

Nederlandstalige samenvatting

Om patiënten in de perioperatieve periode adequaat te kunnen behandelen is het belangrijk om kennis te hebben van de cerebrale perfusiedruk (CPP) en de componenten hiervan. Helaas zijn traditionele methoden van intracraniale drukmeting invasief; zij vereisen plaatsing van een intracraniale katheter. De mogelijkheid de cerebrale perfusiedruk minder invasief te kunnen bepalen heeft dus een enorm potentieel voor gebruik bij de behandeling van patiënten met bijvoorbeeld een gestoorde (auto)regulatie van de cerebrale bloedstroom, schedeltrauma, intracraniële hypertensie of ischemie.

Het doel van dit proefschrift was om determinanten van de cerebrale perfusiedruk regulatie te onderzoeken en vervolgens aanbevelingen te doen voor het behouden van adequate cerebrale perfusie in de perioperatieve periode.

De Inleiding beschrijft het doel van het proefschrift, de huidige wetenschappelijke stand van zaken en de praktische relevantie van het onderzoek. Gewoonlijk wordt de cerebrale perfusiedruk beschreven als het verschil tussen de gemiddelde arteriële druk (MAP = mean arterial pressure) en de intracraniale druk (ICP = intracranial pressure). Dit 'klassieke model' ($CPP = MAP - ICP$) heeft echter beperkingen. Als de perfusiedruk wordt verminderd, zal er een moment zijn waarop de transmurale druk niet voldoende zal zijn om de actieve spanning, die wordt opgelegd door de gladde spieren in de vaatwand, op te heffen. Het vat zal dan collaberen en bloedstroom stopt. De bijbehorende arteriële druk wordt de kritieke sluitdruk of nulstroomdruk (ZFP = *zero flow pressure*) genoemd. De *effectieve cerebrale perfusiedruk* (CPPe) kan beter worden bepaald door het verschil tussen de gemiddelde arteriële druk (MAP) en de cerebrale ZFP, het 'alternatieve' model ($CPPe = MAP - ZFP$). De inverse helling van de drukstromingsgrafiek geeft de weerstand van het vaatbed weer en wordt *resistance area product* (RAP) genoemd. De ZFP van de cerebrale circulatie kan echter niet direct worden gemeten. Transcraniële Dopplerechografie (TCD) maakt non-invasieve, continue metingen van de stroomsnelheid van de arteria cerebri media (Vmca) mogelijk, die 80% van de totale cerebrale bloedstroom voor haar rekening neemt. Er is aangetoond dat in vivo druk-stroomsnelheidsrelaties lineair zijn voor veel vaatbedden, waaronder de cerebrale vaten. De ZFP die wordt geëxtrapoleerd door regressieanalyse van de drukstroomsnelheidscurves die zijn afgeleid van volledige druk- en stroomsnelheids-metingen, wordt verondersteld de meest nauwkeurige methode te zijn. Dit vergt gedetailleerde berekeningen en perfecte synchronisatie van de druk- en stroomsnelheidscurves.

Hoofdstuk 1 geeft een update over de invloed van intra-operatieve hypotensie, vaak beschreven als gemiddelde arteriële druk onder de 65 mmHg, op de cerebrovasculaire, coronaire en renale pathofysiologie en de klinische consequenties daarvan. Verschillende retrospectieve studies bij zeer grote patiëntenpopulaties suggereren een verband tussen het optreden van intra-operatieve hypotensie en cerebrale, cardiale en renale complicaties, en postoperatieve sterfte na één jaar.

Hoofdstuk 2 bespreekt de resultaten van een methode-vergelijkingsonderzoek met betrekking tot CPPe metingen. De resultaten tonen aan dat het mogelijk en betrouwbaar genoeg is om de CPPe, ZFP en het RAP te bepalen met minder complexe formulebenaderingen, die gebaseerd zijn op de lineaire vergelijking formule.

Koolstofdioxide is een sterke vasodilatator in de cerebrale circulatie. In **Hoofdstuk 3** wordt aangetoond dat variatie van PaCO_2 , binnen een bereik van 30-50 mmHg, exponentiële veranderingen in cerebrale bloedstroom en MCA-snelheid induceerde. De hypocapnie-geïnduceerde verlaging van de cerebrale bloedstroom en MCA-snelheid beïnvloedde beide componenten van de druk-flowplot: een toename in ZFP en RAP. De verhogingen van effectieve cerebrovasculaire weerstand en RAP, geassocieerd met hypocapnie, waren gelijkaardig. Desondanks, vertoonde de correlatieanalyse slechts een zwakke lineaire relatie.

Hypocapnie geïnduceerd door hyperventilatie en geassocieerde alkalose hebben een breed bereik van fysiologische effecten, waaronder verhoogde cerebrovasculaire weerstand, verminderde cerebrale bloedstroom en cerebrale zuurstofafgifte. **Hoofdstuk 4** bespreekt de drempel waarop deze vermindering het cerebrale metabolisme schaadt. In deze studie wordt aangetoond dat matige hyperventilatie (PaCO_2 30 mmHg), in vergelijking met matige hypoventilatie, de cerebrale bloedstroom en de partiële zuurstofdruk van de bulbus venae jugularis aanzienlijk vermindert. De verhoging van het cerebraal lactaat, is een aanwijzing voor een stoornis van hersenmetabolisme op klinisch relevante niveaus van hypocapnie.

Hoofdstuk 5 onderstreept dat er geen bewijs is voor het therapeutisch gebruik van geïnduceerde hypocapnie. De voordelen van normocapnie voor het in stand houden van cardiale output, weefseloxygenatie en perfusie en voor het behoud van een CPPe, cerebrale bloedstroom en cerebrovasculaire reactiviteit, zijn goed gedefinieerd. Ondanks routinematige end-tidal koolstofdioxidemonitoring, komen perioden van onopzettelijke hyperventilatie vaak voor tijdens mechanische beademing onder algemene anesthesie. Dit gaat gepaard met bijwerkingen, zoals cognitieve stoornissen en een langere opnameduur.

Hoofdstuk 6 bespreekt de effecten van het dampvormige anestheticum halothaan op de cerebrale bloedstroom en -snelheid en hun componenten. Halothaan (0,8 vol%, 1 MAC) leidt tot een vermindering van de CPPe, RAP en effectieve cerebrovasculaire weerstand, terwijl ZFP, cerebrale bloedstroom en MCA-snelheid vrijwel onveranderd blijven. De cerebrovasculaire CO_2 -reactiviteit blijft onveranderd. De afname in cerebrovasculaire weerstand is voornamelijk gerelateerd aan vermindering van de gemiddelde arteriële druk. Het lijkt erop dat halothaan als een "perifere" vasodilatator eerder de helling van de drukstroomgrafiek beïnvloedt dan de vasomotorische tonus.

Argon behoort tot de edelgassen en heeft gunstige neuro-protectieve en orgaan-protectieve eigenschappen, die zijn waargenomen in dierproeven, maar zelden in

studies bij mensen. **Hoofdstuk 7** bespreekt de vasculaire en cerebrometabole effecten van argon in de hersenen van de mens. Ventilatie met een gasmengsel van 70% Argon en 30% zuurstof vertoont geen klinisch relevante veranderingen van de CPPe en zijn componenten. De koppeling van cerebrale stroming en metabolisme lijkt dus ongewijzigd te blijven tijdens blootstelling aan argon. Onze bevindingen wijzen op een constante cerebrale metabole activiteit van zuurstof, glucose en lactaat. Deze resultaten bevestigen de veiligheid van argon-inhalatie, die essentieel kan zijn voor een mogelijke toekomstige klinische toepassing van argon als een orgaan-protectief middel.

Pre-eclampsie (hypertensie, proteïnurie en oedeem), een complicatie bij 3-5% van de zwangerschappen, is een belangrijke oorzaak van maternale en foetale morbiditeit en mortaliteit. **Hoofdstuk 8** beschrijft dat vrouwen met pre-eclampsie, ondanks op richtlijnen gebaseerde antihypertensieve behandeling met methyldopa of methyldopa in combinatie nifedipine, een verhoogde cerebrale perfusie hebben als gevolg van een verminderde ZFP en een verhoogde CPPe. Toekomstige onderzoeken naar bloeddrukcontrole bij pre-eclampsie zouden het effect moeten onderzoeken van het verminderen van CPPe op het risico van hersencomplicaties bij pre-eclampsie.

In de afrondende **algemene discussie** worden de bevindingen van het gepresenteerde onderzoek beoordeeld en gewogen. Onze studies hebben aangetoond dat het mogelijk en betrouwbaar is om de CPPe, de ZFP en het RAP te meten, zelfs met eenvoudiger formules en minder invasief. Bovendien konden we aantonen dat de monitoring en normalisatie van de CPPe van onze patiënten een belangrijke rol speelt in de perioperatieve periode.

De WHO voorspelt dat door toename van vergrijzing tegen 2030 chronische ziekten het leven van ongeveer 52 miljoen mensen in de Europese regio zullen beïnvloeden. Meer dan 80% van de mensen, ouder dan 65 jaar, zal dus lijden aan chronische ziekten, met name van het cardiovasculaire en neurovasculaire systeem. Veel van onze patiënten in de toekomst zullen een gestoorde cerebrale autoregulatie hebben. In de perioperatieve periode dient elke fase van arteriële hypotensie en daaropvolgende afname van de CPPe te worden vermeden en direct te worden behandeld. Behandeling van intra-operatieve hypotensie dient niet te worden uitgevoerd door middel van "automatisch" gebruik van vasoconstrictoren. Interventies moeten primair gericht zijn op de onderliggende oorzaken, waaronder vasoplegie, hypovolemie en een verminderde cardiale pompfunctie. Elke hyperventilatie tijdens de intraoperatieve fase moet worden vermeden. De drempel van duidelijk verminderde cerebrale bloedstroom en CPPe in overeenstemming met gedeeltelijke verslechtering van het cerebrale metabolisme ligt al bij een PaCO_2 30 mmHg (4 kPa). Het effect van elk vasoconstrictief medicijn wordt door hyperventilatie meer dan teniet gedaan.