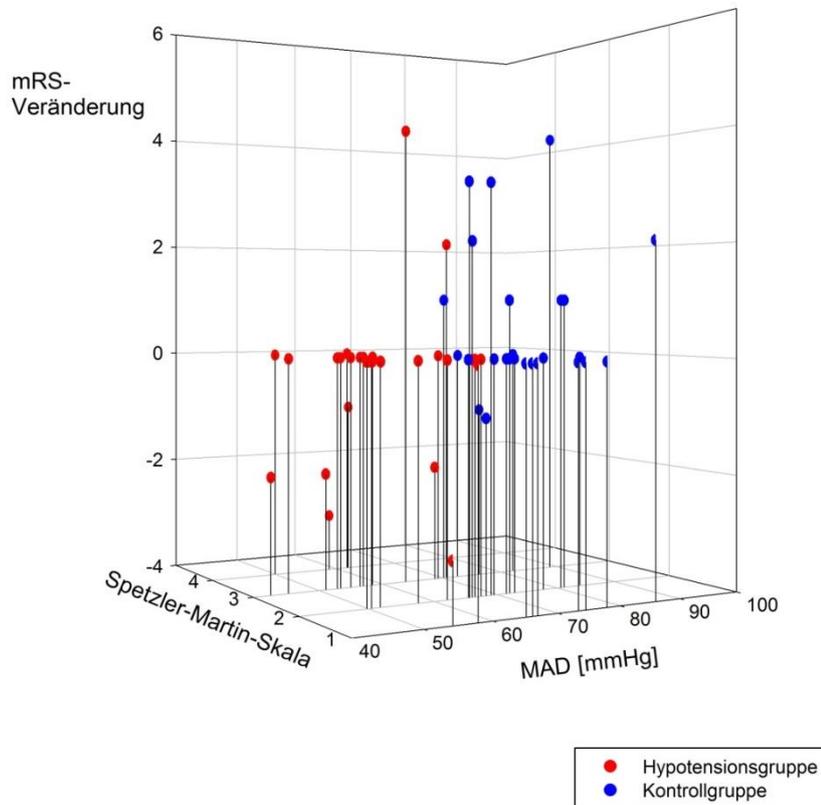


Abb. 11: Veränderung des mRS-Wertes.

Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Je positiver der Wert, desto mehr hat sich die Symptomatik des Patienten gebessert. Die Lage der Punkte im Koordinatensystem gibt Auskunft über den jeweils vorliegenden Wert auf der Spetzler-Martin-Skala und den intraoperativ vorliegenden MAD.

3.6.2 Postoperative Symptomatik

Im gesamten Patientenkollektiv lag die Dauer der Folgeuntersuchungen bei 8 [3; 57] Monaten. Eine Beschreibung der postoperativen Symptomatik der Hypotensions- und Kontrollgruppe befindet sich in Tabelle 11. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das generelle Auftreten von postoperativen Komplikationen (neurologische Defizite und ICB). In der Hypotensionsgruppe traten vermehrt postoperative neurologische Defizite ($p = 0,03$) und Hemiparesen auf ($p = 0,04$). Weitere

signifikante Unterschiede fanden sich nicht. Das postoperative Auftreten eines neurologischen Defizites korrelierte positiv sowohl mit dem Einsatz ($r = 0,327$; $p = 0,014$) und der Dauer der kontrollierten Hypotension ($r = 0,322$; $p = 0,016$), als auch mit den errechneten Flächen (RR_{sys} : $r = 0,324$; $p = 0,015$; MAD: $r = 0,329$; $p = 0,014$). Eine negative Korrelation lag zwischen dem Auftreten von postoperativen neurologischen Defiziten und dem MAD vor ($r = -0,387$; $p = 0,003$). Das Auftreten eines postoperativen neurologischen Defizites ging tendenziell mit dem Einsatz und einer längeren Dauer der kontrollierten Hypotension und mit niedrigeren Blutdruckwerten einher. Das Auftreten einer ICB korrelierte nicht mit dem MAD ($p = 0,232$).

Tab. 11: Beschreibung der postoperativen Symptomatik in Fallzahlen nach dem Vorliegen in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Korrigiert nach Riedel et al., 2021.

Unter Komplikationen wurden neurologische Defizite und ICBs zusammengefasst und unter neurologischen Defiziten wurden motorische Störungen (Hemiparesen), sensorische Störungen (Hypästhesien), Sehstörungen und Sprachstörungen zusammengefasst.

	Hypotensions- gruppe (n = 28)	Kontrollgruppe (n = 28)	p-Wert 1: Chi-Quadrat-Test 2: Fisher Exact Test
Komplikationen	17	15	0,787 (1)
ICB	5	8	0,527 (1)
Neurologisches Defizit	16	7	0,03 (1)
davon permanent	8	2	0,081 (1)
Hemiparese	9	2	0,04 (2)
davon passager	6	2	0,252 (2)
davon permanent	3	0	0,236 (2)
Sehstörung	6	3	0,306 (2)
Sprachstörung	2	0	0,491 (2)
sensorische Störung	1	3	0,611 (2)
davon passager	0	3	0,236 (2)
davon permanent	1	0	

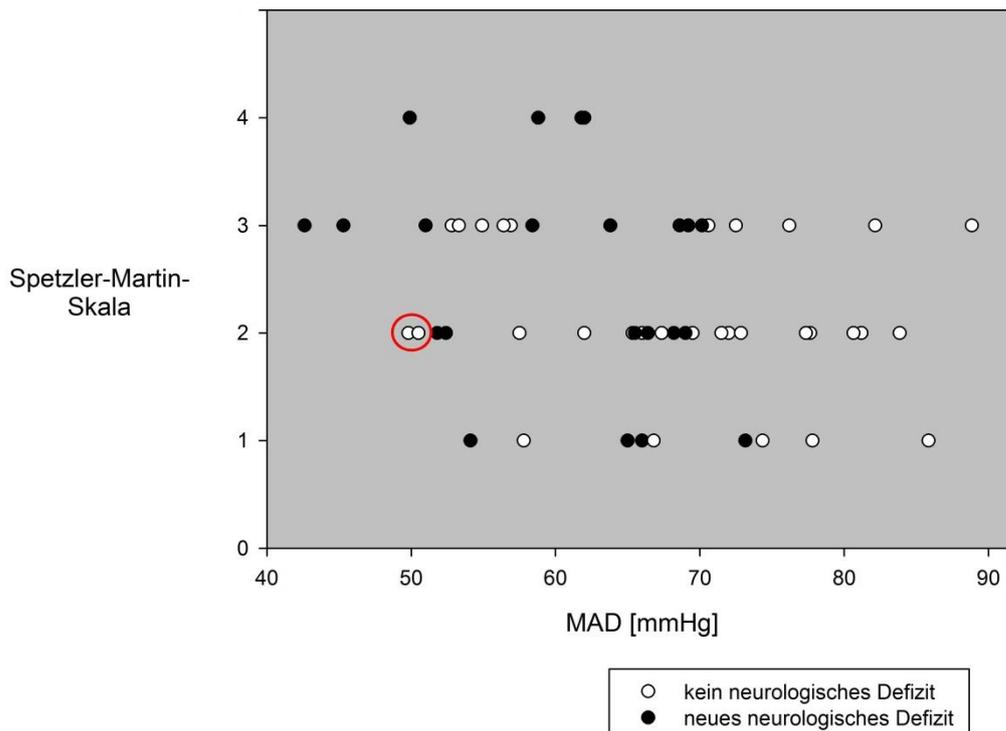


Abb. 12: Postoperatives Auftreten eines neuen neurologischen Defizits nach Spetzler-Martin-Skala und MAD. Korrigiert nach Riedel et al., 2021.

Darstellung aller Patienten des Gesamtkollektivs. Als helle Punkte sind die Fälle dargestellt, bei denen kein postoperatives neurologisches Defizit auftrat und als dunkle Punkte die, bei denen ein Defizit auftrat. Auf der Ordinatenachse ist die Einteilung nach der Spetzler-Martin-Skala aufgeführt. Auf der Abszissenachse befindet sich der MAD. Neurologische Defizite traten erst bei einem MAD unter ca. 75 mmHg auf. Mit einem roten Kreis wurden zwei Patienten markiert, bei denen trotz eines niedrigen MAD keine Defizite entstanden. Hierbei handelt es sich in einem Fall um eine Blutdrucksenkung von ca. 10 min Dauer auf einen MAD von 50 mmHg. Bei dem anderen Fall wurde der Blutdruck für ca. 5 min auf 51 mmHg gesenkt.

3.6.3 Einteilung des Patientenkollektivs nach dem Auftreten von neuen postoperativen neurologischen Defiziten

Bei Einteilung des Gesamtkollektivs nach dem Auftreten von neuen postoperativen neurologischen Defiziten fanden sich 23 Fälle mit und 33 Fälle ohne Defizit. Im Falle eines Defizits besaß die AVM tendenziell ($p = 0,082$) einen höheren Wert auf der Spetzler-Martin-Skala (mit Defizit: 3 [2; 3]; ohne Defizit: 2 [2; 3]). Die Dauer der Hypotensionsphase

war in der Gruppe mit neurologischem Defizit um eine halbe Stunde länger ($p = 0,017$). Beim Vergleich des MAD fand sich in der Gruppe mit neu aufgetretenen Defiziten ein niedrigerer MAD (60 ± 9 mmHg) als in der Gruppe ohne postoperative Defizite (69 ± 11 mmHg) ($p = 0,003$). Dieser Unterschied ließ sich bei alleiniger Betrachtung des MAD der Hypotensionsphase (Messpunkt II_H) nicht mehr finden ($p = 0,911$), ebenso wenig wie ein Unterschied der errechneten Flächen (RR_{sys}: $p = 0,693$; MAD: $p = 0,626$). Die Backward Stepwise Regression und die Forward Stepwise Regression ergaben, dass das Auftreten eines postoperativen neurologischen Defizites am besten durch den MAD der Hypotensionsphase vorausgesagt werden konnte ($p = 0,003$). Getestet wurde zusammen mit den Variablen: Spetzler-Martin-Skala, Dauer der Hypotensionsphase und Fläche (MAD). Die ROC Analysis ergab für den MAD der Hypotensionsphase in Bezug auf das Auftreten postoperativer neurologischer Defizite eine AUC von $A = 0,73$. Bei einem MAD < 72 mmHg als positives Testergebnis lag eine Sensitivität von 0,96 mit einer Spezifität von 0,45 für das Auftreten postoperativer neurologischer Defizite vor. Bei einem MAD < 65 mmHg betrug die Sensitivität 0,57 und die Spezifität 0,70.

Bei Einteilung des Gesamtkollektivs nach neuen postoperativen permanenten neurologischen Defiziten ($n = 10$) und ihrem Nichtvorliegen ($n = 46$) fand sich in der Gruppe mit Defiziten ein deutlich niedrigerer MAD. Dieser lag bei 58 ± 10 mmHg, wenn ein permanentes Defizit auftrat und bei 67 ± 10 mmHg, wenn dies nicht der Fall war ($p = 0,01$). In der Hypotensionsgruppe fanden sich keine Unterschiede in Senkungsdauer ($p = 0,576$) und Flächen (RR_{sys}: $p = 0,859$; MAD: $p = 0,939$) in Bezug auf das Auftreten permanenter neurologischer Defizite.

Es erfolgte eine Aufteilung des Gesamtkollektivs nach dem neuen postoperativen Auftreten einer Hemiparese ($n = 11$) und ihrem Nichtvorliegen ($n = 45$). Im Falle einer postoperativen Hemiparese fand sich ein niedrigerer MAD. Er betrug 58 ± 9 mmHg wenn eine Hemiparese vorlag und 67 ± 10 mmHg wenn dies nicht der Fall war ($p = 0,012$). Wurde nur die Hypotensionsgruppe ($n = 28$) nach dem Vorliegen von postoperativen Hemiparesen eingeteilt, fand sich kein Unterschied des MAD der Hypotensionsphase (Messpunkt II_H) ($p = 0,341$). Im Gesamtkollektiv war die Dauer der Hypotensionsphase im Schnitt um eine Stunde länger, wenn es postoperativ zu einer Hemiparese kam (mit Hemiparese: 1 [0,42; 2,83] h; ohne Hemiparese: 0 [0; 0,63] h; $p = 0,004$). Auch in der Hypotensionsgruppe lag eine längere Senkungszeit vor, wenn postoperativ eine

Hemiparese auftrat ($2,08 \pm 1,65$ h) im Vergleich zum Nichtauftreten ($0,97 \pm 0,69$ h) ($p = 0,017$) und die errechneten Flächen waren größer in den Fällen mit Hemiparese (RR_{sys} : $p = 0,044$; MAD: $p = 0,094$). Die Backward Stepwise Regression und die Forward Stepwise Regression ergaben, dass die Dauer der Hypotensionsphase (in h) das Auftreten einer postoperativen Hemiparese am besten vorhersagen konnte ($p < 0,001$). Getestet wurde mit den weiteren Variablen: Alter, präoperative Anfälle, Spetzler-Martin-Skala, Einsatz der kontrollierten Hypotension, Fläche (RR_{sys} und MAD) und dem MAD der Hypotensionsphase. Bei der ROC Analysis ergab sich für die Dauer der Hypotensionsphase in Bezug auf das Auftreten postoperativer Hemiparesen eine AUC von $A = 0,77$. Bei Wertung einer Hypotensionsdauer >15 min als positives Testergebnis, lag eine Sensitivität von 0,82 und eine Spezifität von 0,64 vor. Bei >30 min betrug die Sensitivität 0,64 und die Spezifität 0,71.

Bei der Einteilung der Hypotensionsgruppe nach dem Auftreten postoperativer Komplikationen (ICB und neurologische Defizite) fand sich kein signifikanter Unterschied in der Senkungsdauer ($p = 0,48$) und der Fläche (RR_{sys} : $p = 0,371$; MAD: $p = 0,323$).

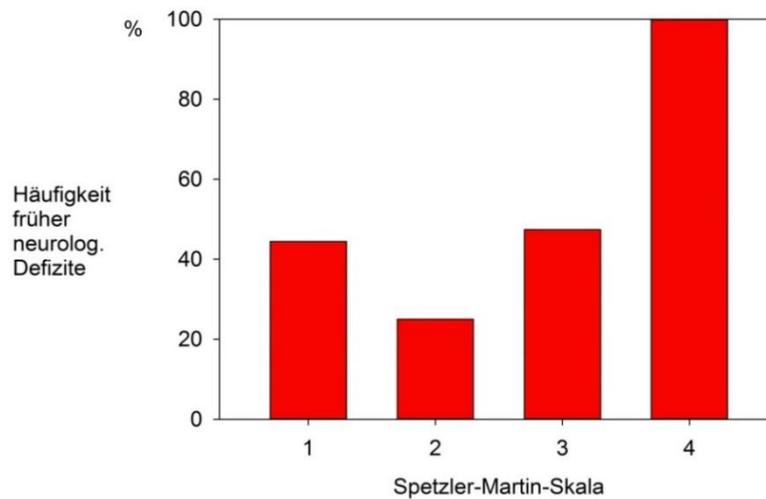


Abb. 13: Häufigkeit des Auftretens postoperativer neurologischer Defizite.

In der Abbildung ist die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen neurologischen Defizites in Prozent (Ordinatenachse) im Gesamtkollektiv (n = 56) dargestellt. Auf der Abszissenachse findet sich die Einteilung der AVM nach der Spetzler-Martin-Skala.

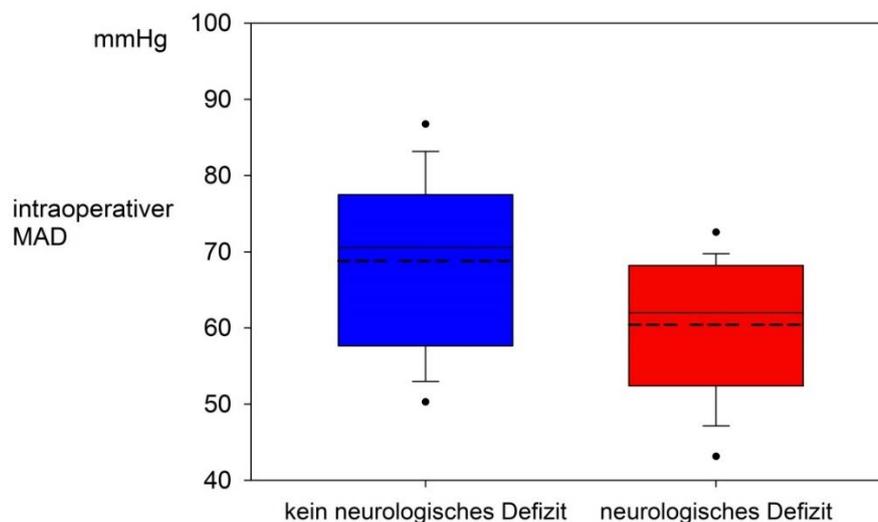


Abb. 14: Darstellung des intraoperativen Blutdrucks unter Einteilung des Gesamtkollektivs nach dem Auftreten von postoperativen neurologischen Defiziten. Korrigiert nach Riedel et al., 2021.

Auf der Ordinatenachse befindet sich der MAD und auf der Abszissenachse das Auftreten neuer neurologischer Defizite. Der Mittelwert wurde als gestrichelte Linie und der Median als durchgängige Linie dargestellt. Die schwarzen Punkte markieren das 5 %- und 95 %-Perzentil.

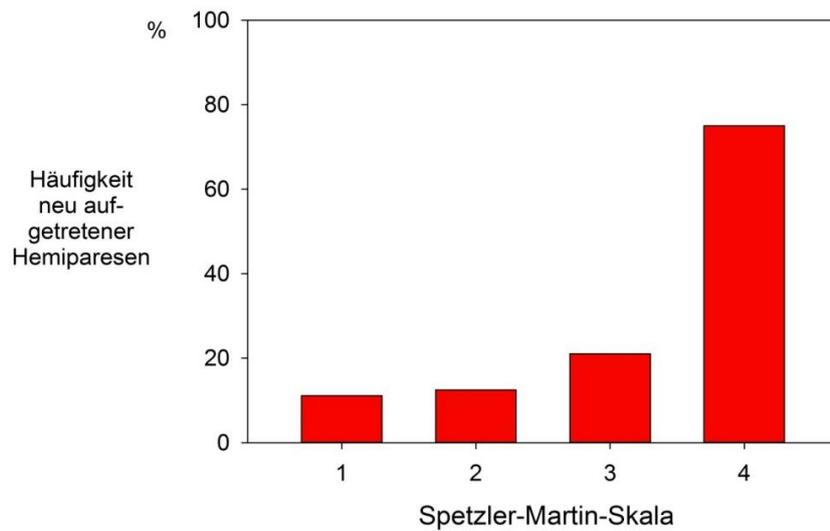


Abb. 15: Häufigkeit des Auftretens von Hemiparesen.

In der Abbildung ist die Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen Hemiparese in Prozent (Ordinatenachse) im Gesamtkollektiv ($n = 56$) dargestellt. Auf der Abszissenachse findet sich die Einteilung der AVM nach der Spetzler-Martin-Skala.

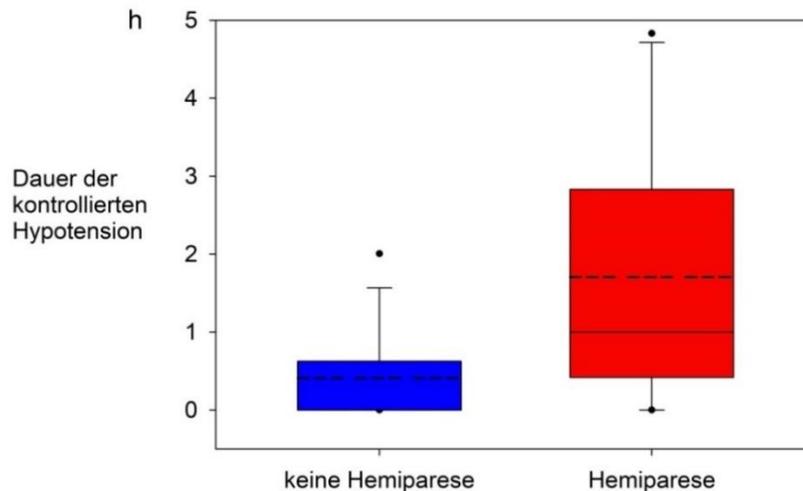


Abb. 16: Hypotensionsdauer bei Auftreten von Hemiparesen. Korrigiert nach Riedel et al., 2021.

Darstellung der Dauer der kontrollierten Hypotension (in h) auf der Ordinatenachse unter Einteilung des Gesamtkollektivs nach dem Auftreten einer postoperativen Hemiparese (Abszissenachse). Der Mittelwert wurde als gestrichelte Linie und der Median als durchgängige Linie dargestellt. Die schwarzen Punkte markieren das 5 %- und 95 %-Perzentil.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Das untersuchte Kollektiv umfasst 56 Patienten. Die Daten wurden statistisch ausgewertet und verglichen. Auf diese Weise konnten Fälle aus einer Operationsserie gesammelt werden, die über den Zeitraum von 9 Jahren durch denselben Operateur durchgeführt wurde. Die Variabilität der Operationsqualität kann somit als gering angenommen werden, was als Stärke dieser Untersuchung hervorzuheben ist. Die Seltenheit der AVM macht den langen Zeitraum erforderlich, über den die Daten gesammelt werden mussten. Dieses Studiendesign enthält jedoch Schwächen. Bei den retrospektiv erhobenen Daten können die Auswirkungen der kontrollierten Hypotension nicht eindeutig von den Auswirkungen der Operation und dem Schweregrad der AVM getrennt werden, da der Operateur, nach eigenen Angaben, die Entscheidung zur kontrollierten Hypotension erst intraoperativ traf. Auslöser hierfür waren starke, nicht leicht zu kontrollierende Blutungen und komplizierte Operationsbedingungen. Man kann also davon ausgehen, dass bei den Patienten der Hypotensionsgruppe insgesamt schlechtere Operationsbedingungen vorlagen, als in der Kontrollgruppe. Folglich ist keine eindeutige Aussage über jegliche Kausalität möglich. Des Weiteren konnten die Daten nur so exakt erfasst werden, wie es die Protokollführung der vorliegenden Anästhesieprotokolle zuließ. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den Angaben zu Blutverlust und Urinausscheidung nur um grob gerundete Werte handelt. Die jeweiligen Blutdruckwerte konnten nur so exakt abgelesen werden, wie die vorhandene Skala es zuließ. Der aus diesen Werten errechnete MAD ist dementsprechend genau.

Die Größe des Patientenkollektivs ist mit 56 Patienten eher klein und statistische Zusammenhänge sind dementsprechend zu deuten. Die vorliegende Fallzahl ist mit den angewendeten Auswahlkriterien und der Seltenheit der Erkrankung zu begründen. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist kritisch zu hinterfragen.

Eine höherwertige, randomisierte, kontrollierte Studie wäre jedoch durch ethische Aspekte fraglich, da die kontrollierte Hypotension eine Maßnahme darstellt, um kritische Operationsbedingungen zu bewältigen. Ein Verwehren dieses Verfahrens könnte für den Patienten im schlimmsten Fall tödlich oder mit bleibenden Schäden enden. Andererseits

könnte eine nicht indizierte kontrollierte Hypotension den Patienten einem bisher nicht abschließend geklärten Ausmaß an Risiken aussetzen, die diesem Verfahren innewohnen. Eine retrospektive Analyse ist demnach nicht nur naheliegend, sondern ermöglicht eine zu diesem Zeitpunkt ausreichend genaue Einschätzung der untersuchten Fragestellung.

Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs liegt bei $34,3 \pm 12,5$ Jahren. Die eingeteilten Gruppen sind gleich groß mit je einem 1:1-Verhältnis von Männern und Frauen. Zwischen ihnen besteht kein Unterschied sowohl in Bezug auf Alter, Größe und Gewicht, als auch in der Ausgangshämodynamik (systolischer Blutdruck, MAD und Herzfrequenz). Folglich ist eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen anzunehmen.

Eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung findet sich auch bei Stürer et al. (2008), Schaller et al. (1998) und Schramm et al. (2017), während bei Steiger et al. (2015) ein etwas höheres Alter und mehr Männer vorlagen. Folglich kann das untersuchte Kollektiv als ausreichend repräsentativ angesehen werden.

In dieser Arbeit erlitten 41,1 % der Patienten postoperative neurologische Defizite. Bei 17,9 % handelte es sich um eine permanente Schädigung. Bei Schramm et al. (2017) kam es in 39,2 % zu postoperativen Defiziten und zu 12,2 % permanenten neurologischen Schädigungen. Bei Steiger et al. (2015) traten in 10,3 %, bei Theofanis et al. (2014) in 1,9% der Fälle permanente Defizite auf. Bei Schaller et al. (1998) fanden sich in 39,3 % postoperative neurologische Verschlechterungen und 14 % permanente neurologische Defizite. Zur letzteren Arbeit muss erwähnt werden, dass es sich um eine Operationsserie desselben Operateurs (Prof. J. Schramm) handelt, der auch die dieser Arbeit zugrundeliegenden Operationen durchführte.

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv ist ein Teil des Patientenkollektivs der Arbeit von Schramm et al (2017). Wie zu erwarten, ist der Anteil der neu aufgetretenen neurologischen Defizite ähnlich. Eine mögliche Erklärung für die Differenz zu den Ergebnissen von Steiger et al. (2015) ist der Spetzler-Martin-Grad der untersuchten AVMs. Während in der vorliegenden Arbeit 58,9 % der AVMs als Grad I und II und 41,1 % als Grad III und IV eingestuft sind, liegen in dem Kollektiv von Steiger et al. (2015) 71% der Fälle als Grad I und II und nur 29% als Grad III und IV vor. Das operative Risiko steigt jedoch mit zunehmendem Wert auf der Spetzler-Martin-Skala.

Die Differenz zu den Ergebnissen von Theofanis et al. (2014) lässt sich hingegen schwieriger erklären, da die dort untersuchten AVMs nicht nur vergleichbare Werte auf der Spetzler-Martin-Skala besaßen (48,5 % Grad I und II, 48,1 % Grad III und IV), sondern auch eine ähnliche Größe aufwiesen. So sind in dieser Arbeit 62,5 % der AVMs kleiner als 3 cm und bei Theofanis et al. (2014) sind es 60 %. Letztendlich bleibt zu vermuten, dass ein Unterschied in der präoperativen Behandlung der Malformationen bestehen könnte, da diese in der vorliegenden Arbeit nicht mit einbezogen wurde. Auch scheint ein Unterschied in der Definition von postoperativen neurologischen Defiziten vorzuliegen, da Theofanis et al. (2014) nur 1,9 % bleibende neurologische Schäden angeben, aber 92,4 % der von ihnen untersuchten Patienten postoperativ neurologisch unverändert sind. Über den Einsatz der kontrollierten Hypotension werden, sowohl bei Theofanis et al. (2014), als auch bei Steiger et al. (2015), keine Angaben gemacht.

Am ehesten sind die postoperativen neurologischen Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Schaller et al. (1998) vergleichbar.

Die Mortalität der untersuchten Operationen war mit 0 % auffällig niedrig. In der Arbeit von Schramm et al. (2017) betrug sie hingegen 1,7 %, bei Theofanis et al. (2014) 2,7 % und bei Schaller et al. (1998) 0,7 %. Auch bei den vier Fällen, die einen Wert von IV auf der Spetzler-Martin-Skala besaßen, gab es keine letalen Verläufe, während von Hölper et al. (2007) eine Letalität von 25 % angegeben wird. Folglich ist anzunehmen, dass es sich bei den vorliegenden Fällen um ein hoch ausgewähltes Patientenkollektiv handelt. Die Differenz zwischen dieser Arbeit und Schramm et al. (2017) lässt sich dadurch erklären, dass der Operateur im Zeitverlauf selektiver wurde und beispielsweise Spetzler-Martin-Grad V AVMs später nicht mehr operierte. Theofanis et al. (2014) hingegen bezogen weiterhin Grad V-AVMs (3,4 %) mit ein und gaben an, bei allen verstorbenen Patienten hätten rupturierte AVMs vorgelegen und die Patienten seien bereits präoperativ in einem schlechten neurologischen Zustand gewesen. Erneut ist der vorliegende Wert am ehesten mit der Arbeit von Schaller et al. (1998) vergleichbar.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Ablauf und Methoden der kontrollierten Hypotension

Der intraoperative Ablauf der kontrollierten Hypotension stellte sich folgendermaßen dar. Die Narkoseführung mit Remifentanyl und Isofluran bzw. Propofol entsprach den klinikinternen Standards. Zwischen der Hypotensions- und der Kontrollgruppe bestand außerhalb der Hypotensionsphase kein nennenswerter Unterschied, sowohl in der Narkoseführung, als auch bei den Blutdruckwerten. Während der Hypotensionsphase wurde der Blutdruck signifikant abgesenkt auf ungefähr 82 mmHg systolischer Druck und 57 mmHg MAD. Die Dauer der kontrollierten Hypotension betrug ca. eine Stunde (0,96 h). In dieser Zeit wurden höhere Dosierungen von Remifentanyl und Isofluran verwendet. Eine Reflextachykardie trat nicht auf. Im Gegenteil, die Herzfrequenz sank während der Hypotension um 10 min^{-1} ab. Nach Beendigung der kontrollierten Hypotension normalisierte sich der Blutdruck und erreichte Werte, wie sie zum entsprechenden Zeitpunkt auch in der Kontrollgruppe vorlagen. Lediglich der MAD am Narkoseende war in der Hypotensionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Um den Blutdruck zu senken, wurde in den meisten Fällen Urapidil verwendet. Beim alleinigen Einsatz von Urapidil konnte in 45 % der Fälle ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden. Der Einsatz eines weiteren Antihypertensivums verbesserte das Ergebnis nicht. Auch der Nutzen des Einsatzes von drei Antihypertensiva bleibt fraglich, da in diesem Fall zwar der Zielwert (90 mmHg) erreicht wurde, der systolische Blutdruck während Hypotension aber bei 90 mmHg lag. Eine alleinige Vertiefung der Narkose konnte in 50 % der Fälle ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielen, ebenso wie der zusätzliche Einsatz von Urapidil oder weiteren Antihypertensiva. Zum Beenden der kontrollierten Hypotension wurde meist Akrinor[®], selten Noradrenalin verwendet oder es wurden die antihypertensiven Maßnahmen beendet. Keines der angewendeten Verfahren zeigte den anderen gegenüber einen offensichtlichen Vorteil.

Der Einsatz von Urapidil entspricht dem klinikinternen Standard (s. Anhang 1) und wird in der Literatur empfohlen (Habler, 2000). Auch bei Schaller et al. (1998) wurde Urapidil verwendet. Zu den Kombinationen antihypertensiver Maßnahmen wie sie in dieser Arbeit vorliegen, gibt es keine eindeutige Datenlage. Lediglich Kleinschmidt (2001) erwähnte den Einsatz eines volatilen Anästhetikums zusammen mit Urapidil als vorteilhaft. Degoute (2007) bevorzugt eine Technik, die im Hinblick auf diese Arbeit am ehesten als

Narkosevertiefung beschrieben werden kann. Laut ihm sei hierbei der Einsatz eines zusätzlichen Antihypertensivums redundant. Hashimoto und Young (2001) empfehlen liberal die Methode, mit der der Anästhesist am erfahrensten ist. Durch die dargestellten Daten wird deutlich, dass das Erreichen der kontrollierten Hypotension schwierig ist. Nur in 35,7 % konnte das systolische Blutdruckziel von meist 80 mmHg erreicht werden. Narkosevertiefung, Urapidil und die Kombination von beidem schienen in dieser Untersuchung erfolgreiche Methoden zu sein. Das Beenden der Hypotensionsphase durch den Einsatz von Antihypotonika entspricht nicht der gängigen Methode in der Literatur. Hier wird in der Regel durch Ausschleichen der antihypertensiven Maßnahmen eine Blutdrucksteigerung erreicht (Heck und Fresenius, 2010).

Durch die retrospektive Analyse bleibt die Unsicherheit, ob es nicht zusätzlich zum Einsatz weiterer Blutdrucksenkender Maßnahmen kam, die nicht im Protokoll aufgeführt wurden. Das Erreichen des Blutdruckzielwertes ging nicht unbedingt mit einem tiefen Blutdruck einher, da auch vergleichsweise hohe Zielwerte gesetzt wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl kann keine eindeutige Aussage über den Nutzen eines kombinierten Einsatzes mehrerer Antihypertensiva getroffen werden.

4.2.2 Intraoperativer Blutverlust

Ein Teilaspekt der Fragestellung dieser Arbeit ist, ob in der vorliegenden Untersuchung die kontrollierte Hypotension zu einer Reduktion des Blutverlustes und einer Einsparung an Fremdblut führte. In der Hypotensionsgruppe lag der Blutverlust um 300 ml über dem Wert der Kontrollgruppe und es war eine höhere Gesamteinfuhr notwendig. Es wurden nicht nur mehr kristalloide und kolloidale Flüssigkeiten, sondern auch mehr Blutprodukte verabreicht. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs fand sich, dass ein stärkerer Blutverlust und eine höhere Einfuhr mit einem tieferen Blutdruck und einer längeren Hypotensionsphase korrelierten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die intraoperative Entscheidung des Operateurs für die kontrollierte Hypotension. Es ist anzunehmen, dass es zunächst zu einem starken Blutverlust kam, in Zuge dessen der Blutdruck zur Blutstillung abgesenkt wurde. Auch der Zusammenhang zwischen der Hypotensionsdauer und dem Blutverlust, bzw. der Einfuhr sprechen für diese Erklärung. Je komplizierter sich die Operationsbedingungen und die Blutstillung darstellten, desto länger war die benötigte Hypotensionsphase. Auch die längere Operationsdauer kann

Einfluss auf den insgesamt erhöhten Blutverlust der Hypotensionsgruppe gehabt haben. Die Tatsache, dass sich der Zusammenhang zwischen Blutdrucktiefe und Blutverlust innerhalb der Hypotensionsgruppe nicht mehr finden lässt, spricht ebenfalls gegen den Zusammenhang, den die im Gesamtkollektiv vorliegende Korrelation andeutet und für die obige Erklärung. Die venösen Drainageverhältnisse (oberflächliche oder tiefe Drainage) der AVM hatten keinen Einfluss auf den Blutverlust in der Hypotensionsgruppe.

So konnte die in der Literatur (Heck und Fresenius, 2010; Kleinschmidt, 2001; Habler, 2000; Larsen, 1983; Fitch et al., 1976) beschriebene Reduktion des intraoperativen Blutverlustes nicht festgestellt werden, im Gegenteil. Allerdings ist sie durch die vorliegenden Daten auch nicht auszuschließen, da der zeitliche Verlauf des Blutverlustes nicht rekonstruiert werden konnte. Eine Erfassung des Blutverlustes in ml pro Zeiteinheit wäre notwendig um im vorliegenden Kontext feststellen zu können, ob die kontrollierte Hypotension zu einer Reduktion des Blutverlustes führt. Für eine genauere Aussage wäre ein randomisiertes Studiendesign nötig, welches jedoch fraglich ist, da die Spekulation nahe liegt, dass in den schwierigen Fällen mit hohem Blutverlust die kontrollierte Hypotension doch zu einer Reduktion des weiteren Blutverlustes geführt haben könnte. Somit wäre ohne ihren Einsatz das verlorene Blutvolumen vermutlich noch höher gewesen, möglicherweise mit letalen Folgen für den Patienten. Zudem ist präoperativ nicht sicher abschätzbar, welche Patienten intraoperativ eine kontrollierte Hypotension oder eine Volumengabe benötigen (Hashimoto und Young, 2001).

Larsen (1983) wies darauf hin, dass von Kritikern die Reduktion von Blutungen im Operationsgebiet und des generellen Blutverlustes angezweifelt wird und Kleinschmidt (2001) verwies darauf, dass nicht jede kontrollierte Hypotension mit einer Reduktion des Blutverlustes einherging, auch wenn Werte von 50 mmHg erreicht wurden. Habler (2000) betonte hingegen, dass bei diversen Einsatzgebieten eine Halbierung des Blutverlustes erreicht werden konnte. Die Reduktion intraoperativer Blutungen ist eine in der Literatur weit vertretene Meinung. Ihr gegenüber besitzen die Befunde der vorliegenden Untersuchung eine geringe Aussagekraft, besonders in Betracht des oben erläuterten Erklärungsansatzes.

4.2.3 Operationsverlauf

Ein weiterer Teil der Fragestellung dieser Arbeit ist der Einfluss der kontrollierten Hypotension auf den Operationsverlauf. Sowohl die Dauer der Operation als auch die Zeit in Narkose waren in der Hypotensionsgruppe mit 4,42 h bzw. 5,42 h deutlich länger als in der Kontrollgruppe. Hier liegt dieselbe Erklärung wie für den erhöhten Blutverlust der Hypotensionsgruppe nahe. Die vorliegenden Operationsbedingungen, welche die kontrollierte Hypotension notwendig machten, dürften auch Ursache der längeren Operationsdauer sein. Wie im Falle des Blutverlustes wäre zur genaueren Klärung eine Randomisierung nötig (s. Kapitel 4.2.2).

4.2.4 Postoperatives Behandlungsergebnis

Der größte Teilaspekt dieser Arbeit ist der Einfluss der kontrollierten Hypotension auf den postoperativen neurologischen Zustand der Patienten und das Behandlungsergebnis. Zum allgemeinen Behandlungsergebnis lässt sich sagen, dass es in keinem der Hypotensionsfälle zu einem dauerhaften Nierenversagen kam. Die ausgeschiedene Urinmenge unterschied sich in Hypotensions- und Kontrollgruppe nicht. Genauere Aussagen hierzu können aufgrund der Anästhesieprotokollführung nicht getroffen werden. Das Nichtvorliegen dauerhafter Nierenschäden ist im Einklang mit den Ergebnissen von Zäll et al. (1990), die beschrieben, dass kurze, durch Adenosin ausgelöste Hypotensionsphasen keine dauerhaften renalen Funktionseinschränkungen hervorriefen.

Den in der Literatur genannten Kontraindikationen für die kontrollierte Hypotension entsprechend, wurde eine Blutdrucksenkung bei dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie vermieden (Larsen, 1983). Lediglich in einem Fall handelte es sich um einen Hypertoniker, bei dem allerdings keine postoperativen Komplikationen oder Defizite auftraten. Da es sich um einen Einzelfall handelt, sind hieraus keine Schlüsse zu ziehen.

Alle Patienten, die an einer Grad-IV-AVM operiert wurden erlitten ein postoperatives Defizit. In jedem dieser Fälle wurde eine kontrollierte Hypotension durchgeführt. Zum Zeitpunkt der jeweiligen Operation lagen praktisch keine erfolgsversprechenden Alternativen zu einer operativen Versorgung der Grad IV-AVM vor. Durch Fortschritte bei den neurochirurgischen Interventionsmöglichkeiten, insbesondere der Embolisierung, hat

sich dies zwischenzeitlich geändert, sodass die Mehrzahl der Grad IV-AVMs heutzutage interventionell versorgt wird. Daher ist nun gemäß Hölper et al. (2007) und Steiger et al. (2015) eine Operation bei Grad IV sehr kritisch zu hinterfragen, da sie für den Patienten nur einen fraglichen Nutzen beinhaltet.

Die Symptomatik der Patienten nach der mRS zeigt, dass die Patienten der Kontrollgruppe präoperativ eher symptomatisch waren. Dementsprechend korreliert der mRS-Wert negativ mit Einsatz und Dauer der kontrollierten Hypotension. In der Hypotensionsgruppe finden sich hingegen vermehrt große AVMs mit einem höheren Wert auf der Spetzler-Martin-Skala. Die AVMs zeigten also deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Postoperativ zeigen die Patienten in beiden Gruppen ähnliche mRS-Werte. Dies impliziert, dass es in der Kontrollgruppe eher zu einer Verbesserung und in der Hypotensionsgruppe eher zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands kam. In der Hypotensionsgruppe traten postoperativ häufiger neurologische Defizite und Hemiparesen auf.

Für eine operationsbedingte neurologische Schädigung spricht, dass in der Hypotensionsgruppe größere AVMs mit höherem operativem Risiko zu finden sind und die Operation insgesamt länger dauerte. Größere AVMs gingen mit einem höheren Blutverlust einher und der Blutverlust in der Hypotensionsgruppe war generell höher als in der Kontrollgruppe. Diese Blutungen könnten zusätzlich zu einer verringerten Übersichtlichkeit und somit schwierigeren Operationsbedingungen geführt haben. Zudem lag bei den AVMs, bei denen ein postoperatives neurologisches Defizit auftrat, ein höherer Wert auf der Spetzler-Martin-Skala vor. Beide Faktoren sind anerkannte Risikofaktoren (Schaller et al., 1998; Schramm, 2017; Steiger, 2015; Theofanis, 2014). Es ist somit anzunehmen, dass in der Hypotensionsgruppe die schwierigeren Operationsbedingungen vorlagen, die letztlich zur Entscheidung für die kontrollierte Hypotension führten.

Es bestand allerdings kein Zusammenhang zwischen der Größe der AVM oder dem Wert der Spetzler-Martin-Skala und der Veränderung des mRS-Wertes. Zudem lag kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die tiefe venöse Drainage und die Eloquenz vor. Auch diese beiden Faktoren stellen Risikofaktoren dar (Schaller et al., 1998). Dies und die folgenden Befunde sprechen gegen eine operationsbedingte Schädigung und für einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Symptomatik und dem Einsatz der kontrollierten Hypotension. Während kein Zusammenhang der

postoperativen mRS-Werte mit dem intraoperativen MAD vorlag, fand sich eine eindeutige Korrelation zwischen der Veränderung des mRS-Wertes und dem MAD. Höhere Blutdruckwerte gingen demnach eher mit Verbesserungen des klinischen Zustandes einher und umgekehrt. Im Falle des Auftretens von neurologischen Defiziten (auch permanenten) war der intraoperative MAD im Vergleich zum Nichtauftreten signifikant niedriger. Wie aus Abb. 12 ersichtlich, trat selbst bei einem Wert von III auf der Spetzler-Martin-Skala kein postoperatives neurologisches Defizit auf, wenn der MAD >75 mmHg betrug. Es lag eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten neurologischer Defizite und dem Einsatz bzw. der Dauer der kontrollierten Hypotension vor. Mit dem Blutdruckwert korrelierte das Auftreten von Defiziten negativ, sodass zusammenfassend Hypotensionsphasen, besonders längere und tiefere, eher mit neurologischen Defiziten einhergingen. Im Vergleich fanden sich längere Hypotensionsphasen und tiefere MADs nicht nur bei neurologischen Defiziten generell, sondern auch speziell bei der Untersuchung von postoperativ auftretenden Hemiparesen. Bei letzteren fanden sich insbesondere auch bei isolierter Betrachtung der Hypotensionsgruppe signifikant längere Hypotensionsphasen im Falle des Auftretens einer Hemiparese. Die Backward und Forward Stepwise Regression ergaben, dass das Auftreten neurologischer Defizite am besten durch den MAD und das Auftreten von Hemiparesen am besten durch die Dauer der Hypotension vorhergesagt werden konnten. Diese beiden Einzelfaktoren schienen mehr Einfluss zu haben, als die theoretischen Flächen, die eine Multiplikation dieser Faktoren darstellen. In beiden Fällen wurde auch die Spetzler-Martin-Skala in die Analyse mit einbezogen. Dies führt zu dem Schluss, dass die Tiefe bzw. Dauer der Blutdrucksenkung einen größeren Einfluss auf die postoperative Symptomatik besitzen könnte, als die Einschätzung des operativen Risikos. Es bestand zudem kein Zusammenhang zwischen einer eloquenten Lage der AVM und dem postoperativen Auftreten von neurologischen Defiziten oder Hemiparesen. Weiterhin wurde, laut Schramm et al. (2017), bei Operationen nahe des Motorkortex ein Monitoring mit motorisch evozierten Potenzialen eingesetzt, sodass ein direktes motorisches Defizit durch die Operation unwahrscheinlicher wird. Leider standen für diese Arbeit keine Daten bezüglich des Monitorings zur Verfügung.

Eine endgültige Trennung von operations- und hypotensionsbedingten Auslösern ist allerdings, wie bereits erläutert, nicht möglich. Dementsprechend gingen größere AVMs

eher mit Blutdrucksenkung und längeren Hypotensionsphasen, sowie höhere Werte auf der Spetzler-Martin-Skala mit niedrigeren Blutdruckwerten einher. Ob die kontrollierte Hypotension somit ein eigenständiger Risikofaktor oder nur ein indirektes Maß für den Schwierigkeitsgrad der Operation ist, kann nicht eindeutig geklärt werden.

Die Beschreibungen in der Literatur sprechen für eine operationsbedingte Schädigung, schließen eine hypotensionsbedingte Schädigung allerdings nicht aus.

So beschrieben Steiger et al. (2015), dass das Operationsrisiko mit zunehmender Größe und höherem Spetzler-Martin-Wert ansteigt. Theofanis et al. (2014) ermittelten die AVM-Größe als unabhängigen Prädiktor für Operationskomplikationen. Auch Schramm et al. (2017) fanden, dass kleine AVMs und ein Grad von I oder II auf der Spetzler-Martin-Skala mit einem besseren Behandlungsergebnis einhergingen. Sie berichteten allerdings auch, dass eine nicht-eloquente Lage der AVM mit einem besseren Behandlungsergebnis zusammenhänge, während diese Arbeit keinen Zusammenhang zwischen eloquenter Lage und postoperativen neurologischen Defiziten feststellen konnte.

Es ist jedoch nicht hinreichend widerlegt, dass kein Zusammenhang zwischen intraoperativer Blutdrucksenkung und neurologischer Schädigung besteht. Die zerebrale Autoregulation bleibt außerhalb der AVM erhalten (Meyer et al., 1999; Stürer et al., 2008). Sie kann durch verschiedenste Faktoren beeinflusst werden, unter anderem durch Narkose und volatile Anästhetika, wie Isofluran (Larsen, 1983; Söhle, 2012). Eine Quantifizierung der Autoregulation ist schwierig (Meyer et al., 1999) und das Ausmaß einer möglichen Störung, bzw. die untere Autoregulationsgrenze, ist für den individuellen Patienten nicht voraussagbar (Drummond, 2019; Söhle, 2012). Im Fall einer beeinträchtigten Autoregulation ist der CPP für die Hirndurchblutung von zentraler Bedeutung und sollte vorsorglich 60 mmHg nicht unterschreiten (Neumahr, 2007). Eine Blutdrucksenkung ginge folglich mit einer Senkung des CBF und dem Risiko einer zerebralen Ischämie einher und könnte neurologische Defizite auslösen oder verschlechtern, insbesondere in bereits kritisch perfundierten Gehirnarealen (Degoute, 2007; Drummond, 2019; Erickson und Cole, 2012; Hashimoto und Young, 2001). Es existieren unterschiedliche Empfehlungen zu den in solchen Fällen tolerierbaren Blutdruckwerten. Söhle (2012) bezeichnete unter allgemeinen Bedingungen einen MAD <60 mmHg als behandlungsbedürftig. Bernsmeier und Siemons (1952) beschrieben ebenfalls, dass die Gefahr einer ungenügenden Gehirndurchblutung erst bei einem MAD

<60 mmHg bestünde. Larsen (1983) kam hingegen zu dem Ergebnis, dass ein MAD von 50 mmHg ausreicht um eine zerebrale Hypoxie zu verhindern. Bei Yamada et al. (1988) galt sogar ein MAD von 40 mmHg als sicher. Neuere Arbeiten lassen jedoch vermuten, dass der untere Grenzwert der zerebralen Autoregulation im wachen Patienten nicht bei 50 mmHg, sondern bei ≥ 70 mmHg mit großen, interindividuellen Unterschieden liegt (Drummond, 2019). Daher empfiehlt Drummond (2019) bei erhöhter Kopfposition einen MAD von 40 – 50 mmHg auf Höhe des circulus arteriosus cerebri als absolute Untergrenze. Hashimoto und Young (2001) bevorzugen den höchsten, klinisch akzeptierbaren Blutdruck. Kozyrev et al. (2017) geben einen systolischen Blutdruck von ungefähr 80 mmHg für 20 – 25 min als sicher an. Wie bereits erwähnt, traten in dieser Untersuchung bei einem MAD >75 mmHg keine postoperativen Defizite auf. Bei alleiniger Betrachtung der Hypotensionsgruppe fiel auf, dass die Korrelation zwischen der mRS-Wertveränderung und dem MAD, sowie der beobachtete Unterschied in Hypotensionsdauer und Blutdrucktiefe bei Auftreten von neurologischen Defiziten und Hemiparesen nicht mehr vorlagen. Lediglich in Bezug auf postoperative Hemiparesen fand sich auch hier eine längere Hypotensionsphase. Dieser Umstand untermauert, dass eine Blutdrucksenkung schädlich sein könnte, weiterhin aber unklar bleibt, ab welchen Blutdruckwerten und welcher Hypotensionsdauer es zu einer Schädigung des individuellen Patienten kommen kann (Kleinschmidt, 2001; Larsen, 1983; Mashour et al., 2014). Eine kurze Hypotension könnte zwar zu einer zerebralen Ischämie führen, welche allerdings aufgrund der Dauer nicht zu einer neurologischen Schädigung führen müsste (Söhle, 2012). Aufgrund seiner Blutflussreserve toleriert das Gehirn einen Abfall des CBF von bis zu 35 – 40 % des Ausgangswertes (Drummond, 2019). Ein weiterer Abfall führt zu ischämischen Symptomen, was jedoch nicht mit einer dauerhaften Schädigung gleichzusetzen ist (Drummond, 2016). Ein Abfall des MAD unter die untere Autoregulationsgrenze würde zwar zu einer reduzierten Gehirndurchblutung führen, müsste jedoch nicht in einer bleibenden Schädigung resultieren. Senkt man beispielsweise den Sauerstoffverbrauch des Gehirns (z.B. durch die Narkose), könnten zeitweise auch niedrigere Blutdruckwerte toleriert werden (Neumahr, 2007). Entsprechend dieser Aussage erlitten in dieser Arbeit zwei Patienten trotz eines sehr niedrigen intraoperativen MAD keine postoperativen Defizite (s. Abb. 12). In diesen Fällen handelt es sich um sehr kurze Hypotensionsphasen von 5 – 10 min.

Auch lässt sich vermuten, dass eine Reduktion des MAD eher zu globalen Defiziten führen würde, und nicht zu lokalen, wie sie in dieser Arbeit gefunden wurden.

Eine Aussage über einen tolerierbaren unteren Blutdruckgrenzwert kann durch die vorliegende Untersuchung nicht getroffen werden. Allerdings besaß <72 mmHg als Grenzwert für das Auftreten postoperativer neurologischer Defizite eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 0,45.

In der Hypotensionsgruppe wurde in 18 Fällen ein MAD <60 mmHg erzielt, von denen 5 Fälle sogar einen MAD <50 mmHg erreichten. Es ist demnach davon auszugehen, dass die untere zerebrale Autoregulationsgrenze in mehreren Fällen unterschritten wurde, selbst wenn eine Linksverschiebung der Autoregulation im Gewebe um die AVM stattgefunden haben sollte. Folglich wäre das Auftreten ischämiebedingter neurologischer Defizite möglich und plausibel. Es liegen ältere Arbeiten vor, die diese Aussage einschränken. Yamada et al. (1988) gingen davon aus, dass das menschliche Gehirn selbst sehr tiefe Blutdruckwerte (40 mmHg MAD) für eine gewisse Zeit (6 h) tolerieren kann. Allerdings gaben sie keine detaillierte Beschreibung des postoperativen neurologischen Zustands der Patienten. Larsen (1983) zeigte an 9 Patienten, dass bei kontrollierter Hypotension mit Nitroprussid-Natrium, bei der ein MAD von 54 mmHg erreicht wurde, keine Veränderung der Gehirndurchblutung oder des zerebralen Sauerstoffverbrauchs auftrat. Allerdings zeigte er in derselben Arbeit auch, dass Nitroprussid-Natrium die zerebrale Autoregulation beeinflussen und zu einer Steigerung der Hirndurchblutung führen kann, wodurch die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht ohne Weiteres auf andere Medikamente übertragen werden können. Bei Lam und Gelb (1983) wurde mit Isofluran während Aneurysmaclippings eine Blutdrucksenkung auf einen MAD von 40 mmHg für ungefähr 33 min herbeigeführt. Sie beschrieben, dass 5 der 13 Patienten postoperativ ein leichtes neurologisches Defizit aufwiesen und bei 2 weiteren Patienten ein vorbestehendes neurologisches Defizit unverändert blieb, gingen jedoch nicht weiter auf Entstehung und Ausmaß dieser Defizite ein. In weiteren Untersuchungen zur kontrollierten Hypotension wurde der MAD oft nicht so umfangreich abgesenkt, wie im Kollektiv dieser Arbeit (Chestnut et al., 1978: ≥ 50 mmHg MAD; Larsen, 1983: 54 mmHg MAD; Spring et al., 1980: ≥ 90 mmHg systolisch; Zäll et al., 1990: ≥ 60 mmHg MAD). Die genannten Untersuchungen beschrieben keinen derartigen Einfluss der kontrollierten Hypotension auf das neurologische Behandlungsergebnis, wie er in dieser Arbeit

vorzuliegen scheint. Sie sind allerdings nur bedingt mit dieser Arbeit und untereinander vergleichbar, da zum einen unterschiedliche Medikamente, Blutdruckwerte, Hypotensionsphasen und Operationen vorlagen und zum anderen nicht ausführlich auf den postoperativen neurologischen Zustand der Patienten eingegangen wurde. Somit schließen auch sie eine hypotensionsbedingte neurologische Schädigung während AVM-Resektion nicht aus. Neuere Arbeiten vermuten, dass intraoperative Hypotension zu thrombembolischen Apoplexen prädisponieren und ihre Folgen verschlimmern könnte. Besonders Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko könnten durch den Blutdruckabfall geschädigt werden (Drummond, 2019; Drummond, 2016; Mashour et al., 2014).

Die kontrollierte Hypotension führte eindeutig nicht zu einer Verkürzung der Operationsdauer und einer Verbesserung des klinischen Zustandes. Weshalb die Patienten in der Hypotensionsgruppe sich postoperativ verschlechterten kann nicht abschließend geklärt werden, da die kontrollierte Hypotension nicht vom Schweregrad der Operation getrennt werden kann. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Faktoren, die in dieser Untersuchung nicht erfasst wurden, oder eine Kombination von Faktoren, der die angewendete Datenanalyse nicht gerecht werden kann, ursächlich für die postoperative Symptomatik sein könnten.

Die kontrollierte Hypotension könnte einen Risikofaktor darstellen, der in den neurochirurgischen Studien zur mikrochirurgischen AVM-Resektion bislang unzureichend gewürdigt wurde. Die uneinheitliche Hypotensionstiefe, -dauer und Methodik macht einen Vergleich der Ergebnisse dieser und anderer Arbeiten schwierig.

Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit könnte man den voreiligen Rat an den operierenden Neurochirurgen ableiten, intraoperativ auf eine kontrollierte arterielle Hypotension zu verzichten. Dies greift jedoch zu kurz. Dem Operateur ist das Risiko der zerebralen Ischämie bei Unterschreiten der unteren Autoregulationsgrenze wohl bekannt. Folglich wird ein Neurochirurg erst dann die (potentiell schädliche) Maßnahme der kontrollierten Hypotension anwenden, wenn zu einem Operationszeitpunkt eine vitale Gefährdung des Patienten unmittelbar droht oder bereits vorliegt. Bei den Gefäßen der AVM handelt es sich um atypische, fragile Gefäße, welche sich nur schwer oder überhaupt nicht koagulieren lassen. Bei einer profusen Blutung aus derartigen Gefäßen wird keine Zeit mit nicht erfolgsversprechenden Blutstillungsversuchen verschwendet,

sondern zügig weiter reseziert, bis die Blutung durch die Resektion der gesamten AVM sistiert. In dieser kritischen Operationsphase ist es essenziell, die Übersicht über den Operationssitus zu behalten und eine suffiziente Sicht auf die zu resezierende AVM zu haben. In dieser Phase kann die kontrollierte Hypotension die Blutung aus der AVM reduzieren und ermöglicht dem Operateur die Sicht auf die AVM und das Weiterführen der Operation (Hölper et al., 2007; Kozyrev et al., 2017; Lawton, 2014). Der Verzicht auf die kontrollierte arterielle Hypotension könnte daher zu einer operativ nicht mehr beherrschbaren Blutung mit fatalem Ausgang führen. In der vorliegenden Arbeit traten zwar (permanente) neurologische Defizite auf, jedoch keine Todesfälle. Es ist demnach stark davon auszugehen, dass der Einsatz der kontrollierten Hypotension schwerwiegendere Verläufe verhindert hat.

4.3 Schlussfolgerung

Die kontrollierte Hypotension wurde im untersuchten Kollektiv größtenteils mittels Urapidil und Narkosevertiefung erreicht, welche beide anerkannte Methoden darstellen. Der Verlauf des Blutdrucks entsprach den allgemeinen Erwartungen, obgleich sich das Erreichen des Zielwertes in vielen Fällen schwierig gestaltete. Die kontrollierte Hypotension führte vermeintlich nicht zu einer Reduktion des Blutverlustes, des Fremdblutbedarfs und der Operationsdauer, wobei eine konkrete Aussage hierzu aufgrund des Studiendesigns fraglich ist.

Durch die erläuterten Schwächen und das kleine Untersuchungskollektiv der vorliegenden Arbeit, sind die Ergebnisse nicht zu verallgemeinern. Sie liefern jedoch einen Hinweis auf eine mögliche neurologische Schädigung des Patienten durch den Einsatz der kontrollierten Hypotension, obwohl diese bisher als weitgehend sicheres Verfahren galt. Daher sollte die kontrollierte Hypotension nur unter strenger Indikation erfolgen, wie sie im Falle der mikrochirurgischen AVM-Resektion gegeben ist. Ihr Einsatz sollte stets gegenüber dem chirurgischen Risiko eines unübersichtlichen Operationsfeldes, bzw. dem Auftreten einer möglicherweise chirurgisch nicht zu beherrschenden Blutung bei Verzicht auf den Einsatz der kontrollierten Hypotension abgewogen werden. Die Absenkung des Blutdrucks ist so kurz und so gering ausgeprägt wie möglich zu halten. Für eindeutige Aussagen sind weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen, sowie aussagekräftigere Studiendesigns nötig.

5. Zusammenfassung

Die zerebrale AVM ist eine Gefäßfehlbildung im Gehirn. Eine mögliche Therapie ist die mikrochirurgische Resektion, welche oft der kontrollierten Hypotension bedarf. Diese ist ein anästhesiologisches Verfahren, bei dem intraoperativ der Blutdruck auf einen MAD von 50 – 60 mmHg gesenkt wird, um den Blutverlust zu verringern und das Operationsfeld übersichtlich zu halten. Diese Arbeit geht in erster Linie der Frage nach, welchen Einfluss die kontrollierte Hypotension auf den postoperativen neurologischen Zustand der Patienten und den Operationsverlauf hat. Es wurden retrospektiv Anästhesieprotokolle von 56 Fällen ausgewertet. Analysiert wurden unter anderem die Blutdruckwerte im Operationsverlauf, die Ein- und Ausfuhr und die eingesetzten Medikamente. Zudem wurden Daten zur prä- und postoperativen Symptomatik und der Charakterisierung der AVM einbezogen. Nach dem Vorliegen einer intraoperativen kontrollierten Hypotension erfolgte eine Einteilung in Hypotensions- (n = 28) und Kontrollgruppe (n = 28). In den Hypotensionsphasen wurde der Blutdruck auf ca. 82 mmHg systolisch, 45 mmHg diastolisch und 57 mmHg MAD gesenkt. Zur Blutdrucksenkung wurden hauptsächlich Urapidil und/oder Narkosevertiefung verwendet. Der Zielwert von meist 80 mmHg RR_{sys} konnte in 35,7 % der Fälle erreicht werden. In der Hypotensionsgruppe fanden sich größere AVMs (p = 0,014) mit höheren Werten auf der Spetzler-Martin-Skala (p <0,001). Weiterhin war der Blutverlust 300 ml höher (p = 0,002) und es fand mehr Einfuhr statt (p = 0,016). Das Behandlungsergebnis dieser Gruppe ging eher mit einer Verschlechterung des mRS-Wertes einher (p = 0,012) und es traten postoperativ vermehrt neurologische Defizite (16 vs. 7; p = 0,03) und Hemiparesen (9 vs. 2; p = 0,04) auf. Das Auftreten von neurologischen Defiziten wurde am besten durch den MAD der Hypotensionsphase (p = 0,003), Hemiparesen durch die Dauer der Hypotensionsphase (p <0,001) vorhergesagt. Der Einsatz der kontrollierten Hypotension reduzierte nicht den Blutverlust oder die Operationsdauer, noch verbesserte er die postoperative Symptomatik, verhinderte aber möglicherweise noch schwerwiegendere Komplikationen oder sogar den Tod des Patienten. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine mögliche neurologische Schädigung des Patienten durch die kontrollierte Hypotension hin. Daher ist diese nur nach sorgfältiger Prüfung der Indikation anzuwenden und in ihrer Dauer und Ausprägung so begrenzt wie möglich zu halten.

6. Anhang

Anhang 1: Standard Kontrollierte Hypotension, Neuroanästhesie Universitätsklinikum Bonn, Prof. Dr. Söhle, 2011

Kontrollierte Hypotension

Neuroanästhesie am Universitätsklinikum Bonn

PD Dr. M. Söhle

Eingriffe:

- Tiefe Hirnstimulation
- zerebrale AV-Malformationen (Ziel RR_{sys} ~ 85 mmHg, post OP RR_{sys} < 110 mmHg)

K-Ind: Aortenklappenstenose

Ebrantil® (Urapidil)

Medikament der 1. Wahl, jedoch bei manchen Patienten unzureichende RR-Senkung !

Vorbereitung:

- *Ebrantil® (Urapidil)*: (1 Amp unverdünnt: 50 mg in 10 ml Spritze) Preis: ~ 0,80 €
- *Ebrantil®*-Perfusor: (5 Amp a 50 mg unverdünnt in 50ml Spritze) Preis: ~ 4 €

Blutdrucksenkung:

- Initial: Gabe von **25mg Boli (= 5ml)** zur Blutdrucksenkung, Abstand: 2 min.
- Erhaltung: mit **360 mg/h = 72 ml/h** starten, alle 2 min nach Bedarf halbieren

Wirkung: (α1-Antagonist -> periphere Vasodilatation)

- Eliminations-HWZ: 2,7 h

Nebenwirkung:

- Häufig: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen
- Gelegentlich: Reflextachykardie (ggf mit β-Blocker kombinieren), Müdigkeit

Nitrolingual® (Glyceroltrinitrat)

Medikament der 2. Wahl, gute Steuerbarkeit jedoch Kopfschmerzen und ICP-Anstieg

Vorbereitung: (Konz): 5 Amp Nitro (je 5 ml = 5 mg) unverdünnt (25 mg = 25 ml) = 1,60 €

Blutdrucksenkung:

- Initial: Gabe von 60 µg/min = 3,6 ml/h
- Dosisfindung: Gabe von 2 – 10 µg/min pro kg KG
=> 150 – 750 µg/min bei 75 kg = 9 ml – 45 ml/h

Wirkung: (NO vermittelte Vasodilatation, ↓ Vorlast, ↓ Nachlast)

- Eliminations-HWZ: 2 – 2,5 min

Nebenwirkungen: (nie mit PDE-Hemmern kombinieren !)

- Sehr häufig: Kopfschmerzen
- ICP-Anstieg

Nepresol® (Dihydralazin)

Medikament der 2. Wahl; gute Wirkung jedoch wegen langer HWZ schlecht steuerbar

Vorbereitung: 1 Amp Nepresol = 25 mg auf 2 ml = 2,80 €

Blutdrucksenkung: $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ Amp langsam i.v. (6,25 – 12,5 mg Nepresol),
ggf. nach 20 Minuten wiederholen

Wirkung: direkter Vasodilatator

- Eliminations-HWZ: 4-5 h

Nebenwirkungen: (verängerte Wirkungsdauer bei „Langsam-Acetylierern“)

- Reflertachykardie (\Rightarrow ggf. mit β -Blocker kombinieren)
- Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Angst, Flush
- Selten: Lupus erythematoses – ähnliches Krankheitsbild

β -Blockade

Breviblock® (Esmolol 10 ml = 100 mg = 9,40 €): $\frac{1}{2}$ mg/kg langsam i.v., ggf. nach 4 min wiederholen,

ggf. kontinuierliche Gabe: 50 – 100 – 200 μ g/kg/min = 3 – 6 – 12 mg/kg/h

bei 75 kg: 225 – 450 – 900 mg/kg/h

(Eliminations-HWZ: 9 min)

Dociton® (Propranolol 1 ml = 1 mg = 1,73 €): 1 mg langsam i.v., ggf nach 2 min wiederholen

Maximaldosis 5 mg

(Eliminations-HWZ: 3-4 h)

Beloc® (Metoprolol 5 ml = 5 mg = 1,60 €): 5 mg langsam i.v., ggf nach 5-10 min wiederholen

Maximaldosis 10 – 15 mg

(Eliminations-HWZ: 3-5 h)

Blutdrucknormalisierung

Akrinor (1 Amp = 4 €)

Ggf. Nordadrenalin (1 Amp = 1 mg ad 100 ml NaCl, = 0,42 €)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der zerebralen Autoregulation. Erickson KM, Cole DJ. Arterial Hypotension and Hypertension During Neurosurgical Procedures. in: Brambrink AM, Kirsch JR, Hrsg. Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care. New York – Dordrecht – Heidelberg – London: Springer, 2012: 363 – 370.....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der errechneten theoretischen Fläche.	18
Abbildung 3: Darstellung der Patienten aus Hypotensions- und Kontrollgruppe nach der präoperativen klinischen Einschätzung auf der mRS.	25
Abbildung 4: Darstellung der AVM-Größe.	27
Abbildung 5: Beschreibung der AVM nach der Spetzler-Martin-Skala.	27
Abbildung 6: Darstellung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Operation.	29
Abbildung 7: Darstellung des diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Operation.	30
Abbildung 8: Darstellung des MAD im Verlauf der Operation. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11	31
Abbildung 9: Erreichen des Blutdruckzielwertes.	38
Abbildung 10: Darstellung des Blutverlustes in ml.	41
Abbildung 11: Veränderung des mRS-Wertes.	42

- Abbildung 12: Postoperatives Auftreten eines neuen neurologischen Defizits nach Spetzler-Martin-Skala und MAD. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1-11.....44
- Abbildung 13: Häufigkeit des Auftretens postoperativer neurologischer Defizite.47
- Abbildung 14: Darstellung des intraoperativen Blutdrucks unter Einteilung des Gesamtkollektivs nach dem Auftreten von postoperativen neurologischen Defiziten. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1–11.....47
- Abbildung 15: Häufigkeit des Auftretens postoperativer Hemiparesen.....48
- Abbildung 16: Hypotensionsdauer bei Auftreten von Hemiparesen. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11.....48

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die modifiziert Rankin-Skala. Aus dem Englischen nach: Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke 2017; 48: 2007 – 2012	9
Tabelle 2:	Bestimmung des Punktwertes einer AVM auf der Spetzler-Martin-Skala. Aus dem Englischen nach: Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986; 65: 476 – 483	10
Tabelle 3:	Messpunkte für die Erfassung der Blutdruckwerte und der Medikamentenkonzentrationen im Operationsverlauf.	17
Tabelle 4:	Klassifizierung des Erreichens des gesetzten Blutdruckzielwertes in der Hypotensionsphase.	19
Tabelle 5:	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11.....	23
Tabelle 6:	Aufstellung der präoperativen Symptomatik in der Hypotensions- und Kontrollgruppe als Fallzahlen. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11.....	24

Tabelle 7:	Darstellung und Vergleich der Beschaffenheit der AVMs. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11.....	26
Tabelle 8:	Statistische Beschreibung der Blutdruckwerte im Operationsverlauf mit Aufteilung in Hypotensions- und Kontrollgruppe.	32
Tabelle 9:	Auflistung der durchschnittlichen Konzentration der verwendeten Narkosemedikamente im untersuchten Patientenkollektiv.	34
Tabelle 10:	Auflistung der Ein- und Ausfuhr in Hypotensions- und Kontrollgruppe.	40
Tabelle 11:	Beschreibung der postoperativen Symptomatik in Fallzahlen nach dem Vorliegen in Hypotensions- und Kontrollgruppe. Korrigiert nach Riedel K, Thudium M, Boström A, Schramm J, Söhle M. Controlled arterial hypotension during resection of cerebral arteriovenous malformations. BMC Neurology 2021; 21:339: 1 – 11.....	43

9. Literaturverzeichnis

Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2014; 37: E7

Bernsmeier A, Siemons K. Gesamtkreislauf und Hirndruckblutung bei intracraniellen Angiomen und Aneurysmen. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde* 1953; 169: 421 – 426

Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017; 48: 2007 – 2012

Chestnut JS, Albin MS, Gonzalez-Abola E, Newfield P, Maroon JC. Clinical evaluation of intravenous nitroglycerin for neurosurgery. *J. Neurosurg.* 1978; 48: 704 - 711

Degoute CS. Controlled Hypotension - A Guide to Drug Choice. *Drugs* 2007; 67 (7): 1053 – 1076

Drummond JC. Stroke and Intraoperative Hypotension: To Sleep, Perchance to Stroke – Ay, There´s the Rub. *Anesthesia & Analgesia* 2016; 123: 814 - 815

Drummond JC. Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go?. *Anesthesia & Analgesia* 2019; 128 (4): 759 - 771

Erickson KM, Cole DJ. Arterial Hypotension and Hypertension During Neurosurgical Procedures. in: Brambrink AM, Kirsch JR, Hrsg. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*. New York – Dordrecht – Heidelberg – London: Springer, 2012: 363 - 370

Fitch W, Ferguson GG, Sengupta D, Garibi J, Murray Harper A. Autoregulation of cerebral blood flow during controlled hypotension in baboons. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1976; 39: 1014 - 1022

Gaab MR. Malformation, arteriovenöse. in: Witzel S, Meinert T, Hrsg. Pschyrembel klinisches Wörterbuch. Berlin – Boston: Walter de Gruyter, 2014: 1292 - 1293

Göbel K, Meuth SG. Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel. Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel. in: Kurtz A, Pape HC, Silbernagel S, Hrsg. Physiologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2014: 956 – 961

Habler O. Kontrollierte Hypotension. Anaesthesist 2000; 49: 687 – 689

Hashimoto T, Young WL. Anesthesia-related considerations for cerebral arteriovenous malformations. Neurosurg Focus 2001; 11 (5): 1-6

Heck M, Fresenius M. Kontrollierte Hypotension. in: Heck M, Fresenius M, Hrsg. Repetitorium Anästhesiologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2010: 343 - 350

Hölper BM, Soldner F, Behr R. AV-Malformationen (AVM). in: Hölper BM, Hrsg. Kompendium Neurochirurgie. Rosenheim: ProInn-Verlag, 2007: 60 – 63

Kleinschmidt S. Hat die kontrollierte Hypotension einen Stellenwert im Rahmen fremdblutsparender Verfahren?. Anaesthesist 2001; [Suppl 1] 50: 39 - 42

Kozyrev DA, Thiarawat P, Jahromi BR, Intarakhao P, Choque-Velasques J, Hijazy F, Teo MK, Hernesniemi J. „Dirty coagulation“ technique as an alternative to microclips for control of bleeding from deep feeders during brain arteriovenous malformation surgery. Acta Neurochir 2017; 159: 855 - 859

Lam AM, Gelb AW. Cardiovascular Effects of Isoflurane-Induced Hypotension for Cerebral Aneurysm Surgery. Anesth Analg 1983; 62: 742 – 748

Larsen R. Kontrollierte Hypotension – Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Gehirns und des Herzens. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1983

Lawton MT. The Tenets. in: Lawton MT, Hrsg. Seven AVMs - Tenets and Techniques for Resection. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 2014: 34 – 40

Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative Care of Patients at High Risk for Stroke during or after Non-Cardiac, Non-Neurologic Surgery: Consensus Statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. J Neurosurg Anesthesiol 2014; 26: 273 - 285

Massoud TF, Hademenos GJ. Transvenous Retrograde Nidus Sclerotherapy under Controlled Hypotension (TRENSh): A Newly Proposed Treatment for Brain Arteriovenous Malformations – Concepts and Rationale. Neurosurgery 1999; 45: 351 - 365

Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Ebeling B, Schramm J. Distributions of Local Oxygen Saturation and Its Response to Changes of Mean Arterial Blood Pressure in the Cerebral Cortex Adjacent to Arteriovenous Malformations. Stroke 1999; 30: 2623 – 2630

Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJM, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet 2014; 383: 614 – 621

Neumahr S. Anästhesie in der Neurochirurgie. in: Werner C, Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Hrsg. Anästhesie – Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007: 263 – 275

Russell SM, Le Roux PD. Arteriovenous Malformations. in: Moore AJ, Newell DW, Hrsg. Neurosurgery Principles and Practice. London – Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 349 – 365

Schaller C, Schramm J, Haun D. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 547 - 554

Schramm J, Schaller K, Esche J, Boström A. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: subgroup outcomes in a consecutive series of 288 cases. *J Neurosurg* 2017; 126: 1056 – 1063

Söhle M. Cerebral Ischemia: Options for Perioperative Neuroprotection. in: Brambrink AM, Kirsch JR, Hrsg. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*. New York – Dordrecht – Heidelberg – London: Springer, 2012: 175 - 184

Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476 – 483

Spring A, Spring G, Kirchner E. Postoperative Blutdruckreaktionen nach neurochirurgischen Operationen in Hypotension. *Anästh. Intensivther. Notfallmed.* 1980; 15: 1 -6

Steiger HJ, Fischer I, Rohn B, Turowski B, Etminan N, Hänggi D. Microsurgical resection of Spetzler-Martin grades 1 and 2 unruptured brain arteriovenous malformations results in lower long-term morbidity and loss of quality-adjusted life-years (QALY) than conservative management – results of a single group series. *Acta Neurochir* 2015; 157: 1279 - 1287

Striebel HW. Anästhesie in der Neurochirurgie, Allgemeine Bemerkungen. In: Striebel HW, Hrsg. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Für Studium und Ausbildung*. Stuttgart: Schattauer, 2017: 286 – 289

Striebel HW. Normalwerte, Hämodynamische Parameter. In: Striebel HW, Hrsg. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Für Studium und Ausbildung*. Stuttgart: Schattauer, 2017: 616

Stüer C, Ikeda T, Stoffel M, Sakowitz O, Schaller K, Meyer B. Norepinephrine and cerebral blood flow regulation in patients with arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2008; 62: 1254 – 1261

Theofanis T, Chalouhi N, Dalyai R, Starke RM, Jabbour P, Rosenwasser RH, Tjoumakaris S. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: postoperative outcomes and predictors of complications in 264 cases. *Neurosurg Focus* 2014; 37: E10

Vaupel P, Schaible HG, Mutschler E. Drücke im arteriellen Gefäßsystem. in: Vaupel P, Schaible HG, Mutschler E, Hrsg. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2015: 271 - 274

Yamada S, Brauer F, Knierim D, Purtzer T, Fuse T, Hayward W, Lobo D, Dayes L. Safety Limits of Controlled Hypotension in Humans. *Acta Neurochirurgica* 1988; Suppl. 42: 14 – 17

Zäll S, Edén E, Winsö I, Volkmann R, Sollevi A, Ricksten SE. Controlled Hypotension With Adenosine or Sodium Nitroprusside During Cerebral Aneurysm Surgery: Effects on Renal Hemodynamics, Excretory Function, and Renin Release. *Anesth Analg* 1990; 71: 631 - 636

10. Danksagung

Herzlichen Dank an Prof. Dr. Söhle für das Überlassen dieses Themas, für die Arbeit und Zeit, die er investiert hat und vor allem für die freundliche Unterstützung. Ich danke ihm sehr für sein Vertrauen und die Chancen, die er mir ermöglicht hat.

Weiterhin vielen Dank an Frau PD Dr. Azize Boström und Prof. Dr. Johannes Schramm, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn, für die Bereitstellung der Daten zur prä- und postoperativen Symptomatik und der genaueren Charakterisierung der AVM, ebenso wie für die Beratung bei Fragen zum operativen Vorgehen.

Vielen Dank an Dr. Fimmers, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn, für die Unterstützung und Beratung zu der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Ein großes Dankeschön an Frau Weyer, die mich stets helfend und organisierend unterstützt hat.

Ein herzlicher Dank auch an meine Eltern, meine Schwester und Jonas, für all eure Unterstützung, sowohl bei dieser Arbeit, als auch im gesamten Verlauf meines Studiums.