

# Deutschsprachige Zusammenfassung



Die Kenntnis des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und seiner Komponenten ist wichtig für das Verständnis und die Behandlung von Patienten in der perioperativen Phase. Leider sind traditionelle Verfahren zur Messung des intrakranialen Drucks invasiv und erfordern die Platzierung eines intrakraniellen Katheters. Die Fähigkeit, den zerebralen Perfusionsdruck weniger invasiv messen zu können, hat somit ein enormes Potenzial für die Behandlung von Patienten mit einer gestörten (Auto-) Regulation des zerebralen Blutflusses, Schädelhirntrauma, intrakranialer Hypertonie, intrakranieller Blutung oder Ischämie.

Das Ziel dieser Arbeit war es, wichtige Determinanten der Regulation des zerebralen Perfusionsdrucks zu untersuchen und anschließend Empfehlungen zu geben, wie eine adäquate Durchblutung des Gehirns in der perioperativen Phase aufrechterhalten werden kann.

Das **Einführungskapitel** erläutert den Zweck der Arbeit und beschreibt die aktuelle wissenschaftliche Situation und die praktische Relevanz der Untersuchung. Im Allgemeinen wird der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) als Differenz zwischen dem durchschnittlichen arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP) beschrieben („klassisches Modell“ CPP = MAP - ICP). Dieses „klassische Modell“ hat jedoch Einschränkungen. Wenn der Perfusionsdruck verringert wird, gibt es einen Punkt, an dem der transmurale Druck nicht ausreicht, um der aktiven Spannung entgegenzuwirken, die durch die glatte Muskelschicht ausgeübt wird. Dann wird das Blutgefäß kollabieren. An diesem Punkt sistiert der Blutfluss und der entsprechende arterielle Druck repräsentiert den kritischen Verschlussdruck oder den Nullflussdruck (*Zero Flow Pressure* = ZFP). Der *effektive zerebrale Perfusionsdruck* (CPPe) wird daher besser durch die Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem zerebralen Nullflussdruck definiert (CPPe = MAP – ZFP). Die inverse Steigung der Druckfluss-Beziehung stellt den Gefäßwiderstand dar und wird als „Resistance Area Product“ (RAP) bezeichnet. Der ZFP der zerebralen Perfusion kann jedoch nicht direkt gemessen werden. Die transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) ermöglicht nicht-invasive, kontinuierliche Messungen der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media (Vmca), die 80% des globalen zerebralen Blutflusses ausmacht. Die Beziehung von Druck und Flussgeschwindigkeit ist „*in-vivo*“ für viele Gefäßsysteme, einschließlich der Hirngefäße, linear. Die parallele Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks einer peripheren Arterie und der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media ermöglicht eine graphische Darstellung der Druck- Fluss- Beziehung. Die Extrapolation des Blutdruckes bei null Blutfluss mittels linearer Regressionsanalyse ist vermutlich die genaueste Methode zur Ermittlung des kritischen Verschlussdrucks oder Nullflussdrucks. Sie erfordert jedoch aufwändige Berechnungen und eine perfekte Synchronisation der Druck- und Strömungsgeschwindigkeitskurven.

**Kapitel 1** behandelt die Bedeutung der intraoperativen Hypotonie, die meistens als mittlerer arterieller Blutdruck unter 65 mmHg definiert wird. Wichtige Aspekte bezüglich

der zerebrovaskulären, koronaren und renalen Physiologie und Pathophysiologie und ihren klinischen Auswirkungen werden besprochen. Mehrere retrospektive Studien mit sehr großen Patientenpopulationen deuten auf eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer intraoperativen Hypotonie und kardialen, renalen, zerebralen Komplikationen sowie der postoperativen einjährigen Mortalität hin.

**Kapitel 2** behandelt die Ergebnisse einer Methodenvergleichsstudie zur Bestimmung des effektiven zerebralen Perfusionsdruckes. Die Studienergebnisse zeigen, dass es möglich und sicher ist, den CPPe, den ZFP und das RAP mit einfacheren Formeln, die auf der linearen Extrapolation basieren, zu bestimmen.

Kohlendioxid ist ein starker Vasodilatator im zerebralen Kreislauf. In **Kapitel 3** konnte gezeigt werden, dass bei Variation des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes, innerhalb eines Bereichs von 30-50 mmHg, sich der zerebrale Blutflusses und die MCA-Geschwindigkeit exponentiell veränderten. Die Hypokapnie-induzierte Reduktion des zerebralen Blutflusses und der MCA-Geschwindigkeit führte zu Veränderungen beider Komponenten der Druckflusskurve: einem Anstieg des Nullflussdrucks und des RAP. Die Korrelationsanalyse zwischen effektivem zerebrovaskulären Widerstand und RAP zeigte jedoch nur eine schwache lineare Beziehung.

Die durch Hyperventilation und assoziierte Hypokapnie induzierte Alkalose hat eine Vielzahl physiologischer Wirkungen, einschließlich eines erhöhten zerebrovaskulären Widerstands, einer verminderten zerebralen Durchblutung und einer verminderten zerebralen Sauerstoffzufuhr. In **Kapitel 4** wird die Schwelle diskutiert, bei der diese Reduktion den zerebralen Stoffwechsel beeinträchtigt. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine moderate Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2$  30 mmHg) im Vergleich zu einer moderaten Hypoventilation den Netto-Laktatausfluss erhöht und den zerebralen Blutfluss und die hirnvenöse Sauerstoffsättigung deutlich verringert. Das bedeutet, dass schon eine milde Hypokapnie, zu einer partiellen Beeinträchtigung des zerebralen Metabolismus führen kann.

**Kapitel 5** unterstreicht, dass es keine Evidenz für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung von induzierter Hypokapnie gibt. Die Vorteile der Erhaltung der Normokapnie für die Aufrechterhaltung von Herzzeitvolumen, effektiven Perfusionsdruck und Gewebeoxygenierung sind gut untersucht. Während einer mechanischen Beatmung im Rahmen einer allgemeinen Anästhesie treten trotz routinemäßiger Überwachung des Kohlendioxidsgehaltes häufig Phasen von ungewollter Hyperventilation auf. Dies ist mit ungünstigen Nebenwirkungen wie kognitiver Dysfunktion und längeren Krankenhausaufenthalten verbunden.

In **Kapitel 6** werden die Auswirkungen des Anästhetikums Halothan auf die Durchblutung und Flussgeschwindigkeit des Gehirns und dessen Determinanten beschrieben. Halothan (0,8 Vol-%, 1 MAC) führt zu einer Verringerung des CPPe, RAP und des zerebrovaskulären Widerstands, während ZFP, zerebraler Blutfluss und MCA-

Flussgeschwindigkeit unverändert waren. Die zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Reaktivität blieb unverändert. Die Abnahme des zerebrovaskulären Widerstandes war hauptsächlich auf die Abnahme des mittleren arteriellen Drucks zurückzuführen. Es scheint, dass Halothan als „peripherer“ Vasodilatator die Steigung der Druckflusskurve eher beeinflusst als den Vasomotorentonus.

Argon gehört zu den Edelgasen und hat neuroprotektive und organoprotektive Eigenschaften, die im Tierversuch beobachtet wurden. Bislang existieren jedoch nur sehr wenige Untersuchungen über den Einfluss von Argon auf den menschlichen Organismus. **Kapitel 7** behandelt die zerebrovaskulären und zerebrometabolischen Wirkungen von Argon beim Menschen. Die Beatmung mit einem Gasgemisch aus 70% Argon und 30% Sauerstoff zeigte keine klinisch relevanten Veränderungen des CPPe und seiner Komponenten. Die Kopplung von Hirnfluss und Stoffwechsel scheint während der Exposition mit Argon unverändert zu sein, und unsere Ergebnisse deuten auf eine konstante zerebrale Stoffwechselrate von Sauerstoff, Glukose und Laktat hin. Diese Ergebnisse bestätigen die Sicherheit der Argon-Inhalation, die für eine mögliche zukünftige klinische Anwendung von Argon als Organoprotективum wesentlich sein kann.

Das Auftreten einer Präeklampsie (Hypertonie, Proteinurie und Ödem) kommt bei ca. 3-5% aller Schwangerschaften vor und ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind. Eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten (Methyldopa oder Methyldopa / Nifedepin) wird, entsprechend niederländischer und europäischer Therapie-Empfehlungen, durchgeführt. **Kapitel 8** beschreibt, dass auch behandelte Frauen mit einer Präeklampsie eine erhöhte zerebrale Perfusion aufgrund eines verringerten ZFP und eines erhöhten CPPe aufweisen. Zukünftige Studien zur Blutdruckkontrolle bei Präeklampsie sollten die Auswirkungen einer Verringerung des CPPe auf das Risiko von zerebralen Komplikationen bei Präeklampsie untersuchen.

Im **Diskussionskapitel** werden die Ergebnisse der vorgestellten Studien zusammengefasst und gewichtet. Unsere Studien konnten zeigen, dass es möglich ist den CPPe, den ZFP und den RAP auch mit einfacheren Formelansätzen und weniger invasiv messen zu können. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Überwachung und Normalisierung des CPPe unserer Patienten eine wichtige Bedeutung in der perioperativen Phase hat.

Die WHO geht davon aus, dass im Jahre 2030 das Leben von rund 52 Millionen Menschen in der europäischen Region durch chronische Krankheiten beeinträchtigt sein wird. So werden vorrausichtlich mehr als 80% der Menschen über 65 Jahre an chronischen Erkrankungen, insbesondere am kardiovaskulären und neurovaskulären System leiden. Viele unserer Patienten werden in der Zukunft somit eine gestörte zerebrale Autoregulation aufweisen. In der perioperativen Periode sollte daher jede Phase einer arteriellen Hypotonie und nachfolgender Abnahme des CPPe vermieden und bei Auftreten umgehend behandelt werden. Die Behandlung der intraoperativen Hypotonie sollte nicht durch unreflektierte Anwendung von Vasokonstriktoren erfolgen. Interventionen

sollten in erster Linie auf die zugrunde liegenden Ursachen abzielen, zu denen Vasoplegie, Hypovolämie sowie eine Beeinträchtigung der Herzpumpfunktion gehören können. Jede Hyperventilation während der perioperativen Phase sollte vermieden werden. Die Schwelle eines deutlich reduzierten zerebralen Blutflusses und CPPe, die mit einer teilweisen Beeinträchtigung des zerebralen Metabolismus einhergehen, liegt bereits bei  $\text{PaCO}_2$  30 mmHg (4 kPa). Darüberhinaus verstärkt eine Hyperventilation alle anderen vasokonstriktiven Arzneimittelwirkungen.