

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

**Einfluss intraoperativer hämodynamischer und metabolischer Parameter
auf das Volumen postoperativer Infarkte und das Überleben bei Patienten
mit Hirnmetastasen**

Julia Urich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfende der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Jens Gempt

2. Priv.-Doz. Dr. Dr. Jochen Weitz

Die Dissertation wurde am 16.02.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2021 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hirnmetastasen	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Primärtumoren	2
1.1.3 Lokalisation im Gehirn	2
1.1.4 Prognosefaktoren und Indizes	3
1.1.5 Bildgebung	4
1.1.6 Therapie	6
1.1.7 Überlebenszeit	6
1.2 Monitoring in der Anästhesie	7
1.2.1 Basismonitoring	7
1.2.2 Hämodynamisches Monitoring	8
1.2.3 Metabolisches Monitoring	11
1.3 Intrakranialer Druck und zerebrale Ischämie	14
2 Fragestellung	17
3 Material und Methoden	19
3.1 Patienten	19
3.2 Datenerhebung	19
3.2.1 Patientencharakteristika	21
3.2.2 Klinische Parameter	21
3.2.3 Bildgebung mittels MRT	23
3.2.4 Anästhesie und Operation	23
3.2.5 Überleben oder Tod	25
3.2.6 Elektronische Datenverarbeitung	26
3.3 Datenanalyse	27
3.3.1 Bildanalyse	27
3.3.2 Statistische Analyse	28

4	Ergebnisse	29
4.1	Patientenkollektiv	29
4.2	Primärtumoren und Metastasenlokalisierung	32
4.3	Neurologische Defizite	34
4.4	Postoperative Ischämie.....	35
4.5	Einfluss hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das postoperative Infarktverhalten	37
4.6	Einfluss hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das Gesamtüberleben.....	42
4.6.1	Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit.....	42
4.6.2	Multivariates Modell der Cox-Regression.....	44
4.6.3	Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit.....	46
5	Interpretation und Diskussion.....	48
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	48
5.1.1	Infarktverhalten	48
5.1.2	Gesamtüberleben.....	52
5.2	Fazit und Ausblick	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Anhang	66
7.1	Veröffentlichung von Teilergebnissen dieser Arbeit in „cancers“, 2020	66
8	Danksagung	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Determinanten des Herzzeitvolumens (nach Calzia, Iványi et al. 2005, S.20, Abbildung 1).....	10
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und verringertem Outcome (nach Clement, Braithwaite et al. 2004, S.557, Abbildung 1)	13
Abbildung 3: Schwellen für die zerebrale Mangelperfusion (Funktions- und Infarktschwelle) und kritische Oxygenierung (nach Ringleb, Veltkamp et al. 2006, S.171, Abbildung 5.9.).....	15
Abbildung 4: Darstellung einiger Schritte einer Hirnoperation.	24
Abbildung 5: Beispiel einer semiautomatischen volumetrischen Messung (A) mit Hyperintensität in der DWI-Sequenz (B) und entsprechender Hypodensität in der ADC-Karte (C).....	27
Abbildung 6: Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Operationszeitpunkt	29
Abbildung 7: Gesamtüberleben nach der Operation in Tagen.....	30
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach der Tumorresektion in Tagen.....	30
Abbildung 9: Lokalisation der Hirnmetastasen.....	33
Abbildung 10: Permanente neurologische Defizite in Abhängigkeit vom Infarktvolumen.....	35
Abbildung 11: Beispiel einer 70-jährigen Patientin mit einer linksseitigen Metastase im Frontallappen (Primärtumor: Mammakarzinom).....	36
Abbildung 12: Infarktvolumen in Abhängigkeit des Blutverlustes mit einem Medianwert von 300 ml	37
Abbildung 13: Infarktvolumen in Abhängigkeit des Blutzuckers mit einem Medianwert von 114 mg/dl.....	38
Abbildung 14: Infarktvolumen in Abhängigkeit der Laktatkonzentration mit einem Medianwert von 1.033 mg/dl	38

Abbildung 15: Infarktverhalten in Abhängigkeit des Kohlendioxidpartialdruckes mit einem Medianwert von 37.6 mmHg	39
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der medianen Laktatkonzentration.....	46
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des medianen Blutverlustes	46
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der medianen Blutzuckerkonzentration.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation von Hirnmetastasen (RTOG-RPA) (nach Gaspar, Scott et al. 1997)	3
Tabelle 2:	Prognoseklassen (GPA) (nach Sperduto, Berkey et al. 2008).....	4
Tabelle 3:	Normwerte der arteriellen Blutgasanalyse (nach Wrobel, Wrobel et al. 2016, S.63).....	12
Tabelle 4:	Karnofsky performance status scale (Karnofsky, Abelman et al. 1948, S. 635, Tab.1)	22
Tabelle 5:	Softwares zur Datenerhebung und –verarbeitung	26
Tabelle 6:	Patientencharakteristika und volumetrische Messungen	31
Tabelle 7:	Verteilung der Primärtumoren	32
Tabelle 8:	Aufschlüsselung nach der Häufigkeit des Auftretens der neurologischen Auffälligkeiten	34
Tabelle 9:	Darstellung der einzelnen neurologischen Veränderungen von prä- auf postoperativ.....	34
Tabelle 10:	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient rho und p-Wert von den signifikanten Parametern	39
Tabelle 11:	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient rho und p-Wert von den grenzwertig signifikanten Parametern.....	40
Tabelle 12:	Schätzungen der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für alle Parameter.....	41
Tabelle 13:	Modell der univariaten Cox-Regression für alle Parameter	43
Tabelle 14:	Modell der multivariaten Cox-Regression für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erkrankung (Median, hazard ratio und 95% Konfidenzintervall, sowie p-Wert)	44
Tabelle 15:	Modell der multivariaten Cox-Regression für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation	45

Abkürzungsverzeichnis

A	ADC	apparent diffusion coefficient (englisch für apparenter Diffusionskoeffizient)
B	BE	base excess (englisch für Basenüberschuss)
	BGA	Blutgasanalyse
	BSC	best supportive care (englisch für bestmögliche unterstützende Behandlung)
C	CBF	cerebral blood flow (englisch für zerebraler Blutfluss)
	cm ³	Kubikzentimeter
	CO	Kohlenmonoxid
	CO ₂	Kohlenstoffdioxid
	CPP	cerebral perfusion pressure (englisch für zerebraler Perfusionsdruck)
	CT	Computertomographie
	CUP	cancer of unknown primary (englisch für Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor)
	CVR	cerebrovascular resistance (englisch für zerebraler Gefäßwiderstand)
D	DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
	dRR	diastolischer Blutdruck
	ds-GPA	disease-specific graded prognostic assessment (englisch für krankheitsspezifische graduelle prognostische Einstufung)
	DWI	diffusion-weighted imaging (englisch für Diffusionssequenz)
E	EKG	Elektrokardiogramm
	etCO ₂	endtidaler Kohlenstoffdioxid
F	FDR	false discovery rate (englisch für Falscherkennungsrate)
	FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery (englisch für Wassersättigungssequenz)
	FU	Follow-up

G	GEDV	globales enddiastolisches Volumen
	GIT	Gastrointestinaltrakt
	GPA	graded prognostic assessment (englisch für graduelle prognostische Einstufung)
H	H ₂ O	Wasser
	Hb	Hämoglobin
	HF	Herzfrequenz
	HZV	Herzzeitvolumen
I	IBP	invasive Blutdruckmessung
	ICP	intracranial pressure (englisch für intrakranieller Druck)
	IQR	Interquartilenabstand
	ITBV	intrathorakales Blutvolumen
K	KG	Kraftgrad
	KM	Kontrastmittel
	KPS	Karnofsky performance status (englisch für Karnofsky-Index)
L	LVEDA	left ventricular end-diastolic area (englisch für linksventrikuläre enddiastolische Fläche)
M	MAP	mean arterial pressure (englisch für mittlerer arterieller Druck)
	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
	MRI	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
	MRT	Magnetresonanztomographie
N	NIBP	nichtinvasive Blutdruckmessung
	NO	Stickstoffoxid
O	O ₂	Sauerstoff
	OP	Operation
P	paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
	PAK	Pulmonalarterienkatheter
	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
	pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
	PiCCO	pulse contour cardiac output (englisch für Pulskontur-Herzzeitvolumen)

	pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
	PPV	pulse pressure variation (englisch für Pulsdruckvariation)
R	RPA	recursive partitioning analysis (englisch für rekursive Partitionsanalyse)
	RR	Blutdruck
	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
	RVEDV	right ventricular end-diastolic volume (englisch für rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen)
S	SAB	Subarachnoidalblutung
	ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
	SD	Standardabweichung
	SpO ₂	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
	sRR	systolischer Blutdruck
	SV	Schlagvolumen
	SVV	Schlagvolumenvariation
T	T1	longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit
	T2	transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit
	T2*	effektive transversale Relaxationszeit
	TFE	turbo field echo (englisch für schnelle Gradienten-Echo-Sequenz)
W	WBRT	whole brain radiotherapy (englisch für Ganzhirnbestrahlung)
Z	ZnVTE	Zustand nach einer venösen Thromboembolie
	ZVD	zentralvenöser Druck
	ZVK	zentraler Venenkatheter

Um den Lesefluss nicht zu beeinträchtigen wird in der gesamten Arbeit für alle Personen die männliche Form verwendet, wenngleich stets beide Geschlechter gemeint sind.

1 Einleitung

1.1 Hirnmetastasen

1.1.1 Epidemiologie

Zerebrale Metastasen sind eine häufige Erscheinung bei einer malignen Tumorerkrankung, welche sich bei 6-40% aller Patienten im Laufe einer Krebserkrankung manifestieren (Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004, Gavrilovic and Posner 2005, Schackert, Felsberg et al. 2008, Davis, Dolecek et al. 2012). Dabei kommt es nicht selten vor, dass sich eine Hirnmetastasierung schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Krebserkrankung beobachten lässt (Cagney, Martin et al. 2017).

Darüber hinaus sind Hirnmetastasen die häufigste neoplastische Veränderung im Gehirn eines Erwachsenen. Demnach leiden viel mehr Patienten unter zerebralen Metastasen als unter hirneigenen Tumoren (Gempt and Meyer 2015). In der Literatur findet man eine Inzidenzrate von primären Hirntumoren mit 6,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Howlader, Noone et al. 2019) und von Hirnmetastasen zwischen 8,3 - 14,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Percy, Elveback et al. 1972, Walker, Robins et al. 1985, Counsell, Collie et al. 1996). Jedoch muss beachtet werden, dass die Studien zur Inzidenz von Hirnmetastasen veraltet sind und die Autoren damals schon schlussfolgerten, dass die Zahlen viel höher sein müssten.

In einer Autopsie-Studie von *Nayak und Lee et al.* wurden fast bei einem Viertel der Patienten, die an einer Krebserkrankung verstorben sind, Hirnmetastasen diagnostiziert (Nayak, Lee et al. 2012). Zudem ist eine jährlich steigende Anzahl von Hirnmetastasen zu beobachten (Barker li 2004, Davis, Dolecek et al. 2012). Die möglichen Ursachen dafür sind vielseitig und können neben der Weiterentwicklung in der Bildgebung, sowie vielseitigeren Behandlungsmöglichkeiten des Primärtumors auch der routinemäßigen Stadieneinteilung (englisch: Staging) bei der Diagnose eines Primärtumors zugrunde liegen (Nayak, Lee et al. 2012).

1.1.2 Primärtumoren

Im Allgemeinen kann jede maligne Neoplasie zu einer Metastasierung ins Gehirn führen. Jedoch sind insbesondere das Lungenkarzinom, das Mammakarzinom und das maligne Melanom Erkrankungen, welche besonders häufig mit einer Hirnmetastasierung in Verbindung stehen. Außerdem findet man Hirnmetastasen vielfach bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT) und der Niere.

Die genauen Prozentangaben in der Literatur weichen leicht voneinander ab, sind aber eine gute Richtlinie, um die Häufigkeitsverteilung besser einschätzen zu können. Im Fall der Diagnose von Hirnmetastasen sind die häufigsten Tumoren beim Erwachsenen mit einem Anteil von ca. 39% das Lungenkarzinom, ca. 17% das Mammakarzinom, ca. 11% das maligne Melanom und je 6% das Nierenkarzinom bzw. Tumoren im GIT. Hieran schließen sich in absteigender Reihenfolge Tumoren des Uterus, Tumoren der Eierstöcke, der Blase und der Prostata. In 5 % der Fälle handelt es sich zunächst um einen unbekannt Primarius (englisch: cancer of unknown primary = CUP). (Nussbaum, Djalilian et al. 1996)

Betrachtet man das Risiko bei einzelnen Malignomen im Verlauf Hirnmetastasen zu entwickeln, sieht die Verteilung anders aus. Das Risiko, dass sich im Laufe der Erkrankungen Hirnmetastasen manifestieren, ist bei malignen Melanomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit je 40% besonders hoch. Hingegen liegt das Risiko bei den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen mit 30% etwas niedriger, gefolgt von Mammakarzinomen und Nierenzellkarzinomen mit je 15-20%. (Weller, Deimling et al. 2014)

1.1.3 Lokalisation im Gehirn

Grundsätzlich kann die Metastasierung das ganze Gehirn befallen. Der Großteil der Hirnmetastasen ist im Hirngewebe des Großhirns lokalisiert. Neben dem Vorkommen in der Großhirnhemisphäre, ist aber auch häufig das Kleinhirn und der Hirnstamm von der Metastasierung betroffen.

Prozentual aufgeschlüsselt befinden sich die meisten Metastasen mit 40% im Frontallappen, gefolgt von 15% im Parietallappen, 12% im Kleinhirn, 10% im Temporallappen, 9% im Okzipitallappen und 5% im Hirnstamm. Die restlichen 9% fassen nur selten auftretende Lokalisationen zusammen. (Brian, Dima et al. 2009)

In anderen Studien findet man ähnliche Ergebnisse, welche sich lediglich durch leicht abweichende prozentuale Angaben von der oben genannten Studie unterscheiden (Nussbaum, Djalilian et al. 1996).

1.1.4 Prognosefaktoren und Indizes

Die Frage nach prognostischen Faktoren wird zunehmend wichtiger und ist entscheidend bei der Wahl und Indikationsstellung einer geeigneten Therapie.

Mit der Fragestellung, welche Variablen die Prognose bei einer Hirnmetastasierung beeinflussen, beschäftigen sich Autoren schon seit einigen Jahrzehnten. Bereits 1997 wurde in einer Studie mittels einer rekursiven Partitionsanalyse (englisch: recursive partitioning analysis = RPA) der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) anhand ausgewählter Prognosefaktoren eine Klassifikation definiert. Diese soll unter anderem auch das Vergleichen verschiedener Therapiemöglichkeiten erleichtern und ist in Tabelle 1 aufgelistet (Gaspar, Scott et al. 1997).

Tabelle 1: Klassifikation von Hirnmetastasen (RTOG-RPA) (nach Gaspar, Scott et al. 1997)

RPA Klasse	Definition
I	KPS \geq 70 Alter < 65 Jahre kontrollierte systemische Erkrankung keine extrakranielle Metastasierung
II	alle anderen
III	KPS < 70

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, RPA: recursive partitioning analysis, KPS: Karnofsky performance status

Neben dieser Einteilung werden in der Literatur noch eine Reihe von anderen bedeutsamen Faktoren beschrieben. Dazu zählen vorangegangene Operationen (OP), Histologie des Primärtumors bei Lungenkarzinomen, Zeitintervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasierung, Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen, neurologische Dysfunktionen und Bestrahlungsdosis (Gaspar, Scott et al. 1997).

Der Vollständigkeit halber sollte ein aktuellerer Score, das GPA (graduelle prognostische Einstufung, englisch für graded prognostic assessment = GPA), nicht unerwähnt bleiben. Das GPA hat vergleichbare prognostische Relevanz wie die RPA-Klassifikation und den Vorteil, dass es weniger subjektiv und einfacher anzuwenden ist (Sperduto, Berkey et al. 2008). Der Tabelle 2 können die einzelnen Prognoseklassen nach dem GPA Score entnommen werden.

Tabelle 2: Prognoseklassen (GPA) (nach Sperduto, Berkey et al. 2008)

	Score		
	0	0,5	1,0
Alter	>60	50-59	<50
KPS	<70	70-80	90-100
Anzahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1
extrakranielle Metastase	Ja	-	Nein

GPA: Graded Prognostic Assessment, KPS: Karnofsky performance status

Abschließend sollte noch auf eine Erweiterung des GPA - das ds-GPA (krankheitsspezifische graduelle prognostische Einstufung, englisch für disease-specific graded prognostic assessment) - hingewiesen werden. Dieser primärtumorspezifische Score ermöglicht durch Einbeziehung einzelner Faktoren der Diagnose des Primärtumors die Einschätzung der Prognose in Abhängigkeit vom Primärtumor. (Sperduto, Kased et al. 2011)

Das heißt, dass beispielsweise für das maligne Melanom andere Variablen eine prognostische Relevanz haben als beim Lungenkarzinom.

1.1.5 Bildgebung

Die bildgebende neuroradiologische Untersuchung spielt bei Patienten mit Hirnmetastasen insbesondere bei der Diagnosefindung, Therapieplanung und weiteren Verlaufskontrolle eine zentrale Rolle. Aufgrund der meist höheren Verfügbarkeit und geringeren Kosten wird bei Verdacht einer intrazerebralen Raumforderung oder bei Akutereignissen, wie dem Auftreten neuer neurologischer Defizite, oft die Computertomographie (CT) als initiale radiologische Untersuchung gewählt (Hartmann and Sartor 2000). Zusätzlich ermöglicht diese Vorgehensweise ein schnelles Ausschließen lebensbedrohlicher Notfälle wie Blutungen, Hydrocephalus oder Hirndruckzeichen (Barajas and Cha 2012). Die Methode der Wahl zur Diagnostik der Hirnmetastasen stellt jedoch die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel (KM) dar und ist vor allem wegen der multiplanaren Fähigkeiten, der erhöhten Weichgewebsauflösung und der höheren Sensitivität bei der Suche nach Hirnmetastasen dem CT überlegen (Barajas and Cha 2012, Fink and Fink 2013).

Dabei sollte das Basisprotokoll mindestens die Sequenzen T1 in drei Ebenen mit und ohne Kontrastmittel (KM), T2 und Turbo-Spin-Echo oder FLAIR (Wassersättigungssequenz, englisch: fluid-attenuated inversion recovery = FLAIR) beinhalten (Hau and Pukrop 2015). Ähnlich ist das Protokoll der Abteilung der Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI) und beinhaltet standardmäßig 3D-FLAIR, 3D-T1-TFE +/- KM (schnelle Gradienten-Echo-Sequenz, englisch: turbo field echo = TFE) und T2* (effektive transversale Relaxationszeit = T2*) axial. Zusätzlich wird in bestimmten Fällen, wie zum Beispiel bei postoperativen MRT-Aufnahmen, die diffusionsgewichtete Bildgebung (englisch: diffusion-weighted imaging = DWI) aufgezeichnet und der apparente Diffusionskoeffizient (englisch: apparent diffusion coefficient = ADC) bestimmt. (Gempt, Gerhardt et al. 2013)

Die diffusionsgewichtete MRT ist eine bildgebende Methode, welche auf Unterschiede in der Diffusion der Wassermoleküle innerhalb des Zentralnervensystems basiert und die zufällige thermische Bewegung der Moleküle repräsentiert (Huisman, Hawighorst et al. 2001). Dabei sind in Hinsicht auf die Diffusionsbildgebung die unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten normaler und geschädigter Strukturen grundlegend.

Bei gestörter Molekularbewegung werden die diffusionsgestörten Areale hyperintens und in der ADC-Karte hypointens abgebildet (Provenzale and Sorensen 1999). Dementsprechend müssen diese beiden Anteile immer miteinander verglichen werden, um eine hyperintense Läsion anderer Art von einer Diffusionsstörung zu unterscheiden. In der klinischen Routine hat sich die DWI vor allem bei der Frühdiagnostik von zerebralen Ischämien bewährt und wird sowohl zur Diagnose eines Schlaganfalles als auch zur postoperativen Bildgebung bei Patienten mit Hirntumoren herangezogen (Provenzale and Sorensen 1999, Schaefer 2001, Gempt, Krieg et al. 2013). Zudem umfasst das Indikationsspektrum der DWI die Darstellung anderer Pathologien im kranialen Bereich wie entzündliche Läsionen (Kukuk, Greschus et al. 2017). Mithilfe der DWI können im Falle eines Verdachtes auf Tumorrezidiv weiterhin falsch positive KM-Aufnahmen in Bereichen von ehemaliger Ischämie identifiziert werden (Jellema, van der Meulen et al. 2001, Bette, Barz et al. 2018).

1.1.6 Therapie

In den vergangenen Jahren hat sich eine Reihe von neuen, vielseitigen Therapieverfahren für die Behandlung von Hirnmetastasen etabliert. Grundsätzlich ist das Vorgehen abhängig von der Grunderkrankung des Patienten, da die Behandlung des Primarius im Vordergrund steht. Deshalb muss für jeden Patienten mit zerebralen Metastasen eine geeignete Behandlung individuell bestimmt werden. Dabei werden die diversen Behandlungsmodalitäten und -ziele von Experten aus den verschiedenen medizinischen Fachbereichen in interdisziplinären Tumorkonferenzen patientenspezifisch diskutiert und festgelegt. Üblich sind neurochirurgische Verfahren wie die Tumorresektion und radioonkologische Verfahren wie die fraktionierte Strahlentherapie und die Radiochirurgie. Außerdem spielen medikamentöse Therapieformen, wie beispielsweise die Immuntherapie, eine zunehmend wichtige Rolle (Weller, Deimling et al. 2014). Dabei stellen die Verlängerung der Überlebenszeit und die Verbesserung der Lebensqualität wichtige Ziele der aktiven Behandlung dar.

1.1.7 Überlebenszeit

Hirnmetastasen werden im Allgemeinen mit einer schlechten Prognose assoziiert und die mediane Überlebenszeit variiert in Studien zwischen wenigen Wochen und mehreren Monaten (Šimonová, Liščák et al. 2000, Nieder, Andratschke et al. 2012). Dabei sind wesentliche Parameter für das Überleben - neben den in Absatz 1.1.4 beschriebenen Prognosefaktoren - die Art der durchgeführten Therapie und der zu Grunde liegende Primärtumor (Hauser, Stockler et al. 2006).

In Hinsicht auf den Einfluss des Primärtumors auf die mediane Überlebenszeit von Patienten mit zerebralen Metastasen wurde anhand von 26.430 Patienten gezeigt, dass Patienten mit einer Hirnmetastasierung aufgrund eines Prostatakarzinoms das höchste mediane Überleben mit 12 Monaten zeigten, gefolgt vom Mammakarzinom und vom bronchioloalveolären Karzinom mit je 10 Monaten (Cagney, Martin et al. 2017).

Entsprechend der Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Neurologie bei Hirnmetastasen besteht eine 1-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 10% und ein rezidivfreies Überleben innerhalb von 5 Jahren von nur vereinzelt Patienten. (Weller, Deimling et al. 2014)

1.2 Monitoring in der Anästhesie

Als „Monitoring“ bezeichnet man eine lückenlose Überwachung verschiedenster Vitalfunktionen eines Patienten sowie der lebenserhaltenden und lebensunterstützenden Apparaturen (Janssens, Jung et al. 2016). Dabei geben verschiedene Methoden der klinischen und apparativen Überwachung einen Einblick in die Hämodynamik, den Metabolismus, die Funktion und Morphologie des zentralen und peripheren Nervensystems des Patienten. Das gemeinsame Ziel ist dabei, durch eine kompetent geführte Anästhesie optimale Operationsbedingungen zu schaffen und gefürchtete perioperative Komplikationen wie intraoperative Wachheitserlebnisse, zu vermeiden. Hierzu ist das frühe Feststellen von Verschlechterungen des Patientenzustands unabdingbar, um folglich patientenindividualisierte Entscheidungen treffen zu können und so mögliche Nebenwirkungen zu beeinflussen. Außerdem hilft das Monitoring beim Verständnis komplexer pathophysiologischer Störungen. (Stiefel, Spiotta et al. 2005, Sahuquillo 2008)

1.2.1 Basismonitoring

In der Fachliteratur lassen sich nur wenige Empfehlungen oder gar Leitlinien zum Einsatz eines Basismonitorings oder eines erweiterten Monitorings während eines elektiven neurochirurgischen Eingriffes in Intubationsnarkose finden (Löser, Lattau et al. 2020). Eine Ausnahme der klaren Definition des essenziellen Basismonitorings stellt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zum hämodynamischen Monitoring und zur Herz-Kreislauf-Therapie dar. Diese hat einzelne Parameter festgelegt, welche bei einem intensivmedizinischen Aufenthalt herzchirurgischer Patienten überwacht werden sollen. Hierbei umfasst ein adäquates Basismonitoring Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie, nichtinvasive Blutdruckmessung (NIBP), zentralvenöser Druck (ZVD), Blutgasanalyse (BGA), Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes und Temperaturmessung. Zusätzlich muss bei beatmeten Patienten die Kapnometrie bzw. Kapnografie durchgeführt werden. (Habicher, Zajonz et al. 2017)

Im Gegensatz dazu weichen in der Literatur die Angaben des essenziellen Basismonitorings während einer Anästhesie in Vollnarkose leicht voneinander ab, umfassen aber im Wesentlichen auch die oben genannten Parameter (Merry, Cooper et al. 2010, Ney, Reuter et al. 2012, Merkel, Detsch et al. 2015, Engelhard, Tzanova et al. 2016). Diese dienen neben der Überwachung von kardiozirkulatorischen und respiratorischen Funktionen auch zur Überwachung einer Reihe von chemischen Kenngrößen. Im Bedarfsfall erfolgt ein erweitertes Monitoring wie zum Beispiel die invasive Blutdruckmessung (IBP), die BGA, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, die Relaxometrie und ein Neuromonitoring.

Im MRI wird in der Anästhesie bei intrakraniellen Operationen zwischen neurovaskulären Eingriffen und Tumoroperationen differenziert. Bei beiden Eingriffen wird während der Intubationsnarkose ein arterieller Katheter und ein Blasendauerkatheter gelegt. Alle neurovaskulären Eingriffe erhalten immer einen zentralen Venenkatheter (ZVK), hingegen wird die Indikation für einen ZVK bei Tumoroperationen im Gehirn nur bei einem schlechten Venenstatus, bei einem großen Tumolvolumen oder einem kranken Patienten gestellt.

1.2.2 Hämodynamisches Monitoring

Die Hämodynamik bezieht sich auf die Kräfte, welche eine Zirkulation des Blutflusses im Herz-Kreislauf-System erzeugen und bewirkt folglich eine Versorgung des Gewebes und der Zellen mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen. Dabei ist die Perfusion der Organe von verschiedenen Parametern bestimmt. Unter anderem durch Blutdruck (RR), Blutvolumen, Herzzeitvolumen (HZV), Viskosität des Blutes, Gefäßelastizität und Geometrie bzw. Querschnitt der Blutgefäße. (Hollenberg 2013)

Um den Funktionszustand des Herz-Kreislauf-Systems beispielsweise während eines chirurgischen Eingriffes überwachen zu können, werden verschiedenste hämodynamische Parameter betrachtet. Dabei kann bei Bedarf die Durchblutung durch Beeinflussung dieser Parameter verändert werden, um ein adäquates Sauerstoffangebot an die Endorgane sicherzustellen.

Das hämodynamische Basismonitoring umfasst Parameter wie beispielsweise EKG, RR, Sauerstoffsättigung (SpO_2) und endtidaler Kohlenstoffdioxid ($etCO_2$) und hat die Aufgabe eine hämodynamische Instabilität zu erkennen.

Das erweiterte hämodynamische Monitoring hat das Ziel der Diagnostik, Therapiesteuerung und -überwachung. Es umfasst eine breitgefächerte Auswahl an Kenngrößen, unter anderem die Abschätzung des HZV und dessen wichtigste Einflussfaktoren Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. (Huber and Rockmann 2008, Rex, Waal et al. 2010)

Im Folgenden soll auf die drei ausgewählten Parameter Flüssigkeitsbilanzierung, Herzfrequenz und Blutdruck eingegangen werden und neben einem groben physiologischen Überblick der mögliche Einfluss auf die Durchblutung erläutert werden.

1.2.2.1 Flüssigkeitsbilanzierung

Ein intravasaler und interstitieller Volumenmangel steht in engem Zusammenhang mit einer kritischen Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens mit Reduktion der Mikrozirkulation und der Gewebsoxygenierung, der Abnahme der kardialen Vorlast und konsekutiver Verminderung des HZV. Deswegen ist ein perioperatives Flüssigkeitsmanagement fundamental, um einen interstitiellen Flüssigkeits- und intravasalen Volumenmangel und folglich eine hämodynamische Instabilität zu vermeiden. Dabei sollen zur Diagnose neben einer klinisch-körperlichen Untersuchung ergänzend Laborparameter wie Laktatkonzentration, zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂), Hämatokrit oder Basenüberschuss (englisch: base excess = BE) erhoben werden. (Albers, Bauer et al. 2014)

Außerdem können neben statischen und volumetrischen Vorlastparametern wie intrathorakales Blutvolumen (ITBV), globales enddiastolisches Volumen (GEDV), rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (englisch: right ventricular end-diastolic volume = RVEDV) und linksventrikuläre enddiastolische Fläche (englisch: left ventricular end-diastolic area = LVEDA) auch dynamische Parameter wie Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (englisch: pulse pressure variation = PPV) unterstützend herangezogen werden, um kardiale Vorlastparameter zu beurteilen und zu optimieren. Zur Erhebung dieser Parameter wird häufig das PiCCO-System (Pulskontur-Herzeitvolumen, englisch: pulse contour cardiac output = PiCCO) herangezogen, welches zwei verschiedene Messmethoden – die transkardiale Thermodilution und die Pulskonturanalyse – miteinander kombiniert. Allerdings wird die Indikation in der Regel nur bei Patienten unter intensivmedizinischer Therapie, hämodynamischer Instabilität oder unklarem Volumenstatus gestellt. (Steéphan, Flahault et al. 2001, Marx, Cope et al. 2004, Sander, Spies et al. 2007, Cavallaro, Sandroni et al. 2008, Heck, Fresenius et al. 2015)

Betreffend der Auswirkung der perioperativen Hypo- als auch Hypervolämie konnte eine Studie aus dem Jahr 2017 eine Korrelation zwischen perioperativem Flüssigkeitshaushalt und postoperativem Infarktvolume bei Glioblastompatienten aufzeigen (Bette, Wiestler et al. 2017). Außerdem geht man trotz derzeit noch lückenhafter Studienlage davon aus, dass sich Störungen im perioperativen Flüssigkeitshaushalt negativ auf das Outcome und die Organfunktionen des Patienten auswirken können.

1.2.2.2 Herzfrequenz und Blutdruck

Die Herzfrequenz (HF) bestimmt neben der Inotropie des Myokards, der Vorlast und der Nachlast im Wesentlichen die Herzleistung, welche definiert ist als Produkt der Herzarbeit und der HF (Janssens, Jung et al. 2016). Weiterführend berechnet sich die Herzarbeit aus dem Produkt von Schlagvolumen (SV) und Blutdruck (RR). Da das Produkt aus SV und HF das HZV ist, lässt sich die Herzleistung aus Produkt von HZV und arteriellem Mitteldruck berechnen. Die Berechnung der einzelnen Parameter soll verdeutlichen wie eng HF, RR und HZV miteinander in Verbindung stehen. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 1 graphisch veranschaulicht.

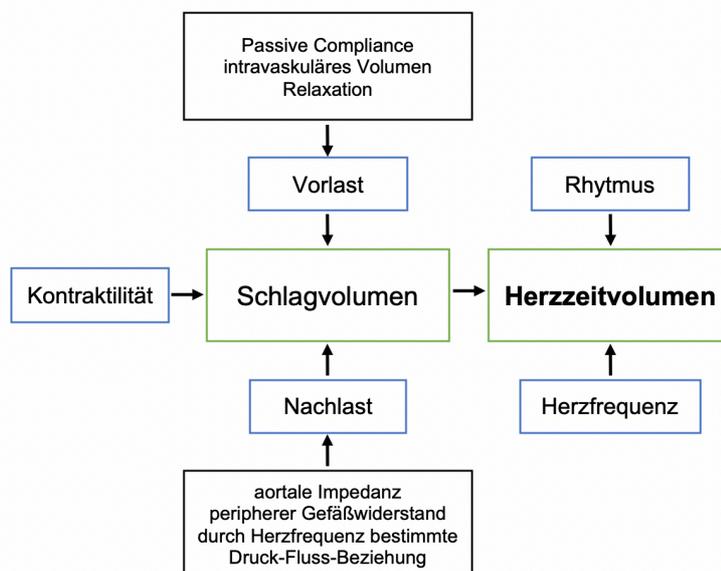


Abbildung 1: Determinanten des Herzzeitvolumens (nach Calzia, Iványi et al. 2005, S.20, Abbildung 1)

Die HF wird neben der vagalen und sympathischen Innervation durch elektrische Eigenschaften bestimmt. Demgegenüber wird das SV durch mechanische Eigenschaften des Herzmuskels sowie neuralen, hormonellen und chemischen Faktoren, beeinflusst. Dabei stellen die wichtigsten chemischen Faktoren der Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), der pH-Wert sowie Stickstoffoxide (NO), Kohlenmonoxide (CO), Purinnukleotide und Eicosanoide dar. (Calzia, Iványi et al. 2005)

In der klinischen Routine, beispielsweise während chirurgischen Interventionen, ist die Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes Bestandteil des Basismonitorings, während Nachlast, Vorlast und Kontraktilität nur durch erweitertes hämodynamisches Monitoring abgebildet werden können. Etablierte Messmethoden stellen dabei zum Beispiel der Pulmonalarterienkatheter (PAK), die transpulmonale Thermodilution, die Pulskonturanalyse und letztlich auch die Echokardiographie dar.

1.2.3 Metabolisches Monitoring

Der Metabolismus umfasst alle Vorgänge, die mit der biochemischen Umsetzung von Stoffen im Körper zusammenhängen. Dabei erfolgt die Steuerung neben dem Hormon- und Nervensystem auch durch Umweltfaktoren wie etwa die Temperatur. Es gibt verschiedenste Arten von Stoffwechselwegen im Körper wie zum Beispiel den Kohlenhydratstoffwechsel, welcher alle Vorgänge der Resorption, des Transports und des Abbaus von Kohlenhydraten umfasst oder die Atmung, die dafür zuständig ist, dass die Konzentration von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid im Blut konstant gehalten wird. Dabei ist es wichtig, diese Stoffwechselvorgänge auch während intrakranieller Eingriffe aufrechtzuerhalten und zu überwachen, um beispielsweise Stoffwechselentgleisungen oder Störungen des Säure-Basen-Haushalts frühzeitig zu erkennen. Die BGA stellt ein geeignetes Verfahren für das Monitoring ausgewählter metabolischer Parameter dar (Wrobel, Wrobel et al. 2016). Ein intravasaler Katheter bietet dabei eine verlässliche Möglichkeit, wiederholt Blutproben abzunehmen und ermöglicht eine engmaschige Überwachung der Blutgase und des Metabolismus. Während der Anästhesie werden damit unter anderem Parameter wie Hämoglobin (Hb), pO_2 , pCO_2 , Glukose, Laktat, BE und Bikarbonatkonzentrationen erhoben. Normwerte einiger ausgewählter Parameter sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Normwerte der arteriellen Blutgasanalyse (nach Wrobel, Wrobel et al. 2016, S.63)

Parameter	Normwert	Einheit
pH-Wert	7,35-7,45	
pO₂	75-97	mmHg
pCO₂	35-45	mmHg
Hb	11-15	g/dl
Glukose	70-110	mg/dl
Laktat	5-20	mg/dl

pO₂= Sauerstoffpartialdruck, pCO₂= Kohlendioxidpartialdruck, Hb= Hämoglobin, mmHg= Millimeter Quecksilbersäule, g= Gramm, mg= Milligramm, dl= Deziliter

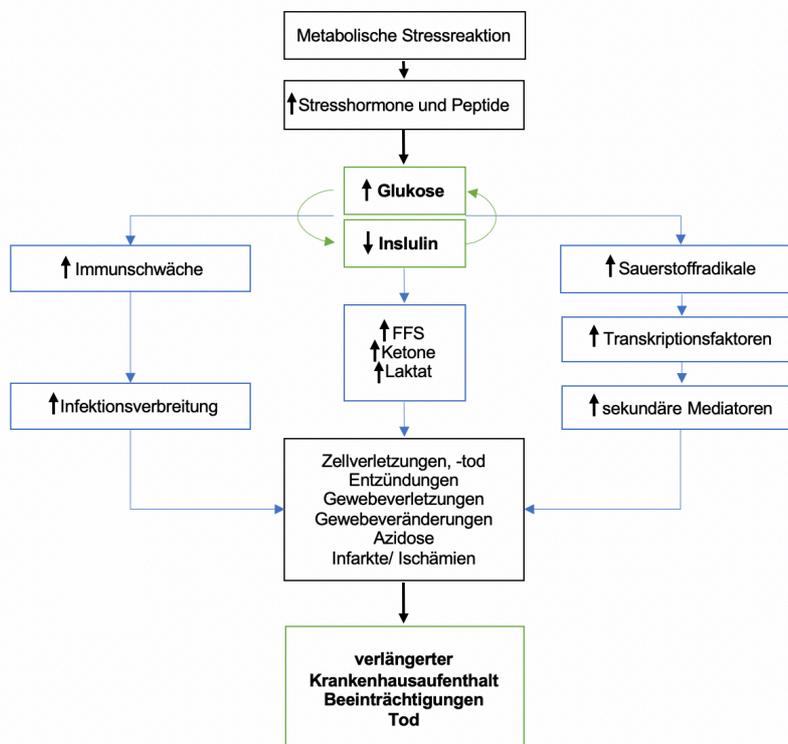
Außerdem können mittels Kapnometrie Aussagen über den Metabolismus und die respiratorische Funktion gemacht werden (Rex, Waal et al. 2010).

1.2.3.1 Laktat- und Glukosekonzentration

Laktat stellt das Endprodukt der anaeroben Glykolyse dar. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau ist ein Laktatanstieg oder -abfall die Folge. Als mögliche kausale Ursachen kommen vermehrte Laktatproduktion von Geweben, unter anderem aufgrund einer Ischämie, Anämie oder respiratorischen Alkalose, oder einem verminderten Abbau von Laktat, beispielsweise durch eine Minderperfusion von laktatverbrauchendem Gewebe, in Frage (Habicher, Zajonz et al. 2017).

Zur Einschätzung metabolischer und respiratorischer perioperativer Störungen sollte im Rahmen einer Blutgasanalyse immer der Laktatwert bestimmt werden (Janssens, Jung et al. 2016). Ferner sollte auch die Blutzuckerkonzentration regelmäßig gemessen werden und die Glukosezufuhr mit dem Ziel einer normalen Blutglukosekonzentration und einem stabilem Säure-Base-Haushalt, angepasst werden.

Dies ist von besonderer Relevanz, da in der Literatur eine Reihe von Daten vorliegen, die eine Korrelation zwischen der Glukosekonzentration und einem verringerten Outcome belegen (Clement, Braithwaite et al. 2004). Dabei sollten zum besseren Verständnis der Verbindung zwischen Hyperglykämie und schlechtem Outcome, die Auswirkungen verschiedener Faktoren in Abbildung 2 veranschaulicht werden.



FFS: freie Fettsäuren

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und verringertem Outcome (nach Clement, Braithwaite et al. 2004, S.557, Abbildung 1)

Hyperglykämie, induziert durch metabolischen Stress, verursacht neben einer Immunschwäche die Produktion von Kraftstoffen (freie Fettsäuren, Ketone, Laktat) und anderen Mediatoren wie Sauerstoffradikalen. Folglich kann dies zu Gewebs- und Organdysfunktionen führen und mit einem schlechteren Outcome einhergehen. (Clement, Braithwaite et al. 2004)

1.3 Intrakranialer Druck und zerebrale Ischämie

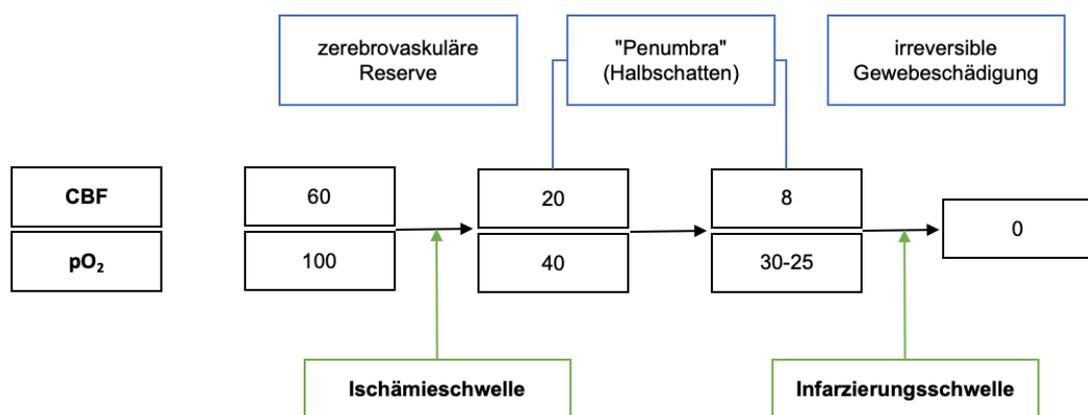
Die Durchblutung des Gehirns (zerebraler Blutfluss, englisch: cerebral blood flow = CBF) wird durch den zerebralen Perfusionsdruck (englisch: cerebral perfusion pressure = CPP) und den zerebralen Gefäßwiderstand (englisch: cerebrovascular resistance = CVR) bestimmt. Weiterführend ist der CPP die Differenz vom mittleren arteriellen Druck (englisch: mean arterial pressure = MAP) und dem intrakraniellen Druck (englisch: intracranial pressure = ICP) und gilt als treibende Kraft für die Hirndurchblutung. (Herzer and Trimmel 2010)

Dieser setzt sich gemäß der Monroe-Kelly-Doktrin innerhalb der knöchernen Schädelkapsel aus den Volumina von Hirngewebe (ca. 83%), Liquor (ca. 11%) und Blut (ca. 6%) zusammen. Dabei führt bei konstantem ICP jede Vergrößerung durch eine dieser drei Komponenten, beispielsweise durch Zunahme des Hirnvolumens, der Liquorproduktion oder des CBF, zu einer Volumenabnahme bei einer der anderen beiden Komponenten. Jedoch können verschiedenste vaskuläre und nicht vaskuläre Ursachen zu einem Ansteigen des ICP führen, wie z.B. eine zerebrale Vasodilatation in Folge einer Hyperkapnie, ein Hirnödem, eine intrazerebrale Raumforderung oder eine Liquorzirkulationsstörung. (Rickels 2009)

Allerdings gibt es Kompensationsmechanismen, die einer Steigerung des ICP entgegenwirken. In einem Bereich des CPP von 50 - 150 mmHg können durch zerebrovaskuläre Autoregulationsmechanismen, wie Liquorverschiebung vom zerebralen in den spinalen Subarachnoidalraum, Steigerung der Liquorresorption durch die Arachnoidalzotten oder Verschiebung zerebrovenösen Blutes in den Intrathorakalraum, den CBF normalerweise konstant halten. Kommt es jedoch zu einer akuten Volumenzunahme, sind diese Kompensationsreserven rasch verbraucht, sodass der ICP exponentiell ansteigt. Ferner besteht bei Über- oder Unterschreiten der autoregulatorischen Grenzen ein linearer Zusammenhang zwischen CBF und CPP und damit bei systemischer Hypo- bzw. Hypertension ein Risiko von zerebraler Hypo- bzw. Hyperfusion. (Herzer and Trimmel 2010, , Reuter et al. 2012)

Infolgedessen kann eine kritische Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks aufgrund des Anstiegs des intrakraniellen Drucks mit einer globalen zerebralen Ischämie einhergehen (Stubbe and Wölfer 2012).

Ringleb und Veltkamp et al. beschrieben den pathologischen Vorgang folgendermaßen: Glukose stellt im Gehirn die Hauptenergiequelle dar und wird unter physiologischen Bedingungen zu über 95% oxidativ zu CO₂ und H₂O metabolisiert und zu 5% anaerob zu Pyruvat abgebaut, was ein Gleichgewicht zwischen O₂-Versorgung und Nährstoffzufuhr voraussetzt. Wird die Sauerstoffzufuhr unterbrochen, kann das Gehirn nur kurzfristig den anaeroben Stoffwechselweg gehen, was mit einer geringeren Energieausbeute und mit der Anhäufung von Laktat verbunden ist. Sinkt die Durchblutung in einem Gehirnabschnitt dabei unter eine kritische Durchblutungsgröße, Ischämieschwelle genannt, kommt es zu einem Versagen des Funktionsstoffwechsels mit einem vorerst reversiblen Zusammenbrechen des Membranpotentials. Dauert die Depolarisierung der Zellmembran länger an, folgt eine Kaskade von metabolischen Schritten, die irreversible strukturelle Schäden zu Folge haben (Infarktschwelle). Außerdem entscheidet neben der Dauer der Perfusionsbehinderung auch die absolute Höhe der Restdurchblutung darüber, ob nur eine Ischämie (Funktionsstörung) oder ein Infarkt (Gewebszerstörung) auftritt. Der CBF-Bereich zwischen Infarkt- und Ischämieschwelle wird als ischämische Penumbra (Halbschatten) bezeichnet und beschreibt jenes Hirnareal, das gefährdet und funktionsgestört ist, aber bei zeitiger Intervention gerettet werden kann. (Ringleb, Veltkamp et al. 2006)
Dieser Zusammenhang ist nachfolgend in Abbildung 3 aufgezeigt.



CBF= cerebral blood flow in ml/min/100g Hirngewebe, pO₂= Sauerstoffpartialdruck in mmHg
ml=Milliliter, min= Minute, g= Gramm, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

Abbildung 3: Schwellen für die zerebrale Mangelperfusion (Funktions- und Infarktschwelle) und kritische Oxygenierung (nach Ringleb, Veltkamp et al. 2006, S.171, Abbildung 5.9.)

Bei Operationen gilt der perioperative Infarkt als eine schwerwiegende Komplikation, welche mit persistierenden neurologischen Defiziten einhergehen und zur Beeinträchtigung der postoperativen Erholung führen kann. Aktuelle Studien beschreiben eine Inzidenz von perioperativen Infarkten bei Gehirntumoroperationen zwischen 30 - 80%. (Gempt, Förschler et al. 2013, Gempt, Gerhardt et al. 2013, Gempt, Krieg et al. 2013, Jakola, Berntsen et al. 2014)

2 Fragestellung

Hirnmetastasen treten bei 10 - 40% der Patienten mit einer Krebserkrankung auf und sind ein häufiges Problem, welches eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurochirurgen, Onkologen und Radiotherapeuten erfordert (Patchell, Tibbs et al. 1990, Barnholtz-Sloan, Sloan et al. 2004, Gavrilovic and Posner 2005). Dabei stellen die Verlängerung der Überlebenszeit und die Verbesserung der Lebensqualität wichtige Ziele der aktiven Behandlung dar. Im Falle der Indikation einer operativen Entfernung von Hirnmetastasen ist eine maximale Tumorresektion mit Erhalt der neurologischen Funktionen anzustreben (Thomas and Dunbar 2010, Lin and DeAngelis 2015).

Dennoch treten bei manchen Patienten mit einer Inzidenz zwischen 6% - 19% neue postoperative neurologische Defizite auf (Korinth, Delonge et al. 2002, Paek, Audu et al. 2005, Gempt, Gerhardt et al. 2013). Dabei können mögliche Ursachen direkte Gewebsverletzungen durch die Resektion oder sekundäre Ereignisse wie Blutung, venöser Stauungsinfarkt oder arterielle ischämische Läsionen darstellen. Derartige sekundäre Ereignisse werden durch intraoperatives Monitoring aber nicht zwangsläufig entdeckt und häufig erst bei der postoperativen MRT aufgezeigt. Diese wird routinemäßig angefertigt, um das Resektionsausmaß zu bestimmen, den weiteren Behandlungsverlauf zu planen und eine mögliche Tumorprogression zu identifizieren. (Gempt, Förschler et al. 2013, Gempt, Gerhardt et al. 2013).

Allerdings sind perioperative Infarkte bei Hirntumoroperationen nicht selten und imponieren mit einer Inzidenz von 30 - 80% (Gempt, Förschler et al. 2013, Gempt, Gerhardt et al. 2013, Gempt, Krieg et al. 2013, Jakola, Berntsen et al. 2014).

In den vergangenen Jahren haben sich diverse Studien mit perioperativen Infarkten beschäftigt und belegt, dass das Infarktvolumen bei Glioblastomoperationen ein unabhängiger prognostischer Faktor ist, während postoperative neurologische Defizite eine Assoziation zu einem verringerten Gesamtüberleben und einer niedrigeren Lebensqualität haben (McGirt, Mukherjee et al. 2009, Bette, Wiestler et al. 2016).

Weiterführend haben sich Studien damit auseinandergesetzt, welche Faktoren eine Auswirkung auf das postoperative Infarktvolumen und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Glioblastomoperationen haben (Bette, Wiestler et al. 2017). Hierbei zeigten sich ein gesteigerter intraoperativer diastolischer Blutdruck, eine erhöhte Flüssigkeitsbilanz und eine verlängerte Dauer der Operation als unabhängige Faktoren für eine postoperative Ischämie. Außerdem ist der mittlere arterielle Blutdruck ein signifikant prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse.

Im Gegensatz dazu sind die Datenanalysen zu Risikofaktoren für Hirninfarkte nach Hirnmetastasenoperationen spärlich und es gibt keine Studien, welche die Auswirkung hämodynamischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen untersuchen. Darüber hinaus existieren für das anästhesiologische Management keine standardisierten Empfehlungen für elektive intrakranielle Eingriffe in Vollnarkose.

Daher war die Aufgabenstellung in dieser Studie, eine ausgewählte Reihe von Parametern, die standardmäßig im MRI im Rahmen des anästhesiologischen Monitorings während Hirnmetastasenoperationen erhoben werden, zu analysieren und diese mit dem postoperativen Infarktvolumen und Gesamtüberleben zu korrelieren. Die Zielsetzung war dabei, zukünftig die Prävention des Auftretens eines perioperativen Infarktes zu erleichtern bzw. eine Verringerung des Ausmaßes zu erreichen und darüber hinaus eine Empfehlung von prognoserelevanten Parametern für das perioperative Monitoring zu geben.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München wurden im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2017, 249 Patienten aufgrund von Hirnmetastasen operativ behandelt. Um diese Information zu erhalten, wurde zunächst der gesamte OP-Plan dieses Zeitraums durchsucht und diejenigen Patienten, bei denen die OP-Indikation aufgrund eines Verdachtes einer Hirnmetastase gestellt wurde, genauer gescreent. Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in unsere Studie waren mindestens eine histopathologisch gesicherte Hirnmetastase, das Vorhandensein der Dokumentationsbögen für prä-, intra- und postoperative hämodynamische Werte und eine postoperative diffusionsgewichtete Bildgebung. Die histopathologische Evaluation fand am Institut für Neuropathologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, statt. Sowohl Patienten mit der Erstdiagnose einer Hirnmetastasierung als auch mit einem Rezidiv wurden eingeschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien wurden von den insgesamt 249 operierten Patienten, 234 Patienten in unserer Studie untersucht.

3.2 Datenerhebung

Die retrospektive Studie wurde in Einklang mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt. Dem Forschungsvorhaben lag zu Beginn ein Ethikvotum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, vor (160/15S). Die retrospektive Datenerhebung aus den Patientenakten, den elektronischen Patientendateien (SAP/PKIS/PACS), den Anästhesieprotokollen (QCare, Health Information Management GmbH, Bad Homburg, Germany) sowie den Telefonaten mit Patienten oder deren Angehörigen, wurde unter genauester Einhaltung der Datenschutzbestimmungen für jeden Patienten in einer separaten Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft Office Academic EXCEL 2010 © (Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwaltet. Am Ende der Datenerhebung wurden diese zu einer statistischen Gesamtdatei zusammengefasst und ausgewertet.

Folgende Daten wurden retrospektiv erhoben:

Patientencharakteristika

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Erstdiagnose und Histologie des Primärtumors
- Datum der Erstdiagnose bzw. Auftreten des Rezidivs
- systemische Metastasierung: ja/nein
- hämorrhagische Metastase: ja/nein

Klinische Parameter

- Begleiterkrankungen wie
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - Diabetes mellitus
 - Zustand nach einer venösen Thromboembolie
 - Hypertonie
- Raucherstatus
- Karnofsky-Index prä- und postoperativ
- Neurologische Ausfälle prä- und postoperativ

Operation und Anästhesie

- Operationsdatum
- Operationsdauer
- Anästhesiedaten
- eine Reihe von hämodynamischen und metabolischen Parametern

Bildgebung mittels MRT

- präoperative Größe der Metastase
- postoperatives Infarktvolumen

Überleben oder Tod

- Todeszeitpunkt
- bzw. letzter Kontakt

3.2.1 Patientencharakteristika

Für jeden Patienten wurden Geschlecht und Geburtsdatum notiert. Des Weiteren wurden krankheitsspezifische Informationen wie die Erstdiagnose und Histologie des Primärtumors und das Datum der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bzw. des Auftretens des Rezidivs aufgezeichnet. Dabei wurden Patienten mit pathologisch gesicherten Hirnmetastasen jedoch unbekanntem Primarius, ebenfalls berücksichtigt. Ferner wurde noch erfasst, ob die Metastasierung bereits systemisch war und ob die Hirnmetastase eine Hämorrhagie in der präoperativen MRT aufweist.

3.2.2 Klinische Parameter

Die klinische Datenerhebung umfasste außerdem Begleiterkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus, den Zustand nach einer venösen Thromboembolie (ZnVTE) und Hypertonie. Überdies wurde noch der Raucherstatus dokumentiert.

Um die Lebensqualität bzw. die körperliche und soziale Aktivität des Patienten einschätzen zu können, wurde prä- und postoperativ der Karnofsky-Index (englisch: Karnofsky performance status = KPS) erhoben, welcher in Tabelle 4 genauer charakterisiert ist (Karnofsky, Abelman et al. 1948, Karnofsky and Burchenal 1949). Zusätzlich wurde auf neurologische Ausfälle prä- und postoperativ wie Paresen, Aphasien und Gesichtsfeldausfälle geachtet.

Tabelle 4: Karnofsky performance status scale (Karnofsky, Abelman et al. 1948, S. 635, Tab.1)

Definition	%	Kriterien
normale Leistungsfähigkeit, keine spezielle Hilfe erforderlich	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine Anzeichen einer Erkrankung
	90	fähig zur normalen Aktivität, minimale Krankheitssymptome
	80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, wenige Krankheitssymptome
arbeitsunfähig, kann sich aber weitgehend selbst versorgen, variierender Beitrag an Hilfe erforderlich	70	kann sich selbst versorgen, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, unfähig normale Arbeit weiterzuführen
	60	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
	50	braucht beträchtliche krankenschwägerische Hilfe und häufig ärztliche Betreuung
unfähig für sich selbst zu sorgen, braucht krankenschwägerische oder ärztliche Betreuung, Erkrankung kann rapide fortschreiten	40	bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
	30	schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
	20	schwer krank, Krankenhauspflege und unterstützende Maßnahmen erforderlich
	10	moribund, Krankheit schreitet schnell voran
	0	Tod

3.2.3 Bildgebung mittels MRT

Die Magnetresonanztomographie-Aufnahmen wurden mit drei verschiedenen 3-Tesla Scannern angefertigt. Zum einen wurden vom Hersteller Philips Medical Systems (Niederlande) die Modelle „Achieva“ oder „Ingenia“, zum anderen das Gerät „Verio“ der Firma Siemens Healthcare GmbH (Erlangen, Deutschland), benutzt.

In diesen Scannern wurden spezielle Protokolle für Patienten mit Hirntumoren vorinstalliert und somit die gleichen standardisierten Programme für jeden Patienten abgefahren. Diese umfassten sowohl T2-gewichtete FLAIR-Sequenzen als auch T1-gewichtete Sequenzen, jeweils mit und ohne Kontrastmittel. Außerdem wurden bei postoperativen Aufnahmen diffusionsgewichtete Bilder angefertigt.

3.2.4 Anästhesie und Operation

Die Anästhesie erfolgte nach institutionellen Standards mit Propofol und Remifentanyl. Direkt vor der Inzision wurde die Antibiotikaprophylaxe (in der Regel 1,5g Cefuroxim intravenös) verabreicht und Mannitol in einer Dosis von 20g gegeben, um den intrakraniellen Druck zu reduzieren. Der Flüssigkeitshaushalt wurde abhängig von der Blutanalyse mittels Ringer-Laktat-Lösungen oder der Transfusion von Blutprodukten aufrechterhalten. Nach entsprechender Vorbereitung des Patienten durch den Anästhesisten und Einleitung der Vollnarkose wurde mit der Operation begonnen. Zuerst wurde der Kopf des Patienten mit einer Mayfield-Klemme fixiert. Danach erfolgte die Registrierung der genauen Lage des Patientenkopfes im Raum durch Oberflächenerkennung mit Hilfe eines Laserpointers der Firma BrainLAB (Z-touch; BrainLAB, Feldkirchen, Germany) oder durch direktes Berühren einzelner Punkte mit dem Pointer (Gempt, Buchmann et al. 2012). Anschließend wurde der präoperativ angefertigte Bilddatensatz mit Hilfe der Navigationssoftware fusioniert. Nach Fertigstellung der präoperativen Planung und Anzeichnung des Schnittes wurden die Haare im Schnittverlauf rasiert und steril abgewaschen. Hiernach wurde der Patient steril abgedeckt und mit der Hautinzision begonnen. Die nächsten Schritte beinhalteten das Abschieben der Weichteile, Einsetzen von Wundsperrern, das Ausschägen eines Knochendeckels und die Eröffnung der Hirnhäute. Danach erfolgte die mikrochirurgische Resektion des Tumors mit Hilfe des Operationsmikroskops und der Verschluss der Dura mittels Naht. Nach dem Einfügen des Knochendeckels und der Befestigung mittels Titanschrauben und -platten wurde mit der Hautnaht begonnen. Nach der Operation wurde eine prompte Extubation angestrebt und die Patienten wurden postoperativ - in der Regel für eine Nacht - im Aufwachraum überwacht. Zusätzlich wurde innerhalb von 72h nach der Operation ein MRT erstellt.

Ausgewählte Operationsschritte sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

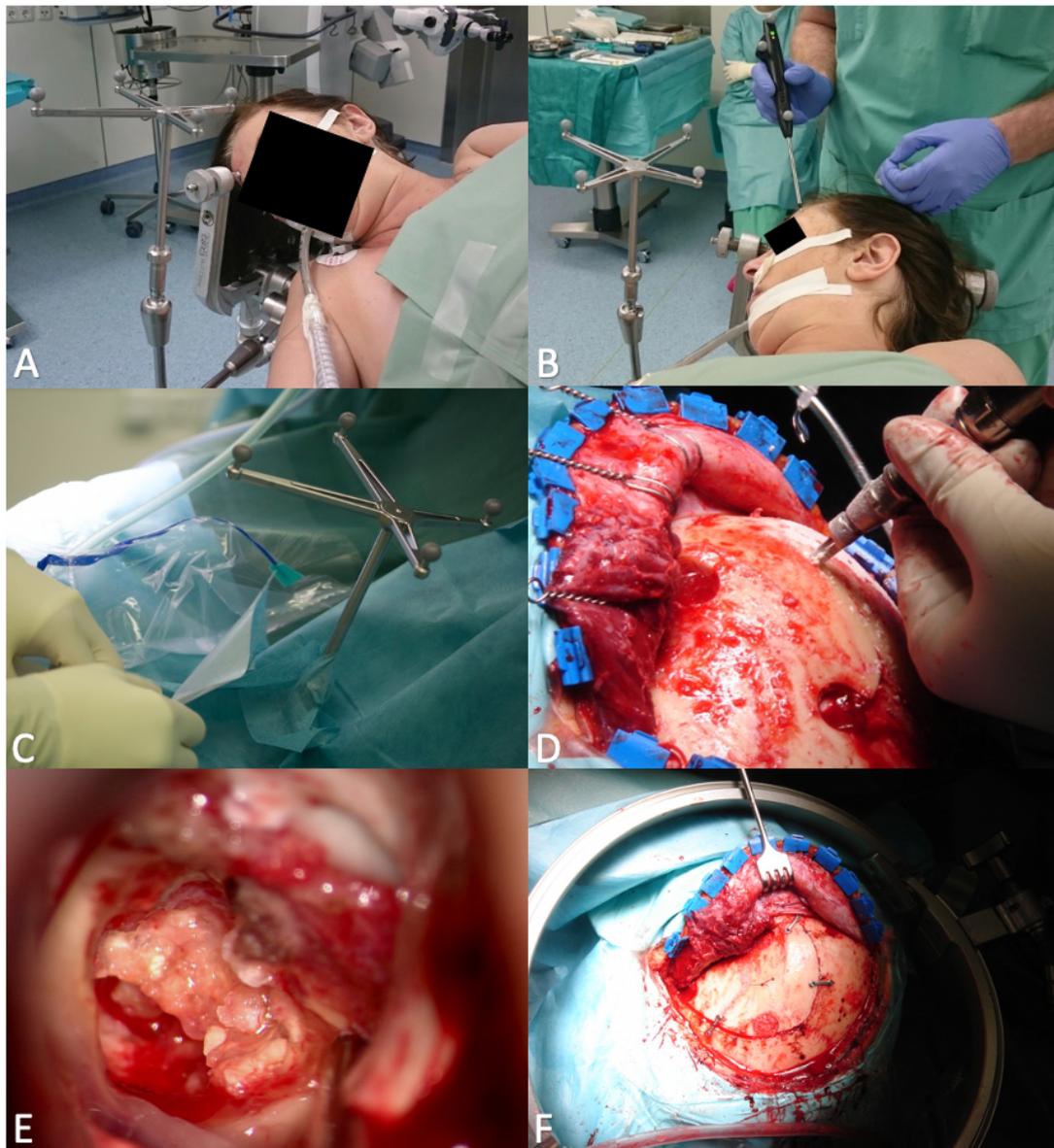


Abbildung 4: Darstellung einiger Schritte einer Hirnoperation.

A: Einspannen des Patienten in die Mayfield-Klemme, B: Registrierung der Lage des Kopfes im Raum, C: steriles Abdecken, D: Aussägen des Knochendeckels, E: Resektion des Tumors, F: Befestigung des Knochendeckels mittels dog bones

Vor, während und nach der Narkose wurde der Verlauf inklusive Prämedikation, Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose sowie alle anästhesie- und operationsspezifischen Daten und Vitalwerte neben anästhesierelevanten Maßnahmen und Materialien im Narkoseprotokoll mit dem Programm *QCare ANÄSTHESIE* der Firma Health Information Management (HIM, Bad Homburg, Germany) aufgezeichnet. Diese Anästhesieprotokolle wurden in der vorliegenden Studie herangezogen, um folgende Daten daraus abzulesen und zu dokumentieren: die Menge des Propofols zur Narkoseeinleitung, den Gesamtbedarf an Katecholaminen und Ereignisse wie Intubation, Schnitt, Naht, Extubation und die Verlegung in den Aufwachraum.

Ferner wurden genaue Informationen zum Flüssigkeitshaushalt wie die Gabe von Erythrozyten-, Thrombozyten- oder Prothrombinkonzentraten, die Menge der Flüssigkeitseinfuhr bzw. -ausfuhr, die Flüssigkeitsbilanz und der Blutverlust notiert. Im Falle einer vorhandenen Blutgasanalyse direkt vor dem Start der Operation wurde diese ebenfalls in die Studie mit aufgenommen. Diese enthält standardmäßig Werte wie den Partialdruck von Sauerstoff und Kohlendioxid, den pH-Wert, die Hämoglobin-, Blutzucker- und Laktatkonzentration. Aufgrund eines möglichen Einflusses von verabreichten Steroiden auf das Blutglukoselevel, muss darauf hingewiesen werden, dass perioperativ keine zusätzliche Gabe von Steroiden erfolgte und etwaige vorbestehende Gaben möglichst präoperativ ausgeschlichen wurden. Der systolische (sRR) und diastolische (dRR) Blutdruck, die Herzfrequenz (HF), das endtidale Kohlenstoffdioxid (etCO₂), die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO₂) und die Temperatur wurden im Abstand von fünf Minuten aus dem Anästhesieprotokoll abgelesen und für jeden Patienten aufgezeichnet. Auf Grundlage dieser einzelnen Messwerte wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) des sRR und dRR, des MAP, der HF, der SpO₂ und des etCO₂ begutachtet. Zudem wurde die kumulative Zeit des reduzierten Blutdruckes (<20% des ursprünglichen Blutdruckes) und des paCO₂ (<30 mmHg) berechnet und die minimale Hämoglobinkonzentration für alle Patienten beurteilt.

Zusätzlich umfasste die Datenerhebung Merkmale wie Operationsdatum und Dauer jeder Operation.

3.2.5 Überleben oder Tod

Bei allen Patienten wurden am Ende der Studie aus den elektronischen Patientenakten (SAP/PKIS/PACS) die Todes- oder Überlebensdaten ermittelt, wobei als Stichtag der 1.8.2019 gewählt wurde. Daten hinsichtlich tot/lebend, die aus diesen Datenquellen nicht eindeutig ersichtlich waren, da der letzte Kontakt zum Klinikum länger als zwei Jahre zurücklag, wurden telefonisch evaluiert. Dabei war bei 25 Patienten keine Kontaktaufnahme möglich, weshalb sie mit „Lost to follow-up“ kategorisiert wurden. Außerdem konnte bei drei Patienten das exakte Todesdatum nicht ermittelt werden. Patienten, die am Stichtag noch nicht verstorben sind, wurden als lebend notiert und zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Diese Daten wurden verwendet, um die Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastase bzw. ab der Operation zu berechnen.

Zusätzlich wurde notiert, ob in der Zeit nach der Operation ein Tumorrezidiv auftrat. Dabei wurde als Stichtag ebenso der 1.8.2019 gewählt. Dieses Datum wurde herangezogen, um das progressionsfreie Überleben der Patienten nach der Operation zu ermitteln.

3.2.6 Elektronische Datenverarbeitung

Nachfolgend sind in Tabelle 5 alle verwendeten Softwares zur Datenerhebung und -weiterverarbeitung zusammengefasst.

Tabelle 5: Softwares zur Datenerhebung und –verarbeitung

Beschreibung	Software
Datenerfassung und Organisation	Microsoft® Excel für Mac, Version 16.36, 2020 und Microsoft Office Academic Excel 2010© (Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
klinikerne EDV von patientenbezogenen Daten	SAP - Klinischer Arbeitsplatz MRI ® (SAP Hallbergmoos, Deutschland) Public key infrastructure system MRI (München, Deutschland)
klinikerne EDV von Daten der Bildgebung	Sectra PACS Workstation IDS7 (SECTRA Medical Systems GmbH, Schweden)
Programm zur Erfassung des Anästhesieprotokolles	QCare (Health Information Management GmbH, Bad Homburg, Germany)
semiquantitative Analyse der Tumor-Volumina	BrainLAB iPlan® Net cranial 3.0.1 (BrainLAB AG, München, Deutschland)
statistische Auswertung der Datensätze	R, Version 3.6.2 (A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, www.r-project.org, Wien, Österreich)
graphische Darstellung der Daten	R, Version 3.6.2 (A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, www.r-project.org, Wien, Österreich) Microsoft® Excel für Mac Version 16.36, 2020 (Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)

3.3 Datenanalyse

3.3.1 Bildanalyse

Die Bilder, welche mit Hilfe der Magnetresonanztomografie angefertigt worden sind, wurden für hämodynamische und metabolische Parameter verblindet und von der Autorin und einem Neuroradiologen (BW, 8 Jahre Erfahrung) im Konsens analysiert.

Dabei wurde mit dem Tool der semiautomatischen Segmentierung das postoperative Infarktvolume gemessen. Hierfür wurde die Software BrainLAB iPlan® Net cranial 3.0.1 (BrainLAB AG, München, Deutschland) verwendet (Gempt, Buchmann et al. 2012). Jedoch wurden – wie in Abbildung 5 dargestellt - nur jene Areale als ischämische Läsion definiert, welche sowohl in der DWI (b-1000) Sequenz eine fokale Hyperintensität als auch in der ADC-Darstellung eine korrespondierende Hypointensität zeigten. FLAIR und T1-gewichtete Bilder ohne Kontrastmittel wurden herangezogen, um postoperative Veränderungen und die Bildung von Methämoglobin auszuschließen. (Gempt, Förchler et al. 2013, Gempt, Gerhardt et al. 2013, Gempt, Krieg et al. 2013, Bette, Wiestler et al. 2016)

Ebenso wurde das Volumen des Tumoranteils, welches sich im MRT durch Kontrastmittelanreicherung charakterisiert, präoperativ mittels manueller Segmentierung, erfasst.

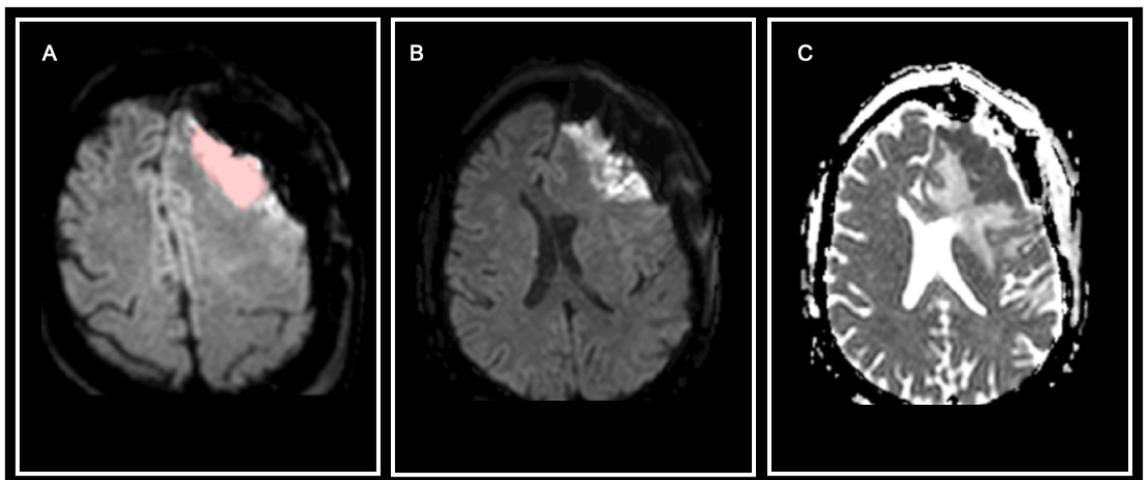


Abbildung 5: Beispiel einer semiautomatischen volumetrischen Messung (A) mit Hyperintensität in der DWI-Sequenz (B) und entsprechender Hypodensität in der ADC-Karte (C)

3.3.2 Statistische Analyse

Die Auswertung des in einer Microsoft Excel-Tabelle verwalteten Datensatzes erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware R Version 3.6.2 (Foundation for statistical computing, www.r-project.org, Wien, Österreich). Für die graphische Veranschaulichung wurden ebenfalls die Programme R Version 3.6.2 und Microsoft Excel verwendet.

Deskriptiv statistische Verfahren wurden genutzt, um die Patientencharakteristika zusammenzufassen und krankheitsspezifische Informationen darzustellen. Dabei wurden Mittelwert und Standardabweichung bei normalverteilten Daten bzw. der Median mit Interquartilenabstand (IQR) bei nicht normalverteilten Daten für die Beschreibung der demographischen Variablen verwendet. Außerdem wurden für nominal oder ordinal skalierte Messwerte die absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Zur Darstellung der Assoziationen zwischen allen binären bewerteten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Zudem wurde das Modell der logistischen Regression herangezogen, um mögliche prognostische Risikofaktoren zu identifizieren. Um den Bezug zwischen möglichen prognostischen Risikofaktoren und postoperativem Infarkt volumen zu ermitteln, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Hierbei wurde die Falscherkennungsrate (englisch: false discovery rate = FDR) nach Benjamini-Hochberg genutzt, um eine Alphafehler-Inflation zu korrigieren. Darüber hinaus wurde das Bootstrap-Verfahren, welches 1000-fach wiederholt wurde, eingesetzt, um ein 95%iges Konfidenzintervall rund um den Korrelationskoeffizienten Rho zu erzielen.

Des Weiteren wurde der Einfluss möglicher prognostischer Risikofaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation bzw. Erstdiagnose der Hirnmetastase getestet. Dazu wurden univariate Analysen mit dem Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt und graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht.

Anschließend wurden ausgewählte Parameter in einem multivariaten statistischen Modell analysiert. Hierbei wurde das Cox-Regressionsmodell mit proportionalen Risikoquotienten (Hazard) verwendet.

Für alle Analysen wurde eine Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2017 wurden insgesamt 234 Patienten analysiert, welche sich aufgrund histopathologisch bestätigter Hirnmetastasen einer Operation unterzogen haben. Von diesen waren 124 weiblich (53,0%) und 110 männlich (47,0%), was ein leichtes Ungleichgewicht zugunsten der Frauen bedeutet. Die Altersspanne der Patienten reichte von 18 bis 86 Jahren, wobei das mittlere Alter am Tag der Operation bei 61,3 Jahren (SD 12,4) lag, wie in Abbildung 6 visualisiert wurde.

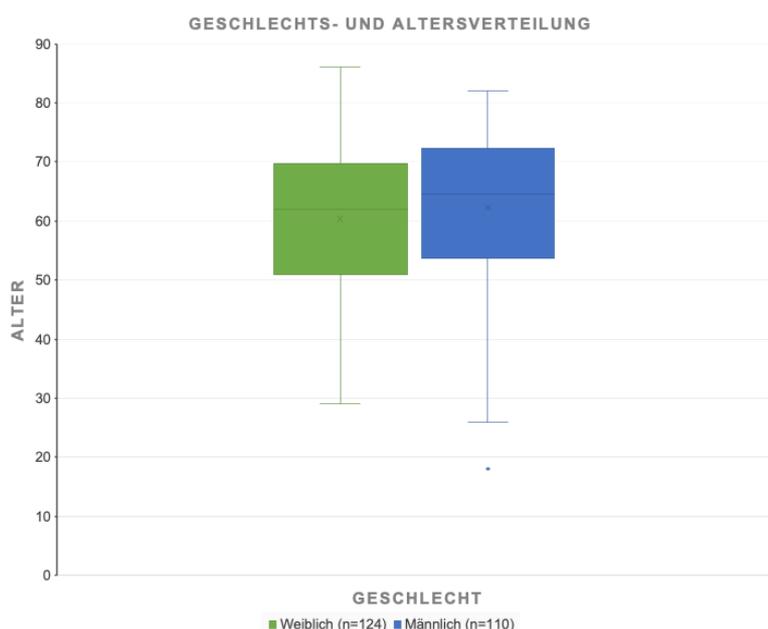


Abbildung 6: Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Operationszeitpunkt

Die untersuchten Begleiterkrankungen zeigten folgendes Ergebnis: Bluthochdruck wurde in 81/228 (35,5%), Diabetes mellitus in 24/229 (10,5%), vorherige thromboembolische Ereignisse in 20/229 (8,7%) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in 5/228 (2,2%) der Fälle erfasst. Ein Nikotinabusus lag bei 31% (71/229) aller Patienten vor. Darüber hinaus betrug der mediane KPS prä- und postoperativ 80 (IQR 0 - 100).

17 Patienten (7,3%) unterzogen sich der Operation aufgrund von Rezidiven, hingegen wurde bei 216 Patienten (92,7%) die Erstdiagnose einer Hirnmetastase gestellt.

Das Intervall zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und der Hirnmetastase lag im Durchschnitt bei 5.602 Tagen. Allerdings wurde bei 26 der 234 Patienten die Hirnmetastase vor dem Primarius entdeckt. 54,3% wiesen bereits systemische Metastasen am Operationstermin auf.

Die durchschnittliche Tumorgröße lag bei 1,2 cm³ (IQR 0,25 - 3,75), wobei 22% der Metastasen eine Hämorrhagie aufwiesen. Bei Betrachtung einzelner Primarien zeigte sich hinsichtlich des Vorhandenseins von hämorrhagischen Hirnmetastasen ein deutlicher Unterschied: 54% der Hirnmetastasen bei malignen Melanomen, hingegen nur 5% jener bei Mammakarzinomen, wiesen eine Hämorrhagie auf.

Eine Operation war im Durchschnitt 147 Minuten lang und der durchschnittliche Blutverlust während der Operation lag bei 360 Milliliter. Außerdem wurden alle Hirnmetastasen komplett entfernt.

Die Gesamtmortalität während des Follow-up Zeitraumes betrug 42,3% (99 von 234 Patienten).

Das mediane Überleben nach der Operation betrug – mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 1.906 Tagen – 1.507 Tage. Ferner lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 203 Tagen. In Abbildung 7 und Abbildung 8 wurden diese Daten veranschaulicht. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

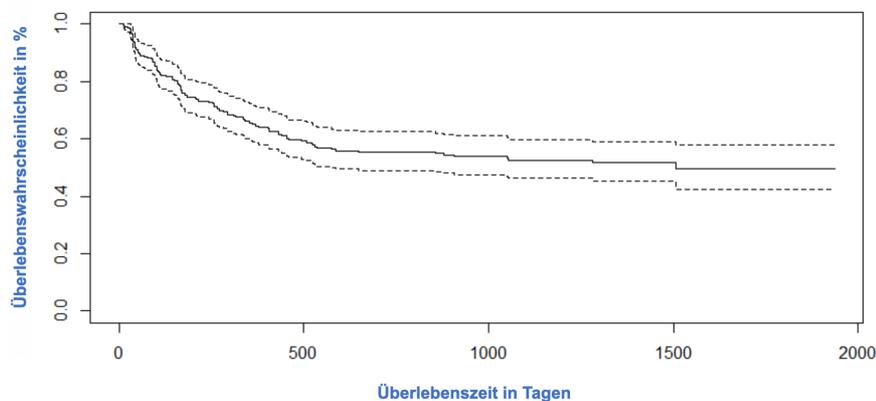


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach der Operation in Tagen

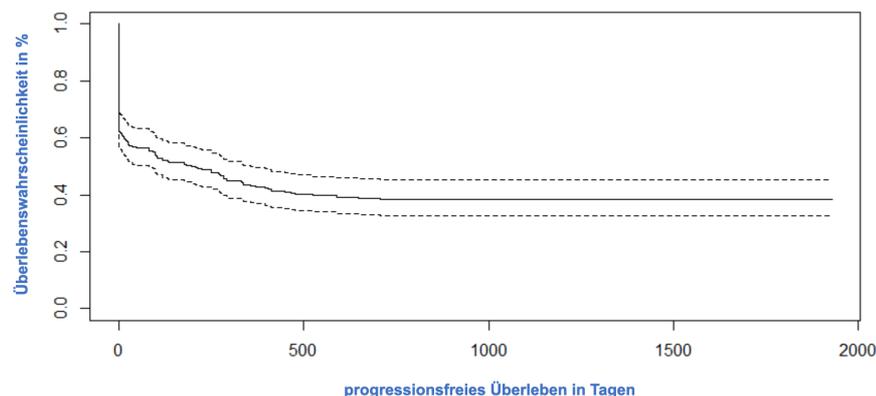


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach der Tumorresektion in Tagen

Tabelle 6: Patientencharakteristika und volumetrische Messungen

Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren (n=234)	61,3 (SD 12,4)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren (n=213)	58,1 (SD 13,4)
Geschlecht, weiblich	124/234 (53,0%)
Rezidiv bei klinischer Vorstellung	17/233 (7,3%)
systemische Metastasen	127/234 (54,3%)
Karnofsky performance status	
präoperativ (n=232)	80 (20-100) %
postoperativ (n=234)	80 (0-100) %
Tod während des Follow-ups	99/234 (42,3%)
Gesamtüberleben nach Operation in Tagen	1507 (6-1906)
progressionsfreies Überleben nach Operation in Tagen	203 (1-1898)
arterielle Hypertonie	81/228 (35,5%)
Diabetes mellitus	24/229 (10,5%)
frühere thromboembolische Ereignisse	20/229 (8,7%)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	5/228 (2,2%)
Raucher	71/229 (31,0%)
präoperatives Tumolvolumen	1,2 (IQR 0.25-3,75) cm ³
postoperatives Infarktvolumen	1,1 (IQR 0-3-7) cm ³
Operationszeit	147,1 (SD 62,3) min
Blutverlust	360 (SD 349,5) ml

SD: Standardabweichung, IQR: Interquartilenabstand, cm³: Kubikzentimeter, min: Minuten, ml: Milliliter

4.2 Primärtumoren und Metastasenlokalisation

Als häufigster Primärtumor lag mit 32,1% das Lungenkarzinom vor, gefolgt vom Mammakarzinom (15,8%), dem malignen Melanom (15,0%) und Karzinomen des Gastrointestinaltraktes (9%). 20,7% entfallen auf eher seltene Entitäten, welche in Tabelle 7 im Einzelnen angeführt sind. In 7,3% sind die Hirnmetastasen auf Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor zurückzuführen.

Tabelle 7: Verteilung der Primärtumoren

	Tumorentität (Untergruppe)	Patientenanzahl	%
	Lunge	75	32.1
	Brust (Mamma-Ca)	37	15.8
	Haut (malign.M.)	35	15.0
gastrointestinal	Rektum	8	3.4
	Kolon	6	2.6
	Ösophagus (AEG)	3	1.3
	Pankreas	2	0.9
	Magen	1	0.4
	Sigma	1	0.4
urologisch	Niere	8	3.4
	Urothel	4	1.7
männerspez.	Prostata	4	1.7
	Hoden	7	3.0
frauenspez.	Ovarien	7	3.0
	Endometrium	1	0.4
	Leber	4	1.7
	Parotis	4	1.7
	Schilddrüse	2	0.9
	Plattenepithel der Haut	3	1.3
	Markscheide (MPNST)	2	0.9
	Knochen (Ewing Sarkom)	1	0.4
	Auge (Aderhautmelanom)	1	0.4
	Plasmazelle (Plasmazytom)	1	0.4
	CUP	17	7.3

Mamma-Ca: Mammakarzinom, malign.M.: malignes Melanom, männerspez.:männerspezifisch, frauenspez.: frauenspezifisch, AEG: Ösophaguskarzinom, englisch: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; MPNST: maligner peripherer Markscheidentumor, englisch: malignant peripheral nerve sheat tumor; CUP: Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, englisch: cancer of unkown primary

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Metastasen (Hauptlokalisation) im Gehirn. Diese waren zu 35% frontal, 24% parietal, 19% zerebellär, 12% temporal und zu 10% okzipital lokalisiert.

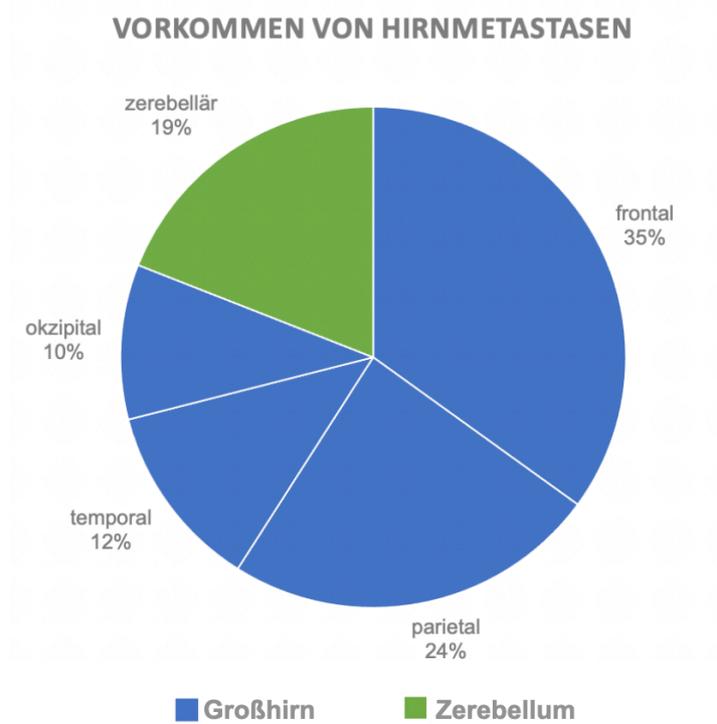


Abbildung 9: Lokalisation der Hirnmetastasen

4.3 Neurologische Defizite

Symptome wie Paresen, Aphasien oder Gesichtsfeldausfälle zeigten präoperativ 102/234 (44%) und postoperativ 83/234 (35%) Patienten. Tabelle 8 stellt eine Aufschlüsselung, wie oft welches Symptom prä- und postoperativ aufgetreten ist, dar. Eine genauere Analyse der erhobenen Daten lässt erkennen, dass bei 76,5% keine Veränderung des Zustandes prä- und postoperativ erfolgte. Bei 12,8% verschwanden die präoperativ vorhandenen Symptome postoperativ vollends, hingegen verschlechterte sich bei 4,7% der Zustand und es manifestierten sich postoperativ neuauftretene Symptome wie Paresen, Aphasien oder Gesichtsfeldausfälle. Bei 6,0% änderte sich lediglich die Stärke der Symptomatik. Diese Veränderungen zeigt Tabelle 9.

Tabelle 8: Aufschlüsselung nach der Häufigkeit des Auftretens der neurologischen Auffälligkeiten

Art des Ausfalles	präoperativ	postoperativ
0= keine Ausfälle	132	151
1= leichte Parese oder Hemiparese (4-5/5 KG)	54	45
2= hochgradige Parese (<4/5 KG)	21	23
3= leichte Aphasie	26	15
4= schwere Aphasie	5	0
5= Gesichtsfeldausfall	8	3

KG: Kraftgrad

Tabelle 9: Darstellung der einzelnen neurologischen Veränderungen von prä- auf postoperativ

	Patientenanzahl	%
keine Veränderung	179	76,5%
Verbesserung von 1,2,3,4 oder 5 auf 0	30	12,8%
Verschlechterung von 0 auf 1,2,3,4 oder 5	11	4,7%
Veränderung innerhalb von 1,2,3,4 oder 5	14	6,0%

4.4 Postoperative Ischämie

Ischämische Veränderungen ließen sich bei 73% der Patienten mit einem mittleren Infarktvolumen von $1,1\text{cm}^3$ (IQR 0-3-7) nachweisen.

Hinsichtlich des neurologischen Outcomes zeigten 9,3% (16/172) der Patienten mit einer sichtbaren Ischämie in der postoperativen MRT-Aufnahme neu aufgetretene neurologische Defizite, welche für mindestens drei Monate präsent waren.

Davon entwickelten sieben Patienten eine leichte Parese oder Hemiparese und sieben eine hochgradige Parese. Bei zwei Patienten traten Aphasien auf.

Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten ohne postoperative Ischämie nur in zwei von 62 Fällen (3,2%) neue Defizite – in Form einer mittleren und einer hochgradigen Parese – festgestellt. Überdies stellte sich der durchschnittliche postoperative KPS in der Ischämiegruppe (KPS 74) geringer dar als in der Gruppe ohne sichtbare Ischämie (KPS 79). Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass neue postoperative neurologische Defizite mit dem Infarktvolumen korrelieren und eine statistische Signifikanz aufweisen ($p=0.006$, 95% CI [-5.596 -0.047]). Abbildung 10 stellt die Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom postoperativen Infarktvolumen in Form eines Box-Plots dar. Dabei werden die Patientengruppen mit permanenten Defiziten mit jenen ohne permanenter Defizite verglichen.

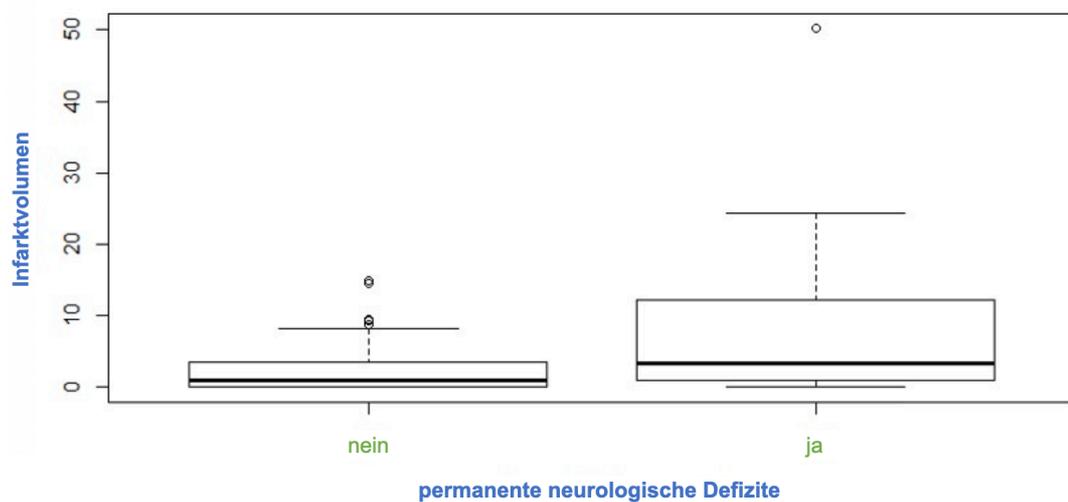


Abbildung 10: Permanente neurologische Defizite in Abhängigkeit vom Infarktvolumen

Ein Beispiel der volumetrischen Messung postoperativer Ischämien ist in Abbildung 11 dargestellt.

- A und B zeigen ein Bild in der T1-gewichteten Sequenz präoperativ (A) und postoperativ (B) nach vollständiger Metastasenresektion.
- C und D stellen den links-frontalen Infarkt mit Hyperintensität in der DWI (b=1000) Sequenz (D) und entsprechender Hypodensität in der ADC-Karte (C) dar.
- E und F zeigen ein Beispiel der semiautomatischen volumetrischen Messung von der postoperativen Infarktregion, in axialer (E) und koronarer (F) Richtung.

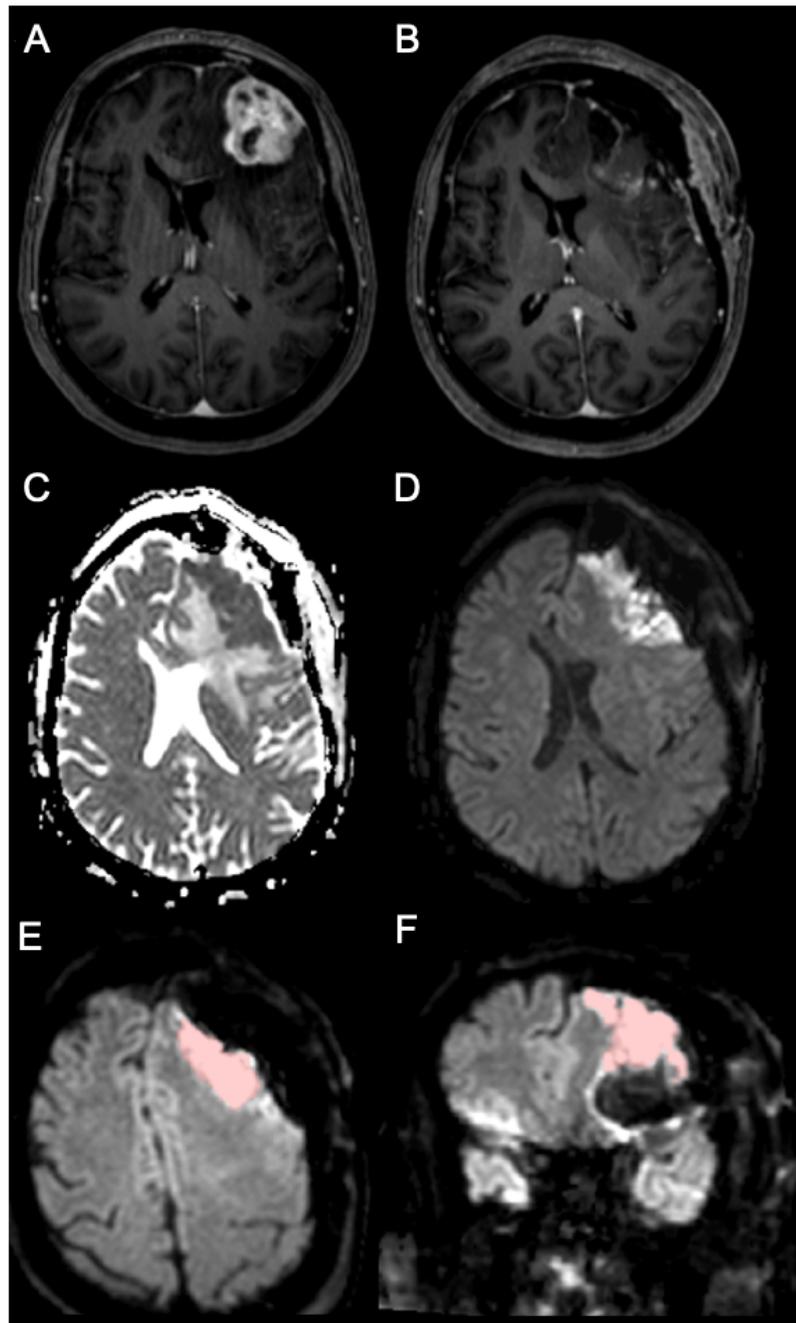
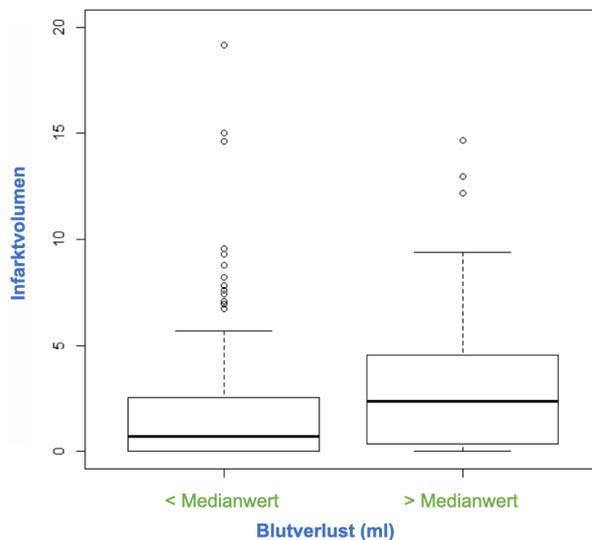


Abbildung 11: Beispiel einer 70-jährigen Patientin mit einer linksseitigen Metastase im Frontallappen (Primärtumor: Mammakarzinom)

4.5 Einfluss hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das postoperative Infarktvolumen

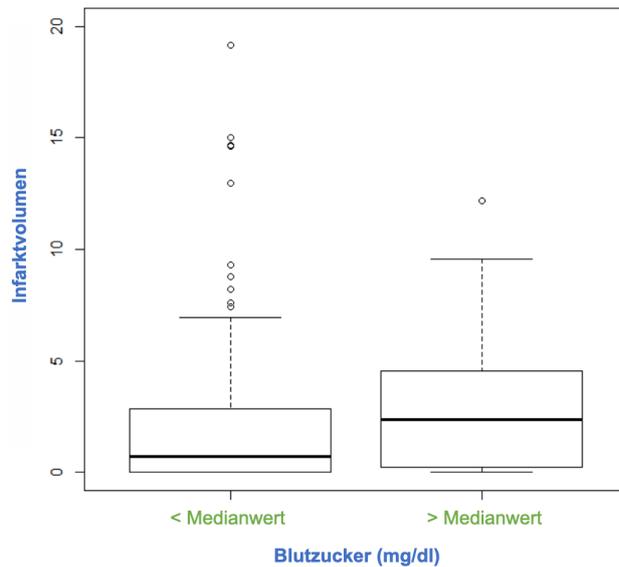
Um die Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und dem Infarktvolumen zu belegen, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient für alle Parameter berechnet. Um die Alphafehler-Kumulierung zu berücksichtigen, wurde die Korrektur der False Discovery Rate nach Benjamini-Hochberg (FDR=0.15) durchgeführt. Ferner wurde das Bootstrap-Verfahren bei jedem Korrelationskoeffizienten 1000-fach angewendet, um ein 95%iges Konfidenzintervall um den Effektschätzer zu konstruieren. Diese Analyse ermittelte eine signifikante Korrelation zwischen Blutverlust (rho 0.189, p=0.00587) und Infarktvolumen und ist in Abbildung 12 dargestellt.



ml: Milliliter

Abbildung 12: Infarktvolumen in Abhängigkeit des Blutverlustes mit einem Medianwert von 300 ml

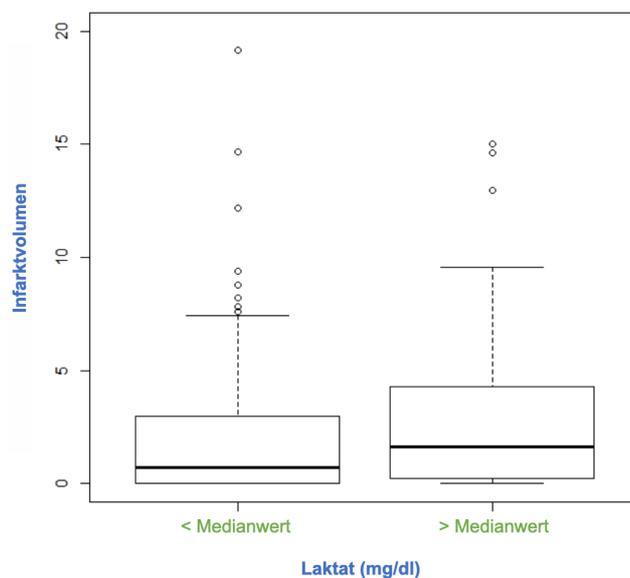
Die Glukosekonzentration im Blut ($\rho = 0.206$, $p = 0.00358$) und das Infarktvolumen zeigten, wie in Abbildung 13 illustriert, ebenso eine signifikante Korrelation.



mg: Milligramm, dl: Deziliter

Abbildung 13: Infarktvolumen in Abhängigkeit des Blutzuckers mit einem Medianwert von 114 mg/dl

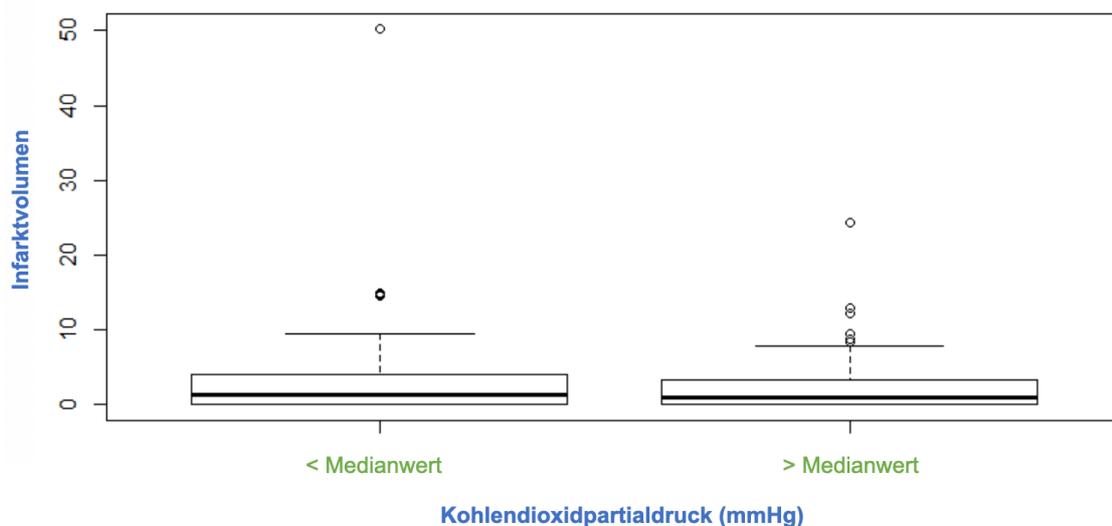
Auch die Laktatkonzentration im Blut ($\rho = 0.176$; $p = 0.0136$) korreliert, wie in Abbildung 14 graphisch dargestellt, signifikant mit dem Infarktvolumen.



mg: Milligramm, dl: Deziliter

Abbildung 14: Infarktvolumen in Abhängigkeit der Laktatkonzentration mit einem Medianwert von 1.033 mg/dl

Darüber hinaus stellt die Gesamtzeit vom reduzierten paCO_2 ($\rho = -0.142$; $p = 0.0445$) eine Signifikanz mit dem Infarktvolumen dar, wie in Abbildung 15 veranschaulicht.



mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

Abbildung 15: Infarktvolumen in Abhängigkeit des Kohlendioxidpartialdruckes mit einem Medianwert von 37.6 mmHg

Tabelle 10 stellt eine Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse dar.

Tabelle 10: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ρ und p -Wert von den signifikanten Parametern

Parameter	p	$(i/m)*q$	Korrelationskoeffizient
Blutverlust	0,00587021	0.009375	0,18951449
Blutzucker	0,00358315	0.0046875	0,20659276
Laktat	0,01368411	0.0140625	0,17630288
paCO_2	0,04454785	0.01875	-0,14293733

paCO_2 : arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Andere hämodynamische Parameter wie die Gesamtzeit der reduzierten Herzfrequenz ($p = 0,0706$), der mittlere systolische Blutdruck ($p = 0,0844$), die Sauerstoffsättigung ($p = 0,0719$) und die mittlere Herzfrequenz ($p = 0.0937$) sind nur grenzwertig signifikant zu bewerten. Diese Parameter sind in Tabelle 11 aufgezeigt.

Tabelle 11: Spearman-Rangkorrelationskoeffizient rho und p-Wert von den grenzwertig signifikanten Parametern

Parameter	p	(i/m)*q	Korrelationskoeffizient
Herzfrequenz SD	0,07068349	0.0234375	0,12468846
Sauerstoffsättigung SD	0,07193419	0.028125	0,12414285
mittlerer systolischer Blutdruck	0,08442738	0.0328125	0,11907649
mittlere Herzfrequenz	0,0937836	0.0375	0,11566422

SD: Standardabweichung

Keine signifikante Korrelation hinsichtlich des Infarktolumens zeigten der pH-Wert des Blutes, die Transfusionsprodukte, der mittlere arterielle Blutdruck während der Operation, die Hämoglobinkonzentration, die Operationsdauer und die Verwendung von Katecholaminen.

Auch die untersuchten klinischen Parameter konnten keinen signifikanten Wert hervorheben, sodass Faktoren wie Begleiterkrankungen, Nikotinabusus, Tumorrezidiv, Alter, hämorrhagische Metastasen oder KPS keinen Einfluss zu haben scheinen.

Die Daten aller analysierten Parameter sind in Tabelle 12 angeführt und wurden mit dem Bootstrap-Verfahren berechnet, um Korrelationskoeffizientenschätzungen nach Spearman zu erhalten.

Tabelle 12: Schätzungen der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für alle Parameter

Parameter	rho.bs	rho.bs.se	raw.p	fdr.p
Alter	0,02432619	0,06898614	0,72472372	0,90057313
KPS	-0,0880607	0,06890272	0,20265157	0,43232335
KPS bei Entlassung	-0,09345601	0,06870454	0,17520614	0,43127665
Tumorrezidiv	-0,10594003	0,06861822	0,12411689	0,39717406
pAVK	0,02768306	0,06981626	0,69213898	0,90057313
Diabetes mellitus	0,09579557	0,06935288	0,16869005	0,43127665
ZnVTE	-0,02857474	0,06964485	0,68201802	0,90057313
Raucher	-0,09448788	0,06936158	0,17460633	0,43127665
Hypertonie	-0,0133267	0,06983683	0,84885061	0,9698551
Katecholaminmenge	0,00428283	0,06900592	0,95057037	0,9698551
Dauer der OP	0,05376397	0,07025799	0,44502398	0,74951407
Blutverlust	0,18951449	0,06808098	0,00587021	0,09392337
Flüssigkeitsbilanz	0,04259507	0,06944172	0,54028987	0,82329886
Erythrozytengabe	0,09127802	0,07094963	0,19977193	0,43232335
Laktat	0,17630288	0,07085405	0,01368411	0,1459638
Blutzucker	0,20659276	0,07006661	0,00358315	0,09392337
Hämoglobin	-0,07732884	0,07103371	0,2776507	0,52263661
Kohlendioxidpartialdruck	-0,14293733	0,07069512	0,04454785	0,35638277
pH-Wert des Blutes	0,11090464	0,07080753	0,11888723	0,39717406
Sauerstoffpartialdruck	0,02451644	0,0714071	0,73171567	0,90057313
systolischer Blutdruck Mittelwert	0,11907649	0,0686793	0,08442738	0,37513438
systolischer Blutdruck SD	0,01938003	0,06915846	0,7795809	0,92394774
diastolischer Blutdruck Mittelwert	0,04586151	0,06909866	0,50760703	0,81217126
diastolischer Blutdruck SD	0,02455464	0,06915059	0,72288076	0,90057313
mittlerer arterieller Druck Mittelwert	0,07678113	0,06896725	0,26685904	0,52263661
mittlerer arterieller Druck SD	0,00589878	0,06917024	0,93212114	0,9698551
Herzfrequenz Mittelwert	0,11566422	0,06870719	0,0937836	0,37513438
Herzfrequenz SD	0,12468846	0,06863163	0,07068349	0,37513438
pulsoxymetrische sO ₂ Mittelwert	-0,00261711	0,06917121	0,9698551	0,9698551
pulsoxymetrische sO₂ SD	0,12414285	0,06863636	0,07193419	0,37513438
Kohlenstoffdioxidsättigung Mittelwert	0,05848375	0,06888844	0,39686854	0,70554408
Kohlenstoffdioxidsättigung SD	0,00798277	0,06900436	0,90801268	0,9698551

KPS: Karnofsky performance status, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, ZnVTE: Zustand nach einer venösen Thromboembolie, OP: Operation, SD: Standardabweichung, sO₂: Sauerstoffsättigung, FDR: false discovery rate

4.6 Einfluss hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das Gesamtüberleben

Mit der univariaten und multivariaten Analyse wurde für alle Patienten untersucht, ob Zusammenhänge zwischen potentiell möglichen Risikofaktoren und der Überlebenswahrscheinlichkeit bestehen.

4.6.1 Univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die univariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose des Tumors mittels Kaplan-Meier-Schätzern (Log-Rank) detektierte folgende prognostische Faktoren als signifikant: die Blutlaktatkonzentration im Blut ($p=0.023$), die Gesamtzeit des reduzierten arteriellen ($p=0.012$) und diastolischen ($p=0.007$) Blutdrucks.

Weiters erwies sich sowohl eine verminderte Standardabweichung ($p=0.027$) als auch ein erhöhter Mittelwert ($p=0.065$) der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ($p=0.027$) während der Operation als signifikant. Bei Patienten nach einer venösen Thromboembolie ($p=0.09$) zeigte sich eine grenzwertig signifikante Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

Analog zur Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose des Tumors, wurde die Auswertung auch für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation des Tumors durchgeführt. In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation des Tumors erwies sich, ebenso wie für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose des Tumors, die Laktatkonzentration im Blut ($p=0.007$) als signifikant und die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung ($p=0.071$) als grenzwertig signifikant. Außerdem zeigte sich ein verminderter KPS bei Entlassung ($p=0.091$) grenzwertig signifikant. Die Gesamtzeit des arteriellen und diastolischen Blutdrucks stellte sich in dieser Analyse als nicht signifikant dar. Hingegen erreichte die Blutzuckerkonzentration ($p=0.032$) in der univariaten Cox-Regression der Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation eine prognostische Signifikanz.

Nachfolgend in Tabelle 13 abgebildet ist die univariate Cox-Regression für alle berechneten Parameter.

Tabelle 13: Modell der univariaten Cox-Regression für alle Parameter

	Überleben von Erkrankung bis Tod (ÜLI1)			Überleben von Hirnmetastasen-OP bis Tod (ÜLI2)	
	Median*	HR [95%-CI]	p	HR [95%-CI]	p
Alter bei OP	63	0.98 [0.65 – 1.48]	0.924	1.16 [0.78 – 1.73]	0.457
KPS	80	1.27 [0.82 – 1.97]	0.285	0.77 [0.51 – 1.15]	0.205
KPS bei Entlassung	80	1.04 [0.68 – 1.59]	0.863	0.71 [0.47 – 1.06]	0.091
Katecholaminmenge	22.39	0.74 [0.48 – 1.14]	0.17	0.82 [0.55 – 1.23]	0.341
Dauer der OP	138	1.08 [0.71 – 1.65]	0.703	1.13 [0.75 – 1.68]	0.562
Blutverlust	300	1.01 [0.66 – 1.55]	0.965	0.79 [0.53 – 1.19]	0.264
Flüssigkeitsbilanz	1170.5	0.91 [0.6 – 1.38]	0.653	0.89 [0.59 – 1.33]	0.562
Laktat	1.033	1.66 [1.07 – 2.58]	0.023	1.79 [1.17 – 2.73]	0.007
Blutzucker	114	1.42 [0.92 – 2.19]	0.117	1.59 [1.04 – 2.42]	0.032
Hämoglobin	11.8	0.92 [0.6 – 1.42]	0.718	0.76 [0.5 – 1.16]	0.205
Kohlendioxidpartialdruck	37.6	0.9 [0.59 – 1.39]	0.64	0.83 [0.55 – 1.26]	0.386
pH-Wert des Blutes	7.424	1.28 [0.83 – 1.98]	0.26	1.41 [0.93 – 2.15]	0.108
Sauerstoffpartialdruck	191.6	0.76 [0.49 – 1.16]	0.199	0.91 [0.6 – 1.37]	0.638
systolischer Blutdruck Mittelwert	116.584	0.94 [0.62 – 1.43]	0.784	1.21 [0.81 – 1.81]	0.346
systolischer Blutdruck SD	11.9	0.71 [0.46 – 1.07]	0.103	1.1 [0.74 – 1.63]	0.654
diastolischer Blutdruck Mittelwert	58.547	0.84 [0.56 – 1.27]	0.405	0.9 [0.6 – 1.34]	0.587
diastolischer Blutdruck SD	6.197	0.55 [0.36 – 0.85]	0.007	0.93 [0.62 – 1.39]	0.723
MAP Mittelwert	77.847	0.89 [0.59 – 1.34]	0.582	0.99 [0.66 – 1.48]	0.963
mittlerer arterieller Druck SD	7.416	0.58 [0.37 – 0.89]	0.012	1 [0.67 – 1.49]	0.994
Herzfrequenz Mittelwert	57.053	1.31 [0.87 – 1.99]	0.197	1.01 [0.68 – 1.51]	0.948
Herzfrequenz SD	3.849	0.8 [0.53 – 1.21]	0.29	0.83 [0.56 – 1.24]	0.369
pulsoxymetrische sO₂ Mittelwert	99.033	0.67 [0.44 – 1.02]	0.065	0.91 [0.61 – 1.36]	0.654
pulsoxymetrische sO₂ SD	0.386	1.6 [1.06 – 2.44]	0.027	1.45 [0.97 – 2.16]	0.071
sCO ₂ Mittelwert	34.796	0.89 [0.59 – 1.35]	0.591	0.95 [0.64 – 1.42]	0.813
sCO ₂ SD	1.402	0.73 [0.48 – 1.11]	0.144	0.82 [0.55 – 1.23]	0.344
Geschlecht	-	0.71 [0.47 – 1.07]	0.105	0.78 [0.52 – 1.17]	0.228
Tumorrezidiv	-	1.18 [0.54 – 2.55]	0.682	1.14 [0.57 – 2.27]	0.71
pAVK	-	2 [0.49 – 8.21]	0.335	1.23 [0.3 – 5.02]	0.769
Diabetes mellitus	-	1.04 [0.5 – 2.15]	0.924	0.96 [0.48 – 1.91]	0.908
ZnVTE	-	1.74 [0.92 – 3.29]	0.09	1.42 [0.75 – 2.69]	0.275
Raucher	-	1.49 [0.91 – 2.44]	0.114	1.05 [0.67 – 1.65]	0.819
Hypertonie	-	0.82 [0.52 – 1.28]	0.379	1.02 [0.67 – 1.54]	0.935
Erythrozytengabe	-	0 [0 – Inf]	0.996	0 [0 – Inf]	0.996

*Werte ≤ Median dienen als Referenz

OP: Operation, KPS: Karnofsky performance status, SD: Standardabweichung, MAP: mean arterial pressure, sO₂: Sauerstoffsättigung, sCO₂: Kohlenstoffdioxidsättigung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, ZnVTE: Zustand nach einer venösen Thromboembolie, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

4.6.2 Multivariates Modell der Cox-Regression

Die multivariate Analyse wurde mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Signifikante Werte oder diejenigen mit einer Tendenz zur Signifikanz wurden neben bekannten Prognosefaktoren in einer finalen multivariaten Cox-Regression eingeschlossen.

In der multivariaten Cox-Regression zeigte sich bei Patienten mit Zustand nach einer venösen Thromboembolie (HR 1.67, 95% CI [1.07 - 2.63], p=0.025) ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose des Tumors. In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation wies die Laktatkonzentration im Blut (HR 1.61, 95% CI [1.03 - 2.51], p=0.038) eine Signifikanz auf.

Die Analysen aller Daten mit der multivariaten Cox-Regression werden in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 14: Modell der multivariaten Cox-Regression für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erkrankung (Median, hazard ratio und 95% Konfidenzintervall, sowie p-Wert)

		Überleben von Erkrankung bis Tod (ÜL1)	
	Median*	HR [95%-CI]	p
Laktat	1.033	1.69 [0.88 - 3.24]	0.115
diastolischer Blutdruck SD	6.197	1.31 [0.84 - 2.05]	0.234
mittlerer arterieller Druck SD	7.416	0.6 [0.31 - 1.16]	0.131
pulsoxymetrische sO ₂ SD	0.386	0.81 [0.42 - 1.56]	0.522
ZnVTE	-	1.67 [1.07 - 2.63]	0.025

*Werte ≤ Median dienen als Referenz

SD: Standardabweichung, sO₂: Sauerstoffsättigung, ZnVTE: Zustand nach einer venösen Thromboembolie, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 15: Modell der multivariaten Cox-Regression für die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation

	Überleben von Hirnmetastasen OP bis Tod (ÜLI2)		
	Median*	HR [95%-CI]	p
KPS bei Entlassung	80	0.79 [0.51 - 1.21]	0.28
Laktat	1.033	1.61 [1.03 - 2.51]	0.038
Blutzucker	114	1.39 [0.89 - 2.18]	0.148
pulsoxymetrische sO ₂ SD	0.386	1.05 [0.95 - 1.16]	0.335

*Werte ≤ Median dienen als Referenz

KPS: Karnofsky performance status, sO₂: Sauerstoffsättigung, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

Bekannte Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Hirntumoren wie Alter, KPS oder Begleiterkrankungen, scheinen nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben zu korrelieren.

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass operationsbedingte Todesfälle ausgeschlossen werden konnten. Zu dieser Schlussfolgerung führten folgende Fakten: In den ersten 30 Tagen nach der Operation sind nur drei Patienten gestorben. Bei zwei Patienten kam es aufgrund von Gerinnungsstörungen zu rezidivierenden Einblutungen in die Resektionshöhle, sodass aufgrund der fortgeschrittenen Grunderkrankung ein weiteres Vorgehen im Sinne einer bestmöglichen unterstützenden Behandlung (englisch: best supportive care = BSC) entschieden wurde. Der andere Patient erlag einer Pneumonie aufgrund einer Infektion mit *Aspergillus fumigatus* während der postoperativen Ganzhirnbestrahlung.

4.6.3 Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit

Zusätzlich wurden exemplarisch drei Überlebenskurven mit dem Kaplan-Meier-Verfahren errechnet, um die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose zu veranschaulichen. Dafür wurden ein signifikanter Parameter - Laktat - und zwei nicht signifikante Parameter - Blutverlust und Blutzucker - ausgewählt. Demnach lässt sich darstellen, dass eine niedrigere Laktatkonzentration (Abbildung 16) in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose als signifikanter Faktor zu werten ist. Hingegen zeigte der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven des Blutverlusts (Abbildung 17) und des Blutzuckers (Abbildung 18) ab der Erstdiagnose keine signifikanten Unterschiede bezüglich des postoperativen Mortalitätsrisikos.

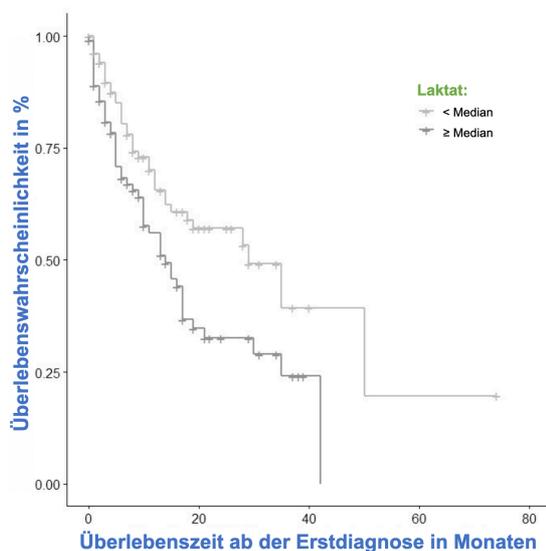


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der medianen Laktatkonzentration

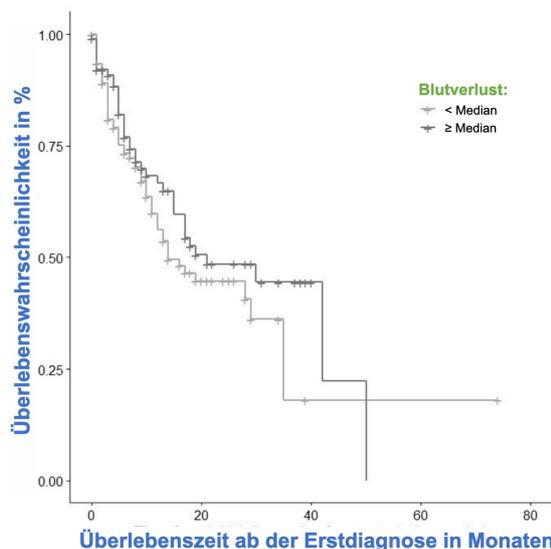


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des medianen Blutverlustes

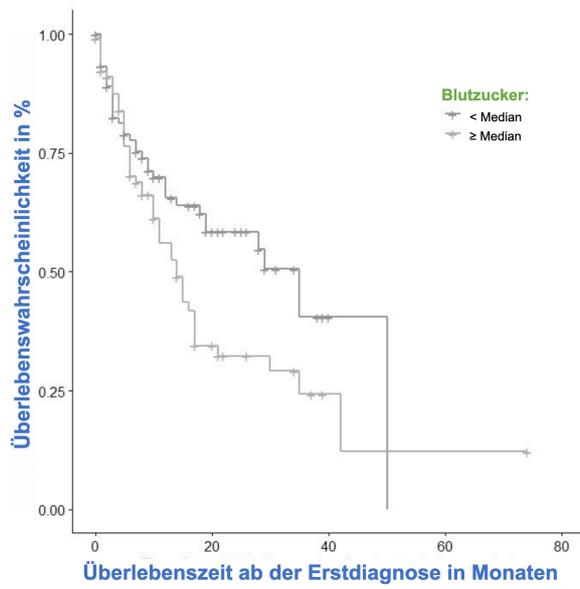


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der medianen Blutzuckerkonzentration

5 Interpretation und Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Infarktvolumen

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine mit 73% vergleichsweise hohe Inzidenz von postoperativen ischämischen Veränderungen nach einer Hirnmetastasenoperation. Dieses Ergebnis liegt über der Inzidenzrate einer Studie von Gempt et al. aus dem Jahr 2013, welche das postoperative Auftreten von ischämischen Läsionen nach Hirnmetastasenresektionen in der gesamten Kohorte mit 36% und bei Patienten mit einer neoadjuvanten Bestrahlung vor der Hirnmetastasenresektion mit 54% beschreibt (Gempt, Gerhardt et al. 2013). Ähnlich hohe Inzidenzraten zeigten auch eine Vielzahl anderer Studien, welche die Häufigkeit postoperativer ischämischer Veränderungen nach Glioblastomresektionen untersuchten. So beobachteten Gempt et al. bei 31% der Patienten nach Operationen postoperative ischämische Läsionen aufgrund eines neu diagnostizierten Glioms und bei bis zu 80% der Patienten bei einem Rezidiv (Gempt, Förchler et al. 2013). Bette et al. fanden bei Patienten, welche sich einer Operation aufgrund eines Glioms unterzogen haben, eine Inzidenzrate von 88%, Ulmer et al. bis zu 70%, Dützmann et al. bis zu 26% und Smith et al. bis zu 64% (Smith, Cha et al. 2005, Ulmer, Braga et al. 2006, Dützmann, Geßler et al. 2012, Bette, Wiestler et al. 2016, Bette, Wiestler et al. 2017).

Gründe für die Abweichungen innerhalb der angeführten Studien von neuen ischämischen Läsionen, können auf die unterschiedlichen Methoden der Untersuchungen, wie die Auswahl der MRT-Sequenzen oder die Abweichungen der Definition einer Ischämie, zurückgeführt werden.

Weiterführend hat sich diese Studie, angelehnt an die Analyse von Bette et al., mit der Untersuchung möglicher Risikofaktoren auf das Infarktvolumen bei Patienten nach Hirnmetastasenoperationen auseinandergesetzt. In der von Bette et al. durchgeführten Studie wurde eine signifikante Korrelation hämodynamischer Parameter hinsichtlich dem Infarktvolumen nach Glioblastomoperationen beobachtet. Besonders der mittlere arterielle diastolische Blutdruck war mit dem Gesamtüberleben und dem postoperativen Infarktvolumen assoziiert. (Bette, Wiestler et al. 2017)

Diese Studie zeigte hingegen, abgesehen vom mittleren intraoperativen diastolischen Blutdruck, welcher sich als grenzwertig signifikant darstellte, keine Bestätigung der Relevanz von hämodynamischen Parametern.

Dies ist vermutlich auf die höhere Diversität hinsichtlich der Krankheitscharakteristika im untersuchten Patientenkollektiv und der größeren Relevanz des zugrundeliegenden Primärtumors zurückzuführen, weshalb - verglichen mit den Glioblastompatienten - hämodynamische Parameter eher im Hintergrund stehen.

Interessanterweise waren jedoch Blutglukosekonzentration, Laktatkonzentration und Blutverlust unabhängig mit einem höheren postoperativen Infarktvolumen assoziiert. Außerdem belegte diese Studie eine signifikante Korrelation zwischen Infarktvolumen und neurologischem Outcome.

Nach unserem Wissen existieren bisher keine Studien, welche die Auswirkungen hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das Infarktvolumen und das Gesamtüberleben bei Hirnmetastasenpatienten untersuchen.

Im Folgenden wird die Einflussnahme möglicher Prognosefaktoren, insbesondere der Blutglukose- und Laktatkonzentrationen beziehungsweise des Blutverlustes, auf das Infarktvolumen während einer Hirnmetastasenresektion analysiert.

5.1.1.1 Blutglukosekonzentration und Infarktvolumen

In den letzten Jahren hat sich eine Vielzahl von wissenschaftlichen Studien mit der Auswirkung einer veränderten Blutglukosekonzentration auf den zerebralen Metabolismus beschäftigt. Dabei wurden in einer Untersuchung von *Wartenberg und Schmidt et al.* eine systemische Hyper- und Hypoglykämie sowohl mit einer negativen Wirkung auf den zerebralen Metabolismus als auch mit einem schlechteren Outcome bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) in Verbindung gebracht (Wartenberg, Schmidt et al. 2006). Daneben belegten Studien ein erhöhtes Risiko für die Mortalität im Krankenhaus und eine schlechte funktionelle Erholung im Falle einer akuten Hyperglykämie während eines Schlaganfalls (Pulsinelli, Levy et al. 1983, Capes, Hunt et al. 2001, Williams, Rotich et al. 2002). Außerdem konnten Studien zeigen, dass eine Hyperglykämie mit einer folglich erhöhten Laktatkonzentration bei Schlaganfallpatienten vermehrt zu Hirninfarkten in der Penumbra Zone führt (Li, Lu et al. 2018). Ferner ist ein erhöhtes Glukoselevel mit Hirninfarkten und einer höheren 5-Jahres-Mortalität verbunden (Mazighi, Labreuche et al. 2009).

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Glukoselevel und Hirninfarkten wurde auch in der vorliegenden Studie bei Patienten mit einer Operation aufgrund von Hirnmetastasen belegt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten perioperativen Glukosekonzentration im Blut und einem erhöhten postoperativen Infarktvolumen.

Die Literatur beschreibt dabei einen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der systemischen Glukosekonzentration und der Glukosekonzentration im Gehirn.

Dabei kann eine rasche Änderung der Serumglukose auch innerhalb des physiologischen Bereichs mit einer Stoffwechselkrise im Gehirn und einer Erhöhung des Laktat-Pyruvat-Verhältnisses bei Patienten mit einer SAB einhergehen (Helbok, Schmidt et al. 2010). Des Weiteren belegen diverse Studien diesen linearen Zusammenhang zwischen systemischer Glukosekonzentration und der Glukosekonzentration im Gehirn auch bei schweren Hirnverletzungen, was sich in der Zerstörung des oxidativen Stoffwechsels und einer erhöhten Mortalität äußerte. (Oddo, Schmidt et al. 2007, Magnoni, Tedesco et al. 2012)

Dies lässt schlussfolgern, dass bei neurochirurgischen Eingriffen eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sinnvoll ist, um möglicherweise die Inzidenz von postoperativen ischämischen Läsionen zu reduzieren und einen positiven Einfluss auf das postoperative Outcome zu erzielen. Gegenstand weiterer prospektiver Studien wird es sein, die Grenzwerte des tolerablen Blutzuckers, sowie einen eindeutigen klinischen Zusammenhang zu erörtern.

5.1.1.2 Laktatkonzentration und Infarktvolumen

Patienten, die sich einer neurochirurgischen Operation unterziehen, weisen häufig eine Hyperlaktatämie auf (Mizock 1997). Dabei ist man sich in der Literatur uneins, ob ein erhöhter perioperativer Serumlaktatwert einen Einfluss auf das Outcome hat. Während einige Autoren vermuten, dass die Laktatkonzentration keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Kohli-Seth, Mukkera et al. 2011, Cata, Bhavsar et al. 2017), konnten andere eine negative Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben und die Krankenhaussterblichkeit belegen (Shih, Lee et al. 2017, Chen, Bi et al. 2019). Ferner hat eine Analyse von 436 Patienten, welche sich einer Kraniotomie aus verschiedensten Gründen unterzogen haben, bewiesen, dass ein erhöhtes Serumlaktatlevel während der Operation mit einer erhöhten Anzahl neurologischer Defizite und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt korreliert (Brallier, Dalal et al. 2016). Jedoch führte eine erhöhte Laktatkonzentration in dieser Studie nicht zu mehr systemischen Komplikationen, Myokardinfarkten oder einer erhöhten Sterblichkeit.

In der hier durchgeführten Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen Serumlaktatkonzentration und dem Infarktvolumen hergestellt werden. Außerdem konnte bewiesen werden, dass neue postoperative neurologische Defizite mit dem Infarktvolumen korrelieren und eine statistische Signifikanz aufweisen. Infolgedessen ergibt sich die Frage, ob neue neurologische Defizite anhand einer laktatinduzierten Ischämie erklärt werden können. Allerdings existieren zum momentanen Zeitpunkt keine weiteren Studien, die das postoperative Infarktvolumen in Bezug auf die Laktatkonzentration bei elektiven Gehirntumoroperationen analysieren. Daher sind weitere Studien, welche die Laktatkonzentration bei elektiven Gehirntumoroperationen in einem größeren Rahmen untersuchen, erforderlich, um diese Frage beantworten zu können.

In der Literatur gibt es hingegen Studien, die den Zusammenhang zwischen neu aufgetretenen neurologischen Defiziten und einer postoperativen Ischämie nach einer Gehirntumoroperation untersuchten. Demzufolge konnten *Gempt et. al* eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern, sowohl bei Patienten mit Gliomen als auch bei Patienten mit Hirnmetastasen, belegen (Gempt, Förschler et al. 2013, Gempt, Gerhardt et al. 2013). Ferner zeigte eine weitere Studie einen Zusammenhang zwischen postoperativem Infarktvolumen und dem Gesamtüberleben nach einer Gliomresektion (Bette, Wiestler et al. 2016).

5.1.1.3 Blutverlust und Infarktvolumen

In der Studie von *Bette et. al.*, welche erstmals Untersuchungen von perioperativem Flüssigkeitshaushalt und dem postoperativen Infarktvolumen bei elektiven Gehirntumoroperationen durchgeführt haben, konnte eine Korrelation zwischen höherer Flüssigkeitsbilanz und größerem Infarktvolumen belegt werden (Bette, Wiestler et al. 2017). In vielen Fällen ist bei längeren Operationszeiten, Vorerkrankungen und höheren Blutverlusten eine positive Flüssigkeitsbilanz nach Glioblastomresektion zu finden. Ähnlich zeigte sich in unserer Studie eine signifikante Korrelation zwischen perioperativem Blutverlust und dem postoperativen Infarktvolumen. Der akute Blutverlust ist mit einer Aktivierung des sympathischen Vasokonstriktorantriebs verbunden, was auch im Einklang mit der hämodynamischen Antwort eines erhöhten Glukose- und Laktatlevels steht (Van Leeuwen, Evans et al. 1989).

Jedoch gibt es nach unserem Wissen auch hier keine weiteren Untersuchungen hinsichtlich der Korrelation von Blutverlust und dem Infarktvolumen im Rahmen elektiver Gehirntumoroperationen, weshalb noch weitere Studien in diesem Bereich notwendig sind. Allerdings könnte diesen Studienergebnissen nach eine enge Überwachung des perioperativen Blutverlustes und der damit verbundenen frühzeitigen Möglichkeit der Intervention zur Minimierung perioperativer Infarkte beitragen.

5.1.1.4 Hypokapnie und Infarktvolumen

Eine Hypokapnie verursacht eine Vasokonstriktion und führt folglich zu einer verringerten zerebralen Durchblutung. Außerdem ist eine Hypokapnie bekannt als ein schlechter prognostischer Faktor bei SAB und ischämischen Veränderungen (Solaiman and Singh 2013, Takahashi, Brambrink et al. 2014). Eine ähnlich negative Auswirkung einer Hypokapnie auf das Operationsergebnis wäre auch bei Operationen aufgrund von Hirnmetastasen denkbar. In der vorliegenden Studie wurde eine Korrelation zwischen einer Hypokapnie und postoperativen Hirninfarkten aufgezeigt. Somit stimmen die Beobachtungen in der Literatur weitgehend mit den Ergebnissen der oben beschriebenen Studie überein. Im Gegensatz dazu konnte in der Untergruppe der Glioblastompatienten keine Verbindung zwischen Hypokapnien und Hirninfarkten hergestellt werden (Bette, Wiestler et al. 2017).

Trotzdem liegt die Empfehlung nahe, während elektiver Gehirntumoroperationen eine enge perioperative Überwachung des pCO₂-Wertes durchzuführen, um lange Phasen einer Hypokapnie zu vermeiden.

5.1.2 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit unseres Patientenkollektivs betrug ab der Operation 1.506 Tage. Dieses Ergebnis stimmt weitgehend mit den Beobachtungen vorheriger Studien überein, welche eine mediane Überlebenszeit von wenigen Wochen bis hin zu Monaten beschreiben (Šimonová, Liščák et al. 2000, Nieder, Andratschke et al. 2012).

Dabei werden in der Literatur als wesentliche Parameter für ein längeres Überleben Prognosefaktoren wie beispielsweise ein hoher KPS, niedriges Alter, eine singuläre Hirnmetastase, ein langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen, Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder die Beherrschbarkeit der Grunderkrankung beschrieben (Weller, Deimling et al. 2014).

In dieser Studie wurden bei der Überlebensanalyse die systemische Tumorbelastung oder Stoffwechselfparameter nicht berücksichtigt, da die Kohorte hinsichtlich des Vorhandenseins (54%) und des Abhandenseins (46%) von systemischen Metastasen eingeteilt wurde. Allerdings wurde in unserer Studie der Einfluss bekannter Prognosefaktoren wie Alter, KPS und Begleiterkrankungen auf das Gesamtüberleben untersucht. In der vorliegenden Studie konnte – im Gegensatz zur oben beschriebenen Literatur – für diese bekannten Parameter kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. Vielmehr detektierte die Überlebensanalyse in unserer Patientenkohorte die Blutlaktatkonzentration und die Glukosekonzentration als signifikante Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben nach der Operation von Hirnmetastasen. In der multivariaten Cox-Regression blieben nicht alle eingeschlossenen Risikofaktoren signifikant, nur die Laktatkonzentration im Blut (HR 1.61, 95% CI [1.03 - 2.51], $p=0.038$) wies einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Operation auf. In diesem Forschungsgebiet gibt es für elektive neurochirurgische Interventionen eine vergleichbare Studie, welche ähnliche Untersuchungen an Patienten nach Glioblastomresektionen durchführte. Diese belegte in der univariaten Analyse einen Einfluss des intraoperativen mittleren diastolischen und arteriellen Blutdrucks sowie der Operationsdauer auf die Prognose der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Bei der multivariaten Analyse korrelierten Operationsdauer, Alter, Resektionsausmaß und postoperativer KPS mit dem Gesamtüberleben (Bette, Wiestler et al. 2017). Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse ist in der vorliegenden Studie aufgrund der Diversität der Grunderkrankungen schwierig und weitere Studien bei Patienten mit Hirnmetastasen sind indiziert. Ferner ist die hier durchgeführte Studie zum heutigen Kenntnisstand die erste, welche die Auswirkung hämodynamischer und metabolischer Parameter auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen untersucht. Es gibt jedoch Studien aus anderen Fachbereichen, die den Einfluss einer veränderten Serumlaktatkonzentration auf die Mortalität analysieren. So konnte eine Untersuchung aus dem Bereich der kardialen Chirurgie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Blutlaktatkonzentration während der frühen postoperativen Stunden und einem erhöhten Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität identifizieren (Basaran, Sever et al. 2006). Außerdem belegte eine Untersuchung von Krebspatienten in der Notaufnahme einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Serumlaktatkonzentration und erhöhter Mortalität (Maher, Temkit et al. 2018). Ferner zeigte eine Studie die positive Auswirkung einer früheren Laktatmessung bei septischen Patienten auf die 28-Tage-Mortalitätsrate (Chen, Zhao et al. 2019).

5.2 Fazit und Ausblick

Die Inzidenz für postoperative Infarkte nach Hirnmetastasenoperationen war in der vorliegenden Studie sehr hoch. Dabei stellten die größte prognostische Bedeutung auf das postoperative Ischämievolumen Einflussfaktoren wie der Blutverlust, die Blutglukosekonzentration, die Blutlaktatkonzentration und der kumulativ reduzierte paCO_2 dar. Außerdem wirkten sich die Blutlaktat- und die Blutglukosekonzentration negativ auf das Überleben nach der Operation aus.

Diese Ergebnisse belegen, dass die Aufrechterhaltung eines suffizienten Metabolismus während der Operation eine große Relevanz hinsichtlich der Vorbeugung von ischämischen postoperativen Läsionen hat und Einfluss auf das Gesamtüberleben nach der Operation nehmen kann. Unsere Untersuchungen unterstreichen insbesondere die Bedeutung der engen Überwachung von Laktat- und Glukosekonzentration im Blut, Blutverlust und Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Dies ermöglicht uns eine genaue Analyse der Werte und folglich eine intraoperative Einflussnahme bei Abweichung von den Normwerten. Langfristig ist durch die kontinuierliche perioperative Überwachung des Patienten und dem Aufschluss verschiedener Vitalparameter eine Verbesserung des neurologischen Outcomes, der Lebensqualität und der Überlebenszeit wünschenswert. Jedoch sind im Anschluss an diese Arbeit weitere Studien notwendig, um potentielle Faktoren genauer zu untersuchen und einen möglichen positiven Effekt des engmaschigen Monitorings bestimmter Parameter zu belegen. Dabei wäre eine Studie denkbar, welche beispielsweise die Unterschiede zwischen einem strengen Regime hinsichtlich der Serumlaktatkonzentration bei Patienten mit elektiven Gehirntumoroperationen und dem bisher üblichen Monitoring vergleicht.

6 Literaturverzeichnis

- Albers, J., M. Bauer, M. Eikermann, I. Gnass, C. Hobohm, U. Janssens, S. Kluge, P. Kranke, G. Marx, T. Maurer, W. Merz, C. Mosch, E. Neugebauer, M. Quintel, A. W. Schindler, N. Senninger, H.-J. Trampisch, C. Waydhas, R. Wildenauer, K. Zacharowski. S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. (2014)
- Barajas, R., S. Cha. Imaging diagnosis of brain metastasis. *Progress in neurological surgery*. 25 (2012) 55-73
- Barker li, F. G. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S, 1988–2000. *Cancer*. 100 (2004) 999-1007
- Barnholtz-Sloan, J. S., A. E. Sloan, F. G. Davis, F. D. Vigneau, P. Lai, R. E. Sawaya. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology*. 22 (2004) 2865-2872
- Basaran, M., K. Sever, E. Kafali, M. Ugurlucan, O. A. Sayin, T. Tansel, U. Alpagut, E. Dayioglu, E. Onursal. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 20 (2006) 43-47
- Bette, S., M. Barz, T. Huber, C. Straube, F. Schmidt-Graf, S. E. Combs, C. Delbridge, J. Gerhardt, C. Zimmer, B. Meyer, J. S. Kirschke, T. Boeckh-Behrens, B. Wiestler, J. Gempt. Retrospective analysis of radiological recurrence patterns in glioblastoma, their prognostic value and association to postoperative infarct volume. *Sci Rep*. 8 (2018) 456
- Bette, S., B. Wiestler, J. Kaesmacher, T. Huber, J. Gerhardt, M. Barz, C. Delbridge, Y.-M. Ryang, F. Ringel, C. Zimmer, B. Meyer, T. Boeckh-Behrens, J. S. Kirschke, J. Gempt. Infarct volume after glioblastoma surgery as an independent prognostic factor. *Oncotarget*. 7(2016) 61945-61954
- Bette, S., B. Wiestler, F. Wiedenmann, J. Kaesmacher, M. Bretschneider, M. Barz, T. Huber, Y.-M. Ryang, E. Kochs, C. Zimmer, B. Meyer, T. Boeckh-Behrens, J. S. Kirschke, J. Gempt. Safe brain tumor resection does not depend on surgery alone - role of hemodynamics. *Scientific Reports*. 7 (2017) 5585

- Brallier, J., P. Dalal, P. McCormick, H.-M. Lin, S. Deiner. Elevated intraoperative serum lactate during craniotomy is associated with new neurological deficit and longer length of stay. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 29 (2016) 388-392
- Brian, J. W., S. Dima, D. F. Benjamin, E. P. Christopher, V. C. M. Marcos, E. S. Raymond, F. L. Frederick, R. Ganesh. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *Journal of Neurosurgery JNS*. 111 (2009) 439-448
- Cagney, D. N., A. M. Martin, P. J. Catalano, A. J. Redig, N. U. Lin, E. Q. Lee, P. Y. Wen, I. F. Dunn, W. L. Bi, S. E. Weiss, D. A. Haas-Kogan, B. M. Alexander, A. A. Aizer. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-oncology*. 19 (2017) 1511-1521
- Calzia, E., Z. Iványi, P. Radermacher, F. Determinants of blood flow and organ perfusion. In: "Functional Hemodynamic Monitoring, Update in Intensive Care and Emergency Medicine", M. R. Pinsky and D. Payen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2005, 42, 19-32
- Capes, S. E., D. Hunt, K. Malmberg, P. Pathak, H. C. Gerstein. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke*. 32 (2001) 2426-2432
- Cata, J. P., S. Bhavsar, K. B. Hagan, R. Arunkumar, R. Grasu, A. Dang, R. Carlson, B. Arnold, K. Popat, G. Rao, Y. Potylchansky, I. Lipski, S. Ratty, A. T. Nguyen, T. McHugh, L. Feng, T. F. Rahlfs. Intraoperative serum lactate is not a predictor of survival after glioblastoma surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 43 (2017) 224-228
- Cavallaro, F., C. Sandroni, M. Antonelli. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva anesthesiologica*. 74 (2008) 123-135
- Chen, H., C. Zhao, Y. Wie, J. Jin. Early lactate measurement is associated with better outcomes in septic patients with an elevated serum lactate level. *Crit Care*. 23 (2019) 1-11

- Chen, X., J. Bi, J. Zhang, Z. Du, Y. Ren, S. Wei, F. Ren, Z. Wu, Y. Lv, R. Wu. The impact of serum glucose on the predictive value of serum lactate for hospital mortality in critically ill surgical patients. *Dis Markers*. (2019) 1-10
- Clement, S., S. S. Braithwaite, M. F. Magee, A. Ahmann, E. P. Smith, R. G. Schafer, I. B. Hirsch. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 27 (2004) 553-591
- Counsell, C. E., D. A. Collie, R. Grant. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 61(1996) 143-150
- Davis, F. G., T. A. Dolecek, B. J. McCarthy, J. L. Villano. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol*. 14 (2012) 1171-1177
- Dützmann, S., F. Geßler, A. Bink, J. Quick, K. Franz, V. Seifert, C. Senft. Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol*. 107 (2012) 599-607
- Engelhard, K., I. Tzanova, T. Kerz. Anästhesie in der Neurochirurgie. In: "Die Anästhesiologie", R. Rossaint, C. Werner and B. Zwißler, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2016, 1115-1158
- Fink, K. R., J. R. Fink. Imaging of brain metastases. *Surgical neurology international*. 4 (2013) 209-219
- Gaspar, L., C. Scott, M. Rotman, S. Asbell, T. Phillips, T. Wasserman, W. G. McKenna, R. Byhardt. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 37 (1997) 745-751
- Gavrilovic, I., J. Posner. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*. 75 (2005) 5-14
- Gempt, J., N. Buchmann, Y.-M. Ryang, S. Krieg, J. Kreutzer, B. Meyer, F. Ringel. Frameless image-guided stereotaxy with real-time visual feedback for brain biopsy. *Acta Neurochirurgica*. 154 (2012) 1663-1667

- Gempt, J., A. Förschler, N. Buchmann, H. Pape, Y.-M. Ryang, S. Krieg, C. Zimmer, B. Meyer, F. Ringel. Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. *Journal of Neurosurgery*. 118 (2013) 801-808
- Gempt, J., J. Gerhardt, V. Richter, S. Bette, Y.-M. Ryang, M. Wostrack, S. Krieg, B. Meyer, A. Förschler, F. Ringel. Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Clinical article. *Journal of neurosurgery*. 119 (2013) 1395-1400
- Gempt, J., J. Gerhardt, V. Toth, S. Huttinger, Y. M. Ryang, M. Wostrack, S. M. Krieg, B. Meyer, A. Förschler, F. Ringel. Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 119 (2013) 1395-1400
- Gempt, J., S. Krieg, S. Bette, N. Buchmann, Y.-M. Ryang, E. Shiban, B. Meyer, C. Zimmer, A. Förschler, F. Ringel. Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials Clinical article. *Journal of neurosurgery*. 119(2013) 829-836
- Gempt, J., B. Meyer. Does fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases increase rates of total resections? *Acta neurochirurgica*. 157 (2015)
- Habicher, M., T. Zajonz, A. Bauer, A. Böning, J. Erb, M. Göpfert, C. Hackmann, S. Haas, A. Heller, M. Heringlake, M. Kastrup, E. Kilger, A. Kröner, S. A. Loer, A. Markewitz, D. Reuter, U. Schirmer, C. Spies, S. Treskatsch, G. Trummer, C. Wiesenack, M. Sander (2017). S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Portal der wissenschaftlichen Medizin. AMWF Register Nr. 001/016.
- Hartmann, M., K. Sartor. Neuroradiologische Diagnostik bei Hirnmetastasen. *Der Onkologe*. 6 (2000) 930-938
- Hau, P., T. Pukrop. Lebenszeit verlängern und Symptome von Hirnmetastasen lindern. *InFo Neurologie & Psychiatrie*. 17 (2015) 44-56

- Hauser, C. A., M. R. Stockler, M. H. N. Tattersall. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 14 (2006) 999-1011
- Heck, M., M. Fresenius, C. Busch. Monitoring. In: "Klinikmanual Anästhesie", M. Heck, M. Fresenius, C. Busch, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2015, 221-245
- Helbok, R., J. M. Schmidt, P. Kurtz, K. A. Hanafy, L. Fernandez, R. M. Stuart, M. Presciutti, N. D. Ostapkovich, E. S. Connolly, K. Lee, N. Badjatia, S. A. Mayer, J. Claassen. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 12 (2010) 317-323
- Herzer, G., H. Trimmel. Neuroanästhesie. *Der Anaesthesist*. 59 (2010) 371-384
- Hollenberg, S. M. Hemodynamic Monitoring. *CHEST*. 143 (2013) 1480-1488
- Howlader, N., A. M. Noone, M. Krapcho, D. Miller, B. .A, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich, A. Mariotto, D. R. Lewis, H. S. Chen, E. J. Feuer, K. A. Cronin. SEER Cancer Statistics Review 1975–2017. National Cancer Institute. 2019
- Huber, W., F. Rockmann. Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 45 (2008) 337-359
- Huisman, T., H. Hawighorst, C. Benoit, A. Sorensen. Diffusion weighted MRI: ischemic and traumatic injuries of the central nervous system. *Der Radiologe*. 41 (2001) 1038-1047
- Jakola, A. S., E. M. Berntsen, P. Christensen, S. Gulati, G. Unsgård, K. A. Kvistad and O. Solheim. Surgically acquired deficits and diffusion weighted MRI changes after glioma resection - a matched case-control study with blinded neuroradiological assessment. *PLOS ONE*. 9 (2014) e101805.
- Janssens, U., C. Jung, M. Hennersdorf, M. Ferrari, J. Fuhrmann, M. Buerke, H. Ebel, T. Graf, H. Thiele, M. Kelm, G. Simonis. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*. 10 (2016) 149-169
- Jellema, K., M. F. van der Meulen, T. D. Witkamp, M. J. Taphoorn. Brain tumor or stroke? *Ned Tijdschr Geneesk*. 145 (2001) 849-853

- Karnofsky, D. A., W. H. Abelman, L. F. Craver, J. H. Burchenal. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma, with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1 (1948) 634-654
- Karnofsky, D. A., J. H. Burchenal. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press. (1949) 191-205
- Kohli-Seth, R., S. R. Mukkera, A. B. Leibowitz, N. Nemani, J. M. Oropello, A. Manasia, A. Bassily-Marcus, E. Benjamin. Frequency and outcomes of hyperlactatemia after neurosurgery: a retrospective analysis. *ICU Director*. 2 (2011) 211-214
- Korinth, M. C., C. Delonge, B. O. Hütter, J. M. Gilsbach. Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases. *Oncology Research and Treatment*. 25 (2002) 420-425
- Kukuk, G. M., S. Greschus, J. Goldstein, C. C. Pieper. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date*. 17 (2017) 83-103
- Lange, N., J. Urich, M. Barz, K. Aftahy, A. Wagner, L. Albers, S. Bette, B. Wiestler, M. Bretschneider, B. Meyer, J. Gempt. Metabolic parameters influence brain infarction and outcome after resection of brain metastases. *Cancers*. 12 (2020) 1127
- Li, Y., B. Lu, L. Sheng, Z. Zhu, H. Sun, Y. Zhou, Y. Yang, D. Xue, W. Chen, X. Tian, Y. Du, M. Yan, W. Zhu, F. Xing, K. Li, S. Lin, P. Qiu, X. Su, Y. Huang, G. Yan, W. Yin. Hexokinase 2-dependent hyperglycolysis driving microglial activation contributes to ischemic brain injury. *J Neurochem*. 144 (2018) 186-200
- Lin, X., L. M. DeAngelis. Treatment of Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 33 (2015) 3475-3484
- Löser, B., T. Lattau, V. Sies, O. Recio Ariza, D. A. Reuter, N. Schlömerkemper, M. Petzoldt, S. A. Haas. International survey of neurosurgical anesthesia (iSonata). *Der Anaesthesist*. 69 (2020) 183-191

- Magnoni, S., C. Tedesco, M. Carbonara, M. Pluderi, A. Colombo, N. Stocchetti. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: Implications for glycemic control. *Critical Care Medicine*. 40 (2012) 1785-1791
- Maher, S. A., M. Temkit, M. R. Buras, R. Y. McLemore, R. K. Butler, Y. Chowdhury, C. A. Lipinski, S. J. Traub. Serum lactate and mortality in emergency department patients with cancer. *West J Emerg Med*. 19 (2018) 827-833
- Marx, G., T. Cope, L. McCrossan, S. Swaraj, C. Cowan, S. M. Mostafa, R. Wenstone M. Leuwer. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 21 (2004) 132-138
- Mazighi, M., J. Labreuche, P. Amarenco. Glucose level and brain infarction: a prospective case-control study and prospective study. *Int J Stroke*. 4 (2009) 346-351
- McGirt, M., D. Mukherjee, K. Chaichana, K. Than, J. Weingart, A. Quiñones-Hinojosa. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 65 (2009) 463-469
- Merkel, P., O. Detsch, D. Haux, U. A. Perioperatives Vorgehen. In: "Neurointensiv", S. Schwab, P. Schellinger, A. Unterberg, C. Werner, W. Hacke, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2015, 346-258
- Merry, A. F., J. B. Cooper, O. Soyannwo, I. H. Wilson, J. H. Eichhorn. International standards for a safe practice of anesthesia. *Canadian journal of anaesthesia*. 57 (2010) 1027-1034
- Mizock, B. Significance of hyperlactemia without acidosis during hypermetabolic stress. *Critical care medicine*. 25 (1997) 1780-1781
- Nayak, L., E. Q. Lee, P. Y. Wen. Epidemiology of brain metastases. *Current Oncology Reports*. 14 (2012) 48-54

- Ney, L., D. A. Reuter, M. Dinkel, U. Beese, M. Messner, S. Schulz-Stübner, C. Jambor, C. F. Weber. Monitoring. In: "Die Anästhesiologie", R. Rossaint, C. Werner, B. Zwißler. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2012, 408-414
- Nieder, C., N. H. Andratschke, H. Geinitz, A. L. Grosu. Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 18 (2012) 450-455
- Nussbaum, E. S., H. R. Djalilian, K. H. Cho, W. A. Hall. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer. 78 (1996) 1781-1788
- Oddo, M., J. M. Schmidt, E. Carrera, M. Presciutti, N. Ostapkovich, E. Connolly, N. Badjatia, S. Mayer. Impact of tight glycemic control on brain glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study. CRITICAL CARE MEDICINE. 36 (2007) 3233-3238
- Paek, S. H., P. B. Audu, M. R. Sperling, J. Cho, D. W. Andrews. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. Neurosurgery. 56 (2005) 1021-1034
- Patchell, R. A., P. A. Tibbs, J. W. Walsh, R. J. Dempsey, Y. Maruyama, R. J. Kryscio, W. R. Markesbery, J. S. Macdonald, B. Young. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. New England Journal of Medicine. 322 (1990) 494-500
- Percy, A. K., L. R. Elveback, H. Okazaki, L. T. Kurland. Neoplasms of the central nervous system: Epidemiologic considerations. Neurology. 22 (1972) 40-48
- Provenzale, J. M., A. G. Sorensen. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. American Journal of Roentgenology. 173 (1999) 1459-1467

- Pulsinelli, W. A., D. E. Levy, B. Sigsbee, P. Scherer, F. Plum. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. 74 (1983) 540-544
- Rex, S., E. E. C. Waal, W. Buhre. Perioperatives hämodynamisches Monitoring. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 51 (2010) 160-177
- Rickels, E. Monitoring des Hirndrucks. *Der Anaesthetist*. 58 (2009) 398-404
- Ringleb, P., R. Veltkamp, S. Schwab, M. Bendszus, W. Hacke. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte, In: "Neurologie", W. Hacke, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, 164-222
- Sahuquillo, J. Does multimodality monitoring make a difference in neurocritical care? *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 25 (2008) 83-86
- Sander, M., C. D. Spies, K. Berger, H. Grubitzsch, A. Foer, M. Krämer, M. Carl, C. von Heymann. Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery. *Critical Care*. 11 (2007) R121
- Schackert, G., J. Felsberg, G. Reifenberger, U. Schlegel. Hirnmetastasen. *Der Onkologe* 14 (2008) 233-245
- Schaefer, P. W. Applications of DWI in clinical neurology. *Journal of the Neurological Sciences*. 186 (2001) 25-35
- Shih, C. C., T. S. Lee, F. Y. Tsuang, P. L. Lin, Y. J. Cheng, H. L. Cheng, C. Y. Wu. Pretreatment serum lactate level as a prognostic biomarker in patients undergoing supratentorial primary brain tumor resection. *Oncotarget*. 8 (2017) 63715-63723
- Šimonová, G., R. Liščák, J. Novotný, J. Novotný. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiotherapy and Oncology*. 57 (2000) 207-213
- Smith, J. S., S. Cha, M. C. Mayo, M. W. McDermott, A. T. Parsa, S. M. Chang, D. W. P, M. S. Berger. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *Journal of Neurosurgery*. 103 (2005) 428-438

- Solaiman, O., J. Singh. Hypocapnia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and association with poor clinical outcomes. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 25 (2013) 243-261
- Sperduto, P. W., B. Berkey, L. E. Gaspar, M. Mehta, W. Curran. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: An analysis of 1.960 patients in the RTOG database. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 70 (2008) 510-514
- Sperduto, P. W., N. Kased, D. Roberge, Z. Xu, R. Shanley, X. Luo, P. K. Sneed, S. T. Chao, R. J. Weil, J. Suh, A. Bhatt, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. A. Shih, J. Kirkpatrick, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. P. S. Knisely, C. M. Sperduto, N. Lin, M. Mehta. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 30 (2011) 419-425
- Steéphan, F., A. Flahault, N. Dieudonné, J. Hollande, F. Paillard, F. Bonnet. Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients—contribution of a clinical scoring system. *British Journal of Anaesthesia*. 86 (2001) 754-762
- Stiefel, M. F., A. Spiotta, V. H. Gracias, A. M. Garuffe, O. Guillaumondegui, E. Maloney-Wilensky, S. Bloom, S. M. Grady, P. D. LeRoux. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *Journal of Neurosurgery*. 103 (2005) 805-811
- Stubbe, H., J. Wölfer. Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmedizin up2date*. 8 (2012) 253-269
- Takahashi, C. E., A. M. Brambrink, M. F. Aziz, E. Macri, J. Raines, A. Multani-Kohol, H. E. Hinson, H. L. Lutsep, W. M. Clark, J. D. Fields. Association of intraprocedural blood pressure and end tidal carbon dioxide with outcome after acute stroke intervention. *Neurocritical Care*. 20 (2014) 202-208
- Thomas, S. S., E. M. Dunbar. Modern multidisciplinary management of brain metastases. *Current Oncology Reports*. 12 (2010) 34-40

- Ulmer, S., T. A. Braga, F. G. Barker, M. H. Lev, R. G. Gonzalez, J. W. Henson. Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Neurology*. 67 (2006) 1668-1670
- Van Leeuwen, A. F., R. G. Evans, J. Ludbrook. Haemodynamic responses to acute blood loss: new roles for the heart, brain and endogenous opioids. *Anaesthesia and Intensive Care*. 17 (1989) 312-319
- Walker, A. E., M. Robins, F. D. Weinfeld. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 35 (1985) 219-226
- Wartenberg, K., J. M. Schmidt, J. Claassen, R. Temes, J. Frontera, N. Ostapkovich, A. Parra, E. Connolly, S. Mayer. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*. 34 (2006) 617-623
- Weller, M., A. Deimling, E. Hattingen, P. Hau, U. Herrlinger, T. Hundsberger, M. Karthaus, M. Kocher, F. Payer, T. Pukrop. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2014) 1-42
- Williams, L., J. Rotich, R. Qi, N. Fineberg, A. Espay, A. Bruno, S. E. Fineberg, W. Tierney. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 59 (2002) 67-71
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 310 (2002) 2191-2194
- Wrobel, M., M. Wrobel, T. Lahme. Bluttransfusion und Blutgasanalyse. In: "Anästhesie-Fibel, Kompendium für den klinischen Alltag", Wrobel, M., M. Wrobel, T. Lahme, Elsevier-Verlag, 2016, 53-64

7 Anhang

7.1 Veröffentlichung von Teilergebnissen dieser Arbeit in „cancers“, 2020

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie wurden am 2. April 2020 in der Fachzeitschrift „cancers“ veröffentlicht (Lange, Urich et al. 2020).



Article

Metabolic Parameters Influence Brain Infarction and Outcome after Resection of Brain Metastases

Nicole Lange ^{1,*}, Julia Urich ¹, Melanie Barz ¹, Kaywan Aftahy ¹, Arthur Wagner ¹, Lucia Albers ¹, Stefanie Bette ^{2,3}, Benedikt Wiestler ², Martin Bretschneider ⁴, Bernhard Meyer ¹  and Jens Gempt ¹

¹ Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, 81675 Munich, Germany; julia.u0203@gmail.com (J.U.); melanie.barz@tum.de (M.B.); kaywan.aftahy@tum.de (K.A.); arthur.wagner@tum.de (A.W.); lucia.albers@tum.de (L.A.); bernhard.meyer@tum.de (B.M.); jens.gempt@tum.de (J.G.)

² Department of Neuroradiology, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, 81675 Munich, Germany; Stefanie.bette@tum.de (S.B.); benedikt.wiestler@tum.de (B.W.)

³ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Universitätsklinikum Augsburg, 86156 Augsburg, Germany

⁴ Department of Anesthesiology, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, 81675 Munich, Germany; martin.bretschneider@tum.de

* Correspondence: Nicole.Lange@tum.de; Tel.: +49-89-4140-2151; Fax: +49-89-4140-4889

Received: 2 April 2020; Accepted: 28 April 2020; Published: 30 April 2020



Abstract: Perioperative infarction in brain tumor surgery occurs in about 30–80% of cases and is strongly associated with poor patient outcomes and longer hospital stays. Risk factors contributing to postoperative brain infarction should be assessed. We retrospectively included all patients who underwent surgery for brain metastases between January 2015 and December 2017. Hemodynamic parameters were analyzed and then correlated to postoperative infarct volume and overall survival. Of 249 patients who underwent biopsy or resection of brain metastases during that time, we included 234 consecutive patients in this study. In total, 172/249 patients showed ischemic changes in postoperative magnet resonance imaging (MRI) (73%). Independent risk factors for postoperative brain infarction were perioperative blood loss ($\rho = 0.189$, $p = 0.00587$), blood glucose concentration ($\rho = 0.206$, $p = 0.00358$), blood lactate concentration ($\rho = 0.176$; $p = 0.0136$) and cumulative time of reduced PaCO₂ ($\rho = -0.142$; $p = 0.0445$). Predictors for reduced overall survival were blood lactate ($p = 0.007$) and blood glucose levels ($p = 0.032$). Other hemodynamic parameters influenced neither infarct volume, nor overall survival. Intraoperative elevated lactate and glucose levels are independently associated with postoperative brain infarction in surgery of brain metastases. Furthermore, they might predict reduced overall survival after surgery. Blood loss during surgery also leads to more cerebral ischemic changes. Close perioperative monitoring of metabolism might reduce those complications.

Keywords: postoperative infarction; ischemia; brain metastases; outcome

1. Introduction

Perioperative infarction in brain tumor surgery occurs in about 30–80% of the cases and may lead to persistent neurological deficits and a delay of recovery [1–4]. Infarct volume in glioblastoma surgery has proven to be an independent prognostic factor, as postoperative neurological deficits have been proven to be associated with decreased overall survival and lower quality of life [5,6]. Perioperative ischemia leading to hypoxic tissue might also induce tumor growth and contribute to tumor aggressiveness [7–9]. Recent studies revealed intraoperative diastolic blood pressure, fluid balance and length of surgery as independent factors for development of postoperative ischemia [10].

Mean intraoperative diastolic blood pressure and middle arterial blood pressure were significant prognostic factors in a multivariate analysis in patients with glioma surgery. Data analyzing brain infarction after resection of brain metastases are rare.

Therefore, the aim of this study was to analyze hemodynamic parameters in patients with surgery of brain metastases and then correlate them to postoperative infarct volume and overall survival.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Population

Retrospectively, 243 patients (124 female, 119 male) who underwent surgery for brain metastases between January 2015 and December 2017 were included. There were no exclusion criteria, apart from inconclusive histopathology or absence of perioperative documentation of hemodynamic parameters.

For all patients, early postoperative MRI (within 72 h postoperative, including diffusion-weighted images) and documentation sheets of pre-/intra- and postoperative hemodynamics were available.

The following data were assessed for every patient: clinical data including past medical history of high blood pressure, diabetes, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), previous thromboembolic events, smoking status, pre- and postoperative Karnofsky Performance Status Scale (KPS), date of initial tumor diagnosis, as well as of surgery, histopathological workup, systemic metastases, date of death or last contact and dates of recurrence. Ethical approval was obtained by the local ethics committee (reference number 160/155). As a retrospective analysis, patient consent was not necessary.

2.2. Anesthesia and Hemodynamic Parameters

General anesthesia was performed according to institutional standards with propofol and remifentanyl. Directly before skin incision, perioperative antibiotic prophylaxis was applied (usually cefuroxime 1.5 g) and mannitol was given (in a dose of 20 g) to further reduce intracranial pressure. Fluid resuscitation was managed with lactated ringer solution and transfusion of blood products was performed following institutional standards. After surgery, prompt extubation was strived for whenever possible and patients were then transferred to post-anesthesia care units to be monitored for one night.

Hemodynamic parameters, which were prospectively documented before, during and after surgery, were collected in every patient. Those were in detail: duration of surgery, blood loss, requirement of catecholamine, blood pressure as measured every 5 min intraoperatively (an arterial line was established in every patient), oxygen saturation, temperature during surgery, fluid substitution and transfusion of blood products, as well as blood gas analyses whenever measured. Furthermore, the cumulative time of reduced blood pressure (<20% of initial BP) and paCO_2 (<30 mmHg) was calculated. The minimum hemoglobin concentration (Hb) was assessed in all patients. Blood glucose and lactate levels were documented in every patient directly before the start of surgery with blood gas analysis. Routine perioperative administration of steroids was abandoned in our clinic and no additional steroids were given which could have influenced blood glucose levels.

2.3. Statistical Data Analysis

Statistical analyses, including descriptive data analyses, were performed using 3.6.2 (R Core Team, <https://www.r-project.org/>). Associations between all assessed variables were analyzed using chi-square tests. To identify possible risk factors for outcome changes, logistic regression analysis was done. For all analyses, a difference with an error probability of less than 0.05 was considered statistically significant. Descriptive statistics for demographic variables were generated with means and SDs or medians with interquartile ranges as appropriate. Overall survival analyses were performed using Kaplan–Meier estimates for univariate analysis and a Cox regression proportional hazards model for multivariate analysis. For associations between hemodynamic parameters and postoperative infarct volume, Fisher's exact test was used; sensitivity and specificity were calculated for the features

(stratified based on the median). Spearman's correlation coefficient was used to assess the relation between hemodynamics and ischemia volume. To account for type I error inflation, the false discovery rate method proposed by Benjamini and Hochberg was employed. Furthermore, bootstrapping (repeated 1000 times) was performed to estimate a 95% confidence interval around the correlation coefficient rho.

2.4. Magnetic Resonance Imaging and Image Analysis

MRI scans were performed with a 3 Tesla MRI scanner (Philips Achieva/Ingenia, Philips Medical Systems, Andover, The Netherlands B.V) or Siemens Verio (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Protocols included T2 weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T1 weighted sequences with and without contrast agent. Postoperative MRI scans further included diffusion-weighted images (DWI).

Image analysis was performed by a neuroradiologist and by a neurosurgeon in consensus, blinded to hemodynamic parameters. Postoperative changes as well as methemoglobin were excluded by assessing (fluid attenuated inversion recovery) FLAIR images and T1w images without contrast agent, as was described before [1–3,5]. Manual segmentation of postoperative ischemia was performed by an experienced neurosurgeon (NL, 5 years of experience) blinded to hemodynamic parameters and controlled by an experienced neuroradiologist (BW, 8 years of experience). Semiautomatic segmentation software (Origin® 3.1 cranial planning software, Brainlab AG, Munich, Germany) was used as described before. In addition, the volumes of the pre- and postoperative contrast-enhancing tumor parts were assessed using manual segmentation.

3. Results

3.1. Patient Population

Patient characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Patient characteristics.

Age at Date of Surgery (<i>n</i> = 234)	Mean 61.3 (Range 18–86) Years
Age at date of initial diagnosis (<i>n</i> = 213)	Mean 58.1 years
Sex, female	124/234 (53.0%)
Recurrent disease	17/233 (7.3%)
KPS preoperative (<i>n</i> = 232)	80 (20–100) %
KPS postoperative (<i>n</i> = 234)	80 (0–100) %
Death during FU	99/234 (42.3%)
Arterial hypertension	81/228 (35.5%)
Diabetes	24/229 (10.5%)
Previous thromboembolic events	20/229 (8.7%)
PAOD	5/228 (2.2%)
Smoker	71/229 (31.0%)
Postoperative infarct volume (<i>n</i> = 213)	Median 1.1 (IQR 0–3–7) cm ³
OP Time (<i>n</i> = 225)	Mean 147.1 (SD 62.3) min
Blood loss (<i>n</i> = 231)	Mean 363.7 (SD 349.4) mL

KPS = karnofsky performance status; FU = follow up; PAOD = peripheral arterial occlusive disease.

Between January 2015 and December 2017, 243 consecutive patients (124 female, 119 male) who underwent resection of histopathologically proven brain metastases were retrospectively included. In that time interval, we recorded 249 patients who underwent biopsy or resection due to an initial diagnosis of brain metastases. The mean age at the date of surgery was 61 years (range 18–86 years). Due to recurrent disease, 7.3% underwent surgery. At the time of surgery, 54.3% had systemic metastases. The median tumor size was 1.2 cm³ (interquartile range 0.25–3.75). Overall, 22% of the patients showed hemorrhage metastases. All metastases were resected completely (removal of contrast-enhancing tissue). Tumor entities are presented in Table 2 and Figure 1. The most frequent primary tumors were lung and breast cancer and malignant melanoma [11,12]. Localization of metastases was: frontal (35%), parietal (24%), temporal (12%), occipital (10%), cerebellar (19%) and in multiple lobes in 2% of cases.

The median KPS Score was 80 (interquartile range (IQR) 70–90) pre- and postoperative. Regarding comorbidities, arterial hypertension was recorded in 35.5%, diabetes in 10.5%, previous thromboembolic events in 8.7%, and peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in 2.2% of cases. Of the total, 31% were smokers. The mean duration of surgery was 147 min. Mean blood loss was 363.7 mL. The median overall survival was 1507 days/50 months (range 6–1906 days); progression-free survival was 209 days/seven months (range 1–1898 days).

Patients presented with the following symptoms: (hemi) -paresis ($M < 4/5$) in 47 patients, (hemi) -paresis ($M > 4/5$) in 16 patients, moderate aphasia in 16 patients, severe aphasia in four patients, and vision field impairments in six patients.

Table 2. Distribution of tumor entity.

Tumor Entity	Tumor Entity-Subgroup	No. Patients	%
	lung	75	32.1
	breast	37	15.8
	malignant melanoma	35	15.0
gastrointestinal	rectum	8	3.4
	colon	6	2.6
	AEG	3	1.3
	pancreas	2	0.9
	gastric	1	0.4
	sigma	1	0.4
urogenital	renal	8	3.4
	bladder	4	1.7
men	prostate	4	1.7
	testicle	7	3.0
women	ovarial	7	3.0
	endometrial	1	0.4
	hepatocellular	4	1.7
	parotid	4	1.7
	thyroid	2	0.9
	skin	3	1.3
	MPNST	2	0.9
	ewing sarcoma	1	0.4
	choroidal melanoma	1	0.4
	plasmocytoma	1	0.4
	unknown	17	7.3

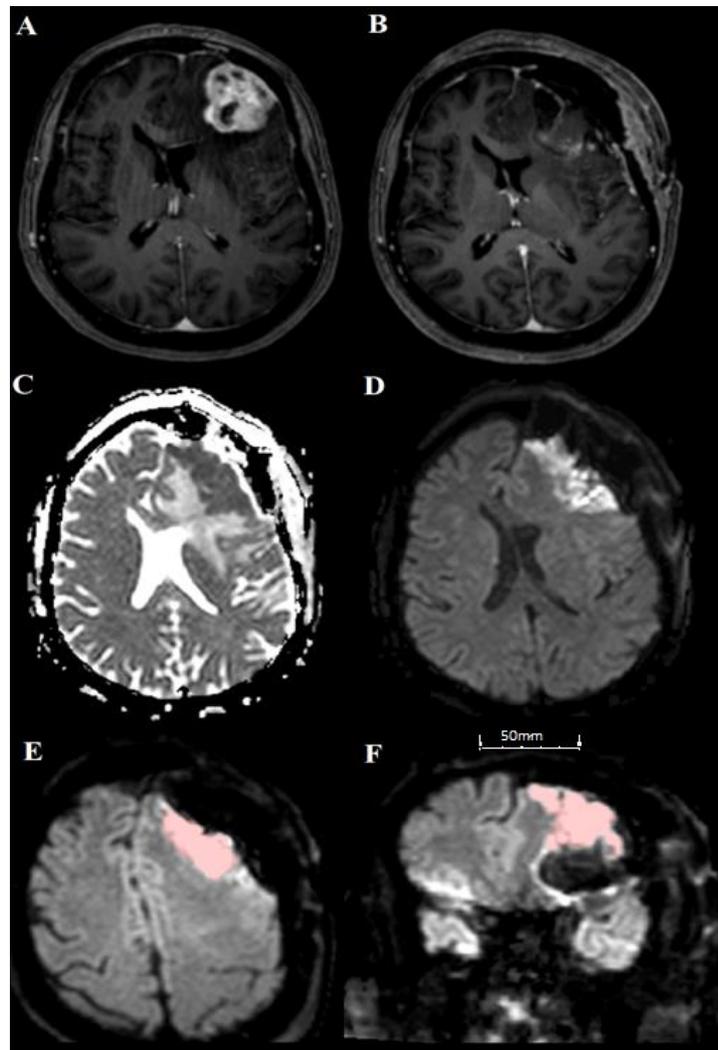


Figure 1. Example of one patient (70-year-old female with breast cancer) with left frontal metastasis. (A,B) show T1 contrast-enhanced images to compare preoperative (left) and postoperative (right). (C,D) show left frontal infarction with hyperintensity in b-1000 images (D) and corresponding hypointensity in ADC (C). (E,F) show an example of semiautomatic volumetric measurement of the postoperative infarct region, axial (E) and coronar (F).

3.2. Postoperative Ischemia

Volumetric measurements of postoperative ischemic changes are also summarized in Table 1. The median postoperative infarct volume was 1.1 cm³ (interquartile range 0–3.7). In total, 172/249 patients showed ischemic changes in postoperative MRI (73%). Figure 1 shows an example of a volumetric measurement of postoperative ischemia.

Regarding neurological outcomes, 9.3% of the patients with visible infarction on postoperative MRI (16/172) showed new neurological deficits, which were persistent over more than 3 months. Deficits were paresis M \geq 4/5 in seven patients, paresis M < 4/5 in seven patients, and aphasia in two patients. Interestingly, within the patient collective without postoperative infarction, only 3.2% showed persistent new deficits (2/62; one case of mild paresis, one case of severe paresis). The mean postoperative KPS was 74 in the infarction-group versus 79 in the group without visible infarction on postoperative MRI.

Infarction volume significantly correlated with new postoperative neurological deficits ($p = 0.006$, 95% CI [−5.596, −0.470]). This is illustrated in Figure 2.

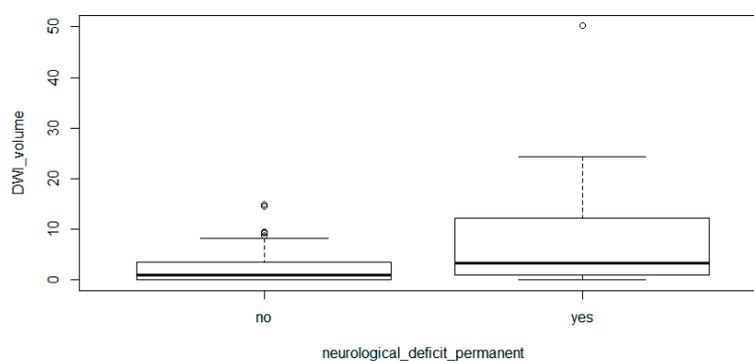


Figure 2. Comparison of patients with permanent (lasting more than 3 months) neurological deficits to patients with transient or no neurological deficits and their postoperative infarct volumes. Patients with new permanent deficits showed significantly higher infarct volumes.

3.3. Correlation between Hemodynamic Parameters and Infarct Volumes

To assess correlations between hemodynamics and infarct volume, Spearman's correlation coefficient was calculated for all parameters. To adjust for type I error inflation, we performed false-discovery rate correction with the Benjamini–Hochberg procedure (FDR = 0.15). Analysis revealed that blood loss ($\rho = 0.189$, $p = 0.00587$), blood glucose concentration ($\rho = 0.206$, $p = 0.00358$), blood lactate concentration ($\rho = 0.176$; $p = 0.0136$) and cumulative time of reduced PaCO₂ ($\rho = -0.142$; $p = 0.0445$) are significantly associated with higher infarct volumes (Table 3).

Table 3. Correlations of hemodynamic parameters and infarct volume.

Parameter	<i>p</i>	(<i>i/m</i>) × <i>q</i> ; <i>q</i> = 0.15	Spearman's Coefficient with FDR Correction
blood glucose (mg/dL)	0.00358315	0.0046875	0.20659276
blood loss (mL)	0.00587021	0.009375	0.18951449
lactate mg/dL (mmol/L)	0.01368411	0.0140625	0.17630288
PaCO ₂ (mmHg)	0.04454785	0.01875	−0.14293733
heart rate SD	0.07068349	0.0234375	0.12468846
oxygen saturation SD	0.07193419	0.028125	0.12414285
systolic blood pressure, mean	0.08442738	0.0328125	0.11907649
heart rate, mean	0.0937836	0.0375	0.11566422

Other hemodynamic parameters showed only borderline significance (cumulative time of reduced heart rate: $p = 0.0706$; mean systolic blood pressure during surgery: $p = 0.0844$; oxygen saturation: $p = 0.0719$; mean heart rate $p = 0.0937$).

No significance regarding postoperative infarction was recorded for blood-pH levels, transfusion of blood products, mean arterial blood pressure during surgery, mean hemoglobin concentration, length of surgery or use of catecholamine during surgery.

Furthermore, no significant correlation was observed for any clinical patient characteristics, such as co-morbidities, smoking status, recurrent tumors, hemorrhage metastases, or KPS.

3.4. Overall Survival

Univariate and multivariate survival analyses were calculated for all patients. Univariate survival analysis using Kaplan–Meier estimates (log rank) for survival from initial diagnosis of tumor revealed the following parameters as significant prognostic factors: blood lactate concentration ($p = 0.023$), cumulative time of reduced diastolic blood pressure during surgery ($p = 0.070$), reduced mean arterial pressure during surgery ($p = 0.012$), reduced oxygen saturation ($p = 0.027$).

Analysis for survival from surgery confirmed blood lactate ($p = 0.007$) as significant (see Figure 3). Additionally, blood glucose levels also showed statistical significance ($p = 0.032$). Blood loss was not significant in this model.

Multivariate survival analysis was performed using a Cox regression proportional hazard model. This model did not confirm any of the above-mentioned parameters as significant prognostic factors for reduced survival, with the exception of blood lactate (HR 1.61, 95% CI [1.03–2.51], $p = 0.038$). Interestingly, known factors for reduced overall survival in primary brain tumors, such as age and KPS or any co-morbidity seem not to be relevant prognostic factors for patients with brain metastases.

Concerning early, possibly surgery-related deaths, only three patients died within the first 30 days after surgery. This included two patients who showed recurrent bleeding into the resection cavity and were systemically progressive, so a decision was made for best supportive care. One patient suffered pneumonia due to aspergillus during postoperative whole-brain radiation.

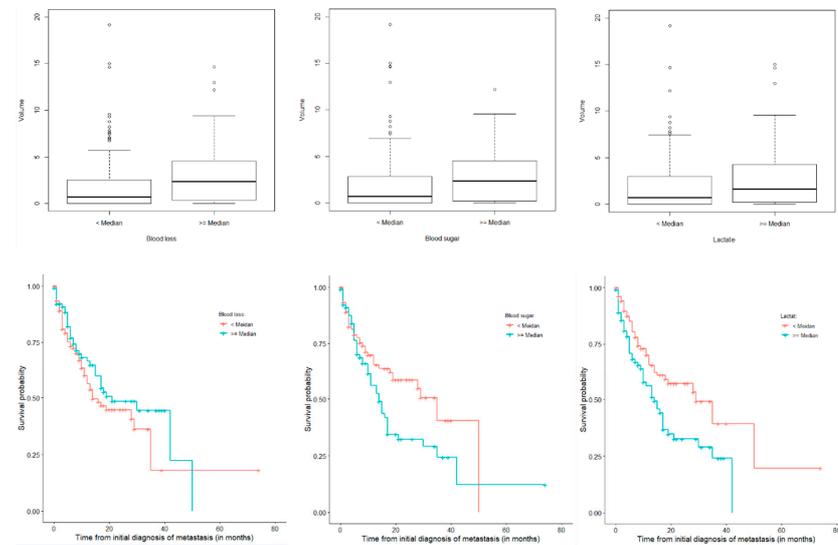


Figure 3. Box plots (dichotomized by the respective median) and Kaplan–Meier estimates of blood loss, blood glucose and lactate levels. Infarct volume.

4. Discussion

Hemodynamic parameters have proven to be of significance concerning infarct volumes after glioma surgery. In particular, the mean intraoperative diastolic blood pressure seems to be independently associated with overall survival and postoperative ischemic volumes [10].

This analysis of a patient collective, having undergone resection of brain metastases, did not confirm the relevance of hemodynamic parameters, as the mean intraoperative diastolic blood pressure only reached borderline significance. It is probable that the higher diversity in disease characteristics in this patient collective, and the greater relevance of the underlying cancer, compared to glioma patients, put hemodynamics into the background.

Interestingly, blood glucose levels, blood lactate levels and blood loss were independently associated with higher postoperative infarct volumes.

Survival analyses confirmed blood lactate and blood glucose levels as significant predictors for reduced overall survival after surgery for brain metastases. Hemodynamics did not significantly influence survival.

Survival analyses in this study did not take into account patients' systemic tumor load or metabolic parameters, as the cohort was almost equally divided regarding the presence (54%) or absence (46%) of systemic metastases.

These results suggest that the maintenance of a sufficient metabolism is of great relevance to the postoperative prevention of ischemic changes.

Studies show that hyperglycolysis, followed by elevated lactate concentrations in the penumbra zone of stroke patients, leads to more brain infarctions [13]. Elevated admission glucose levels were associated with brain infarction and with a higher 5-year mortality [14].

Analyses of 436 patients undergoing craniotomies for various reasons revealed that elevated serum lactate levels during surgery were associated with new neurological deficits (odds ratio 2.11) and longer hospital stays (20% less likely to be discharged on a given day). It did not lead to more systemic complications such as myocardial infarction or mortality [15]. This poses the question of whether

parts of the new neurological deficits could be explained by lactate-induced ischemia. In our patient collective, only 15 patients showed permanent new neurological deficits after surgery (6.4%). (Eight patients suffered severe deficits, such as motor weakness <4/5, seven patients suffered non-severe deficits, such as motor weakness >4/5 or vision field impairment).

Elevated blood glucose and lactate levels in critically ill patients have both been intensively studied, hypothesizing that they may be increased due to sympathetic activation and are known to be independent risk factors for worse outcomes [16,17]. In patients with an acute subarachnoid hemorrhage, they were associated with delayed cerebral ischemia-related infarction and poor outcomes as measured by a modified Rankin Scale at 3 months after bleeding [18–20].

Blood loss was not a significant factor for overall survival in multivariate analysis, but seemed to significantly correlate with postoperative infarct volumes. Haemodynamic responses to acute blood loss also lead to sympathetic vasoconstrictor drive, being in line with elevated glucose and lactate levels [21].

Hypocapnia causes cerebral vasoconstriction and is known as a poor prognostic factor during subarachnoidal hemorrhages (aSAH) and ischemic strokes [22,23]. In this study, hypocapnia during surgery also significantly correlated negatively with postoperative brain infarction.

To our knowledge, these parameters have not yet been assessed during elective brain surgery.

Perioperative infarction in brain tumor surgery occurs in about 30–80% of the cases and may lead to persistent neurological deficits and a delay of recovery [1–4]. Infarct volume in glioblastoma surgery has proven to be an independent prognostic factor, as postoperative neurological deficits have been proven to be associated with decreased overall survival and lower quality of life [5,6]. This stands in line with the correlation of neurological deficits and infarct volume, as shown earlier and confirmed by this work [2]. Perioperative ischemia leading to hypoxic tissue might also induce tumor growth and contribute to tumor aggressiveness [7–9]. Therefore, understanding the contributing factors of postoperative infarction in order to address them in future surgeries is of great importance for patient outcomes.

Our results suggest that close monitoring of metabolism during brain surgery might reduce ischemia-related complications and improve patient outcomes.

5. Conclusions

During resection of brain metastases, intraoperatively elevated lactate and glucose levels, as well as blood loss during surgery, are independently associated with volumes of postoperative brain infarction. Blood lactate might also be an independent prognostic factor for overall survival. Therefore, close monitoring of these parameters during surgery is recommended to reduce the volume of postoperative infarctions. Prospective studies are necessary to confirm the results of this retrospective study.

Author Contributions: Data curation, drafting manuscript, N.L.; data curation, review and editing, J.U.; review and editing, M.B.; review and editing, K.A.; review and editing, A.W.; statistical analysis, L.A.; review and editing, S.B.; review and editing, statistical analysis, B.W.; review and editing, M.B.; Conceptualization and supervision, B.M.; Conceptualization and supervision, J.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Gempt, J.; Förschler, A.; Buchmann, N.; Pape, H.; Ryang, Y.-M.; Krieg, S.M.; Zimmer, C.; Meyer, B.; Ringel, F. Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. *J. Neurosurg.* **2013**, *118*, 801–808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gempt, J.; Gerhardt, J.; Toth, V.; Hüttinger, S.; Ryang, Y.-M.; Wostrack, M.; Krieg, S.M.; Meyer, B.; Förschler, A.; Ringel, F. Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* **2013**, *119*, 1395–1400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Gempt, J.; Krieg, S.M.; Hüttinger, S.; Buchmann, N.; Ryang, Y.-M.; Shiban, E.; Meyer, B.; Zimmer, C.; Förschler, A.; Ringel, F. Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials. *J. Neurosurg.* **2013**, *119*, 829–836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jakola, A.S.; Berntsen, E.M.; Christensen, P.; Gulati, S.; Unsgård, G.; Kvistad, K.A.; Solheim, O. Surgically acquired deficits and diffusion weighted MRI changes after glioma resection—A matched case-control study with blinded neuroradiological assessment. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e101805. [[CrossRef](#)]
5. Bette, S.; Wiestler, B.; Kaesmacher, J.; Huber, T.; Gerhardt, J.; Barz, M.; Delbridge, C.; Ryang, Y.-M.; Ringel, F.; Zimmer, C.; et al. Infarct volume after glioblastoma surgery as an independent prognostic factor. *Oncotarget* **2016**, *7*, 61945–61954. [[CrossRef](#)]
6. McGirt, M.J.; Mukherjee, D.; Chaichana, K.L.; Than, K.D.; Weingart, J.D.; Quinones-Hinojosa, A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* **2009**, *65*, 463–469. [[CrossRef](#)]
7. Thiebold, A.L.; Luger, S.; Wagner, M.; Filmann, N.; Ronellenfitch, M.W.; Harter, P.N.; Braczynski, A.K.; Dützmann, S.; Hattingen, E.; Steinbach, J.P.; et al. Perioperative cerebral ischemia promote infiltrative recurrence in glioblastoma. *Oncotarget* **2015**, *6*, 14537–14544. [[CrossRef](#)]
8. Wigerup, C.; Pahlman, S.; Bexell, D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacol. Ther.* **2016**, *164*, 152–169. [[CrossRef](#)]
9. Colwell, N.; Larion, M.; Giles, A.J.; Seldomridge, A.N.; Sizardkhani, S.; Gilbert, M.R.; Park, D.M. Hypoxia in the glioblastoma microenvironment: Shaping the phenotype of cancer stem-like cells. *Neuro-Oncology* **2017**, *19*, 887–896. [[CrossRef](#)]
10. Bette, S.; Wiestler, B.; Wiedenmann, F.; Kaesmacher, J.; Bretschneider, M.; Barz, M.; Huber, T.; Ryang, Y.-M.; Kochs, E.; Zimmer, C.; et al. Safe Brain Tumor Resection Does not Depend on Surgery Alone—Role of Hemodynamics. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 5585. [[CrossRef](#)]
11. Sivasanker, M.; Madhugiri, V.S.; Moiyadi, A.V.; Shetty, P.; Subi, T.S. Surgery for brain metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2018**, *168*, 153–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Gould, J. Breaking down the epidemiology of brain cancer. *Nature* **2018**, *561*, S40–S41. [[CrossRef](#)]
13. Li, Y.; Lu, B.; Sheng, L.; Zhu, Z.; Sun, H.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Xue, D.; Chen, W.; Tian, X.; et al. Hexokinase 2-dependent hyperglycolysis driving microglial activation contributes to ischemic brain injury. *J. Neurochem.* **2018**, *144*, 186–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Mazighi, M.; Labreuche, J.; Amarenco, P. Glucose level and brain infarction: A prospective case-control study and prospective study. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **2009**, *4*, 346–351. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Brallier, J.W.; Dalal, P.J.; McCormick, P.J.; Lin, H.M.; Deiner, S.G. Elevated Intraoperative Serum Lactate during Craniotomy Is Associated with New Neurological Deficit and Longer Length of Stay. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **2017**, *29*, 388–392. [[CrossRef](#)]
16. Freire Jorge, P.; Wieringa, N.; de Felice, E.; van der Horst, I.C.C.; Oude Lansink, A.; Nijsten, M.W. The association of early combined lactate and glucose levels with subsequent renal and liver dysfunction and hospital mortality in critically ill patients. *Crit. Care (Lond. Engl.)* **2017**, *21*, 218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Chen, X.; Bi, J.; Zhang, J.; Du, Z.; Ren, Y.; Wei, S.; Ren, F.; Wu, Z.; Lv, Y.; Wu, R. The Impact of Serum Glucose on the Predictive Value of Serum Lactate for Hospital Mortality in Critically Ill Surgical Patients. *Dis. Mark.* **2019**, *2019*, 1578502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Van Donkelaar, C.E.; Dijkland, S.A.; van den Bergh, W.M.; Bakker, J.; Dippel, D.W.; Nijsten, M.W.; Van Der Jagt, M. Early Circulating Lactate and Glucose Levels after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Correlate with Poor Outcome and Delayed Cerebral Ischemia: A Two-Center Cohort Study. *Crit. Care Med.* **2016**, *44*, 966–972. [[CrossRef](#)]
19. Veldeman, M.; Hollig, A.; Clusmann, H.; Stevanovic, A.; Rossaint, R.; Coburn, M. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review. *Br. J. Anaesth.* **2016**, *117*, 17–40. [[CrossRef](#)]
20. Aisiku, I.P.; Chen, P.R.; Truong, H.; Monsivais, D.R.; Edlow, J. Admission serum lactate predicts mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am. J. Emerg. Med.* **2016**, *34*, 708–712. [[CrossRef](#)]
21. Van Leeuwen, A.F.; Evans, R.G.; Ludbrook, J. Haemodynamic responses to acute blood loss: New roles for the heart, brain and endogenous opioids. *Anaesth. Intensive Care* **1989**, *17*, 312–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Takahashi, C.E.; Brambrink, A.M.; Aziz, M.F.; Macri, E.; Raines, J.; Multani-Kohol, A.; Hinson, H.; Lutsep, H.L.; Clark, W.M.; Fields, J.D. Association of intraprocedural blood pressure and end tidal carbon dioxide with outcome after acute stroke intervention. *Neurocritical Care* **2014**, *20*, 202–208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Solaiman, O.; Singh, J.M. Hypocapnia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Incidence and association with poor clinical outcomes. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **2013**, *25*, 254–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

8 Danksagung

Großer Dank gebührt zuallererst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Jens Gempt, für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die Möglichkeit diese Arbeit in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar anfertigen zu können.

Mein Dank gilt in besonderer Weise meiner Mentorin, Frau Dr. med. Nicole Lange. Sie unterstützte mich bei dieser Arbeit stets und ihre hervorragende fachliche wie auch persönliche Betreuung haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Insbesondere für die kollegiale Zusammenarbeit und ihr großes Engagement bei der Publikation möchte ich mich bedanken.

Darüber hinaus möchte ich bei allen Mitautoren der im Rahmen der Studie entstandenen Publikation meinen Dank ausdrücken. Mein Dank gilt auch allen Angestellten der Klinik, allen Patienten und deren Angehörigen, denn nur mit deren Zusammenarbeit war die umfangreiche Datenerhebung möglich, welche zu den in der Studie ausgewerteten Ergebnissen führte.

Allen voran jedoch und von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken. Meinen Eltern, Ursula und Hans-Georg möchte ich für ihre bedingungslose Unterstützung bei meinem bisherigen Weg danken. Ihr grenzenloses Vertrauen in meine Fähigkeiten und ihre aufmunternden Worte haben mich immer wieder motiviert. Danke, dass ihr immer für mich da seid, ohne euch wäre sowohl mein Studium als auch das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ein großer Dank gebührt auch meiner Schwester Johanna für die unermüdlichen Korrekturen meiner Arbeit und die Unterstützung meines persönlichen und beruflichen Werdegangs.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Freund Thomas bedanken, der durch alle Höhen und Tiefen der letzten Jahre mit mir gegangen ist. Danke für die gegenseitige Motivation sowie den Rückhalt und die anhaltende Unterstützung auch in schwierigen Zeiten.