МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Д-Р РОСИЦА ТАНОВА

ОСОБЕНОСТИ НА АНЕСТЕЗИЯТА, ПРИЛАГАНА ЗА ОСЪЩЕСТВЯВАНЕ НА БУДНИ КРАНИОТОМИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕЗИИ ВЪВ ФУНКЦИОНАЛНО ВАЖНИ МОЗЪЧНИ ЗОНИ

ДИСЕРТАЦИЯ

за придобиване на образователна и научна степен

“ДОКТОР“

Научни ръководители:

Проф. Д-р Кирил Романски, д.м.н. Доц. Д-р Мая Белитова, д.м.

СОФИЯ, 2014

Съдържание:

I. Въведение..... 1

II. Литературен обзор..... 4

1. Исторически данни..... 4

2. Индикации и контраиндикации..... 6

3. Предоперативна оценка и подготовка..... 8

4. Анестетични техники..... 11

Мониторирана анестезиологична грижа..... 14

“Asleep- awake- asleep”- техника..... 24

5. Дексмедетомидин и мястото му при извършване на будни краниотомии..... 31

6. Локална анестезия..... 37

7. Премедикация..... 40

8. Интраоперативен мониторинг..... 41

9. Интраоперативни компликации..... 46

10. Предимства на будните краниотомии и перспективи за тяхното бъдеще..... 51

III. Цел и задачи..... 56

IV. Материал и методи..... 57

V. Резултати..... 74

VI. Обсъждане..... 105

VII. Изводи..... 140

VIII. Приноси..... 142

IX. Приложения..... 143

X. Библиография..... 147

Използвани съкращения

AAA- “asleep- awake- asleep”

ASA-American Society of Anesthesiologists

GABA- Gamma- aminobutyric acid

HGG- high- grade glioma (високостепенен глиом)

LGG- low- grade glioma (нискостепенен глиом)

MAC- monitored anesthesia care (мониторирана анестезиологична грижа)

RSS- Ramsay sedation scale

OAA/S- Observer’s Assessment of Alertness/ Sedation

TCI- target controlled infusion

TIVA- total intravenous anesthesia

АВМ- артерио- венозна малформаци

ДЕС- директна електрична стимулация

ЕЕГ- електроенцефалография

ЕКоГ- електрокортикография

ЕМГ- електромиография

ИОЕМ- интраоперативен електрофизиологичен мониторинг

ЛМ- ларингеална маска

МЕП- моторни евокирани потенциали

ММТ- мануално мускулно тестуване

МРТ- магнитно- резонансна томография

ОА- обща анестезия

ОСА- обструктивна сънна апнея

ПОГП- постоперативно гадене и повръщане

I. Въведение

Будната краниотомия представлява специфична неврохирургична техника, чието наименование произлиза от факта, че пациентът е в съзнание през определена част от оперативната интервенция. Първоначално тази процедура е въведена като метод за хирургично лечение на медикаментозно резистентни епилепсии с цел определяне границите на резекция на епилептогенни огнища, намиращи се в доминантната хемисфера. Впоследствие показанията за нейното приложение се разширяват и днес тя се използва също при операции на супратенториални тумори и съдови малформации, разположени във или в близост до функционално важни корови зони, както и при извършване на дълбока мозъчна стимулация с цел третиране на разнообразни клинични състояния (Паркинсонова болест, екстрапирамидни двигателни нарушения, някои видове психични разстройства и болкови синдроми). В случаите, когато локализацията на лезията има отношение към структури, отговорни за определени функции като реч, сетивност, зрително-пространствена ориентация, памет и моторика, тогава събуждането на пациента по време на интервенцията дава възможност за интраоперативна оценка на неговия неврологичен статус и в съответствие с получените резултати- осъществяване на оптимална по обем и достъп резекция с минимален риск от развитие на постоперативен неврологичен дефицит. От друга страна при дълбоката мозъчна стимулация състоянието на будност е необходимо, за да може да се следи за поява на странични ефекти или облекчение на симптомите в хода на процедурата и по този начин да се прецени правилното позициониране на имплантираните стимулационни електроди. От така очертаните две основни групи пациенти, индицирани за извършване на будни краниотомии, предмет на настоящото проучване е първата, т.е. тази, която включва болни със супратенториални лезии, разположени до или във функционално важни мозъчни зони.

В световен мащаб будните краниотомии се осъществяват най- често във високо специализирани центрове с обучен в това направление мултидисциплинарен екип. Тяхното адекватно планиране и протичане е свързано с извършването на много внимателен подбор на кандидатите и включва координираните усилия на неврохирурзи, радиолози, невrофизиолози, невропсихолози и анестезиолози.

Характеристиките и разположението на патологичния процес определят приложението на различни методи за електрофизиологично мониториране по време на интервенцията. Независимо от достиженията на съвременната образна диагностика, позволяващи неинвазивно идентифициране на функционално важните зони, чиято цялост трябва да бъде съхранена, златен стандарт в това отношение според повечето школи остава интраоперативното мозъчно картиране чрез директна електрична стимулация (Bertani et al. 2009, Mandonnet et al. 2010). Последната се състои в прилагане на ток с определени параметри върху кората и подкоровите структури, което води до активиране или потискане изпълнението на конкретни функции и съответно до определяне на техния анатомичен субстрат. Оценката на моториката се извършва чрез отчитане на провокираните или инхибирани двигателни отговори, докато речта и когнитивните умения се изследват посредством разнообразни невропсихологични тестове.

В цялостния процес на осъществяване на будните краниотомии от ключово значение за тяхната ефективност е ролята на анестезиолога, който трябва да притежава комплексни познания относно особеностите в работата на останалите членове на екипа. Освен че участва активно в предоперативната оценка и подготовка на болния, в хода на интервенцията той е отговорен за плавното преминаване през нейните отделни етапи, всеки един от които има специфични характеристики, свързан е с различни възможни усложнения и изисква съответно поведение. Макар и с известни вариации, тези етапи най- общо могат да се разглеждат в следната последователност: 1) краниотомия; 2) електрофизиологичен мониторинг; 3) функционално картиране; 4) резекция на лезията; 5) пострезекционен електрофизилогичен мониторинг и 6) затваряне (Artru et al. 2004). Съществуват разнообразни методики за анестезия при будни краниотомии. Те се отличават помежду си главно в три насоки: използани анестетици, ниво на седация и наличие или липса на инструментации върху дихателните пътища. Независимо от избраната техника, нейните основни цели са:

1. Осигуряване на спокоен и кооперативен пациент, което включва: оптимална аналгезия; седация и анксиолиза, съответстващи на отделните фази на

интервенцията; удобно позициониране върху оперативната маса; профилактика на гадене, повръщане и гърчове.

2. Поддържане на хомеостазата на организма- проходими дихателни пътища и адекватна вентилация; хемодинамична стабилност; нормално интракраниално налягане.

3. Ограничаване на интерференцията на прилаганите медикаменти с електрофизологичните изследвания, особено при хирургия на епилепсията.

Въпреки дългата история на будните краниотомии (първите научни съобщения датират от края на XIX в.), единен и общоприет подход за тяхното извършване както в неврохирургичен, така и в анестезиологичен аспект, на този етап не съществува. Всеки център, в който се правят такива интервенции, разработва и прилага собствени протоколи. През 2002 г. в Япония е учредена работна група по въпросите на будната хирургия (Japan Awake Surgery Conference), която в опит за създаване на стандарти, базирани на доказателства, периодично обсъжда и изработва препоръки в тази област. Както се подчертава в последните публикувани такива, предвид липсата на достатъчно рандомизирани контролирани проучвания, зададените насоки имат отворен характер и не изключват прилагането на методи, различни от препоръчаните (Kayama 2012).

В нашата страна този тип процедури са въведени през 2005 г. благодарение на съвместните усилия на неврохирурзите проф. В. Бусарски и д-р В. Герганов и на анестезиолозите д-р С. Джендов и д-р Л. Нучев (Нучев и др. 2007). В началото такива интервенции се осъществяват спорадично и при част от случаите не се извършват електрофизиологични изследвания, а само клинично наблюдение на функциите и отчитане на евентуален новопоявил се дефицит по време на резекцията. Ето защо, особено на фона на продължаващото развитие и възникващите новости в световен мащаб, се появи необходимостта от систематизиране на опита и знанията в областта на провеждането на будни краниотомии в България, и анализиране на анестезиологичните особености при тяхното извършване.

II. Литературен обзор

Исторически данни

Съществуват археологически доказателства, че будни краниотомии са били извършвани успешно още в древността дълго преди развитието на общата анестезия. При разкопки в Перу са открити черепи със следи от трепанации, като пълно зарастване е наблюдавано в 55% от общо 214-*me* намерени артефакта. Счита се, че най- вероятно тези манипулации са били възможни благодарение на местното обезболяване с екстрат от листа на кока (Bulsara et al. 2005). Първите документирани опити за краниотомии при будни пациенти датират от началото на 17 век, когато такива процедури са били прилагани за лечение на епилепсия (July et al. 2009). По-нататъшната история на тези интервенции е свързана с паралелното разширяване и усъвършенстване от една страна на неврохирургичните техники и познанията за анатомо- функционалната структура на мозъка, и от друга- на способите за локална и обща анестезия. Функционалното мозъчно картиране с електрична стимулация при хора е въведено в практиката от Roberts Bartholow през 1874 г., а десетилетие по-късно концепцията е доразвита от Victor Horsley, който се счита за един от основоположниците на съвременната хирургия на епилепсията. Той оперира болни с лезии, засягащи двигателните им функции и предизвикващи гърчова симптоматика, като обичайно анестезията включва подкожно инжектиране на морфин в съчетание с инхалиране на хлороформ, но в случаи със сериозна придружаваща патология се допуска и възможността за използване само на локална инфилтрация с кокаин (Horsley 1886). През 1909 г. Harvey Cushing докладва за първото успешно идентифициране на сетивна кора при двама пациенти, обезболени с местен анестетик и в съзнание по време на интервенцията (Feindel et al 2009). Наблюденията на Broca и Wernicke от втората половина на 19 век върху пациенти с различни говорни нарушения допринасят за възникване на идеята за наличие на доминантна хемисфера и хвърлят светлина върху коровата организация на речта (Bulsara et al. 2005). Базирайки се на проучванията и натрупания от предшествениците му опит, канадският хирург Wilder Penfield задълбочава изследванията в областта на функционалната невроанатомия и успява да картира не само моторна и сетивна кора, но също и зони, отговорни за говора, слуха, зрението

и паметта. Той работи активно от 20-те до 60-те години на миналия век, като един от приоритетите му е хирургичното лечение на фармакорезистентната епилепсия. С помощта на слаб електричен ток, приложен върху кората на локално обезболени пациенти в съзнание, Penfield прави опити да провокира аурата на техните пристъпи и по този начин да се ориентира за точното разположение на епилептогенното огнище, което трябва да се отстрани. За целта е нужно болният да е буден и ориентиран, за да може да съобщава на хирурга за предизвиканите усещания и да го предупреждава за настъпващ пристъп, а също така да чете, говори или пише в случаите, когато лезията е в доминантната хемисфера и следователно е възможно да се засегнат зони, свързани с речта (Penfield 1954). Дългогодишен сътрудник на Penfield в неговата хирургична дейност е анестезиологът Andre Pasquet, който описва подробно някои основни принципи на анестезията при операции с необходимост от мозъчно картиране. Той разделя болните на 3 групи според възрастта и степента им на кооперативност. В зависимост от това прилаганата от него техника варира от назотрахеална интубация и поддържане на повърхностна обща анестезия по време на цялата интервенция, през интермитентно събуждане за осъществяване на тестуването, до оставяне на пациента в съзнание през по- голямата част от процедурата и интубирането и поставянето му под наркоза само в етапа на затварянето. В практиката си Pasquet използва пентотал, а след приключване на стимулацията добавя двуазотен оксид, понякога в съчетание с трилен, като подчертава значението на подбора на подходящ анестетик, който да не влияе върху качеството на електроенцефалографското изследване. Освен това той изтъква важната роля на щателната локална инфилтрация на оперативното поле (Pasquet 1954). Последната продължава да бъде основен и незаменим компонент на всички техники за осъществяване на будни краниотомии независимо от останалите им различия. Първият използван за целта местен анестетик е кокаинът, въведен най-напред в офталмологичната практика от Koller през 1884 г. В 1899 г. е синтезиран прокаинът, а нарастващата употреба на тази група медикаменти в различни области налага търсенето на нови субстанции с по- дълго действие и по- добър профил на ефективност и безопасност. Това води до появата на лидокаина през 1943 г.,

бупивакаина- 1957 г., прилокаина- 1959 г., а през 90-те години на миналия век- на левопупивакина и ропивакаина (Ruetsch et al. 2001).

Първата голяма промяна в стандартите за осъществяване на анестезия при будни краниотомии настъпва през 1959 г., когато De Castro и Mundeleer въвеждат концепцията за т.нар. невролептаналгезия, базирана на съчетанието между халоперидол и фенопиридин (De Castro et al. 1959). Тази техника е била използвана в продължение на повече от 30 години, като са прилагани различни комбинации от невролептик и опиоиден аналгетик. Най- обширното проучване върху анестезиологичния опит през този период е това на Archer и сътр. от 1988 г. То обхваща 347 случая, анализирани ретроспективно, и демонстрира успешното извършване на аналгезия и седация при запазено съзнание с помощта на фентанил, дроперидол и локална инфилтрация с дибукаин (Archer et al. 1988). Вторият кардинален пробив настъпва през 1992 г., когато Silbergeld публикува първоначалните данни от своите изследвания, свързани с използването на пропофол за седация при будни краниотомии, и така се поставя началото на съвременните концепции за анестезията при тези интервенции (Silbergeld et al. 1992). През последните години все по- широко в практиката навлиза високоселективният α2-адреномиметик дексмедетомидин, който може да се прилага под формата на основно или допълнително средство за аналгезия и седация при разглежданите операции. Освен с въвеждането на нови медикаменти модерното развитие на будните краниотомии е тясно свързано и с усъвършенстването на някои технически аспекти на процедурата- например използване на ларингеална маска, мониториране на дълбочината на анестезия посредством BIS или други ЕЕГ- базирани модули, приложение на таргетно контролирани инфузии.

Индикации и контраиндикации

Основните хирургични индикации за извършване на будна краниотомия са:

- необходимост от мозъчно картиране при оперативни интервенции в близост до или във функционално важни зони;

- извършване на ЕКоГ при хирургично лечение на фармакорезистентна епилепсия с цел избягване влиянието на анестетиците върху мозъчната активност;

- дълбока мозъчна стимулация при Паркинсонова болест или други екстрапирамидни двигателни нарушения, както и при някои видове психични разстройства и болкови синдроми (Piccioni et al. 2008, Белитова и др. 2010, Erickson et al. 2012)

В по- широк аспект върху будни пациенти могат да се извършват още следните неврохирургични манипулации, при които се приема, че общата анестезия не носи особени предимства:

- евакуация на хроничен субдурален хематом;

- стереотаксична биопсия;

- стимулация на моторната кора за третиране на рефрактерна невропатична болка;

- вентрикулостомия- включително има съобщения за осъществяване на ендоскопска тривентрикулостомия под локална анестезия (Koenig 2006, Hans et al. 2007)

Освен локализацията на процеса и вида на интервенцията, могат да се формулират и още някои важни критерии за извършване на будни краниотомии. В едно голямо ретроспективно проучване от 2005 г., обхващащо пациенти с лезии в близост до функционално важни зони, Keifer и сътр. определят следните допълнителни показания за мозъчно картиране в условията на будност: очаквано съдействие на болния по време на интервенцията; съхранени в достатъчна степен моторни и говорни функции, които да позволяват адекватно интраоперативно тестуване; вероятност за отстраняване на поне 90% от патологичния процес; възможност за осъществяване на последваща адювантна лъче- и/или химиотерапия при необходимост (Keifer et al. 2005).

Заболяванията, при които се прилага будна краниотомия, са много разнообразни. На първо място са глиалните тумори, следвани от метастатични лезии с различно първично огнище. Значително по- рядко такава интервенция се предприема при менингиоми (Sacko et al. 2011). От нетуморната патология най-често показание са каверномите и артерио- венозните малформации. Освен това има публикации за извършване на аневризмална хирургия с интраоперативно събуждане на пациента, като целта в тези случаи е тестуване за евентуална проява на

неврологичен дефицит при клипсиране на аневризмата и последващо поведение в зависимост от наблюдавания резултат (Chen et al. 2005, Bilotta et al. 2010).

Към най-важните контраиндикации за осъществяване на будна краниотомия спадат:

- категоричен отказ от страна на пациента за извършване на такава интервенция

- некооперативност и невъзможност за достатъчно добра комуникация- малки деца, пациенти с ментална ретардация, поведенчески разстройства, дисфазия и объркаост;

- очаквани трудности при поддържането на свободно проходими дихателни пътища- наличие на лицеви малформации, девиации на трахеята, анамнеза за предшестващи трудни интубации, синдром на обструктивна сънна апнея;

- неконтролируеми епилептични пристъпи;

- неопитност на неврохирургичния, анестезиологичния и сестринския състав (Koenig 2006)

С изключение на първата от така посочените контраиндикации, всички останали са относителни и могат да бъдат подлагани на обсъждане между хирурга, анестезиолога и болния с цел вземане на най- адекватното за всеки един конкретен случай решение. Така например отпадането на някои считани по-рано за абсолютни противопоказания е демонстрирано от Huncke и сътр. с публикувания от тях случай на успешно осъществяване на будна краниотомия по повод фармакорезистентна епилепсия при 62-годишна пациентка с морбидно затлъстяване (BMI 45.8 kg/m^2) и обструктивна сънна апнея. В допълнение на това болната е била с анамнеза за астма, аортна стеноза, прекаран миокарден инфаркт, гастро-езофагеален рефлукс, хиперлипидемия, неинсулинозависим захарен диабет, бъбречна недостатъчност и депресия (Huncke et al 2008).

Предоперативна оценка и подготовка

Подборът на подходящи пациенти е едно от най-важните условия за успеваемостта на будните краниотомии. Преди да се предприеме извършването на такава процедура е необходимо да се разгледа съотношението полза/риск за всеки

отделен пациент на базата както на патологията, изискваща неврохирургична интервенция, така и на останалите придружаващи заболявания.

Основните аспекти, в които се извършва клиничната оценка на кандидатите за будна краниотомия, са представени в таблица 1. От първостепенно значение е внимателният оглед на горните дихателни пътища, тъй като поне през част от интервенцията, а често и през цялото време, те остават непротектирани. Необходима е преценка на риска за трудна интубация, още повече, че ако такава е наложителна, тя се извършва в условията на спешност в хода на процедурата (Младенов и др. 2008). Както отбелязват Artru и Wilson в публикуваните от тях препоръки, с повишено внимание трябва да се подхожда към някои фактори, които са от значение и в рутинната практика, но при будните краниотомии неблагоприятният им ефект е още по- изявен (Artru et al 2004). Така например кашлицата по време на такава интервенция може да доведе до херниране на мозъка извън границите на краниотомията, разместване на електрокортикографските електроди, ако такива са поставени, както и механична травма от използваните хирургични инструменти. Рискът това да се случи се увеличава при пушачи, а също при наличие на респираторна инфекция или алергична предиспозиция. Авторите препоръчват в такива случаи да се обсъди евентуално отлагане на операцията с цел подготовка на пациента, както и използване на медикаменти, потискащи кашличния рефлекс и намаляващи секрецията (гликопиролат, опиоиди). Снемането на щателна анамнеза за предходни епизоди на гадене и повръщане също е особено важно. Сериозен проблем е регургитацията, която може да доведе до аспирация на стомашно съдържимо при непротектирани дихателни пътища. Предразполагащи фактори за това усложнение са следните състояния- диабет, гастропареза, обезитет, гастроезофагеална рефлуксна болест, а за профилактика се прилага комбинация от антиеметици и антиацидни средства. Що се отнася до предварителната оценка за наличието на мозъчен оток и неговата тежест, тя е от ключово значение, тъй като контролът върху интракраниалното налягане е по- труден при спонтанно дишане, отколкото при механична вентилация. Според препоръките на Японската работна група по въпросите на будната хирургия, радиологичните данни за интракраниална хипертензия са предпоставка за провеждане на обща анестезия. В случай, че

събуждането на болния е критично за ефективността на процедурата, тогава се извършва стандартна интубация, а решението за по-нататъшното поведение се взима след отваряне на твърдата мозъчна обвивка. Пациентът се събужда и екстубира само, ако е постигната добра мозъчна релаксация (Kayama 2012). При болните с епилепсия е необходимо измерване на серумните концентрации на антиепилептичните медикаменти и евентуална корекция в дозите. Наличието на неконтролируеми пристъпи следва да се обсъди с хирурга като потенциална контраиндикация за провеждане на будна краниотомия, тъй като те могат не само да компрометират функционалното тестуване, но и да бъдат животозастрашаващи (Piccioni et al. 2008).

Една от основните предпоставки за успешно протичане на предстоящата хирургична интервенция е адекватната психологическа оценка и подготовка на пациентите. В предложения от Picht и сътр. алгоритъм за целта се използва т.нар. Mini Mental State Examination (Picht et al. 2006). Този тест се прилага двукратно в рамките на 48 часа преди планираната процедура и служи за анализ на мотивацията и възможността за концентрация и съдействие от страна на болния. Някои автори препоръчват предварително посещение на операционната зала и запознаване с нейното специфично оборудване (Piccioni et al 2008), други предлагат показване на видеозапис от предходни такива интервенции (Kayama 2012). При всички случаи е необходимо прецизно и детайлно обяснение на същността на будната краниотомия както от хирургична, така и от анестезиологична гледна точка, и създаване на отношения на доверие между пациента и членовете на лекуващия го екип. Значението на внимателното интердисциплинарно обсъждане и индивидуалния подход в преценката на всеки конкретен пациент се подчертава от публикуваните напоследък данни за успешно извършване на будна краниотомия при болни с очаквано ниско ниво на кооперативност и затруднено толериране на процедурата поради нарушения в психичния и менталния статус. Така например Al Shuaibi докладва за отстраняване на фронтален глиом с гладко протекло интраоперативно събуждане и мозъчно картиране при 41-годишна жена с депресивен синдром и изразена тревожност (Al Shuaibi 2010). Burbridge и съавт. представят случай на резекция на епилептогенно огнище при 28-годишен сляп пациент с тежко изоставане в когнитивното развитие, като благодарение на детайлната предварителна оценка на

състоянието му и съобразената с това анестезиологична стратегия, интервенцията преминава без усложнения (Burbridge et al 2013).

Горни дихателни пътища • наличие на признаци за възможна трудна интубация (анатомични особености, анамнеза за предшестващи трудности) • риск от обструкция (обезитет, астма, сънна апнея, ретрогнатия)
Епилептични пристъпи • вид и честота • фармакологична терапия • серумни нива на антиепилептичните медикаменти
Гадене и повръщане • данни от предходни анестезии • анамнеза за „болест на пътуването”
Интракраниално налягане • вид на лезията • радиологични и клинични признаци за интракраниална хипертензия
Хеморагичен риск • вид и локализация на лезията • прием на медикаменти, влияещи върху кръвосъсирването • анамнестични данни за коагулационни нарушения
Кооперативност на пациента • ниво на тревожност • толерантност към болка • наличен неврологичен дефицит, затрудняващ комуникацията

Табл. 1 Специфична предоперативна оценка на пациенти, които ще бъдат подложени на будна краниотомия (по Bonhomme et al. 2004)

Анестетични техники

Не съществува единен протокол за осъществяване на анестезия при будни краниотомии. Независимо от вида й обаче нейните основни цели са следните:

1. Осигуряване на спокоен и кооперативен пациент – оптимална аналгезия; адекватна седация и анксиолиза по време на отделните етапи на интервенцията; удобно позициониране на оперативната маса; профилактика на гадене, повръщане и гърчове;

2. Поддържане на хомеостазата на организма- проходими дихателни пътища и адекватна вентилация; хемодинамична стабилност; нормално интракраниално налягане;

3. Ограничаване на интерференцията на анестетиците с електрофизологичните изследвания - при хирургия на епилепсията.

Многобройните и разнородни анестезиологични техники могат за по- голяма яснота да бъдат разделени най- общо на две големи групи: мониторирана анестезиологична грижа (MAC – Monitored Anesthesia Care) и техника на „заспиване-събуждане-заспиване" (AAA – "Asleep-Awake-Asleep"). Основните разлики между тях са свързани с дълбочината на анестезията и с инструментацията върху дихателните пътища. Тази класификация не е възприета като стандарт при будните краниотомии и е в известна степен условна, но е удобна за използване и по- лесно систематизиране на информацията.

В литературата понякога MAC се отъждествява със седация при запазено съзнание (Erickson et al. 2012). Според дефинициите на Американската асоциация на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists- ASA) обаче тези понятия не са идентични. Седацията може да се представи като континуум, преминаващ през няколко последователни нива с определени характеристики, едно от които е именно т.нар. седация при запазено съзнание (таблица 2). Мониторираната анестезиологична грижа от своя страна е термин с по- широко значение. Тя се определя като специфична анестезиологична дейност, при която могат да се достигат различни степени на аналгезия, анксиолиза и седация, включително по- дълбоки, в зависимост от нуждите на пациента. Осигуряването на MAC изисква от анестезиолога да поддържа виталните функции на болния, да гарантира неговия физически и психически комфорт чрез разнообразни медикаментозни и немедикаментозни средства, да диагностицира и третира появилите се по време на

процедурата усложнения и да е в готовност при необходимост да премине към обща анестезия (ASA 2008, 2009).

	Минимална седация (анксиолиза)	**Умерена седация/ аналгезия (седация при запазено съзнание)**	**Дълбока седация/ аналгезия**	**Обща анестезия**
Реактивност	Нормален отговор при вербална комуникация	Целенасочен отговор при вербална или тактилна стимулация	Целенасочен отговор след повторна или болкова стимулация	Липса на отговор дори при болкова стимулация
Дихателни пътища	Незасегната проходимост	Не се изисква интервенция за осигуряване на проходимост	Може да е необходима интервенция за осигуряване на проходимост	Често се налага интервенция за осигуряване на проходимост
Спонтанна вентилация	Незасегната	Адекватна	Може да стане неадекватна	Често е неадекватна
Сърдечно-съдова функция	Незасегната	Обичайно нормална	Обичайно нормална	Може да бъде нарушена

Табл. 2 Континуум на нивата на седация (по ASA 2009)

За оценка на нивото на съзнание, респ. дълбочината на седация, в практиката се използват различни методи- клинични и електроенцефалографски. От клиничните скали най- често прилагани са тази на Ramsay (таблица 3) и т.нар. Observer's Assessment of Alertness/ Sedation- скала (OAA/S- таблица 4), а ЕЕГ- базираният мониторинг се осъществява обичайно с помощта на биспектрален индекс (BIS) и по-рядко чрез други модули- например ентропия или Patient State Analyzer 4000. Изхождайки от употребата на тези методи като обективен критерий за разграничаване, някои автори приемат, че за МАС може да се говори при OAA/S>=

3т. и BIS> 60, и обратно- ААА- техниката се характеризира с по- ниски от посочените стойности (Piccioni et al 2008).

Точки	Орговор на стимулация
1	Напрегнат, неспокоен пациент
2	Кооперативен, ориентиран и спокоен
3	Отговаря само при команди
4	Бърз отговор при леко потупване на глабелата или при високо повикване
5	Муден отговор при леко потупване на глабелата или при високо повикване
6	Липса на отговор при леко потупване на глабелата или при високо повикване

Табл. 3 Скала за седация по Ramsay

OAA/S *точки седация*	*Отговаряне*	*Словесно изразяване*	*Изражение на лицето*	*Очи*	*Ниво на*
5	веднага	нормално изразяване	нормално	нормални движения	будност
4	забавено	начално забяване	отпуснато	отпуснати	лека С
3 С	при силно повикване	забавяне	забавени мимики	птоза	умерена
2 С	при разтърсване	неразбираеми звуци	-	-	дълбока
1	-	-	-	-	ОА
С- седация ОА- обща анестезия					

Табл. 4 Observer's Assessment of Alertness/ Sedation- скала (Chernik et al 1990)

Мониторирана анестезиологична грижа (Monitored Anesthesia Care- MAC)

Мониторираната анестезиологична грижа при будни краниотомии търпи еволюция от невролептаналгезията към съвременната седация с пропофол. Счита се, че при тази техника се постига по- плавен преход между етапите на будност и сън в сранение с ААА- метода. Освен това дозите на използваните анестетици са обичайно по- ниски и се избягват инструментации върху дихателните пътища (Erickson et al. 2012).

През 1992 г. Silbergeld и съавт. публикуват своите резултати от приложението на пропофол върху пациенти с фармакорезистентна епилепсия, при които е осъществена темпорална лобектомия с интраоперативно функционално тестуване и електрокортикография. Това е първото съобщение за употреба на този медикамент

при будни краниотомии, като авторите използват начален болус от 1- 2mg/kg, след което поддържат инфузия, чиято скорост се титрира така, че да се постигне адекватна седация, без да се развие апнея. Още тогава се подчертава, че времето, за което настъпва възстановяване на съзнанието, и начинът, по който пациентът се събужда, не зависят нито от продължителността на инфузията, нито от общото приложено количество пропофол (Silbergeld et al. 1992). През 1997 г. Herrick и сътр. предлагат контролирана от пациента седация с пропофол като алтернатива на невролептаналгезията с фентанил и дроперидол. И при двата режима интермитентно се добавят малки дози фентанил и дименхидринат в случай на поява съответно на интраоперативна болка или гадене/ повръщане. В групата с невролептаналгезия е регистрирана по-голяма честота на гърчове, докато в групата с пропофолова инфузия- по-голяма честотата на брадипнея, особено ако е било наложително допълнително приложение на опиоид (Herrick et al. 1997). Статистически значима разлика по отношение на съхранението на паметовите и когнитивните функции, както и в нивото на седация и удовлетвореността на пациентите от анестезията при двата описани режима не е установена.

Изследването на Herrick и сътр. е едно от последните, при които се прилага невролептаналгезия. Понастоящем почти всички публикувани протоколи за анестезия при разглежданите интервенции включват като основен компонент пропофола. Изключенията са сравнително малко на брой. Така например в своя ретроспективен анализ на серия от 157 последователни будни краниотомии, проведени в условията на мониторирана седация при запазено съзнание, Danks и сътр. отбелязват, че в по- голямата част от случаите (77 болни) са прилагани мидазолам, фентанил и/или суфентанил (MFS), докато само в около 40% е употребяван пропофол самостоятелно или в съчетание с горепосочената комбинация (PMFS). При 11 пациента са използвани други режими, включващи освен вече споменатите медикаменти в различни варианти, още есмолол, дроперидол, кетамин и/ или бревитал. Авторите отбелязват, че съществува тенденция към по- малък брой усложнения в MFS групата, без обаче разликата да достига статистическа значимост. Според техните данни приложението на пропофол е свързано с по- рядка проява на интраоперативна болка, но същевременно с по- голяма честота на неспокойствие и

хипертензия у болните (Danks et al. 2000). Предпочитанията към MFS режима за извършване на будни краниотомии се потвърждават и от реализираното от същия екип проспективно проучване върху други 21 пациента, претърпели такива интервенции. В 16 от случаите са използвани инфузии на мидазолам 1mg/h и суфентанил 0.15- 0.45mcg/h, а при останалите 5 болни допълнително е включен пропофол в инфузия със скорост 4mg/h и интермитентни болуси в моментите на максимална хирургична стимулация. Поради малкия брой участници в изследването разликите между двата режима отново са без статистическа достоверност, но като цяло се запазва тенденцията към по- ниска честота на интраоперативни усложнения в първата група. Освен това MFS протоколът е свързан с по- малко спомени за процедурата, а също така с по- голяма степен на удовлетвореност както у пациентите, така и у анестезиолозите (Danks et al. 1998). Manninen и сътр. (2002) също докладват за използването на пропофол само като възможно допълнение, а не като задължителен елемент от анестезията при будни краниотомии, но те за разлика от предходните автори го считат за удачен вариант на избор и подчертават някои евентуални предимства на употребата му при този тип интервенции. В разглежданите от тях случаи основната анестетичната техника се състои от интермитентни болуси мидазолам и фентанил или инфузия на ремифентанил. Пропофол е правен допълнително при 43$^{-ма}$ от всички 50 болни, оперирани в условията на седация със запазено съзнание, в общо количество 384± 348mg. Сравнявайки развитието на постоперативно гадене и повръщане след будни краниотомии от една страна и след интервенции под обща анестезия от друга, авторите установяват, че в първата група честотата на това усложнение е по- малка. Те отбелязват, че именно пропофолът е вероятен фактор, благоприятстващ този резултат, тъй като при класическите неврохирургични операции без необходимост от събуждане той е бил прилаган значително по- рядко (в 3 от 57 случая) и в по-ниски дози (208±95mg). В публикувано през 2005г. рандомизирано проучване върху 20 болни с фармакорезистентна епилепсия, Moussa и сътр. сравняват два режима на контролирана от пациента седация, като пропофол е използван само в половината от случаите (начална доза 0.5mg/kg, последващи болуси при поискване 0.25mg/kg, интервал на заключване 3 min и базална инфузия 3mg/kg/h или 50mcg/kg/min). При

останалите 10 пациента е прилаган ремифентанил (начална доза 0.5mcg/kg, последващи болуси при поискване 0.25mcg/kg, интервал на заключване 2 min и базална инфузия 0.1mcg/kg/min). Изводът на авторите е, че и двата анестетика са много подходящи за осъществяване на седация при запазено съзнание и осигуряват добро ниво на удовлетвореност на болните. Единствените различия, които достигат статистическа значимост, са свързани с честотата на респираторна депресия, гадене и повръщане, които преобладават в групата с ремифентанил (Moussa et al. 2005).

През последните няколко години се появява нарастващ брой съобщения, макар и все още върху малък брой пациенти, за използването на дексмедетомидин като основно средство за анестезия при будните краниотомии, обикновено в съчетание с опиоиден аналгетик и без добавяне на пропофол (Mack et al. 2004, Souter et al. 2007, Huncke et al. 2008). Освен това има описана техника, при която не се прилага никаква седация, а само локална анестезия. Основният прийом, на който тя е базирана, е постоянната вербална и невербална комуникация с пациента и осигуряването на неговия комфорт и съдействие чрез различни психотерапевтични подходи. Тя е известна като “awake- awake”- техника или продължителна будна краниотомия и при нея само при нужда се прилагат малки дози ремифентанил без други анестетици (Seemann et al. 2012, Feigl et al. 2013). Nossek и сътр. също са привърженици на минималната седация. Техният протокол е базиран на инфузия с ремифентанил и интермитентно добавяне на пропофол само при определени пациенти, при които опиоидното приложение не е достатъчно за осигуряване на комфорт по време на краниотомията. От друга страна, когато предоперативното изследване установи сериозно нарушени говорни функции, авторите препоръчват изобщо да се избягва използването на седативни средства (Nossek et al. 2013). Предстои уточняване дали наличието на ясно съзнание в хода на цялата операция носи евентуални предимства по отношение на хирургичните резултати и съхранението на неврологичните функции в сравнение с останалите протоколи за осъществяване на будни краниотомии.

Независимо от така посочените режими без пропофол, както вече беше подчертано последният остава все още предпочитано от повечето школи средство за осигуряване на анестезия при разглежданите интервенции. Той е удобен за употреба

както при МАС, така и при ААА- техниките. Широкото му приложение се дължи на бързото му начало на действие, възможността за титриране и краткото време за събуждане с гладко възстановяване на съзнание и минимални постоперативни странични ефекти. Контекст- сензитивният му полуживот е 25 минути при инфузия с продължителност до 3 часа (Moore et al. 2006). Има данни, че известно забавяне на събуждането може да се наблюдава едва след 6-часово приложение (Barr et al. 2001). Други благоприятни характеристики на пропофола са намаляването на кислородната консумация на мозъка, понижаването на интракраниалното налягане, мощното антиконвулсантно действие, както и антиеметичните му свойства (Marik et al. 2001, Hans et al. 2006). Методиките за неговото приложение при мониторираната анестезиологична грижа са няколко. Описаната контролирана от пациента седация е вариант на избор, но значително по- често се използва инфузия, мануално регулирана от анестезиолога. Скоростта според различните протоколи се задава в mg/kg/h или μg/kg/min. Обикновено, но не задължително, се прави начален болус от 0.1- 0.5 до 1mg/kg, а последващите дозировки варират обичайно между 0,3- 1 и 3-5 mg/kg/h или между 15-20 и 75- 100 mcg/kg/min (Monteiro et al. 2003, Manninen et al. 2006, Picht et al. 2006, Sinha et al. 2007, Prabhakaran et al. 2008). Artru и Wilson започват с въвеждане на 0.5mg/kg и след това добавят болуси от по 0.25mg/kg до обща натоварваща доза 1-2.5mg/kg, необходима за отнемане на съзнанието на пациента без настъпване на респираторна депресия. За по- нанатъшното поддържане на седацията те предлагат постоянна инфузия в два възможни варианта- с начални скорости 100mcg/kg/min или 300mcg/kg/min, последвани съответно от възходящо или низходящо титриране (Artru et al. 2004). След приключване на функционалното тестуване някои автори възстановяват пропофоловата инфузия в дозировки, идентични с тези от етапа преди събуждането. Други предпочитат намаляването им. Така напр. Berkenstadt и Ram задават в началото на интервенцията скорост 100 mcg/kg/min и постепенно я увеличават с по 25% до достигане и поддържане на желаното ниво на седация, докато по време на затварянето възстановяват инфузията със скорост само 15mcg/kg/min. Техният протокол включва също и ремифентанил, като той е задължителен компонент на анестезията до момента на събуждането, а след завършване на тестуването се добавя само в случай, че дозата на основния

анестетик, необходима за адекватно седиране на пациента, надвиши 25mcg/kg/min (Berkenstadt et al. 2001).

Друг удобен начин за прилагане на пропофол е чрез т.нар. таргетно контролирана инфузия (target controlled infusion- TCI). Тя дава възможност за добро титриране и позволява на анестезиолога да предвиди времето за събуждане след продължително приложение, както и да предотврати свръхседиране. В MAC-протоколите обичайната прицелна коцентрация в мястото на ефекта (effect- site concentration), която се задава, е средно 1- 2mcg/ml. Едно от първите съобщения за използване на такава инфузия при извършване на будна краниотомия е това на Hans и съавт., публикувано през 2000 г. Те описват случай на резекция на левостранен темпоропариетален глиом с интраоперативно картиране на говор, като за седация използват пропофол и ремифентанил. Прицелните мозъчни концентрации на двата анестетика се определят според фармакокинетичните модели съответно на Gepts и на Minto, и се настройват в зависимост от болковите стимули, реактивността на пациента и необходимостта от неговото съдействие по време на речевото тестуване. За пропофола зададените стойности варират между 0.7 и 2.5mcg/ml, а за ремифентанила- между 1 и 4ng/ml. Авторите отчитат поява на странични ефекти (хипотензия, респираторна депресия и обструкция на дихателните пътища с десатурация) при бързото и рязко увеличаване на зададените концентрации. Тези усложнения са обратими и лесно се третират, но независимо от това е препоръчително внимателно титриране на инфузиите (Hans et al. 2000). В едно по-ранно проучване Johnson и Egan прилагат мануално контролирани инфузии, съчетани с фармакокинетична симулация за същите два анестетика, при болен с будна краниотомия по повод левостранен фронтотемпорален глиобластом. Моделите, които те използват, са на Dyck и Schafer за пропофола и на Minto за ремифентанила. Прогнозираните по този начин прицелни концентрации в мястото на ефекта са съответно в диапазона 0.4- 1.4mcg/ml и 0.2- 1.6ng/ml (Johnson et al. 1998). Zopellari и съавт. предлагат TCI само за пропофол, като задаваните при MAC стойности са между 0.2 и 1.5mcg/ml (средно около 0.5mcg/ml). Техният протокол включва и приложение на ремифентанил, но в мануално контролирана инфузия (Zopellari et al. 2012).

По отношение на влиянието на пропофола върху развитието на епилептични пристъпи все още съществуват известни противоречия, тъй като има данни, че той притежава едновременно и анти-, и проконвулсантни свойства. Първите се дължат главно на потискане на невроналната активност, медиирано чрез GABA-а рецепторите, на които анестетикът е агонист, но също така и на други механизми: намаляване на възбудните трансмитери глутамат и аспартат посредством инхибиция на NMDA- рецепторите, както и модулиране на калциевия инфлукс през бавните калциеви канали. Заедно с това пропофолът се проявява като глицинов антагонист на субкортикално ниво, което е една от вероятните причини за неговите проконвулсантни качества. Друга възможна, макар и недоказана хипотеза, обяснява развитието на гърчове със свръхактивацията на група GABA-а рецептори, при които преобладава експресията на β2 спрямо β3 субединиците им (Voss et al. 2008, San-Juan et al. 2010). Гърчоподобните феномени, свързани с пропофола, са редки, но трябва да се имат предвид от анестезиолога. Те могат да се развият както при пациенти с епилепсия, така и при неепилептици. Изявата им е разнообразна- от абнормни движения до генерализирани тонично- клонични пристъпи, като най-често се наблюдават по време на увода в анестезия и при събуждането, т.е. в моментите на промяна на концентрацията на анестетика в мозъка (Walder et al. 2002). Въпреки тези особености в действието на пропофола той е много удобен за приложение при хирургия на епилепсията поради липсата на остатъчен ефект върху интраоперативната електрокортикография. За целта е необходимо инфузията да се спре около 15 минути преди осъществяването на запис или около 20 минути при деца (Craen et al. 1997, Soriano et al. 2000). В случай обаче, че приложението на медикамента продължи и по време на провеждането на ЕКоГ, това оказва влияние върху електрическата активност на мозъка, а при по- високи дози може да се достигне и до залпово потискане (burst suppression) (Silbergeld et al. 1992) От друга страна съществуват данни, че ниски инфузионни скорости- от порядъка на 10mcg/kg/min- са допустими, тъй като не интерферират с изследването (Johnson et al. 1998).

Някои школи съчетават успешно пропофоловата седация само с локална анестезия. Привържениците на тази техника подчертават, че добавянето на опиоиди

може да доведе до нежелано задълбочаване нивото на седация и по- трудно събуждане на пациента, а също така да причини респираторна депресия с развитие на хиперкапния и мозъчен оток. Освен това манипулациите върху мозъчната тъкан не са болезнени, а краниотомията е свързана с повърхностна соматична болка, за чието купиране е достатъчно извършването на щателна локална анестезия. Wolff и сътр. докладват за успешно осъществяване на туморна резекция с интраоперативно събуждане без употреба на опиодни аналгетици, като за целта те прилагат по- високи от обичайните дози пропофол- 100mg начален болус и последваща инфузия със скорост 150mcg/kg/min, титрирана по такъв начин, че дихателната честота на пациента да се задържа в рамките на 12- 14/min (Wolff et al. 2010). Skucas и Artru разглеждат голяма серия от 332 будни краниотомии, като отбелязват, че първоначално използваният в тяхната институция протокол е включвал инфузия на пропофол, предхождана от премедикация с фентанил и дроперидол, но впоследствие последните два отпадат от медикаментозния режим. Според авторите опростената по този начин методика осигурява достатъчно надеждна анестезия с относително ниска честота на компликации. При това използваните от тях инфузионни скорости също са високи- до 200mcg/kg/min (Scukas et al. 2006). От друга страна, съществуват и мнения в подкрепа на противоположната теза. Така например, въпреки добрите резултати, които Moussa и сътр. постигат при самостоятелното използване съответно на пропофол и на ремифентанил чрез контролирана от пациента седация, те изказват предположението, че съчетанието на двата анестетика би довело до намаляване на техните дози, а следователно и до по- малко странични ефекти (Moussa et al. 2005). На този етап повечето школи препоръчват именно комбинирани медикаментозни схеми. Към пропофола обикновено се добавят наркотични аналгетици, а в по- редки случаи и бензодиазепини. Мидазоламът е част от някои протоколи, като обичайната му дозировка е 0.005- 0.015mg/kg или 1- 2mg. Той се прилага както като част от премедикацията (Monteiro et al. 2003, Manninen et al. 2006, Prabhakaran et al. 2008), така и интермитентно в хода на процедурата (Manninen et al. 2002, Rughani et al. 2011).

Що се отнася до опиоидните аналгетици, още през 1993 г. Gignac и съавт. сравняват използването на дроперидол в комбинация с един от следните - фентанил,

алфентанил или суфентанил - при 30 пациента, оперирани по повод на фармакорезистентна епилепсия. Заключението на авторите е, че и трите осигуряват задоволителни условия за извършване на хирургична интервенция, ЕКоГ и интраоперативно функционално тестуване и по-новите опиоиди нямат съществено предимство пред фентанила (Gignac et al. 1993). Последният и досега се използва, макар и сравнително по- рядко, като средство за обезболяване по време на будни краниотомии. Обикновено се прави в интермитентни болуси- 0.5-1mcg/kg в началото и впоследствие по 25-50mcg при необходимост от допълнително обезболяване (Manninen et al. 2006, Rughani et al. 2011), а по- рядко се предпочита инфузия- 0.5-2mcg/kg/h (Sinha et al. 2007). В последните години все повече анестезиолози заменят фентанила и другите опиоиди с ремифентанил. Последният представлява мощен агонист на μ-рецепторите с фармакодинамични свойства, общи за цялата група, но същевременно с уникален фармакокинетичен профил. Характеризира се с бързо начало на действие и кратък контекст- сензитивен полуживот (3-5 min). Прилага се в инфузия- мануално или таргетно контролирана, а ефектът му не зависи от нейната продължителност и бързо се изчерпва след спирането й. Освен това фармакокинетиката на ремифентанила се влияе минимално от възрастта на пациента, както и от евентуалното наличие на чернодробни или бъбречни увреждания. Чрез него може да се постигне добро ниво на аналгезия, при това с минимално въздействие върху когнитивните функции. (Beers et al. 2004, Servin et al. 2008). Всички тези особености го правят подходящ за употреба при осъществяване на будни краниотомии, макар че до момента липсват категорични данни за предимството му пред по- старите опиоидни аналгетици. Според резултатите от проучване, сравняващо приложението на ремифентанил и фентанил- и двата в съчетание с пропофолова инфузия, не е установена разлика между тях по отношение на протичането на интервенцията, интра- и постоперативните усложнения, както и удовлетвореността на пациентите от процедурата (Manninen et al. 2006). При мониторирана анестезиологична грижа инфузионната скорост на ремифентанила варира от 0.005 до 0.1 mcg/kg/min според различните автори (Berkenstadt et al. 2001, Manninen et al. 2006, Picht et al. 2006, See et al. 2007, Khalifah et al. 2008). По време на кожната инцизия и костната трепанация, които се характеризират с най- голям

интензитет на болката, стойностите могат да достигнат и до 0.2mcg/kg/min (Zopellari et al. 2012). Прицелните концентрации, които се задават при използване на таргетно контролирана инфузия, както вече беше описано, се определят от фармакокинетичния модел на Minto и са от 0.2 до максимално 4ng/ml. Поради краткото действие и бързото изчерпване на ефекта на ремифентанила неговата употреба може да е свързана с развитие на остра опиоидна толерантност и хипералгезия след спиране на ифузията (Белитова и съавт. 2011). Няма сведения за честотата на това усложнение при извършване на будни краниотомии. В литературата е докладван единичен такъв случай при 16- годишен пациент с лезия в близост до моторна зона, за чиято седация като единствено средство е използвана инфузия на ремифентанил във високи дози (Stricker et al. 2009). Има автори, които спират инфузията на ремифентанил преди интраоперативното събуждане, докато други го продължават в ниски дози- 0.005-0.01mcg/kg/min, без това да влияе върху будността на пациента и качеството на функционалното тестуване. (Sarang et al. 2003, Picht et al. 2006).

Важна характеристика на наркотичните аналгетици са техните проконвулсантни свойства, които се дължат вероятно на комплексни механизми, включващи директна стимулация на δ и μ- рецепторите, увеличаване на глутаматергичната невротрансмисия, както и потискане на инхибиторните GABA-ергични интерневрони. Влиянието на опиоидите върху ЕКоГ ги прави особено подходящи при осъществяване на хирургия на епилепсията, още повече, че те притежават способността да провокират избирателно интериктална активност само в епилептогенните огнища, което от своя страна може да подпомогне локализацията и резекцията на последните, без да се засяга нормална мозъчна тъкан. Според някои автори най- изразен ефект в това отношение има алфентанилът (Manninen et al. 1999, McGuire et al. 2003). Ремифентанилът също е често използван за тази цел. Установено е , че приложението му в болусни дози (1mcg/kg, 2.5mcg/kg до 300mcg според различни проучвания) предизвиква изразена спайкова активност и затова той се препоръчва като диагностично средство в хода на оперативното лечение на рефрактерна епилепсия (Wass et al. 2001, Gronlykke et al. 2008). Значението на този феномен при извършване на будни краниотомии не е толкова категоричен. Herrick и

сътр. например отчитат, че седацията с ремифентанил, прилаган в инфузия със скорост 0,1mcg/kg/min по време на такива интервенции, не повлиява съществено интраоперативния електрокортикографски запис (Herrick et al. 2002).

При мониторираната анестезиологична грижа дихателните пътища се поддържат чрез минимални и неинвазивни техники, чиято основна цел е осигуряване на адекватна спонтанна вентилация. Най-често пациентите получават допълнително кислород 2-4 l/min чрез лицева маска или назален катетър тип очила. Това обаче трябва да се има предвид като фактор, повишаващ опасността от евентуално възникване на пожар поради употребата на електрокоагулация при работата върху главата на болни (Erickson et al. 2012). Някои автори препоръчват поставянето на назофарингеален въздуховод (Sarang et al. 2003, Keifer et al. 2005). Тъй като това е свързано с потенциален риск от назално кървене, такъв се използва по- рядко, но от друга страна, ако е правилно позициониран се понася добре от пациентите и има предимството, че при затваряне на свободната ноздра и устата позволява свързване с респиратор и осъществяване при необходимост на асистирана вентилация. Описано е и приложение на постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP) - както елективно чрез използване на собствен CPAP- апарат при пациент със сънна апнея (Huncke et al. 2008), така и като начин за преодоляване на настъпила в хода на интервенцията респираторна обструкция (Sinha et al. 2007).

“Asleep-awake-asleep” техника

Вторият основен анестезиологичен подход или т.нар. „asleep-awake-asleep”-техника се състои в осъществяване на обща анестезия преди и след интраоперативното събуждане и тестуване. Нейните главни предимства се състоят в по- сигурния контрол върху дихателните пътища и по- дълбокото ниво на седация, което е свързано с по- малко болка и дискомфорт за пациента. Освен това при тази техника е възможно приложение на асистирана белодробна вентилация, а следователно поддържане на оптимални стойности на PaCO2 и регулиране на интракраниалното налягане. От друга страна тя е по- сложна за изпълнение и събуждането в някои случаи изисква повече време.

“Asleep-awake-asleep”- техниката най-често се изпълнява, подобно на MAC, чрез тотална интравенозна анестезия (total intravenous anesthesia- TIVA), състояща се от комбинация между пропофол и опиоиден аналгетик, в редки случаи с добавяне на малки дози бензодиазепин. Същевременно за разлика от MAC естеството на AAA-метода позволява подаването и на инхалационни анестетици- самостоятелно или в съчетание с венозните. Така например редица протоколи включват прилагане на N_2O в концентрация 50-60%. Описано е и използване на ниски дози изофлуран (<0.5%), севофлуран (<1%) и десфлуран (<3%) (Huncke et al. 1998, Baykan et al. 2004, Gadhinklajkar et al. 2008). През 2012 г. е публикуван първият случай на приложение на ксенон в тази област. Като основни предимства на моноанестезията с този агент авторите на съобщението отбелязват възможността за осъществяване на контролирана механична вентилация с постигане на умерена хипокапния, както и гладкото и бързо събуждане (6 минути след спиране на подаването му) и добрите условия за итраоперативно тестуване на говора (Kulikov et al. 2012).

До момента липсват данни за проява на сериозни странични ефекти, причинени от употребата на инхалационни анестетици при будни краниотомии. Въпреки това обаче предпочитано средство не само при извършване на такъв тип интервенции, но и в неврохирургичната практика изобщо, продължава да бъде пропофолът. Неговите основни предимства спрямо инхалационните анестетици са добре известни и са свързани преди всичко с по- благоприятното му влияние върху интракраниалното налягане, по- малката степен на интерференция с електрофизиологичните изследвания, както и с потенциалния му невропротективен ефект, дължащ се най- вероятно на антиоксидантните му свойства. Освен това е установено, че при неговото приложение средното артериално и церебралното перфузионно налягане са по- високи, отколкото ако се използват севофлуран или изофлуран (Hans et al. 2006). През последните години най- популярна при осъществяване на AAA- техниката е комбинацията на пропофол с ремифентанил. Използваните дози са обичайно по- високи, отколкото при MAC. Протоколът на Olsen например включва ремифентанил с първоначална инфузионна скорост 0.7mcg/kg/min и пропофол, приложен в болус, достатъчен, за да доведе до загуба на палпебрален рефлекс, и последваща инфузия 170mcg/kg/min. Тези стойности

осигуряват адекватно ниво на анестезия, позволяващо поставяне на ларингеална маска, след което дозировките на двата медикамента се намаляват с около 40- 50% (Olsen 2008). При Conte и сътр., които ползват аналогичен режим, съответните скорости са 0.05-0.2mcg/kg/min за ремифентанила и 5-10mg/kg/h за пропофола (Conte et al. 2010). Sarang и Dinsmore достигат максимални скорости за ремифентанила 2mcg/kg/min, като го комбинират с таргетно контролирана инфузия на пропофол, а дихателните пътища протектират посредством ларингеална маска, през която се осъществява изкуствена белодробна вентилация (Sarang et al. 2003). Keifer и съавт. прилагат инфузии на пропофол и ремифентанил със скорости съответно 40-150mcg/min и 0.02-0.09mcg/kg/min, а Skucas и съавт. използват само пропофол- 75-250mcg/kg/min. Rajan и сътр. също достигат високи инфузионни скорости на пропофола- 50-250mcg/kg/min, като го съчетават с дексмедетомидин. Последните три екипа определят методиката си като "asleep- awake- asleep" предвид достигнатите дълбоки нива на седация, като едновременно с това обаче те оставят пациентите на спонтанно дишане с минимални инструментации върху дихателните пътища (Keifer et al. 2005, Skucas et al. 2006, Rajan et al. 2013).

Добра алтернатива на мануалните инфузии са таргетно контролираните, още повече, че чрез тях може да се оптимизира времето за събуждане независимо от високите анестетични дози, нужни за изпълнението на AAA- техниката, и по такъв начин да се преодолее един от нейните основни недостатъци. TCI методиката е по-често използвана за пропофол. Според различните публикувани данни обичайните прицелни концентрации на последния в мястото на ефекта се задават в диапазона 1.5-3mcg/ml (Marques et al. 2006, Zopellari et al. 2012). В случай, описан от Sung и съавт., се прилага MAC- техника в началото на интервенцията, а след тестуването поради поява на силна болка и неспокойствие на пациента се преминава към обща анестезия с ендотрахеална интубация. И в двете фази са използвани таргетно контролирани инфузии на пропофол и ремифентанил. При MAC зададените и поддържани концентрации на двата медикамента са били 1mcg/ml и 1ng/ml, а по време на общата анестезия- 4mcg/ml и 4ng/ml. (Sung et al. 2010). Lobo и Beiras анализират 8 пациента с будни краниотомии, при които също са прилагани пропофол и ремифентанил, но в обикновени инфузии, придружени от компютърно базирани

фармакокинетични симулации на основата на моделите съответно на Schnider и Minto. Прогнозираните чрез тази методика прицелни концентрации се определят от отделните етапи на интервенцията и са близки до реално задаваните в други проучвания. Най- високите и най- ниските установени стойности за пропофола са били, както следва: 3.6±1.2mcg/ml при загубата на съзнание в началото на процедурата и 0.9±0.3mcg/ml в края на функционалното тестуване непосредствено преди повторното въвеждане в анестезия, а за ремифентанила: 3.2±0.5ng/ml при поставяне на фиксатора на Mayfield и 1.4±0.2ng/ml при събуждането след приключване на операцията (Lobo et al. 2007).

Макар и използвани по- рядко, своето място в осъществяването на AAA-техниката имат и други опиоидни аналгетици. Gadhinlajkar и сътр. описват приложение на фентанил с начален болус 100 mcg и последваща инфузия от 25 mcg/h в съчетание с пропофол и севофлуран (Gadhinlajkar et al. 2008). Според протокола, използван от Baykan и съавт. при 4-ма болни, подложени на будна краниотомия, уводът в анестезия се осъществява с пропофол 2mg/kg и алфентанил 0.02mg/kg, а поддържането й- чрез постоянни инфузии на същите два анестетика със скорости съответно 5-10mg/kg/h и 20mcg/kg/h (Baykan et al. 2004). Алфентанил използват при част от пациентите си и Huncke и сътр., като дозировката според тяхната схема е 0.1-0.3mcg/kg/min. При останалите те правят фентанил в болусни дози 0.5-0.75mcg/kg (Huncke et al. 1998). Суфентанилът също е възможно средство на избор. Chen и съавт. например го прилагат в половината от докладваните от тях общо 60 случая на будни интервенции по повод тумори във функционално важни мозъчни зони. При другите 30 пациента като алтернатива е използван ремифентанил. Описаната в това проучване методика се състои в таргетно контролирани инфузии на един от двата посочени опиоидни аналгетика в комбинация с пропофол, а проходимостта на дихателните пътища се осигурява чрез ендоназална интубация със съхранение на спонтанното дишане. Зададените прицелни концентрации за отделните медикаменти са, както следва: 3mcg/ml за пропофола, 1ng/ml за ремифентанила и 0.1ng/ml за суфентанила. Авторите подчертават, че при тази анестетична техника е възможно развитие на респираторна депресия до апнея, но като цяло тя осигурява благоприятни условия за работа и е безопасна за пациента (Chen et al. 2006).

Същността на AAA- методиката предполага използването на различни средства за поддържане на дихателните пътища, но е възможно също така да не се извършва инструментация върху последните независимо от дълбоките нива на седация, които се достигат. Вторият подход е описан във вече цитираните две големи серии на Keifer и Skucas, включващи съответно 98 и 332 будни краниотомии, извършени върху спонтано дишащи пациенти (Keifer et al. 2005, Skucas et al. 2006). При тях се осъществява подаване на кислород посредством назален катетър тип очила или лицева маска, а в някои случаи се поставя назофарингеален въздуховод. Skucas и сътр. изрично подчертават, че последният не се счита за средство, протектиращо дихателните пътища, докато Keifer и сътр. отбелязват възможността за свързването му към анестезиологичния апарат и ако е наложително- извършването на вентилация под позитивно налягане. Основните критики към тези минимално инвазивни техники са свързани с повишения риск от поява на респираторна депресия и хиперкапния. Това може да доведе от една страна до необходимост от осигуряване на дихателна проходимост в условията на спешност, а от друга- до повишаване на интракраниалното налягане и затрудняване на хирургичната дейност. С цел превенция на развитието на мозъчен оток се прилагат диуретици (манитол и/или фуроземид), чиято употреба обаче е възможно да причини дехидратация, хипотензия и електролитни нарушения. Друг недостатък на методиката е по- трудното третиране на хипертензивните епизоди, тъй като задълбочаването на анестезията в такива случаи е свързано с опасност от апнея. При повишаване на артериалното налягане Keifer и сътр. препоръчват използването на кратко действащи вазодилататори, но други автори оспорват тяхната целесъобразност предвид ефекта им върху мозъчните съдове и риска от увеличаване на мозъчния кръвоток и съответно на интракраниалното налягане (Lobo et al. 2006).

За да се избегнат посочените възможни неблагоприятни последици от липсата на протекция на дихателните пътища, се прилагат техники с по-голяма степен на инвазивност. Още през 50-те години на миналия век Penfield описва назотрахеална интубация на сляпо, която се извършва след приключване на мозъчното картиране (Penfield 1954). Други двама автори - Hall и Ingvar използват инхалационна анестезия с райски газ и ендотрахеална интубация при пациенти,

оперирани по повод рефрактерна епилепсия. Hall и сътр. прилагат постоянна инфузия на сукцинилхолин с цел генерализирана мускулна релаксация, докато техниката на Ingvar и сътр. включва впръскване на локален анестетик в дихателните пътища на пациентите чрез фин перфориран катетър (Hall et al. 1959, Ingvar et al. 1959). Weiss описва случай на обща анестезия с райски газ, пропофол и суфентанил, като вместо ендотрахеална интубация авторът използва скъсен до 22 см назален въздуховод, поставен в едната ноздра и свързан с респиратор (Weiss et al. 1993). Нов тласък на „asleep-awake-asleep" техниката дават през 1998 г. Huncke и сътр. със своята методика за осъществяване на будна краниотомия с цел картиране на говорна зона. Те публикуват опита си с 10 пациента, при които е осъществена фиброоптична интубация под местна анестезия при запазено съзнание - в началото на интервенцията и след интраоперативното тестуване. За целта те използват модифицирана ендотрахеална тръба с прикрепен към нея катетър, през който в трахеята се впръсква местен анестетик. По време на самото картиране пациентите са будни и екстубирани. Тази техника, макар и сложна за изпълнение, осигурява добър контрол върху дихателните пътища и нивото на CO_2 (Huncke et al. 1998).

В последните години редица автори започват да използват все по- често ларингеална маска вместо ендотрахеална тръба по време на будни краниотомии. Нейното приложение позволява както спонтанно дишане с включване на механична вентилация само при необходимост, така и изцяло механична вентилация с или без миорелаксация (Tongier et al. 2000, Bekker et al. 2001, Fukaya et al. 2001, Sarang et al. 2003, Ard et al. 2005). Освен това тя не причинява дразнене на дихателните пътища, а въвеждането и отстраняването й са свързани с по- малък риск от кашлица или напъване (Анчев и др. 2003). Има школи, които предпочитат поставянето на ларингеалната маска да се извършва преди началото на процедурата в условията на будност (Tongier et al. 2000), но според повечето протоколи се препоръчва това да става след увода в анестезия, тъй като така се осигурява по- добър комфорт за болния. Описани са различни начини за изпълнение на тази манипулация - освен стандартния при пациент по гръб, така и в латерално или полуседнало положение (Pothman et al 1993, Chen et al. 1995, McCaul 2005). Някои автори използват маската през двете „asleep"- фази на неврохирургичната интервенция и я махат през „awake"

фазата, докато други предпочитат приложението й само по време на първата част от операцията до тестуването, а след това продължават с MAC режим без протекция на дихателните пътища (Sarang et al. 2003, Baykan et al. 2004, Whittle et al. 2005, Manchella et al. 2011). Последната техника се означава още като „asleep- awake". Тя е най- детайлно описана от Olsen, чийто екип прилага по време на затварянето на краниотомията само допълнителна локална анестезия или нискоскоростна инфузия на ремифентанил- 0.03mcg/kg/min (Olsen 2008). От друга страна Shinokuma и съавт. публикуват случай на пациент с тумор в близост до говорна зона, който е бил с ларингеална маска през цялата интервенция, включително докато се провежда интраоперативното тестуване, без това да се отрази на качеството на фонацията (Shinokuma et al. 2002). В практиката се използват различни модификации на ларингеалната маска. Най- често прилаган е класическият модел (LMA Classic). Той обаче е и с най- ниска степен на сигурност за дихателните пътища. Освен това повторното му поставяне след завършване на будната фаза може да е затруднено от фиксираната позиция на главата и врата на пациента. При неуспешен опит се налага използването на друго средство- напр. интубационна ларингеална маска (Gadhinglajkar et al. 2008). Описано е приложението също така на модела ProSeal, който осигурява по- добра херметичност и позволява аспирация на стомашно съдържимо при необходимост (Brydges et al. 2012). Murata и сътр. предлагат ларингеална маска тип Supreme, посочвайки че тя съчетава в себе си характеристиките едновременно на ProSeal и на интубационната Fastrach. Основни нейни предимства са удобната й предварително извита форма, наличието на устодържател, блокиращ захапката, както и извод за дренаж на стомаха (Murata et al. 2010).

Съществуват и други възможни способи за поддържане на свободно проходими дихателни пътища при изпълнение на AAA-техниката, но те се прилагат значително по- рядко. При отделни случаи или ограничени серии са описани следните методики: обдишване през назална маска с режими BIPAP (biphasic positive airway pressure) или PVA (proportional-assist ventilation); поставяне на орофарингеален въздуховод с маншета (COPA- cuffed oropharyngeal aiway) при спонтанно дишащи пациенти; поставяне на назотрахеална тръба с връх

непосредствено над rima glottidis, която при необходимост може да бъде въведена в трахеята под фиброоптичен контрол; приложение на режим PSV (pressure support ventilation) през двойка назофарингеални канюли (Yamamoto et al. 2003, Audu et al. 2004, Schulz et al. 2006, Gonzales et al. 2006). Tsuruta и сътр. описват използването на i-gel, подчертавайки лесното му повторно слагане след приключване на тестуването независимо от ротацията на врата (Tsuruta et al. 2010). Наскоро са публикувани и първите данни за приложението на ново средство за осигуряване на проходимост на дихателните пътища по време на изпълнение на AAA- техника при будни краниотомии. Това е т.нар. езофагеално- назо- фарингеален катетър, чийто дистален край се поставя в хранопровода, а проксималният се свързва с респиратора. Херметизацията се извършва чрез раздуване на два балона, което позволява и адекватно обдишване на пациента. Използването на това устройство елиминира необходимостта от отстраняването и последващото му повторно поставяне през отделните етапи на операцията и свързаните с тези манипулации рискове (Cai et al. 2013).

Дексмедетомидин и мястото му при извършване на будни краниотомии

Най- новото направление в областта на анестезията при будни краниотомии е прилагането на споменатия вече дексмедетомидин. Той представлява селективен α2- адренергичен агонист, който се характеризира с дозо-зависим седативен, анксиолитичен и аналгетичен ефект. В сравнение с другия представител на тази група медикаменти- клонидина, дексмедетомидинът има 8 пъти по- голям афинитет към съответните рецептори, както и по- кратък полуживот. Точният механизъм на действие все още не е напълно изяснен, но е известно, че е с мултифакторна генеза и се проявява както на спинално, така и на супраспинално ниво. Свързан е със стимулация на пост- и на пресинаптичните α2- рецептори, като в първия случай това води до хиперполяризация на невроналната мембрана, а във втория- до намалено освобождаване на норепинефрин. Анксиолизата и седацията, които дексмедетомидинът предизвиква, се генерират на субкортикално ниво. Той, за разлика от повечето класически анестетици, няма GABA- миметично действие и не

ангажира кората, а въздейства основно върху пресинаптичните α2-рецептори в locus coeruleus, което от своя страна води до освобождаване на медиатори и невротрансмитери, понижаващи секрецията на хистамин и предивикващи хипнотичен ефект. По този начин се избягва влиянието върху когнитивните функции и се постига състояние, близко до естествения сън, от което пациентът лесно може да бъде изведен с вербална или физическа стимулация. Освен това дексмедетомидинът потиска активността на десцендиращия медуло- спинален тракт, в резултат на което се блокира пропагацията на болкови сигнали. Аналгетичното действие се допълва от стимулацията на постсинаптичните α2-рецептори, разположени в дорзалните рога на гръбначния мозък, при което се инхибира отделянето на ноцицептивни трансмитери (Hall et al. 2000, Bekker et al. 2005, Rozet et al. 2008, Halaszynski et al. 2012). Установено е, че неговото приложение може значително да редуцира нуждите от употреба на опиоиди (Huncke et al. 2008). Хемодинамичните ефекти на дексмедетомидина се изразяват в хипотония и брадикардия, които обаче са по- малко изразени, отколкото при клонидина. В по-високи дози е възможно да се наблюдава и повишение на артериалното налягане. Според повечето проучвания разглежданият медикамент не причинява респираторна депресия дори при достигнати дълбоки нива на седация. Първоначално той води до известно повишаване на $PaCO_2$, но едновременно с това се увеличава и дихателната честота- феномен, известен като „хиперкапнично събуждане”- и по такъв начин стойностите бързо се нормализират. Има обаче и описани случаи на постоперативна апнея, причинена от приложението на дексмедетомидин (Ho et al. 2005, Itagaki et al. 2009). Риск от развитие на това усложнение съществува само, когато последният се комбинира с общи анестетици с GABA-ергично действие или опиоидни аналгетици, и вероятно е свързано с потенциране на техните остатъчни ефекти (Ha et al. 2011).

Дексмедетомидинът се използва както при мониторираната анестезиологична грижа, така и като част от “asleep-awake-asleep” техниката за извършване на будни краниотомии. Първото му приложение за такъв тип интервенция е осъществено през 2001 г. от Bekker и сътр., които го съчетават със севофлуран и райски газ при спонтанно дишащ през ларингеална маска пациент с левостранен темпорален тумор и необходимост от интраоперативно картиране на говора (Bekker et al. 2001).

Въпреки че публикациите, свързани с неговата употреба в тази област непрекъснато нарастват, до момента те обхващат само единични случаи и малки серии от пациенти, и точното му място предстои да бъде изяснявано.

Обичайният начин на приложение на дексмедетомидина е първоначална натоварваща доза от 1-3mcg/kg/h, въведени за 20- 30 минути, и последваща продължителна инфузия със скорост, вариращa според различните автори между 0,01 и 1mcg/kg/min. Той може да бъде използван както като основно, така и като допълнително средство за седация. Предвид липсата му на влияние върху спонтанното дишане е особено подходящ за самостоятелно приложение при болни с повишен риск от обструкция на дихателните пътища. Huncke и сътр. го използват успешно в описания от тях случай на пациентка с обезитет и сънна апнея, като само във фазата на кортикална резекция след тестуването поради наличие на болка е добавен и ремифентанил с ниска инфузионна скорост- 0.025mcg/kg/min (Huncke et al. 2008). Almeida и сътр. също докладват за употребата на дексмедетомидин като основен седативен агент при извършването на будни краниотомии. Те осъществяват мониторирана анестезиологична грижа при трима пациенти с кавернозни ангиоми, прилагайки разглеждания медикамент в дозировки, съобразени с фазата на операцията и нуждите на конкретния болен, а в случай на необходимост от допълнителна седация добавят болуси на пропофол, фентанил или мидазолам. Тази техника осигурява благоприятни условия за работа и комфорт за пациента без развитие на усложнения дори и при значително времетраене на интервенцията (в един от докладваните случаи оперативната продължителност е била 9 часа) (Almeida et al. 2005). Amorim и сътр. публикуват серия от 12 интервенции, в половината от които се използва дексмедетомидин в описания от Almeida и сътр. режим, а при останалите седацията се базира на съчетание от пропофол, фентанил и мидазолам. Авторите отчитат добри резултати и при двете медикаментозни схеми, отбелязвайки като единствена разлика между тях наличието на бързопреходни фокални пристъпи при двама от пациентите в дексмедетомидиновата група (Amorim et al. 2008). Souter и сътр. описват еволюирането на методиката, която използват при своите болни, от “asleep-awake-asleep” техника с поставяне на ларингеална маска към мониторирана анестезиологична грижа без манипулации върху дихателните пътища, като във

всички докладвани от тях случаи те прилагат дексмедетомин. Ролята на последния нараства едновременно с модифицирането на анестезиологичния подход, без това да влияе негативно върху качеството на интраоперативното тестуване, нивото на удовлетвореност на пациентите и тяхната безопасност. При AAA- техниката той се включва в ниски дози (0.1- 0.3mcg/kg/min) само във фазата на будност, докато в двата „asleep" етапа се използва пропофол с инфузионна скорост 100-200mcg/kg//min и болуси фентанил. Обратно, при мониторираната анестезиологична грижа дексмедетомидинът е единствено средство за седация. Прилага се в постоянна инфузия (0.15-0.7mcg/kg/min), която се предшества, макар и не задължително, от натоварваща доза и се допълва при нужда от малки количества (25-50mcg) фентанил (Souter et al. 2007).

Независимо от възможността за самостоятелна употреба и докладваните положителни резултати, на този етап дексмедетомидинът се използва по- често като част от многокомпонентни анестетични режими. На и сътр. отбелязват, че прилагането му като единствен агент не може да доведе до ниво на седация, по-ниско от 3т. по OAA/S- скалата, и затова те препоръчват включването и на други анестетици. Съществуват разнообразни комбинации, без някоя от тях да се отличава с категорични предимства пред останалите. Повечето автори съчетават дексмедетомидина с пропофол и/или ремифентанил, приложени в мануално или таргетно контролирани инфузии (Ha et al. 2011, Chung et al. 2012, Kallapur et al. 2012, Hassan et al. 2013). Други го включват като допълнение към инхалационни анестетици (Bekker et al 2001, Mack et al. 2004, Ard et al. 2005). Moore и сътр. описват случай, при който след неуспешен опит за преодоляване на появилия се по време на будната фаза дискомфорт на болния посредством увеличаване инфузията на ремифентанил, е бил използван дексмедетомидин и по такъв начин е била предотвратена нуждата от преминаване към обща анестезия (Moore et al. 2006).

По отношение на влиянието на разглеждания медикамент върху когнитивните функции и съответно възможността за прецизно интраоперативно картиране мненията в литературата са все още противоречиви. В проучване, обхващащо серия от 5 болни, на които предстои събуждане по време на емболизация на артерио-венозни малформации, Bustillo и сътр. стигат до извода, че той може

значително да затрудни невропсихологичното тестуване (Bustillo et al. 2002) . Възможно е обаче свръхседацията, която тези автори наблюдават у всички свои пациенти, да се дължи на синергичния ефект, оказван от прилаганите от тях в началото на всяка процедура фентанил и мидазолам (съответно в дози 160±82.2mcg и 2.8±1.9mg). Според повечето школи, използващи дексмедетомидин, неговото приложение осигурява добри условия за изследване на когнитивните функции и картиране на мозъчната кора, както и за мониториране на епилептогенни огнища, дори и при продължаване на инфузията по време на будната фаза. Невропсихологично тестуване е осъществимо и при по-висока инфузионна скорост (0.4-0.5mcg/kg/h), но качеството му значително се подобрява при нейното намаляване до 0.1-0.2mcg/kg/h. Про- и антиконвулсантните свойства на дексмедетомидина са все още недостатъчно проучени и данните са спорни, но е установено, че в дози от порядъка на 0.2-0.5mcg/kg/h медикаментът не повлиява интраоперативната ЕКоГ (Mack et al. 2004, Ard et al. 2005, Souter et al. 2007).

В таблици 5 и 6 са представени обобщени данни за дозировките на анестетиците, използвани при MAC и AAA режимите, а таблица 7 представя разнообразните пособия, които могат да се използват за поддържане на свободно проходими дихателни пътища.

	Болусна доза	*Поддържаща доза*	*TCI*
Пропофол	0,5- 1 mg/kg	0,3- 5 mg/kg/h 15- 100 mcg/kg/min *или* 75- 250 mcg/kg/min, когато се използва самостоятелно	0,4-2,5 mcg/ml
Ремифентанил		0,005-0,2mcg/kg/min	0,2- 4 ng/ml
Фентанил	0,5-1 mcg/kg	25-50 mcg интермитентни дози *или* 0,5- 2 mcg/kg/h, когато е в инфузия	
Суфентанил		0.15- 0.45mcg/h	
Дексмедетомидин	1-3 mg/kg/h за 20- 30 минути	0,01- 1 mcg/kg/min	

Табл. 5 Обобщени данни за дозировките на медикаментите при MAC режими със спонтанно дишане и без протекция на дихателните пътища

	Болусна доза	*Поддържаща доза*	*TCI*
Пропофол	2-3 mg/kg	5- 10 mg/kg/h 50- 250 mcg/kg/min	1,5- 4 mcg/ml
Ремифентанил		0,05- 2 mcg/kg/min	1- 4 ng/ml
Фентанил	100 mcg	0.5-0.75mcg/kg интермитентно 25 mcg/h	
Алфентанил	0.02mg/kg	20mcg/kg/h 0.1-0.3mcg/kg/min	
Суфентанил			0,1 ng/ml
Инхалационни анестетици: N2O севофлуран изофлуран десфлуран		*Обемен процент в газовата смес* 50% 0,5- 1% до 0,5% до 3%	
Дексмедетомидин	1-3 mg/kg/h за 20- 30 минути	0,01- 1 mcg/kg/min	

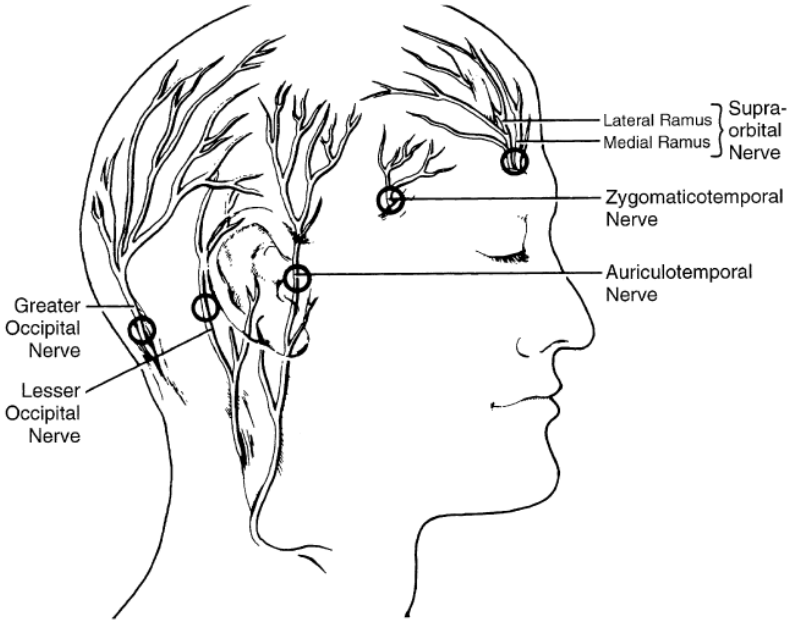
Табл. 6 Обобщени данни за дозировките на медикаментите при ААА режими с протекция на дихателните пътища и спонтанна или контролирана вентилация

Вид техника	МАС	ААА
Пособия за подаване на O2 и поддържане проходимостта на дихателните пътища	-Лицева маска -Назален катетър тип очила -Назофарингеален въздуховод -CPAP	-Ларингеална маска *Classic* *ProSeal* *Supreme* -Ендотрахеална тръба -Назална маска -Орофарингеален въздуховод с маншета -Назофарингеални канюли -Езофагеално-назо-фарингеален катетър -Супраглотичен въздуховод тип i-gel

Табл. 7 Пособия за подаване на кислород и поддържане проходимостта на дихателните пътища при МАС и ААА режими

Локална анестезия

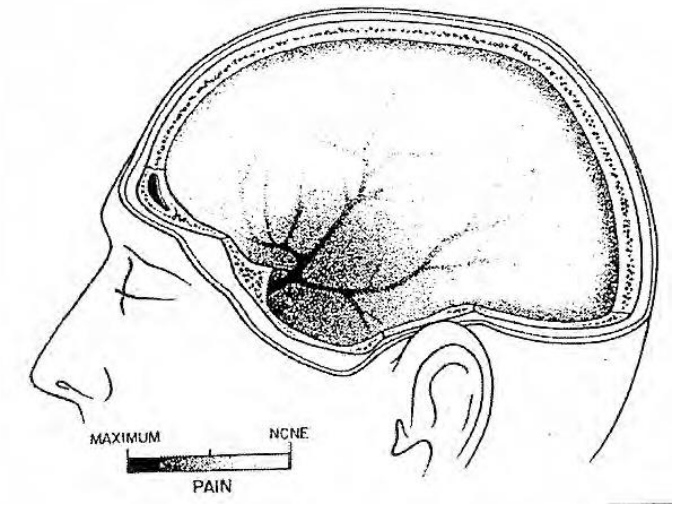
Задължителен елемент от всички протоколи за осъществяване на будна краниотомия, независимо от вида на използваната анестетичната техника, е локалното обезболяване. Желателно е блокът на скалпа да бъде извършен поне 20 минути и не повече от 2 часа преди кожния разрез (Koenig et al. 2006). За осъществяване на адекватна локална анестезия е необходимо да бъдат инфилтрирани следните нерви: n. auriculotemporalis; n. zygomaticotemporalis; n. supraorbitalis; n. supratrochlearis; n. occipitalis major и n. occipitalis minor (фигура 1). Освен това трябва да се извърши допълнителна инфилтрация по хода на инцизията, както и в точките на поставяне на фиксатора на Mayfileld (ако такъв бъде използван).



Фиг. 1 Инервация на скалпа

Обикновено блокадата се прави от страната на хирургичната интервенция, но Costello и съавт. препоръчват двустранно блокиране на гореизброените нерви. Те считат, че по този начин се осигурява по- добро обезболяване, включително на темпоралния мускул и фасция, а така също се намалява обема на приложения анестетик и съответно на риска от токсичност в сравнение с извършването на подкожно инфилтриране само около мястото на инцизия (Costello et al. 2004). При нужда местната анестезия може да бъде допълнена от повърхностен блок на plexus

cervicalis, а в литературата има описан единичен случай на приложение на регионална техника под формата на комбинация от интерскаленов блок, блок на n. musculocutaneus, n. ulnaris и n. femoralis поради неконтролирани потрепвания на десни крайници, затрудняващи нормалното протичане на интервенцията (Gebhard et al. 2000). Местното обезболяване би могло да се разшири още чрез инфилтриране на твърдата мозъчна обвивка непосредствено преди инцизията й (Craen et al. 1997, Grossman et al. 2007). Нейната инервация от менингеални клонове на V-ти черепно-мозъчен нерв и съответно болката, която се предизвиква при манипулации върху нея, са подчертани още в трудовете на Horsley от края на 19 в. Дуралната сетивност обаче не е еднаква във всички участъци, като в базалните тя е значително по- изявена (фигура 2). Обратно, по конвекситета чувствителността е по- ниска освен в близост до големите менингеални артерии. Предвид тези особености някои автори предлагат извършване на малка темпорална краниектомия и инжектиране през нея на анестетичен разтвор между двата листа на мозъчната обвивка (Sahjpaul et al. 2000), докато според други такова допълнително обезболяване не е необходимо.



Фиг. 2 Схематично представяне на болковата чувствителност на твърдата мозъчна обвивка (по Sahjpaul et al. 2000) Can J Neurol Sci. 2000 May;27 Suppl 1:S55-63

Най-често прилаганият при будни краниотомии локален анестетик е бупивакаин в концентрации 0.25, 0.33%, 0.5%. Употребяват се също така ропивакаин 0.75% и левобупивакаин 0.5%, които се характеризират с по-безопасен профил на действие (Scott et al. 1989, Bardsley et al. 1998). Може да се използва и

лидокаин 1 или 2%, но трябва да се има предвид, че при него анестезията е с по-кратка продължителност, а е желателно тя да трае около 8 часа, за да покрие цялата интервенция. Затова някои автори инжектират смес между бупивакаин (0.125- 0.5%) и лидокаин (0.5-1%) в съотношение 1:1 с цел бързо настъпваща и едновременно с това дълго действаща местна анестезия (Blanshard et al. 2001, Grossman et al. 2007, Amorim et al. 2008, Gadhinglajkar et al. 2008, Prabhakaran et al. 2008).

Локалните анестетици, които се използват при будни краниотомии, се инжектират в големи обеми – 30-40 до 70ml, а това от своя страна е предпоставка за проява на евентуални токсични ефекти. Добавянето на адреналин 5mcg/ml (1:200000) причинява вазоконстрикция и предотвратява бързото абсорбиране на анестетика от мястото на инфилтрация, като по този начин се намалява потенциалната му токсичност, удължава се действието му, а така също се редуцира локалното кървене. Особено внимание за евентуална поява на токсични реакции трябва да се обръща през първите 15 минути след извършване на блокадата, тъй като в този времеви интервал се достига максималната концентрация на местния анестетик в плазмата. В тази връзка има проучвания върху употребата на левопупивакаин и ропивакаин при будни краниотомии. Според изследвания на Costello и сътр. и двата анестетика се абсорбират бързо независимо от добавянето към тях на адреналин и пиковите им плазмени нива се отчитат съответно на 12-та (5-та до 15-та минута) и на 15-та минута след инфилтрацията. Дозировките, които авторите прилагат, са били: за левопупивакаина- 0.5% разтвор със средно общо количество за болен 2.5mg/kg, а за ропивакаина- 0.75% разтвор и средно 3.6mg/kg за болен. При нито един от пациентите не са наблюдавани неблагоприятни реакции от страна на централната нервна или сърдечно- съдовата системи (Costello et al. 2004, 2005). Audu и съавт. измерват максимални плазмени концентрации за ропивакаина в рамките на 13 минути от извършване на блокадата, като в 3 от разглежданите от тях общо 8 случая са достигнати потенциално токсични нива, без това да има съответна клинична изява (Audu et al. 2005).

Премедикация

Основната цел на премедикацията при будните краниотомии е постигане на анксиолиза без свръхседация. Освен това тя трябва да осигурява превенция на различни неблагоприятни явления, свързани с интервенцията, като: гадене и повръщане, рефлукс, гърчове, болка, хемодинамична нестабилност. Единен консенсус по отношение на премедикацията при този тип процедури не съществува. Някои автори избягват изобщо да прилагат такава (Sarang et al 2003, Manninen et al. 2006, Ali et al. 2009). Други използват бензодиазепини, но тяхната употреба все още остава спорна поради потенциалните им странични ефекти, които са особено неблагоприятни при разглежданите интервенции - респираторна депресия, парадоксална възбуда и делир, негативно повлияване на когнитивните функции, потискане на епилептогенната активност и съответно интерференция с електрокортикографския запис. От тази група в практиката най- често приложение намира мидазоламът поради своето бързо начало на действие и краткотраен ефект. Освен това има данни, че той може да предотврати появата на гадене (Bauer et al. 2004). Възможно е неговото комбиниране с опиоид, като в такъв случай е важно да се отчита повишаването на риска от респираторна депресия. Danks и сътр. например прилагат като рутинна премедикация 1-2mg мидазолам 30-45 минути преди въвеждане на пациента в операционната зала, а при по- високи нива на тревожност добавят 50-100mcg фентанил (Danks et al. 1998). Има автори, които предпочитат алпразолам. Hans и сътр. го използват в доза 1mg перорално, съчетавайки го с 0.5mg атропин и 10mg бизопролол (Hans et al. 2000). Добра алтернатива на бензодиазепиновите препарати е клонидинът - агонист на α2- адренергичните рецептори със седативен ефект, който осигурява контрол на кръвното налягане и влияе в по-малка степен на когнитивните функции. Дозировката му обикновено е между 2 и 4mcg/kg, приложен орално 60-90 минути преди увода в анестезия (Costello et al. 2004, Grossman et al. 2007)

Използването на антихолинергични средства като част от премедикацията при разглеждания тип интервенции е дискутабилно, тъй като сухотата в устата, която те причиняват, може да доведе до изразен дискомфорт на пациента. Поради това те са особено неподходящи при осъществяване на мониторирана анестезиологична

грижа, докато според някои автори са приемливи при AAA- техниката, а при наличие на изразени оплаквания по време на "awake"- фазата е допустимо навлажняването на устните на болния с вода (Piccioni et al. 2008). От изключително важно значение за успешното извършване на будни краниотомии е профилактиката на гаденето и повръщането, тъй като те са свързани с риск от аспирация на стомашно съдържимо, повишаване на интракраниалното налягане, както и поява на неспокойствие и движения от страна на пациента. За предотвратяване на тези усложнения се прилагат в различни комбинации метоклопрамид (10mg), ондансетрон (4-8mg), ниски дози дроперидол (0.625-2.5mg) и дексаметазон (4-16mg), а така също ранитидин и натриев цитрат като гастропротектори. Когато е планирано използване на дексмедетомидин, е показано в премедикацията да се включи гликопиролат с цел предотвратяване на евентуална брадикардия и хипотония (Erickson et al. 2007). Според някои школи е удачно предоперативното приложение на аналгетици и нестероидни противовъзалителни средства (напр. ацетаминофен, диклофенак) (Keifer et al. 2005, Whittle et al. 2005).

Интраоперативен мониторинг

При извършване на будни краниотомии се осъществява рутинно мониториране на виталните функции - ЕКГ, артериално налягане, пулсова оксиметрия, дихателна честота, капнография, телесна температура. Обикновено се поставя и уретрален катетър за отчитане на диурезата, като някои автори се въздържат от тази манипулация- особено при интервенции, траещи по-малко от 4 часа (Blanshard et al. 2001, Manninen et al. 2006). Инвазивно мониториране на кръвното налягане се практикува в редица центрове, но не е задължителен елемент от стандартите за осигуряване на анестезия при разглежданите интервенции. Нивото на CO_2 в края на издишването (end-tidal CO_2) е важен показател, чието проследяване дава възможност както за оценка на дихателните функции, така и за повлияване на интракраниалното налягане. В случаите, когато измерването на CO_2 е затруднено и данните са недостоверни, се предпочита поставяне на артериална канюла и директно измерване на $PaCO_2$. Макар и рядко, е възможно позициониране на пациента в

седящо или полуседящо положение и тогава се използва прекордиален доплеров трансдюсер за своевременна диагностика на въздушна емболия (Erickson et al. 2012).

Дълбочината на анестезията се мониторира най- често с помощта на биспектрален индекс (BIS). Използва се също и ентропия с нейните два компонента- State entropy/SE и Response Entropy/RE. За клинична оценка на нивото на седация обичайно се прилагат споменатите вече скала на Ramsay и OAA/S- скалата. Последната се препоръчва от Ghisi като особено удобна при мониторирана анестезиологична грижа (Ghisi et al. 2005). Според повечето проучвания съществува добра корелация между клиничните и ЕЕГ- базираните скали. Chisholm и сътр. обаче установяват, че това важи само за крайните стойности на преработения ЕЕГ-сигнал. За различни хирургични интервенции под мониторирана анестезиологична грижа те отчитат нивото на седация чрез BIS и Patient State Analyzer 4000 и стигат до извода, че при стойности в средния диапазон (между 61 и 80), съответната клинична оценка варира в твърде широки граници и корелацията е значително по- ниска (Chisholm et al. 2006). Подобни резултати в областта на будните краниотомии получават На и съавт., които осъществяват „asleep- awake- asleep" техника при 4 пациента, прилагайки пропофол, ремифентанил и дексмедетомидин в различни режими. Във всички описани случаи те наблюдават известно разминаване между оценката по OAA/S и данните от BIS, като последните са по- ниски от очакваните (На et al. 2011). Обратно, Hans и сътр., които използват MAC- техника с таргетно контролирани инфузии на пропофол и ремифентанил, установяват, че нивото на седация корелира много добре със стойностите на биспектралния индекс, при това в по- голяма степен, отколкото с изчислените концентраци на анестетиците в мястото на ефекта (Hans et al. 2000). Lobo и Beiras отбелязват значението на BIS за бързото събуждане на пациентите. Според техните резултати мониторирането на този показател в съчетание с фармакокинетичното моделиране на инфузиите на пропофол и ремифентанил подпомагат управлението на анестезията и осигуряват възстановяване на съзнание в рамките на средно около 3 минути (218.13±91.41 s) от момента, в който неврохирургът заявява готовност за функционално тестуване. Освен това те установяват много добра корелация между стойностите на BIS, нивото на седация и получените концентрации на анестетиците в мозъка (Lobo et al. 2007).

През 2007 г. за пръв път се появява съобщение за използване на спектрална ентропия като метод за проследяване на дълбочината на анестезия при будни краниотомии. В него се отбелязва, че нейните стойности съответстват във висока степен на реактивността на пациента и тя представлява добра алтернатива на биспектралния индекс, още повече, че се влияе по- малко от приложението на електрокоагулация (Rath et al. 2007).

Правени са изследвания върху тъканната оксигенация на мозъка (PtiO2) и ролята на нейното мониториране по време на извършване на будни краниотомии. Tijero и съавт. описват случай на пациент с левостранен темпоропариетален тумор, при който е наблюдавано постепенно намаляване на този показател от 28 mm Hg изходна стойност до 3 mm Hg непосредствено преди края на резекцията. Това снижение корелира с наблюдавания в постоперативния период преходен неврологичен дефицит (Tijero et al. 2002). Промените в PtiO2 могат да се използват за ранно откриване на локално увреждане и съответна на това преценка на интраоперативното поведение, но реалната полза от прилагането на такъв мониторинг при разглеждания тип интервенции все още не е достатъчно изяснена и затова не намира широко приложение при тяхното осъществяване.

Интраоперативен електрофизиологичен мониторинг

Интраоперативният електрофизиологичен мониторинг (ИОЕМ) представлява част от цялостния процес на т. нар. мозъчно картиране, което започва още в предоперативния период с извършването на разнообразни невроизобразяващи и невропсихологични изследвания. Основните компоненти на ИОЕМ включват: кортикална (на съответните корови представителства) и субкортикална (на подкорови пътища) директна електрична стимулация (ДЕС), моторни евокирани потенциали (МЕП), многоканална електромиография (ЕМГ), записи на електроенцефалографска (ЕЕГ) и електрокортикографска (ЕКоГ) активност. Bertani и сътр. описват комбинираното приложение на така изброените техники при 408 пациента с нискостепени глиални тумори, разположени в близост до функционално важни корови зони или пътища (Bertani et al. 2009). Авторите подчертават, че използваният от тях протокол има значение за разширяване на хирургичните

индикации и постигане на максимално възможна степен на резекция при едновременно запазване на функционалния интегритет на болните и подобряване качеството им на живот. Методиката, която екипът прилага, се състои от два типа процедури: картиране в тесен смисъл (т.е. локализация на области, отговорни за мотриката, речта, зрително- пространствената ориентация и когницията) и продължително мониториране на двигателните функции и електрическата активност на мозъка в хода на резекцията.

Същността на отделните техники е обобщена в таблица 8.

Техника	**Същност**	**Начин на приложение**	**Цели**
ЕЕГ	мониториране на базална мозъчна активност	билатерални отвеждания-	- мониториране на области извън покритието на ЕКоГ и в контралатералната хемисфера; - - регистриране на гърчова активост в началото и края на операцията; - мониториране дълбочина на анестезия
ЕКоГ	директно мониториране на корова активност	субдурални лентови и мрежови електроди, поставени в областта на краниотомията	- регистриране на постстимулационни разряди - регистриране на клинични и субклинични пристъпи, свързани със стимулацията - откриване на епилептогенни огнища
ЕМГ	мониториране/ картиране на моторна активност	субдермални иглени или повърхностни електроди	- регистриране на субклинични отговори на МЕП и ДЕС - позволява приложението на по- нисък интензитет на тока
МЕП	продължително мониториране на моторна активност в реално време	кортикални стрип- електроди	- идентификация на sulcus centralis - позволява продължително мониториране на моторните пътища, включително и когато не се извършва ДЕС - детекция на заплашваща исхемия
ДЕС	картиране на кортикални и субкортикални функции	кортикален стимулатор	- директна идентификация на кортикални и субкортикални функционални зони

Табл. 8 Методи за неврофизиологичо мониториране (по Bertani et al. 2009)

От анестезиологична гледна точка е необходимо познаването на някои базови технически параметри и възможните усложнения, свързани с провеждането на електрофизиологичното тестуване. За целите на интраоперативното мозъчно

картиране се използва ток с постоянна големина, тъй като той за разлика от този с постоянно напрежение не зависи от импеданса на мозъчната тъкан. Обичайно се прилагат нискочестотни импулси- най- често 50 или 60 Hz. Тази техника е известна още като техника на Penfield. Единичният импулс е правоъгълен и може да бъде монофазен (аноден) или бифазен (анодно/ катоден). Продължителността на анодната фаза е 0.2- 0.5 ms. За осигуряване на безопасността на пациента се препоръчва максималният интензитет на прилагания ток да не надвишава 20 mA (Szelenyi et al. 2010). Когато картирането на моторни функции се извършва под обща анестезия, обичайните стойности са 5- 15 mA (Bello et al. 2008, Bertani et al 2009), макар че са описани случаи на достигнати 40 mA (Szelenyi et al. 2007). В условия на будност интензитетът на тока е по- нисък: обикновено 2- 8 mA са достатъчни за получаване на двигателни отговори, а при речево картиране параметрите са сходни- 2- 9 mA (Bello et al. 2008).

Електричната стимулация може да бъде монополярна, като референтният електрод е поставен на челото, или биполярна- с два електрода, разположени на разстояние 6- 10 mm един от друг. Не съществува категорично становище за преимуществата на единия метод пред другия. В подробен обзор върху неврофизиологичните основи, които ги обуславят, Kombos и Suess правят извода, че и двете техники са подходящи за извършване на картиране на моторни функции. За разлика обаче от биполярната стимулация, която е възможно да провокира клинично изявени движения у пациента и така да затрудни хирургичната дейност, при монополярната такова явление не се наблюдава и затова тя е по- удобна за осъществяване на продължително мониториране на двигателните отговори чрез отчитане промените в МЕП. Освен това прилагането на монополярна техника е свързано с по- малък риск от предизвикване на интраоперативни гърчове. От друга страна биполярната стимулация с много малки изключения все още е предпочитаният метод на избор за картиране на говор (Kombos et al. 2009).

През последните 20 години в практиката все повече навлиза т.нар. “train-of-five” техника. Тя представлява монополярна стимулация, при която се подават серии от малък брой (2-7) високочестотни импулси (256-512Hz)- всеки с продължителност 0.3-0.5msec и междуимпулсен период 3-4msec. Първоначално е въведена като метод

за регистриране на МЕП и продължително мониториране на моторни фукнции под обща анестезия (Taniguchi et al. 1993), но впоследствие индикациите й се разширяват и вече се прилага също за извършване на картиране, включително има опити с тестуване на говор при будни пациенти. (Axelson et al. 2009). Основното предимство на "train-of-five" стимулацията пред класическата 50 или 60-Hz техника на Penfield е по- малкият риск за развитие на гърчове. По обобщени литературни данни честотите на това усложнение за двете методики са съответно 1.2 и 9.5%, което представлява статистически значима разлика. Липсва обаче достатъчно категорична информация, позволяваща определянето на прогностични фактори за появата на свързани със стимулацията пристъпи- като напр. серумното ниво на антиепилептичните медикаменти, параметрите на тока, анестетичния режим и др. (Szelenyi et al. 2007)

Интраоперативното тестуване по време на будни краниотомии обикновено започва с картиране на моторни функции. Изходният ток е с нисък интензитет- около 2mA и постепенно се увеличава с по 0.5-1mA до получаване на видимо движение или регистриране на ЕМГ- отговор. По този начин се определят работните параметри, които след това се използват за картиране на говор. Продължителността на един стимул е 1-2s при тестуване на моторика и 3-4s- за реч. Комуникацията с пациента по време на изследването е от особено важно значение поради възможния дискомфорт, който той може да изпита във връзка с предизвиканите нарушения в говора, появата на неволеви движения или инхибирането на волево извършваните. Трябва да се има предвид обаче, че чувството на неконтролируем страх освен чисто емоционална реакция би могло да бъде още и проява на неконвулсивни фокални темпорални пристъпи, също провокирани от електричната стимулация (Szelenyi et al. 2010). Диференцирането може да се осъществи чрез ЕКоГ. Ролята на последната се изразява в регистриране на евентуални постстимулационни разряди (after discharges), а по този начин и подпомагане на правилната интерпретация на получените при тестуването отговори.

Интраоперативни компликации

Будните краниотомии са свързани с риск от различни усложнения, за които анестезиологът трябва да е подготвен и по възможност да ги профилактира, а при

възникване - да ги третира адекватно. Основна предпоставка за намаляване честотата на компликациите е правилният подбор на пациентите.

В сравнение с краниотомиите под обща анестезия респираторните усложнения при будните интервенции са по-чести, особено при MAC-техниката поради съчетанието на седация с непротектирани дихателни пътища. Така например в серията на Manninen и съавт., обхващаща 50 души, се съобщава за нарушения на дишането в 18% от случаите. Те са се изразявали в спадане на дихателната честота (<8/min), лекостепена обструкция и преходна десатурация (<90%) и са били лесно преодоляни само посредством намаляване на инфузионната скорост на използваните анестетици, повдигане на долната челюст или поставяне на назален въздуховод, а при един от пациентите- краткотрайно обдишване с лицева маска (Manninen et al. 2006). Преодоляването на респираторни усложнения, свързани с предозиране на опиоидните аналгетици, се осъществява посредством приложение на опиатни антагонисти (Danks et al. 2000). Според повечето автори спешно предприемане на инвазивни манипулации за осигуряване проходимост на дихателните пъти ща се налага рядко. Като основен рисков фактор за възникването на такава необходимост Skucas и сътр. посочват наличието на обезитет. В анализираната от тях група от 332 пациенти общата честота на респираторни компликации е била 1.8%, а за овладяването им е било нужно поставяне на ларингеална маска, назален въздуховод или извършване на фибробронхоскопска ендотрахеална интубация и свързване с апарат за обдишване (Skucas et al. 2006). Picht и сътр. подчертават значението на страничното позициониране на болния за намаляване риска от компрометиране на дихателните пътища (Picht et al. 2006). Когато анестезиологичната техника включва елективно поставяне на ларингеална маска, основният риск е свързан с възможността за нейното разместване. Olsen описва такова усложнение при две от общо 25 проведени будни краниотомии (8%), като и в двата случая маската е махната и е поставена интубационна тръба. При това отказ от събуждане е имало само при единия пациент, на когото е извършено единствено моторно картиране под обща анестезия, докато другият е бил екстубиран интраоперативно и тестуването е осъществено успешно в предварително планирания обем (Olsen 2008).

Хемодинамичните нарушения са също по-характерни за будните, отколкото за класическите краниотомии. Те обикновено се третират лесно и не представляват опасност за пациентите. Най- често се наблюдават хипертонични и хипотонични реакции в резултат на неадекватни нива на седация и аналгезия (Wilson et al. 2004). Възможно е обаче, макар и рядко, възникването на тежки ритъмни и проводни нарушения. В литературата е описан случай на развитие на внезапна тежка брадикардия (30/мин), придружена от спадане на артериалното налягане и последвана от краткотрайна асистолия по време на будна интервенция под мониторирана анестезиологична грижа. Тази клинична картина е възникнала в края на операцията, най- вероятно като проява на тригемино- кардиален рефлекс, и е овладяна посредством прекратяване на тракцията върху кожата и спиране на анестетиците (Chowdhury et al. 2012). За такова усложнение докладват също Prabhu и съавт., които подчертават опасността от появата му особено при будни неинтубирани пациенти и препоръчват като превантивна мярка прилагането на локална анестезия върху твърдата мозъчна обвивка (Prabhu et al. 2008). От друга страна обаче именно иригацията на оперативното поле, както и дуралната инфилтрация с 2% разтвор на лидокаин, са посочени като причина за настъпване на пълен атрио- вентрикуларен блок по време на будна краниотомия, описано в публикация на Bilotta и съавт. Възстановяването на нормофреквентна сърдечна дейност в този случай е било постигнато чрез бързо вливане на 20% емулсия на интралипид (Bilotta et al. 2012).

Хеморагични компликации се наблюдават със сходна честота при будни и класически краниотомии- 0.6 и 0.8% съответно според проучването на Scukas и сътр (2006).

Некооперативността по време на картиране е специфично усложнение, характерно за будните интервенции и е от определящо значение за тяхната успеваемост. Затрудненият контакт с пациента може да се дължи на сомнолентност, неспокойствие, наличие на постиктална объркаост или да е проява на новопоявил се неврологичен дефицит. В публикувано наскоро обширно проучване, Nossek и сътр. съобщават за проблеми с комуникацията, довели до отказ от функционално тестуване, при 4.2% от разглежданите 424 будни краниотомии, като установените

предразполагащи за това фактори са наличието на предоперативна смесена дисфазия и лечението с фенитоин (Nossek et al. 2013). В зависимост от породилите я причини липсата на достатъчна кооперативност може да бъде и само преходна. Така например Danks и съавт. докладват за сомнолентност, лесно преодоляна посредством спиране на прилаганите анестетици и изчакване, при 4 от общо 157 пациента. От друга страна в 7% от техните случаи е наблюдавана ажитираност, чието повлияване е осъществено чрез разговор с пациента и според нуждите- увеличаване или намаляване на седацията (Danks et al. 2000). Болката е относително често оплакване по време на будни краниотомии, но в повечето случаи тя е с лек или умерен интензитет и третирането й не поставя съществени проблеми пред анестезиолога. Основни източници на болка и дискомфорт са краниалният фиксатор на Mayfield, твърдата и неудобна операционна маса, принудителната позиция на тялото върху нея, недостатъчната инфилтарцяи на оперативната рана с местен анестетик, наличието на пълен пикочен мехур и позивите за уриниране (Whittle et al. 2005). За купиране на тези оплаквания се използват различни неопиоидни и опиоидни аналгетици, както и допълнителна локална инфилтрация, ако се прецени, че такава е необходима.

Честотата на интраоперативните гърчове при будни краниотомии варира в широки граници - между 0 и 32% (Piccioni et al. 2008). Както вече беше отбелязано, тя зависи преди всичко от използваната техника на електрическа стимулация. Nossek и съавт. посочват гърчовете като причина за неуспех на будната интервенция в 2.1% от описаните от тях 424 случая, а основните фактори с неблагоприятно прогностично значение, които те установяват, са наличието на предоперативна епилептична симптоматика и приемът на повече от един антиконвулсант (Nossek et al. 2013). В друго свое проучване същите автори допълват към тях също по- младата възраст и ангажирането на фронталния дял (Nossek et al. 2013). От друга страна според Szelenyi и сътр. пациентите с данни за епилепсия в анамнезата не са с по-голям риск от получаване на пристъп по време на операцията в сравнение с такива без епилепсия (Szelenyi et al. 2007). Гърчовете могат да възникват спонтанно, но в повечето случаи те са свързани със стимулацията и бързо се овладяват чрез прекратяване на последната и иригация на оперативното поле със студен разтвор на Ringer-lactate или

физиологичен серум (Sartorius et al. 1998). При необходимост се прилагат малки дози бензодиазепини, пропофол или барбитурати, а много рядко се налага интубация. Serletis и Bernstein съобщават за общо 4.9% честота на интраоперативни пристъпи , като само в 0.3% (двама от 610 пациенти) е настъпила генерализация с необходимост от интубиране и преминаване към обща анестезия (Serletis et al. 2007).

Развитието на мозъчен оток се наблюдава сравнително рядко при разглежданите процедури. В някои серии такова усложнение изобщо липсва, в други е докладвано с честота, вариращa между 0.6 и 20% (Danks et al. 2000, Skucas et al. 2006, Manninen et al. 2006, Sinha et al. 2007, Ali et al. 2009), без да може да се определи конкретна зависимост от анестетичната техника. В повечето случаи отокът на мозъка се обуславя от настъпването на хиповентилация при седирани спонтанно дишащи пациенти или в резултат на неспокойствие по време на събуждане, но няма данни, че той е по- характерен за будните краниотомии, отколкото за интервенциите под обща анестезия (Skucas et al. 2007, Ali et al. 2009). Третирането му се осъществява с общоприетите антиедемни мероприятия, включително, ако е необходимо, пациентът бива приканен да хипервентилира. По изключение при неповлияване от другите мерки се налага задълбочаване на анестезията и по преценка- извършване на интубация.

Гаденето и повръщането са компликации, чиято интраоперативна честота при съвременните анестетични режими е много ниска: според повечето автори по- малко от 1% (Danks et al 2000, Blanshard et al. 2001, Skucas et al. 2006, Ali et al. 2009). Тяхното предотвратяване изисква преди всичко добра антиеметична профилактика. Има данни, че проявата им в следоперативния период е по- рядка при будни краниотомии в сравнение с такива под обща анестезия (Manninen et al. 2002, Ali et al. 2009, Rajan et al. 2013). Особено опасна последица може да бъде аспирацията на стомашно съдържимо, но тя се среща по изключение. Conte и сътр. съобщават за поява на гадене и повръщане при 10 от техните 135 будни интервенции (7%), като в един от случаите (0,7%) е настъпила аспирация и последваща пневмония (Conte et al. 2010).

Друго рядко усложнение е въздушната емболия. Две обширни проучвания, обхващащи голяма бройка пациенти, посочват сходна честота- 0.64% (Balki et al.

2003) и 0.3% (Serletis et al. 2007). Рискът е минимален поради много рядкото използване на седящо положение при будни краниотомии, но от друга страна спонтанното дишане повишава градиента на налягането между оперативното поле и дясното предсърдие, което може да бъде предпоставка за засмукване на въздух.

Що се отнася до развитието на токсични реакции, свързани с приложението на локални анестетици, освен гореспоменатия случай на пълен атрио- вентрикуларен блок, такива усложнения са описани още само в една публикация- на Archer и сътр. от 1988 г. Тяхната честота според авторите е 2%, като те се изразяват в поява на тахикардия, гърчове или треперене (Archer et al. 1988).

Предимства на будните краниотомии и перспективи за тяхното бъдеще

Повечето будни краниотомии се извършват в специализирани центрове с обучен хирургичен и анестезиологичен екип, чиято колаборация е основна предпоставка за успеха на процедурата. Има различни мнения по отношение на точното място на тези интервенции в съвременната неврохирургия. Serletis и Bernstein предлагат будната краниотомия като рутинен подход при всички пациенти със супратенториални тумори без значение от патологията и локализацията им. На базата на натрупания от авторите опит върху 610 болни те установяват, че това е много добра алтернатива на краниотомиите под обща анестезия, тъй като избягва недостатъците на последната, а от друга страна позволява мозъчно картиране при необходимост и освен това съкращава престоя в интензивно отделение и цялостния болничен престой (Serletis et al. 2007). Разбира се, според повечето школи тази процедура трябва да се прилага само при лезии, засягащи функционално важни зони.

Най- честата патология, при която се извършват будни краниотомии, са глиомите - ниско- и високостепенни. Редица проучвания доказват, че степента на резекция корелира с времето до поява на рецидив, както и с цялостната преживяемост при тези тумори (Lacroix et al. 2001, McGirt et al. 2008). От друга страна има данни, че развитието на говорен или моторен дефицит вследствие на проведена хирургична интервенция, може да повлияе неблагоприятно продължителността на живот на пациентите (McGirt et al. 2009). Следователно максималното отстраняване на лезията при едновременно съхранение на

неврологичния интегритет е определящо за прогнозата на заболяването. Независимо от някои недостатъци на директната електрична стимулация- напр. получаване на противоположни отговори от едно и също място или провокиране на отдалечени ефекти, затрудняващи интерпретацията на резултатите (Borchers et al. 2011)- тя остава златен стандарт за интраоперативно идентифициране на функционалните зони, чиято цялост трябва да бъде запазена. В обширно проучване, сравнящо две групи пациенти с и без мозъчно картиране посредством ДЕС, Duffau и сътр. подчертават ролята на последното за намаляване риска от неблагоприятни неврологични последствия, разширяване обема на резекция и съответно повишаване на преживяемостта при пациенти с нискостепенни глиални тумори. Тези, както и други автори препоръчват тестуването на моторни функции да се осъществява под обща анестезия (без използване на миорелаксант), а изследването на говор- в условията на будна краниотомия (Duffau et al. 2005, Conte et al. 2010). Има проучвания, според които моторното картиране също е уместно да бъде извършвано при будни пациенти. Vitaz и сътр. например сравняват седация при запазено съзнание и обща анестезия за резекция на тумори в близост до моторна зона и заключават, че първият метод осигурява по- висока успеваемост на картирането и едновременно с това е свързан с по- малък риск от гърчове (Vitaz et al. 2003). Yordanova и съавт. разширяват показанията за будни краниотомии, предлагайки концепцията за т.нар. супратотална резекция на нискостепенни глиоми. Съществуват данни, че туморни клетки са налични в рамките на 20 mm извън лезионните граници, изобразени на МРТ. Затова авторите препоръчват интраоперативно събуждане и картиране дори при глиоми, разположени в доминантната хемисфера, но далеч от функционално важни зони. Целта в тези случаи е разширена резекция, която не се прекратява при отстраняване на видимия тумор, а се продължава до достигането на такива зони, идентифицирани посредством ДЕС (Yordanova et al. 2011).

Прегледът на наличната литература показва, че супратенториалната локализация не е строго задължително условие за извършване на будни краниотомии. Има описан единичен случай на осъществена такава процедура при 72- годишен болен с менингиом в областта на foramen magnum. След два неуспешни

опита за ексцизия на тумора под обща анестезия с мониториране на моторни евокирани потенциали, пациентът е подложен на трета интервенция, осъществена чрез седация и периодично събуждане с цел тестуване на волевите движения. По такъв начин туморът е бил отстранен без усложнения и без развитие на допълнителен неврологичен дефицит (Deipolyi et al. 2011).

Наред с привържениците на будните краниотомии има и автори, които установяват, че те са с по-неблагоприятен изход за пациентите в сравнение с класическите неврохирургични интервенции. Такъв е изводът на Gupta и сътр. от тяхно изследване, публикувано през 2007 г. Съществена особеност на използваната от тях техника обаче е, че тя не включва прилагане на директна електрична стимулация, а само клинично наблюдение за евентуална поява на неврологичен дефицит. Освен това получените резултати не достигат статически значими стойности (Gupta et al. 2007).

Проучванията, които разглеждат психологическия аспект на будните краниотомии, показват, че те се толерират добре от пациентите, спомените за наличие на болка, безпокойство или дискомфорт са редки, а степента на удовлетореност от процедурата е висока (Whittle et al. 2005, Manninen et al. 2006, Goebel et al. 2010). Според изследване на Danks и сътр., фокусирано върху субективните преживявания при този тип интервенции, 81% от пациентите биха приели отново извършване на будна краниотомия при необходимост от повторна оперативна намеса (Danks et al. 1998). Klimek, Hol и сътр. се опитват да обективизаират стреса, предизвикан от провеждането на будни краниотомии, и да го сравнят с този, свързан със стандартните неврохирургични интервенции под обща анестезия. За целта те изследват концентрацията на определени интерлевкини и аминокиселини в плазмата на пациентите, а изводът им е, че будните интервенции не само, че не увеличават физическия и емоционален стрес, но дори могат да го намалят, а също така са свързани с по- ниско ниво на постоперативната болка (Klimek et al. 2009, Hol et al. 2009).

В бъдеще предстои оптимизиране на оперативните и анестезиологични техники за осъществяване на разглежданите интервенции с цел осигуряване на максимална сигурност и комфорт на пациента. Съчетаването на мозъчното

картиране в будно състояние с новите технологии на фукционалната неврохирургия (позитронно-емисионна томография, функционален ядрено-магнитен резонанс, магнитна електроенцефалография, транскраниална електромагнитна стимулация) се очаква да подобри резултатите от извършването на будни краниотомии. В последните години има няколко публикации, свързани с възможността за ранно изписване след такива процедури. Blanshard и сътр. установяват, че при определени условия някои пациенти могат да напуснат болницата след 6-часово постоперативно наблюдение (Blanshard et al. 2001). Подобен е и изводът на Manninen, който съобщава, че 22% от участниците в неговото изследване са изписани в деня на интервенцията (Manninen et al. 2006).

От така направения литературен обзор по темата могат да се формулират следните неизяснени моменти в разглежданата от нас област:

- липсват големи контролирани рандомизирани проучвания, сравняващи различни режими на анестезия
- липсва общоприет анестезиологичен протокол за извършване на будни краниотомии
- не са достатъчно прецизирани възможните прогностични фактори за неуспех на будните краниотомии
- има единични съобщения за някои благоприятни аспекти на будните краниотомии като понижен риск от постоперативно гадене и повръщане, както и намаляване на болничния престой, включително осъществяване на еднодневна хирургия, но са необходими по- големи серии за евентуално потвърждаване на тези изводи.

В заключение трябва да се отбележи, че многобройните публикации и продължаващите проучвания в областта на будните краниотомии са доказателство за тяхното важно значение в съвременната неврохирургична практика. По литературни данни през последните 10- 15 години броят на центровете, в които се извършват такива интервенции в световен мащаб непрекъснато нараства. В рамките на България опитът в тази област е твърде оскъден, което ни мотивира да създадем

настощия дисертационен труд и да обобщим теоретичните и практическите познания за особеностите на анестезията, прилагана при извършване на будни краниотомии.

III. Цел и задачи

Цел: Да се оцени ефективността и безопасността на прилаганата от нас "asleep-awake- asleep" анестезиологична техника за осъществяване на будни краниотомии при пациенти с лезии във функционално важни мозъчни зони

За постигане на тази цел се поставиха следните

Задачи:

1. Да се оцени ефективността на използваната от нас ААА техника за осъществяване на успешно мозъчно картиране, чрез нивото на кооперативност и времето за интраоперативно събуждане на болните
2. Да се оцени безопасността на прилагането на ларингеална маска като метод за поддържане проходимостта на дихателните пътища при този тип интервенции
3. Да се анализира вида и честотата на усложненията, свързани с осъществяването на будни краниотомии
4. Да се потърсят възможни предиктори за появата на проблеми, които затрудняват гладкото протичане на будните краниотомии
5. Да се установи толерантността на пациентите към процедурата и тяхната субективна преценка за удовлетвореност след нейното извършване
6. Да се направи сравнение на будните краниотомии при супратенториални глиални тумори с аналогични интервенции под обща анестезия по отношение на: продължителност на интервенцията, продължителност на престоя в реанимация и на постоперативния болничен престой, честота на интраоперативните усложнения и на постоперативното гадене и повръщане

IV. Материал и методи:

Настоящото проучване беше структурирано в три последователни части:

Част 1. Анализ на някои основни характеристики на будните краниотомии като обособен вид неврохирургични интервенции.

Част 2. На базата на данните от предходната част се дефинират основните проблеми, свързани с осъществяването на будните краниотомии, и се търсят възможни прогностични фактори за тяхната поява.

Част 3. От групата на будните краниотомии се подбират само случаите с глиални тумори и се осъществява сравнение с аналогични интервенции, извършвани по стандартна за клиниката методика под обща интубационна анестезия.

I. Част 1

Анализът беше извършен в следните стъпки:

1. Оценяваше се успеваемостта на интервенциите. Като успешни се приемаха тези от тях, при които имаше изпълнение на предварително поставените задачи, а за неуспех се считаше необходимостта от отказ от тестуване

2. Оценяваха се условията за мозъчно картиране от гледна точка на нивото на будност и кооперативността на пациентите

2.1 За оценка нивото на будност се използваше скалата на Ramsay, като се регистрираше най- ниската стойност, постигната по време на “awake” фазата. Тази скала беше предпочетена пред OAA/S, тъй като тя отчита не само възстановяването на съзнание, но и евентуалното наличие на неспокойствие у пациента;

2.2 Кооперативността на пациентите се определяше посредством 3-степенна скала като:

- добра
- ограничена (затруднена, но възможна комуникация)
- липсваща (невъзможна комуникация)

3. За всяка интервенция бяха отчитани следните количествени показатели:

3.1 Продължителност на операцията в минути (T-op)- времето от момента на кожната инцизия до приключване на хирургичната дейност

3.2 Продължителност на фазата на будност в минути (T-aw)- времето от първото осъществяване на контакт с пациента до неговото повторно седиране

3.3 Време за интраоперативно събуждане в минути (T-intra)- периода от спиране на анестетика до установяване на вербален контакт с пациента. Отчита се от момента на прекратяване на инфузията на пропофол, тъй като фентанилът се спира на по- ранен етап (след началото на костната трепанация)

3.4 Време на събуждане след приключване на интервенцията в минути (T-end)- времето от спиране на анестетика в края на операцията до установяване на вербален контакт с пациента

3.5 Престой в реанимация и постоперативен болничен престой в дни

3.6 Средни стойности на систолно, диастолно и средно артериално налягане през трите отделни фази на интервенциите

3.7 Средни стойности на RE- и SE- ентропията през трите отделни фази на интервенциите

3.8 Количество анестетик (пропофол и фентанил), приложен в хода на интервенцията

4. Регистрираха се всички възникнали интраоперативни усложнения

4.1 Като респираторни усложнения се дефинираха всички нарушения в дишането, довели до намеса на анестезиолога с цел подобряване вентилацията/ оксигенацията на пациента: десатурация (SpO_2< 90%); брадипнея (дихателна честота <8min^{-1}); тахипнея (>20min^{-1}); обструкция на дихателните пътища; трудности в поставянето на ЛМ (необходимост от повече от един опита за нейното правилно позициониране).

4.2 Хемодинамичните усложнения се изразяваха в абнормни стойности на артериалното налягане и сърдечната честота. Тук се включваха всички интервенции, при които се регистрират епизоди на: хипертензия (дефинирана като повишаване на систоличното артериално налягане с

повече от 20% над изходното или над 150 mm Hg за повече от 10 минути); хипотензия (спадане на систоличното налягане с повече от 20% под изходното или под 80 mm Hg за повече от 10 минути); тахикардия (увеличаване на честота с повече от 20% от изходната или над 110 min^{-1} за повече от 10 минути); брадикардия (намаляване на сърдечната честота с повече от 20% от изходната или под 45min^{-1} за повече от 10 минути).

4.3 Като интраоперативен мозъчен оток се дефинираше наличието на недостатъчна релаксация на мозъка след отваряне на твърдата мозъчна обвивка, което затруднява хирургичната работа и изисква прилагането на антиедемни мероприятия.

4.4 Отчитаха се всички други усложнения, възникващи в хода на интервенцията и налагащи предприемане на терапевтични мерки с цел възстановяване хомеостазата на организма.

5. Извършваше се оценка на субективното възприемане и удовлетвореността на пациентите от процедурата чрез попълване на въпросник в деня на изписването от болницата. В него бяха включени общо 6 въпроса- 5 затворени с няколко варианта за отговор и 1 открит (Приложение 1).

<u>Клиничен контингент</u>

В тази си част проучването е отворено, проспективно, едноцентрово. В него са включени 63 последователни случая на будни краниотомии, извършени върху 59 пациента в Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски"– гр. София между април 2009 и април 2012 г. В рамките на разглеждания период четирима от болните бяха подложени на повторна интервенцияс интраоперативно събуждане.

Преди да бъдат планирани за извършване на будна кранитомия, пациентите бяха внимателно анализирани от мултидисциплинарен екип, включващ хирург, анестезиолог и по възможност невропсихолог. Първоначално се определяха хирургичните индикации за осъществяване на такъв тип интервенция, базирани на МРТ- данни за локализацията и вида на лезията. Ангажирането на функционално важни зони беше допълнително преценявано посредством функционална МРТ, която обаче не беше включена като задължителен елемент от предоперативния

протокол. Втората стъпка беше изследване на наличието и степента на неврологичен дефицит. Мотриката беше оценявана чрез мануално мускулно тестуване, като за целта беше използвана шестстепенна скала за мускулна сила на крайниците. (таблица 9). Речевите функции се изследваха посредством задачи, базирани на Boston diagnostic aphasia examination (Goodglass, Kaplan and Baresi, 2001) и Boston naming test (Kaplan, Goodglass and Weintraub, 1983). Като показани за будна интервенция се определяха болните с напълно или частично съхранени неврологични функции, които биха позволили адекватно интраоперативно тестуване. След осъщественото по този начин базово скриниране на болните, показани за будна интервенция, беше провеждана анестезиологична консултация с оглед преценка на анестезиологичния риск, свързан с предстоящата оперативна намеса, както и установяване на евентуални противопоказания за нейното извършване. Особено внимание се обръщаше на преценката на дихателните пътища предвид повишения риск от нарушаване на тяхната проходимост по време на будни краниотомии в сравнение със стандартните оперативни намеси под обща анестезия. При липса на установени от страна на анестезиолога противопоказания, дефинитивно подбраните кандидати бяха информирани в детайли за същността на процедурата, протичането на отделните й етапи, възможните усложнения, както и очаквания краен ефект, обуславящ необходимостта от интраоперативно събуждане и функционално тестуване. След получаване на информирано съгласие пациентите бяха включвани в оперативната програма. Алгоритъмът за подбор на болни, подходящи за будни краниотомии, е онагледен чрез Приложение 2.

Степен на пареза	*Характеристика*
5	пълен обем на движение срещу гравитация и максимално мануално съпротивление
4	пълен обем на движение срещу гравитация, но при умерено мануално съпротивление
3	пълен обем на движение срещу гравитация, но без да се прилага допълнително съпротивление
2	пълен обем на движение се постига само от позиция на елиминирана гравитация- мускулът не може да преодолее силата на тежестта си
1	при опит за движение мускулът показва лека видима контракция, която не е достатъчно силна за да извърши каквото и да е движение на тестувания крайник
0	при опит за движение мускулът не показва никаква видима или палпаторна контракция

Табл. 9 Скала за определяне степента на пареза чрез мануално тестуване на мускулна сила

При наличие на супратенториални лезии, локализирани в близост до или във функционално важна мозъчна зона, критериите за включване в проучването ни бяха:

- авто- и алопсихична ориентация на пациента и очаквано съдействие по време на интервенцията
- съхранена моторна функция- ММТ ≥2
- съхранена поне частично говорна функция
- вероятност за отстраняване на поне 90% от патологичния процес
- клас по ASA ≤ III

Конкретни възрастови граници не сме поставяли, тъй като приехме, че от първостепенно значение е не биологичната възраст, а когнитивните функции, нивото на кооперативност, степента на интелектуално рзвитие, както и мотивацията на конкретния пациент.

Критерии за отказ от извършване на будна краниотомия независимо от локализацията на лезията бяха:

- количествени или качествени нарушения в съзнанието на болния
- недостатъчна кооперативност при предоперативната оценка
- тежка пареза или плегия- ММТ <2
- тежко нарушени говорни и когнитивни функции
- очаквано отстраняване на <90% от лезията
- клас по ASA >III
- очаквани трудности при поддържането на свободно проходими дихателни пътища
    - обструктивна сънна апнея
    - обезитет > IIст.

В резултат на последователното извършване на така описаните стъпки за предоперативна преценка, за разглеждания период от 3 години бяха планирани 63 будни интервенции. На всички селектирани пациенти беше прилагана “asleep-awake- asleep” анестезиологична техника, съобразена с щателно проучените литературни данни, както и с регистрираните за употреба в България лекарствени средства.

Методика на извършване на будните краниотомии

1. Анестезия

Премедикация. Премедикацията се състоеше от следните медикаменти в съответните посочени дози и начини на приложение:

2 часа преди увода в анестезия:

- ондансетрон (Zofran- GlaxoSmithKline) 4 mg перорално

30 минути преди увода в анестезия:

- мидазолам (Midazolam amp. 3 ml 5 mg/ml- Panpharma) 1mg интравенозно
- фамотидин (Quamatel 20 mg powder and solvent for solution for injection- Gedeon Richter) 20 mg интравенозно
- метоклопрамид (Degan amp. 10 mg/2 ml- Lek Pharmaceuticals) 10 mg интравенозно
- дексаметазон (Dexamethason KRKA amp. 4 mg/1 ml- KRKA) 4 mg интравенозно
- парацетамол (Perfalgan flac. 100 ml 10 mg/ml- Bristol- Myers Squibb) 1 g в краткотрайна венозна инфузия (15 минути)

Около 15 минути преди увода в анестезия се започваше инфузия на фентанил (Fentanyl- Richter amp. 5 ml 0.05 mg/ml) със скорост 2 mcg/kg/h.

Увод в анестезията. За увод беше използван пропофол (Propofol- Lipuro 1%- BBraun), приложен в болусна доза 3 mg/kg т.т. в рамките на 2-3 минути. След загуба на палпебрален рефлекс и отпускане на долната челюст се поставяше ларингеална маска. Използваше се класически тип (LMA Unique ™ или LMA Classic ™) в съответния размер, подходящ за пациента (фигура 3). След увода в анестезия пациентът се поставяше в странично или полустранично положение (фигура 4).



А Б

Фиг. 3 Използвани ларингеални маски: А- LMA Classic ™; Б- LMA Unique ™

Поддържане на анестезията през отделните етапи на интервенцията.

А. Фаза "asleep-1"- до интраоперативното събуждане. Осъществяваше се посредством постоянна венозна инфузия на пропофол със скорост до 220 mcg/kg/min и фентанил- до 3mcg/kg/h. По преценка се добавяше инхалационен анестетик-севофлуран в обемен процент, съответстващ на не повече от 0.5 MAC. Мускулни релаксанти не се използваха. Инфузионните скорости се регулираха в зависимост от етапа на интервенцията, промените в хемодинамичните показатели (артериално налягане и сърдечна честота), както и от наличието на нежелани реакции като движения, кашляне, гримаси, опити за отваряне на очите. При необходимост се прилагаха болусни дози пропофол 0.5mg/kg. Режимът на обдишване беше контролирана по налягане изкуствена белодробна вентилация, като задаваните параметри бяха, както следва: инспираторно налягане 16- 20 cm H_2O, съотношение вдишване: издишване 1:2 до 1:1.5 и дихателна честота 14 min^{-1}. Впоследствие те се регулираха така, че да се поддържа умерена хипервентилация. За целта се използваше анестезиологичен апарат S/5 Avance (Datex- Ohmeda Inc). Прилагаше се полузатворена кръгова система с абсорбер и поток на пресните газове 2 $l.min^{-1}$.

Инспираторната концентрация на кислорода в подаваната смес с въздух беше 40% (FiO2= 0.4).



Фиг. 4 Пациент по време на “asleep1”- фазата

Б. Фаза “awake”- от момента на интраоперативно събуждане до повторното въвеждане на пациента в анестезия. Инфузията на фентанил се спираше след започване на костната трепанация, а тази на пропофол- в началото на дуралната инцизия. Целта беше достигане на 2 т. по скалата на Ramsay. Ларингеалната маска се отстраняваше при наличие на възстановена адекватна спонтанна вентилация (фигура 5). Преди събуждането се прилагаше метамизол 0.5-1g интрамускулно и/ или декскетопрофен 50 mg интравенозно, а при необходимост от допълнително обезболяване по време на будната фаза се включваше отново инфузия на фентанил в дозировка до 1 mcg/kg/h.



Фиг. 5 Пациент в “awake фаза

В. Фаза “asleep-2”- от момента на повторно въвеждане в анестезия след приключване на функционалното тестуване до края на оперативната интервенция. Анестезията се осъществяваше посредством възстановяване на инфузиите на пропофол и фентанил със скорости съответно до 100 mcg/kg/min и до 1 mcg/kg/h. Пациентите се оставяха на спонтанна вентилация през лицева маска с подаване на кислород 4- 6l/min (фигура 6). Целта беше достигане на дълбока седация- 5- 6 точки по скалата на Ramsay при едновременно поддържане на стабилни хемодинамични и респираторни параметри.



Фиг. 6 Пациент по време на “asleep2” фазата

Други използвани медикаменти. Преди отваряне на твърдата мозъчна обвивка на всички пациенти беше прилаган манитол в дозировка 1g/kg за предотвратяване на

мозъчен оток. Освен това рутинно се правеха допълнително 8 mg дексаметазон. Задължителна беше антибиотичната профилактика според общия протокол на клиниката с цефалоспорин от III-та генерация (Ceftriaxone 2g i.v.) преди началото на интервенцията. С цел поддържане на систолното артериално налягане под 150 mmHg се правеха болусни дози метопролол или хлофазолин, а при епизоди на хипотония под 80 mmHg по преценка се използваше ефедрин.

Локална анестезия. След увода в анестезия хирургът извършваше ипсилатерална на краниотомията блокада на нервите, инервиращи скалпа (n. supratrochlearis, n. supraorbitalis, n. zygomaticotemporalis, n. auriculotemporalis, n. occipitalis major и n. ociipitalis minor), както и допълнителна локална инфилтрация в местата на поставяне на триточковия фиксатор на Mayfield и по хода на предстоящата кожна инцизия. За целта се използваше 0.25% разтвор на левобупивакаин в съчетание с адреналин в концентрация 5mcg/ml. Общото прилагано количество местен анестетик беше 2 mg/kg.

2. Мониторинг

Интраоперативен мониторинг на жизнени показатели. За целта беше използван монитор Datex- Ohmeda AS/3. Осъществяваше се рутинно мониториране на виталните функции - ЕКГ, неинвазивно артериално налягане, пулсова оксиметрия, телесна температура. Дълбочината на анестезия беше мониторирана посредством отчитане на параметъра ентропия с неговите два компонента- RE и SE. Според протокола на проучването стойностите на тези показатели се регистрираха, но сами по себе си не служеха като валиден критерий, определящ промени в дозировките на медикаментите.

След въвеждане в анестезия на пациентите се поставяше уретрален катетър за проследяване на почасова диуреза. Адекватността на вентилацията се оценяваше чрез капнометрия и капнография във фаза “asleep-1” и чрез клинично наблюдение през останалата част от интервенцията.

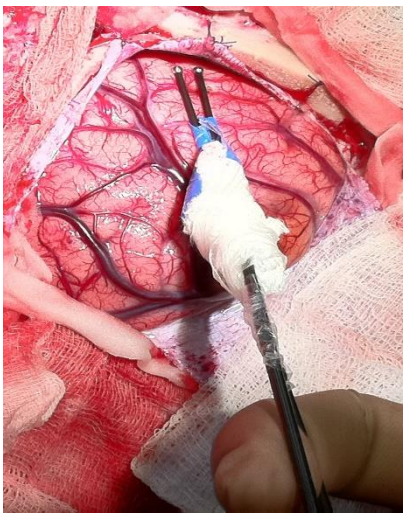
Електрофизиологичен мониторинг и мозъчно картиране. Директната електрична стимулация беше извършвана посредством апарат Radionics (Radionics Inc, Burlington, MA) до края на 2010 г., а след това за целта се използваше Dantec Keypoint (Natus Medical Inc), позволяващ също така осъществяване на продължително следене на моторни евокирани потенциали, електромиография, както и регистрация на електрокортикографски запис (фигура 7).



А Б

Фиг. 7 Апарати за електрофизиологичен мониторинг: А- Radionics; Б- Dantec Keypoint

За картиране на говор и сетивност се прилагаше биполярна стимулация (фигура 8).



Фиг. 8 Биполярна стимулация на мозъчната кора

При постоянна големина на тока се подаваха бифазни импулси с правоъгълна форма, честота 50 Hz и продължителност на единичната фаза на импулса 1ms. Моторните функции от своя страна се изследваха първоначално чрез биполярна, а от 2011 г. посредством монополярна катодна стимулация. При последната се използваше т.нар. "short train stimulation" техника, която в нашите случаи се състоеше от кратки серии от по 5- 8 импулса, всеки с дължина 0.5s, и междуимпулсен интервал 3.5ms. Минималният интензитет на прилагания ток при картиране на мозъчните функции беше 2 mA и се повишаваше стъпаловидно с по 1 mA. Стимулацията се прекратяваше в една от следните три ситуации: получаване на търсения в зависимост от стимулираната зона отговор, поява на епилептичен пристъп или достигане на големина на тока 14 mA. Последната стойност беше определена като горна граница, над която рискът от развитие на гърч беше неоправдано висок. За достоверен се смяташе отговор, получен при поне 3 непоредни стимулации на едно и също място. Преди да се пристъпи към резекция се картираха щателно всеки 25mm^2 от експонираната кора до позитивен резултат, т.е. до идентификация на съответните застрашени функционални зони. След това се продължаваше с отстраняване на лезията, като пациентът се оставяше буден и през този етап с цел периодично тестуване. За да се определят резекционните граници в дълбочина, освен върху кората ДЕС се прилагаше и на субкортикално ниво върху пътищата в бялото мозъчно вещество като параметрите на стимулация бяха от 2 до 16 mA. В случай на възникване на интраоперативен епилептичен пристъп се извършваше иригация на оперативното поле със студен разтвор на 0.9% NaCl, а при неповлияване от тази мярка се инжектираха ниски дози пропофол (0.5mg/kg), тиопентал (0.5-1mg/kg) или диазепам (5-10mg).

Видът на картирането, респективно отговорите, които се търсеха, зависеха от локализацията на патологичното огнище. При лезии, разположени в близост до първичната моторна зона, се следеше за поява на двигателна активност от контралатералните части на тялото (крайници и лице)- чрез директно наблюдение или посредством отчитане на промени в ЕМГ. Когато беше налице засягане на областта непосредствено зад Роландовата бразда се търсеше предизвикване на парестезии, а при процеси, обхващащи перисилвиевия регион на доминантната

хемисфера (фронто- оперкуларна, темпорална, инсуларна област, темпоро- париетo-окципитално съединение), се тестуваше говор. За разлика от моторната и сетивната стимулация, които водят до активация на съответните функции, целта при говорното тестуване е тъкмо обратната- инхибиране на речта. Ние постигахме това с помощта на набор от различни тестове, предварително селектирани според резултатите от предоперативното невропсихологично изследване на пациента. Най- често прилаганите задачи бяха броене и наименоване на обекти. В първия случай болният се приканваше да брои от 1 до 10 и се следеше за неволево прекъсване на речта (т.нар. speech arrest), т.е. получаване на еквивалент на моторна афазия. За втората задача се използваше тестът DO 80 (Metz- Lutz et al. 1991), състоящ се от 80 черно-бели изображения на различни обекти. На пациента се представяха само онези от тях, които той беше в състояние да назове правилно преди интервенцията. Грешките в разпознаването и наименованието на обектите ориентираха тестуващия за нарушения в разбирането на речта (сензорна афазия). Тъй като формирането на говора е сложен процес с много компоненти, неговото прецизно изследване изисква прилагане и на други тестове, но детайлното описание на всички възможни задачи, които могат да се поставят на пациента, както и интерпретацията на резултатите от тях, не са предмет на настоящото проучване.

II. Част 2

Изследват се възможните фактори, които могат да имат отношение към:

1. Времето за интраоперативно събуждане

Анализира се влиянието на възрастта, пола и BMI на пациента, вида на лезията, продължителността на инфузиите на пропофол и фентанил през фазата “awake-1” и средните стойности на ентропията, поддържани през фазата “awake-1”.

2. Нивото на кооперативност на болния по време на “awake” фазата

Анализира се възрастта и предоперативния статус на пациентите.

3. Появата на интраоперативни гърчове

Анализира се влиянието на възрастта на пациентите, локализацията на лезията, вида на стимулацията и наличието на предоперативна анамнеза за пристъпи.

III. Част 3

Клиничен контингент

За целите на това направление от групата на будните краниотомии подбрахме само болните с глиални тумори- 54 на брой. За контрола служеха всички пациенти със супратенториални глиални тумори, оперирани в клиниката за периода 2009- 2012 г. под обща анестезия, осъществена от същия анестезиологичен екип, осигуряващ и будните краниотомии. За да има съпоставимост по фактора възраст и да се елиминира неговото евентуално влияние върху изследваните параметри, от контролната група бяха изключени болните над 70 години. По такъв начин в нея останаха общо 53 пациента.

Тази част от проучването ни е с ретроспективен характер. Данните за пациентите, претърпели краниотомии под обща анестезия, бяха събрани от наличната медицинска документация. Стандартната анестезия, прилагана при тези случаи, се състоеше от увод с пропофол 2mg/kg и сукцинилхолин 1-1.5mg/kg и последваща ендотрахеална интубация. Поддържането се осъществяваше със севофлуран и фракционирано приложение на фентанил, а за мускулна релаксация се използваха недеполяризиращите релаксанти пипекурониум, атракуриум или рокурониум. В началото на интервенцията при всички болни се правеше манитол 1g/kg, както и дексаметазон 8-12mg i.v. След увода в анестезия хирургът извършваше локална инфилтрация по хода на инцизията с разтвор на лидокаин 1% в съчетание с адреналин в концентрация 5mcg/ml и общо количество на анестетика до 3mg/kg.

Двете групи, обозначени съответно като А (будна краниотомия) и В (обща анестезия), бяха сравнени по следните показатели:

1. Продължителност на интервенцията в минути
2. Количество фентанил, използван за час оперативно време
3. Време до готовност за извеждане от операционната след приключване на интервенцията в минути- за будните краниотомии това беше времето от

края на операцията до възстановяване на съзнанието и осъществяване на контакт с пациента, а за стандартните краниотомии под обща анестезия- времето от края на операцията до наличието на екстубиран и контактен пациент

4. Постоперативен престой в реанимация в дни

5. Постоперативен болничен престой в дни

6. Честота на възникналите усложнения

6.1. интраоперативни

6.1.1. хемодинамични- епизоди на хипертония, хипотония, тахикардия, брадикардия (дефинират се както в ***Част 1)***

6.1.2. мозъчен оток (дефинира се както в ***Част 1)***

6.2 постоперативни- гадене и повръщане. Регистрирани бяха всички случаи на ПОГП, развили се в рамките на първите 24 часа след интервенцията, при които се е наложило медикаментозно повлияване на оплакванията

Статистически анализ

Статистическата обработка на данните беше извършена чрез програмен продукт Statistica 7.0 for Windows (StatSoft Inc. 2004, Tulsa OK 74104 USA).

Приложени бяха следните статистически методи:

1. *Дескриптивна статистика*

Изследвани са средна аритметична величина, медиана, стандартно отклонение, стандартна грешка, минимални и максимални стойности.

2. *Анализ на зависимости между качествени променливи*

За целта са използвани χ^2 тест и Fisher exact тест.

3. *Анализ на зависимости между количествени променливи*

При правилно разпределение на променливите за сравнение на средни стойности на два показателя от е прилаган параметричният Student's t тест (2-sample t- test).

При неправилно разпределение са прилагани непараметричните post-hoc Mann Whitney U тест за междугрупово сравнение, Wilcoxon тест за параметри, регистрирани при една и съща извадка, и Kruskal- Wallis ANOVA.

4. *Корелационен анализ*

Прилагани са непараметричен корелационен анализ (Spearman рангова корелация) и параметричен chi- square test (Pearson).

Наблюдаваните корелации се определят чрез корелационен коефициент r, както следва: $r< 0.25$- липсва корелация; 0.25- 0.49- слаба; 0.50- 0.69- умерена и $r> 0.7$- добра корелация.

5. *Регресионен анализ*

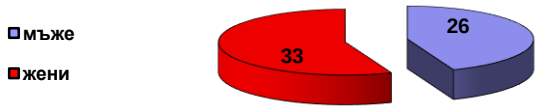
Извършвани бяха последователно унивариабилен регресионен анализ и мултивариационен анализ с цел определяне на прогностични фактори за настъпване на събития. По този начин бяха търсени възможни независими предиктори за поява на проблеми, възпрепятстващи гладкото протичане на будните краниотомии.

Доверителната гаранционната вероятност за потвърждаване на статистическа значимост е $(1-\alpha)= 0.95$ при $\alpha= 0.05$ (5% грешка). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е прието $p< 0.05$.

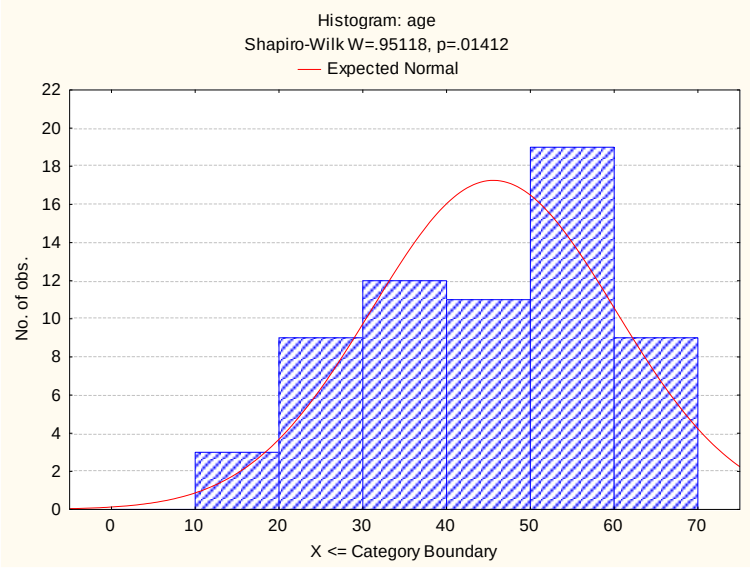
V. Резултати

Част 1. Анализ на някои основни характеристики на будните краниотомии

Разпределението по пол сред пациентите, при които е извършена будна краниотомия, беше, както следва: 26 (44%) мъже и 33 (56%) жени (фигура 9). Средната възраст беше 45.6 години (14- 70г.), като в групата имаше две деца- на 14 и 16 години (фигура 10). Тридесет болни бяха клас 1 по ASA, 31- клас 2 и 2-*ма*- клас 3. Средните стойности за ръст и тегло бяха съответно 169.5 ± 8.4 cm и 74.5± 16.8 kg, а средният BMI 26.1± 5.8 kg/m^2 (таблица 10).



Фиг. 9 Разпределение на пациентите по пол



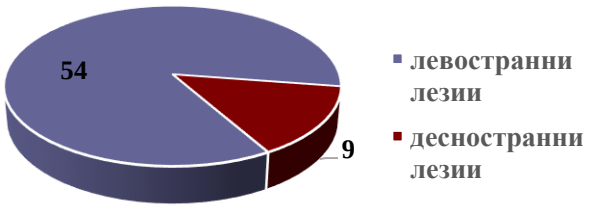
Фиг. 10 Разпределение на пациентите по възраст

Показател	*Стойност*
Възраст (години)	**45,5± 14.5**
Мъже: жени	**26: 33**
Ръст (cm)	**169.5 ± 8.4**
Тегло (kg)	**74.5± 16.8**
BMI (kg/m^2)	**26.1± 5.8**
Клас по ASA I: II: III	**30: 31: 2**

Табл. 10 Демографски показатели на пациентите, оперирани в условията на будна краниотомия

Обхванатата патология включваше 56 тумора и 7 нетуморни заболявания. На таблица 11 е представено разпределението по диагнози. Туморите бяха преимуществено първични глиални- 54 случая, сред които 28 нискостепенни (low-grade glioma- LGG) и 26 високостепенни (high- grade glioma- HGG) глиоми. Останалите двама пациенти бяха с метастатични лезии. В групата със структурни мозъчни увреди имаше 2 кортикални дисплазии и 2 глиози. Съдовите аномалии включваха 2 артерио- венозни малформации и 1 каверном. Всички болни, претърпели повторна будна интервенция, бяха с глиални тумори, като при двама от тях се отчете малигнизация на процеса с преминаване от LGG към HGG.

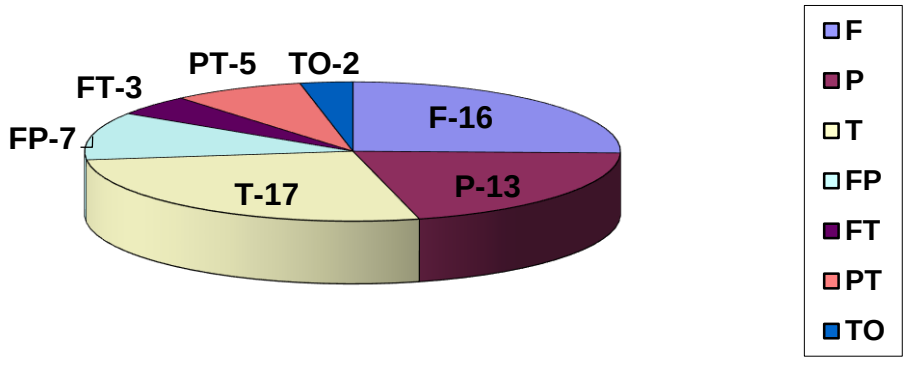
В 54 от случаите (85.7%) лезиите бяха разположени вляво, а в останалите 9 (14.3%)- вдясно (фигура 11). По отношение на локализацията най- често беше обхванат темпоралния дял (27%), последван от фронталния (25.3%) и париеталния (20.6%)- фигура 12.



Фиг. 11 Разпределение според латерализацията на лезиите

Диагноза					*Брой пациенти*
Тумори	**Глиоми**			**54**	***56***
	Нискостепенни (LGG)		***Високостепенни (HGG)***		
	Астроцитоми	**10**	**Астроцитоми**	**2**	
	Олигоастроцитоми	**5**	**Олигоастроцитоми**	**3**	
	Олигодендроглиоми	**9**	**Олигодендроглиоми**	**6**	
	DNET	**2**	**Глиобластоми**	**15**	
	Ганглиоглиоми	**2**			
	Общо	***28***	***Общо***	***26***	
	Метастази			**2**	
Нетуморни заболявания	**Съдови аномалии**			**3**	***7***
	Структурни мозъчни увреди			**4**	

Табл. 11 Разпределение на пациентите според обхванатата патология



Фиг. 12 Разпределение на лезиите според локализацията: F- фронтална; P- париетална; T- темпорална; FP- фронто- париетална; FT- фронто- темпорална; PT- парието- темпорална; TO- темпоро- окципитална

1. Интраоперативно събуждане и успешно мозъчно картиране бяха осъществени в 60 от извършените 63 будни краниотомии (95.2%). При тях функционалното тестуване беше осъществено според предварителното планиране съобразно локализацията на процеса, както следва:

- в 32 от случаите се извърши само говорна стимулация;

- в 5 от случаите се извърши само моторна стимулация;

- в 23 от случаите се извърши комбинирана стимулация.

Сетивност не беше изследвана самостоятелно, а винаги в съчетание с други функции (таблица 12).

В останалите 3 случая (4.8%) се наложи промяна на поведението в хода на интервенцията и отказ от тестуване. Причините за това бяха, както следва:

- липса на възстановяване на достатъчно ниво на съзнание и кооперативност на болния;

- развитие на генерализирана гърчова активност;

- кървене от хранещи съдове в хода на резекцията на АВМ и промяна на хирургичното поведение.

При първия случай беше планирано изследване на реч и моторика, но се състоя само моторното тестуване; при втория опитът за моторна стимулация доведе до трудно контролируема гърчова активност; при третия стимулация не беше предприета по преценка на хирургичния екип.

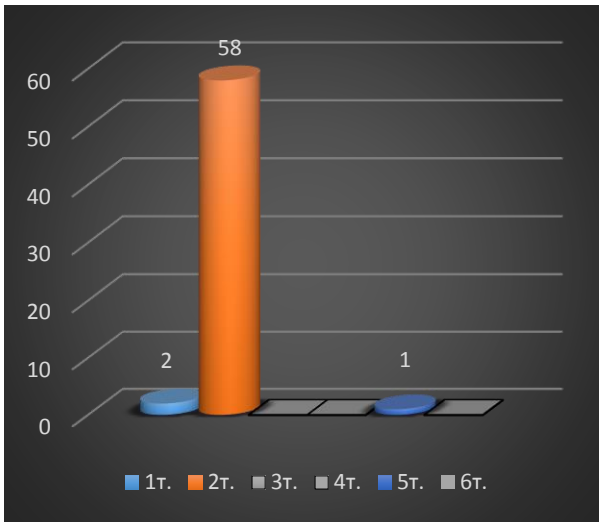
Вид картиране	*Брой извършени процедури (%)*
Говор	32 (52.4)
Моторика	7* (11.5)
Моторика и говор	15 (24.6)
Моторика и сетивност	3 (4.9)
Говор и сетивност	1 (1.5%)
Моторика, говор и сетивност	4 (6.5%)

Табл. 12 Вид картиране

***- включва 5 случая на извършено според предварителния план моторно картиране и 2, при които такова беше извършено, но при едния пациент се разви трудно контролируема гърчова активност, а при другия беше предвидена още говорна стимулация**

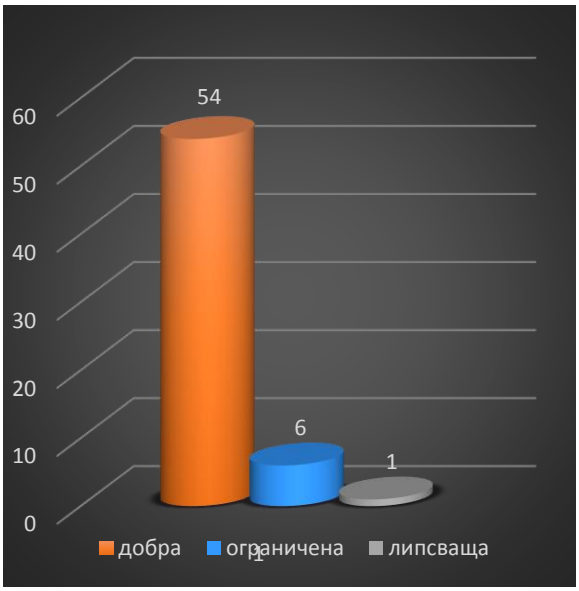
2. Условия за извършване на мозъчно картиране

2.1. По време на “awake” фазата 58 пациенти (95%) достигнаха 2 точки по скалата за седация на Ramsay, при 2-ма (3.3%) беше отчетена 1 точка и при един (1.6%)- 5 точки (фигура 13).



Фиг. 13 Резултати според RSS по време на “awake” фазата

2.2. Нивото на кооперативност по време на будната фаза беше оценено като добро при 54 от интервенциите (88.5%). Както вече беше посочено, един болен не възстанови достатъчно ниво на съзнание и комуникацията с него остана невъзможна, поради което картиране на реч не беше предприето (1.6%). В 6 случая контактът беше по- трудно осъществим (9.8%), като при 2 от тях причина за това беше наличието на неспокойствие, обърканост и повишена психо- моторна активност (RSS 1т.), а в другите 4 проблемите бяха свързани с афатични нарушения, задълбочили се спрямо изходния предоперативен статус. При тези 6 болни кооперативността беше оценена като ограничена, но все пак позволи извършване на говорно тестуване (фигура 14).



Фиг. 14 Ниво на кооперативност на пациентите по време на будната фаза (включени са само тези интервенции, при които е предприето събуждане)

3. Количествени показатели

Времевите параметри, характеризиращи будните краниотомии в разглежданата от нас серия, са представени в таблица 13.

Показател	***Продължителност***
Оперативно време (мин)	307± 85.9 (300; 150- 605)
Време на будност (мин)	101.9 ± 58 (90; 25- 325)
Време за интраоперативно събуждане (мин)	22± 10.2 (20; 10- 55)
Време за събуждане след операцията (мин)	11.8± 5.5 (10; 5- 40)
Постоперативен престой в реа (дни)	1.8± 1.3 (1; 1- 7)
Постоперативен болничен престой (дни)	7.4 ± 2.2 (7; 3- 16)

Табл. 13 Стойности на изследваните времеви параметри при пациентите, подложени на будни кранотомии

3.1. Средната продължителност на будните краниотомии беше 307 минути. Най- кратката интервенция се осъществи за 150, а най- дългата- за 605 минути.

3.2. Фазата на интраоперативна будност беше със средна продължителност 101.9 минути. Минималните и максимални стойности на този показател бяха съответно 25 и 325 минути. Установено беше, че съществува зависимост между

продължителността на “awake” фазата и вида на патологичния процес. Най- дълго време са били будни пациентите с нетуморни заболявания- средно 130 минути, а най-кратко тези с LGG- средно 82 минути. За HGG този показател е бил средно 124.5 минути. Намерените разлики са статистически значими (p= 0.04).

3.3. Времето за интраоперативно събуждане беше средно 22 минути (10- 55 минути), най-често 15 минути- при 21 от пациентите. За забавено събуждане определяхме това, продължило повече от 30 минути. В нашата серия наблюдавахме 8 такива случая, като при 7 от тях пациентите бяха на възраст под 40 години.

3.4. Времето за събуждане след края на интервенцията беше в диапазона между 5 и 40 минути, средно 11.8 минути.

3.5. Минималният постоперативен престой в реанимация беше 1 ден, а максималният- 7 дни (средно 1.8 дни). Минималният и максималният постоперативен болничен престой бяха съответно 3 и 16 дни (средно 7.4 дни).

3.6. По отношение на хемодинамичните показатели, техните средни стойности, поддържани през отделните фази на интервенцията са представени в таблица 14.

Показател	**Фаза “asleep-1”**	***p-value***	**Фаза “awake”**	***p-value***	**Фаза “asleep-2”**
Систолично налягане, mm Hg	110± 12	*0.004*	122± 12	*0.0001*	114± 11
Диастолично налягане, mm Hg	69± 10	*0.0008*	72± 11	*0.00001*	66± 9
Средно атериално налягане, mm Hg	83± 10	*0.0006*	89± 11	*0.00003*	82± 8
Сърдечна честота, удара/ мин	75± 14	*0.06*	76± 14	*0.18*	76± 13

Табл. 14 Стойности на хемодинамични показатели по време на трите фази на будната интервенция

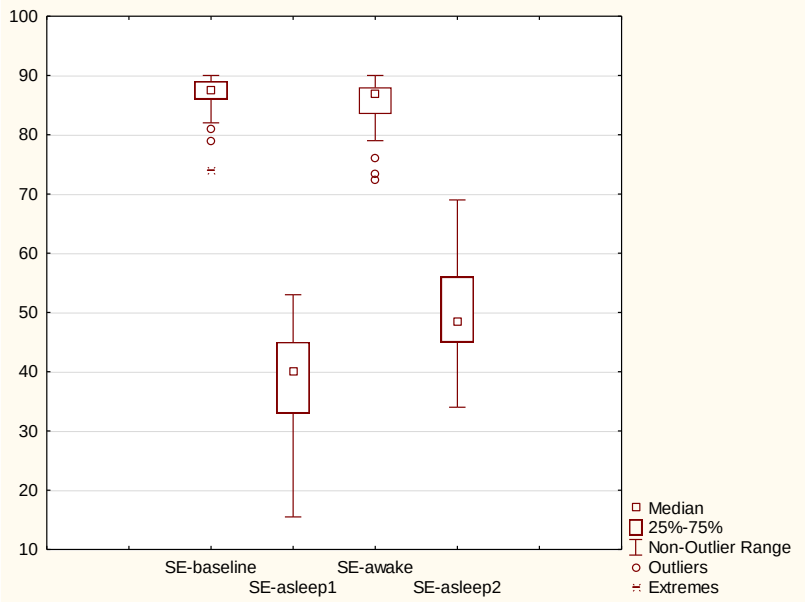
Средните стойности на систоличното артериално налягане бяха най- високи по време на периода на интраоперативна будност (122 mm Hg). Статистически значими разлики бяха отчетени между “awake” и “asleep-1” (p= 0.004), както и между “awake” и “asleep-2” фазите (p= 0.0001). От друга страна между двете “asleep” фази разликата беше несъществена (p= 0.23). Аналогични бяха резултатите за диастоличното и средното артериално налягане, които също бяха най- високи в будната част- средни стойности съответно 72 и 90 mm Hg. Статистически значими различия за тези два показателя отново бяха установени между “awake” и “asleep-1” (p= 0.0008 за диастоличното и p= 0.0006 за средното артериално налягане) и между “awake” и “asleep-2” фазите (съответно p= 0.00001 и p= 0.00003), докато между двете “asleep” фази такива нямаше (съответно p= 0.29 и p= 0.93). Средната стойност на сърдечната честота, поддържана през “asleep-1” фазата беше 75 min^{-1}, през “awake” фазата- 76 min^{-1} и през “asleep-2” фазата- 76 min^{-1}. Значими разлики по този показател между трите фази не бяха установени (p= 0.06 и p= 0.19).

3.7. При проследяване дълбочината на анестезия, която достигахме през отделните фази на интервенциите, се установиха следните средни стойности на SE и RE параметрите на ентропията (таблица 15):

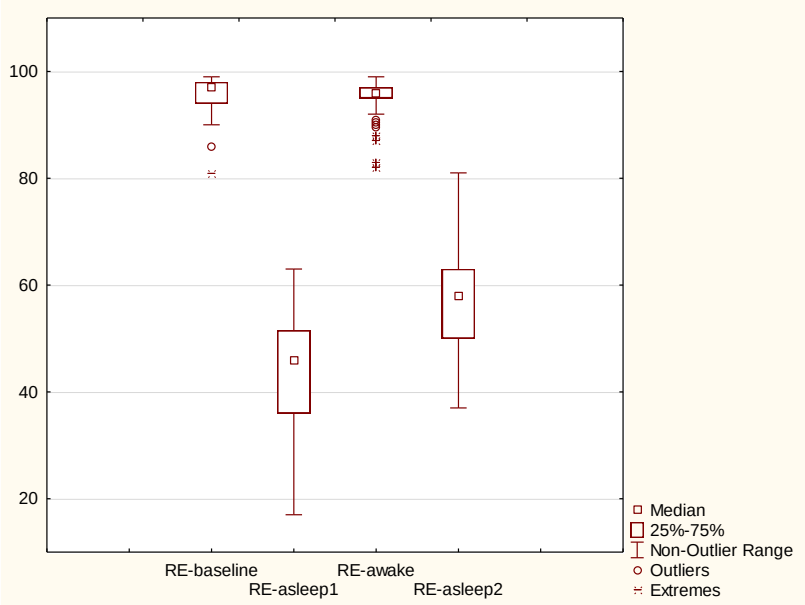
	Преди увод	фаза “asleep-1”	фаза “awake”	фаза “asleep-2”
SE (средно)	87.5 (74- 90)	40 (16- 53)	87 (72.5- 90)	48.5 (34- 66)
RE (средно)	97 (81- 99)	46 (17- 63)	96 (82- 99)	58 (37- 76)

Табл. 15 Средни стойности на параметрите SE и RE през отделните фази на будните краниотомии

При сравнение на средните стойности на SE по време на двете “asleep” фази се установи, че те са по- ниски в първата (40 vs 48.5), като разликата между тях е статистически значима (p< 0.001)- фигура 15. Идентични резултати бяха получени и за параметъра RE (46 vs 58)- фигура 16. Неговите средни стойности в “asleep-1” бяха по- ниски от съответните в “asleep-2” (p< 0.001). По отношение на измерванията, отчетени във фазата на интраоперативна будност, те не се различаваха съществено от изходните показания, т.е. от тези, регистрирани преди увода в анестезия. Това важи както за SE (p= 0.12), така и за RE (p= 0.75).



Фиг. 15 Стойности на SE през отделните фази на интервенциите



Фиг. 16 Стойности на RE през отделните фази на интервенциите

3.8. Инфузионната скорост през ”asleep-1” фазата за пропофол беше минимално 100 и максимално 220mcg/kg/min, а за “asleep-2”- минимално 20 и максимално 100mcg/kg/min. За фентанила съответните стойности бяха: за “asleep-1”-

0.5-3mcg/kg/h и за “asleep-2”- 0.2-1mcg/kg/h. Средната консумация на пропофол за интервенция беше 9± 1.8 mg/kg/h, а на фентанил- 0.7± 0.2mcg/kg/h. При 26 от болните по време на първата “asleep” фаза допълнително беше включен севофлуран (до 0.5 MAC).

4. Усложненията, които възникнаха по време на извършване на будните интервенции, и предприетите мерки за преодоляването им са представени в таблици 16- 19.

4.1. Респираторни усложнения (таблица 16)

Вид усложнение	**Честота**	**Третиране**
Обструкция на ДП поради падане корена на езика	8 случая (12.7%)	Поставяне на орофарингеален въздуховод
Епизоди на брадипнея < 8 min^{-1}	2 случая (3.2%)	Намаляване скоростта на инфузия на анестетиците
Десатурация < 90%	8 случая (12.7%)	Увеличаване на FiO2 и третиране на подлежащата причина
Проблеми с ЛМ - трудно поставяне - разместване	5 случая (8%) - 2 случая (3.2%) - 3 случая (4.8%)	Повторен опит със същия или друг размер ЛМ; обдишване с лицева маска

Табл. 16 Респираторни усложнения по време на извършване на будните краниотомии

При нито един от разглежданите от нас 63 случая не се наложи извършване на спешна ендотрахеална интубация. EtCO2 през първата “asleep” фаза беше поддържан в стойности между 3.8 и 4.2 kPa (28.5- 31.5 mm Hg). При 8 от интервенциите беше регистрирана частична обструкция на дихателните пътища (12.7%), като в 7 случая за нейното успешно преодоляване беше достатъчно поставянето на орофарингеален въздуховод. При един болен имаше допълнително необходимост от краткотрайно обдишване с маска. Епизоди на десатурация със

спадане на SpO_2 под 90% се отбелязаха при 8 пациента (12.7%). При половината от тях тя се дължеше на гореописаната причина, а при останалите 4 се разви по време на будната фаза и беше при дишане на атмосферен въздух. В един от случаите дихателните нарушения бяха последица от настъпването на генерализиран епилептичен пристъп в резултат на приложението на директна електрична стимулация. Най- ниската регистрирана стойност на SpO_2 за всички интервенции беше 79%. Третирането на това усложнение се състоеше в подаване на O_2 през лицева маска, ако такава не беше поставена, или увеличаване на потока, както и корекция на подлежащата причина (поставяне на въздуховод, лечение на гърчовете).

При двама от пациентите (3.2%) беше отчетена брадипнея (дихателна честота< $8min^{-1}$). В единия случай тя се разви непосредствено след повторното въвеждане в анестезия при приключване на функционалното тестуване, а във втория се касаеше за непреднамерено увеличение на инфузията на фентанил във фаза “asleep-2”. И при двамата болни своевременната корекция в дозата на анестетиците доведе до нормализиране на дихателната честота.

Описаните дотук компликации бяха характерни за фазите “awake” и “asleep-2”, в които пациентите дишат спонтанно и са без протекция на дихателните пътища. Друга основна група проблеми бяха тези, свързани с ларингеалната маска и следователно специфични за първия “asleep” етап. При двама пациенти (3.2%) имаше трудности в нейното поставяне, което наложи в единия случай смяната й с друг модел (LMA Unique беше заменена с LMA Classic), а във втория- избор на по-малък размер. При други трима болни (4.8%) преместването им от гръбно в странично или полустранично положение върху операционната маса след увода в анестезия доведе до разместване на ларингеалната маска и затруднена вентилация. В тези случаи беше извършено репозициониране на маската, но при един от пациентите тази мярка не постигна успех, поради което се предприе намаляване нивото на седация и мануално обдишване с лицева маска до възстановяване на спонтанното дишане. Десатурация не настъпи, а релаксацията на мозъка след отваряне на твърда мозъчна обвивка беше добра. Пациентът беше събуден и тестуван по план и останалата част от интервенцията до края протече гладко.

В серията ни имаше две пациентки, които преценихме като такива с повишен риск от интраоперативни респираторни усложнения- едната беше с обезитет II ст. (BMI 39.5 kg/m^2), а другата имаше сколиоза в гръдния отдел на гръбначния стълб. И двете нямаха сериозни субективни оплаквания, свързани с тези състояния, а по време на анестезиологичната консултация не бяха открити признаци за възможна трудна интубация. При втората болна беше извършено функционално изследване на дишането, което не показа съществени отклонения. Интраоперативно беше регистрирано преходно спадане на сатурацията до 89% при пациентката с обезитет непосредствено след махането на маската.

4.2. Хемодинамични усложнения

Вид усложнение	**Честота**	**Третиране**
Хипертензия	15 (23.8%)	Увеличаване скоростта на инфузия на анестетиците; антихипертензивни средства
Хипотензия	13 (20.6%)	Намаляване скоростта на инфузия на анестетиците; антихипотензивни средства
Тахикардия	12 (19%)	Увеличаване скоростта на инфузия на анестетиците; бета- блокер
Брадикардия	7 (11.1%)	Намаляване скоростта на инфузия на анестетиците; атропин

Табл. 17 Хемодинамични нарушения по време на будните краниотомии

Хипертонични епизоди бяха отбелязани при 15 пациенти (23.8%), като най-често те бяха регистрирани по време на поставяне на триточковия фиксатор на Mayfield (7 случая) и в прехода между “asleep-1” и “awake” фазите, т.е. по време на интраоперативното събуждане (7 случая). Хипотонични епизоди имаше при 13 интервенции (20.6%). При 7 от пациентите тези епизоди се появиха след увода в анестезия. Епизоди на тахи- и брадикардия имаше съответно в 12 и 7 случая, които представляха 19 и 11.1% от цялата серия. Появата на тахикардия беше най- често по време на интраоперативното събуждане (4 случая), а на брадикардия- в прехода

между “awake” и “asleep-2” фазите, т.е. при повторното въвеждане в анестезия (4 случая).

4.3. Неврологични усложнения

Вид усложнение	**Честота**	**Третиране**
Гърчове - парциални - генерализирани	17 случая (27%) - 15 (23.8%) - 2 (3.2%)	Иригация със студен разтвор на NaCl 0,9%; антиепилептични медикаменти
Мозъчен оток	4 (6.3%)	Антиедемна терапия (фуроземид, дексаметазон); хипервентилация

Табл. 18 Неврологични усложнения по време на будните краниотомии

Интраоперативни гърчове бяха регистрирани при 17 пациента в нашата серия, т.е. в 27% от всички будни интервенции. Във всички случаи пристъпите бяха свързани с прилагането на ДЕС. При 15 болни (23.8%) те бяха парциални, а при двама (3.2%) настъпи генерализация. В 13 от случаите пристъпите се овладяха бързо посредством иригация на мозъчната кора със студен разтвор на 0,9% NaCl. Четирима пациенти получиха допълнително антиепилептични медикаменти поради персистиране на гърчовата симптоматика. При един от тях беше приложен пропофол 40 mg i.v., при други двама- тиопентал 100 mg i.v., и при четвъртия- тиопентал 50 mg i.v. и диазепам 10 mg i.v. В последния случай се наложи прекратяване на картирането и повторно въвеждане в анестезия поради неудовлетворителен контрол на пристъпите.

Развитие на мозъчен оток при отваряне на твърдата мозъчна обвивка наблюдавахме при четирима пациенти (6.3%). При двама от тях той беше свързан с кашляне и напъване по време на интраоперативното събуждане. Терапевтичните мероприятия, които предприемахме в тези случаи, бяха приложение на антиедемни средства и хипервентилация, включително при отстранена ларингеална маска и достатъчна степен на съдействие болният се приканваше сам да направи няколко дълбоки вдишвания. Отокът беше тежък и рефрактерен на посочените мерки при

една от интервенциите, при която се наложи резекция на част от лезията преди картирането с цел да се предотврати херниране и увреждане на мозъчната тъкан. Впоследствие операцията продължи с функционалното тестуване без проява на други усложнения.

4.4. Други

Вид усложнение	**Честота**	**Третиране**
Главоболие/ дискомфорт	14 (22.2%)	Неопиоидни аналгетици; инфузия на фентанил
Позиви за уриниране	4 (6.3%)	Аналгетици; спазмолитици
Треперене	5 (7.9%)	Затопляне; приложение на петидин
Кръвозагуба	1 (1.6%)	Хемотрансфузия

Табл. 19 Други усложнения, свързани с извършването на будни краниотомии

По време на "awake" фазата при 14 пациента (22.2%) се появиха оплаквания от главоболие и/или дискомфорт. При всички тях беше възстановена инфузията на фентанил в скорост до 1 mcg/kg/h.

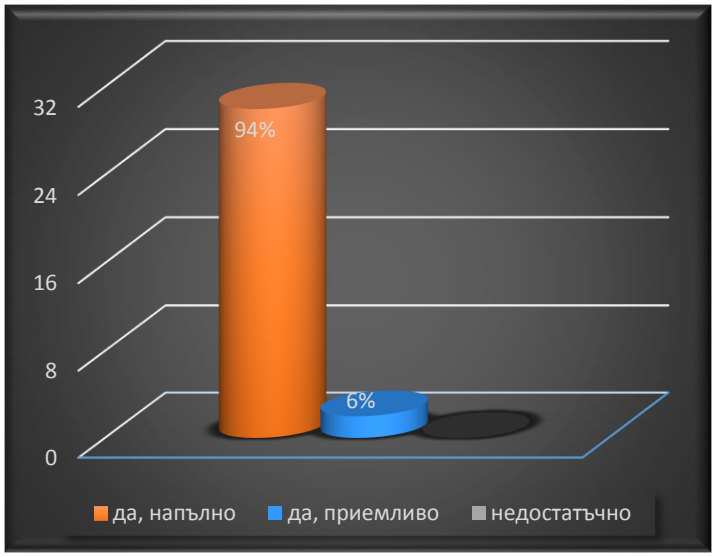
Дразнене от страна на уретралния катетър и позиви за уриниране наблюдавахме при 4 болни (6.3%), трима от които мъже. При двама от тях субективното усещане беше по- силно изразено, като в никой от случаите това не беше пречка за нормалното протичане на функционалното тестуване. На всички болни беше приложен 20 mg бутилскополамин (Buscolysin Sopharma amp. 1ml/ 20mg) бавно i.v., а при двамата с по- голям интензитет на оплакванията- 20 mg папаверин (Papaverine Sopharma amp. 1ml/ 20mg) бавно i.v.

При 5 пациента (7.9%) наблюдавахме треперене по време на събуждането. Мярката, която предприемахме за овладяването на това усложнение, беше затопляне на болния. Във всички случаи треперенето беше преходно и не повлия на хода на картирането.

Интраоперативно кървене, наложило хемотрансфузия, регистрирахме при една от будните интервенции, извършена по повод левостранен фронто- темпорален

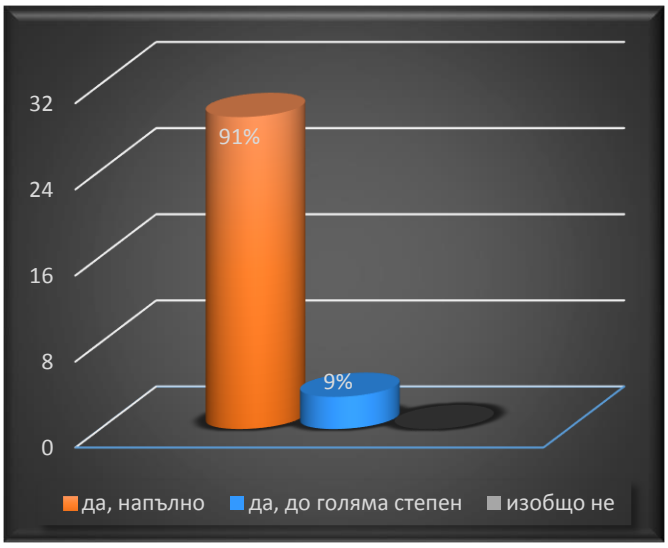
глиобластом при 61- годишна пациентка. Хеморагията настъпи остро по време на туморната резекция, като общата кръвозагуба беше 700 ml. Прелята беше 1 единица изогрупов еритроцитен концентрат.

5. Въпросникът за оценка на субективните преживявания и нивото на удовлетвореност от протичането на будната краниотомия беше попълнен от 32-ма пациенти в деня на тяхното изписване. По отношение на предварителната информация и подготвеност за предстоящата интервенция 30 от анкетираните посочиха, че същността на процедурата им е описана достатъчно добре. Мнението на останалите двама беше, че обясненията, дадени от страна на хирургичния и анестезиологичния екип, са били приемливи (фигура 17).



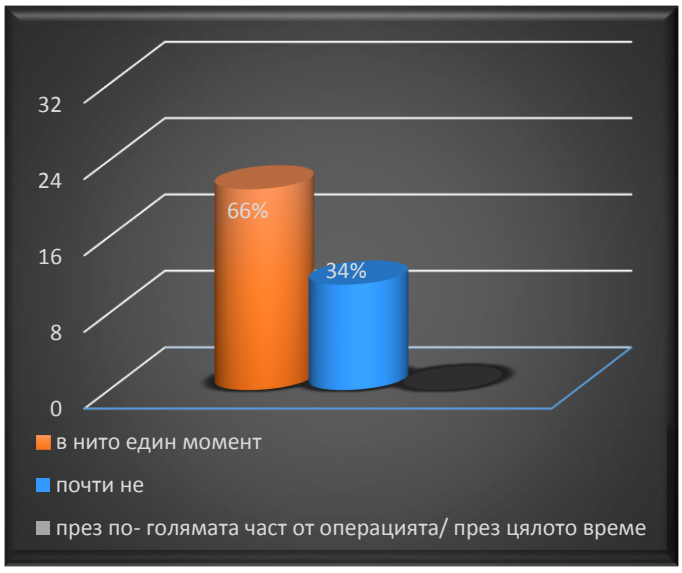
Фиг. 17 Отговори на въпроса "Беше ли ви обяснена същността на нтервенцията достатъчно добре предварително?"

Интраоперативното обезболяване беше оценено от всички пациенти като напълно (29 души) или до голяма степен задоволително (3$^{-ма}$ души) независимо, че 9 от отговорилите се бяха оплакали от главоболие по време на самата интервенция (фигура 18).



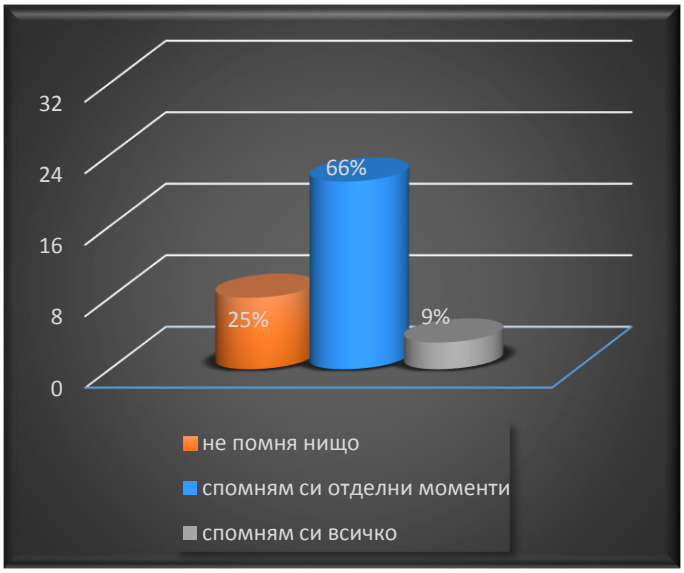
Фиг. 18 Отговори на въпроса „Доволен ли сте от обезболяването по време на операцията?”

На въпроса дали са изпитвали някакъв дискомфорт или безпокойство в хода на будната краниотомия 21 дадоха отговор „не, в нито един момент” и 11- „почти не” (фигура 19). Конкретна причина за неприятните си усещания бяха в състояние да формулират трима от тези 11 болни. Единият от тях посочи като такава наличието на дразнене в гърлото при събуждането, вероятно свързано с ларингеалната маска. Вторият сподели, че е изпитвал известно неразположение от това, че „се работи върху главата му”, а третият определи като период, в който се е чувствал напрегнат, времето от влизането му в операционната зала до въвеждането в анестезия.



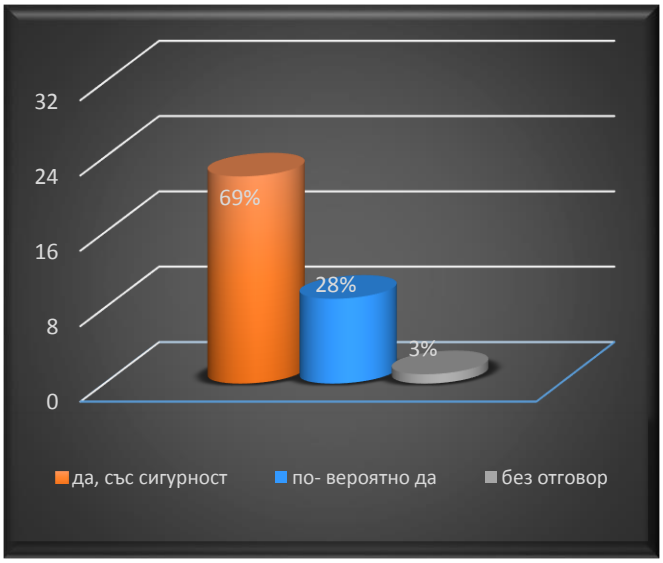
Фиг.19 Отговори на въпроса “Изпитвахте ли някакъв дискомфорт или безпокойство по време на операцията?”

Спомени от интервенцията имаха 24 пациента (75% от попълнилите анкетата). При нито един от тях това не беше свързано със стрес или негативни емоции. Събитията и преживяванията, които можеха да възпроизведат, се отнасяха единствено до “awake” фазата. Трима съобщиха, че имат ясен спомен за целия период на тестуване, докато останалите 21 си спомняха само отделни моменти (например конкретни картинни обекти, които са разпознавали или определена тема на разговор с екипа). Двадесет и пет процента от болните имаха пълна ретроградна амнезия, обхващаща включително и будната фаза (фигура 20).



Фиг. 20 Отговори на въпроса “Имате ли спомени от интервенцията?”

Запитани дали при необходимост отново биха се подложили на такъв тип интервенция, 69% от анкетираните отговориха утвърдително и изразиха пълна готовност. Девет (28%) посочиха тази опция като допустима, а една болна не беше в състояние да даде категоричен отговор (фигура 21). Проявеното колебание се определяше не толкова от същността на будната краниотомия, колкото от факта, че зададен по този начин въпросът, макар и условен, съдържаше в себе си хипотезата за рецидив на заболяването и повторна операция.



Фиг. 21 Отговори на въпроса "Ако отново се наложи, бихте ли се подложили повторно на будна краниотомия?"

Част 2.

На базата на опита с извършването на будни краниотомии през разглеждания период от време, бяха идентифицирани следните 3 основни проблема, които затрудняват протичането на интервенциите и гладкото преминаване през трите фази, и съответно могат да бъдат причини за неуспешно тестуване:

1. Забавено събуждане

2. Намалена кооперативност на пациента по време на будната фаза

3. Развитие на интраоперативни гърчове

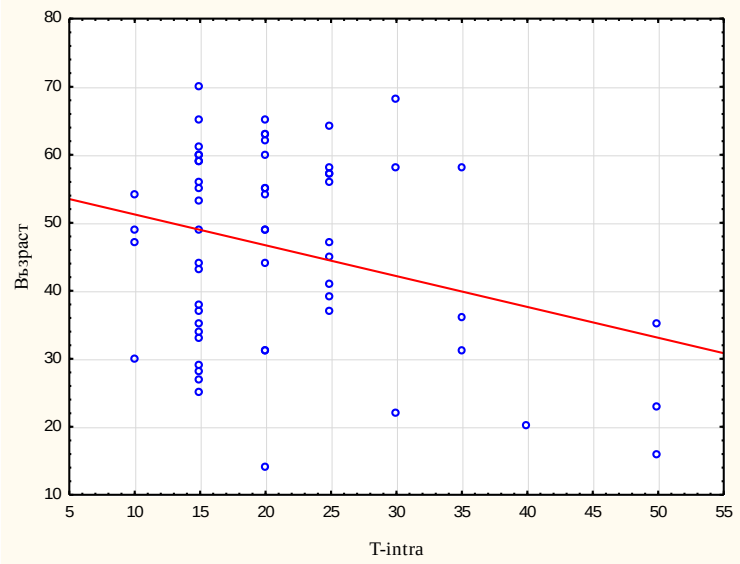
Анализ на възможни предиктори за появата на тези събития:

1. При изследване на влиянието на отделни фактори върху времето за събуждане чрез унивариабилен анализ беше установено, че сигнификантно значение имат възрастта и стойностите на ентропия, поддържани по време на "asleep1" фазата (таблица 20).

Фактор	**p- value**
Възраст Пол BMI	0.02* (r= -0.31) 0.17 0.17
Вид на лезията: HGG LGG Други	0.19
Ентропия : SE RE	0.023* (r= -0.31) 0.019* (r= -0.32)
Продължителност на инфузиите на: пропофол фентанил	0.7 0.7

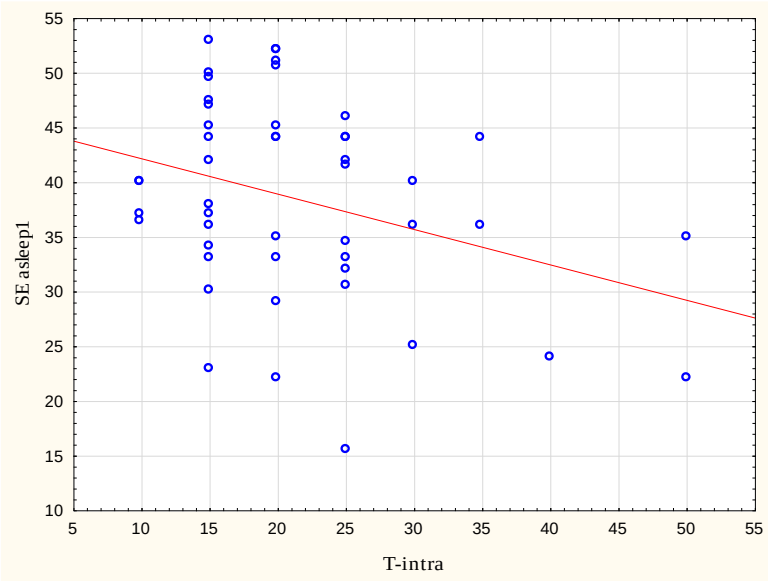
Табл. 20 Прогностични фактори за времето на интраоперативно събуждане
***- статистическа значимост при унивариабилен анализ**

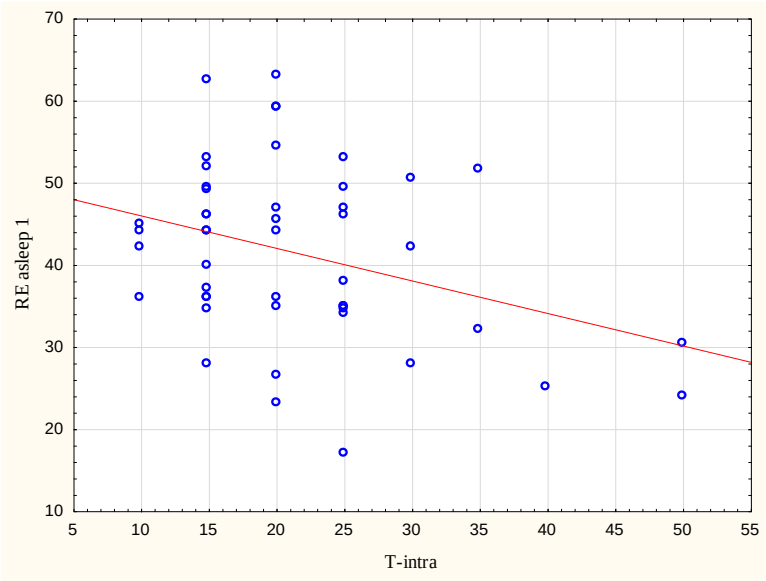
По- младата възраст е свързана с по- дълго време за събуждане, като зависимостта е слабо изразена (r= -0.31)- фигура 22. От 8-те пациента със забавено събуждане (> 30 минути) 7 са на възраст под 40 години и 1- над 40 години (p= 0.025).



Фиг. 22 Зависимост между времето за интраоперативно събуждане (T-intra) и възрастта

По- голямата дълбочина на анестезия, изразена в по- ниски средни стойности на RE и SE, поддържани през “asleep-1” фазата също е свързана с по- бавно събуждане, като корелацията не е силно изразена (r= -0.31 за SE и r= -0.32 за RE)- фигура 23.





Фиг. 23 Зависимост между времето за интраоперативно събуждане (T-intra) и дълбочината на анестезия (SE и RE)

Полът, BMI, продължителността на инфузиите на пропофол и фентанил, както и видът на лезията не оказват влияние върху разглеждания показател.

Мултивариационният анализ не потвърди наличието на сигурни независими предиктори за времето на събуждане (за всички фактори p>0.05).

2. Средната възраст на болните с намалена кооперативност по време на будната фаза, беше 54.8± 10.8 години, а на тези с добро ниво на кооперативност- 45.4± 14.4 години (таблица 21), като разликата не достигна статистическа значимост (p=0.48).

Възраст		p-value
Кооперативни болни	45.4± 14.4 г.	0.48
Затруднена комуникация	54.8± 10.8 г.	

Табл. 21 Влияние на фактора възраст върху интраоперативната кооперативност на болните

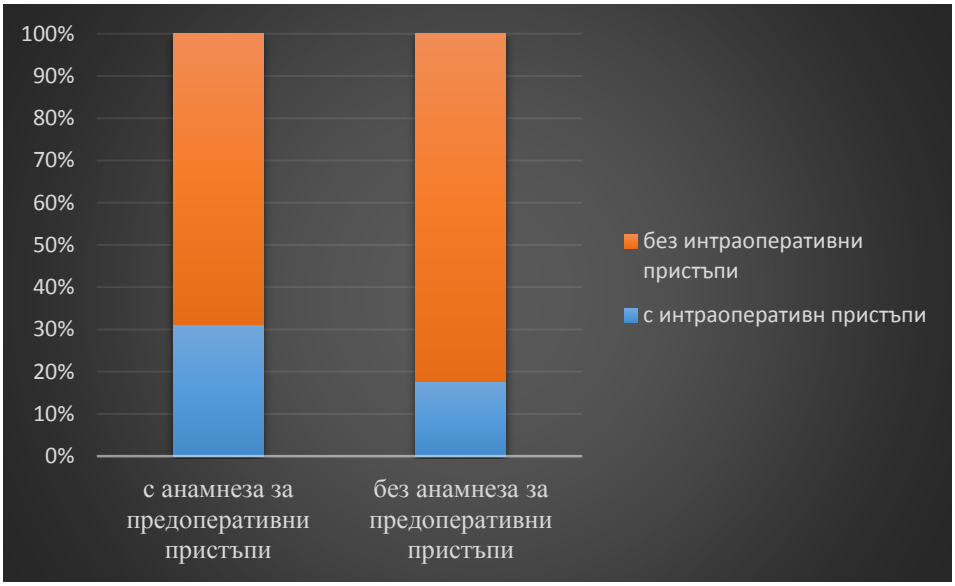
Сред 6- те болни със затруднения в комуникацията всички бяха с предоперативни говорни и когнитивни нарушения.

3. Влиянието на факторите възраст, локализация на лезията, вид на стимулацията и анамнеза за предоперативни пристъпи върху появата на интраоперативни гърчове е представено в табилца 22.

Фактор	**p-value**
Възраст	0.19
Обхванат дял: фронтален- F париетален- P темпорален- T	0.04*
Вид на стимулацията: говор моторика моторика/ говор моторика/ сетивност моторика/ говор/ сетивност	0.04*
Анамнеза за предоперативни пристъпи:	0.4

Табл. 22 Прогностични фактори за поява на интраоперативни пристъпи
***- статистическа значимост при унивариабилен анализ**

Сред пациентите с предоперативна епилептична симптоматика пристъп по време на ДЕС получиха 31% (14 от общо 45 случая), докато при болните без данни за епилепсия този процент беше по- нисък- 18% (3 от 17 случая). Тази разлика обаче не достига статистическа значимост (p= 0.4)- фиг. 24. Възрастта на пациентите също няма връзка с честотата на това усложнение (p= 0.19).

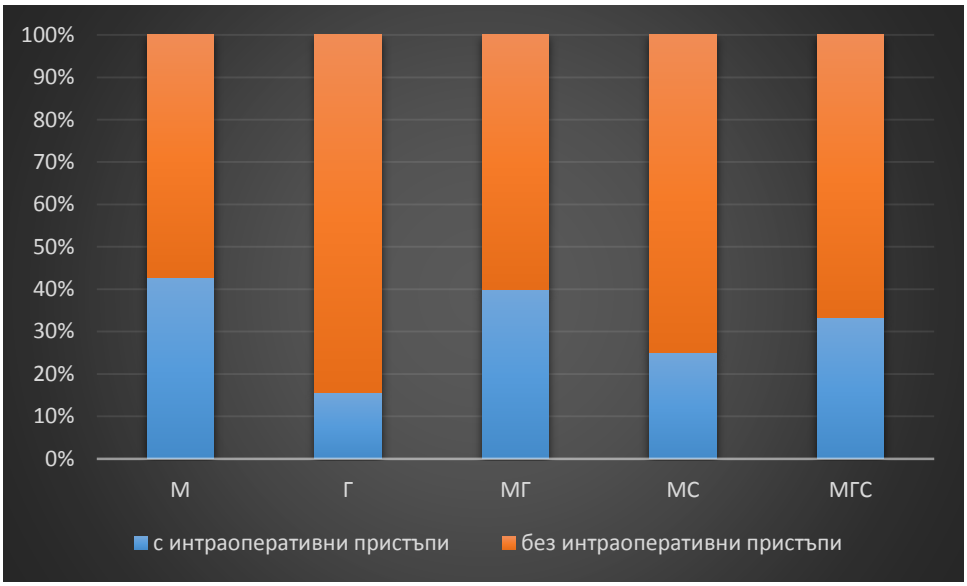


Фиг. 24 Развитие на интраоперативни гърчове в зависимост от наличието на пристъпи в анамнезата

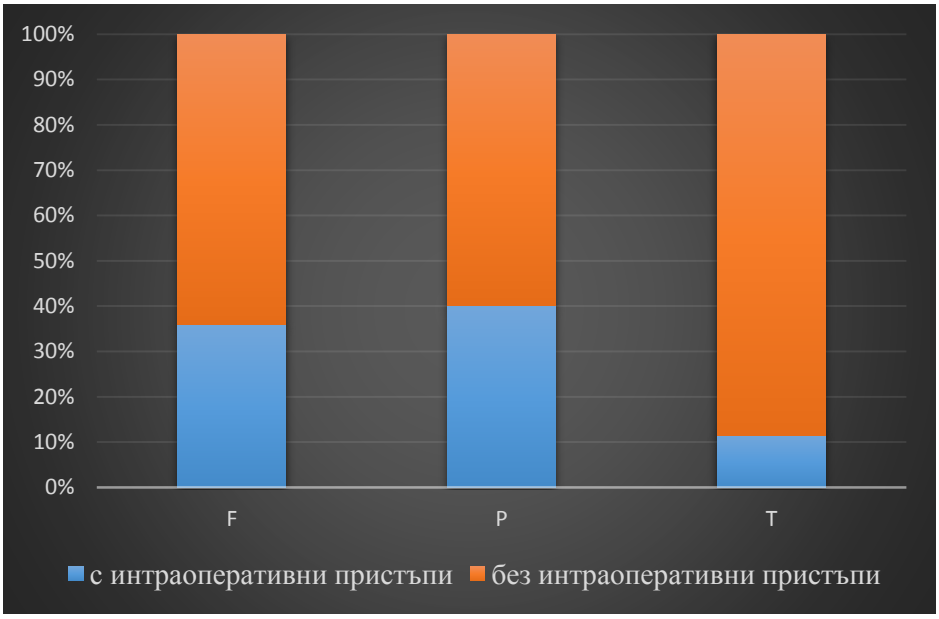
По отношение на изследваната функционална зона се установи, че стимулацията на говор е свързана с по- нисък риск от провокиране на пристъпи (p<0.05). В случаите, когато е картирана единствено реч, честотата на пристъпите беше 15.6% (5 от общо 32 стимулации), а при картиране само на моторика съответната стойност беше 42.8% (3 от 7 стимулации). Само сетивност не беше изследвана при нито една от интервенциите. В преобладаващата част от пациентите се търсеше повече от една функция. Честотите на интраоперативните гърчове при различните видове картиране са представени на фигура 25.

Засягането на темпоралния дял е свързано с по- малка честота на поява на интраоперативни пристъпи (12% от пациентите с темпорални лезии са получили гърч при ДЕС) в сравнение със случаите, когато е обхванат париеталния (40%) или

фронталния дял (36%)- фигура 26. Тази зависимост достига статистическа значимост (p= 0.04).



Фиг. 25 Развитие на интраоперативни гърчове в зависимост от вида на картирането
М- моторика; Г- говор; С- сетивност



Фиг. 26 Развитие на интраоперативни гърчове в зависимост от обхванатия дял
Р- париетален; F- фронтален; Т- темпорален

Мултивариационният анализ не потвърди значението на някой от факторите като сигурен независим предиктор за поява на гърчове (p> 0.05 за всички изследвани фактори).

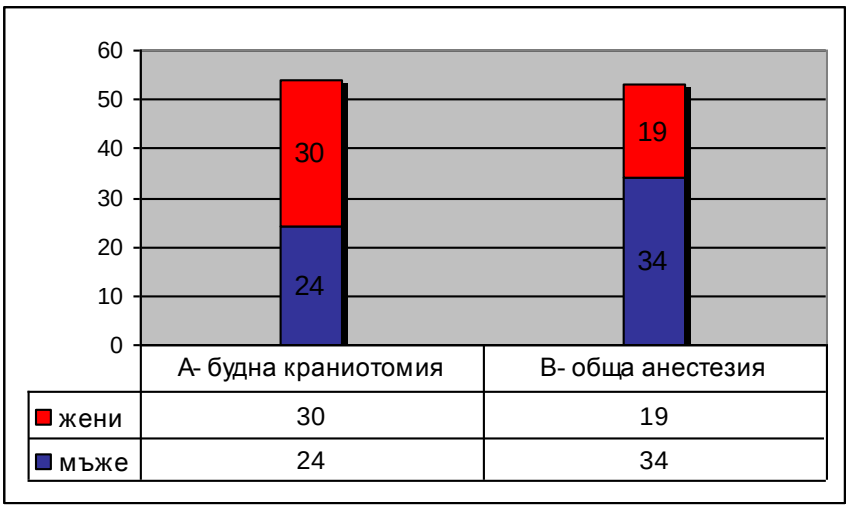
Част 3. Сравнение на будните краниотомии с интервенции под обща анестезия.

Пациентите, оперирани по повод първични глиални тумори в групата с будна краниотомия бяха 54, а в групата с обща анестезия- 53. Демографските характеристики на разглежданите болни са обобщени в таблица 23.

	Будна краниотомия	Обща анестезия	p- value
Брой пациенти	54	53	
Възраст (години)	48,8± 14,9	47± 13,5	p>0.05
Мъже: жени*	24: 30	34: 19	P= 0.04
Ръст (cm)	168,7± 8,1	172,7± 8,4	p>0.05
Тегло (kg)	73,2± 15,1	75,2± 13,9	p>0.05
BMI (kg/m^2)	26,5± 5,8	25,1± 4,6	p>0.05
HGG: LGG*	26: 28	43: 10	p= 0.003
Клас по ASA: I: II: III	25: 28: 1	23: 26: 4	p>0.05

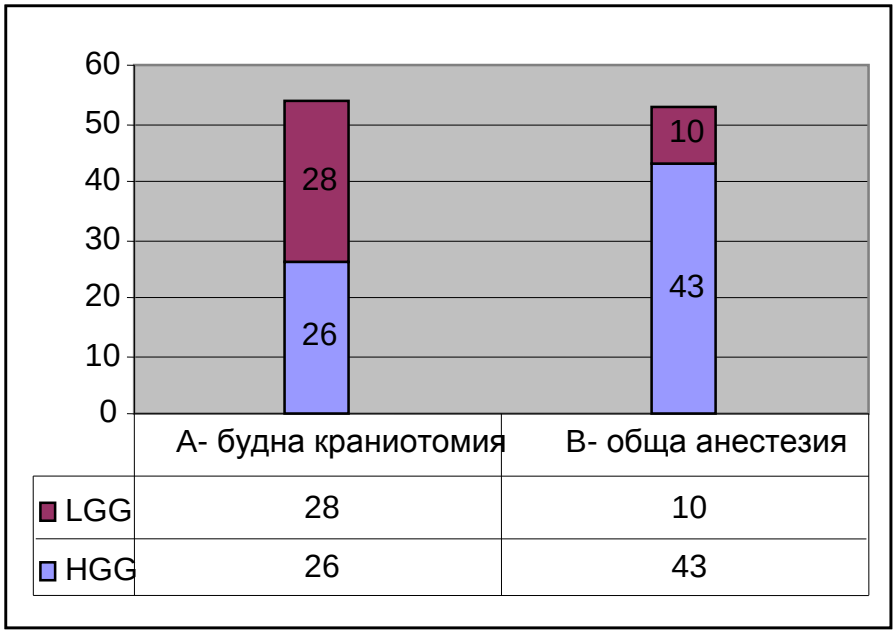
Табл. 23 Демографски характеристики на двете групи пациенти *- p< 0.05

Разпределението по пол в двете сравнявани серии беше нееднакво- 30 жени и 24 мъже в първата срещу 19 жени и 34 мъже във втората (фигура 27).



Фиг. 27 Разпределение на пациетите по пол

Съотношението между нискостепенни и високостепенни глиоми също се различаваше. В група А болните с LGG и HGG бяха приблизително еднакви на брой- съответно 28 и 26, докато в група В преобладаваха тези с HGG- 43 случая срещу 10 с LGG (фигура 28).



Фиг. 28 Разпределение на пациентите според степента на малигненост на глиомите

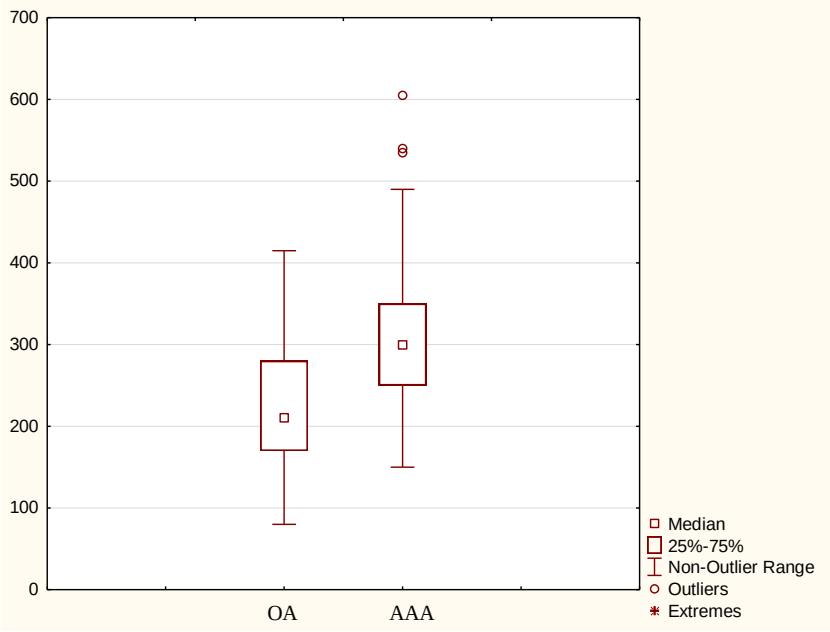
По възраст двете серии бяха съпоставими- средната стойност на този показател за будните краниотомии беше 48.8± 14.9г., а за групата с обща анестезия- 47± 13.5г. (p=0,15) .

Предвид различното разпределение по пол и степен на малигненост на туморите, влиянието на тези два фактора беше изследвано отделно с цел правилна интерпретация на резултатите, получени от сравнителния анализ на двете групи.

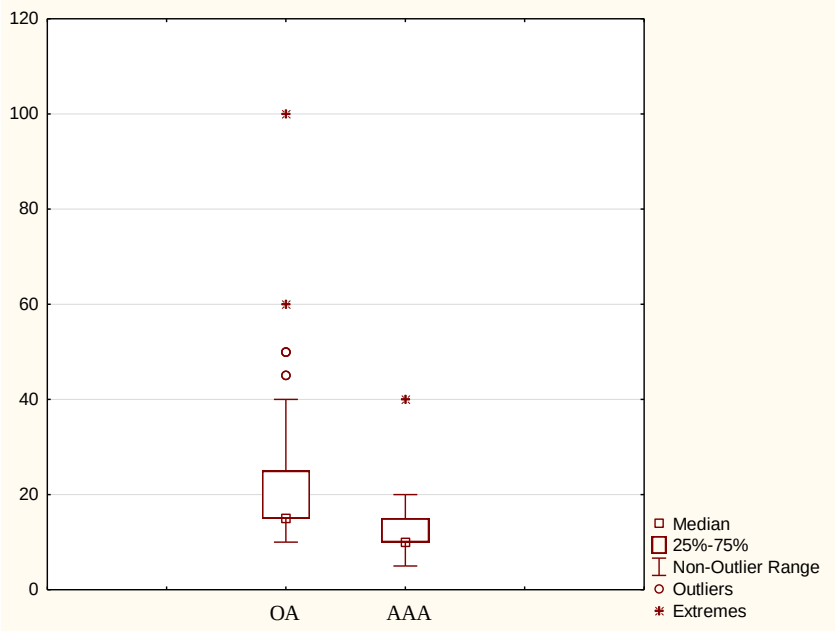
Средната продължителност на операцията за пациентите от група А беше 308.7± 87.4 минути, а за тези от група В- 234.7± 62 минути. Сравняването на тези две стойности показа статистически значима разлика между тях (p= 0.0003) (фигура 29).

Болните, подложени на будна краниотомия, достигаха готовност за извеждане в отделението по интензивни грижи по- бързо в сравнение с тези, чиято интервенция се осъществяваше под обща анестезия. Времето от приключване на интервенцията до напускане на операционната зала беше средно 11.6± 5.5 минути за

група А и 21.3± 14.2 минути за група В, като разликата в тези стойности беше статистически значима (p= 0.007)- фигура 30.

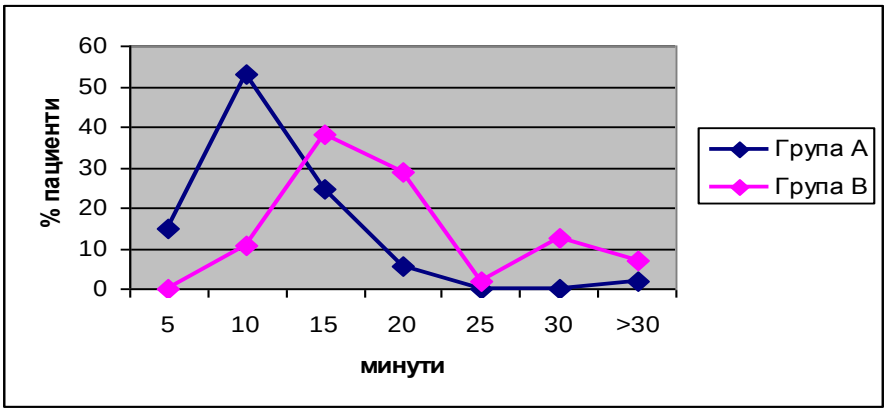


Фиг. 29 Оперативно време- минути



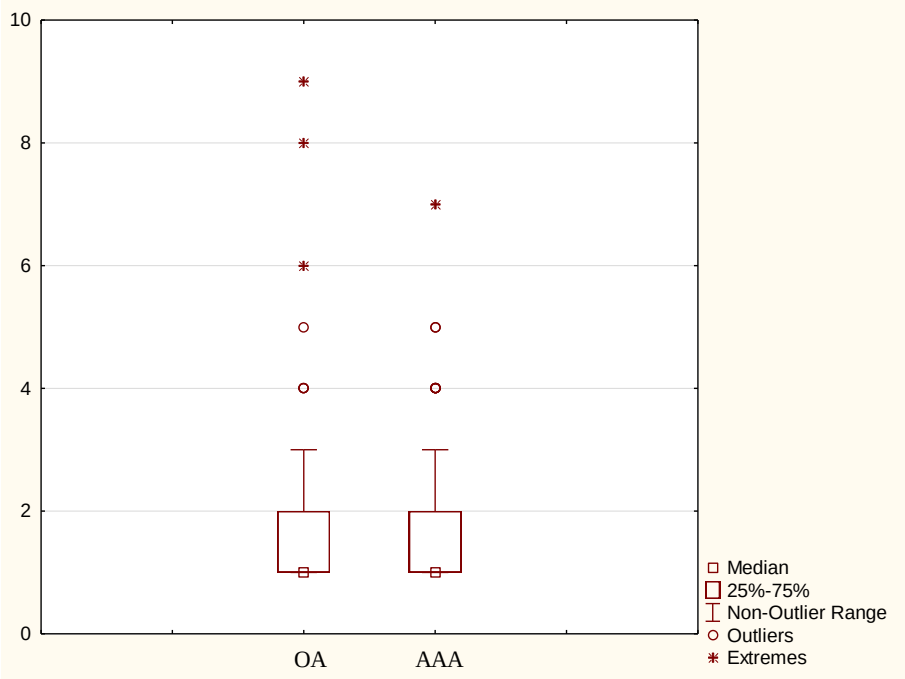
Фиг. 30 Време до готовност за извеждане от операционна- минути

Сред болните, претърпели будна интервенция, най- голям процент бяха извеждани от операционната зала на 10- та минута, докато пациентите с обща анестезия най- често напускаха залата между 15-та и 20-та минута (фигура 31).



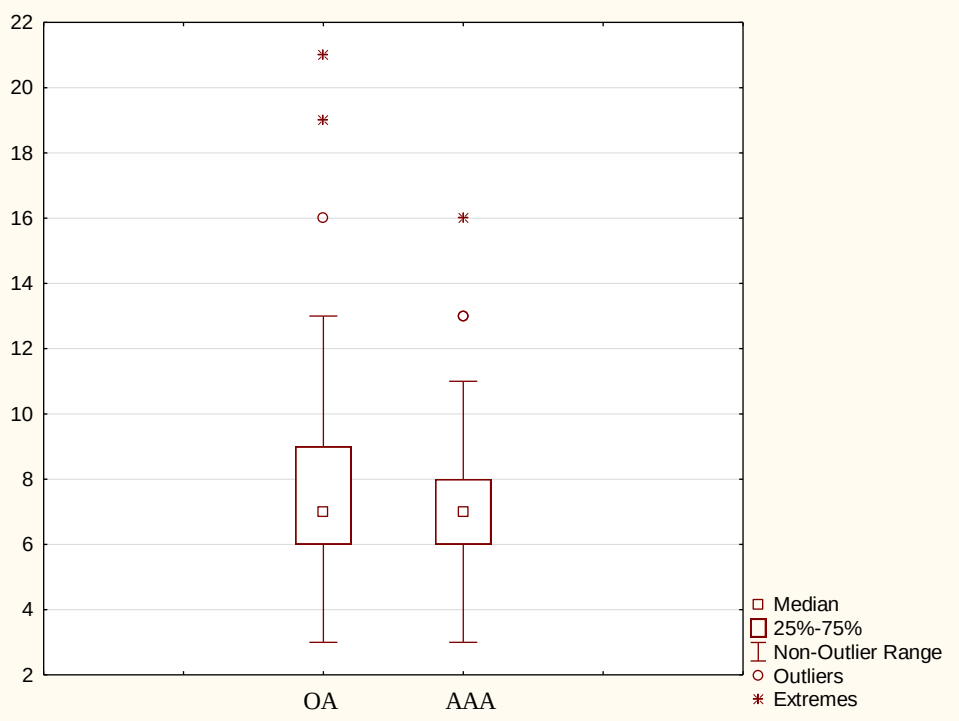
Фиг. 31 Процент на пациентите, готови за извеждане от операционна зала

Постоперативният престой в реанимация не се различаваше между двете разглеждани групи. За будните краниотомии той беше средно 1.9± 1.3 дни (най-често 1 ден), а при операциите с обща анестезия- 1.9± 1.7 дни (също обичайно 1 ден) (p= 0.8)- фигура 32.



Фиг. 32 Престой в реанимация- дни

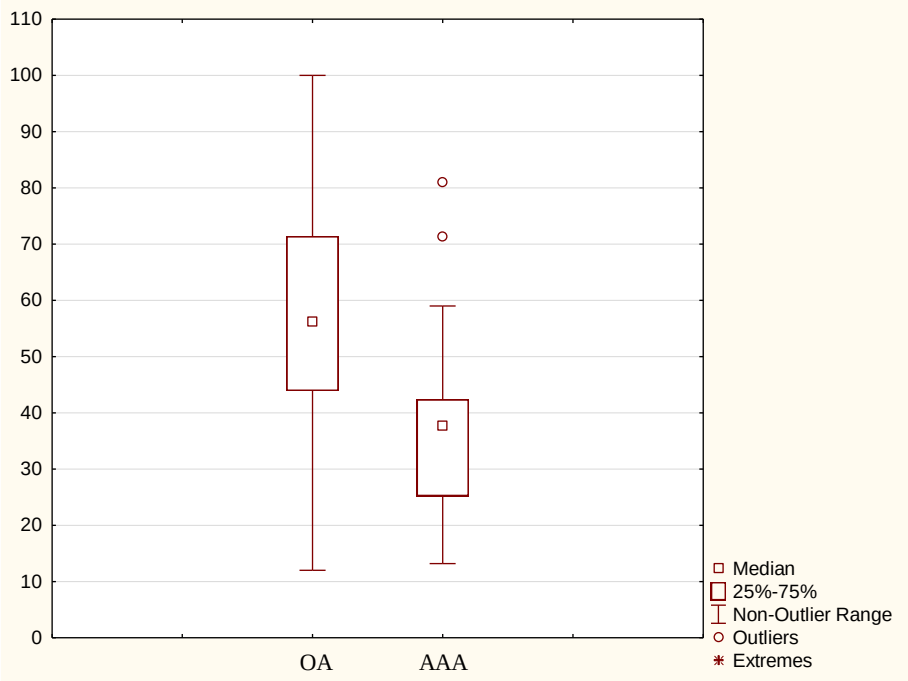
Съществени различия не се установиха и при сравняването на постоперативния болничен престой. Средните стойности на този показател за пациентите от групите А и В бяха съответно 7.5± 2.2 дни и 7.7± 3.3 дни, най- често 7 дни и при двата типа интервенции (p= 0.9)- фигура 33.



Фиг. 33 Постоперативен болничен престой- дни

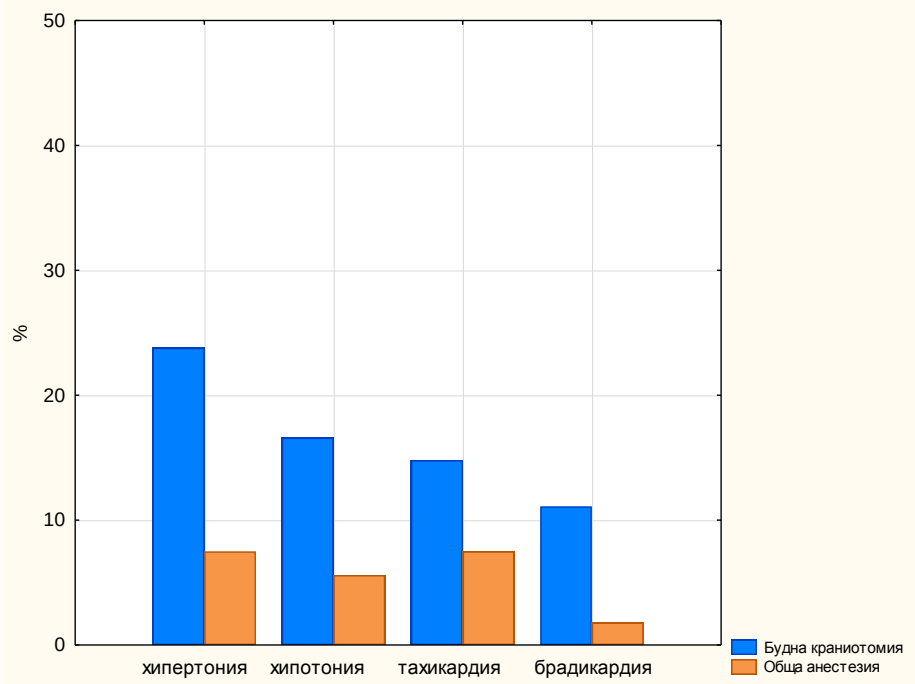
По отношение на количеството използван опиат се отчете, че то е по- голямо при интервенциите под обща анестезия, отколкото при будните краниотомии. Този показател беше изчислен като mcg прилаган фентанил за час оперативно време. Средните стойности за група А бяха 36.8± 14.7mcg/h, а за група В- 57.4± 18.4mcg/h (p< 0.001)- фигура 34. Анализирайки фактора пол, установихме, че той оказва статистически значимо влияние върху изследвания параметър в серията с будни краниотомии, където жените са получили по- малко количество фентанил в сравнение с мъжете (p= 0.032). Подобна зависимост в групата с обща анестезия не беше открита (p= 0.7). Начинът на приложение на опиата в двете групи е различен. При конвенционалните интервенции се използваха болусни дози от по 50, 75 или 100 mcg по преценка на анестезиолога, докато при будните краниотомии въвеждането се осъществяваше чрез продължителна венозна инфузия, чиято скорост се изчисляваше

спрямо телесното тегло на пациента. Последното от своя страна беше сигнификантно по- ниско за жените, отколкото за мъжете (p<0.001). Тъй като разпределението по пол не беше еднакво за групите А и В, изследвахме опиатната консумация отделно за жените и мъжете. Оказа се, че и в двата случая то е достоверно по- високо под обща анестезия (p< 0.001 за жените и p= 0.007 за мъжете), следователно видът на интервенцията е независим фактор по отношение на разглеждания показател.



Фиг. 34 Консумация на фентанил

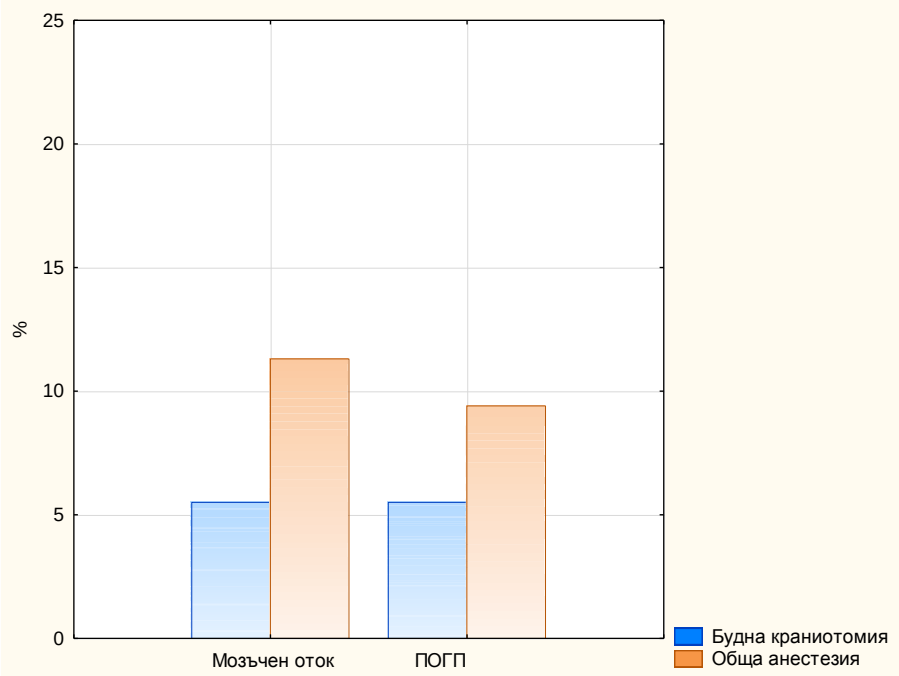
Епизодите на нарушения от страна на сърдечно- съдовата система са по-чести при извършване на будни краниотомии, отколкото на конвенционални неврохирургични операции (фигура 35), като обаче статистически значими различия се достигнаха само по отношение на хипертонията. Такива бяха регистрирани при 15 случая (23.8%) от група А и 4 (7.5%) от група В (p= 0.0057), а хипотонични- съответно при 9 (16.6%) от група А и 3 (5.6%) от група В (p= 0.065). Епизоди на тахикардия имаше по време на 8 будни интервенции (14.8%) и 4 (7.5%) интервенции под обща анестезия (p= 0.19). Брадикардия наблюдавахме съответно в 6 (11.1%) и 1 (1.8%) случая от двете серии (p= 0.06).



Фиг. 35 Хемодинамични усложнения при будни краниотомии и интервенции под обща анестезия

Недостатъчно добре релаксиран мозък след отваряне на твърдата мозъчна обвивка наблюдавахме при 3 будни краниотомии (5.5%) и при 6 от интервенциите под обща анестезия (11.3%), като разликата в тези стойности не достигна статистическа значимост (p= 0.23)- фигура 36.

Епизоди на постоперативно гадене и повръщане в първите 24 часа след края на операцията регистрирахме при 3 *–ма* пациенти от групата на будните кранитомии (5.5%), докато за конвенционалните интервенции тази бройка беше 5 (9,4%). Разликата по този показател не беше статистически значима (p= 0.34)- фигура 36.



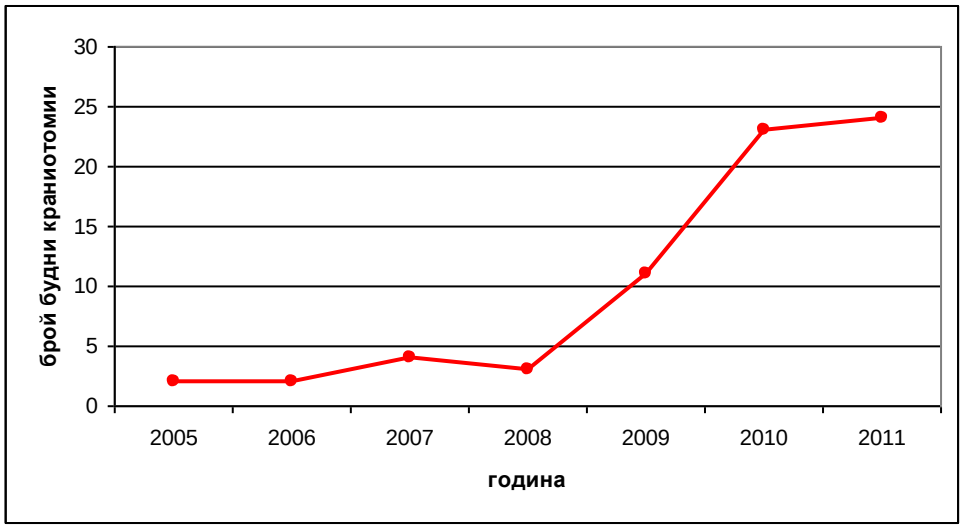
Фиг. 36 Епизоди интраоперативен мозъчен оток и на постоперативно гадене и повръщане след будни краниотомии и интервенции под обща анестезия

VI. Обсъждане

Независимо от навлизането на различни нови неинвазивни техники за мозъчно картиране значението на будните краниотомии при хирургичното лечение на лезии, разположени в близост до функционално важни зони, остава изключително важно. Нещо повече, обзорът на литературните данни показва, че в световен мащаб броят на центровете, в които се извършват такъв тип интервенции, непрекъснато нараства (Olsen 2008, July et al. 2009, Rughani et al. 2011). Както отбелязва Marilyn Larkin в свое резюме, публикувано през 1999г. в Lancet, "неврохирурзите се пробуждат за будната хирургия" (Larkin 1999).

У нас първите данни за извършване на бдни краниотомии датират от 2005 г. В началото тези интервенции бяха осъществявани спорадично, между 2 и 4 пъти годишно. За анестезия се използваха, също както и в нашата серия пропофол и фентанил, като първият се въвеждаше посредством TCI, а вторият- чрез мануално контролирана инфузия. Прилаганата техника може да се причисли по- скоро към типа MAC, тъй като нямаше протекция на дихателните пътища и по време на цялата интервенция се поддържаше спонтанна вентилация. Важна особеност на първите будни интервенции е, че функционалното тестуване не включваше ДЕС, а се осъществяваше чрез следене от страна на наблюдаващия за поява на нов неврологичен дефицит по време на резекцията, който беше сигнал за прекратяване на последната или модификация на хирургичния подход.

Както е видно от фигура 37, броят на будните краниотомии започна да нараства през 2009 г., когато бяха извършени 11 такива интервенции. Тази тенденция се запази и през следващите години, като за 2010 г. се осъществиха 23, за 2011г.- 24, и само за първото четиримесечие на 2012 г.- 9, т.е. беше достигната средна честота от 2 будни краниотомии на месец.



Фиг. 37 Годишна честота на извършване на будни краниотомии от въвеждането им през 2005г.

Превръщането на будните краниотомии в част от рутинната дейност на клиниката се обуславя от два основни фактора:

- въвеждане на ДЕС като задължителен метод за мозъчно картиране на функционално важни зони и

- въвеждане на ларингеалната маска като елемент от анестезиологичната техника, който осигурява протекция на дихателните пътища, възможност за контролирана механична вентилация и достигане на дълбоки нива на анестезия, а следователно спокоен и неподвижен върху операционната маса пациент до момента на интраоперативното тестуване.

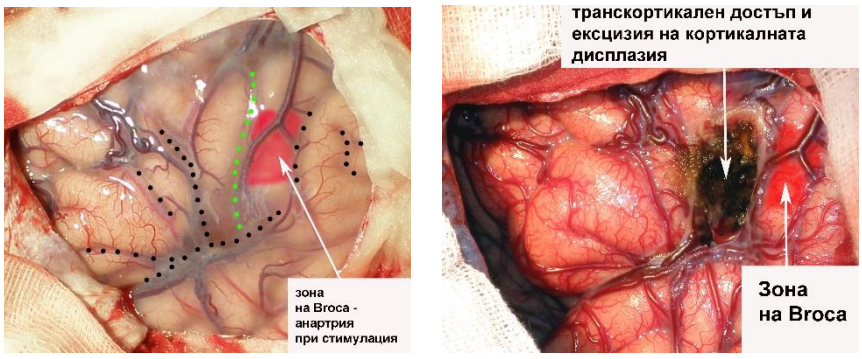
Цялата последователност от всички възможни стъпки, свързани с извършването на една будна краниотомия от първоначалното поставяне на диагнозата до изписването на болния, може да бъде добре унагледена чрез илюстративен пример от нашата практика. Касае се за пациентка на 16 години с данни за парциални Джаксънови пристъпи със загуба на говор, датиращи от няколко години и неповлияващи се от антиепилептични медикаменти. Отклонения в неврологичния статус не бяха регистрирани. Първата стъпка след клиничния преглед беше осъществяване на МРТ. На него беше визуализирана левостранна фронтална лезия с характеристиките на кортикална дисплазия (фигура 38А). Поради локализацията на процеса в близост до функционално важна зона се направи допълнително фМРТ чрез който се идентифицира зоната на Broca(фигура 38Б).



А Б

Фиг. 38 А- МРТ, демонстриращ лезия вляво фронтооперкуларно; Б- фМРТ, показващ активираните при наименоване на обекти зони (оцветени в оранжево)

В резултат на така направената диагностика се прие, че са налице категорични хирургични индикации за будна краниотомия с интраоперативно картиране на реч. Пациентката беше оценена като кооперативна и мотивирана, а невропсихологичното изследване не показа съществени отклонения. Анестезиологичната консултация също не установи противопоказания за извършване на такава процедура. В хода на интервенцията беше успешно идентифицирана зоната на Broca чрез предизвикване на моторна афазия при стимулация (фигура 39А), след което беше предприета резекция на лезията, съобразена с получените при тестуването данни (фигура 39Б).



А Б

Фиг. 39 А Интраоперативна идентификация на зоната на Broca след събуждането на пациентката; Б Резекция при съхранение на функционлната зона

Лезията беше отстранена тотално (фигура 40) без развитие на последващ неврологичен дефицит и с пълно прекратяване на пристъпите.



Фиг. 40 Постоперативен МРТ с данни за тотална ексцизия на лезията

Според литературните данни, свързани с разглежданата тематика, в практиката на будните краниотомии известен превес имат режимите със спонтанна вентилация при непротектирани дихателни пътища над тези, включващи използването на различни пособия за протекция (ларингеална маска, ендотрахеална тръба, СОРА и др.). Много малко са обаче проучванията, директно сравняващи различните анестезиологични техники. Макар и с ниска доказателствена стойност, такова е осъществено от Sarang и сътр., които разглеждат ретроспективно опита си с три групи пациенти. В първата те прилагат седация при запазено съзнание, а в останалите две- ААА- техника с ларингеална маска преди и след будната фаза, като разликата между втората и третата групи се състои в това, че при едната са използвани пропофол и фентанил и е съхранено спонтанното дишане, а при другата фентанилът е заменен с ремифентанил и вентилацията е контролирана. Данните са недостатъчни, за да се направят категорични изводи, но наблюдението на авторите е, че най- добри и безопасни условия за работа осигурява третият режим (Sarang et al. 2003).

Според привържениците на МАС основното преимущество на този подход се състои в по- ниското ниво на седация, респективно по- бързото и плавно събуждане и по- лесното осъществяване на контакт с пациента. Освен това при тази техника се

избягват инструментации върху дихателните пътища, които биха могли да предизвикат дразнене, кашляне и напъване с последващо увеличение на интракраниалното налягане и мозъчен оток. От друга страна обаче титрирането на седацията е по- трудно и съществува риск от респираторна депресия. Така напр. в серията на Manninen и съавт., обхващаща 50 души, се съобщава за нарушения на дишането, макар и леки и лесно преодолими, в 18% от случаите (Manninen et al. 2006). Keifer и сътр. посочват честите епизоди на хиперкапния като една от слабостите на използвания от тях режим, състоящ се от инфузии на пропофол и ремифентанил при спонтанно дишащи пациенти без протекция на дихателните пътища. Средната стойност на $PaCO_2$ за тяхната група е била 50 (36-69) mm Hg. Освен това авторите докладват за поява на епизоди на апнея с продължителност 30 s в 69 от описаните от тях общо 96 случая (Keifer et al. 2005). Подобен е анестезиологичният подход на Skucas и съавт. с тази разлика, че те не прилагат опиоиди, а само инфузия на пропофол. В тяхната серия е регистрирана честота 1,8% на случаите с респираторните усложнения, при които се е наложило поставяне на ларингеална маска, ендотрахеална тръба или назален въздуховод и свързване към апарат за обдишване (Skucas et al. 2006). Berkenstadt и съавт. определят MAC-техниката с пропофол и ремифентанил като достатъчно безопасна, но едновременно с това отбелязват, че докато не бъде добре овладяна от анестезиологичния екип са налице затруднения, свързани с постигането на адекватна седация без компрометиране на вентилацията и оксигенацията на пациента (Berkenstadt et al. 2001).

За да се избегнат посочените възможни неблагоприятни последици от липсата на протекция на дихателните пътища, както и необходимостта от често предприемане на мерки за тяхното преодоляване, редица автори прилагат техники с по-голяма степен на инвазивност. Важно предимство на последните е също така възможността за достигане на по- дълбоки нива на седация без опасност от компрометиране на дишането, както и за осъществяване на контролирана механична вентилация, респективно по-лесно регулиране на нивата на CO2. Независимо, че ползите от хипервентилацията в неврохирургичната практика се оспорват от някои автори (Gelb et al. 2003), избягването на епизоди на хиперкапния е от особено важно

значение поради свързаните с нея неблагоприятни ефекти върху интракраниалното налягане. В серията на Picht и сътр., които използват MAC техника, е наблюдаван 1 случай (от 25 болни) на тежък мозъчен оток, за чието повлияване е било необходимо извършване на спешна интубация с последващ режим на хипервентилация (Picht et al. 2006). В цитираното по- горе проучване на Skucas и съавт. се съобщава за ниска честота на такова усложнение- 0.6%, като обаче при един от пациентите то е свързано с трайни последици. След отстраняване на костното ламбо при този болен е било отчетено $PaCO_2$ 52 mm Hg, на фона на което е наблюдаван значителен оток на твърдата мозъчна обвивка. Впоследствие това е довело до разкъсване на трансверзалния синус с масивно кървене, развитие на исхемия и хемипареза, още повече, че конкретният пациент е заявил предварително отказ от кръвопреливане. Авторите подчертават пряката причинно- следствена връзка между описаното усложнение и използваната от тях анестезиологична методика. В нашата серия EtCO2 през първата “asleep” фаза беше поддържан в стойности между 3.8 и 4.2 kPa (28.5- 31.5 mm Hg).

Най- често използваното пособие за протекция на дихателните пътища по време на будни краниотомии е ларингеалната маска с нейните различни разновидности- класическа, ProSeal, Supreme, интубационна ларингеална маска. На пациентите в нашата група поставяхме класическа ларингеална. Тя е широко разпространен в практиката модел, макар че в сравнение с другите осигурява по-малка херметичност и не позволява аспирация на стомашно съдържимо при необходимост (Jones et al. 2004, Brydges et al. 2012). Olsen съобщава за 2 случая (8%) на недостатъчно уплътняване на ларингеалната маска в тяхната серия от 25 будни интервенции, като и при двамата болни се е наложила ендотрахеална интубация, а при единия това е било причина за отказ от събуждане и фунционално тестуване (Olsen 2008). Опцията за мануално обдишване през лицева маска според тези автори не е приемлива предвид фиксацията на главата на пациента и наличието на операционни чаршафи. Conte и сътр. също предпочитат да интубират всички болни, при които уплътняването на маската е било проблемно (5 от 135 случая или 3.7%), като интраоперативно те отстраняват ендотрахеалната тръба и провеждат планираното тестуване (Conte et al. 2010). В нашето проучване регистрирахме

трудно поставяне на ларингеалната маска (т.е. не от първия опит) при двама болни (3.2%), а разхерметизиране след промяна в позицията върху операционната маса- при трима (4.8%). В нито един от случаите ни обаче не беше необходима интубация. За сметка на това един пациент беше обдишван с лицева маска по време на краниотомията, а друг- по време на затварянето, без това да е свързано със съществени затруднения или да има неблагоприятни последици. Промяна в хода на интервенцията с отказ от тестуване не се наложи при никой от тези болни.

Ларингеалната маска е предпочитано средство при осъществяване на AAA техниката, тъй като нейното махане при събуждането и повторното й поставяне, ако такова е предвидено или необходимо, са по- лесно осъществими в сравнение с използването на ендотрахеална тръба. От друга страна употребата на ларингеална маска може да е проблематично при пациенти с нарушен белодробен къмплаянс, повишено съпротивление на дихателните пътища, ограничено отваряне на устата или такива с риск от аспирация. При подобни случаи е необходима много внимателна предварителна преценка на възможностите за безопасно провеждане на анестезията. Сред нашите болни, подбрани по хирургични критерии, нямаше такива с морбидно затлъстяване или обструктивна сънна апнея, при които опасността от компрометиране на дишането надвишава ползите от извършване на будна краниотомия. В серията ни имаше една пациентка с обезитет II ст. (BMI 39.5 kg/m^2) и една със сколиоза в гръдния отдел на гръбначния стълб. Те бяха щателно изследвани и оценени като показани за будна краниотомия. С изключение на преходно спадане на сатурацията до 89% при първата болна непосредствено след махането на маската, двете интервенции протекоха гладко и без други инциденти.

Освен ротирането на пациента, друг критичен момент, свързан с използването на ЛМ, е интраоперативното събуждане. Спирането на анестетиците и намаляването на дълбочината на анестезия води до повишени мозъчен метаболизъм и кръвоток. В допълнение е възможно развитие на хиперкапния и последваща вазодилатация на церебралните съдове при преминаването от контролирана към спонтанна вентилация. Освен това отстраняването на ларингеалната маска може да бъде придружено от кашлица и напъване, които повишават интраторакалното налягане и съответно затрудняват оттичането на

венозна кръв от мозъка, макар че, както вече беше отбелязано, тези явления са по-характерни за ендотрахеалната интубация. В проучването на Olsen се съобщава за един случай на реагиране срещу ларингеалната маска и неадекватно спонтанно дишане по време на събуждането, довели до развитие на мозъчен оток и отказ от тестуване с възстановяване на общата анестезия и контролираната механична вентилация (Olsen 2008). Подобно усложнение, пряко свързано с ларингеалната маска, ние имахме при един пациент. В резултат на дразненето и опитите му за изкашляне настъпи бързопрогресиращ и труден за овладяване оток на мозъка. Нашето поведение в този случай беше различно от предприетото в цитираното проучване. Ние предпочетохме да махнем маската, като същевременно беше започната резекция на лезията с отстраняване на тази част от нея, за която се прецени, че не засяга функционални области. По този начин беше предотвратено по-нататъшно херниране на мозъчна тъкан, а след като пациентът се успокои и стана достатъчно кооперативен интервенцията продължи с извършване на картирането и без проява на други усложнения.

При подбраната от нас методика втората “asleep” фаза се осъществяваше посредством възстановяване на инфузиите на пропофол и фентанил, но в по- ниски дози в сравнение с началния етап на операцията. Ларингеалната маска не се поставяше отново, а болните се оставяха да дишат спонтанно с подаване на O_2 през обикновена лицева маска. Целта ни беше внимателно титриране на анестетиците до достигане на дълбока седация, без при това да настъпи компрометиране на дихателните пътища. По такъв начин нашата техника практически съчетаваше елементи както на AAA, така и на MAC подхода, но приложени в различни етапи на интервенцията.

Втората основна характеристика на използваната от нас анестезиологична техника беше медикаментозният режим. Поради обективни причини, свързани с лекарствената политика на страната в периода на проучването ни и липсата на внос на необходимите консумативи, не беше възможно да се прилага пропофол в TCI-режим, какъвто беше подходът при първите будни краниотомии. Липсата на нужния ресурс беше причина за известно нежелание на анестезиологичния състав да осигурява специфичната анестезия за тези интервенции и съответно до отлив от

тяхното извършване. Това беше свързано по- скоро с лични предпочитания и комфорт по време на работата, отколкото с обективни резултати, тъй като според един голям анализ на проучванията в базата данни Кохрейн съществени разлики между таргетно и мануално контролираните инфузии на пропофол по отношение на качеството на анестезия и развитието на нежелани реакции липсва (Leslie et al. 2008). В областта на будните краниотомии пропофолът е възприет като основен анестетик и почти всички публикувани през последните 15 години протоколи са базирани на него, като не се наблюдава тенденция към превес на някой от двата режима за приложението му. Ние използвахме мануално контролирана инфузия, чиято скорост беше между 100 и 220mcg/kg/min през първата "aleep" фаза и между 20 и 100mcg/kg/min през втората. За аналгезия прилагахме фентанил, също в мануално контролирана инфузия, като съответните дозировки за него бяха 1-3mcg/kg/h и 0.5-1mcg/kg/h. Титрирането на двата анестетика се извършваше в зависимост от хирургичните манипулации, хемодинамичните показатели, наличието на движения и неспокойствие на болния върху операционната маса, а по време на "asleep-2" фазата и от дихателните параметри. При необходимост от допълнително задълбочаване на анестезията в първата "asleep" фаза при 26 от пациентите беше включван допълнително севофлуран (до 0.5 MAC) за кратки периоди от време.

При прилагане на така описания от нас режим успешно картиране беше осъществено в 60 от всички 63 случая. Този резултат е сравним с публикуваните от Olsen и съавт. данни върху група от 25 болни, при които анестезиологичният подход е сходен с нашия с изключение на това, че вместо фентанил се използва ремифентанил. Авторите съобщават за двама пациенти, при които се е наложил отказ от функционално тестуване- при единия поради мозъчен оток, а при втория поради невъзможно осигуряване на херметична ларингеална маска (Olsen 2008). В друга значително по- голяма серия, състояща се от 424 случая на тумори в близост до функционално важни мозъчни зони, Nossek и сътр. правят детайлен ретроспективен анализ на възможните фактори, обуславящи неуспешното извършване на будна краниотомия. Те използват MAC техника с мидазолам и фентанил, допълвани по преценка от ремифентанил и пропофол. Предвиденото картиране не се е състояло в 6.4% от техните интервенции, като основните причини за това са били възникване

на тежки генерализирани пристъпи и/или невъзможност за интраоперативна комуникация с болния поради сомнолентност, неспокойствие или дисфазия. Авторите установяват няколко прогностични фактора, които повишават риска от неблагополучия по време на процедурата. Такива са от една страна предоперативните смесени дисфатични разстройства и лечението с фенитоин, които имат отношение към затрудненото ниво на комуникация, и от друга- наличието на гърчове в анамнезата и употребата на повече от един антиепилептични медикамента, което значително увеличава вероятността за развитие на тежки интраоперативни пристъпи (Nossek et al. 2013). В нашата серия честотата на отказ от картиране беше 4.2% (3 случая). Първият от тези трима пациенти беше 30- годишен мъж с нискостепенен глиом, разположен в лява фронтална област. Предоперативните оплаквания включваха 2 генерализирани пристъпа с блокиране на говор. От неврологичния статус налице бяха лекостепенни дизартрия и пареза на дясна лицева половина. Пациентът беше напълно кооперативен, а невропсихологичното изследване не показа съществени отклонения. Извършен беше допълнително функционален МРТ и беше планирана интервенция с интраоперативно събуждане и картиране на моторика и говор. Използваният анестезиологичен подход беше стандартен за процедурата, но въпреки това 70 минути след спирането на инфузията на пропофол и 85 минути след тази на фентанил болният не беше достатъчно контактен и адекватен (5т. по RSS). За да се елиминира евентуално опиоидно свръхдозиране беше приложен налоксон в постепенно нарастващи дози до общо 0.12 mg, но без съществен ефект. По тази причина беше взето решение да се извърши само моторно картиране, а резекцията на тумора да се осъществи в съответствие с данните от фМРТ. Пациентът се събуди с интактни движения за крайниците, но с наличие на пълна анартрия, като последната претърпя почти изцяло обратно развитие в рамките на няколко месеца.

Във втория случай тестуването беше прекратено поради развитие на тежка и трудно контролируема гърчова активност. Касаеше се за 34- годишна пациентка, подложена на реоперация по повод десностранен фронто- париетален нискостепенен глиом. Докато се изчакваше събуждането й след спирането на анестетиците се предприе стимулация на моторна кора, но това доведе до 4 генерализирани пристъпа,

за чието овладяване освен иригация със студен разтвор на физиологичен серум се наложи още приложение на диазепам и тиопентал. Прецени се, че рискът от по-нататъшно функционално тестуване е неприемливо висок и затова опитите за събуждане и картиране бяха прекратени, ларингеалната маска не беше махната и интервенцията беше завършена в условията на анестезия, като се възстановиха инфузиите на пропофол и фентанил. В постоперативия период се отбеляза лекостепенна левостранна хемипареза.

В последния случай се касаеше за пациентка на 26 години с ангиографски данни за артерио- венозна малформация на a. cerebri media вляво. Оплакванията включваха главоболие и частична моторна афазия. Предвидена беше краниотомия с интраоперативно събуждане, при което да се извърши временно клипсиране на хранещи съдове с последващо тестуване на говорни функции, наблюдение за евентуално възникващ дефицит и въз основа на това- преценка кои съдове могат да бъдат дефинитивно прекъснати. В хода на съдовата дисекция обаче, още преди да бъдат предприети опити за събуждане, настъпи кървене, което наложи промяна в предварително планираната процедура. Прецени се, че най- адекватното хирургично поведение в този случай е да се коагулират своевременно някои хранещи съдове и да не се работи в периферните участъци на малформацията. Тъй като именно последните имаха отношение към зоните, отговорни за речта, картирането стана безпредметно, поради което се взе решение интервенцията да продължи без събуждане. Постоперативен неврологичен дефицит не беше регистриран.

Освен посочения болен, който не възстанови достатъчно ниво на съзнание, за да се извърши изследването на речта му, затруднения в комуникацията имаше при още други 6 болни в групата ни (9.5%). От тях двама бяха неспокойни, объркани и с повишена психо- моторна активност по време на будната фаза, докато при останалите четирима проблемите бяха свързани с афатични нарушения, задълбочили се спрямо изходния предоперативен статус. Във всички тези случаи тестуването все пак беше възможно, макар и по- трудно изпълнимо. Прави впечатление, че и шестте болни, при които имахме проблемна комуникация и трудно изпълняваха поставените задачи по време на будната фаза, бяха с нарушения на речевите функции в анамнезата, което съвпада с резултатите на Nossek и сътр. (Nossek et al. 2013), но

нашата бройка е твърде малка, за да могат да се направят на този етап някакви по-категорични изводи. Според едно изследване на Lee и сътр., обхващащо 26 пациенти с предвидено говорно картиране, по- ниският коефициент на интелигентност, по-малкият образователен ценз и по- високата склонност към депресивни състояния са статистически значими фактори, увеличаващи риска от незадоволителна интраоперативна кооперативност (Lee et al. 2007). В разглежданата от тези автори група тестуването не се е осъществило поради невъзможна комуникация в 9 случая, т.е. в почти една трета от интервенциите, което поставя на преден план въпроса за значението на прецизния предоперативен подбор. В литературата са описани различни критерии за изключване на базата на речеви нарушения, психиатрични заболявания, умствена ретардация, нисък праг на болка, невъзможност за концентрация и емоционална нестабилност. Picht и сътр. използват т.нар. Aachen Aphasia Test за оценка на езиковите способности и поставят като условие изпълнението на поне 50% от набора невропсихологични задачи. Освен това те изследват кооперативността и вниманието посредством т.нар. Mini Mental State Examination, а в деня преди интервенцията извършват симулация на тестуването в условията на операционната зала (Picht et al. 2006). В опита си да дефинират максимално обективни критерии за идентифициране на неподходящи пациенти и за преценка на риска от неуспешно картиране, Santini и съавт. съпоставят резултатите от предоперативните тестове с интраоперативното поведение (Santini et al. 2012). Това е най- подробното изследване по този въпрос в литературата до момента, което, без да води до категорични изводи, дава известни насоки за подхода към кандидатите за будни краниотомии. Авторите използват сложен многокомпонентен инструментариум, включващ първоначално оценяване на речевите и когнитивни функции, като още на този етап се елиминират допусналите повече от 30% грешки в наименованието. Следващата стъпка е прилагане на психологически въпросници относно емоционалния статус на болния и накрая- осъществяване на психофизиологично тестуване посредством измерване на кожната проводимост за количествена характеристика на реакциите на болния към стрес и възможността му за самоконтрол. Анализът на данните е установил корелация между предварителните очаквания и страха от евентуална болка от една страна и интраоперативните болкови

оплаквания от друга, а също така между нивата на кожна проводимост и страховите изживявания в будната фаза. Независимо че описаната процедура е сложна и трудоемка, авторите препоръчват интегриране на различни методи за предоперативна оценка и отбелязват необходимостта от изграждане на индивидуална стратегия към всеки отделен пациент, така че да може да се прогнозира в най- голяма степен протичането на интервенцията и да се предотвратят евентуалните трудности.

Ние изследвахме речевите функции на болните посредством задачи, базирани на Boston diagnostic aphasia examination (Goodglass and Kaplan, 1972 или Goodglass et al., Kaplan and Baresi, 2001) и Boston naming test (Kaplan et al., Goodglass and Weintraub, 1973). Предвид липсата на единно становище за конкретна долна граница на необходимите правилни отговори, не поставяхме такава предварително, а обсъждахме всеки пациент поотделно. Най- важното условие беше наличието на поне частично запазен говорен капацитет, за който да се положат усилия да бъде съхранен и след операцията. В хода на разговора преценявахме кооперативността, мотивацията и адекватното поведение на болния, като крайното решение за извършване на будна краниотомия беше комплексен резултат от обективните тестове и субективните наблюдения. Имайки предвид, че в практиката са известни, макар и единични случаи на успешно осъществяване на такава интервенция при болни с отклонения в психичния статус (Al Shuaibi et al. 2010, Burbridge et al. 2013), според нас се налага изводът, че подборът трябва да бъде преди всичко гъвкав и да отчита индивидуалните особености на всеки кандидат.

Има школи, които поставят като критерий за извършване на будна краниотомия възрастта (Santini et al. 2012, Kayama et al. 2012). Според нас не е необходимо предварителното определяне нито на долни, нито на горни граници, тъй като от първостепенно значение е не толкова биологичната възраст, колкото когнитивните функции, нивото на кооперативност, степента на интелектуално развитие, както и мотивацията на конкретния болен. Най- възрастният пациент в нашата група беше на 70 години, а освен това имаше две деца- на 14 и 16 години. В литературата има описан случай на 9- годишно момче с мултиформен глиобластом, претърпяло успешна интервенция с интраоперативно събуждане и

невропсихологично тестуване (Klimek et al. 2004). Техниките в детската възраст не се различават съществено от обичайните, прилагани при този тип интервенции (Tobias et al. 1997, Soriano et al. 2000, McDougall et al. 2001, Ard et al. 2003, et al. 2004, Everett et al. 2006). Използват се както MAC, така и AAA режими, включително с поставяне на ларингеална маска, както при нашия протокол. При възможност се осигурява детски психолог по време на процедурата, а в някои случаи по преценка се допуска и присъствието на родител в операционната зала за постигане на максимален комфорт на детето (Klimek et al. 2004). Осигуряването на член на семейството, докато трае интраоперативното тестуване, е предложено и при възрастни пациенти, у които чувството на страх и напрегнатост е особено изразено и влияе върху решението им да се подложат на такава интервенция (Whittle et al. 2013).

Средната продължителност на будните краниотомии в анализираната от нас група беше 307 минути, което дава основание те да бъдат определени като времеемки процедури. Най- кратката интервенция (150 минути) беше по повод метастаза вляво париетално при 65- годишен пациент с неизвестно първично огнище, а най- дългата (605 минути) представляваше реоперация на 27- годишна жена с високостепенен глиом вляво темпорално. И при двамата пациенти беше картиран говор. Според повечето публикации будните краниотомии са обичайно по-кратки- докладваните средни стойности варират най- често между 150 и 250 минути, при това част от авторите отчитат не само чистата хирургична дейност, както ние, а целия престой в операционната зала (Sarang et 2003, Keifer et al. 2005, Low et al. 2007, Gupta et al. 2007, , Ali et al. 2009, Rughani et al. 2011). В серията на Blanshard и сътр. дори са извършени амбулаторни краниотомии с изписване на болния в същия ден, като оперативното време в тези случаи е било 2.5± 0.7 часа (Blanshard et al. 2001). Danks и съавт. съобщават за малко по- голяма средна продължителност- 4.7 часа (1.7-8 часа), но те също включват общото пребиваване на болния в операционния блок (Danks et al. 2000). В някои серии са докладвани и по- дълги времена, близки до нашите данни- 323 минути (Chung et al. 2012), 378.6 ± 105.6 min (Sinha et al 2007) 361± 55 минути (Conte et al. 2010).

Що се отнася до периода на интраоперативна будност, за проучваната серия той беше средно 101.9 минути, като в един случай продължи повече от 6 часа (325 минути). В нашата серия наличието на HGG или нетуморна лезия определя по-голяма продължителност на будната фаза, респективно на необходимото време за функционално тестуване, в сравнение с LGG. Най- кратката "awake" фаза беше отчетена при болен с рецидив на нискостепенен глиом вдясно париетално, за чието безопасно отстраняване беше планирана и успешно извършена моторна стимулация. Пациентът с най- дълъг период на будност беше 68- годишен мъж с доминантна дясна хемисфера и диагностициран с високостепенен глиом, разположен вдясно фронтално. При него беше небходимо моторно и речево картиране, за целите на които той остана в съзнание повече от 6 часа. Поради поява на оплаквания от главоболие и дискомфорт върху операционната маса, на 145-та минута от събуждането беше стартирана инфузия на фентанил (0.5- 1mcg/kg/min). По такъв начин се постигна добър аналгетичен ефект и лека седация (3т. по RSS), като пациентът остана лесно разбудим при повикване и напълно кооперативен, което позволи гладкото протичане на останалата част от функционалното тестуване.

Нашата концепция е до известна степен сходна с тази на Olsen, които предпочитат да не анестезират повторно пациентите си и да ги оставят будни до края на интервенцията. Целта на такъв подход е допълнително картиране и непрекъснато мониториране на функциите в хода на резекцията на лезията, така че да се предотврати евентуална поява на нов неврологичен дефицит и да се модифицира хирургичната дейност според текущите резултати. При тази техника докладваното средно времетраене на будната фаза е било 165 минути (максимално 245 минути) (Olsen 2008). Ние също извършвахме първоначално картиране, ориентиращо хирургичния екип за разположението на функционално важните зони, след което оставяхме болния буден до приключване на резекцията, но за разлика от режима на Olsen, известен още като "asleep- awake", предпочитахме възстановяване на седацията по време на затваряне на краниотомията. Един от недостатъците на продължителната будна фаза е възможността за поява на умора, болка и/ или дискомфорт у пациента и съответно влошаване на неговия къмплаянс. В такива случаи ние включвахме инфузия на опиат, а също така прилагахме други аналгетици,

както и немедикаментозни средства за облекчаване на оплакванията. От особено важно значение за цялостното гладко и ефективно протичане на периода на будност е поддържането на непрекъснат контакт с болния и осигуряване на максимален физически и психически комфорт в зависимост от индивидуалните му нужди.

Времето, необходимо за интраоперативно събуждане, е от ключово значение за речевата стимулация, тъй като моторика може да се изследва и при болен, който не е в ясно съзнание, докато тестуването на говор изисква кооперативен и адекватен пациент. Според различните школи стойностите на този показател варират най-често между 10 и 20 минути (Keifer et al. 2005, Bekker et al. 2001, Chung et al. 2012, Yamamoto et al. 2003). Johnson и Egan достигат до 2 минути благодарение на своя подход, включващ инфузии на пропофол и ремифентанил с фармакокинетична симулация (Johnson et al. 1998). Сходен е и резултатът на Lobo и Amorim (218.13 ± 91.41 секунди), които прилагат подобен режим, допълнен от мониториране на BIS (Lobo et al. 2007). Без да правят статистически анализ поради малкия брой болни, включени в проучването им (6 души), както и използването на твърде разнородни техники, Chung и сътр. изказват предположение, че поставянето на ларингеална маска може да забави събуждането. Освен това те подчертават значението на вида и режима на прилагане на анестетика, установявайки, че употребата на ниски дози пропофол и ремифентанил в съчетание с дексмедетомидин води до по- бързо възстановяване на съзнанието в сравнение с по-висикоскоростна инфузия само на пропофол и ремифентанил (8 срещу 20- 30 минути) (Chung et al. 2012). При нашата техника средното време за събуждане беше 22 минути (при най- голям брой пациенти- 15 минути). То е много сходно с това, регистрирано в проучването на Conte и сътр. (24± 12 минути), които ползват подобен протокол с тази разлика, че вместо фентанил прилагат ремифентанил (Conte et al. 2010). При 8 от нашите болни този показател надвишаваше 30 минути, а в един случай дори и след 70-минутно изчакване не се появиха признаци на достатъчно възстановяване на съзнанието, поради което се отказахме от речево тестуване. Докато Conte и сътр. определят като едно от предимствата на режима си бързото събуждане, според нас това е един от аспектите на работата ни, който подлежи на оптимизиране, още повече, че може да бъде причина за увеличаване на цялостната продължителност на интервенцията. За

управление на анестезията и корекция в инфузионните скорости ние се ръководехме от хирургичната стимулация, промените в хемодинамичните показатели, както и от евентуалното наличие у пациента на движения, гримасничене, кашляне, опити за отваряне на очите. Редица изследвания в различни хирургични области са показали, че този начин може да доведе до употреба на по- високи дози анестетици в сравнение с използването на монитори за проследяване дълбочината на анестезия. Според един обширен анализ на базата данни Кохрейн, публикуван през 2010 г., независимо от неоднородността на резултатите от включените в него проучвания като цяло се налага изводът, че приложението на BIS за водене на анестезията е свързано с намалено потребление на пропофол и инхалационни анестетици, както и с по- бързо възстановяване на съзнание и рефлекси (Punjasawadwong et al. 2010). През 2012 г. британският Национален институт за подобряване на здравните грижи (National Institute for Health and Care Excellence- NICE) издава препоръки за иполването на средства за мониториране дълбочината на анестезия (BIS, E- Entropy, Narcotrend). В тях се подчертава, че тези средства не са задължителни, но са вариант на избор, който е особено удачен при пациенти с повишен риск от нежелана интраоперативна будност или обратно- от достигане на прекалено дълбоки нива на анестезия, а също така в случаите на приложение на TIVA. Модулите на E- Entropy и Narcotrend са по-рядко употребявани, но се приемат за еквивалентни на BIS като клинична ефективност и според обобщението от анализираните проучвания те също могат да се свържат с намаление на консумацията на анестетици и времето за възстановяване след анестезия (NICE 2012). В областта на будните краниотомии такъв мониторинг не се използва рутинно и публикациите, разглеждащи тази тематика, са относително малобройни, а сравнителни проучвания почти липсват. Sinha и сътр. правят ретроспективен анализ на 42 случая с MAC техника и установяват, че когато се прилага BIS потреблението на анестетици намалява сигнификантно, а също така се наблюдава тенденция към развитие на по- малък брой усложнения, особено на респираторна депресия и прекомерна седация (Sinha et al. 2007). Lobo и Amorim също отбелязват предимствата на BIS и подчертават неговото вероятно значение за бързото интраоперативно събуждане, регистрирано в тяхната група (Lobo et al. 2007). В нашата серия мониторирахме ентропия, без обаче да я използваме като

критерий за ръководене на анестезията. По такъв начин установихме, че средните стойности, поддържани през “asleep-1” фазата са на долната граница на възприетите норми- 40 за SE и 46 за RE, което е индикатор за достигнати дълбоки нива на анестезия. От друга страна по време на „asleep-2” фазата SE и RE бяха съответно средно 48.5 и 58. Отчетените разлики достигат статистическа значимост, което корелира добре с различията в прилаганите дози на анестетиците в двете фази. Освен това установихме известна тенденция към по- бавно събуждане при пациенти, при които са поддържани по- ниски нива на ентропия преди “awake” фазата. Възоснова на тези резултати може да се направи изводът, че е удачно да се проучат възможностите за евентуално оптимизиране на използвания от нас режим посредством прилагането на ентропията като първостепенен критерий за управление на анестезията.

Специфичният фармакокинетичен профил на ремифентанила го прави особено удобен за максимално точно прогнозиране на събуждането, както и за лесна и бърза промяна в нивата на аналгезия и седация съобразно етапа на интервенцията. Това са и основните предимства, които посочват привържениците на този опиоиден аналгетик, който обаче не беше достъпен в нашата практика по време на проучването ни. Обзорът на литературата показва, че през последните години ремифентанилът е най- често използваният опиоид при извършване на будни краниотомии, въпреки че сравнителните анализи са малобройни и липсват категорични данни за преимуществата на някой от представителите на тази група медикаменти над останалите (Gignac et al. 1993, Manninen et al. 2006). Същевременно според Василев и сътр., които изследват приложението на този аналгетик в неврохирургичната практика, неговата употреба сигнификантно намалява времето за отваряне на очи след края на анестезията в сравнение с фентанила. Авторите подчертават, че той е подходящ за осъществяване на краниотомии предвид добрия хемодинамичен контрол, който осигурява, както и бързото възстановяване на съзнанието, позволяващо снемане на адекватен неврологичен статус в ранния постоперативен период (Василев et al. 2001). От друга страна, в наскоро публикувано проучване Lopez и сътр. разглеждат два режима на TIVA при хирургични интервенции от различни области и установяват, че по отношение на времето за събуждане и

извеждане от операционна зала приложението на мануална инфузия на пропофол и ремифентанил е съпоставимо с фармакокинетично симулирана инфузия (посредством софтуер на Stangraf) на пропофол и фентанил (Lopez et al. 2013). Този извод подчертава значението, което може да има не само видът, но и начинът на въвеждане на анестетиците за по- лесното управление на анестезията. Това е особено важно, когато се използва фентанил, както е в нашите случаи, тъй като неговият контекст- сензитивен полуживот зависи от продължителността на инфузирането му за разлика от ремифентанила (Hill 2004). В областта на будните краниотомии прави впечатление, че авторите, които прилагат режими, базирани на фармакокинетични модели (TCI или инфузии на основата на компютърни симулации), съобщават за значително по- бързо възстановяване на съзнанието и достигане на условия за функционално тестуване (Johnson et al. 1998, Lobo et al. 2007).

Друг фактор, за който има данни, че улеснява воденето на анестезията и контролирането на нейната дълбочина по време на будни интервенции, е използването на дексмедетомидин. Този високоселективен α2- адренорецепторен агонист предизвиква състояние, близко до естествения сън, от което пациентът може без затруднения да бъде изведен с вербална или физическа стимулация. Освен това неговото приложение е свързано с намаляване на потребностите от опиоиди и други анестетици (Venn et al. 2001, Huncke et al. 2008), което от своя страна благоприятства по- бързото възстановяване на съзнанието след анестезия. Shen и сътр. сравняват дексмедетомидина с пропофол при извършването на будни краниотомии и установяват, че първият осигурява статистически значимо по- кратко време за интраоперативно събуждане и по- висока степен на удовлетвореност на хирургичния екип от условията за работа. По отношение нивото на съзнание по време на “awake” фазата, честотата на усложненията и субективните възприятия на пациентите двата медикамента не се различават помежду си според резултатите от това проучване (Shen et al. 2013). Rajan и сътр. установяват, че режимът с пропофол и дексмедетомидин, който те прилагат при будни интервенции, е свързан с по- слабо изразен хемодинамичен отговор при поставянето на фиксатора на Mayfield, както и при събуждането в края на операцията, отколкото при стандартните краниотомии под обща анестезия (Rajan et al. 2013). Независимо че в световен мащаб

дексмедетомидинът се използва успешно от около 15 години (с основно показание седация в интензивни отделения, но също така и в областта на будните краниотомии), неговият достъп в страните в Европа дълго време е бил ограничен. Едва през 2011 г. Европейската комисия издаде разрешение за пускане на пазара на този лекарствен продукт, като за момента той все още не е регистриран в България и липсват проучвания с него на локално ниво. На базата на данните от публикациите, свързани с употребата му при извършване на будни интервенции, считаме, че е уместно дексмедетомидинът да се има предвид в бъдещи наши разработки и да се изследва неговото евентуално значение за подобряване качеството на анестезията в разглежданата област.

Интраоперативните усложнения, които срещнахме в анализираната от нас група, са сравними с описаните в литературата като вид и честота. В настоящото проучване са описани всички трудности, които срещнахме при реализиране на възприетата от нас ААА техника за будни краниотомии, независимо от тяхната тежест. Най- често срещани в серията ни бяха гърчовете, свързани с електричната стимулация- 27%, както и хемодинамичните нарушения и по- конкретно епизодите на хипертонични реакции- 23.7%. Използваните от различните школи техники са различни и това има отношение към вида и честотата на някои от усложненията, най-вече респираторните предвид особеностите в поддържането на дихателните пътища при МАС и ААА режимите. Гаденето, повръщането и пристъпите от своя страна са по- характерни за опиоид- базираните техники, каквато е невролептаналгезията, която вече има единствено историческо значение. Gignac и сътр. напр. съобщават за епизоди на интраоперативно гадене и повръщане при 7 от 10 пациента, получавали инфузия на суфентанил и дроперидол. Според авторите причина за тази висока честота, въпреки антиеметичното действие на дроперидола, е проспективният характер на изследването с насочено търсене и внимателно регистриране на всички интраоперативни събития. В проучването на Archer и съавт., които също прилагат невролептаналгезия, такова усложнение е наблюдавано в 8% от случаите (Archer et al. 1988), докато съвременните режими се характеризират като цяло с много ниска честота- за повечето серии тя е < 1% (Skucas et al. 2006). Възможните причини за това са приложението на пропофол, който има антиеметични свойства, намаленото

потребление на опиоиди или дори липсата им в някои протоколи, а също така разширената антиеметична профилактика. Освен това значение има хирургичната техника, която трябва да осигурява внимателно манипулиране върху съдовете и твърдата мозъчна обвивка, особено в темпоралната област. В нашата серия премедикацията включваше приложение на ондансетрон, метоклопрамид и дексаметазон, а в допълнение и фамотидин, като при нито един пациент не бяха регистрирани епизоди на гадене и повръщане по време на интервенцията. Комбинацията от няколко антиеметика е оправдана, тъй като механизмът на действие на всеки от тях е независим от другите и ефектът им може да бъде синергичен (Schulz et al. 2006). Макар и рядко е възможно да настъпи аспирация на стомашно съдържимо. Conte и сътр. докладват за 10 случая (7%) на интраоперативно гадене и повръщане в тяхната серия от 135 будни краниотомии, като един от тях е бил последван от аспирация и развитие на пневмония. Прави впечатление, че режимът на тези автори е включвал монопрофилактика с метоклопрамид или ондансетрон, а дексаметазон е бил прилаган само при малка част от пациентите (Conte et al. 2010).

Развитието на интраоперативни гърчове се наблюдава с вариабилна честота в различните проучвания- между 0 и 32%, като все още има известни спорни моменти по отношение на предразполагащите фактори за появата на това усложнение. При нашите пациенти всички пристъпи бяха провокирани от електричната стимулация, докато някои автори съобщават за наличие на такива и без връзка с картирането (Nossek et al. 2013). Видът и начинът на прилагане на тока е с доказано значение за гърчовата честота. Монополярната стимулация от типа “train-of-five”, която се използва за картиране на двигателна зона и по изключение на говор, е значително по- малко епилептогенна, отколкото класическата биполярна 50 или 60- херцова техника на Penfield (Szelenyi et al. 2007). Ние използвахме последната до началото на 2011 г., когато като стандарт за изследване на моторни функции беше въведена монополярната стимулация, но не сме сравнявали двата подхода. За сметка на това установихме, че когато е извършвано само говорно картиране, честотата на получените пристъпи е по- малка, отколкото в останалите случаи, при които самостоятелно или в различни комбинации е изследвана и моторика. Има

противоречиви данни относно това дали наличието на гърчова симптоматика в анамнезата води до по- често развитие на интраоперативни пристъпи. Според някои тя се явява рисков фактор (Nossek et al. 2012), а според други- не (Szeleniyi et al. 2007). При нас такава зависимост не беше открита. Nossek и сътр. определят също по- младата възраст и засягането на фронталния лоб като предразполагащи появата на гърчове по време на интервенцията (Nossek et al. 2013). В нашата серия установихме, че темпоралната локализация на лезията е свързана с по- малка вероятност от развитие на интраоперативни пристъпи при ДЕС в сравнение с париеталната и фронталната. Не доказахме наличие на връзка на това усложнение с възрастта на пациентите, но трябва да се има предвид, че броят на болните в групата ни е значително по- малък, отколкото при Nossek- 63 срещу 477 души.

Според протоколите на повечето школи предварително определената максимално допустима интензивност на прилагания при стимулацията ток е не повече от 10 mA (Duffau et al. 2005, Nossek et al. 2012). Ние поставихме като горна граница 14 mA с цел да има по- голяма сигурност, когато дадена зона, от която не е получен отговор, се приема за нефункционална. Тази по- висока стойност може да бъде една от възможните причини за сравнително голямата честота на пристъпите в нашата група, съотнесени към резултатите от повечето други проучвания в областта. Липсата на информация за плазменото ниво на антиепилептичните медикаменти и извършване на съответна оптимизация на лечението в предоперативния период, което се прави в някои клиники, би могла да се обсъжда като друга евентуална причина, макар че според проучване на Nossek и сътр. това няма отношение към интраоперативната гърчова честота. Има автори, които препоръчват профилактика на пристъпи чрез задължителен прием на антиконвулсанти преди интервенцията (Hans et al. 2000, Sarang et al. 2003). Такава ние не правим.

Неуспешно картиране и отказ от по- нататъшно тестуване поради тежка гърчова симптоматика се наблюдава рядко. При нас беше регистриран само един такъв случай (1.6%). Сходни са и докладваните в литературата честоти- 0.4- 2.3% (Blanshard et al. 2001, Nossek et al. 2013). Обичайно пристъпите са парциални и бързо отшумяват с прекратяване на стимулацията и иригация на кората със студен физиологичен серум или, ако се налага- приложение на малки дози пропофол,

тиопентал и по-рядко бензодиазепини. Генерализация настъпва в единични случаи, като в нашата серия те бяха общо 2 (3.2%).

На второ място по честота бяха хемодинамичните нарушения. В повечето проучвания липсват точни данни за тези усложнения. Само някои автори ги включват в резултатите си, а докладваната честота е твърде разнородна. При анализираните от нас случаи епизоди на хипертония регистрирахме в 23.8%, а на хипотония- в 20.7 %. Най- близки до нашите са стойностите, съобщени от Ard и сътр.- съответно 24 и 18%, но тези автори използват различна техника, състояща се от поставяне на ларингеална маска при запазена спонтанна вентилация и поддържане на анестезията със севофлуран и дексмедетомидин, а освен това групата им обхваща само 17 души (Ard et al. 2005). При режим, аналогичен на прилагания от нас с изключение на употребата на ремифентанил, Conte и сътр. докладват за хипертонични епизоди в 27% от случаите, а за хипотонични по- рядко- в 10% (Conte et al. 2010). Честотата на хипертонията при Danks и съавт. е 23%, като те прилагат MAC, а медикаментозните им режими са базирани на опиоиден аналгетик (фентанил или суфентанил) в различни комбинации с мидазолам и/ или пропофол (Danks et al. 2000). Използвайки също MAC, но с пропофол и ремифентанил, Skucas и сътр. регистрират значително по-рядко от нас хипертонични реакции-11.1% и значително по- често хипотонични- 56.3% (Skucas et al. 2006). Интересно наблюдение върху хемодинамичната стабилност при будните краниотомии правят Berkenstadt и сътр. Те публикуват резултатите от своя MAC режим с пропофол и ремифентанил, като отбелязват, че са започнали да използват тази комбинация, след като са отчели голяма честота на хипертония при предходната им техника, базирана на пропофол с или без фентанил. Без да правят конкретен сравнителен анализ, авторите отдават предпочитание на втория въведен подход по отношение на стабилната хемодинамика, която осигурява (Berkenstadt et al. 2001). От друга страна Manninen и сътр. съпоставят комбинациите на пропофол с всеки от двата опиоида и не установяват съществени различия в хемодинамичните показатели (Manninen et al. 2006). Sinha и съвт. прилагат подобно на нас инфузия на пропофол и фентанил, но при спонтанно дишащи пациенти без протекция на дихателните пътища, като в тяхната серия хипертонични епизоди се наблюдават в 19% от случаите, т.е. в сходна

с нашата честота. За хипотонични реакции авторите не докладват, а тахикардия и брадикардия са регистрирани в 7.1 и 4.8% (Sinha et al. 2007). Съответните стойности при нас за последните две усложнения бяха по- високи- 19 и 11.1%, а при Scukas са отчетени 14.2 и 0.3%, следователно в нашата серия те са като цяло по- чести. Тук трябва да се отбележи обаче, че предварително зададените граници, извън които се регистрират разглежданите нарушения, не винаги са изрично упоменати, а когато самогат да бъдат различни при различните автори. Така например за епизоди на тахикардия екипът на Sinha приема такива със сърдечна честота над 140/ минута, а за брадикардия- под 50/минута, докато при нас и Skucas границите бяха 110 и 45 удара/минута, респективно. В нито един от нашите случаи регистрираните нарушения нямаха сериозни негативни последици за пациентите. Използваната от нас ААА техника осигуряваше като цяло стабилна хемодинамика през отделните етапи на интервенцията, включително и в периода на будност, когато стойностите на кръвното налягане, макар и по- високи в сравнение с двете "asleep" фази, се движеха в рамките на 122±12 за систоличното, 72±11 за диастоличното и 89±11 mmHg за средното артериално налягане. Сърдечната честота беше относително постоянна и през трите фази.

Респираторните усложнения, които наблюдавахме в нашата серия, се определяха от фазата на интервенцията. Те са подробно обяснени и дискутирани в началото на настоящия раздел при описанието на подбраната от нас анестезиологична техника. В първата "asleep" фаза проблемите бяха свързани с ларингеалната маска и възможността за нейното разместване или за трудности при поставянето й- съответно в 3 (4.8%) и 2 (3.2%) случая. При един пациент (1.6%) не беше възможно постигането на херметизация след обръщането му от гръбно в странично положение. Тези данни са съпоставими с докладваните проблеми при плановото използване на ЛМ в други хирургични области. Обичайно успеваемостта на поставяне от първи опит е висока- >90%, а невъзможност за осигуряване на адекватна вентилация и необходимост от ендотрахеална интубация се наблюдава много рядко- 0.5%- 1.1% (Brimacombe et al. 2002, Ramachandran et al. 2012).

Във втората "asleep" фаза се наблюдаваха усложнения, характерни по- скоро за МАС техниките- обструкция на дихателните пътища (9.5%) и брадипнея (3.2%).

Епизоди на десатурация имаше при 8 пациента (12.6%). Те бяха бързо преходни, като в половината от случаите бяха свързани със задълбочаване нивото на седация и развитието на обструкция, а в останалите бяха регистрирани в будната фаза при дишане на атмосферен въздух. Най- голяма честота на десатурация под 90% съобщават Picht и сътр.- такава е регистрирана при 9 от техните общо 25 болни (28%). В повечето проучвания такова усложнение се среща относително по- рядко- 0- 12%. Честотата на обструктивните нарушения също е вариабилна и при някои автори достига до 20% (Picht et al. 2006, Skucas et al. 2006, Manninen et al. 2006). Обичайно посочените респираторни усложнения се повлияват лесно чрез прости манипулации като повдигане на долната челюст, поставяне на назофарингеален въздуховод и по- рядко мануално обдишване с маска. В нашата серия не се наложи спешна ендотрахеална интубация при нито един пациент. В два случая предвид други компликации (генерализиран пристъп и интраоперативно кървене от АВМ) ларингеалната маска беше оставена по време на цялата интервенция, без това да доведе до негативни последици за болните.

В 22.2% от интервенциите в серията ни болните съобщиха за поява на главоболие и/ или дискомфорт. Когато се дължеше на хирургични манипулации върху твърдата мозъчна обвивка (особено в базалните й части), болката беше внезапна, силна, добре локализирана и бързопреходна. Другият основен тип главоболие, което наблюдавахме, беше обусловено от умората и напрежението, възникващи в по- късните етапи на будната фаза. То се появяваше обичайно след период на спокойствие и добър комфорт (най- малко 1 час, считано от момента на събуждане), беше по- дифузно, с неясно начало и слаб интензитет, понякога придружено от цялостно неразположение и раздразнителност. Тези оплаквания се дължаха на продължителната принудителна поза на главата и тялото върху операционната маса, както и на умората, свързана с изпълнението на тестовите задачи. Авторите, които включват регистрирането на епизодите на главоболие в проучванията си, съобщават различна честота на това усложнение. За най- много случаи докладват Ali и сътр.- в тяхната серия от 20 души 80 % са имали болка, като тя е била лекостепенна при 14 от тях (70%) и интензивна, т.е. наложила спиране на хирургичната дейност и приложение на поне 2 аналгетика, при двама (10%).

Техниката, която тези автори използват, е седация при запазено съзнание с пропофол и фентанил, като дозировките им са значително по- ниски от нашите- съответно 1- 2 mg/kg/h и 0.5 mcg/kg/h (Ali et al. 2009). Manninen и сътр. регистрират общо 3 случая на силно изразена интраоперативна болка при 50 пациента (6%)- 1 при прилагане на пропофол и фентанил и 2 при режим с пропофол и ремифентанил. (Manninen et al. 2006). Особено важна при поява на такова усложнение е психологическата подкрепа от страна на анестезиолога. За да се намали дискомфорта, на нашите пациенти се разрешаваше известно раздвижване на крайниците в допустимия обем, който да не нарушава нормалното протичане на интервенцията. Освен това се поставяха меки подложки на необходимите места (под врата, раменете и коленете) за осигуряване на максимално удобство. При нито един от пациентите ни разглежданите оплаквания не попречиха на тестуването.

Сред редките, но по- сериозни усложнения в разглежданата от нас група, беше развитието на мозъчен оток. Такъв ние наблюдавахме в 4 случая (6.4%) независимо от задължителното приложение на манитол в началото на интервенцията. По литературни данни честотата на това усложнение в големите серии е ниска- между 0 и 2.5%. (Danks et al. 2000, Blanshard et al. 2001, Skucas et al. 2006). При проучванията, обхващащи по- малък контингент болни (под 50 души) тези стойности са значително по- вариабилни, като достигат до 20% (Manninen et al., 2006, Picht et al. 2006, Sinha et al. 2007, Olsen 2008, Ali et al. 2009), без да може да се определи конкретна зависимост от анестетичната техника. В повечето случаи отокът на мозъка се обуславя от настъпването на хиповентилация при седирани спонтанно дишащи пациенти или в резултат на неспокойствие по време на събуждането. Извършване на интубация и преминаване към обща анестезия се налага много рядко. При нас до такава мярка не се достигна и не беше необходим отказ от тестуване. В 3 от случаите ни отокът беше умерено изразен и се повлия бързо от общоприетите антиедемни мероприятия, а при един пациент беше тежък с необходимост от резекция на част от тумора преди началото на картирането. Има автори, които считат, че краниотомията трябва да е малка- толкова, колкото е достатъчно, за да се осигури адекватен достъп до лезията (Serletis et al. 2007), докато други препоръчват тя да е по- широка с цел предотвратяване на интраоперативния мозъчен оток и

компресията на нормална тъкан в костните ръбове, което е особено важно при пациентите с глиални тумори. (Khu et al. 2009). В нашата серия беше използван втория подход като предоставящ по- добри условия за работа.

Други редки и по- леки усложнения, които регистрирахме, бяха треперенето (7.9%) и позивите за уриниране (6.3%), появили се у някои болни при събуждането. Те не бяха свързани със затруднения в провеждането на адекватно функционално тестуване. Според протоколите, възприети от някои школи, поставянето на уретрален катетър се избягва (Nossek et al. 2013, Manchella et al. 2011, Manninen et al. 2006) или се извършва само при необходимост и при очаквана продължителност на интервенцията > 4 часа (Blanshard et al. 2001, Ali et al. 2009). Има автори, които, предвид по- големия риск от дразнене на уретрата при мъжете, препоръчват катетеризация само на жените (Berkenstadt et al. 2001), докато други осъществяват такава рутинно при всички пациенти (Olsen 2008, Rughani et al. 2011). Нашият протокол включваше задължително извършване на тази манипулация на всеки болен след увода в анестезия поради продължителното времетраене на интервенциите и употребата на манитол. Превенцията на оплакванията се осъществяваше посредством употреба на лубрикант с местно анестетично действие, а при появата им се прилагаха обезболяващи и спазмолитици. Епизодите на треперене от своя страна бяха преходни и лесно преодолими със затопляне на болния.

От всички регистрирани в групата ни усложнения като тежки и високорискови за пациента могат да се определят случаите на трудноовладяем мозъчен оток, на генерализирани пристъпи и на разместване на ларингеалната маска с потенциална загуба на контрол върху дихателните пътища. Тяхната честота беше ниска и те бяха без сериозни негативни последици за болните.

Въпросът относно субективните възприятия и нивото на удовлетвореност на пациентите, претърпели будна краниотомия, е тема на нарастващ брой проучвания. Те обикновено включват малък контингент (между 15 и 25 души). Обобщеният анализ на данните показва, че процедурата като цяло се толерира добре и впечатленията на болните в по- голямата си част са положителни. Това се потвърди и от нашите изследвания. Резултатите и изводите ни са базирани на разработения от

нас кратък въпросник, попълван в деня на изписването от болницата. Както отбелязват авторите, проучващи психологическите аспекти на будните краниотомии, първоначалната реакция на повечето пациенти, когато им бъде предложена такава процедура, е уплаха и съмнение. (Jaaskelajnen et al. 2003, Manchella et al. 2011). Затова внимателното обсъждане на особеностите, етапите и очакваните резултати от операцията са от основно значение за намаляване нивото на тревожност и изграждането на отношения на доверие с екипа. Според мнението на 32-мата анкетирани в нашата серия ние сме постигнали тази задача, тъй като 94% от тях бяха напълно удовлетворени от предварителните обяснения, а за останалите 6% те бяха приемливи. Различните проучвания демонстрират добра поносимост към будните краниотомии както при MAC, така и при AAA режимите. Честотата на наличие на спомени за силно изразена интраоперативна болка и/или дискомфорт достига до 20% (Danks et al. 2000, Whittle et al. 2005, Manninen et al. 2006, Goebel et al. 2010, Manchella et al. 2011). Manninen и сътр. отбелязват, че те не винаги са свързани с реално преживяна интензивна болка по време на интервенцията. При нас беше наблюдавано по- скоро обратното явление- 9 от участниците в анкетата се бяха оплакали от главоболие в хода на "awake" фазата, но впоследствие те, както и всички останали отговорили на въпросите, оцениха високо нивото на обезболяване (като напълно или в голяма степен удовлетворително). За наличие на дискомфорт и безпокойство съобщиха 11 от нашите болни (34% от попълнилите анкетата). Формулировката на въпроса ни беше такава, че даваше представа не толкова за тежестта на тези оплаквания, колкото за субективното възприятие за тяхната продължителност и поносимост. При всички пациенти от нашето проучване, изразили спомен за такива усещания, впечатленията бяха за краткотрайност и търпимост. Най- честата причина за безпокойство и дискомфорт, описана в литературата, е чувството за стягане от фиксатора на Mayfield. Поради това някои автори предпочитат да не използват такъв, още повече че така се избягва и болката от поставянето му. (Leuthardt et al. 2002). От друга страна фиксаторът осигурява стабилност, по- малко движения на главата и по- добри условия за хирургичната дейност, поради което той беше задължителен при нашите интервенции.

Други описани оплаквания, за които пациентите си спомнят, са неудобна позиция върху операционната маса, сухота в устата, температурен дискомфорт и клаустрофобия, гърчове, speech arrest (Whittle et al. 2005, Manchella et al. 2011, Wanab et al. 2011). Сред анкетираните от нас болни трима бяха в състояние да посочат по-конкретно причините за неразположението си. Такива бяха дразнене в гърлото, усещане за „работа върху главата" и чувство на тревожност в периода преди увода в анестезия. Според различните проучвания между 8 и 37% (Whittle et al. 2005, Manchella et al. 2011) от пациентите, претърпели будна краниотомия нямат никакъв спомен за процедурата. В нашата група тази честота беше 25%. Според наблюденията на различни екипи (Palese et al. 2008, Khu et al. 2010) в случаите, когато са налице, спомените са преимуществено слухови (вибрации от работата с дрил, звук от аспирация, разговори между членовете на оперативния персонал). Анкетираните от нас болни си припомняха не толкова странични елементи от обстановката, колкото неща, свързани с личното им участие в операцията- напр. разпознавани картинни обекти, беседване с екипа, като никой не сподели за негативна окраска на спомените. Авторите, които изследват нивото на удовлетвореност на пациентите от извършената интервенция, установяват, че като цяло то е високо. Във всички серии тези, които са определили, че са „много доволни" от протичането на процедурата, са повече от 70% (Manchella et al. 2011). В нашата група не сме оценявали конкретно този показател, но установихме, че 69% от анкетираните биха се подложили отново на будна краниотомия, ако такава е необходима, и 28% считат, че е по- вероятно да го направят. Останалите двама не декларират отказ от бъдещо участие, а по- скоро нежелание да обмислят възможността за повторна операция. Danks и сътр. установяват подобни резултати в своето проучване- от включените в него 21 болни при интервюто в ранния следоперативен период 18 показват готовност да бъдат подложени отново на такава процедура, а месец след интервенцията още един изразява съгласие (Danks et al. 1998). Цялостното впечатление на нашите пациенти от претърпяната интервенция, което те бяха помолени да споделят в свободен текст в края на анкетата, беше положително. След обобщаване на изразените мнения се откроиха няколко основни насоки в техните нагласи и възприятия:

- чувство на спокойствие по време на операцията, както и удовлетвореност от начина на нейното протичане и от съвместната работа с екипа
- акцентиране върху очакванията за добър краен ефект от интервенцията
- облекчение, че предварителният страх от интраоперативното събуждане се е оказал неоснователен
- споделяне на интерес към това, което се е случило по време на будната фаза и към собственото участие в процеса на тестуване.

Както беше посочено в началото на обсъждането, будните краниотомии присъстват в клиничната ни практика от 2005 г. Дотогава стандартната използвана техника беше обща интубационна анестезия, включително при лезии, разположени в близост до функционално важни мозъчни зони. Дали въвеждането на новата методика е довело до разширяване на показанията за хирургична намеса и провеждане на интервенции при считани преди това за иноперабилни болни, не е предмет на настоящото проучване. Също така не сме сравнявали степента на резекция и честотата на развитие на постоперативен неврологичен дефицит при интервенции с и без интраоперативно мозъчно картиране. Проучвания в тази насока са извършвани от редица автори, които установяват категорични преимущества на будните краниотомии с приложение на ДЕС над тези под обща анестезия по отношение обема на резекция, развитието на трайни увреждания, преживяемостта и качеството на живот при пациенти с лезии в близост до функционални зони (Duffau et al. 2005, de Benedictis et al. 2010, Sacko et al. 2011, Nossek et al. 2013). Нашата цел беше да съпоставим двата типа интервенции от гледна точка на анестезиологичните им особености, на времето, което отнемат за извършването си и за извеждане от операционна зала, на постоперативния реанимационен и болничен престой, а също така да оценим безопасността на будните краниотомии спрямо обичайно провежданите в клиниката общи анестезии. Тъй като най- честата патология, при която осъществявахме интраоперативно събуждане, бяха глиалните тумори, изследвахме само тези лезии. При това установихме, че извършването на будни

краниотомии е свързано със статистически значимо удължаване на оперативното време в сравнение с времето, което отнемат стандартните интервенции. Подобен на нашия резултат демонстрират Gupta и съавт., при които както средната продължителност на процедурите, така и цялостният престой в операционната са по-кратки при прилагане на обща анестезия. Това заключение обаче не се потвърждава от повечето други проучвания, според които времетраенето на двата типа процедури е сходно (Ali et al. 2009, Sacko et al. 2011). Danks и съавт. определят, че тестуването на говор добавя 10 или по- малко минути към интервенцията (Danks et al. 2000). В нашата серия увеличаването на продължителността спрямо конвенционалните краниотомии беше средно с около 70 минути. Вероятно това се дължи в част от случаите на изчакването за събуждане и достигане до адекватен контакт с болния, но също така на внимателното, продължително и подробно картиране, включително и по време на резекцията.

От друга страна времето за извеждане от операционната след края на операцията в нашата серия беше по- кратко при будните краниотомии, отколкото при интервенциите под обща анестезия. По отношение на престоя в реанимация и постоперативния болничен престой двата типа процедури не се различаваха помежду си. Тези показатели са изследвани и в други сравнителни проучвания, като резултатите са разнопосочни. Rajan и съавт. подобно на нас също не откриват статистически значима разлика (Rajan et al. 2013), докато според данните на Gupta и сътр. будните краниотомии удължават както постоперативния престой в реанимация, така и времето до изписване (Gupta et al. 2007). От друга страна има автори, които установяват дори съкращаване на тези параметри спрямо стандартните интервенции под обща анестезия (Ali et al. 2009, Klimek et al. 2009, Sacko et al. 2011). Според изводите от едно голямо канадско проучване, обхващащо 200 пациента за 6-годишен период от време, постепенното натрупване на опит с осъществяването на будни краниотомии е възможно да доведе до намаляване на оперативната продължителност от 4.5 на 3.5 часа, а на болничния престой- от 4 на 1 ден. (Taylor et al. 1999). В по- късна публикация на същия екип се докладва за извършване на този тип операции като еднодневна хирургия в 6% от случаите и в 31%- за изписване на следващия ден. За останалите пациенти постоперативният болничен престой е бил 4

дни. По литературни данни този показател варира средно между 3 и 6 дни за различните школи (Gupta et al. 2007, Sacko et al. 2010, Conte et al. 2010, Rajan et al. 2013), докато в нашата серия той беше по- голям- 7 дни. Не сме изследвали конкретните причини за това, но считаме, че тази продължителност се дължи по-скоро на особености в организацията на клиничната дейност и следване на стереотипи на работа, отколкото на постоперативни усложнения и реална необходимост от по- дълго наблюдение на пациентите. Следователно една от насоките в бъдещата ни дейност би могла да бъде намаляване на болничния престой и съответно оптимизиране на разходите, свързани с извършването на будни краниотомии.

Анализът на усложненията, регистрирани при двата типа интервенции, показа, че будните краниотомии в нашата серия се характеризират с по- висок риск от хемодинамични нарушения, но от друга страна при тяхното изпълнение се наблюдава известна тенденция за по- малко случаи на развитие на интраоперативен мозъчен оток, както и на постоперативно гадене и повръщане. Статистически значими разлики бяха установени само по отношение на епизодите на хипертония. Появата на хипотония, тахикардия и брадикардия също беше по- честа при будните краниотомии, без обаче да се достигне достатъчно ниво на достоверност. Skucas и сътр. установяват подобни на нашите различия, като според техните резултати изключение правят само епизодите на брадикардия, които са като цяло много редки и са по- характерни за операции под обща анестезия (Skucas et al. 2006). Това е и най-голямото и подробно проучване, сравняващо усложненията при двата типа интервенции. То е с ретроспективен характер и обхваща 332 пациента, които биват събуждани интраоперативно, и 127 оперирани изцяло под обща анестезия. В по-малко по мащаб проспективно изследване Ali и съавт. отбелязват, че будните интервенции са свързани с повече хипертонични реакции (Ali et al. 2009). И двата екипа използват техника без протекция на дихателните пътища и анестезия, базирана на пропофол, като при протокола на Ali последната се допълва от инфузия на фентанил. Подобни наблюдения регистрират също Conte и сътр., които пригат “asleep- awake” подход с ларингеална маска, аналогичен на нашия, но с инфузия на пропофол и ремифентанил. Те сравняват 135 такива интервенции със 103 под обща

анестезия и установяват, че и при така описаната техника епизодите на хипертония и хипотония са по- типични за будните краниотомии (Conte et al. 2010). Възоснова на собствените ни резултати и тези от наличните проучвания се налага изводът, че като цяло хемодинамичният контрол е по- труден при процедурите с интраоперативно събуждане. Това може да се обясни с характерните за тях преходи в нивото на седация в зависимост от съответния оперативен етап, а освен това при MAC техниката- с необходимостта дозировката на анестетиците да бъде съобразена с ефективния контрол върху дихателните пътища. Разглеждайки хемодинамичните усложнения в нашата серия с будни краниотомии, ние установихме няколко момента в хода на оперативната интервенция, които са рискови за тяхната поява. Такива са периода непосредствено след увода в анестезия, поставянето на фиксатора на Mayfield, прехода между "asleep-1" и "awake" фазите, т.е. момента на интраоперативно събуждане, и прехода между "awake" и "asleep-2" фазите. Броят на отделните епизоди на хемодинамични нарушения, разгледани спрямо етапите на интервенцията, не е достатъчно голям за групата ни и не позволява достоверен статистически анализ, затова последното твърдение има характер само на наблюдение.

Според данните от публикуваните сравнителни анализи будните краниотомии независимо от вида на използваната анестетична техника не увеличават риска за развитие на интраоперативен мозъчен оток в сравнение с интервенциите под обща анестезия. Това се потвърди и от нашите резултати. Докладваните честоти в литературата варират в широки граници, тъй като проучванията се различават по вида си и по броя на включените в тях пациенти. Освен това критериите за дефиниране на мозъчен оток не са единни. Има автори, които изобщо не регистрират такова усложнение (Conte et al. 2010), други съобщават за ниски честоти- 0.6% за будните и 0.8% за конвенционалните краниотомии (Skucas et al. 2006), докато при Ali и сътр. тези стойности са значително по- високи- съответно 20 и 30% (Ali et al. 2009). Ние не установихме статистически значима разлика между двата типа процедури по този показател. Нещо повече, дори наблюдавахме известна тенденция към по- малко случаи на мозъчен оток сред

пациентите с будни интервенции (5.5 vs 11.3%), една от възможните причини за което е приложението на пропофол.

Има няколко проучвания, които демонстрират предимствата на будните краниотомии по отношение на гаденето и повръщането в постоперативния период. Тези усложнения са значително по- малко в сравнение с интервенциите под обща анестезия според резултатите на Ali и сътр. (2009)- 5 vs 20%, и Radjan и сътр. (2013)- 5 vs 19%. Екипът на Manninen също установява такава зависимост, но тя важи само за първите 4 постоперативни часа (4 vs 23% за гаденето и 0 vs 11% за повръщането), след което честотата се уеднаквява. Авторите считат, че е възможно това да се дължи на използваните анестетични режими и влиянието им върху ранния постоперативен период. Те докладват, че при по- голямата част от будните краниотомии е прилаган пропофол, който има антиеметични свойства, докато обратно- за общата анестезия е било характерно по- високото потребление на опиоиди и употребата на N_2O, т.е. на средства с еметичен ефект (Manninen et. 2002). Нашите режими на работа не включват N_2O, но по отношение на консумацията на фентанил установихме също, че тя е по- голяма при интервенциите под обща анестезия . Независимо от това ние не отчетохме значими разлики в епизодите на постоперативно гадене и повръщане между двете групи (5.5% vs 9.4%). Трябва да се има предвид обаче, че разглежданият от нас период от време обхващаше първите 24 часа след края на интервенциите.

В нашето проучване не беше включено сравнение между респираторните усложнения, наблюдавани при двата типа интервенции. Такива изследвания присъстват в литературата, като те засягат основно MAC техниките и се концентрират върху съпоставка на епизодите на десатурация и хиперкапния. Честотата на последните според публикуваните резултати е винаги значително по-малка при стандартните неврохирургични процедури. (Skucas et al. 2005, Radjan et al. 2013). Усложненията, които ние регистрирахме в нашата серия от будни краниотомии, бяха специфични за използваната от нас техника (разместване на ларингеалната маска, обструкция на непротектирани дихателни пътища в “asleep-2” фазата) и следователно трудни за сравняване с аналогични инциденти в групата с обща анестезия. Рискът от респираторни нарушения при осъществяване на интервенции с интраоперативно събуждане е очаквано по- висок и затова е важно

преди всичко доброто познаване на възможните проблеми, както и подготовката за адекватна реакция при тяхното евентуално възникване. При всички наши случаи усложненията бяха успешно преодолени без необходимост от спешна интубация и без да се компрометира тестуването.

Възоснова на разгледаните до тук данни може да се направи изводът, че прилаганият от нас режим на анестезия при будни краниотомии предлага адекватни условия за тестуване, а видът, честотата и тежестта на усложненията са сравними с тези, описани в литературата. Следователно той може да бъде определен като достатъчно ефективен и безопасен, а освен това се толерира добре от пациентите. Същевременно са очертани някои насоки за възможните подобрения на техниката ни за оптимизиране на резултатите.

VII. Изводи

1. Използваната от нас ААА техника осигурява висока успеваемост и добри условия за осъществяване на мозъчно картиране при различна интракраниална патология. Отказ от тестуване се наложи в 4.8% от случаите, а при 85.7% от интервенциите болните бяха напълно контактни, адекватни и кооперативни.

2. Ларингеалната маска е подходящо средство за поддържане проходимостта на дихателните пътища при извършване на будни краниотомии и е свързана с нисък риск от усложнения.

3. Най- често срещани интраоперативни усложнения бяха гърчовете и епизодите на хипертония, като честотата им е съпоставима с описаните в литературата

4. Прилаганият от нас анестезиологичен режим осигурява добра профилактика на интраоперативното гадене и повръщане.

5. Основните фактори, които могат да имат отношение към евентуален неуспех на интервенцията, са забавеното събуждане, развитието на генерализирана гърчова активност и недостатъчната кооперативност на болните.

6. Категорични предиктори за поява на гореизброените проблеми не бяха намерени. Съществува известна тенденция към:
   6.1. по- бавно събуждане сред по- млади пациенти, както и при такива, при които са поддържани по-дълбоки нива на анестезия през “asleep-1” фазата;
   6.2. по- рядко развитие на интраоперативни гърчове при говорна стимулация и при темпорална локализация на лезията;

6.3. предоперативни говорни/ когнитивни нарушения сред пациентите със затруднена интраоперативна комуникация.

7. Ентропията като критерий за водене на анестезия може да подобри анестезиологичната техника.

8. Будните краниотомии се толерират добре от пациентите. Спомени за интервенцията имат 25% от претърпелите я, без при това те да са свързани със стрес или негативни емоции. Субективните преживявания и нивото на удовлетвореност като цяло са високи.

9. Будните краниотомии са сравними със стандартните интервенции под обща интубационна анестезия по отношение на безопасността на пациента. Те отнемат повече време за извършването си, но не са свързани с увеличение на престоя в реанимация и постоперативния болничен престой

VIII. Приноси

1. Извършено е първото в страната проучване върху анестезиологичните особености при осъществяване на будни краниотомии

2. За пръв път в България е използвана ларингеална маска като устройство за поддържане на дихателните пътища при такъв тип интервенции

3. Въведена е задължителна предоперативна профилактика на гадене и повръщане с комбинация от няколко антиеметични средства

4. Изследвано е значението на ентропията за мониториране дълбочината на анестезия при будни краниотомии

5. Анализирани са вида и честотата на усложненията, свързани с извършването на такива интервенции

6. Проучени са възможните прогностични фактори за трудно осъществяване или неуспех на мозъчното картиране

7. Извършено е сравнение между будните краниотомии и стандартните неврохирургични интервенции под обща анестезия

8. Разработен е въпросник, чрез който е обективизирана степента на удовлетвореност на пациентите, претърпели будни краниотомии

9. Разработен е алгоритъм на поведение при поява на интраоперативни гърчове

IX. Приложения

Приложение 1: Въпросник за оценка качеството н анестезията при будни краниотомии

Приложение 2: Алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за осъществяване на будни краниотомии

Приложение 3: Алгоритъм за поведение при поява на интраоперативен гърч

Приложение 1

Въпросник

Вие бяхте подложен на оперативна интервенция, известна като „будна краниотомия”. Моля отговорете на следните въпроси, свързани с качеството на приложената Ви анестезия.

1. Беше ли Ви обяснена същността на интервенцията достатъчно добре предварително?
   - □ да, напълно
   - □ да, приемливо
   - □ недостатъчно

2. Доволен ли сте от обезболяването по време на операцията?
   - □ да, напълно
   - □ да, до голяма степен
   - □ не напълно
   - □ изобщо не

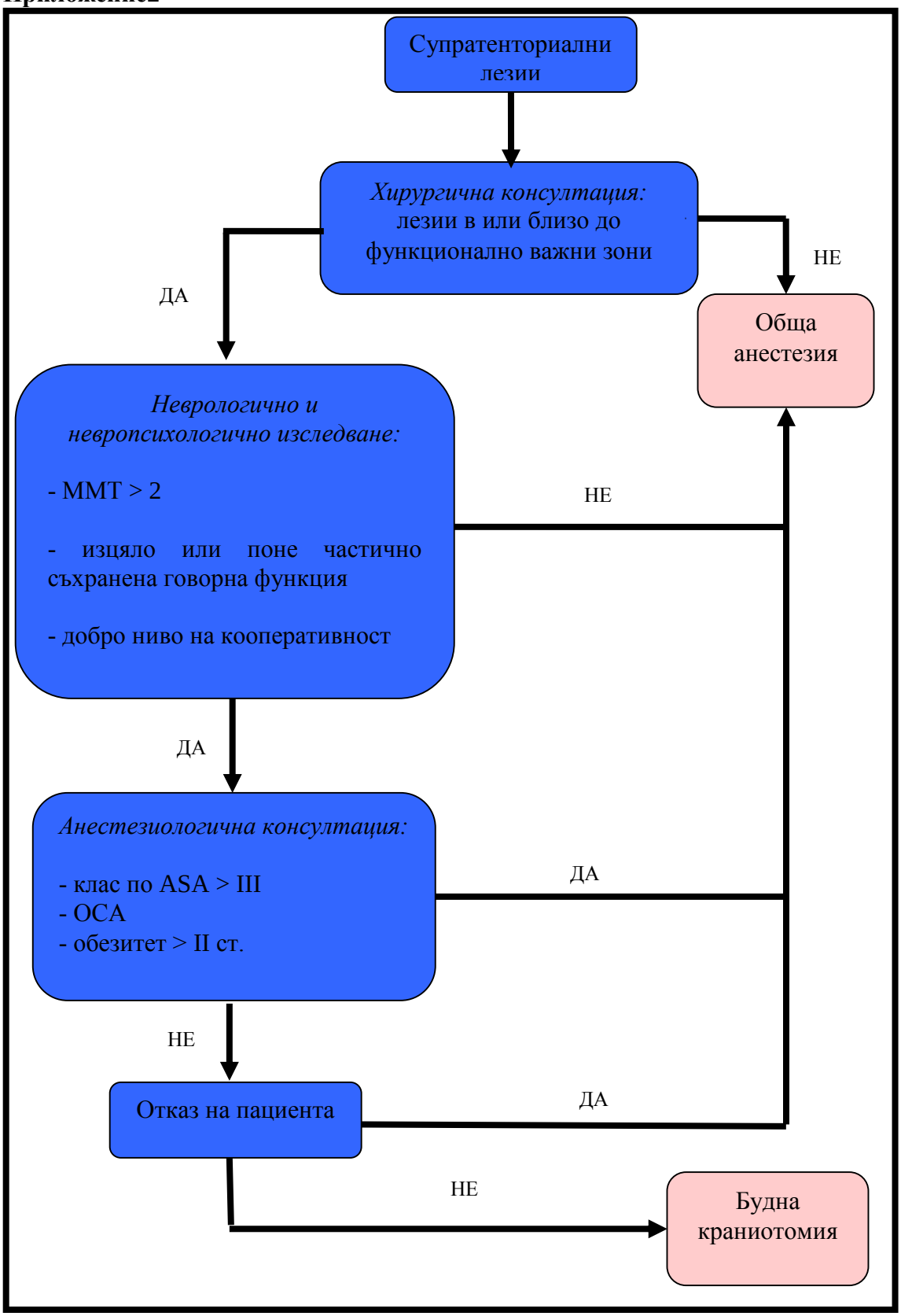
3. Изпитвахте ли някакъв дискомфорт или безпокойство по време на операцията?
   - □ не, в нито един момент
   - □ почти не
   - □ да, през по- голямата част от операцията
   - □ през цялото време

4. Имате ли спомени от интервенцията?
   - □ спомням си всичко
   - □ спомням си отделни моменти
   - □ не помня нищо

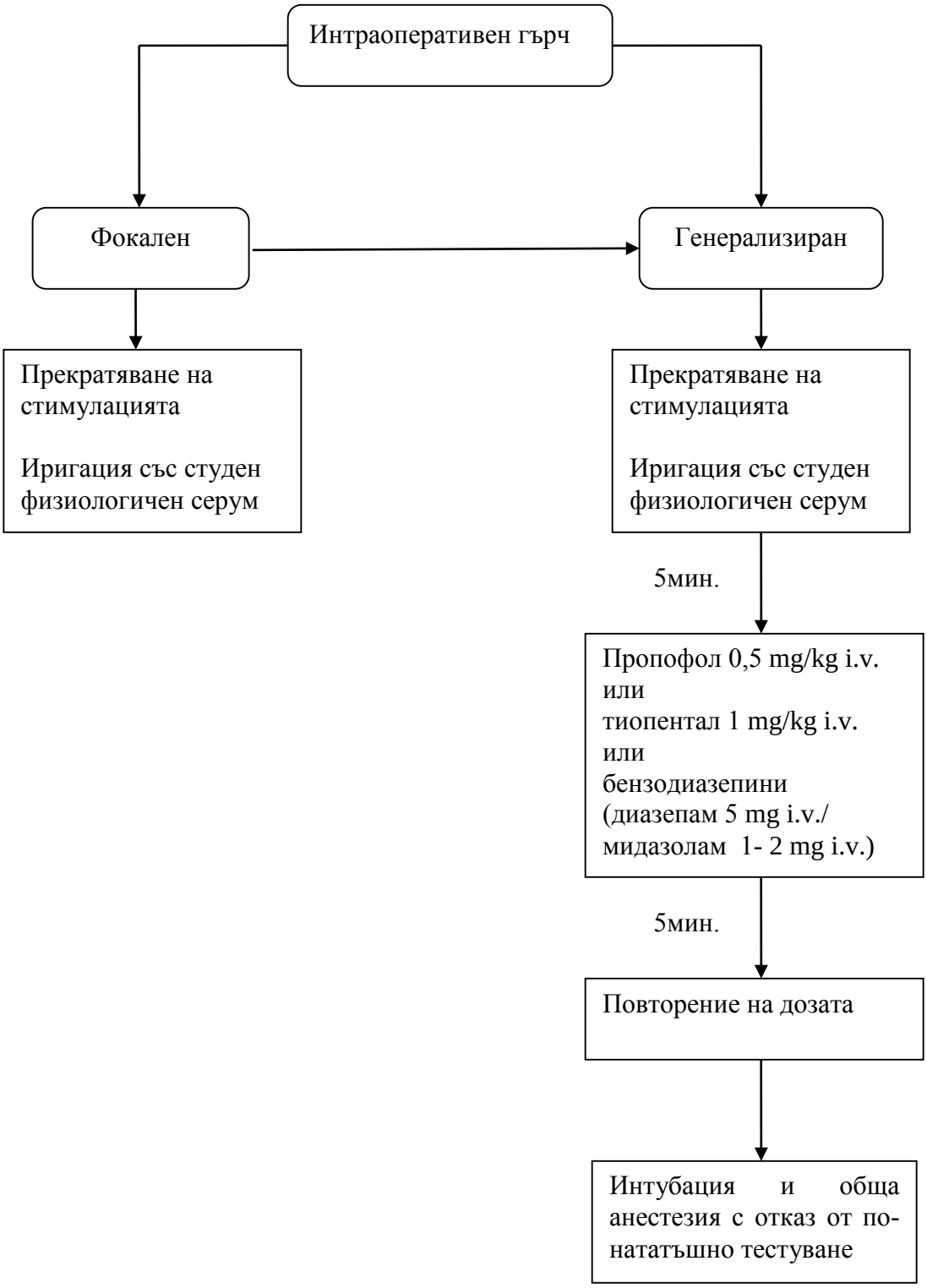
5. Ако отново се наложи да бъдете опериран по същия повод, бихте ли се подложили на този тип интервенция- „будна краниотомия”?
   - □ да, със сигурност
   - □ да, вероятно
   - □ по- вероятно не
   - □ със сигурност не

Моля споделете цялостното си впечатление от интервенцията и анестезията.....
.....
.....
.....

Приложение2



Приложение3



X. Библиография:

1. Анчев П, Траянов И, Смилов И. Ларингеална маска I. Основи при работа с ларингеална маска – история и развитие, устройство, предимства и недостатъци, тестове и подготовка за работа. Анестезиология и интензивно лечение 2002; кн. 3: 37-43
2. Белитова М, Карадимов Д. Невроанестезия – има ли значение изборът на анестетик? Част II- Интраоперативен неврофизиологичен мониторинг. Анестезиология и интензивно лечение 2010; кн. 2: 8-14
3. Белитова М, Карадимов Д. Опиат индуцирана хипералгезия / Опиатен толеранс – двете страни на една и съща монета. Анестезиология и интензивно лечение 2011; кн.3: 9-14
4. Василев Д, Германова Е, Цанер В, Швабе М, Карадимов Д. Източници на усложнения при поставяне на ларингеални маски. Анестезиология и интензивно лечение 2005; кн.5: 19-22
5. Младенов Б, Георгиев С. Оценка на въздухонодните пътища и подготовка за трудна интубация. Анестезиология и интензивно лечение 2008; бр. 2: 35–44
6. Нучев Л, Джендов С, Стоилова Е, Димитрова Н. "Будна краниотомия" при мозъчни лезии във функционално важни зони. Резюмета: IX нац. конгрес анест.инт.леч., 10.2007, 85.
7. Ali M, Fadel NA, Abouldahab HA. Awake craniotomy versus general anesthesia for managing eloquent cortex low-grade gliomas. Neurosciences 2009; 14 (3): 263-272
8. Almeida AN, Tavares C, Tibano A, Sasaki S, Murata KN, Marino R Jr. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(3B):748-50
9. Al Shuaibi KM. Awake craniotomy using initial sleep with laryngeal mask airway in depressed agitated patient-a case report. Middle East J Anesthesiol. 2010;20(6):877-80
10. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA updates its position on monitored anesthesia care. ASA Newsletter 1998;62(12)
11. American Society of Anesthesiologists (ASA). Position on monitored anesthesia care: www.asahq.org 2008

12. American Society of Anesthesiologists (ASA). Distinguishing monitored anesthesia care (MAC) from moderate sedation/analgesia (conscious sedation): www.asahq.org 2009
13. Amorim RL, Almeida AN, Aguiar PH, Fonoff ET, Itshak S, Fuentes D et al. Cortical stimulation of language fields under local anesthesia: optimizing removal of brain lesions adjacent to speech areas. Arq Neuropsiquiatr. 2008; 66(3A):534-8
14. Andersen J, Olsen K. Anaesthesia for awake craniotomy is safe and well-tolerated. Dan Med Bul 2010; 57(10): A4194
15. Archer D, McKenna J, Morin L, Ravussin P. Conscious-sedation analgesia during craniotomy for intractable epilepsy: a review of 354 consecutive cases. Can J Anaesth 1988; 35:338-44
16. Ard JL, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. Surg Neurol 2005;63:114-7
17. Artru AA, Wilson M. Anesthesia for awake craniotomy. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2004;23(3): 230-6
18. Audu PB, Loomba N. Use of cuffed oropharyngeal airway (COPA) for awake intracranial surgery. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:144-6
19. Audu PB, Wilkerson C, Bartkowski R, Gingrich K, Viscusi E, Andrews D. Plasma ropivacaine levels during awake intracranial surgery J Neurosurg Anesthesiol. 2005; 17(3):153-5.
20. Axelson HW, Hesselager G, Flink R. Successful localization of the Broca area with short-train pulses instead of 'Penfield' stimulation Seizure. 2009;18(5):374-5.
21. Balki M, Manninen PH, McGuire GP, El-Beheiry H, Bernstein M. Venous air embolism during awake craniotomy in a supine patient. Can J Anaesth 2003;50:835-8
22. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and *rac*-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998;46:245–9
23. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane S, Gambus PL et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokineticpharmacodynamic model. Anesthesiology 2001; 95:324 –33.

24. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. J Clin Anesth 2004;16(3):177–83
25. Baykan N, Ay B, Dogan IV, Gercek A. Laryngeal mask airway in awake craniotomies for cortical language mapping. Marmara Medical journal 2004;1 7:133-6
26. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. CNS Drugs 2004; 18:1085-104
27. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg 2001; 92:1251-3
28. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. Neurosurgery 2005; 57:1-10
29. Bello L, Fava E, Carrabba G, Bertani G. Combined Use of DES, EMG and MEP Monitoring, ECoG and EEG for Surgical Resection of Gliomas. European Neurological Review 2008; 3(1):72-74
30. Berkenstadt H, Perel A, Hadani M, Unofrievich I, Ram Z. Monitored anesthesia care using remifentanil and propofol for awake craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol. 2001; 13(3):246-9
31. Bertani G, Fava E, Casaceli G, Carrabba G, Casarotti A, Papagno C et al. Intraoperative mapping and monitoring of brain functions for the resection of low-grade gliomas: technical considerations. Neurosurg Focus 2009; 27(4): E4
32. Bilotta F, Santoro A, Rosa G. A wake "anesthesia" for intraoperative language testing during temporary clip application in a patient with giant intracranial aneurysm. J Neurosurg Anesthesiol. 2010; 22(3):272-3
33. Bilotta F, Titi L, Rosa G. Local anesthetic-induced complete atrioventricular block during awake craniotomy J Neurosurg Anesthesiol. 2012; 24(3):238
34. Blanshard H, Chung F, Manninen PH, Taylor M, Bernstein M. Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. Anesth Analg 2001;92:89-94
35. Brimacombe J, Keller C, Fullekrug B, Agro F, Rosenblatt W, Dierdorf SF et al. A multicenter study comparing the ProSealTM and ClassicTM laryngeal mask airway in anesthetized, nonparalyzed patients. Anesthesiology 2002; 96:289–95

36. Brydges G, Atkinson R, Perry MJ, Hurst D, Laqua T, Wiemers J. Awake Craniotomy: A Practice Overview. AANA Journal 2012; 80 (1):61-8
37. Borchers S, Himmelbach M, Logothetis N, Karnath H. Direct electrical stimulation of human cortex — the gold standard for mapping brain functions? Nature Reviews Neuroscience 2012;13: 63-70
38. Bulsara KR, Johnson J, Villavicencio A. Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. Neurosurg Focus 2005;18-E5:1-3
39. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD, Fitzsimmons B, Berman MF, Pile-Spellman J. Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: a retrospective case report series. J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:209-12
40. Burbridge M, Raazi M. Awake craniotomy in a developmentally delayed blind man with cognitive deficits. Can J Anaesth. 2013; 60(4):399-403
41. Cai T, Gao P, Shen Q, di Zhang Z, Yao Y, Ji Q. Oesophageal naso-pharyngeal catheter use for airway management in patients for awake craniotomy Br J Neurosurg. 2013;27(3):396-7
42. Chen CH, Lin CC, Tan PP. Clinical experience of laryngeal mask airway in lateral position duting anesthesia.(Abstract) Acta Anaesthesiol Sin 1995;33:31-4
43. Chen P, Dunn IF, Aglio LS, Day AL, Frerichs KU, Friedlander RM. Intraoperative awakening for vision examination during ophthalmic artery aneurysm clipping: technical case report.Neurosurgery. 2005;56(2 Suppl):E440
44. Chen X, Wang B, Jiang T, Han R, Kang X, Zhang J et al. Scalp nerve blocking combined with propofol and sufentanil or remifentanil infusion for awake craniotomy: A - 397 European Journal of Anaesthesiology 2006; 23:105– 6
45. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam.J Clin Psychopharmacol. 1990;10(4):244-51
46. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, Ornstein E, Heyer EJ. Comparison of Electrophysiologic Monitors With Clinical Assessment of Level of Sedation Mayo Clin Proc. 2006; 81(1): 46–52

47. Chowdhury T, West M. Intraoperative asystole in a patient undergoing craniotomy under monitored anesthesia care: is it TCR? J Neurosurg Anesthesiol. 2013;25(1):92-3
48. Chung Y, Park S, Kim W, Chung I, Lee J. Anesthetic management of awake craniotomy with laryngeal mask airway and dexmedetomidine in risky patients. Korean J Anesthesiol 2012;63(6): 573-5
49. Conte V, Magni L, Songa V, Tomaselli P, Ghisoni L, Magnoni S et al. Analysis of propofol/remifentanil infusion protocol for tumor surgery with intraoperative brain mapping. J Neurosurg Anesthesiol. 2010; 22(2):119-27
50. Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach. J Clin Neurosci 2004;11:16-9
51. Craen RA, Herrick IA. Seizure surgery: general considerations and specific problems associated with awake craniotomy. Anesthesiol Clin 1997;15:655–72
52. Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. J Neurooncol 2000;49:131-9
53. Danks RA, Rogers M, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Patient tolerance of craniotomy performed with the patient under local anesthesia and monitored conscious sedation. Neurosurgery 1998;42:28-36
54. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. Neurosurgery 66:1074–1084, 2010
55. De Castro J, Mundeleer P. Anesthésie sans barbiturique. La neuroleptanalgésie. Anesth Analg 1959;16:1022
56. Deipolyi AR, Han SJ, Sughrue ME, Litt L, Parsa AT. Awake far lateral craniotomy for resection of foramen magnum meningioma in a patient with tenuous motor and somatosensory evoked potentials J Clin Neurosci. 2011;18(9):1254-6.
57. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez J-P, Van Effenterre R et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:845–851
58. Dyck JB, Shafer SL. Effects of age on propofol pharmacokinetics. Seminars in Anesthesiology 1992;11:2–4.

59. Engelhard K, Werner C. Inhalational intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. Curr Opin anaesthesiol 2006;19:504-8
60. Erickson KM, Cole DJ. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy. Anesthesiol Clin 2007;25:535-55
61. Erickson KM, Cole DJ. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy and functional neurosurgery. Anesthesiol Clin. 2012;30(2):241-68
62. Feigl GC, Luerding R, Rosengarth K, Doenitz C, Schebesch K, Lange M et al. The continuous awake craniotomy (CAC) protocol: a novel protocol for awake craniotomies. Innovative Neurosurgery 2013; 1(2):115–124
63. Feindel W, Leblanc R, de Almeida AN. Epilepsy surgery: historical highlights 1909-2009. Epilepsia. 2009;50 Suppl 3:131-51
64. Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T. Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. J Clin Neurosci 2001;8:253-5
65. Johnson KB, Egan TD. Remifentanil and propofol combination for awake craniotomy: case report with pharmacokinetic simulations. J Neurosurg Anesthesiol. 1998;10(1):25-9
66. Jones H, Smith M. Awake craniotomy Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 2004;4(6):189- 92
67. Gadhinglajkar S, Sreedhar R, Abrham M. Anesthesia management of awake craniotomy performed under asleep-awake-asleep technique using laryngeal mask airway: report of two cases. Neurol India 2008;56:65-67
68. Gebhard RE, Berry J, Maggio WW, Gollas A, Chelly JE. The successful use of regional anesthesia to prevent involuntary movements in a patient undergoing awake craniotomy. Anesth Analg 2000;91:1230-1
69. Gelb AW, Craen RA, Chan M. Hyperventilation does not improve operating conditions during supratentorial craniotomy. J Neurosurg Anesth 2003;15:376(A56).
70. Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. Anaesthesia 1988;43(Suppl.):8–13
71. Ghisi D, Fanelli G, Tosi M, Nuzzi M, Fanelli G. Monitored Anesthesia care. Minerva Anestesiol 2005;71:533-8

72. Gignac E, Manninen PH, Gelb AW. Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil during awake craniotomy for epilepsy. Can J Anaesth 1993;40:421-4
73. Goebel S, Nabavi A, Schubert S, Mehdorn HM. Patient perception of combined awake brain tumor surgery and intraoperative 1.5-T magnetic resonance imaging: the Kiel experience. Neurosurgery. 2010;67(3):594-600
74. Gonzales J, Lombard FW, Borel CO. Pressure support mode improves ventilation in asleep-awake-asleep craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol 2006;18:88
75. Goodglass, Kaplan et Barresi. Boston Diagnostic Aphasia Examination 2001
76. Gronlykke L, Knudsen ML, Hogenhaven H, Moltke FB, Madsen FF, Kjaer TW. Remifentanil-induced spike activity as a diagnostic tool in epilepsy surgery. Acta Neurol Scand 2008;117:90-3
77. Grossman R, Ram Z, Perel A, Yusim Y, Zaslansky R, Berkenstadt H. Control of postoperative pain after awake craniotomy with local intradermal analgesia and metamizol. IMAJ 2007;9:380-2
78. Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex—a prospective randomised study. Clin Neurol Neurosurg 2007;109:335-43
79. Ha SH, Park IH, Lee MH, Shin SK, Min KT. Use of dexmedetomidine for awake crainiotomy Korean J Anesthesiol. 2011;61(4):346-7
80. Halaszynski TM. Dexmedetomidine: A look at a promising ne avenue of use. Saudi J Anaesth. 2012;6(2):104-6
81. Hall K, Baldwin M, Norris F. Succynilcholine drip during craniotomy. Anesthesiology 1959;20:65-70
82. Hall J, Ulrich T. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000;90:699-705
83. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY. Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy Anaesthesia.2000;55(3):255-9
84. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. Curr Opin anaesthesiol 2006;19:498-503

85. Hans P, Bonhomme V. Anesthetic management for neurosurgery in awake patients. Minerva Anestesiol. 2007;73(10):507-12
86. Hassan W, Lukman M, Mukmin L, Idris Z, Rahman A, Izaini Ghani I. Awake Craniotomy: A Case Series of Anaesthetic Management using a Combination of Scalp Block, Dexmedetomidine and Remifentanil in Hospital Universiti Sains Malaysia Med J Malaysia 2013;68(1):64- 6
87. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, McLacklan RS, Girvin J, Parrent AG et al. Propofol during awake craniotomy for seizures: electrocortcographic and epileptogenic effects. Anesth Analg 1997;84:1280-4
88. Herrick IA, Craen RA, McLachlan RS, Miller L, Kubu C, Girvin JP et al. Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: patient controlled administration versus neurolept analgesia. Anesth Analg 1997;84:1285-91
89. Herrick IA, Craen RA, Blume WT, Novick T, Gelb AW. Sedative doses of remifentanil have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:55-8
90. Hill SA. Pharmacokinetics of drug infusions Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2004;4(3):76-80
91. Ho AM, Chen S, Karmakar MK. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. Br J Anaesth 2005;95:773-5
92. Hol JW, Klimek M, van der Heide-Mulder M, Stronks D, Vincent AJ, Klein J et al. Awake craniotomy induces fewer changes in the plasma amino acid profile than craniotomy under general anesthesia J Neurosurg Anesthesiol. 2009;21(2):98-107
93. Horsley V. Brain surgery. The British Medical Journal 1886;Oct 9:670- 5
94. Huncke K, Van de Wiele B, Fried I, Rubinstein EH. The asleep-awake-asleep anesthetic technique for intraoperative language mapping. Neurosurgery 1998;42:1312-6
95. Huncke T, Chan J, Doyle W, Kim J, Bekker A. The use of continuous positive airway pressure during an awake craniotomy in a patient with obstructive sleep apnea. J Clin Anesth 2008;20:297-9
96. Ingvar DH, Jeppsson ST, Nordstrom L. A new form of anesthesia in surgical treatment of focal epilepsy. Acta Anaesthesiol Scand 1959;3:111-21

97. Itagaki T, Uchisaki S, Adachi Y, Suzuki K, Obata Y, Doi M et al. Apnea and severe respiratory depression induced by dexmedetomidine after general anesthesia in intensive care unit. Masui 2009;58:1534-7.
98. Jaaskelainen J, Randell T. Awake craniotomy in glioma surgery. Acta Neurochir Wien 2003;[Suppl] 88:31–5
99. Johnson KB, EganTD. Remifentanil and propofol combination for awake craniotomy: case report with pharmacokinetic simulations. J Neurosurg Anesthesiol. 1998;10(1):25-9. Erratum in: J Neurosurg Anesthesiol 1998;10(2):69
100. July J, Manninen P, Lai J, Yao Z, Bernstein M. The history of awake craniotomy for brain tumor and its spread into Asia. Surg Neurol. 2009;71(5):621-4
101. Kallapur BG, Bhosale R. Use of dexmedetomidine infusion in anaesthesia for awake craniotomy. Indian J Anaesth. 2012;56(4):413-5
102. Kaplan, Goodglass et Wentraub. Boston Naming Test. 1983
103. Kayama T. Guidelines committee of the Japan awake surgery conference. The guidelines for awake craniotomy guidelines committee of the Japan awake surgery conference. Neurol Med Chir. 2012;52(3):119-41
104. Keifer JC, Dentchev D, Little K, Warner DS, Friedman AH, Birel CO. A retrospective analysis of a remifentanil/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping. Anesth Analg 2005;101:502-8
105. Khalifah N, Herrick I, Megyesi J, Parrent A, Steven D, Craen R. Patient satisfaction following awake craniotomy. Saudi Journal of Anaesthesia 2008;2 (2):52-7
106. Khu KJ, Ng WH. Intraoperative swelling leading to neurological deterioration: an argument for large craniotomy in awake surgery for glioma resection J Clin Neurosci. 2009;16(7):886-8.
107. Khu KJ, Doglietto F, Radovanovic I, Taleb F, Mendelsohn D, Zadeh G. Patients' perceptions of awake and outpatient craniotomy for brain tumor: a qualitative study. J Neurosurg 2010;112(5):1056–60.
108. Klimek M, Verbrugge SJ, Roubos S, van der Most E, Vincent AJ, Klein J. Awake craniotomy for glioblastoma in a 9-year-old child Anaesthesia. 2004;59(6):607- 9
109. Klimek M, Hol JW, Wens S, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Vincent AJ et al. Inflammatory profile of awake function-controlled craniotomy and craniotomy under

general anesthesia Mediators Inflamm. vol. 2009, Article ID 670480, 8 pages, 2009. doi:10.1155/2009/670480

110. Koenig HM. Anesthesia for awake intracranial procedures. Advances in Anesthesia 2006;24:127-48

111. Kombos T, Süss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. Neurosurg Focus 2009;27(4):E3

112. Kulikov A, Rylova A, Lubnin A. Awake craniotomy under xenon anesthesia: first experience J Neurosurg Anesthesiol. 2012;24(2):165-6

113. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney D, Gokaslan Z, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001;95:190–8.

114. Larkin M. Neurosurgeons wake up to awake-brain surgery Lancet. 1999 May 22;353(9166):1772

115. Lee GP, Loring DW, Smith JR, Lee MR. Predictors of Patient Inability to Cooperate during Intraoperative Language Mapping. J Autism Dev Disord. 2007;37(9):1721-34

116. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3)

117. Lobo F, Amorim P. Anesthesia for craniotomy with intraoperative awakening: how to avoid respiratory depression and hypertension? Anesth Analg. 2006;102(5):1593-4

118. Lobo F, Aldara Beiras A. Propofol and remifentanil effect-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and Bispectral Index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection. J Neurosurg Anesthesiol 2007;19 (3):183- 9

119. Lopez D, Sanchez G, Cuevas J, Saavedra A. Comparison of emergence and discharge times between two Total Intravenous Anesthesia techniques: Remifentaniland Fentanyl. Colombian Journal of Anesthesiology 2013;41:250-6

120. Low D, Ng I, Ng W. Awake Craniotomy Under Local Anaesthesia and Monitored Conscious Sedation for Resection of Brain Tumours in Eloquent Cortex – Outcomes in 20 Patients. Ann Acad Med Singapore 2007;36:326-31

121. Mack PF, Perrine K, Kobilarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:20-5

122. Manchella S, Khurana VG, Duke D, Brussel T, French J, Zuccherelli L. The experience of patients undergoing awake craniotomy for intracranial masses: expectations, recall, satisfaction and functional outcome. Br J Neurosurg. 2011;25(3): 391–400

123. Mandonnet E., Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. Acta Neurochir. 2010;152:185-93

124. Manninen PH, Burke SJ, Wennberg R, Lozano AM, El Beheiry H. Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl. Anesth Analg. 1999;88(5):1101-6

125. Manninen PH, Tan TK. Postoperative nausea and vomiting after craniotomy for tumor surgery: a comparison between awake craniotomy and general anesthesia. J Clin Anesth 2002;14:279-83

126. Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M. Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanil and fentanyl in conjunction with propofol. Anesth Analg 2006;102:237-42

127. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des. 2004;10(29):3639-49

128. Marques MB, Castro CH, Diniz DA, Pinto AT, Faria MP. Use of the lateral approach for laryngeal mask insertion during awake craniotomy: case report. Rev Bras Anestesiol. 2006;56(6):654-7

129. McCaul CL, Harney D, Ryan M, Moran C, Kavanagh BP, Boylan JF. Airway management in the lateral position: a randomized controlled trial. Anesth Analg 2005;101:1221-5

130. McGuire G, El-Beheiry H, Manninen P, Lozano A, Wennberg R. Activation of electrocorticographic activity with remifentanil and alfentanil during neurosurgical excision of epileptogenic focus. Br J Anaesth 2003;91:651-5

131. McGirt M, Chaichana K, Attenello F, Weingart J, Than K, Burger P et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. Neurosurgery. 2008;63:700–77

132. McGirt M, Mukherjee D, Chaichana K, Than K, Weingart J, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 2009;65:463–69

133. Metz-Lutz M, Kremin H, Deloche G, Hannequin D, Ferrand L, Perrier D et al. Standardisation d'un test de de´nomination orale: controˆ le des effets de l'aˆge, du sexe et du niveau de scolarite´ chez les sujets adultes normaux. Rev Neuropsychol 1991;1:73–95.

134. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesthesiology 1997;86:24–33.

135. Monteiro JN, Wagh GA, Butani MT, Kurkal PS, Misra BK. Awake craniotomy: our experience. J Anaesth Clin Pharmacol 2003;19(4):401-6

136. Moore TA, Markert JM, Knowlton RC. Dexmedetomidine as rescue drug during awake craniotomy for cortical motor mapping and tumor resection. Anesth Analg 2006;102:1556-8

137. Moussa A, Sheta SA, Eid EA. Propofol versus Remifentanil Patient Controlled Sedation for Awake Craniotomy During Epileptic Surgeries. Alexandria Journal of Anaesthesia and Intensive Care 2005;8(2):34-43

138. Murata H, Nagaishi C, Tsuda A, Sumikawa K. Laryngeal mask airway Supreme for asleep-awake-asleep craniotomy Br J Anaesth. 2010;104(3):389-90

139. NICE: Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M. 2012

140. Nossek E, Matot I, Shahar T, Barzilai O, Rapoport Y, Gonen T et al. Failed awake craniotomy: a retrospective analysis in 424 patients undergoing craniotomy for brain tumor. J Neurosurg. 2013;118(2):243-9

141. Nossek E, Matot I, Shahar T, Barzilai O, Rapoport Y, Gonen T et al. Intraoperative seizures during awake craniotomy: incidence and consequences: analysis of 477 patients Neurosurgery.2013;73(1):135-40

142. Olsen KS. The asleep-awake technique using propofol-remifentanil anaesthesia for awake craniotomy for cerebral tumours. Eur J Anaesthesiol.2008;25(8):662-9

143. Palese A, Skrap M, Fachin M, Visioli S, Zannini L. The experience of patients undergoing awake craniotomy: in the patients' own words. A qualitative study. Cancer Nurs 2008;31(2):166–72.

144. Pasquet A. Combined regional and general anesthesia for craniotomy and cortical exploration. II. Anesthetic considerations. Curr Res Anesth Analg. 1954 May-Jun;33(3):156-64

145. Penfield W. Combined regional and general anesthesia for craniotomy and cortical exploration. I. Neurosurgical considerations. Curr Res Anesth Analg. 1954 May-Jun;33(3):145-55

146. Piccioni F, Fancio M. Management of anesthesia in awake craniotomy. Minerva Anestesiol 2008;74:393-408

147. Picht T, Kombos T, Gramm HJ, Brock M, Suess O. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. Acta neuroch(Wien) 2006;148:127-38

148. Pothman W, Eckert S, Fullekrug B. Use of of the laryngeal mask in difficult intubation. Anaesthesit 1993;42:644-7

149. Prabhakaran K, Mohan CVR, Tripathy PC, Sahoo PK, Mathai KI. Awake Craniotomy for Tumour Excision. MJAFI 2008; 64:308-10

150. Prabhu VC, Bamber NI, Shea JF, Jellish WS. Avoidance and management of trigeminocardiac reflex complicating awake-craniotomy. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(10):1064-7

151. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4)

152. Rajan S, Cata JP, Nada E, Weil R, Pal R, Avitsian R. Asleep-awake-asleep craniotomy: a comparison with general anesthesia for resection of supratentorial tumors. J Clin Neurosci. 2013;20(8):1068-73

153. Ramachandran S, Mathis M. American Society of Anesthesiologists (ASA) 2011 Annual Meeting: Abstract BCO01

154. Rath GP, Prabhakar H. Spectral entropy monitoring in a patient undergoing awake craniotomy J Neurosurg Anesthesiol. 2007;19(2):144.

155. Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. Curr Opin anaesthesiol 2008;21:537-43

156. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem. 2001;1(3):175-82.

157. Rughani AI, Rintel T, Desai R, Cushing DA, Florman JE. Development of a safe and pragmatic awake craniotomy program at Maine Medical Center. J Neurosurg Anesthesiol. 2011;23(1):18-24

158. Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D, Sesay M, Brenner A, Roux FE. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. Neurosurgery. 2011;68(5):1192-8

159. Sahjpaul R. Awake Craniotomy: Controversies, Indications and Techniques in the SurgicalTreatment of Temporal Lobe Epilepsy Can. J. Neurol. Sci. 2000; 27: Suppl. 1 S55-S63

160. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery. 2008;62(4):753-64

161. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. Neurosurg Focus. 2010;28(2):E1

162. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. Clin Neurophysiol. 2010;121(7):998-1006

163. Santini B, Talacchi A, Casagrande F, Casartelli M, Savazzi S, Procaccio F et al. Eligibility criteria and psychological profiles in patient candidates for awake craniotomy: a pilot study J Neurosurg Anesthesiol. 2012;24(3):209-16

164. Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy- evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. Br J Anaesth 2003;90:161-5

165. Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. J Neurosurg. 1998;88(2):349-51.

166. Schulz U, Keh D, Fritz G, Barner C, Kerner T, Schneider GH et al. „Schlaf-Wach-Schlaf"-technik zur Wachkraniotomie. Anaesthesist 2006;55:585-98

167. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloofield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. Anesth Analg 1989;69:563-9

168. Scukas AP, Artru AA. Anesthetic complications of awake craniotomies for epilepsy surgery. Anesth Analg 2006;102:882-7

169. See J, Lew TWK, Kwek T, Chin K, Wong MFM, Qui-Yin Liew Q et al. Anaesthetic Management of Awake Craniotomy for Tumour Resection.Ann Acad Med Singapore 2007;36:319-25

170. Seeman M, Weitl N, Kerscher C, Doenitz C, Hansen E. Awake craniotomy without any anaesthesia or sedation – The awake-awake technique. 63rd Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery. 2012: Meeting Abstract

171. Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. J Neurosurg 2007;107:1-6

172. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. Handb Exp Pharmacol 2008;182:283-311

173. Shen S, Zheng J, Zhang J, Wang W, Jin T, Zhu J et al. Comparison of Dexmedetomidine and Propofol for Conscious Sedation in Awake Craniotomy- A Prospective, Double-Blind, Randomized, and Controlled Clinical Trial Ann Pharmacother November 2013;47(11):1391-9

174. Shinokuma T, Shono S, Iwakiri S, Shigematsu K, Higa K. Awake craniotomy with propofol sedation and laryngeal mask airway: a case report. (Abstract). Masui 2002;51:529-31

175. Silbergeld DL, Mueller WM, Colley PS, Ojemann GA, Lettici E. Use of propofol (Diprivan) for awake craniotomies: technical note. Surg Neurol 1992;38:271-2

176. Sinha PK, Koshi T, Gayatri P, Smitha V, Abraham M, Rathod RC. Anesthesia for awake craniotomy: a retrospective study. Neurol India. 2007;55:376-81

177. Soriano SG, Eldredge EA, Wang FK, Kull L, Madsen JR, Black PM et al. The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children. Paediatr Anaesth 2000;10:29-34

178. Stricker PA, Kraemer FW, Ganesh A Severe remifentanil-induced acute opioid tolerance following awake craniotomy in an adolescent. J Clin Anesth.2009;21:124-6

179. Sung B, Kim HS, Park JW, Byon HJ, Kim JT, Kim CS. Anesthetic management with scalp nerve block and propofol/remifentanil infusion during awake craniotomy in an adolescent patient- a case report Korean J Anesthesiol. 2010;59 Suppl:S179-82

180. Szelenyi A., Joksimovia B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. J Clin Neurophysiol 2007;24:39-43

181. Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M et al. Workgroup for Intraoperative Management in Low-Grade Glioma Surgery within the European Low-Grade Glioma Network. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. Neurosurg Focus. 2010;28(2):E7

182. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. J Neurosurg Anesthesiol 2007;19:38-44

183. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J: Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. Neurosurgery 1993;32:219–26

184. Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supreatentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. J Neurosurg 1999;90:35-41

185. Tijero T, Ingelmo I, Garcia-Trapero J, Puig A. Usefulness of monitoring brain tissue oxygen pressure during awake craniotomy for tumor resection. J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:149-52

186. Tongier KW, Joshi GP, Landers DF, Mickey B. Use of laryngeal mask airway during awake craniotomy for tumor resection. J Clin Anesth 2000;12:592-4

187. Tsuruta S, Yamada M, Shimizu T, Satsumae T, Tanaka M, Mizutani T Airway management using i-gel in two patients for awake craniotomy Masui. 2010;59(11): 1411-4

188. Venn R, Grounds R Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. Br J Anaesth. 2001;87(5):684-90

189. Vitaz TW, Marx W, Victor JD, Gutin PH. Comparison of conscious sedation and general anesthesia for motor mapping and resection of tumors located near motor cortex. Neurosurg Focus 2003;15-E8:1-5

190. Voss LJ, Sleigh JW, Barnard JP, Kirsch HE The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs Anesth Analg. 2008 Nov;107(5):1689-703

191. Wahab SS, Grundy PL, Weidmann C Patient experience and satisfaction with awake craniotomy for brain tumours Br J Neurosurg. 2011;25(5):606-13

192. Walder B, Tramèr MR, Seeck M Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. Neurology 2002;58(9):1327-32

193. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, Cascino GD, Lozada L, Bechtle PS et al.The effects of remifentanil on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery.Epilepsia2001;42:1340-4

194. Weiss FR, Schwartz R. Anaesthesia for awake craniotomy. Can J Anaesth 1993;40:1003

195. Whittle IR, Midgley S, Georges S, Pringle AM, Taylor R. Patient perceptions of awake brain tumour surgery. Acta Neuroch(Wien) 2005;147:275-7

196. Whittle IR, Lim JX. Overcoming fear and anxiety during awake resection of brain tumours: family support can be pivotal to a successful outcome. Br J Neurosurg. 2013 Feb;27(1):117-8

197. Wilson M, Artru AA Problems During Awake Craniotomy and Their Treatment: Options for Anesthetic Management Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2004;23(3):237-43

198. Wolff DL, Naruse R, MD, Gold M Nonopioid Anesthesia for Awake Craniotomy:A Case Report. AANA Journal 2010;78(1):29- 32

199. Yamamoto F, Kato R, Sato J, Nishino T. Anaesthesia for awake craniotomy with non-invasive positive pressure ventilation. Br J Anaesth 2003;90:382-5

200. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article J Neurosurg. 2011;115(2):232-9

201. Zoppellari R, Ferri E, Pellegrini M Explicative Cases of Controversial Issues in Neurosurgery. InTech 2012 Chapter 2, Anesthesiologic Management for Awake Craniotomy. Available from: http://www.intechopen.com/books/explicative-cases-of-controversial-issues-in-neurosurgery

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Минкин К, Найденов Е, Бусарски А, **Танова Р**, Нучев Л, Джендов С, Попов Р, Сурчев Ж, Цеков Х, Маринов М, Бусарски В, Романски К. „Будна краниотомия" и директна електрична стимулация с цел картиране на говорни зони при пациенти с епилепсия. Българска Неврохирургия 2008; 13: 18- 22
2. Минкин К, **Танова Р**, Цеков Х, Найденов Е, Бусарски А, Джендов С, Нучев Л, Петков А, Каракостов В, Маринов М, Романски К, Бусарски В. Интраоперативно мозъчно картиране с директна електрична стимулация. Военна медицина 2009;61 (4): 17- 21
3. Минкин К, Пенков М, **Танова Р**, Бусарски В, Хаджидеков В, Пенев Л, Якимовски Д, Найденов Е, Стоянчев Н, Бусарски А. Wada тест, функционална магнитнорезонансна томография и директна електрична стимулация- методи за мозъчно картиране. Рентгенология и радиология 2010; 49(1): 23- 30
4. Минкин К, **Танова Р**, Димова П, Найденов Е, Бусарски А, Пенков М, Пенев Л, Бусарски В. Кортикално картиране с директна електрична стимулация при деца с мозъчни увреди в близост до функционално важни зони. Педиатрия 2010; 50(2): 33-8
5. **Танова Р**, Минкин К, Романски К, Джендов С, Белитова М. Анестезиологични техники за осъществяване на будни краниотомии. Bulg Neurosurg 2013;18 (1-2): 19- 26
6. **Танова Р**, Минкин К, Найденов Е, Джендов С. Осъществяване на будна краниотомия при дете с тумор в близост до функционално важна мозъчна зона. Анестезиология и интензивно лечение 2013; бр.1:63-4
7. **Танова Р**, Абрашева М, Исакова Р, Джендов С. Мониториране на ентропия при будни краниотомии. Анестезиология и интензивно лечение 2014;бр.1:7-9
8. **Танова Р**, Джендов С. Приложение на дексмедетомидин при будни краниотомии. Анестезиология и интензивно лечение 2014; бр.1: 30-1

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ

1. **Танова Р**, Джендов С, Нучев Л, Минкин К. Будна краниотомия: Анестезиологични техники при операции във функционално важни мозъчни зони. Юбилейна научна конференция посветена на 130 години болница „Д-р Иван Селимински“ 30- 31.10. 2009 Сливен (доклад)
2. **Tanova R**, Minkin K, Naydenov E, Djendov S, Romanski K, Bussarsky V. Anesthetic management for awake craniotomy: a clinical study of 41 consecutive cases. Tiantan International Neurosurgical anesthesia Symposium (TINAS) 3-5 June 2011 Beijing, China (доклад)
3. **Танова Р**, Джендов С, Минкин К, Исакова Р, Димитров Н, Найденов Е. Анестезиологични усложнения по време на будни краниотомии. XVII-ти конгрес по анестезиология и интензивно лечение с международно участие. 27- 30.10. 2011 Пловдив (доклад)
4. **Tanova R**, Minkin K, Djendov S, Gabrovski K, Romanski K. Development of a safe, practical and effective regimen for the anesthetic management of awake craniotomy in a single Bulgarian institution. 10th Euroanesthesia congress 31 May-3 June Stockholm, Sweden (постер)