

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor der Einrichtung: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**Einfluss hämodynamischer Parameter auf die Regulation
des zerebralen Blutflusses während radikaler
Prostatektomie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Sabrina Amin
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.01.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Graefen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Marlene Fischer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung	7
1.1. Der zerebrale Blutfluss	8
1.1.1. Anatomie und Blutversorgung des menschlichen Gehirns	8
1.1.2. Physiologie	10
1.2. Die zerebrale Autoregulation	13
1.2.1. Physiologische Funktion	13
1.2.2. Mechanismen	15
1.2.3. Messung der zerebralen Autoregulation.....	19
1.2.4. Allgemeinanästhesie und zerebrale Autoregulation	23
1.3. Hämodynamische Einflussgrößen auf die zerebrale Autoregulation.....	25
1.4. Prostatakarzinom	28
1.4.1. Operationsverfahren	29
1.4.2. Anästhesiologische Besonderheiten der roboterassistierten radikalen Prostatektomie.....	30
1.5. Ziel der Arbeit und Arbeitshypothesen	33
2. Material und Methoden	34
2.1. Studiendesign.....	34
2.2. Patientenrekrutierung.....	34
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
2.3. Einleitung und Narkoseführung	35
2.3.1. Positionierung.....	36
2.3.2. Hämodynamische Überwachung.....	36
2.4. Bestimmung der zerebralen Autoregulation	37
2.5. Datenverarbeitung	38
2.6. Statistische Auswertung	38
3. Ergebnisse	40
3.1. Patientenkollektiv.....	40
3.1.1. Demographie.....	41
3.1.2. Basischarakteristika	41
3.1.3 Anästhesiologische und chirurgische Parameter	42
3.2. Ergebnisse des hämodynamischen Monitorings und der zerebralen Autoregulationsmessung.....	44
3.3. Korrelationen.....	49
3.3.1. Herzzeitvolumen und zerebrale Autoregulation	49
3.3.2. Volumenreagibilität und zerebrale Autoregulation	50

4. Diskussion	52
4.2. Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit vorhandener Literatur	53
4.1. Methodenkritik.....	57
4.3. Limitationen der Studie	59
Zusammenfassung.....	62
Abstract	63
Literaturverzeichnis	64
Danksagung	74
Lebenslauf.....	75
Eidesstaatliche Erklärung	76

Abkürzungsverzeichnis

ABP	arterieller Blutdruck (arterial blood pressure)
ACA	Arteria cerebri anterior
ASA	American Society of Anesthesiologists
ACM	Arteria cerebri media
ARI	autoregulatorischer Index
BMI	Body-Mass-Index
CA	zerebrale Autoregulation
CBF	zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (cerebral blood flow velocity)
CI	Herzindex (cardiac index)
COx	zerebraler Oxygenierungsindex
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure)
CVR	zerebraler Gefäßwiderstand (cerebral vascular resistance)
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	intrakranieller Druck (intracranial pressure)
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
MAC	minimale alveoläre Konzentration

MAP	mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mttl.	mittlere/r
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide)
OP	operativer Eingriff
ORP	offene radikale Prostatektomie
paCO ₂	arterieller Partialdruck von CO ₂
paO ₂	arterieller Partialdruck von O ₂
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PPV	Pulsdruckvariation (pulse pressure variation)
RARP	roboterassistierte radikale Prostatektomie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
rSO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
SVR	totaler peripherer Widerstand (systemic vascular resistance)
TCD	transkranielle Dopplersonographie
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika.....	40
Tabelle 2: Übersicht anästhesiologische und operative Charakteristika der Studienpopulation.....	43
Tabelle 3: Übersicht der mittleren PPV und PPV Variabilität (in %) sowie des CI und der CI Variabilität (in l/min/m ²) über den gesamten Aufzeichnungszeitraum. Zudem sind die Zeiten (in Minuten) zusammengefasst, in denen die PPV sowie der CI in den definierten Cut-off-Bereichen lagen.	46
Tabelle 4: Kovarianzanalyse mit der Zeit mit pathologischem COx als abhängige Variable und mittlere Pulsdruck-Variation (PPV) als primäre Einflussvariable.	48
Tabelle 5: Kovarianzanalyse mit der Zeit mit pathologischem COx als abhängige Variable und mittlerer Herzindex (CI) als primäre Einflussvariable.	48
Tabelle 6: Korrelationen für mittleren CI, mittlere PPV, mittleren COx und die Zeit mit pathologischem COx (COx > 0,3) in %.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns (Paulsen et al., 2017)	9
Abbildung 2: Autoregulationskurve (Eigene Darstellung nach Meng & Gelb, 2015)	14
Abbildung 3: Dynamische Autoregulation (Eigene Abbildung nach Fantini et al., 2016).....	21
Abbildung 4: Probelagerung des Patienten vor dem sterilen Abdecken (Wazinski, 2017) ..	31
Abbildung 5: PulsioFlex® -Monitor und ProAQT-Sensor (PULSION Medical Systems)	37
Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation.....	41
Abbildung 7: Einteilung der Studienpopulation nach der ASA-Klassifikation.....	42
Abbildung 8: Grafische Darstellung der intraoperativen Volumensubstitution.....	43
Abbildung 9: Histogramm zur Verteilung der mittleren PPV während des Aufzeichnungszeitraums.....	44
Abbildung 10: Histogramm zur Verteilung des mittleren CI während des Aufzeichnungszeitraums	44
Abbildung 11: Mediane Minutenanzahl während des Aufzeichnungszeitraums, in denen PPV über 10 % lag, CI unter 2 (l/min/m ²), zwischen 2 und 3 (l/min/m ²) sowie über 3 (l/min/m ²).	45
Abbildung 12: Mittlerer COx bei erhöhter Volumenreagibilität (PPV>10 %).....	46
Abbildung 13: Mittlerer COx über den gesamten Aufzeichnungszeitraum.	47
Abbildung 14: Vergleich des mittleren COx in den verschiedenen Cut-Off-Bereichen des Herzzeitvolumens.....	47
Abbildung 15: Streudiagramm für mittleren CI und mittleren COx.....	50
Abbildung 16: Streudiagramm für Zeit mit pathologischem COx und mittleren CI.	50
Abbildung 17: Streudiagramm für mittlere PPV und mittleren COx.	51
Abbildung 18: Streudiagramm für mittlere PPV und Zeit mit pathologischem COx.....	51

1. Einleitung

Das Gehirn ist eines der Organe mit der höchsten Durchblutung. Als zentrales Steuerorgan des menschlichen Körpers ist es, um eine Erhaltung der normalen Hirnfunktion zu gewährleisten, auf eine entsprechende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen angewiesen (Yang & Liu, 2017). Gegenüber Änderungen oder Störungen der Blutzufuhr reagiert das Gehirn unter physiologischen Bedingungen daher sehr sensibel. Die limitierten Energie-Speicher des Gehirns machen eine entsprechende Zunahme der Hirndurchblutung bei Bedarf erforderlich, um eine Mangelversorgung zu verhindern und der lokalen Hirnarbeit nachzukommen. Liegt eine komplette Störung der Blutzirkulation zum Gehirn vor, ist innerhalb von Sekunden mit einem Bewusstseinsverlust und irreversiblen pathologischen Veränderungen zu rechnen (Traystman, 2017). Es wird deutlich, dass ein physiologischer Regulationsmechanismus vorliegen muss, der die zerebrale Durchblutung reguliert und für einen konstanten Blutfluss zum Gehirn sorgt. Diese Fähigkeit, den zerebralen Blutfluss bei Veränderungen des zerebralen Perfusionsdrucks so konstant wie möglich zu halten, wird als zerebrovaskuläre Autoregulation bezeichnet. Angesichts des hohen Stoffwechselbedarfs und dem geringen Energiereservoir des Hirngewebes ist die Fähigkeit zur zerebralen Autoregulation unerlässlich für eine normale Hirnfunktion (Yang & Liu, 2017).

Der zerebrale Stoffwechsel und die Durchblutung werden darüber hinaus auch in unterschiedlicher Weise durch Pharmaka, Narkosetechniken und andere perioperative Maßnahmen beeinflusst (Larsen, 2018). Da Veränderungen dieser Faktoren entscheidend für den Operationsverlauf und das Operationsergebnis sind, müssen Grundlagen der intrakraniellen Dynamik, die Wirkung von Anästhetika und spezifischen anästhesiologischen bzw. operativen Maßnahmen besonders berücksichtigt werden (Larsen, 2018). Zu diesen spezifischen Maßnahmen zählt z. B. die sogenannte Trendelenburg-Lagerung während roboterassistierten radikalen Prostatektomien. Diese Position bietet zwar wichtige operative und technische Vorteile, hat jedoch auch das Potenzial, die zerebrale Hämodynamik erheblich zu beeinflussen (Kalmar et al., 2010). Das Prostatakarzinom ist mit einem Viertel aller diagnostizierten Krebserkrankungen der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland und zeigt mit dem Alter eine steigende Inzidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Zu den Therapieoptionen des Prostatakarzinoms zählt u. a. die roboterassistierte radikale Prostatektomie, die in den letzten zwei Jahrzehnten eine zunehmende Verbreitung gefunden hat (Ackerman et al., 2019). Aus der Kombination der extremen Lagerung, dem Kapnoperitoneum sowie weiterer operationsspezifischer Faktoren ergeben sich zum einen Konsequenzen für das anästhesiologische Management (Börgers et al., 2013; Herling et al., 2017). Zum anderen birgt insbesondere die hämodynamische Relevanz des Eingriffs das Potenzial für spezifische Komplikationen, die insbesondere das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen können (Börgers et al., 2013).

1.1. Der zerebrale Blutfluss

Das menschliche Gehirn macht mit ca. 1,5 kg etwa 2 % des Körpergewichts aus, erhält unter Ruhebedingungen aber rund 15 % des gesamten Herzzeitvolumens und verbraucht ca. 15-20 % des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers. Es zählt damit zu einem der am meisten durchbluteten Organe (Striebel, 2019a; Yang & Liu, 2017).

Der zerebrale Blutfluss ist ein Maß für die Blutversorgung des Gehirns in einer bestimmten Zeiteinheit und gilt als entscheidender Parameter für die Substratversorgung des Gehirns (Striebel, 2019b).

Kenntnisse über physiologische Regulationsmechanismen sowie die anatomischen Eigenschaften der zerebralen Gefäße sind bedeutend für den zerebralen Blutfluss, sodass in den folgenden Kapiteln näher darauf eingegangen werden soll.

1.1.1. Anatomie und Blutversorgung des menschlichen Gehirns

Die Arterien versorgen das Gehirn mit Sauerstoff und anderen wichtigen Nährstoffen. Störungen der Durchblutung können insbesondere im Gehirn viele Schäden mit sich ziehen. Folge einer zerebralen Durchblutungsstörung ist die zerebrale Ischämie, diese beschreibt die kritische Minderperfusion eines Hirnareals. Das Ausmaß der neuronalen Schädigung hängt sowohl vom Ausmaß als auch von der Dauer der Minderperfusion ab. So sind reversible neurologische Defizite möglich, aber auch irreversible Funktionsstörungen mit bleibender Schädigung des Gehirns können resultieren (DeSai & Hays Shapshak, 2021).

Das ZNS weist eine große Dichte von Neuronen mit sehr spezifischen Funktionen auf, sodass hier bereits flächenmäßig kleine betroffene Areale von großer klinischer Bedeutung sein können (Aumüller et al., 2020).

Die großen Arterien des Gehirns entspringen aus zwei jeweils paarig angelegten Gefäßen (vgl. zum Folgenden Aumüller et al., 2020): Zwei Arteriae (Aa.) carotides internae und zwei Aa. vertebrales, welche anatomisch und funktionell zwei große Stromgebiete bilden.

Im Karotisstromgebiet werden die Gehirnteile der vorderen und mittleren Schädelgrube durch Äste der A. carotis interna versorgt.

Im vertebrobasilären Stromgebiet werden die Gehirnteile der hinteren Schädelgrube durch Äste der A. vertebralis bzw. durch die A. basilaris, die aus dem Zusammenschluss beider Aa. vertebrales entsteht, versorgt.

Die A. carotis communis entspringt rechtsseitig aus dem Truncus brachiocephalicus, linksseitig direkt aus dem Aortenbogen. Aus der A. carotis communis wiederrum entspringt neben der A. carotis externa, die A. carotis interna. Sie ist paarig angelegt und verläuft rechts und links als A. carotis interna dextra und A. carotis interna sinistra. Sie erreicht das Schädelinnere über den Canalis caroticus und setzt sich im Verlauf als A. cerebri media fort.

Diese gibt im Bereich des Chiasma opticum die beiden Aa. cerebri anteriores ab, welche durch die A. communicans anterior verbunden werden.

Die A. vertebralis dextra und A. vertebralis sinistra entspringen jeweils aus der A. subclavia sinistra und dextra. Die A. subclavia entspringt rechtsseitig aus dem Truncus brachiocephalicus, linksseitig geht sie direkt aus der Aorta hervor.

Die Aa. vertebrales ziehen beidseits durch die Foramina transversaria der Halswirbel C6-1 und durch das Foramen magnum in das Schädelinnere, wo sie zur unpaaren A. basilaris fusionieren. Aus der A. basilaris gehen neben Gefäßen für den Hirnstamm, das Kleinhirn und das Innenohr, die beiden Aa. cerebri posteriores hervor, die jeweils über eine A. communicans posterior mit der gleichseitigen A. cerebri media verbunden sind.

Karotisstromgebiet und vertebrobasiläres Stromgebiet sind an der Hirnbasis durch einen arteriellen Gefäßkreis miteinander verbunden: Über die Aa. communicantes bilden die Aa. cerebri anterior, media und posterior beider Seiten den sogenannten Circulus arteriosus cerebri (Willisii). Es gibt unterschiedliche Varianten des Circulus arteriosus, da die Gefäßverbindungen individuell veranlagt sein können (Aumüller et al., 2020).

Die Anastomosierung innerhalb des Gefäßkreises soll sicherstellen, dass eine mögliche Minderdurchblutung eines Gefäßes, beispielsweise durch eine Stenose, durch ein anderes kompensiert werden kann (Schünke et al., 2018). Eine Übersicht über die arterielle Gefäßversorgung gibt die Abbildung 1.

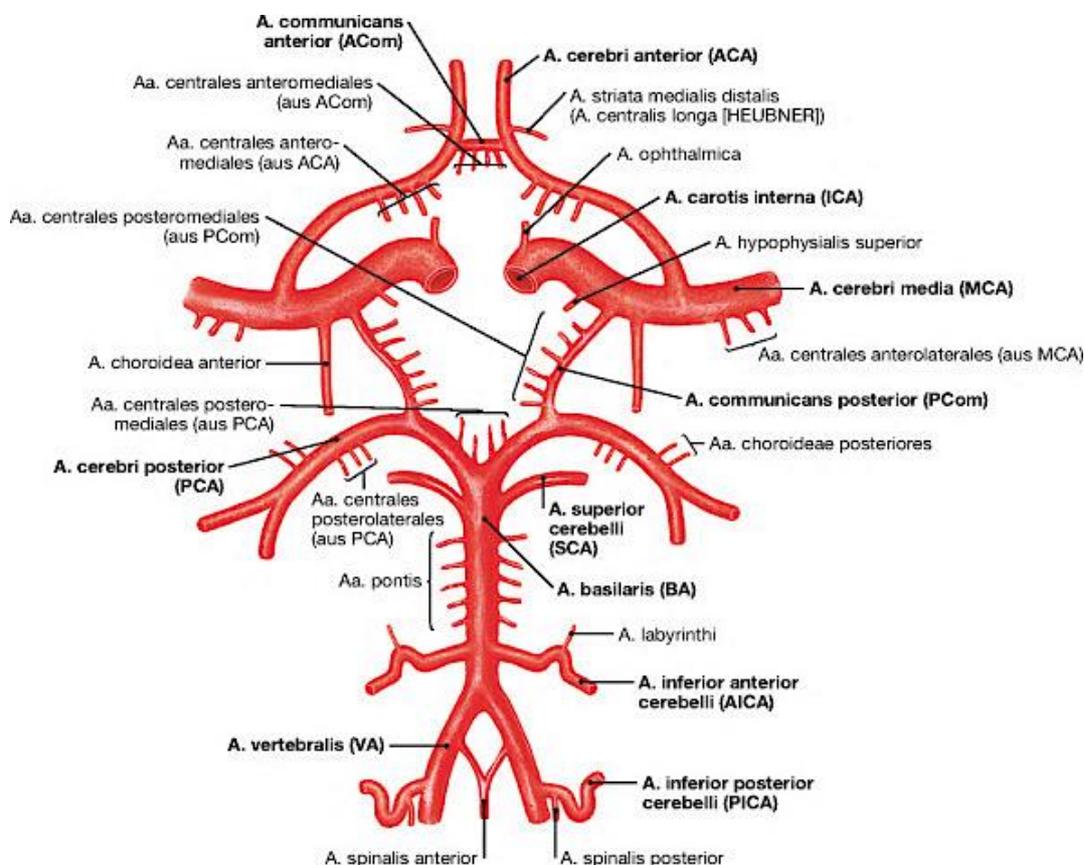


Abbildung 1: Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns (Paulsen et al., 2017).

1.1.2. Physiologie

Im Normalzustand wird der zerebrale Blutfluss (CBF) von verschiedenen Faktoren beeinflusst (vgl. Piek & Unterberg, 2006):

- dem arteriellen Druck, mit dem das Blut in das Gehirn einströmt (Druck in der A. carotis interna),
- dem Druck im venösen Gefäßbett (Druck der Hirnsinus),
- und dem Durchmesser des zerebralen Gefäßbettes, d.h. dem zerebralen Gefäßwiderstand.

Aus dem Ohm'schen Gesetz gilt der Zusammenhang:

$$I = U / R \quad [I = \text{Stromstärke}; U = \text{Spannung}; R = \text{Widerstand}]$$

Diese Gesetzmäßigkeit ist auch auf laminare Flüssigkeiten übertragbar, wobei I der Stromstärke, R dem Strömungswiderstand und U der Druckdifferenz ΔP entspricht (Cipolla, 2009). Für die zerebrale Hämodynamik lässt sich daraus analog folgende Beziehung ableiten:

$$CBF = CPP / CVR$$

[CBF = zerebraler Blutfluss; CPP = zerebraler Perfusionsdruck; CVR = zerebraler Gefäßwiderstand]

Der CBF wird demnach durch den zerebralen Perfusionsdruck (= cerebral perfusion pressure = CPP) und den zerebralen Gefäßwiderstand (= cerebrovascular resistance = CVR) bestimmt (Larsen, 2018). Der CPP ist der effektive Druck, mit dem das Gehirn durchblutet wird. Er errechnet sich aus der Differenz zwischen demjenigen Druck, mit dem das Blut nach kranial gepumpt wird, also dem arteriellen Mitteldruck (= mean arterial pressure = MAP) und dem Druck, der sich diesem entgegensetzt, also dem intrakraniellen Druck (= intracranial pressure = ICP) (vgl. Wölfer et al., 2014).

$$CPP = MAP - ICP \text{ (mmHg)}$$

Der Normalbereich des MAP im Ruhezustand liegt bei 70-100 mmHg und für den ICP bei 5-15 mmHg. Änderungen des CPP können physiologisch sein, beispielsweise bei Lageänderungen und Sport, können aber auch Nebenwirkung eines Medikaments oder durch pathologische Zustände wie z. B. Subarachnoidalhämatome, Schädelhirnverletzungen oder Hirninfarkte bedingt sein (Fantini et al., 2016).

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz beschreibt die Strömung von Blut durch ein Gefäß in Abhängigkeit von den Eigenschaften des Blutes und des Gefäßes. Es besagt, dass der Fluss in direkter Relation zur Druckdifferenz ΔP , Viskosität η und Gefäßlänge L sowie in inverser Relation zur vierten Potenz des Gefäßradius r steht (Cipolla, 2009).

Auch wenn der Blutfluss nur eingeschränkt die Voraussetzungen zur Anwendbarkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetzes erfüllt, insbesondere weil Blut keine Newtonsche Flüssigkeit ist, ist es nichtsdestotrotz hilfreich, um die Einflussfaktoren auf den CBF darzustellen (Fantini et al., 2016).

$$BF = \frac{\delta P}{R} = \frac{\delta P \pi r^4}{8 \eta L}$$

Geht man davon aus, dass Druckdifferenz, Viskosität und Gefäßlänge konstant sind, so wird ersichtlich, dass der Gefäßradius r die stärkste Determinante des Blutflusses ist. Dementsprechend können schon kleinste Änderungen des Gefäßdurchmessers signifikante Effekte auf den CVR und somit den CBF haben. Basierend auf diesem Mechanismus kann sich der Gefäßwiderstand rasch verändern, um den regionalen und globalen Blutfluss anzupassen (Cipolla, 2009).

Das arterielle Gefäßsystem wird funktionell in drei Abschnitte eingeteilt: Die großen Arterien ($> 250\text{-}350 \mu\text{m}$ Durchmesser) z. B. der Circulus arteriosus cerebri, mittelgroße Gefäße ($50\text{-}250 \mu\text{m}$) und die Arteriolen ($< 50 \mu\text{m}$) (vgl. Piek & Unterberg, 2006).

Die Arteriolen werden auch als arterioläre Widerstandsgefäße bezeichnet und sind im zerebralen Kreislauf hauptsächlich für die Durchblutungsregulation zuständig. Sie können den Gefäßtonus und damit den Strömungswiderstand variieren und machen Volumenänderungen von bis zu 300 % möglich. Der CVR wird über eine Änderung ihres Gefäßradius gesteuert, wodurch ein konstanter CBF sichergestellt wird (Heckmann et al., 2001). In den nachfolgenden Präkapillaren, Kapillaren und postkapillären Venolen erfolgt der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem Gewebe. Über die Venolen, die Venen, den Hirnsinus und die V. cava superior kehrt das Blut dann zum Herzen zurück (Heckmann et al., 2001).

Darüber hinaus hängt der CBF u. a. von der Blutviskosität sowie von dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) und arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) ab. Ein Abfall des paCO_2 von 1 mmHg würde eine Abnahme des CBF um etwa 4 % bewirken. Der Einfluss des paO_2 auf den CBF ist geringer. Erst bei Werten von $< 50 \text{ mmHg}$ ist ein vasodilatierender Effekt festzustellen. Zudem beeinflussen individuelle Faktoren wie z. B. Alter, arterielle Hypertonie und Angiopathien den CBF (Piek & Unterberg, 2006).

Für die globale Perfusion des Hirngewebes gelten in Ruhe wie auch bei körperlicher Anstrengung Werte von ca. 50-55 ml Blut/min/100 g Hirngewebe als physiologisch. Dies entspricht einer Gesamtdurchblutung von 700-900 ml/min, welche unabhängig vom Aktivitätsgrad relativ konstant ist (Larsen, 2018). Ein Perfusionswert von unter 20 ml/min/100 g wird als kritisch bewertet, da der zerebrale Stoffwechsel nur unzureichend aufrechterhalten werden kann (Slupe & Kirsch, 2018; Wölfer et al., 2014).

Graue und weiße Hirnsubstanz weichen aufgrund ihres unterschiedlichen Energiebedarfs voneinander ab. So weist das Marklager eine Durchblutung von ca. 20 ml/min/100 g auf, währenddessen im Kortex ein Blutfluss von bis zu 100 ml/min/100 g gemessen werden kann (Wölfer et al., 2014). Der regionale Blutfluss unterliegt einer ausgeprägten regionalen Heterogenität, die sich nach dem Stoffwechselbedarf der zu versorgenden Neurone und damit auch ihrer Aktivität richtet. So steigt die regionale Perfusion bei erhöhter Hirnaktivität (z. B. bei höherer kognitiver Leistung). Bei niedriger Aktivität sinkt die regionale Perfusion hingegen (Theilen, 2010).

Dieser Mechanismus des Gehirns, die regionale Verteilung des Gesamtblutflusses der vorliegenden Stoffwechsellage anzupassen wird unter dem Begriff der neurovaskulären Kopplung zusammengefasst. Hierbei wird durch komplexe Wechselwirkungen verschiedener Mediatoren die Durchblutung auf Ebene der zerebralen Mikrovaskulatur, dem Bedarf entsprechend, der jeweiligen neuronalen Aktivität angepasst (Slupe & Kirsch, 2018).

Die zerebrale Autoregulation hingegen beschreibt den Mechanismus, bei dem der CBF trotz Änderungen des CPP, innerhalb des Autoregulationsbereiches, aufrechterhalten wird (Dagal & Lam, 2009). Auch wenn die grundlegenden Mechanismen, die für die neurovaskuläre Kopplung und Autoregulation verantwortlich sind, noch nicht vollständig verstanden sind, ist es dennoch sehr wahrscheinlich, dass neurovaskuläre Kopplung und zerebrale Autoregulation gemeinsame Wege teilen, die sie verbinden (Fantini et al., 2016). Im nächsten Kapitel wird näher auf die zerebrale Autoregulation eingegangen, welche im Vordergrund dieser Arbeit steht.

1.2. Die zerebrale Autoregulation

Die Grundlage für die Energie- und Sauerstoffversorgung des Gehirns stellt die zerebrale Perfusion dar, welche durch den lebenswichtigen Mechanismus der zerebralen Autoregulation gewährleistet wird (Meng & Gelb, 2015).

1.2.1. Physiologische Funktion

Die zerebrale Autoregulation beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, einen relativ konstanten Blutfluss trotz Änderungen des CPP aufrecht zu erhalten. Die Autoregulation ist in der Versorgung vieler Organsysteme vorhanden, doch insbesondere im menschlichen Gehirn gut entwickelt, da hier ein konstanter Blutfluss für den Bedarf an Sauerstoff und Glucose essenziell ist, sodass der CBF regional eng an den zerebralen Metabolismus gekoppelt ist (Cipolla, 2009).

Fog berichtete 1939 erstmals über eine Konstriktion und Dilatation der pialen Arterien des Gehirns als Reaktion auf Veränderungen des arteriellen Blutdrucks (ABP) bei Untersuchungen an Katzen (Fog, 1939). Es war anschließend Lassen, der im Jahr 1959 den Begriff und das Konzept der zerebrovaskulären Autoregulation (CA) einführte (Lassen, 1959). Er untersuchte vorherige quantitative Studien und folgerte, dass der CBF, anders als zuvor angenommen, unabhängig von Veränderungen des MAP sein muss. Er definierte die CA als die intrinsische Fähigkeit des zerebrovaskulären Systems, den CBF bei Veränderungen des CPP aufrecht zu erhalten. Zudem nahm er an, dass die CA wesentlich vom Stoffwechselbedarf des Hirngewebes beeinflusst wird (Yang & Liu, 2017). Lassen illustrierte diesen Mechanismus anhand der dreiphasischen Autoregulationskurve (s. Abb. 2) (Dagal & Lam, 2009).

Der CBF wird, wie bereits erwähnt, primär von zwei Größen bestimmt: CPP und CVR. Der CPP ist abhängig vom MAP und vom ICP (Larsen, 2018). Die CA stellt sicher, dass der CBF weitestgehend unabhängig vom CPP, MAP und Herzzeitvolumen ist. Die Hirndurchblutung bleibt konstant, da die zerebralen Arteriolen bei Änderungen des CPP ihren Durchmesser verändern (Dewitt & Prough, 2019; Larsen, 2018). Kommt es zu einem Anstieg des MAP oder CPP resultiert eine Vasokonstriktion, eine Widerstandserhöhung in den kleinen Zerebralarterien, sodass der CBF konstant gehalten wird. Auch im umgekehrten Fall, bei einem Abfall des MAP oder CPP, bleibt der CBF durch eine Vasodilatation, das heißt durch eine Senkung des CVR, unverändert (Armstead, 2016).

Die Fähigkeit des Gehirns zur CA besteht jedoch nur innerhalb bestimmter Grenzen des CPP. Bei gesunden normotensiven Erwachsenen, wird der CBF mit ~50 ml pro Minute pro 100 g Hirngewebe aufrechterhalten, vorausgesetzt, dass der CPP im Bereich von ca. 50-60 mmHg bis 160 mmHg liegt (Cipolla, 2009).

Dieser Druckbereich ist bekannt als „autoregulatorische Kapazität“ oder „Plateau der Autoregulationskurve“ (Yang & Liu, 2017). Es muss hierbei beachtet werden, dass diese Werte je nach Autor leicht differieren können und dass ferner Werte und Form der Autoregulationskurve je nach Gesundheitszustand und individuellen Faktoren variieren können (Meng & Gelb, 2015; Tzeng & Ainslie, 2014). Oberhalb und unterhalb dieses Bereiches ist die CA aufgehoben, sodass sich der CBF in einer linearen Form nach dem MAP richtet, der Fluss also wieder direkt vom Druck abhängig ist (Cipolla, 2009). Das Unterschreiten des unteren Limits des CPP führt über die konsekutive maximale Gefäßdilatation bei weiterer Senkung des CPP zum Gefäßkollaps, Perfusionsstillstand (vgl. Heckmann et al. 2001) bis hin zur zerebralen Ischämie (Cipolla 2009). Hypoxien durch Schwankungen des CBF können durch eine gesteigerte Sauerstoffextraktion aus dem Blut kompensiert werden. Kommt es jedoch weiterhin zum Abfall des CPP, kann auch die Fähigkeit des Gehirns zur Sauerstoffextraktion den metabolischen Bedarf nicht mehr decken. Erste klinische Zeichen oder Symptome der Ischämie werden sichtbar. Klinische Zeichen der Minderversorgung können beispielsweise Schwindel, Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten und letztlich auch ein irreversibler Gewebeschaden sein (Cipolla, 2009). Gleichmaßen gibt es auch für die Gefäßkonstriktion anatomische Grenzen. Bei Überschreiten des oberen Limits des CPP können Endothelschäden, Kaliberunregelmäßigkeiten, Gefäßödeme und Störungen der Blut-Hirn-Schranke mit einem vasogenen Hirnödem auftreten (vgl. Heckmann et al., 2001).

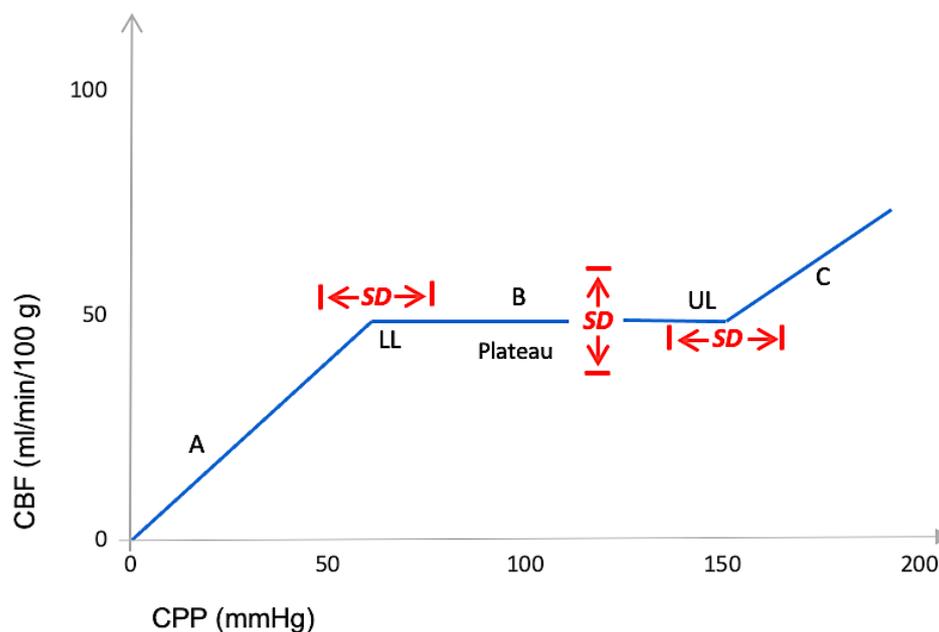


Abbildung 2: Autoregulationskurve (Eigene Darstellung nach Meng & Gelb, 2015):
 Die Autoregulationskurve besteht aus einer unteren Grenze (LL), dem Plateau (B) und einer oberen Grenze (UL). Bei gesunden Erwachsenen kann der zerebrale Blutfluss (CBF) bei zerebralen Perfusionsdruck-Grenzen (CPP) zwischen 60 und 150 mmHg mit einem CBF von 50 ml/min nahezu konstant gehalten werden. Außerhalb dieser Druckgrenzen erfolgt die Durchblutung druckpassiv, das heißt der CBF folgt dem CPP (A und C).

1.2.2. Mechanismen

Als verantwortliche Mechanismen für die Kontrolle der CA werden myogene, neurogene, metabolische und endotheliale Faktoren diskutiert. Zwar sind die relativen Anteile dieser Faktoren an der CA unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen sehr komplex, doch können einzelne Störungen dieser Mechanismen zu einer Beeinträchtigung der CA führen (Xiong et al., 2017).

Besonders neurogene und myogene Mechanismen nehmen eine wichtige Rolle in der Regulation der CA ein. So haben Studien mithilfe von pharmakologischen Blockaden nachweisen können, dass sympathische, cholinerge sowie myogene Mechanismen mit 62 % an der Anpassung des CVR auf moderate Änderungen des arteriellen Drucks beteiligt sind. Es ist allerdings zu beachten, dass der relative Beitrag von neurogenen und myogenen Mechanismen in verschiedenen Bereichen der Autoregulationskurve variieren. So können neurogene Mechanismen eher bei moderaten Blutdruckänderungen wirken, wohingegen myogene Mechanismen eher bei großen Blutdruckänderungen aktiv werden (Hamner & Tan, 2014; Xiong et al., 2017). Es wird generell davon ausgegangen, dass der tatsächliche Mechanismus der CA mehr als einen dieser Faktoren benötigt und nur das Zusammenspiel aller Faktoren eine optimale Kontrolle des CBF ermöglicht (Dagal & Lam, 2009).

Myogene Faktoren

Die myogene Autoregulation beschreibt die Fähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf Änderungen des transmuralen Drucks mit einer Vasokonstriktion oder einer Vasodilatation zu antworten (Armstead, 2016). Dieser Mechanismus wird auch als Bayliss-Effekt bezeichnet, welcher erstmals 1902 von William Maddock Bayliss beschrieben wurde. In seinen Untersuchungen konnte er zeigen, dass die Myozyten arterieller Gefäße als Antwort auf eine Drucksteigerung kontrahieren und auf einen Druckabfall relaxieren. Diese physiologischen Reaktionen seien unabhängig von vegetativen Einflüssen und rein myogener Natur (Bayliss, 1902).

Die transmurale Druckänderung aktiviert mechanosensible Kationenkanäle in der Gefäßwand, die verschiedene nachgeschaltete Kaskaden triggern. Die Membran-Depolarisierung öffnet spannungsgesteuerte Calciumkanäle, die zu einem Einstrom von Calcium-Ionen aus dem Extrazellularraum in die glatten Muskelzellen führt. Calcium aktiviert die Myosin-leichte-Kette-Kinase, die wiederum Myosin durch eine Phosphorylierung aktiviert. Hieraus resultiert eine gesteigerte Aktin-Myosin Wechselwirkung mit anschließender Muskelzellkontraktion und Vasokonstriktion (Silverman & Petersen, 2020). Dieser Effekt ist Grundmechanismus der Autoregulation vieler Organe, wie z. B. Gehirn, Niere und Herz (Bayliss, 1902).

Neurogene Faktoren

Der neurogene Mechanismus der Autoregulation wird über vegetative Nervenfasern gesteuert, die die Blutgefäße umgeben und eine Regulation des Gefäßdurchmessers vornehmen können. Die zerebralen Gefäße werden von sympathischen, wie auch parasympathischen Nerven innerviert. Dabei übt der Sympathikus einen vasokonstriktorisches Einfluss aus, wohingegen der Parasympathikus über cholinerge Fasern vasodilatatorisch wirkt (Donnelly et al., 2016; Hilz et al., 2000).

Bei der neurogenen Autoregulation sind vorrangig die sympathischen bzw. noradrenergen Fasern von Bedeutung. Sie führen durch die Transmitter Norepinephrin und Neuropeptid Y über eine Vasokonstriktion zur Erhöhung des CVR und vermitteln damit eine Abnahme des CBF (Morita et al., 1995). Die sympathischen Fasern entspringen für gewöhnlich aus dem ipsilateralen Ganglion cervicale superius, können aber auch aus dem tiefer gelegenen Ganglion stellatum stammen (Hilz et al., 2000).

Die parasympathische Innervation wird über verschiedene Nerven wie z. B. Abgänge des N. facialis und Ganglien wie z. B. das Ganglion sphenopalatinum oder das Ganglion oticum vermittelt (Boysen et al., 2009). Hierbei erreichen die vasodilatatorischen Impulse die Gefäße dann über die Nn. ethmoidales. Die bedeutsamen parasympathischen Transmitter sind Acetylcholin und vasoaktives intestinales Peptid. Man nimmt an, dass die parasympathische Wirkung weitaus geringer ist als die sympathische Wirkung (Hilz et al., 2000).

Hinsichtlich der regionalen Heterogenität ist zum einen zu beachten, dass die sympathische Innervationsdichte im anterioren Kreislaufsystem des Gehirns höher als im posterioren, vertebrobasilären Kreislaufsystem ist (Silverman & Petersen, 2020; Xiong et al., 2017). Zum anderen reduziert sich die Innervationsdichte mit abnehmendem Gefäßkaliber, sodass die großen, proximalen Gefäßabschnitte eine weitaus höhere Innervationsdichte als die kleinen Abschnitte aufweisen (Hilz et al., 2000). Außerdem erwies sich die neurogene Autoregulation effektiver im Bereich des Hirnstamms (Silverman & Petersen, 2020; Xiong et al., 2017). Es wird angenommen, dass diese regionalen Unterschiede einen entscheidenden Faktor in der Pathophysiologie des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom darstellen, da das sympathische Nervensystem im vertebrobasilären Stromgebiet schwächer ausgebildet ist und eher kollabieren kann. Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom zeigt radiologisch ein bilaterales subkortikales vasogenes Ödem, welches meist betont im posterioren Stromgebiet vorliegt (Tetsuka & Ogawa, 2019).

Zhang et al. untersuchten in ihrer Studie unter Ausschaltung des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems die Wirkung auf die Autoregulation. Die Ganglion-Blockade durch Trimethaphan führte dazu, dass die Phasenverschiebung zwischen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) und MAP abnahm und auch unter steady-state-

Bedingungen kam es zu einem Abfall des MAP und CBFV. Es konnte also gezeigt werden, dass eine Ganglion-Blockade die dynamische sowie auch die statische CA beeinträchtigt (R. Zhang et al., 2002).

Metabolische Faktoren

Die metabolische Komponente wirkt hauptsächlich in der Autoregulation der Mikrozirkulation mit, bei der bei wachsendem Sauerstoffbedarf eine Veränderung der Mikroumgebung wie z. B. des $p\text{CO}_2$ (Kohlendioxidpartialdruck) oder der Wasserstoffionenkonzentration zu Änderungen des Gefäßtonus führt (Armstead, 2016). Der $p\text{aCO}_2$, welcher im Normalzustand zwischen 33 und 47 mmHg liegt, gilt als wichtiger metabolischer Einflussfaktor des CBF. Das zerebrale Gefäßsystem reagiert sehr sensitiv auf Änderungen des $p\text{aCO}_2$: Bei einem Abfall des $p\text{aCO}_2$, konstringieren zerebrale Widerstandsgefäße, wohingegen bei einem Anstieg des $p\text{aCO}_2$, die Widerstandsgefäße dilatieren (Donnelly et al., 2016; Meng & Gelb, 2015). Jeder Anstieg des $p\text{aCO}_2$ um 1 mmHg entspricht in etwa einem Anstieg des CBF um 4 %. Die Konzentration des zerebralen Kohlenstoffdioxids kann akkumulieren und eine Vasodilatation mit einhergehender Erhöhung des CBF bewirken (Silverman & Petersen, 2020). Es wird angenommen, dass diese vom $p\text{CO}_2$ abhängigen Änderungen des Gefäßtonus auf Veränderungen der extrazellulären Wasserstoff-Ionen Konzentration zurückgehen (Donnelly et al., 2016).

Auch eine Hypoxie kann den CBF steigern, allerdings ist hier ein Abfall der Sauerstoffpartialdruck-Werte auf unter 40-50 mmHg nötig, um effektiv zu wirken. Ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks hat wiederum keine wesentliche Wirkung auf den CBF, solange der PaCO_2 konstant bleibt (Hilz et al., 2000).

Endotheliale Faktoren

Zuletzt gibt es noch das endotheliale Gewebe, welches den vaskulären Tonus durch vasomotorische Antworten vielfältig beeinflussen und sich damit auf die CA auswirken kann. Stickstoffmonoxid (NO), früher bekannt als „endothelium derived relaxing factor“, zählt zu den wichtigsten muskelrelaxierenden Substanzen und trägt entscheidend zur Vasodilatation bei (Armstead, 2016). NO wird nicht nur von Endothelzellen sezerniert, sondern auch direkt von glatten Muskelzellen gebildet. Ferner wird NO u. a. von Astrozyten, Neuronen und perivaskulären Nerven synthetisiert. Freigesetztes NO bildet über Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase in den glatten Muskelzellen der Gefäßwand zyklisches Guanylmophosphat (cGMP), welches über eine Signalkaskade eine Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration induziert. Dieser Mechanismus führt letztlich zur Relaxation der glatten Muskulatur (Hilz et al., 2000).

In Studien wurde die regulatorische Fähigkeit von Statinen an der Autoregulation erforscht. So können Statine die NO-Synthese hochregulieren, was eine Dilatation der zerebralen Arterien und eine Reduktion des CBF zur Folge hat. Dieser Mechanismus basiert auf der Inhibierung von kleinen G-Proteinen, namens Rho und Rac. Statine können die lokale Verfügbarkeit von NO steigern, indem sie die Geranylgeranylierung der GTPase Rho hemmen. Dadurch vermindert sich die Aktivität der Rho-Kinase, sodass letztlich eine Hochregulation der NO-Synthese erfolgt (Endres & Laufs, 2004; Silverman & Petersen, 2020).

Außerdem konnten Furchgott und Zawadzki in Untersuchungen an Ratten erstmals feststellen, dass der vasodilatatorische Effekt von Acetylcholin von der Freisetzung endothelialer Substanzen abhängt. Nach kompletter Entfernung endothelialer Zellen verliert Acetylcholin seine relaxierenden Eigenschaften. Sie schlussfolgerten, dass ein intaktes Endothel, welches die Bildung von Faktoren bewirkt, obligatorisch für die Acetylcholin-induzierte Relaxation ist (Furchgott & Zawadzki, 1980).

1.2.3. Messung der zerebralen Autoregulation

Es gibt zwei Arten, um die CA zu bewerten. Dazu zählen die statische CA und die dynamische CA.

Statische CA

Für die statische CA wird die Messung der CA unter „steady-state“-Bedingungen vorgenommen (Armstead, 2016). Gemäß der Definition der CA werden Änderungen des CBF als Antwort auf Änderungen des ABP erfasst, mit der Annahme, dass andere Störfaktoren unverändert sind. Hierzu müssen dementsprechend ABP-Schwankungen vorliegen, um die CBF-Änderungen zu erfassen und den Status der Autoregulation zu messen (Xiong et al., 2017).

In vorherigen Studien kamen oftmals vasoaktive Substanzen, wie z. B. Phenylephrin oder Angiotensin zur Blutdruckmanipulation zum Einsatz. Hierbei wurde bei variierenden Drücken der CBF gemessen und nachgewiesen, dass der CBF in dem bestimmten Druckbereich relativ konstant bleibt. Diese Druck-Fluss-Beziehung wird als statische Autoregulation bezeichnet (Xiong et al., 2017). Allerdings ist anzumerken, dass sich diese Methode nicht für das Monitoring kranker Patienten eignet und des Weiteren keine Zeitverläufe der Änderungen von CBF und MAP erfasst werden, sodass die statische Antwort zwar eine Konsequenz der CA darstellt, jedoch keine Aussage über den eigentlichen Prozess der CA ermöglicht (Yang & Liu, 2017). Es wird lediglich die Reaktion des CVR auf eine Manipulation des MAP erfasst. Das heißt diese Untersuchungen bewerten eher das Resultat der CA als den Prozess der CA. Ändert sich also der CVR bei einer Veränderung des MAP nicht, so ist die Autoregulation gestört. Da die CA keinen perfekten homöostatischen Mechanismus darstellt, ist die prozentuale Veränderung des CVR geringer als die prozentuale Veränderung des Blutdrucks. Der Grad der Intaktheit der CA kann mithilfe des autoregulatorischen Index (ARI) quantifiziert werden, welcher sich wie folgt aus den prozentualen Veränderungen des CVR und des CPP errechnet:

$$ARI = \frac{\% \Delta CVR}{\% \Delta CPP}$$

Der autoregulatorische Index ergibt eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1 und kann über eine Periode von 10 Minuten bestimmt und wiederholt werden. Ein Wert von 0 drückt eine komplett aufgehobene Autoregulation aus, wohingegen ein Wert von 1.0 eine optimale Autoregulation darstellt. Der Normalwert liegt bei 0.7 ± 0.2 . In der Regel gibt ein Wert größer als 0.4 eine erhaltene Autoregulation wieder (Dagal & Lam, 2009).

Die statische Messung der CA bringt einige erwähnenswerte Nachteile mit sich, vor allem wenn man die gesamte statische Autoregulationskurve wiedergeben und analysieren möchte.

Grund dafür sind Störfaktoren einiger Einflussfaktoren auf MAP-Änderungen. Zu den Einflussfaktoren gehört z. B. der $p\text{CO}_2$, welcher sich nach MAP-Änderungen verändert und damit den CBF unabhängig vom MAP beeinflussen kann. Darüber hinaus geben die statischen Messungen keine Auskunft über die Dynamik, den zeitlichen Verlauf oder die Latenz der erfassten Veränderungen. Außerdem wird häufig der Einsatz von Pharmaka nötig, um große Änderungen des MAP zu untersuchen. Pharmaka können sich jedoch als Nebenwirkung auch auf den Tonus der zerebralen Gefäße auswirken, sodass die CA-Antwort verändert werden kann. Da statische Untersuchungen relativ lange Zeitspannen (bis zu einigen Minuten) bis zum steady-state-CBF sowie steady-state-MAP beanspruchen können, kann es schwieriger sein aus dieser Zeitspanne die reine CA-Antwort auf MAP-Änderungen auszumachen und von gefäßverändernden Einflüssen von Medikamenten oder anderen physiologischen Mechanismen abzugrenzen (Fantini et al., 2016).

Dynamische CA

Das Prinzip der dynamischen Autoregulationsmessung beruht auf einer kurzfristigen schnellen Änderung des Blutdrucks, die damit eine dynamische Änderung des CBF bewirkt. Eine Blutdruckänderung würde eine Anpassung des CBF hervorrufen, bevor der CBF in einer begrenzten Zeitspanne wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Je schneller diese Rückkehr ist, desto besser ist das Ausmaß der CA (Armstead, 2016). Moderne nicht-invasive Techniken, wie die kraniale Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissionstomographie, Singlephotonen-Emissionscomputertomographie oder die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ermöglichen es die zerebrale Perfusion zu ermitteln. Die TCD stellt hierbei ein besonders kostengünstiges und strahlungsfreies Verfahren dar, welches die CBFV mit einer genauen zeitlichen Auflösung misst und dadurch die genaue Erfassung der schnellen Änderungen des CBF und damit die Berechnung der dynamischen CA ermöglicht (Yang & Liu, 2017).

Innerhalb der letzten 30 Jahre wurden viele Messmethoden zur Bewertung der CA vorgestellt, doch bis heute ist keine dieser Methoden universell akzeptiert und es konnte kein "Goldstandard" zur Messung der CA etabliert werden (Claassen et al., 2015). Es gibt diverse Ansätze zur Manipulation des ABP, wie z. B. die thigh-cuff-Methode nach Aaslid, Lageänderungen oder Kompression der A. carotis, wobei ein Großteil dieser Ansätze bei vielen vorerkrankten Patienten, insbesondere mit akuter Hirnschädigung, nicht praktikabel ist (Armstead, 2016; Xiong et al., 2017).

1989 haben Aaslid et al. die dynamische CA mithilfe der „thigh-cuff“-Methode vorgestellt, bei der plötzliche Abfälle des ABP als Stimulus genutzt werden, um die zeitliche Entwicklung der CBF-Änderung zu untersuchen. Hierzu wurden Blutdruckmanschetten an den Oberschenkeln

des Patienten angelegt und zwei Minuten auf suprasystolische Werte aufgepumpt, um den Blutfluss zu den unteren Extremitäten zu vermindern. Durch plötzliches Ablassen der Luft aus den Manschetten wird ein kurzzeitiger Abfall des ABP (15-20 mmHg) provoziert. Dabei wurde der ABP kontinuierlich invasiv oder nicht-invasiv gemessen, während ein TCD-Monitoring die CBFV der A. cerebri media (ACM) aufzeichnet. Die Autoregulation wurde quantifiziert, indem man die Änderungen des CVR während des passageren Abfalls des Blutdrucks untersucht hat (Aaslid et al., 1989; Fantini et al., 2016). Für gewöhnlich erholt sich der MAP in ca. 15-20 Sekunden (s. Abb. 2) nach Ablassen der Luft wieder zum steady-state. Eine ähnliche Beobachtung kann man bei Betrachtung der arteriellen Blutflussgeschwindigkeit (BFV) der ACM machen. Im Grunde stellt die BFV einen Surrogatparameter des CBF dar, der genau genommen jedoch nur als zuverlässiger Ersatz des CBF betrachtet werden kann, wenn der Gefäßdiameter sich nicht verändert. BFV und MAP zeigen einen ähnlichen Verlauf mit leicht unterschiedlicher Dynamik, bei dem die BFV bei intakter CA schneller zur Baseline zurückkehrt. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der Hauptmerkmale der MAP- und CBF- Änderungen während der thigh-cuff-Methode nach Aaslid (Fantini et al., 2016).

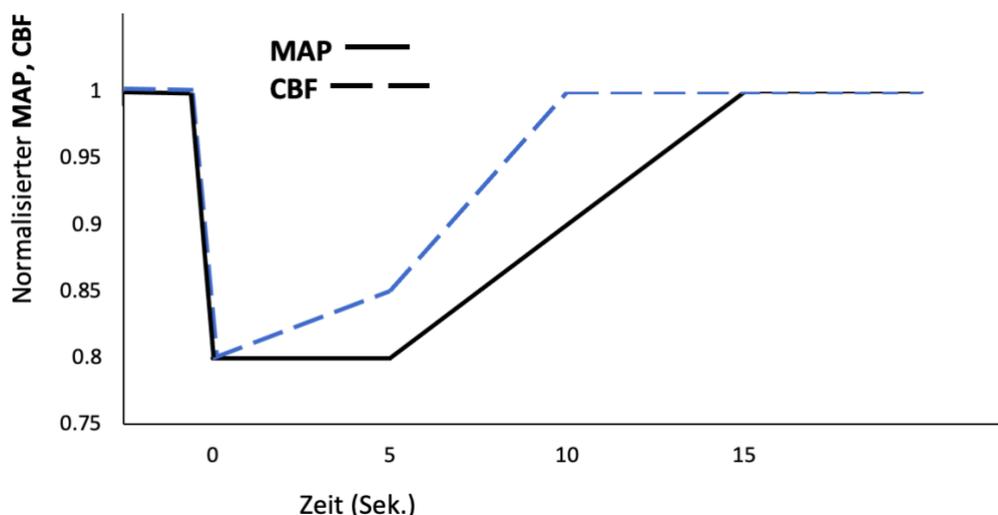


Abbildung 3: Dynamische Autoregulation. Grafische Darstellung des mittleren arteriellen Druck (MAP) und zerebralen Blutfluss (CBF)- Verlaufs nach plötzlichem Ablassen der Oberschenkelmanschetten (Zeit 0). Der MAP fällt schnell ab und der CBF passt sich passiv der schnellen Veränderung an. Im Verlauf nimmt der MAP für 5 Sekunden niedrige Werte an, bevor der Barorezeptorreflex den MAP wieder erhöht. Der CBF hingegen steigt nach dem kurzzeitigen Abfall direkt wieder durch Wirkung der autoregulatorischen Mechanismen. Die CBF Änderungen zeigen zum einen die Anpassung an den MAP und spiegeln zum anderen die autoregulatorische Antwort wider (Eigene Abbildung nach Fantini et al., 2016).

Obwohl insgesamt betrachtet eine hohe Übereinstimmung zwischen statischer und dynamischer zerebrovaskulärer Autoregulationsmessung besteht, ist die statische CA stabiler als die dynamische CA, da erstere nicht von Änderungen der zeitlichen Latenz beeinflusst wird (Dagal & Lam, 2009). Ein Vorteil der dynamischen gegenüber der statischen Methode ist, dass die schnelle Dynamik Störfaktoren einiger Einflussfaktoren auf MAP-Änderungen weniger

bedeutsam macht als bei den statischen Untersuchungen. Zweitens konnten Untersuchungen des zeitlichen Verlaufs von MAP und CBF, wie bei der thigh-cuff Methode, verschiedene Ebenen der dynamischen CA differenzieren, sodass die CA als ein Prozess angesehen werden kann, der durch verschiedene Wirksamkeitsgrade gekennzeichnet ist. Drittens sind dynamische Methoden einfacher umzusetzen, da sie keine invasiven Maßnahmen zur Blutdruckmanipulation (z. B. Medikamentengabe) erfordern (Fantini et al., 2016).

Neuere Methoden nutzen Kreuzkorrelationskoeffizienten, wie den „Mean velocity index“ (Mx) zur Autoregulationsmessung. Man berechnet diesen mithilfe von linearen Korrelationskoeffizienten, die den linearen Zusammenhang zwischen der Variation von zwei Variablen bewerten, hier zwischen der ACM-CBFV und MAP. Sx und Dx geben analog dazu die Relation zwischen der systolischen (Sx) bzw. der diastolischen (Dx) CBFV und dem CPP bzw. MAP wieder. Die Koeffizienten können zwischen -1 und 1 liegen. Eine Korrelation von 0 bzw. negative Werte ($Mx \leq 0$) spiegeln eine intakte CA wider, wohingegen eine Korrelation von 1 bzw. positive Werte auf eine aufgehobene CA hinweisen. Ein weiterer Parameter ist der „cerebral oximetry index“ (COx), welcher einen bewegenden linearen Korrelationskoeffizienten zwischen MAP und von der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erfassten zerebralen Oxygenierung bildet (Dagal & Lam, 2009).

Der „Pressure Reactivity Index“ (PRx) ist ebenfalls ein Parameter, der den Zustand der CA beschreibt. Dieser wird nicht direkt gemessen, sondern berechnet sich aus der Analyse von spontanen Messungen des ICP und MAP. Mögliche Werte liegen zwischen -1 bis 1. Negative oder Null-Werte deuten auf eine intakte Druckreaktivität hin, positive Werte auf eine gestörte Druckreaktivität und eine beeinträchtigte CA hin. Darüber hinaus wurde der „tissue oxygenation index“ (TOx) beschrieben, welcher mithilfe der NIRS die CA kontrolliert. Diese Methode vergleicht die Veränderungen der Gewebeoxygenierung über eine kurze Zeitspanne als Antwort auf arterielle Blutdruckänderungen (Dagal & Lam, 2009).

In den genannten Methoden wird der CBFV i. d. R. mithilfe der TCD bestimmt. Der Nachteil hierbei ist, dass die CBFV nur in größeren Gefäßen, wie beispielsweise der ACM messbar ist. Neuerdings konnte gezeigt werden, dass die NIRS den CBF auch in kleinen zerebralen Arteriolen messen kann und damit die quantitative Bestimmung der dynamischen Autoregulation in der zerebralen Mikrovaskulatur ermöglicht. Ein Spektroskopieverfahren, die „diffuse correlation spectroscopy“ konnte erfolgreich nicht-invasiv den regionalen CBF bei vorerkrankten Patienten mit z. B. Schädelhirntrauma oder bei Neugeborenen messen. Auch folgende Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse zur Nutzung dieses Verfahrens als quantitative Methode zur Bestimmung der Autoregulation in der Mikrovaskulatur (Armstead, 2016; Durduran & Yodh, 2014).

1.2.4. Allgemeinanästhesie und zerebrale Autoregulation

Anästhetika beeinflussen die Dynamik des zerebralen Gefäßsystems durch direkte Wirkung auf die Gefäße sowie Modulation der körpereigenen Regulationsmechanismen. Die Kenntnisse über pharmakologische Wirkstoffe und deren Wirkung auf die zerebrale Physiologie sind deshalb wichtig, um kritische Veränderungen im perioperativen Verlauf zu erkennen (Engelhard & Werner, 2009). Beeinflussungen des ICP durch Anästhetika sind stets eine sekundäre Folge durch Veränderungen des CBF. Anästhetika, die den CBF erhöhen, bewirken eine Zunahme des ICP. Umgekehrt führen Anästhetika, die den CBF vermindern, zu einer Abnahme des ICP (Larsen, 2018). Bei der Wahl der Anästhesie, speziell bei neurochirurgischen Eingriffen, müssen diese relevanten Zusammenhänge berücksichtigt werden.

Experimentelle Studien kamen zu dem Ergebnis, dass i.v. verabreichte Anästhetika (Hypnotika, Ketamine, Narkotika) die CA erhalten. Sie bewirken eine Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße, sodass es zu einer Abnahme des CBF und des ICP kommt (Engelhard & Werner, 2009).

Propofol erhält die CA weitestgehend bei gesunden Erwachsenen. Patienten mit komplexen operativen Eingriffen oder mit erhöhtem ICP, bei denen ein intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring nötig ist, wird die i.v. Anästhesie mit Propofol als erste Wahl empfohlen (Dagal & Lam, 2009). Erst ab hohen Konzentrationen von über 200 mg/kg/min zeigen sich Anzeichen einer beeinträchtigten CA (Slupe & Kirsch, 2018). Die CO₂-Reaktivität bleibt auch bei hohen Dosierungen von Propofol unbeeinträchtigt (Larsen, 2018).

Propofol bewirkt eine dosisabhängige Abnahme des CBF und des zerebralen Sauerstoffverbrauchs. Nach Erreichen der Isoelektrizität im EEG führt eine Dosissteigerung zu keiner weiteren Abnahme des CBF und des zerebralen Sauerstoffumsatzes (Larsen, 2018).

In einer Studie erfolgte der Vergleich zweier verschiedener Anästhesie-Techniken, der i.v. Propofol-Remifentanil Anästhesie und der Sevofluran Inhalationsanästhesie bezüglich Veränderungen der CA, CO₂-Reaktivität und CBF. Sowohl Propofol als auch Sevofluran werden bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt und weisen ähnliche Eigenschaften hinsichtlich Narkoseeinleitung, Narkoseaufrechterhaltung, Aufwachverhalten sowie der frühen kognitiven Funktion auf. Das Ergebnis der Studie war, dass die Propofol-Remifentanil Anästhesie eine dosisabhängige Reduktion des CBF mit erhaltener CA bewirkt. Das volatile Sevofluran führte erst in hohen Dosierungen zu einer Hyperperfusion und zeigte Anzeichen einer Autoregulationsstörung (Conti et al., 2006).

Die volatilen Inhalationsanästhetika führen in mittleren bis hohen Konzentrationen durch eine dosisabhängige lokale Vasodilatation zu einer Zunahme des CBF, des zerebralen Blutvolumens und des ICP. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme des Hirnstoffwechsels bzw. des zerebralen Sauerstoffverbrauchs (Armstead, 2016; Doe et al., 2016). Magnetresonanztomographisch-basierte Untersuchungen zeigten jedoch nur minimale Veränderungen des globalen CBF beim Menschen, während bei nicht-menschlichen Primaten dosisabhängige Erhöhungen des CBF resultierten (Li et al., 2014; Schlunzen et al., 2004). Darüber hinaus wurden widersprüchliche Daten bezüglich Sevofluran publiziert, wobei keine Veränderung, Zunahmen und Abnahmen des CBF beobachtet werden konnten (Fairgrieve et al., 2003; Kaisti et al., 2002; Molnár et al., 2007).

Die durch volatile Anästhetika vermittelte Vasodilatation tritt unabhängig von der Narkosetiefe auf und resultiert aus der direkten Wirkung auf das zerebrale Gefäßsystem. Im Allgemeinen führen inhalative Anästhetika wie Isofluran und Desfluran zu einer Beeinträchtigung der CA, die dosisabhängig ist (Slupe & Kirsch, 2018). Strebel et al. fanden heraus, dass niedrigdosiertes Isofluran die autoregulatorische Antwort verspätet, jedoch nicht reduziert. Eine minimal alveoläre Konzentration (MAC) von 1,5 Isofluran und 1,5 Desfluran beeinträchtigte die CA (Strebel et al., 1995).

Es gibt quantitative Unterschiede in der zerebralen Wirkung der volatilen Anästhetika, wobei Halothan die stärkste zerebrale Vasodilatation bewirkt, gefolgt von Isofluran und Desfluran (Armstead, 2016; Larsen, 2018). Im Vergleich zu Isofluran ist Sevofluran ein weniger wirksamer zerebrovaskulärer Vasodilatator, wenn es in äquivalenten Dosen (0,5 und 1,5 MAC) verabreicht wird (Matta et al., 1999). Verglichen mit anderen inhalativen Anästhetika bleibt die CA überwiegend unbeeinträchtigt (Dagal & Lam, 2009). Hohe Dosen des Anästhetikums können jedoch zu einer Störung der dynamischen und statischen autoregulatorischen Antwort führen (Engelhard & Werner, 2009).

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von Sevofluran auf die CA in zwei verschiedenen Altersgruppen (18-40 J. und > 65 J.) und kam zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die Autoregulationsgrenzen besteht. Es zeigte sich in beiden Altersgruppen ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der Sevofluran-Konzentration und der autoregulatorischen Kapazität. Das Plateau der Autoregulationskurve ist mit 1 MAC sowohl in der jungen als auch der alten Studiengruppe verkürzt (Goettel et al., 2016).

1.3. Hämodynamische Einflussgrößen auf die zerebrale Autoregulation

Der CBF wird durch verschiedene leistungsstarke Mechanismen reguliert, um sicherzustellen, dass der zerebrale metabolische Bedarf dem Angebot angepasst ist. Unter diese Mechanismen fällt auch die CA, die den zerebrovaskulären Widerstand angesichts sich ändernder Perfusionsdrücke anpasst, um einen konstanten Fluss aufrechtzuerhalten. Die Frage, wie sich eine Änderung von hämodynamischen Parametern auf den CBF auswirkt, ist grundlegend, da der CBF davon abhängig ist, ständig einen signifikanten Anteil des Herzzeitvolumens zu erhalten. Ergebnisse aus mehreren Studien legen nahe, dass das Herzzeitvolumen einen wesentlichen Einfluss auf den CBF hat. Häufig wird angenommen, dass ein stabiler Blutdruck oder ein schwankender Blutdruck zu keiner wesentlichen Veränderung des CBF führt, solange dieser im autoregulatorischen Bereich liegt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine Veränderung des Herzzeitvolumens, sei es akut oder chronisch, zu einer Veränderung des CBF führt, obwohl der Blutdruck noch stabil ist oder im autoregulatorischen Bereich liegt (Meng et al., 2015).

Meng et al. beschrieben in einem Übersichtsartikel den Einfluss von Veränderungen des Herzzeitvolumens, der zu den wichtigsten systemischen hämodynamischen Parametern zählt, auf den CBF. Das Herzzeitvolumen (HZV) gibt das Blutvolumen an, welches vom Herzen pro definierter Zeiteinheit gepumpt wird und stellt den Mechanismus dar, durch welchen das Blut durch den Körper zum Gehirn und anderen lebenswichtigen Organen fließt (King & Lowery, 2021). Das HZV unterliegt einer gewissen Atemvariabilität und wird auch vom Herzzyklus beeinflusst. Dies sind jedoch nur minimale Einflussgrößen, die vernachlässigt werden, sodass das HZV als Fluss pro Zeiteinheit angegeben wird und sich aus der Herzfrequenz (HF) und dem Schlagvolumen (SV) berechnet:

$$HZV = HF \times SV \text{ (Flachskampf, 2017).}$$

In den untersuchten Studien wurde das HZV durch eine akute Veränderung des zentralen Blutvolumens mithilfe von unterschiedlichen Manövern verändert und der CBF durch TCD bestimmt. Zu diesen Manövern zählen das schnelle Aufstehen, Beine anspannen, Unterkörperunterdruck (LBNP) sowie Albumin- oder NaCl Infusionen. Jede prozentuale HZV-Änderung entsprach einer CBF-Änderung von 0,35 %, sodass bei einer HZV-Reduktion von 30 % eine CBF-Abnahme von etwa 10 % resultiert. Die Autoren gehen daher bei der Beziehung zwischen HZV und CBF von einem kausalen Zusammenhang aus, da Parameter wie Blutdruck und CO₂ überwiegend konstant waren. Auch eine Veränderung der zerebralen Stoffwechselaktivität ist unwahrscheinlich, da diese Studien an ruhenden und nicht anästhesierten Probanden durchgeführt wurden (Meng et al., 2015).

Im Gegensatz dazu konnte in einer anderen Studie kein Zusammenhang zwischen der Herzfunktion und CBF bestimmt werden. Bei 31 gesunden Probanden im Alter von 50 bis 75 Jahren wurden CBF und HZV mittels Magnetresonanztomographie gemessen. Ein nennenswerter Unterschied bei dieser Studie ist, dass das HZV (und damit der CBF) im Vergleich zu den vorherigen Studien nicht akut verändert wurde. Es ist außerdem erwähnenswert, dass der fraktionelle CBF, definiert als das Verhältnis von CBF zu HZV, invers mit dem Herzindex korreliert, was andeutet, dass das Gehirn bei einer Verringerung des HZV einen zunehmenden prozentualen Anteil am HZV teilt (Henriksen et al., 2014). Beim Herzgesunden liegt das Herzminutenvolumen zwischen 6 und 8 l/min (im Mittel ca. 6,2 l/min). Das HZV wird jedoch von vielen Faktoren, u. a. Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht und Stoffwechsellage bestimmt, sodass es keinen „Normalwert“ gibt (Lapp, 2019). Es gibt jedoch den Herzindex bzw. Cardiac Index (CI), dieser gibt das Verhältnis von HZV zur Körperoberfläche (KOF) an und gleicht zumindest den Einfluss individueller Abweichungen in Form von Gewicht und Körpergröße aus (Flachskampf, 2017).

$$CI = \frac{CO}{KOF} \text{ l/min/m}^2$$

Der Herzindex beschreibt demnach die Menge an Blut, die vom Herzen pro Minute gepumpt wird, indiziert auf 1 m² Körperoberfläche und repräsentiert damit den globalen Blutfluss. Der physiologische Normalbereich beim gesunden Menschen liegt bei 3-5 l/min/m² (Gassanov et al., 2010).

In einer anderen Arbeit von Deegan et al. wurden insgesamt 19 gesunde Patienten in eine prospektive Studie aufgenommen. Sie stellten die Hypothese auf, dass die dynamische CA unabhängig von Veränderungen des Herzzeitvolumens sei. Mithilfe der thigh-cuff-Methode wurde eine vorübergehende systemische Hypotonie in Rückenlage und in Sitzposition induziert. Gemessen wurden der MAP, CBF (via TCD) in der vorderen (ACA) und mittleren (ACM) Hirnarterie, das „beat-to-beat“-HZV (via Echokardiographie) und der endtidale pCO₂. Die Autoregulation wurde anhand des autoregulatorischen Index erfasst (s. Kap. 1.2.3.). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Reaktionen des Herzzeitvolumens sich in den beiden Positionen nicht unterschieden und auch nicht mit den berechneten ARI des CBF korrelierten. Außerdem zeigte die Auswertung, dass die CA in der ACA, sowie auch der ACM insgesamt in Rückenlage besser erhalten war. Darüber hinaus wurde der Cardiac Index und der Schlagvolumenindex (SVI) bestimmt. Es wurde keine Korrelation zwischen SVI bzw. CI und ARI gefunden, sodass die Ergebnisse nahelegen, dass es keinen Zusammenhang zwischen „beat-to-beat“-Änderungen des CI und der dynamischen CA gibt. Die Daten dieser Studie lassen schlussfolgern, dass die Änderung von hämodynamischen Parametern durch

eine plötzliche Hypotonie die dynamische CA bei gesunden Kontrollpersonen unabhängig von der Körperhaltung nicht zu beeinflussen scheint. Die Autoregulation ist besonders im Hinblick auf Lageveränderungen essenziell, da die Einnahme der aufrechten Körperhaltung sowohl einen vorübergehenden Abfall des MAP, verbunden mit einer Verringerung des Thoraxblutvolumens, als auch eine Verringerung des CPP aufgrund des hydrostatischen Gradienten verursacht (Deegan et al., 2010).

Ein weiterer hämodynamischer Parameter, der im Fokus dieser Arbeit steht, ist die Pulsdruck-Variation (PPV), die die Variation der Pulsdruckamplitude über den Atemzyklus ist und einen dynamischen Parameter für den Volumenstatus darstellt. Die Bestimmung des PPV hat demnach eine große klinische Bedeutung bei der prädiktiven Vorhersage der Volumenreagibilität eines Patienten, das heißt, dass die Hämodynamik durch eine Volumengabe verbessert wird (Marik et al., 2009).

Die Phasen der Inspiration und Expiration der Beatmung nehmen Einfluss auf den intrathorakalen Druck. Steigen die beatmungsinduzierten intrathorakalen Drücke, nehmen der venöse Rückstrom sowie die Füllkapazität des Herzens und der Gefäße ab. Diese Variation der Füllung wird durch eine vom Beatmungszyklus verursachte Schwankung der arteriellen Druckkurve sichtbar (Pestel & Fukui, 2009). Zu den dynamischen Vorlastparametern gehört unter anderem auch die Schlagvolumen-Variation (SVV), die wie die PPV gut mit der Volumenreagibilität korreliert und die Variation der Schlagvolumina über den Atemzyklus wiedergibt. Normalwerte für SVV und PPV liegen unter 10 % (Gassanov et al., 2010).

In einer Studie von Michard et al. konnte ermittelt werden, dass man ab einem PPV-Grenzwert von über 13 % Patienten identifizieren kann, deren Hämodynamik von einer Volumengabe profitieren würde, um insgesamt das HZV und das Sauerstoffangebot zu erhöhen (Michard et al., 2000).

Die PPV berechnet sich wie folgt:

$$PPV = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{mean}} \quad (\text{Rockmann, 2011}).$$

Der Einfluss speziell dieser dynamischen Vorlastparameter auf die Regulation des CBF ist in früheren Studien nicht beschrieben. Die CA unterliegt, wie bereits geschildert, vielen Einflussfaktoren, sodass auch eine Veränderung der PPV als mögliche Einflussgröße denkbar ist. Das Verhalten der zerebrovaskulären Reaktivität bei kritischen Veränderungen des Herzzeitvolumens sowie der Volumenreagibilität soll daher im Rahmen dieser Arbeit näher untersucht werden.

1.4. Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist eine führende Krankheit, die Männer weltweit betrifft und 15 % der diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern und 6 % aller tödlich verlaufenden Karzinome weltweit ausmacht (Ilic et al., 2017). In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit 25,4 % aller diagnostizierten Karzinome die häufigste Lokalisation aller diagnostizierten Krebserkrankungen und steht mit 11,3 % an zweiter Stelle bei der Betrachtung aller Krebstodesfälle (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren und die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit zunehmendem Alter. Aufgrund der demographischen Entwicklung muss davon ausgegangen werden, dass es in der Zukunft zu einer stetigen Zunahme der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms kommen wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Männer mit diagnostiziertem Prostatakarzinom haben eine Vielzahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dazu zählt zum einen die Operation in Form der radikalen Prostatektomie. Andere Optionen sind z. B. die perkutane Radiotherapie, die Brachytherapie, die aktive Überwachung (sog. active surveillance) oder ein abwartendes Verfahren (sog. watchful waiting) (Danic et al., 2007; Ilic et al., 2017; Mottet et al., 2017). Jede der Behandlungen strebt an, die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität zu reduzieren und zugleich die behandlungsbedingte Morbidität zu minimieren sowie eine gute Lebensqualität mit möglichst wenigen Nebenwirkungen zu erhalten (Ilic et al., 2017).

Die radikale Prostatektomie ist die empfohlene Erstlinientherapie für Männer mit diagnostiziertem lokal begrenztem Prostatakarzinom und einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren (Ilic et al., 2017).

Die Effektivität der radikalen Prostatektomie in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms wurde in verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht. So verglich eine 2014 veröffentlichte RCT die operative Entfernung der Prostata und das Konzept des „watchful waiting“ mit einer medianen Follow-up Zeit von 23.2 Jahren. In dieser Studie reduzierte die OP die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität signifikant im Vergleich zum „watchful waiting“. Der Nutzen der OP war am größten bei Männern unter 65 Jahren und bei denen mit low- und moderate-risk Prostatakarzinom (Bill-Axelsson et al., 2018).

1.4.1. Operationsverfahren

Es stehen unterschiedliche Techniken der radikalen Prostatektomie zur Auswahl. Man unterscheidet offene radikale Prostatektomien (ORP) von laparoskopischen Prostatektomien (LRP), die roboterassistiert durchgeführt werden können (Ilic et al., 2017).

Die ORP wird typischerweise mittels retropubischem Zugangsweg durchgeführt. Erstmals wurde die radikale Prostatektomie Anfang des 20. Jahrhunderts von Young über einen perianalen Zugangsweg beschrieben und dann 1945 von Millin über den retropubischen Zugangsweg, der heutzutage bevorzugten Technik der ORP (Millin, 1945; Schrader et al., 2019).

Ziel einer retropubischen radikalen Prostatovesikulektomie ist die vollständige Entfernung der Prostata einschließlich umgebender Kapsel, Samenblasen und Anteile der Samenleiter. Unter Umständen erfolgt zusätzlich je nach Risiko einer Lymphknotenmetastasierung eine pelvine Lymphadenektomie. Es wird möglichst versucht, die Operation nervenschonend unter Schonung des Gefäßnervenbündels durchzuführen, um die Erhaltung von Harninkontinenz und erektiler Funktion zu ermöglichen (Ackerman et al., 2019).

1991 wurde die Operation dann erstmals auch laparoskopisch durchgeführt. 8 Jahre später folgte die erste roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP), die in Frankfurt a.M. von Jochen Binder durchgeführt wurde (Schrader et al., 2019). In den letzten Jahren hat sich die RARP durch gute operative Ergebnisse und hohen postoperativen Patientenkomfort als minimalinvasive Alternative zur ORP entwickelt (Börgers et al., 2013; Chen et al., 2019).

Bei der RARP mit dem da Vinci® Surgical System (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA) erfolgen insgesamt 5-6 kleine Schnitte, über die Arbeitsinstrumente und Kamera eingeführt werden. Nach der anfänglichen Rückenlage wird der Patient in Steinschnittlage positioniert. Über einen supraumbilikalen Schnitt wird zunächst das Pneumoperitoneum durch abdominelle CO₂-Insufflation angelegt, dann die Kamera über einen Trokar durch den Zugang eingeführt. Im Anschluss werden weitere Trokare platziert. Der Patient wird dann in die sogenannte Trendelenburg-Lagerung gebracht. Diese tiefe Kopftieflage kann bis zu 45° betragen und ermöglicht den Zugang und das Sichtbarmachen der Prostata (Ackerman et al., 2019). Der Operationsroboter ermöglicht eine präzise Darstellung der anatomischen Strukturen durch einen hochauflösenden, dreidimensionalen Blick auf das Operationsfeld (Danic et al., 2007). Es wurde gezeigt, dass Patienten, die sich einer RALRP unterziehen, im Vergleich zu einer ORP überlegene perioperative Ergebnisse liefern. So sinkt das Risiko für Bluttransfusionen und das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen.

Die Kombination aus verringerter OP-Zeit und vorteilhaften postoperativen Outcomes hat die RALRP zur bevorzugten Technik der Prostatektomie gemacht, sodass etwa in den USA mehr als 80 % der Prostatektomien roboterassistiert durchgeführt werden (Ackerman et al., 2019). Eine prospektive Multicenterstudie verglich an 2506 Prostatakarzinom-Patienten die kurzfristigen postoperativen Outcomes und unerwünschten Nebenwirkungen nach RARP bzw. ORP. Dabei zeigte sich, dass der perioperative Blutverlust, die Klinikaufenthaltsdauer sowie das Auftreten von weiteren Eingriffen während des Klinikaufenthalts in der roboterassistierten Gruppe signifikant geringer waren. Es zeigten sich in dieser Behandlungsgruppe folglich mehrere kurzfristige Vorteile gegenüber dem offen-chirurgischen Operationsverfahren. Die Operationsdauer war hingegen in der offen-chirurgischen Gruppe deutlich kürzer (Wallerstedt et al., 2015).

In einer anderen Studie wurde eine systematische Metaanalyse durchgeführt. In dieser wurden 104 Studien inkludiert und die onkologischen, perioperativen und postoperativen Ergebnisse der ORP und RALRP verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Kontinenz und der Potenz. Bei Betrachtung der mittleren Krankenhausverweildauer, dem Blutverlust, der Bluttransfusionsrate sowie der positiven Absetzungsänder, war die RALRP der ORP überlegen. Einzig die Operationszeit und die entstehenden Kosten waren bei der ORP vorteilhafter (Basiri et al., 2018).

1.4.2. Anästhesiologische Besonderheiten der roboterassistierten radikalen Prostatektomie

Das Gesamtziel der Anästhesie ist es, die perioperativen Risiken möglichst gering zu halten. Die Anästhesie bei Patienten, die sich einer roboterassistierten Prostatektomie unterziehen, unterscheidet sich von der Anästhesie der offenen Eingriffe und bringt wichtige anästhesiologische Besonderheiten und potenzielle spezifische Komplikationen mit sich. So muss man die Effekte der Kombination der extremen Lagerung über eine längere Zeit, das Pneumoperitoneum sowie den eingeschränkten Zugang zum Patienten während des Eingriffs berücksichtigen. Zu diesen möglichen Effekten zählen zerebrovaskuläre, respiratorische und hämodynamische, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollen (Herling et al., 2017).

In Untersuchungen wurde beobachtet, dass das Pneumoperitoneum allein oder in Kombination mit der Trendelenburg-Lagerung den ICP erhöht. Dies wurde durch den erhöhten venösen Druck begünstigt, der den zerebral venösen Abfluss behindert und damit zu einer Erhöhung des CBF und Liquor cerebrospinalis führt. An 15 neurochirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass der ICP sich nach 30° Trendelenburg-Lagerung von 8,8 auf 13,3 mmHg erhöhte (Mavrocordatos et al., 2000).

Lee et al. untersuchten die rSO_2 während gynäkologischer Laparoskopie. Dabei sank die rSO_2 bei Hyperkapnie, die durch das CO_2 Pneumoperitoneum erzeugt wird. Da eine Hyperkapnie zu einem Anstieg des CBF und damit auch des ICP führt, empfehlen sie intraoperativ normale pCO_2 -Werte anzustreben, um die zerebrale Oxygenierung zu erhalten (Lee et al., 2006).

In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass Patienten, die sich einer RARP in steiler Trendelenburg-Lagerung unterzogen, einen im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert um 13 mmHg erhöhten mittleren intraokularen Druck aufwiesen. Die Ergebnisse deuten außerdem auf eine Abhängigkeit von dem endtidalen CO_2 -Wert und der OP-Dauer hin (Awad et al., 2009).

Der erhöhte intraabdominelle Druck führt außerdem dazu, dass das Zwerchfell nach kranial verlagert wird, wodurch es zu einer Kompression der Lunge kommt. Diese Beeinträchtigung der pulmonalen Ventilation wird zusätzlich durch die Trendelenburg-Lagerung verstärkt. Es kommt zu einer Reduktion der pulmonalen funktionellen Reservekapazität und der pulmonalen Compliance, die die Entstehung von Atelektasen begünstigen (Gainsburg, 2012).

Um der Gefahr der Atelektasenbildung entgegenzuwirken, sollte die Beatmung der Patienten mit einem ausreichend hohem positiven endexpiratorischen Druck erfolgen (Schrijvers et al., 2009). Es sollte weiterhin, sofern möglich, das Atemminutenvolumen gesteigert werden, um zusätzlich reabsorbiertes CO_2 abzuatmen. Es muss außerdem beachtet werden, dass für die Applikation eines ausreichend hohen Atemzugvolumens höhere Beatmungsspitzen drücke nötig sind, die jedoch zu einem Barotrauma führen könnten und daher nicht zu hoch eingestellt werden dürfen ($< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$). Zur Vermeidung von zu hohen Drücken ist daher häufig eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina und hoher Atemfrequenz erforderlich (Kiss et al., 2012).



Abbildung 4: Probelagerung des Patienten vor dem sterilen Abdecken zur RARP (mit freundlicher Genehmigung von Wazinski, 2017).

Es gibt einige Studien, die den hämodynamischen Effekt des Pneumoperitoneum und der Trendelenburg-Lagerung untersucht haben. So konnten Lestar et al. beobachten, dass der MAP und der totale periphere Widerstand (SVR) nach Einleitung des Pneumoperitoneum jeweils um > 25 % bzw. 20 % gestiegen sind. Die nachfolgende Kopftieflagerung nach der CO₂-Insufflation hat den angestiegenen MAP nicht beeinflusst, jedoch den SVR zum Ausgangswert zurückgeführt. Weiterhin haben sie ermittelt, dass der zentral venöse Druck, der pulmonal arterielle Mitteldruck und der pulmonal-kapilläre Druck sich durch die CO₂-Insufflation nicht zu höheren Werten veränderten. Jedoch konnte man beobachten, dass die Kombination mit der Trendelenburg-Lagerung einen zweifachen Anstieg des Ausgangswertes zur Folge hatte. Andere Feststellungen waren, dass HF, SV, HZV und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung während der OP unverändert waren. HF und HZV erhöhten sich jedoch signifikant in der unmittelbaren postoperativen Phase (Lestar et al., 2011).

In einer anderen Studie konnte keine Veränderung des MAP mit Einleitung des Pneumoperitoneum verzeichnet werden. Die nachfolgende Trendelenburg-Lagerung führte jedoch zu einem Anstieg des MAP um ca. 20 %. Es wurde außerdem ein Abfall des HZV und ein Anstieg des SVR verzeichnet (Falabella et al., 2007).

1.5. Ziel der Arbeit und Arbeitshypothesen

Wie bereits eingangs erwähnt, ist die CA entscheidend für eine normale Hirnfunktion, da hierdurch ein konstanter Blutfluss gewährleistet wird, der den hohen Stoffwechselbedarf des Gehirns deckt. Ist die Autoregulation gestört, ist eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen möglich.

Insgesamt existieren zurzeit nur wenige Studien zum Verhalten der zerebrovaskulären Reaktivität bei kritischen Veränderungen des Herzzeitvolumens sowie der Volumenreagibilität, wie es bei radikalen Prostatektomien der Fall ist. Einige Studien deuten auf eine beeinträchtigte CA während RARP hin. So zeigte sich in der Studie von Schramm et al., dass die CA ab einer OP-Zeit von mehr als 170 Minuten in extremer Trendelenburg-Lagerung zunehmend beeinträchtigt ist (Schramm et al., 2014).

Die relevanten hämodynamischen Zielgrößen dieser Arbeit sind die PPV, die einen dynamischen Parameter für den Volumenstatus darstellt und der CI, welcher ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Herzleistung ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss dieser beiden hämodynamischen Parameter auf die Regulationskapazität des zerebralen Blutflusses während radikaler Prostatektomien zu untersuchen.

Die aufgestellten Arbeitshypothesen sind:

1. Eine erhöhte Volumenreagibilität (im Sinne einer PPV > 10 %) ist mit einer Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Autoregulation assoziiert.

2. In Phasen einer kritischen Verminderung des Herzzeitvolumens (definiert als $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$) kommt es zu einer Störung der zerebrovaskulären Autoregulation.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die hier vorliegenden Daten sind Teil von zwei prospektiven Beobachtungsstudien, die im Zeitraum von Juli 2015 bis 2017 im Operationsbereich der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhoben wurden.

Nach der Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten erfolgte die prospektive Erfassung intra- und perioperativer Daten, die sich im oben genannten Studienzeitraum einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Die Martini-Klinik ist spezialisiert auf das Prostatakarzinom und gehört mit jährlich ca. 2500 radikalen Prostatektomien zu den weltweit führenden Einrichtungen bei der Behandlung und Erforschung des Prostatakarzinoms.

Dabei wurden zwei Operationstechniken angewandt, die roboterassistierte und die retropubische radikale Prostatektomie. Zur Wahl des Verfahrens wurden verschiedene operative Aspekte herangezogen. Hierzu zählen die Prostatagröße, abdominelle Voroperationen, onkologische Aspekte wie z. B. Gleason-Score und T-Stadium sowie patientenbezogene Risikofaktoren und Patientenwunsch. Während der Operation wurde bei allen Patienten ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie eine Aufzeichnung zerebrovaskulärer Parameter vorgenommen.

2.2. Patientenrekrutierung

Patienten mit bioptisch gesicherten Prostatakarzinom wurden rekrutiert, die sich entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien einer roboterassistierten oder einer retropubischen radikalen Prostatektomie unterziehen sollten.

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklärten.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie in der Vorgeschichte neurologische Vorerkrankungen hatten. Dazu zählen z. B. zerebrovaskuläre und neurodegenerative Pathologien oder auch neuroonkologische Erkrankungen.

Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation) ist ein international verbreitetes Schema und dient der Kategorisierung des präoperativen Status von Patienten. Patienten mit höherem Risikoprofil ($ASA \geq IV$) wurden ausgeschlossen.

Außerdem wurden alle Patienten vor dem operativen Eingriff auf das Vorliegen eines kognitiven Defizites untersucht. Hierzu kam zur Erfassung der Mini-Mental-Status-Test

(MMST) zur Anwendung. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 30. Eine Punktzahl von weniger als 24 ist als Cut-off für ein kognitives Defizit bekannt und legt einen Demenzverdacht nahe (Tombaugh & McIntyre, 1992).

Einschlusskriterien:

- Mindestalter von 18 Jahren
- schriftliche Einwilligungserklärung
- ASA-Klasse I-III
- ausreichende Deutschkenntnisse (für die schriftliche Informationen zur Studienteilnahme)
- vollständiges, kontinuierliches, erweitertes hämodynamisches Monitoring

Ausschlusskriterien:

- ASA-Klasse \geq IV
- zerebrovaskuläre und neurodegenerative Vorerkrankungen
- Patienten, bei denen die invasive Blutdruckmessung nicht möglich war

2.3. Einleitung und Narkoseführung

Nach Ausschluss von Kontraindikationen (z. B. obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom), erhielten die Patienten bei Bedarf eine Prämedikation mit Midazolam 0,1 mg/kg KG: 7,5 mg/70 kg KG p. o.

Das Standardmonitoring beinhaltete EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung, Kapnometrie, Pulsoxymetrie und Temperatur. Bei allen Patienten wurde ein arterieller Zugang zur invasiven Blutdruckmessung gelegt. Die Blutdruckwerte wurden von der Narkoseeinleitung bis zu einer Stunde nach Ankunft im Aufwachraum aufgezeichnet.

Die allgemeine Anästhesie wurde standardmäßig mit Sufentanil (0,3-0,7 μ g/kg KG), Propofol (2-3 mg/kg KG) und Rocuronium (0,5-0,6 mg/kg KG) eingeleitet.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte durch den Einsatz von Sevofluran (MAC 0,8-1,2) in Kombination mit Sufentanil (0,1-0,2 μ g/kg) in Form einer balancierten Anästhesie. Alle Patienten erhielten die allgemeine Anästhesie mit Messung der Narkosetiefe mittels Bispektralindex (BIS, Medtronic, Minnesota). Dabei wurde ein Zielwert von 30-40 angestrebt. Bei Notwendigkeit wurde, nach Ermessen des behandelnden Anästhesisten, intermittierend mit Rocuronium in einer Dosis von 0,15 mg/kg nachrelaxiert.

Eine intraoperative Hypotonie (MAP < 65 mmHg oder ein Abfall des MAP > 20 % des Ausgangswerts für mehr als 5 Minuten) wurde mit einer Bolusgabe von 5-10 µg Noradrenalin gefolgt von einer kontinuierlichen Noradrenalin-Infusion behandelt.

Die intraoperative Flüssigkeitssubstitution erfolgte mit angewärmter balancierter Kristalloidlösung. Es wird bis zur Entfernung der Prostata ein flüssigkeitsrestriktives Vorgehen angestrebt, da andernfalls ein venöser Blutverlust der Prostata begünstigt werden würde. Außerdem wurde speziell vor Aufheben der Kopftieflage auf einen ausreichenden Volumenstatus geachtet.

Mittels Kapnometrie erfolgte ein kontinuierliches Monitoring des endtidalen CO₂ mit Normalwerten zwischen 32 und 42 mmHg.

Zur postoperativen Schmerztherapie wurden zu festgelegten Zeiten Piritramid, Tramadol und Metamizol verabreicht.

2.3.1. Positionierung

Die Patienten, die sich einer ORP unterzogen, blieben während des gesamten chirurgischen Eingriffs in horizontaler Rückenlage. Die Patienten mit RARP wurden nach peritonealer CO₂-Insufflation in Kopftieflage gebracht. Anschließend wurde die steile Trendelenburg-Lagerung mit einem Kippwinkel von 45° Winkel beibehalten. Der intraabdominelle Druck wurde kontinuierlich gemessen und bei 10 mmHg gehalten.

2.3.2. Hämodynamische Überwachung

Bei allen Patienten wurde ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie eine Aufzeichnung zerebrovaskulärer Parameter vorgenommen.

Zum hämodynamischen Monitoring wurde eine invasive Pulskonturanalyse vorgenommen. Ein Sensor (ProAqt Sensor, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) wurde zusätzlich in das bestehende invasive Blutdruckmesssystem integriert und erweiterte so das Monitoring um weitere Messparameter. Zunächst wurden patientenspezifische Daten eingegeben, sodass nach erfolgter Autokalibration anhand der arteriellen Druckkurve kontinuierlich hämodynamische Parameter ausgewertet werden konnten.

Die Pulskontur des Patienten wurde also kontinuierlich minimal-invasiv durch den Sensor aufgezeichnet und ausgewertet, sodass mit jedem Herzschlag wichtige hämodynamische Parameter erfasst und in Echtzeit auf dem PulsioFlex®-Monitor aufgeführt wurden. Zu diesen Parametern gehören u. a. HF, HZV, CI, SVI, dPmx (linksventrikuläre Kontraktilität), CPI (Cardiac Power Index), SVRI (Systemisch vaskulärer Widerstand) sowie die dynamischen Parameter der Volumenreagibilität, die SVV und die PPV.



Abbildung 5: PulsioFlex®-Monitor und ProAQT-Sensor (mit freundlicher Genehmigung von PULSION Medical Systems SE).

2.4. Bestimmung der zerebralen Autoregulation

Bei allen Patienten erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der CA. Hierbei wurde das nicht-invasive Verfahren der NIRS (INVOS™ 5100 Cerebral Oximeter, Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany) genutzt. Dieses erlaubt eine kontinuierliche, nicht-invasive Messung der regionalen zerebralen Oxygenierung (rSO_2), welche als Surrogatmarker für den CBF verwendet wird. Aus diesen durch NIRS erfassten Werten zerebraler Oxygenierung sowie invasiv gemessenen Blutdrucksignalen (MAP) wird der zerebrale Oxygenierungsindex (COx) ermittelt. Zum Monitoring wurde hierzu eine spezielle Software (ICM+, Cambridge Enterprise, University of Cambridge) eingesetzt. Die Software berechnet computerisiert den Index für die Korrelation von MAP und der zerebralen Oxygenierung. Dabei wird ein Pearson-Korrelationskoeffizient von MAP und rSO_2 gemittelt und im 10-Sekunden-Takt über 5 Minuten berechnet (Donnelly et al., 2016). Der COx kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Negative Werte zeigen eine negative Korrelation und somit intakte Autoregulation an, positive Werte mit Werten über und gleich 0,3 deuten auf einen linearen Zusammenhang beider

Größen und damit auf eine gestörte CA hin (M. Ono et al., 2012). Daher wurde in dieser Studie ein Cut-off- Wert von $> 0,3$ festgelegt, der eine gestörte CA von einer erhaltenen CA abgrenzt.

2.5. Datenverarbeitung

Zunächst gibt es für jeden Studienteilnehmer eine XML-Datei, aus der die Zeitintervalle für die Gesamtdauer der OP, Einleitung, Kapnoperitoneum, Ausleitung und Aufwachraum extrahiert wurden. Daneben wurden auch die Zeitintervalle für die Gabe von Sufentanil, Kolloiden, Noradrenalin und Metamizol gefiltert. Die jeweiligen Daten wurden pro Studienteilnehmer mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (Version 16.47.1) zusammengefasst.

Im nächsten Schritt sollten aus den exportierten Dateien des Pulskonturanalysegeräts bestimmte hämodynamische Parameter analysiert werden. Im Mittelpunkt der Studie stehen hierbei die Pulsdruck-Variation (PPV) und der Herzindex (CI). Für diese wurden spezifische Cut-off-Werte bestimmt: $PPV > 10 \%$ sowie $CI < 2$, $3 < CI > 2$, $CI > 3$ (in $l/min/m^2$). Für diese Werte wurden dann die jeweiligen Zeitintervalle und der Anteil an der Gesamtdauer des Eingriffs ermittelt. Um die Zeitabschnitte aus den Pulskontur-Aufzeichnungen zu extrahieren, wurden zunächst integrierte Excel-Tools, sogenannte „Makros“ erstellt und aufgezeichnet. Diese lassen wiederkehrende Arbeitsschritte automatisieren und liefern für die jeweiligen Cut-off-Werte automatisiert die Zeitintervalle. Anschließend wurden alle Zeitintervalle addiert, um zu bestimmen, wie lange der CI bzw. die PPV während der OP in dem bestimmten Cut-off-Bereich lag und zusammengefasst.

Ein weiteres Excel Makro lieferte aus den ICM+ Dateien den durchschnittlichen COx-Wert für die zuvor bestimmten PPV- und CI-Zeitintervalle. Es wurde eine kumulative Gesamttabelle mit allen Patienten erstellt. Pro Patienten wurden der Minimalwert, Maximalwert, Durchschnittswert sowie die Varianz des COx in dem jeweiligen Cut-off-Bereich berechnet, sodass auf den Grad der Autoregulation während dieser Zeiträume geschlossen werden kann.

2.6. Statistische Auswertung

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Zielgrößen. Zunächst wurden Histogramme erstellt. Patienten-Charakteristika wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (kontinuierliche Variablen), Chi-Quadrat-Tests oder dem Exakten Test nach Fisher (kategorialen Daten) verglichen.

Um den Einfluss der hämodynamischen Parameter auf die CA zu analysieren, wurde die Zeit mit pathologischem COx ($> 0,3$) in einer multivariablen Kovarianzanalyse als abhängige Variable ausgewertet und die Parameter CI und PPV als Einflussvariable festgelegt. Es wurde dann eine „schrittweise Rückwärtselimination“ (vgl. Dunkler et al., 2014) durchgeführt, um

diejenigen Faktoren zu ermitteln, die mit einer gestörten CA assoziiert sind. Im Modell wurden die unabhängigen Variablen OP-Verfahren, Alter, Blutverlust, ASA-Score und OP-Dauer in die Analyse eingeschlossen. Es wurden dann schrittweise die Variablen mit einem p-Wert von über 0,2 eliminiert. Variablen, deren Elimination mit einer Änderung des Regressionskoeffizienten B um mehr als 10 % einherging, wurden wieder in das Modell aufgenommen.

Als Maß für Korrelationen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation gewählt. Für alle Analysen wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt. Metrische Daten wurden als Mediane mit Interquartilsabstand dargestellt. Kategoriale Variablen sind als absolute Anzahl mit Prozent angegeben,

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Die grafische Darstellung erfolgte mit Microsoft® Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 156 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Juli 2015 bis 2017 einer Prostatektomie unterzogen haben.

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die präoperativen Patienten-Charakteristika, die nachstehend näher besprochen werden.

Patienten	n = 156
Roboterassistierte radikale Prostatektomie, n (%)	82 (52,6)
Offen retropubische Prostatektomie, n (%)	74 (47,4)
Demographie	
Alter in Jahren, Median (IQR)	63 (59-67)
BMI in kg/m ² , Median (IQR)	26,3 (24,4-29,2)
Anamnese, n (%)	
Adipositas	38 (24,4)
Diabetes mellitus	8 (5,1)
Arterielle Hypertonie	79 (50,6)
Dyslipidämie	42 (26,9)
Nikotinabusus	20 (12,8)
Bildungsgrad	
Kein Abitur	66 (42,9)
≥ Abitur	83 (53,9)
Keine Information	5 (3,2)
MMST, Median (IQR)	29 (28-30)

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika. Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Mini-Mental Status Test (MMST) sind als Median (Interquartilsabstand) dargestellt. Die übrigen Daten sind als n (%) dargestellt.

3.1.1. Demographie

Von den 156 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 82 (53 %) eine RARP, 74 (47 %) wurden offen retropubisch operiert (vgl. Tab. 1). Der Altersmedian der Patienten zum Zeitpunkt der Prostatektomie lag bei 63 Jahren (IQR = 59-68). Das Balkendiagramm der Abbildung 6 gibt die Altersverteilung der Studienpopulation grafisch wieder.

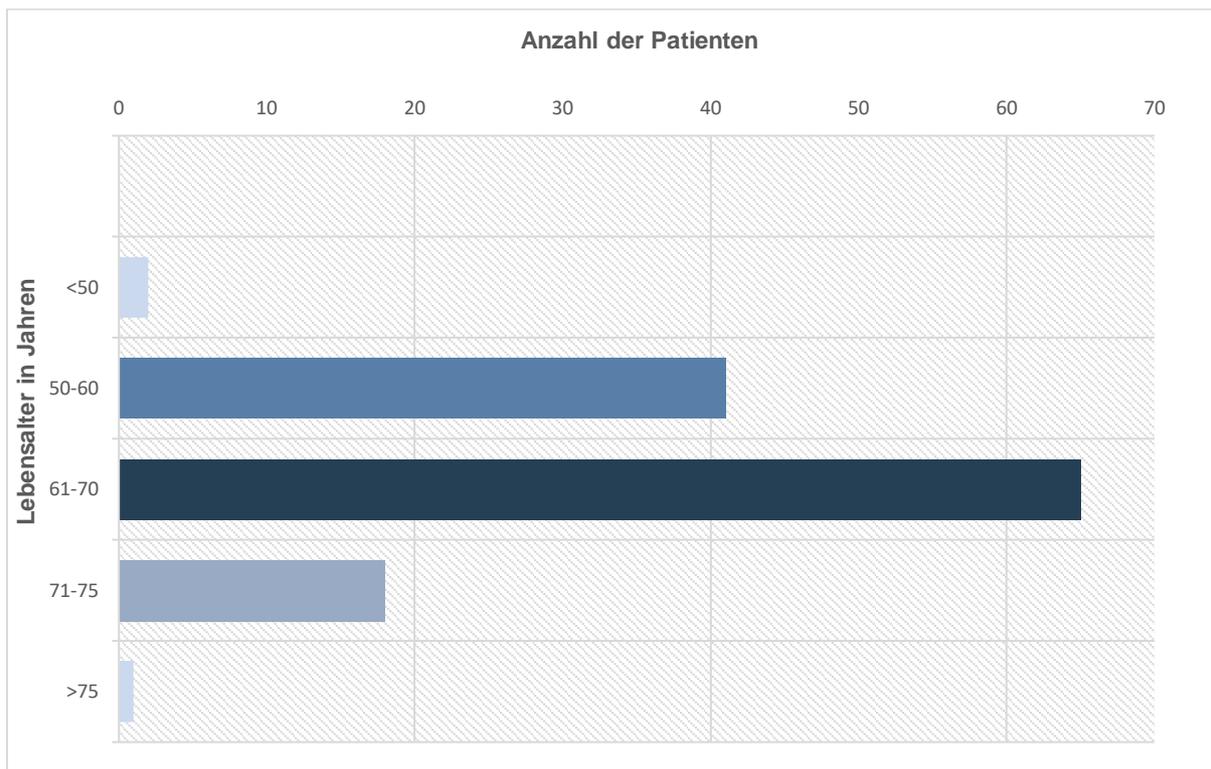


Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation (n = 156).

3.1.2. Basischarakteristika

38 Patienten (24 %) der insgesamt 156 eingeschlossenen Patienten waren adipös. 118 (76 %) waren hingegen normalgewichtig. Der mediane Body-Mass-Index (BMI) lag bei 26,3 kg/m² (IQR = 24,4-29,2).

Bei 79 (51 %) bestand eine arterielle Hypertonie und bei 8 (5 %) der Patienten ein Diabetes mellitus. Eine Dyslipidämie lag bei 42 (27 %) Patienten der Studienpopulation vor. 20 Patienten (13 %) waren Raucher, 136 (87 %) verneinten einen Nikotinabusus.

Die mediane MMST-Punktzahl der Studienpopulation lag bei 29 (IQR = 28-30).

83 (54 %) der Patienten haben einen Abiturabschluss oder einen höheren Bildungsgrad. 66 (43 %) hatten einen niedrigeren Bildungsgrad. Bei 5 Patienten (3 %) lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

58 Patienten (37 %) wiesen keine kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Bei 90 Patienten (58 %) lagen 1 bis 2 Risikofaktoren vor. Bei lediglich 8 Patienten (5 %) lagen insgesamt 3 oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren vor.

3.1.3 Anästhesiologische und chirurgische Parameter

Der Großteil der Patienten (64 %) wurde in die Kategorie ASA II eingestuft und wies damit ein geringes Narkose- und Operationsrisiko auf. 24 Patienten (15 %) gehörten zur Risikogruppe ASA III und 32 Patienten (21 %) zur Risikogruppe ASA I. Patienten mit höherem Risikoprofil ($ASA \geq IV$) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Abbildung 7 präsentiert die Einteilung der Studienpopulation nach ihrer ASA-Risikogruppe als Kreisdiagramm.

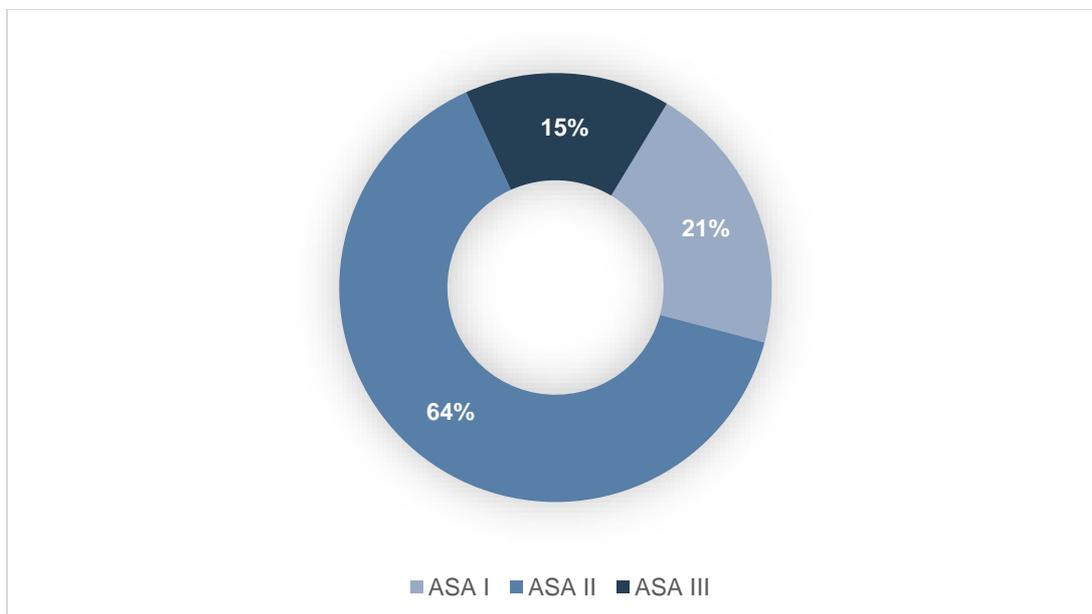


Abbildung 7: Einteilung der Studienpopulation (n = 156) nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA).

Es erhielten insgesamt 141 Patienten (90 %) die Prämedikation mit Midazolam 0,1 mg/kg KG: 7,5 mg/ 70kg KG p. o.

Die mediane OP-Dauer betrug 180 Minuten (IQR = 158-80). Der Median der intraoperativen Sufentanilgabe lag bei 95 µg (IQR = 85-110).

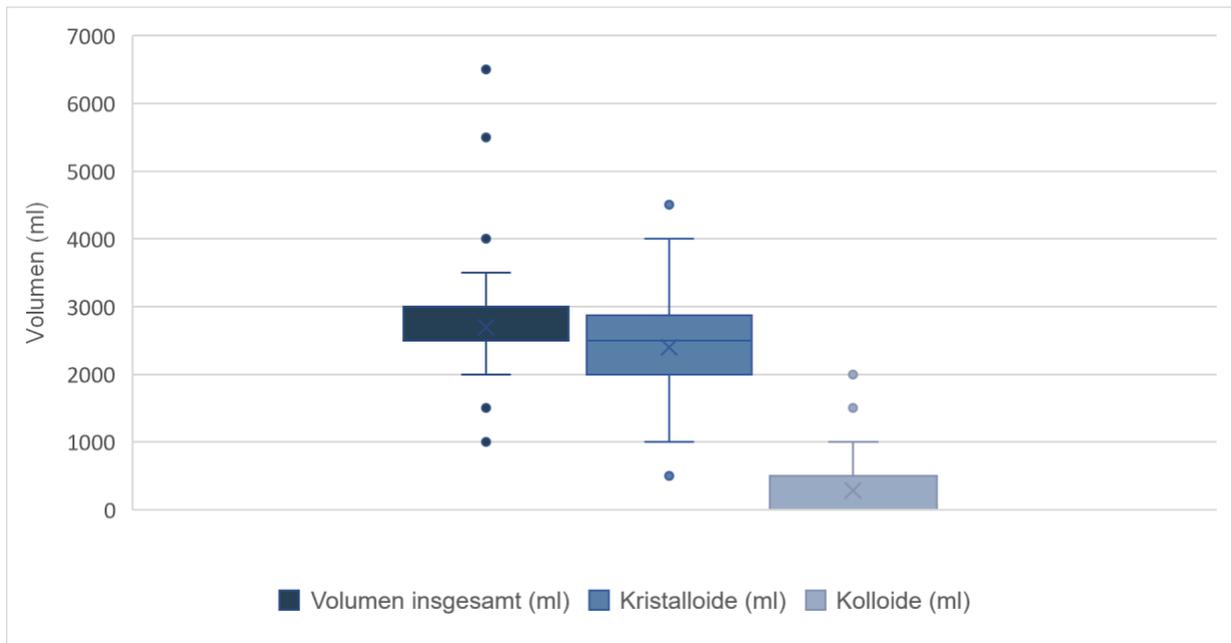


Abbildung 8: Grafische Darstellung der intraoperativen Volumensubstitution in ml (Boxplot). Die Kreise markieren milde statistische Ausreißer (1,5-facher bis 3-facher IQR).

Der intraoperative Blutverlust betrug im Median 500 ml. Die in Abbildung 8 dargestellten Boxplots geben eine grafische Übersicht des Volumenersatzes. Eine mediane Volumensubstitution von 2500 ml war erforderlich. Hierbei kamen im Median 2500 ml kristalloide Infusionslösungen zum Einsatz. Es wurden insgesamt durchschnittlich 285 ml (\pm 408 ml) kolloidale Lösungen bei nur rund 40 % der Patienten eingesetzt. Dies entspricht einem Median von 0 (IQR = 0-500). Eine Zusammenfassung der anästhesiologischen und operativen Charakteristika ist in Tabelle 2 aufgeführt.

	<i>Sufentanil (μg)</i>	<i>Blutverlust (ml)</i>	<i>OP- Dauer (min)</i>	<i>Gesamt- Volumen (ml)</i>	<i>Kristalloide (ml)</i>	<i>Kolloide (ml)</i>
<i>Median</i>	95	500	180	2500	2500	0
<i>25. Perzentil</i>	85	250	158	2500	2000	0
<i>75. Perzentil</i>	110	800	210	3000	2750	500

Tabelle 2: Übersicht anästhesiologische und operative Charakteristika der Studienpopulation.

3.2. Ergebnisse des hämodynamischen Monitorings und der zerebralen Autoregulationsmessung

Im Mittelpunkt der Studie stehen im Rahmen des hämodynamischen Monitorings die Pulsdruck-Variation und der Herzindex.

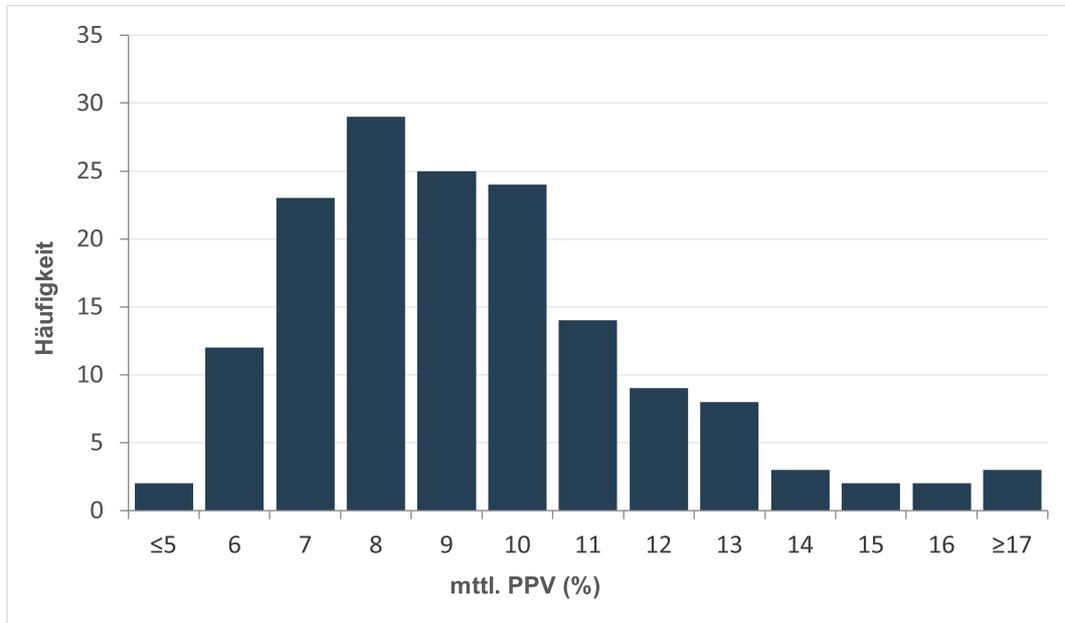


Abbildung 9: Histogramm zur Verteilung der mittleren Pulsdruck-Variation (PPV) der Studienpopulation (n = 156) während des Aufzeichnungszeitraums.

Die Abbildung 9 stellt die mittlere PPV während des Aufzeichnungszeitraums dar. Der Median der mittleren PPV lag bei 8,38 % (IQR = 7,06-10,05). Die mediane PPV Variabilität während des gesamten Aufzeichnungszeitraums betrug 12,49 % (IQR = 8,6-18,6).

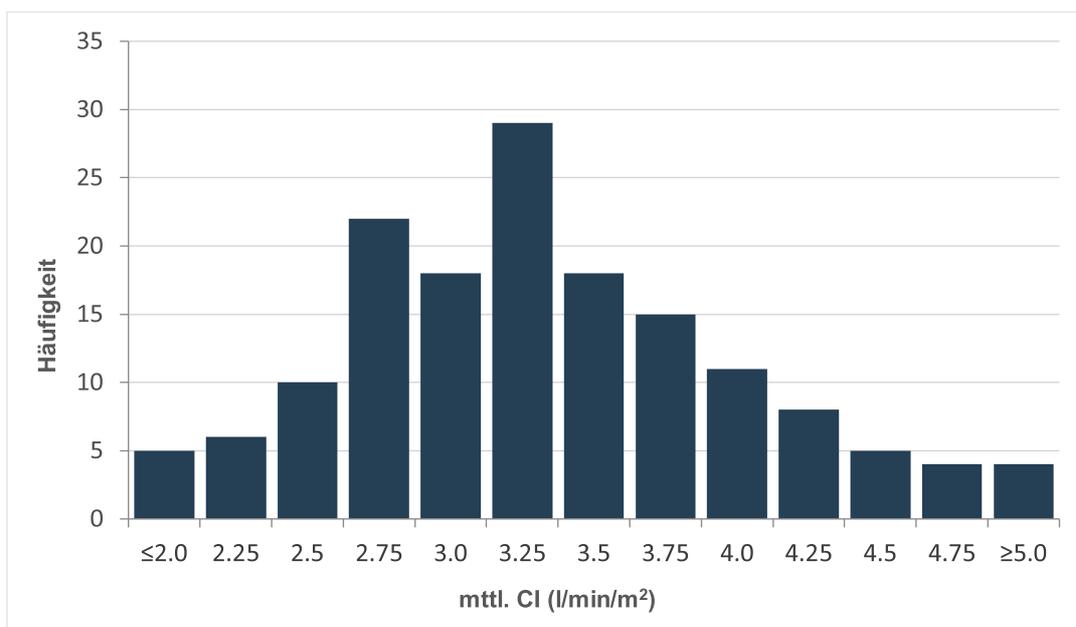


Abbildung 10: Histogramm zur Verteilung des mittleren Herzindex (CI) der Studienpopulation (n = 156) während des Aufzeichnungszeitraums.

In der Abbildung 10 ist der mittlere Herzindex während des Aufzeichnungszeitraums ebenfalls grafisch als Histogramm dargestellt. Der physiologische Normalbereich beim gesunden Menschen liegt bei über 3 l/min/m². Die Auswertung des hämodynamischen Monitorings ergab, dass die Patienten während des Aufzeichnungszeitraums im Median einen mittleren CI von 3,14 l/min/m² hatten (IQR = 2,68-3,7). Die mediane CI Variabilität während des gesamten Aufzeichnungszeitraums betrug 0,29 l/min/m² (IQR = 0,16-0,58).

Für die hämodynamischen Parameter wurden definierte Cut-off-Werte bestimmt: PPV > 10 % sowie CI < 2, 3 < CI < 2, CI > 3 (in l/min/m²) und die jeweiligen Zeitintervalle und der Anteil an der Gesamtdauer des Eingriffs ermittelt.

Nachfolgend zeigt die Abbildung 11 eine schematische Darstellung der Zeiten, in denen die PPV und der CI in den vorab definierten Bereichen während der hämodynamischen Überwachung lagen. Die PPV war im Median 63 Minuten (IQR = 32-123) über 10 %. Bei der medianen OP-Dauer von 180 Minuten, entspricht dies etwa einem Drittel der Gesamtdauer. Die mediane zeitliche Dauer, in der der CI im kritischen Bereich, das heißt unter 2 in l/min/m² war, lag bei 2 Minuten (IQR = 1-13), was prozentual ca. 1 % der Gesamtdauer des Eingriffs ausmacht. Zwischen 2 und 3 l/min/m² lag der CI während der Aufzeichnung im Median 75 Minuten lang. Die längste Zeit lag der CI im Bereich von über 3 l/min/m² mit einer medianen Minutenzahl von 142 (IQR = 56-211). Die Tabelle 3 fasst die Auswertung der hämodynamischen Parameter sowie die Zeitdauer in den Cut-off-Bereichen zusammen.

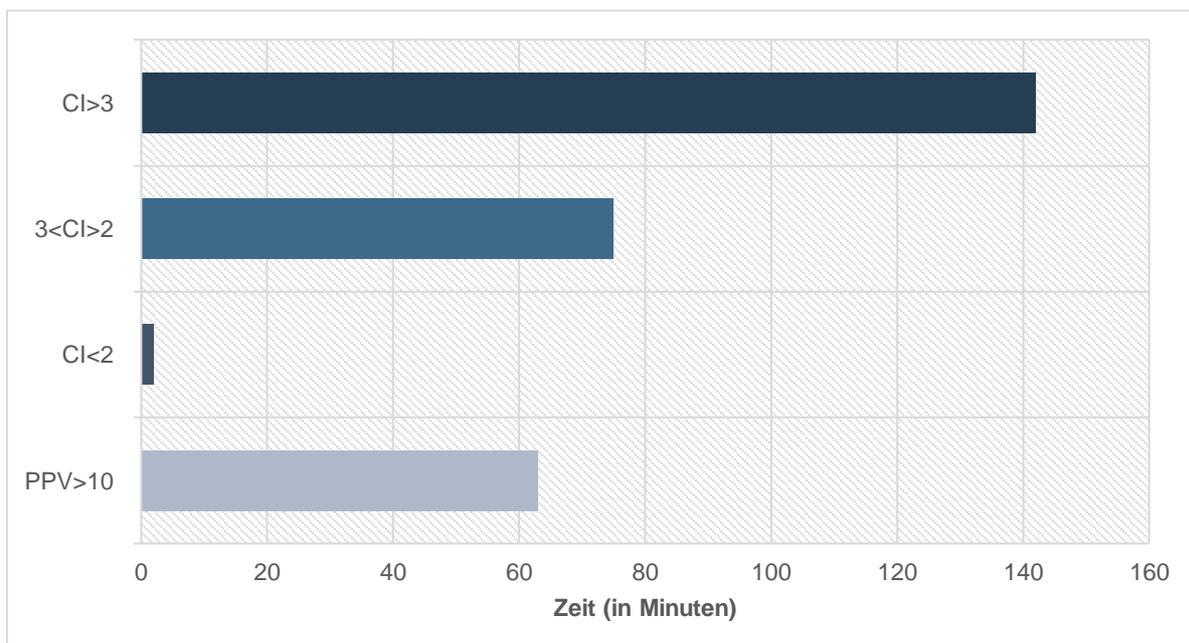


Abbildung 11: Mediane Minutenanzahl während des Aufzeichnungszeitraums, in denen die Pulsdruck-Variation (PPV) über 10 % lag, Herzindex (CI) unter 2 (l/min/m²), zwischen 2 und 3 (l/min/m²) sowie über 3 (l/min/m²).

	<i>mttl. PPV</i>	<i>PPV Variabilität</i>	<i>mttl. CI</i>	<i>CI Variabilität</i>	<i>PPV>10 (min)</i>	<i>CI<2 (min)</i>	<i>3<CI>2 (min)</i>	<i>CI>3 (min)</i>
<i>Median</i>	8.38	12.49	3.14	0.29	63	2	75	142
<i>25. Perzentil</i>	7.06	8.64	2.68	0.16	32	1	32	56
<i>75. Perzentil</i>	10.05	18.63	3.7	0.58	123	13	156	211

Tabelle 3: Übersicht der mittleren Pulsdruck-Variation (PPV) und PPV Variabilität (in %) sowie des mittleren Herzindex (CI) und der CI Variabilität (in l/min/m²) über den gesamten Aufzeichnungszeitraum. Zudem sind die Zeiten (in Minuten) zusammengefasst, in denen die PPV sowie der CI in den definierten Cut-off- Bereichen lagen.

Der Anteil der OP-Zeit mit einem pathologischen COx (> 0,3) lag im Median bei 39,7 % (IQR = 32,2-46 %). Die mediane COx Variabilität beträgt insgesamt 0,16 (IQR = 0,14-0,19).

Für die ermittelten PPV und CI Zeitintervalle wurden im Anschluss pro Patienten der Minimalwert, Maximalwert, Durchschnittswert sowie die Varianz des COx in dem jeweiligen Cut-off-Bereich ermittelt, sodass man auf den Grad der Autoregulation während dieser Zeiträume schließen kann.

Der mittlere COx lag bei einer erhöhten Volumenreagibilität, im Sinne einer PPV > 10 %, im Median bei 0,15 (IQR = 0,08-0,23). Die CA zeigt in diesen Phasen folglich überwiegend keine Beeinträchtigung. Im Vergleich dazu lag der mittlere COx über den gesamten Aufzeichnungszeitraum im Median bei 0,16 (IQR = 0,09-0,23).

Diese Ergebnisse sind im Folgenden grafisch als Boxplot abgebildet (s. Abbildung 12 und 13).

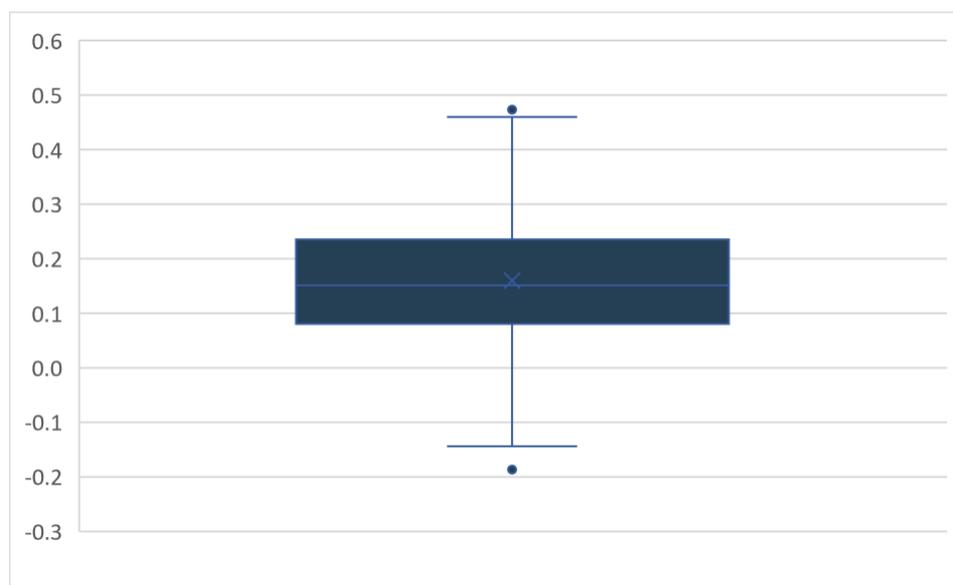


Abbildung 12: Mittlerer zerebraler Oxygenierungsindex (COx) bei erhöhter Volumenreagibilität (PPV > 10 %). Die Kreise markieren milde statistische Ausreißer (1,5-facher bis 3-facher IQR).

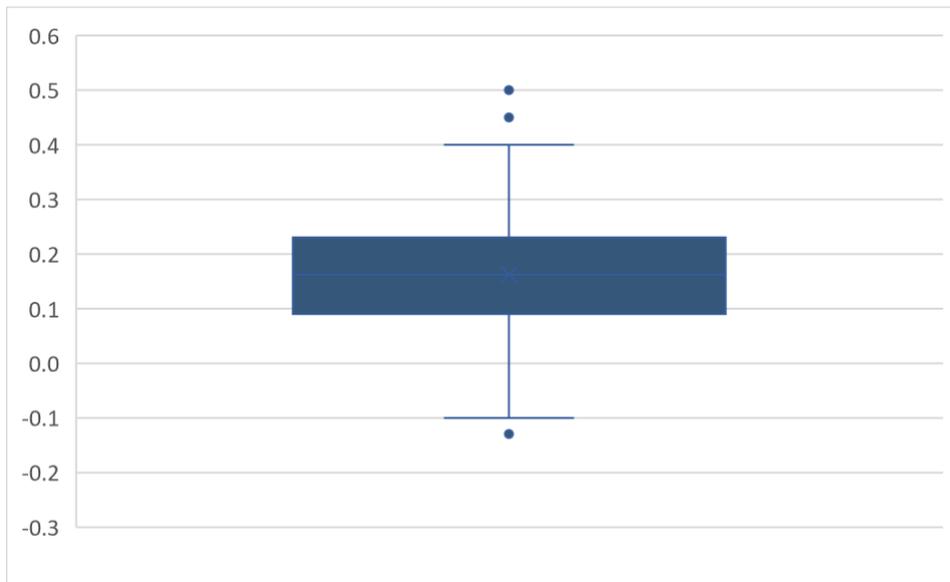


Abbildung 13: Mittlerer zerebraler Oxygenierungsindex (COx) über den gesamten Aufzeichnungszeitraum. Die Kreise markieren milde statistische Ausreißer (1,5-facher bis 3-facher IQR).

In Phasen einer kritischen Verminderung des Herzzeitvolumens (definiert als $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$) lag der mittlere COx im Median bei 0,18 (IQR = -0,02-0,32). Im Vergleich hierzu war der mittlere COx bei einem Herzindex von 2-3 l/min/m^2 etwas niedriger und lag im Median bei 0,15. Bei einem Herzindex von über 3 l/min/m^2 , welcher am ehesten den Normbereich darstellt, war der mittlere COx am niedrigsten und lag im Median bei 0,13. Insgesamt weisen alle drei COx-Werte auf eine intakte CA hin. Der Vergleich des COx in den eingeteilten CI-Bereichen ist in Abbildung 14 dargestellt.

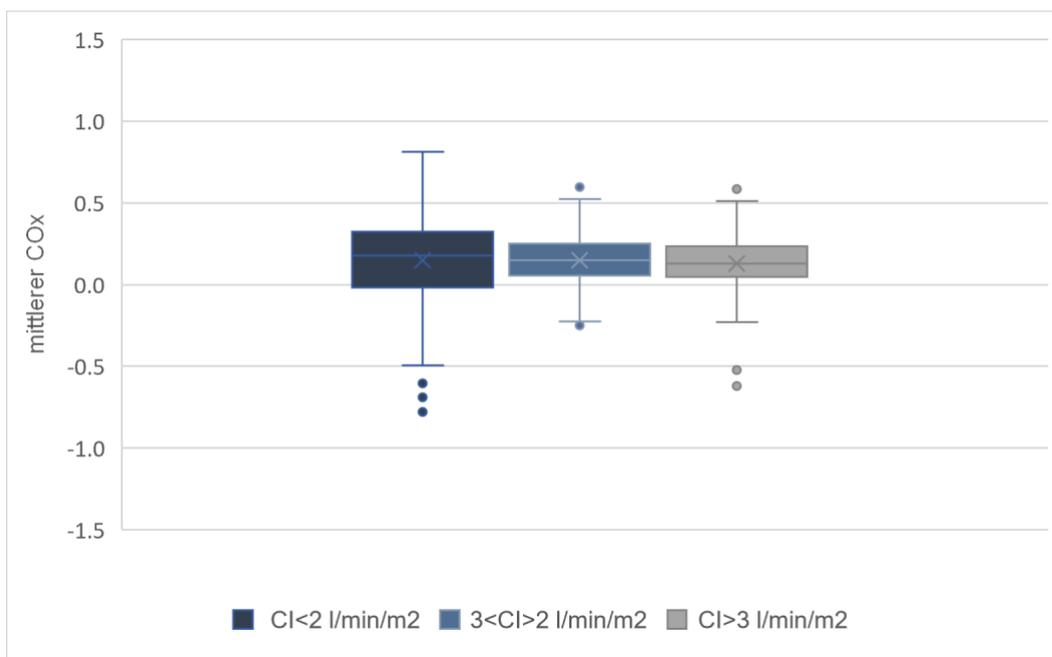


Abbildung 14: Vergleich des mittleren zerebralen Oxygenierungsindex (COx) in den verschiedenen Cut-Off-Bereichen des Herzzeitvolumens (CI). Die Kreise markieren milde statistische Ausreißer (1,5-facher bis 3-facher IQR).

In Kovarianzanalysen wurden Einflussfaktoren auf die Zeit mit pathologischem COx ($> 0,3$) analysiert, um Faktoren zu ermitteln, die mit dem Zeitanteil mit gestörter CA assoziiert sind. Hierbei wurden in zwei Modellen jeweils der mittlere CI und die mittlere PPV als Einflussvariable von primärem Interesse bestimmt. Tabelle 4 und 5 fassen die Ergebnisse zusammen. Sowohl CI als auch PPV wiesen keinen signifikanten Einfluss auf eine gestörte CA auf.

Hingegen stellte sich in den durchgeführten Kovarianzanalysen das Patientenalter ($p = 0.003$) als signifikanter Einflussgröße für eine gestörte CA heraus.

Bei der Analyse mit dem CI als primäre Einflussvariable erwies sich zusätzlich der intraoperative Blutverlust ($p = 0.035$) als Prädiktor für eine gestörte CA während des operativen Eingriffes.

<i>Parameter</i>	<i>Regressionskoeffizient B</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Konstanter Term</i>	8.735	-9.705 - 27.174	0.351
<i>mttl. PPV</i>	0.531	-0.02 - 1.083	0.059
<i>Alter</i>	0.415	0.14 - 0.69	0.003

Tabelle 4: Kovarianzanalyse mit der Zeit mit pathologischem zerebralen Oxygenierungsindex (COx) als abhängige Variable und mittlere Pulsdruck-Variation (PPV) als primäre Einflussvariable.

<i>Parameter</i>	<i>Regressionskoeffizient B</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Konstanter Term</i>	9.701	-10.659 - 30.060	0.348
<i>mttl. CI</i>	0.452	-1.807 - 2.710	0.693
<i>Alter</i>	0.421	0.141 - 0.70	0.003
<i>Blutverlust</i>	0.003	0.000 - 0.006	0.035

Tabelle 5: Kovarianzanalyse mit der Zeit mit pathologischem zerebralen Oxygenierungsindex (COx) als abhängige Variable und mittlerer Herzindex (CI) als primäre Einflussvariable.

3.3. Korrelationen

Im Rahmen der Arbeit wurde die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman verwendet, um Korrelationen zwischen den Variablen zu ermitteln.

Es sind Zusammenhänge zwischen den hämodynamischen Parametern CI und PPV mit dem mittleren COx geprüft worden.

Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen ist in den aufgeführten Gruppen gering. Die Rangkorrelationskoeffizienten liegen zwischen 0,050 und 0,120.

Die Tabelle 6 fasst die Korrelationen für mittleren CI, mittlere PPV und mittleren COx zusammen.

	<i>mttl. CI</i>	<i>mttl. PPV</i>	<i>mttl. COx von Schnitt bis Ausleitung</i>
<i>mttl. PPV</i>			
Korrelationskoeffizient	0,099	1,000	0,120
Sig. (2-seitig)	0,220	.	0,141
N	155	156	152
<i>mttl. COx von Schnitt bis Ausleitung</i>			
Korrelationskoeffizient	0,050	0,120	1,000
Sig. (2-seitig)	0,542	0,141	.
N	151	152	152

Tabelle 6: Korrelationen für mittleren Herzindex (CI), mittlere Pulsdruck-Variation (PPV), mittleren zerebralen Oxygenierungsindex (COx) und die Zeit mit pathologischem COx (COx > 0,3) in %.

3.3.1. Herzzeitvolumen und zerebrale Autoregulation

Die Ergebnisse für den mittleren Herzindex in Korrelation mit dem mittleren COx bzw. Zeit mit pathologischem COx sind als Streudiagramme zur Veranschaulichung der Korrelation dargestellt (s. Abb. 15 und 16). Die Streuungspunkte liegen zufällig im Diagramm, sodass die Streuung der Punkte darauf hindeutet, dass keine Beziehung zwischen den Variablen besteht. Die Streuungspunkte werden durch den Korrelationskoeffizienten bestimmt, der wiederum die Stärke des Zusammenhangs ausdrückt. Der ermittelte Korrelationskoeffizient für den mittleren CI und mittleren COx liegt bei 0,050 (s. Tabelle 6). Der Korrelationskoeffizient für den mittleren CI und die Zeit mit pathologischem COx ist noch geringer und nimmt einen Wert von 0,009 an. Beide Streudiagramme zeigen damit praktisch keine Korrelation.

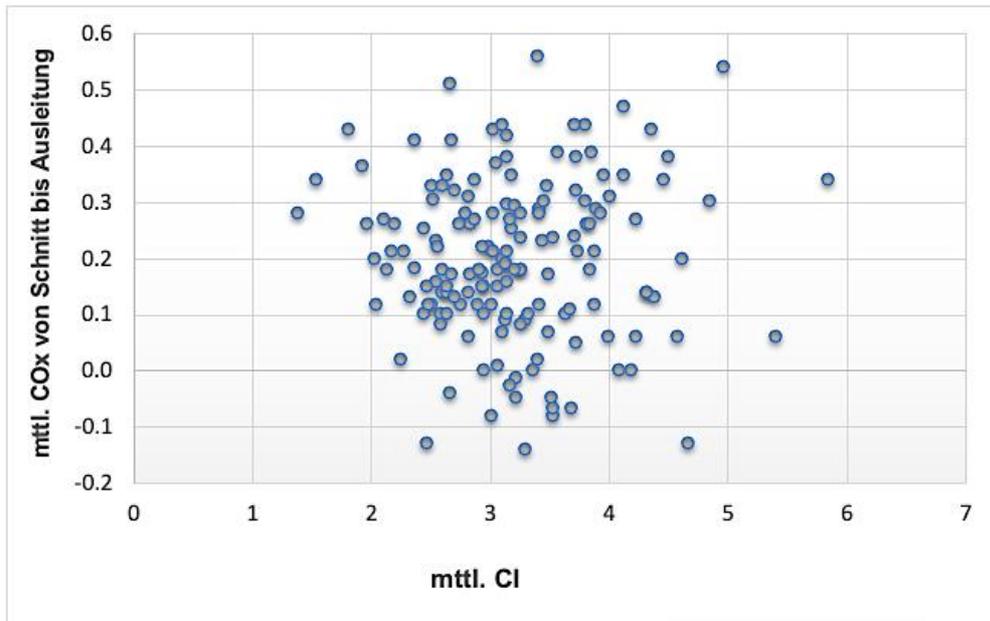


Abbildung 15: Streudiagramm für mittleren Herzindex (CI) und mittleren zerebralen Oxygenierungsindex (COx).

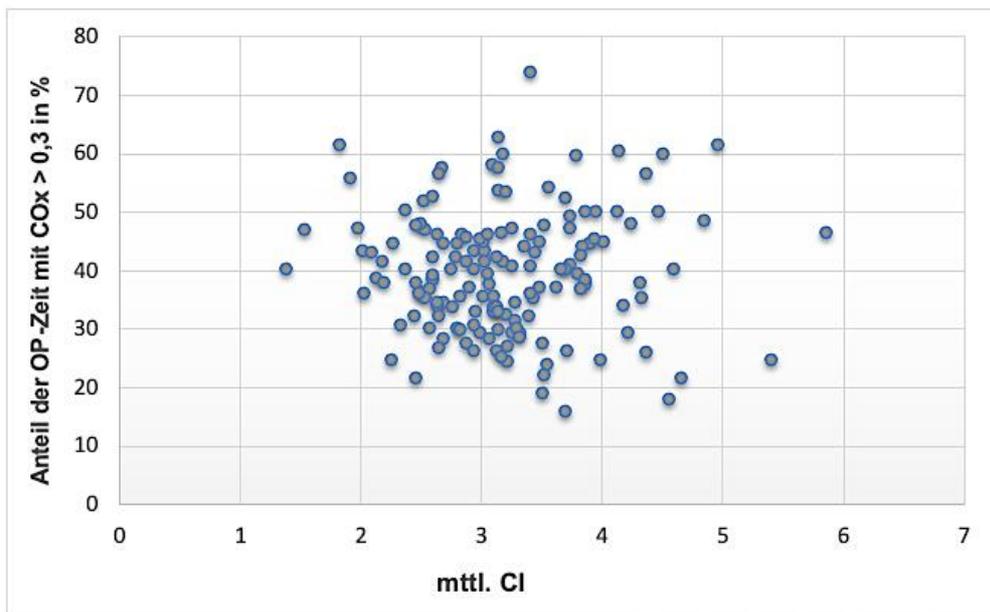


Abbildung 16: Streudiagramm für Zeit mit pathologischem zerebralen Oxygenierungsindex (COx) und mittleren Herzindex (CI).

3.3.2. Volumenreagibilität und zerebrale Autoregulation

Nachfolgend dargestellt sind die Ergebnisse für die mittlere Pulsdruck-Variation in Korrelation mit dem mittleren COx bzw. Zeit mit pathologischem COx in Form von Streudiagrammen. Der ermittelte Korrelationskoeffizient für die mittlere PPV und mittleren COx liegt bei 0,120. Der Korrelationskoeffizient für die mittlere PPV und die Zeit mit pathologischem COx ist geringfügig

höher und beträgt 0,143. Beide Streudiagramme zeigen damit ebenfalls keinen statistisch signifikanten positiven oder negativen Zusammenhang zwischen den Variablen. Eine erhöhte Volumenreagibilität ist folglich nicht mit einer Beeinträchtigung der CA assoziiert.

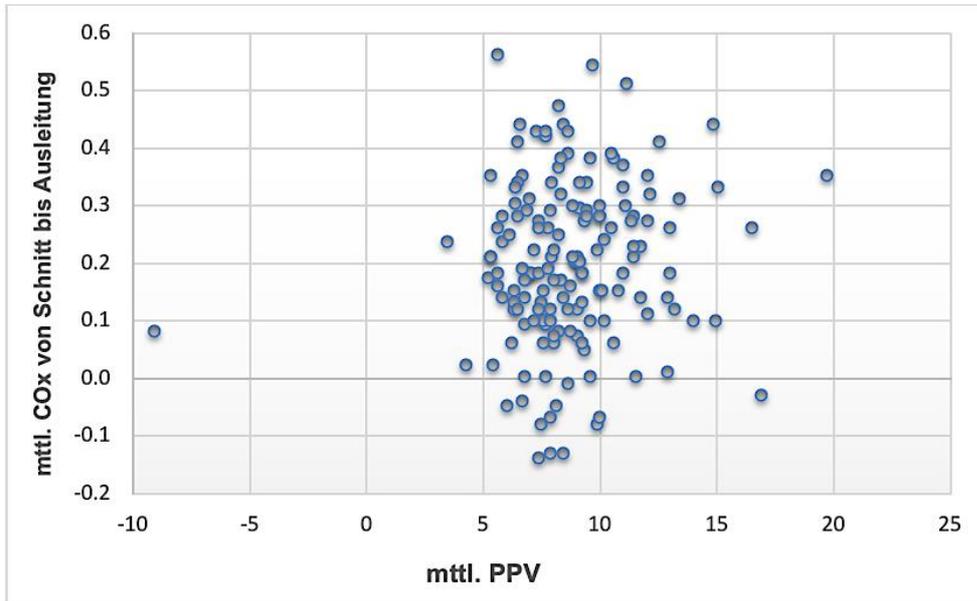


Abbildung 17: Streudiagramm für mittlere Pulsdruck-Variation (PPV) und mittleren zerebralen Oxygenierungsindex (COx).

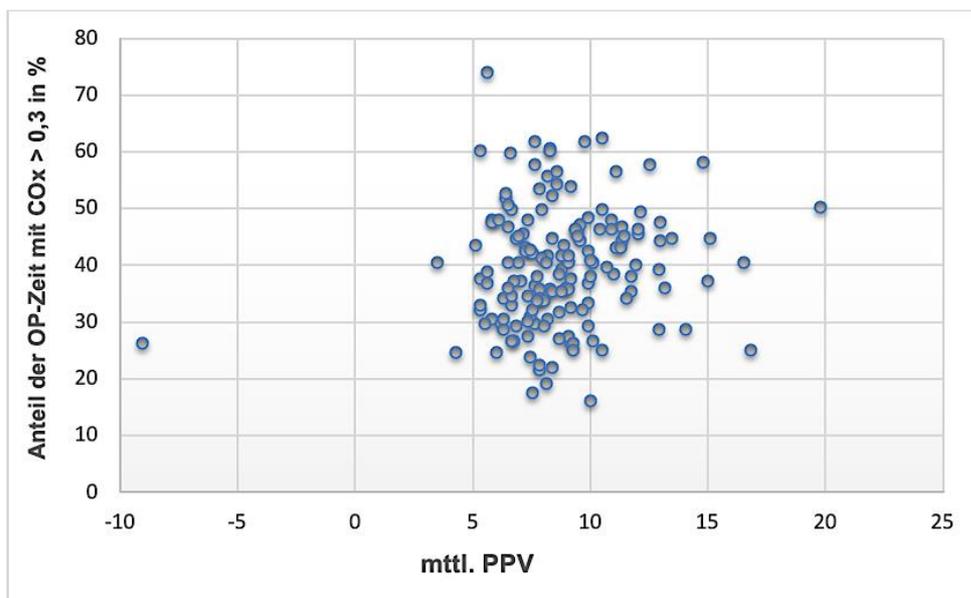


Abbildung 18: Streudiagramm für mittlere Pulsdruck-Variation (PPV) und Zeit mit pathologischem zerebralen Oxygenierungsindex (COx).

4. Diskussion

Bei 156 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie (RARP und ORP) unterzogen, wurde mittels NIRS und Erfassung hämodynamischer Parameter der Einfluss hämodynamischer Parameter auf die Regulation des CBF während radikaler Prostatektomien untersucht.

Im Rahmen der Behandlung des Prostatakarzinoms hat insbesondere die RARP das Potenzial, den Operationserfolg zu optimieren sowie verglichen mit offenen Eingriffen, Komplikationen zu reduzieren (Ackerman et al., 2019; Wallerstedt et al., 2015). Die unphysiologische Position kombiniert mit dem CO₂-Pneumoperitoneum über die lange OP-Dauer geben jedoch auch Anlass zur Besorgnis hinsichtlich der Hämodynamik und zerebraler Perfusion (Herling et al., 2017). Der Einfluss von Veränderungen der Hämodynamik auf die CA ist in früheren Studien nicht einheitlich beschrieben. Insbesondere der Zusammenhang mit der Volumenreagibilität ist in der Literatur unzureichend untersucht.

Die für die Studie eingangs aufgestellten Hypothesen besagen, dass eine erhöhte Volumenreagibilität mit einer Beeinträchtigung der CA assoziiert ist und es in Phasen einer kritischen Verminderung des Herzzeitvolumens zu einer Störung der CA kommt. Unsere Daten zeigten in der Auswertung keine Anzeichen einer beeinträchtigten CA während der hämodynamischen Veränderungen. Die für die Arbeit aufgestellten Hypothesen konnten damit nicht bestätigt werden.

Im Folgenden erfolgt zunächst eine Diskussion der Ergebnisse und ein Vergleich mit der vorhandenen Literatur. Im Anschluss werden die verwendete Methodik und die Limitationen diskutiert, bevor ein kurzes Fazit verbunden mit einem Ausblick die Arbeit abschließen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit vorhandener Literatur

In der vorliegenden Arbeit wurden die Phasen mit vermindertem HZV und erhöhter Volumenreagibilität während radikaler Prostatektomien hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer beeinträchtigten CA untersucht. Die eingangs aufgestellten Hypothesen besagen, dass eine erhöhte Volumenreagibilität mit einer Beeinträchtigung der CA assoziiert ist und es in Phasen einer kritischen Verminderung des HZV zu einer Störung der CA kommt. Es zeigte sich insgesamt mit p-Werten $> 0,05$ keine signifikante Assoziation zwischen den beiden Phasen und einer gestörten CA.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Eingriffe mit vorübergehenden Phasen erhöhter Volumenreagibilität und sehr kurzen Phasen verminderten Herzzeitvolumens einhergehen. Die PPV war im Median 63 Minuten der Gesamtdauer des Eingriffs über 10 %. Die mediane zeitliche Dauer, in der der CI im kritischen Bereich, das heißt unter 2 l/min/m^2 war, lag bei nur 2 Minuten. Der COx war auch in hämodynamisch kritischen Phasen zumeist unbeeinträchtigt. Darüber hinaus stellte sich in der Auswertung das Patientenalter als signifikante Einflussgröße für eine gestörte CA heraus.

Die Ergebnisse dieser Studie werden von Bouma und Muizelaar unterstützt, die die Beziehung zwischen HZV und CBF bei entweder intakter oder bei gestörter CA untersuchten. Es wurden hierzu 135 simultane Messungen des HZV und CBF bei 35 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma durchgeführt. In 55 dieser Fälle erwies sich die CA als intakt und in 26 Fällen als beeinträchtigt. Es bestand keine Korrelation zwischen den Änderungen des HZV und den Änderungen des CBF, unabhängig vom Status der Autoregulation. Die Ergebnisse stützen damit die Hypothese, dass der CBF nicht mit dem HZV zusammenhängt, selbst wenn die CA beeinträchtigt ist (Bouma & Muizelaar, 1990).

Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Treib et al., die den Einfluss des HZV auf den CBF sowie auf die CA untersuchten. Dabei wurde mithilfe der TCD der Einfluss von ABP und HZV auf die CBFV der ACM bestimmt. Bei 10 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall der ACM wurde eine Sympathomimetika-unterstützte hypervoläme Hämodilutionstherapie durchgeführt. Es konnte in beiden Hirnhemisphären ein Anstieg der CBFV verzeichnet werden. In der betroffenen Hemisphäre zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen HZV und CBFV. Außerdem wurde sowohl in der betroffenen als auch in der nicht betroffenen Hemisphäre, als Ausdruck des zunehmenden CVR, ein dosisabhängiger signifikanter Anstieg des Pulsatilitätsindex um fast 50 % beobachtet. Analog dazu konnte ein Anstieg des HZV um 53% beobachtet werden. Der Anstieg des Pulsatilitätsindex ist auf eine autoregulative Gegenwirkung der zerebralen Blutgefäße zurückzuführen, die durch ein erhöhtes HZV und höhere ABP verursacht wird. Diese Studienergebnisse legen nahe, dass die zerebrale

Perfusion und Autoregulation bei Patienten mit akutem Schlaganfall, neben dem Blutdruck, auch vom HZV abhängt (Treib et al., 1996).

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die beiden genannten Studien Patienten mit ischämischer bzw. traumatischer Hirnschädigung untersuchten und daher nur beschränkt mit den vorliegenden Studienergebnissen verglichen werden können. Patienten mit zerebrovaskulären und neurodegenerativen Vorerkrankungen wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

Außerdem kam diese Arbeit zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Volumenreagibilität (im Sinne einer PPV > 10 %) nicht mit einer Beeinträchtigung der CA assoziiert ist.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Studie von Kurita et al., bei der die CA in einem Schweinmodell mittels NIRS unter normalen, hypovolämen und nach Flüssigkeitstherapie bewertet und mit der renalen Autoregulation verglichen wurde. Es zeigte sich, dass ein Volumenmangel, bei ähnlichen Blutdrücken, die zerebrale Gewebeoxygenierung um 5% und die renale Gewebeoxygenierung um 20% reduzierte. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass eine Hypovolämie eine Umverteilung des Blutes zum Gehirn bewirkt und die CA bei Volumenänderungen robust ist. Die anschließende Flüssigkeitstherapie nach Volumenmangel wirkte sich nur minimal auf die CA aus, verbesserte jedoch die renale Oxygenierung (Kurita et al., 2019).

Dieses Ergebnis wird von einer Studie von Hahn et al. unterstützt, die das Ziel hatte, ebenfalls am Schweinmodell zu bewerten, ob eine Hypovolämie die CA beeinträchtigt und ob Dopamin das zerebrale Gefäßsystem beeinflusst. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Hypovolämie die CA nicht beeinträchtigt, solange der ABP innerhalb des normalen autoregulatorischen Bereichs gehalten wird (Hahn et al., 2012).

Insgesamt ist die Datenlage zum Thema CA und Volumenreagibilität sehr begrenzt, weitere klinische Studien am Menschen sind erforderlich, um den Einfluss von Volumenänderungen auf die CA zu untersuchen.

Die vorliegenden Studienergebnisse werden teilweise durch weitere Untersuchungen unterstützt, die überwiegend die RARP untersuchten. So beobachteten Lestar et al., dass hämodynamische Parameter, wie HF, SV, HZV und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung während des Eingriffs unverändert waren. HF und HZV erhöhten sich allerdings signifikant in der unmittelbaren postoperativen Phase (Lestar et al., 2011). Bei laparoskopischen Eingriffen nimmt das HZV normalerweise mit Beginn des Pneumoperitoneums leicht ab und weist bei gesunden Patienten ein biphasisches Muster auf, welches im Laufe der OP schnell wieder

ansteigt. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen fehlt dieses biphasische Muster, sodass sie für die Dauer des Eingriffs weiterhin ein verringertes HZV aufweisen (Alfonsi et al., 2006; O'Malley & Cunningham, 2001). Dieses biphasische Muster konnten auch Falabella et al. mit insgesamt nicht signifikanten Änderungen des HZV und SV demonstrieren (Falabella et al., 2007).

Ono et al. prüften den Einfluss der Kopftieflage während der RARP auf die Herzfunktion und Hämodynamik ihrer Patienten. Sie fanden keine signifikanten Veränderungen des HZV oder des CI, gemessen durch transösophageale Echokardiographie und FloTrac®-Sensor. Die beiden Parameter spiegeln das SV und die HF wider (s. Kapitel 1.3), die sich beide nicht signifikant verändert haben. Es wurde konkludiert, dass die Lagerung und das Pneumoperitoneum während der RARP die Herzfunktion nicht wesentlich beeinflussen (N. Ono et al., 2017).

In einer Studie von Kalmar et al. wurden an 31 Patienten, die sich einer RARP in Allgemeinanästhesie unterzogen, kardiovaskuläre, respiratorische sowie zerebrovaskuläre Auswirkungen untersucht (Kalmar et al., 2010). So wurde u. a. kontinuierlich die rSO_2 mithilfe der NIRS bestimmt. Das Ergebnis war, dass die rSO_2 trotz der Trendelenburg-Lagerung gut erhalten ist und der CPP in Bereichen lag, in denen der CBF in der Regel durch die CA aufrechterhalten wird. Außerdem schienen auch hämodynamische Parameter, wie HF und MAP in sicheren Bereichen zu bleiben, sodass die Autoren zu der Schlussfolgerung kamen, dass die Kombination von Trendelenburg-Lagerung und Kapnoperitoneum insgesamt gut toleriert wird (Kalmar et al., 2010).

Von gegenteiligen Ergebnissen berichtet ein Review von Danic et al., die Patienten-Demografien und signifikante intraoperative und postoperative Ereignisse während der RARP untersuchten. Sie fanden hierbei heraus, dass es zu einer Reduktion des HZV um 37 % kommt (Danic et al., 2007). Ebenso berichtet eine weitere Publikation von einer Abnahme der Herzfunktion während der RARP mit signifikanter Reduktion des CI und HZV (Darlong et al., 2012).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen außerdem im Einklang mit ähnlichen Ergebnissen einer Studie, die den Effekt der Trendelenburg-Lagerung auf die Hämodynamik und zerebrale Oxygenierung untersuchte. Dabei wurde die RARP mit der roboterassistierten partiellen Nephrektomie (Kontrollgruppe) verglichen, welche in horizontaler Lagerung durchgeführt wird. Zum einen zeigte das hämodynamische Monitoring keinen signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen, was darauf hindeutet, dass die Trendelenburg-Lagerung in der RARP-Gruppe einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Hämodynamik der

Patienten hatte. Zum anderen konnte mittels NIRS keine Beeinträchtigung der zerebralen Oxygenierung festgestellt werden, was auf eine intakte CA zurückgeführt werden kann (Wiesinger et al., 2020).

Eine Studie von Özgün et al. beschäftigte sich mit der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Trendelenburg-Lagerung bei RARP bzw. roboterassistierter Hysterektomie und zerebralen Hypoxien besteht. Sie fanden heraus, dass die rSO_2 mit zunehmendem Patientenalter abnimmt und es aufgrund der Trendelenburg-Lagerung zu zerebralen Desaturationen kommen kann. Relevantes Ergebnis der Studie war außerdem, dass keine signifikanten Änderungen des MAP und diastolischen ABP während des Eingriffs zu verzeichnen waren. Die HF war signifikant niedriger nach Lagerung in die Trendelenburg-Position. Erst nach 140 Minuten war bis zum Ende des Eingriffs keine signifikante Änderung der HF festzustellen. Der systolische ABP war nach 160 Minuten in der Trendelenburg-Position signifikant niedriger im Vergleich zu den Baseline-Werten (Özgün et al., 2017).

Ein weiteres Teilergebnis dieser Arbeit ist, dass das Patientenalter eine signifikante Einflussgröße für eine gestörte CA ist. Zu dem Einfluss des Patientenalters auf die CA finden sich widersprüchliche Daten in der Literatur. Im Gegensatz zu dem vorliegenden Ergebnis konnten die Daten der Studie von Yam et al. keine Korrelation zwischen dem Patientenalter und einer beeinträchtigten CA ermitteln. In der Studie wurden 32 Patienten im Alter von 23 bis 68 Jahren, entsprechend ihrem Alter in zwei Gruppen unterteilt und die dynamische CA mithilfe der TCD untersucht. Es wurde hierbei der Kreuzkorrelationskoeffizient M_x (s. Kap. 1.2.3.) berechnet, der die Relation von der Blutflussgeschwindigkeit und dem arteriellen Blutdruck wiedergibt. Es wurden außerdem keine signifikanten Unterschiede der CA zwischen der jungen und alten Gruppe nachgewiesen (Yam et al., 2005).

Auch eine weitere Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass die dynamische CA mit steigendem Alter unbeeinträchtigt ist. Es wurden zwei Altersgruppen gebildet (≤ 40 Jahre) sowie (≥ 55 Jahre), bei denen die CBFV mittels TCD aufgezeichnet und der ABP nicht-invasiv gemessen wurde. Zur Erfassung der dynamischen CA wurden induzierte und spontane ABP-Änderungen als Stimuli genutzt. Der ARI (s. Kap. 1.2.3.) zeigte keine signifikanten Unterschiede in den beiden Altersgruppen (Carey et al., 2000).

Zhang et al. hatten die Annahme, dass ältere Patienten (≥ 65 Jahre) unter Vollnarkose während RARP einen höheren Grad einer gestörten CA aufweisen als Patienten mittleren Alters (45 bis 64 Jahre). In der Studie kam, wie in dieser Arbeit auch, die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung als Surrogatparameter des CBF zur Anwendung. Diese wurde mithilfe der NIRS erfasst und im Anschluss daran der CO_x berechnet. Auch hier wurde für den CO_x ein

Cut-Off-Wert von 0,3 für eine gestörte CA gewählt. Ergebnis war, dass alle Studienteilnehmer zu einem gewissen Grad eine gestörte CA aufwiesen. Dabei war die kumulative Gesamtzeit der Autoregulationsstörung in der älteren Altersgruppe jedoch signifikant länger als in der mittleren Altersgruppe (Y. Zhang et al., 2021). Diese Studie unterstützt damit das Ergebnis dieser Arbeit hinsichtlich des Einflusses des Alters auf eine beeinträchtigte CA.

Wie bei allen vorher genannten Studien muss berücksichtigt werden, dass in unserer Studie nicht nur Patienten während RARP, sondern zusätzlich auch während ORP untersucht worden sind.

4.1. Methodenkritik

Ein kritisch zu bewertender Aspekt dieser Arbeit ist, dass die CA in Form eines gemittelten COx während des Eingriffs untersucht und bewertet wurde. Die Ergebnisse ermöglichen somit keine Aussage über den Verlauf der CA während verschiedener perioperativer Phasen. Aussagekräftiger wäre es zu überprüfen inwieweit sich die COx-Level zu Beginn der Einleitung zu hämodynamisch beanspruchten Phasen wie in der Trendelenburg-Lagerung und bei Aufhebung der Lagerung unterscheiden. Es erfolgte dementsprechend auch keine zeitgleiche Erfassung von CI bzw. PPV und COx, sondern ebenfalls nur gemittelt.

Es gibt mehrere Methoden zur kontinuierlichen CA-Messung, die sich hinsichtlich der Beurteilung des CBF unterscheiden. Nicht-invasive Verfahren stellen die TCD und die NIRS dar. Wir wählten für die Studie die NIRS, die eine kontinuierliche, nicht-invasive Messung der regionalen zerebralen Oxygenierung (rSO₂) erlaubt. Es erfolgt demnach keine direkte Messung des CBF, sondern die rSO₂ kommt als Surrogat zur Anwendung. Aus diesen durch NIRS erfassten Werten zerebraler Oxygenierung sowie invasiv gemessenen Blutdrucksignalen wird der zerebrale Oxygenierungsindex ermittelt. Die NIRS ist aufgrund der guten zeitlichen und räumlichen Auflösung ein gutes Verfahren, um die CA zu erfassen. Vorteile der NIRS gegenüber der TCD liegen in der untersucherunabhängigen Anwendung sowie das Fehlen von Bewegungsartefakten (Rivera-Lara et al., 2017).

Bei der NIRS werden mittels optischer Messmethoden durch die Schädelkalotte Änderungen von Absorption und Reflexion von Nah-Infrarotlicht (700-1300 nm) ausgenutzt, um die regionale Oxygenierung im durchstrahlten Gehirnareal zu bestimmen. Hierbei werden jedoch neben dem zerebralen Gewebe auch extrakranielle Strukturen erfasst. Zwar wird versucht, den Einfluss der extrakraniellen Strukturen zu minimieren, doch es kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass die extrakraniellen Blutbestandteile die Messwerte verfälschen. Zudem kann auch das vorhandene Raumlicht gemessene NIRS-Werte beeinträchtigen und

einen Störfaktor darstellen. Außerdem ist anzumerken, dass sich die gemessene regionale Oxygenierung nur auf einen kleinen Gewebeausschnitt, dem frontalen Kortex bezieht und eine fokale Minderoxygenierung in anderen Hirnarealen möglicherweise nicht detektiert wird (Koch & Coburn, 2020).

Ebenfalls können Schwankungen der Hämoglobinkonzentration Änderungen der Sättigungswerte verursachen. Die Verwendung der NIRS zur Beurteilung der Sauerstoffsättigung des Blutes im Gehirns im Rahmen des CA-Monitorings basiert insgesamt auf der Annahme, dass andere Determinanten der regionalen Sauerstoffsättigung wie der zerebrale Sauerstoffverbrauch, die Sauerstoff-Diffusionsfähigkeit im Gewebe oder die Temperatur relativ konstant sind (Rivera-Lara et al., 2017).

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass bei einigen Patienten starke Abweichungen in der kortikalen Blutverteilung von venösem und arteriellem Blut vorhanden sind und es insbesondere in Kopftiefelage zu einer Umverteilung der venösen und arteriellen Anteile kommen kann. Die Messwerte entsprechen laut Gerätehersteller jedoch primär der zerebralvenösen Sättigung, da feste venös-arterielle Verhältnisse von 70:30 bzw. 70:25 kalibriert werden (Bickler et al., 2017). Das hier verwendete NIRS-Gerät (INVOS™ 5100 Cerebral Oximeter) geht zur Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung ähnlich von einem festen Verhältnis zwischen venösem und arteriellem Anteil von 3:1 aus (Thavasoathy et al., 2002).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es einige potenzielle Störfaktoren und Fehlerquellen in der NIRS-Technologie gibt, dessen Einflüsse sich nicht eindeutig nachweisen lassen.

4.3. Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit wies Limitationen auf, von denen einige im Rahmen der Diskussion bereits benannt wurden und im Nachfolgenden zusammengefasst dargelegt werden sollen.

Patienten mit zerebrovaskulären und neurodegenerativen Vorerkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Dabei handelt es sich allerdings um die Gruppe, bei denen bedingt durch die Vorerkrankungen, eventuell messbare Beeinträchtigungen der CA zu erwarten wären. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die CA bei verschiedenen zerebrovaskulären Erkrankungen beeinträchtigt ist. So konnte bei Patienten mit lakunären Hirninfarkten gezeigt werden, dass die CA in beiden Hemisphären beeinträchtigt ist, während bei großen territorialen Infarkten die Beeinträchtigung auf die betroffene Hemisphäre beschränkt war (Castro et al., 2018; Immink et al., 2005).

Zudem haben Studien gezeigt, dass die dynamische CA bei Subarachnoidalblutungen beeinträchtigt ist. Diese Studien haben weiter beobachtet, dass der Grad der Störung eng mit dem klinischen Schweregrad korreliert und Tage nach der Subarachnoidalblutung anhält (Budohoski et al., 2015; Calviere et al., 2015).

Darüber hinaus wurden auch Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko (ASA-Score \geq IV) exkludiert, bei denen ebenfalls Beeinträchtigungen der CA denkbar sind.

Diese genannten Punkte stellen gleichzeitig aber auch eine hervorzuhebende Stärke der Studie dar, denn durch diese Ausschlusskriterien werden potenziell vorbestehende Autoregulationseinschränkungen ausgeschlossen, sodass ein möglicher Einfluss auf das Studienergebnis minimiert wird und eine gute Vergleichbarkeit innerhalb der Studiengruppe gewährleistet wird.

Es ist anzumerken, dass nur begrenzt eine allgemeine Aussage zu laparoskopischen Operationen, die in Trendelenburg-Lagerung durchgeführt werden, wie z. B. gynäkologische Eingriffe, gemacht werden kann. Die operationsbedingte Beschränkung des Geschlechtes in der Studie ist in Bezug auf die Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht optimal. Insgesamt liegt ein eher homogenes und spezifisches Studienkollektiv vor, welches jedoch repräsentativ für Patienten mit Prostatakarzinom ist. Außerdem wird dadurch ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit innerhalb der Studiengruppe erreicht.

Es gibt verschiedene Faktoren, die als verantwortliche Mechanismen für die Kontrolle der CA diskutiert werden. Darunter fallen myogene, neurogene, metabolische und endotheliale Faktoren, welche im Zusammenspiel die CA regulieren können (vgl. Kapitel 1.2.2). Perioperativ kommen weitere Faktoren wie die Wahl der Narkoseform, Anästhetika oder Beatlungsmodi als mögliche Einflussfaktoren hinzu. Wie bereits in Kapitel 1.2.4.

eingegangen, haben insbesondere Anästhetika das Potenzial, sich auf den zerebrovaskulären Tonus sowie die CA auszuwirken. In der vorliegenden Studie kam eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran zur Anwendung. So zeichnen sich volatile Anästhetika durch dosisabhängige zerebrale gefäßerweiternde Eigenschaften aus. Unter den inhalativen Anästhetika wirkt Sevofluran am wenigsten zerebral vasodilatierend (Armstead, 2016; Engelhard & Werner, 2009). Studien zeigten, dass das Anästhetikum erst in hohen Dosen ab einem MAC-Wert von 1,5 und höher Anzeichen einer gestörten CA zeigt (Conti et al., 2006). Wir verwendeten für die Studie jedoch Sevofluran mit einem MAC-Wert von 0,8-1,2. Außerdem scheint es, dass Opiode in anästhetischen Konzentrationen im Wesentlichen die Autoregulation der zerebralen Durchblutung erhalten (Larsen, 2018). Somit hat das in der Studie eingesetzte Sufentanil keine bekannten negativen Auswirkungen auf die CA. Insgesamt betrachtet kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz der verwendeten Anästhetika keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Studie hatte, was letztlich aber nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Wenn ein Einfluss durch die Anästhesie bestand, würde dies einen systematischen Bias darstellen, da im Rahmen der Studie für alle Probanden das gleiche Anästhesieverfahren gewählt wurde.

Eine hervorzuhebende Stärke dieser Untersuchung ist das kontinuierliche Monitoring der CA und das erweiterte hämodynamische Monitoring während verschiedener Episoden der perioperativen Phase, einschließlich der Narkoseeinleitung, Lageänderungen und Ausleitung. Im Vergleich zu den vorhergenannten Studien wurde die CA nicht nur bei der RARP, sondern auch bei der ORP untersucht. Jedoch wurde in der Auswertung der Ergebnisse nicht mehr zwischen den Operationstechniken differenziert, sondern es erfolgte eine gesamte Auswertung der Studiengruppe. Hier wäre es besser gewesen, die beiden Untergruppen separat zu betrachten, um mögliche Unterschiede in den operativen Verfahren aufzudecken.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die CA ist ein lebenswichtiger Mechanismus, der darauf abzielt, einen konstanten Blutfluss zum Gehirn aufrechtzuerhalten, um den hohen Stoffwechselbedarf decken zu können.

Viele Studien der letzten Jahrzehnte widmen sich dem Forschungsgebiet der CA. Doch trotz vielen vorhergehenden Untersuchungen gibt es zu einigen Fragen keine eindeutige Studienlage. Auch das Verhalten der zerebrovaskulären Reaktivität bei kritischen Veränderungen des HZV sowie der Volumenreagibilität, wie es im Rahmen von radikalen Prostatektomien der Fall ist, ist nicht eindeutig erforscht. Ziel dieser Arbeit war es daher den Einfluss hämodynamischer Parameter auf die Regulationskapazität des CBF während radikaler Prostatektomien zu evaluieren.

Es wurde zum einen die Hämodynamik während des Eingriffs bewertet. Zum anderen wurde geprüft, ob es eine Korrelation zwischen einer erhöhten Volumenreagibilität (im Sinne einer PPV > 10 %) bzw. einer kritischen Verminderung des HZV (definiert als CI < 2 l/min/m²) und dem mittleren zerebralen Oxygenierungsindex bzw. einem pathologischen zerebralen Oxygenierungsindex gibt.

Eine Korrelation konnte weder zwischen CI und COx noch zwischen PPV und COx nachgewiesen werden. Die eingangs aufgestellten Hypothesen konnten damit nicht bestätigt werden. Zusammenfassend zeigte sich im Rahmen von radikalen Prostatektomien in der vorliegenden Studie keine relevanten Störungen der CA.

Nachfolgende Studien mit heterogeneren Patientenkollektiven zur Untersuchung des Einflusses hämodynamischer Parameter auf die CA sind sinnvoll, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bestätigen und zu vergleichen. Denkbar wären z. B. gynäkologische oder rektale Eingriffe in Trendelenburg-Lagerung, um zusätzlich weibliche Patienten in die Untersuchung zu inkludieren. Ebenso sollte angestrebt werden, Patienten mit zerebrovaskulären und neurodegenerativen Vorerkrankungen in weiteren Studien einzuschließen. Kontinuierliche Messungen der CA können besonders in dieser Gruppe wichtige Erkenntnisse liefern und eine wertvolle Erweiterung in der perioperativen Überwachung sein.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die zerebrale Perfusion ist die Grundlage für die Energie- und Sauerstoffversorgung des Gehirns. Diese wird gewährleistet durch die zerebrale Autoregulation (CA), die eine wichtige Funktion des zerebrovaskulären Systems darstellt. CA bezeichnet den Mechanismus, den zerebralen Blutfluss bei Veränderungen des zerebralen Perfusionsdrucks möglichst konstant zu halten. Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss hämodynamischer Parameter auf die Regulation des zerebralen Blutflusses während radikaler Prostatektomien zu untersuchen.

Material und Methoden

Es erfolgte die prospektive Erfassung perioperativer Daten von 156 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie (RARP und ORP) unterzogen haben. Es wurde eine Aufzeichnung zerebrovaskulärer Parameter sowie ein erweitertes hämodynamisches Monitoring vorgenommen. Zum hämodynamischen Monitoring wurde eine invasive Pulskonturanalyse vorgenommen. Aus den exportierten Dateien des Pulskonturanalysegeräts wurden für die hämodynamischen Parameter spezifische Cut-Off-Werte bestimmt und die jeweiligen Zeitintervalle dafür ermittelt ($PPV > 10\%$ sowie $CI < 2$, $3 < CI < 2$, $CI > 3$ l/min/m²). Zum Monitoring der CA wurde eine spezielle Software (ICM+, Cambridge Enterprise) eingesetzt. Aus den durch Nahinfrarotspektroskopie erfassten Werten zerebraler Oxygenierung, sowie invasiv gemessenen Blutdrucksignalen wurde der zerebrale Oxygenierungsindex (COx) ermittelt. Es wurden die mittleren COx-Werte für die zuvor bestimmten Zeitintervalle bestimmt. Im Anschluss folgt die statistische Auswertung der erhobenen Zielgrößen.

Ergebnisse

Der mittlere COx während des gesamten Aufzeichnungszeitraum war im Median bei 0,16 (IQR = 0,09-0,23). Der mediane Anteil der OP-Zeit mit einem pathologischen COx lag bei 39,7 %. Der Median der mittleren PPV lag bei 8,38 % und der Median des mittleren CI bei 3,14 l/min/m². Eine Korrelation konnte weder zwischen CI und COx ($r = 0,05$) noch zwischen PPV und COx ($r = 0,12$) nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient für die Zeit mit pathologischem COx und mittleren CI bzw. mittleren PPV liegt bei 0,009 bzw. 0,143.

Schlussfolgerungen

Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, erfuhren nur geringfügige hämodynamischen Veränderungen und zeigten keine relevante Beeinträchtigung der CA bei kritischen Veränderungen des Herzzeitvolumens sowie der Volumenreagibilität.

Abstract

Background

The cerebral perfusion is the basis for a continuous supply of energy to the brain. This is ensured by cerebral autoregulation (CA), which is a vital function of the cerebrovascular system. CA is a mechanism by which cerebral blood flow is kept as constant as possible despite changes in cerebral perfusion pressure. There are few studies on the cerebrovascular reactivity in situations of critical changes of cardiac output and volume responsiveness, as it is the case with radical prostatectomies. The aim of this work is to investigate the influence of hemodynamic parameters on the capacity of cerebral autoregulation during radical prostatectomies.

Methods

We collected perioperative data from 156 patients who underwent radical prostatectomy. Two different surgical techniques were used, the robotic-assisted and retropubic-radical prostatectomy. All patients underwent extended hemodynamic monitoring and recording of cerebrovascular parameters. For hemodynamic monitoring, an invasive pulse-contour analysis was performed. From the exported files of the pulse contour analysis system, certain hemodynamic parameters were analyzed. For this purpose, specific cut-offs were defined, and the time intervals were determined (PPV > 10 %, CI < 2, 3 < CI > 2, CI > 3 l/min/m²). A special software (ICM+, Cambridge Enterprise) was used to monitor CA. The cerebral oxygenation index (COx) was calculated by invasive blood pressure signals and near-infrared spectroscopy detected values of cerebral oxygenation. The average COx for the previously detected time intervals was determined. This was followed by the statistical evaluation of the data.

Results

The median COx over the recording period was 0.16 (IQR = 0.09-0.23). The median percentage of the operating time with a pathological COx was 39.7 %. The median of the mean PPV was 8.38 % and the median of the mean CI was 3.14 l/min/m². There was no significant correlation between CI and COx ($r = 0.05$) or between PPV and COx ($r = 0.12$). The correlation coefficient for the time with pathological COx and mean CI or mean PPV is 0.009 and 0.143.

Conclusion

Patients undergoing radical prostatectomy experienced only minor hemodynamic changes and showed no relevant signs of impaired CA reactivity in situations of critical changes of cardiac output and volume responsiveness.

Literaturverzeichnis

- Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W., & Nornes, H. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, *20*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.1.45>
- Ackerman, R. S., Cohen, J. B., Getting, R. E. G., & Patel, S. Y. (2019). Are you seeing this: the impact of steep Trendelenburg position during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy on intraocular pressure: a brief review of the literature. *Journal of Robotic Surgery*, *13*(1), 35–40. <https://doi.org/10.1007/s11701-018-0857-7>
- Alfonsi, P., Vieillard-Baron, A., Coggia, M., Guignard, B., Goeau-Brissonniere, O., Jardin, F., & Chauvin, M. (2006). Cardiac Function During Intraoperative CO₂ Insufflation for Aortic Surgery: A Transesophageal Echocardiographic Study. *Anesthesia & Analgesia*, *102*(5), 1304–1310. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000202473.17453.79>
- Armstead, W. M. (2016). Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiology Clinics*, *34*(3), 465–477. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.002>
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzing, L. J., & Zilch, H.-G. (2020). *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Awad, H., Santilli, S., Ohr, M., Roth, A., Yan, W., Fernandez, S., Roth, S., & Patel, V. (2009). The Effects of Steep Trendelenburg Positioning on Intraocular Pressure During Robotic Radical Prostatectomy. *Anesthesia & Analgesia*, *109*(2), 473–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a9098f>
- Basiri, A., de la Rosette, J. J., Tabatabaei, S., Woo, H. H., Laguna, M. P., & Shemshaki, H. (2018). Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? In *World Journal of Urology*. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2174-1>
- Bayliss, W. M. (1902). On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of Physiology*, *28*(3), 220–231. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000911>
- Bickler, P., Feiner, J., Rollins, M., & Meng, L. (2017). Tissue Oximetry and Clinical Outcomes. *Anesthesia & Analgesia*, *124*(1), 72–82. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001348>
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Andrén, O., Steineck, G., Adami, H.-O., & Johansson, J.-E. (2018). Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine*, *379*(24), 2319–2329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1807801>
- Börger, A., Brunkhorst, V., & Groeben, H. (2013). Anästhesie in der Urologie - Anästhesie bei roboterassistierter Prostatektomie. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin*

- Schmerztherapie*, 48(7–8), 488–493. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352496>
- Bouma, G. J., & Muizelaar, J. P. (1990). Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *Journal of Neurosurgery*, 73(3), 368–374. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.3.0368>
- Boysen, N. C., Dragon, D. N., & Talman, W. T. (2009). Parasympathetic tonic dilatory influences on cerebral vessels. *Autonomic Neuroscience*, 147(1–2), 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.01.009>
- Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P. J., Reinhard, M., Varsos, G. V., Kasprovicz, M., Ząbek, M., Pickard, J. D., & Smielewski, P. (2015). Bilateral Failure of Cerebral Autoregulation is Related to Unfavorable Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 22(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0032-6>
- Calviere, L., Nasr, N., Arnaud, C., Czosnyka, M., Viguier, A., Tissot, B., Sol, J.-C., & Larrue, V. (2015). Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Using Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebral Autoregulation Assessment. *Neurocritical Care*, 23(2), 253–258. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0125-x>
- Carey, B. J., Eames, P. J., Blake, M. J., Panerai, R. B., & Potter, J. F. (2000). Dynamic Cerebral Autoregulation Is Unaffected by Aging. *Stroke*, 31(12), 2895–2900. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.12.2895>
- Castro, P., Azevedo, E., & Sorond, F. (2018). Cerebral Autoregulation in Stroke. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(8), 37. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0739-5>
- Chen, K., Wang, L., Wang, Q., Liu, X., Lu, Y., Li, Y., & Wong, G. T. C. (2019). Effects of pneumoperitoneum and steep Trendelenburg position on cerebral hemodynamics during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A randomized controlled study. *Medicine (United States)*, 98(21). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015794>
- Cipolla, M. J. (2009). The Cerebral Circulation. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, 1(1), 1–59. <https://doi.org/10.4199/C00005ED1V01Y200912ISP002>
- Claassen, J. A., Meel-Van Den Abeelen, A. S., Simpson, D. M., Panerai, R. B., Alexander Caicedo Dorado, Mitsis, G. D., Brassard, P., Ainslie, P. N., Summers, P., Iwasaki, K., Ragauskas, A., Tzeng, Y. C., Müller, M., Wang, C. Y., Hu, H. H., Meel-Van Den Abeelen, A. S. S., Gommer, E., Karemaker, J. M., Aries, M., ... Novak, V. (2015). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(4), 665–680. <https://doi.org/10.1177/0271678X15626425>
- Conti, A., Iacopino, D. G., Fodale, V., Micalizzi, S., Penna, O., & Santamaria, L. B. (2006). NEUROSCIENCES AND NEUROANAESTHESIA Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study

- under bispectral index monitoring. *British Journal of Anaesthesia*, 97(3), 333–339.
<https://doi.org/10.1093/bja/ael169>
- Dagal, A., & Lam, A. M. (2009). Cerebral autoregulation and anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(5), 547–552. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833020be>
- Danic, M. J., Chow, M., Alexander, G., Bhandari, A., Menon, M., & Brown, M. (2007). Anesthesia considerations for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: A review of 1,500 cases. *Journal of Robotic Surgery*, 1(2), 119–123. <https://doi.org/10.1007/s11701-007-0024-z>
- Darlong, V., Kunhabdulla, N., Pandey, R., Punj, C., Garg, R., & Kumar, R. (2012). Hemodynamic changes during robotic radical prostatectomy. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 6(3), 213. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.101210>
- Deegan, B. M., Devine, E. R., Geraghty, M. C., Jones, E., ÓLaighin, G., & Serrador, J. M. (2010). The relationship between cardiac output and dynamic cerebral autoregulation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 109(5), 1424–1431.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01262.2009>
- DeSai, C., & Hays Shapshak, A. (2021). Cerebral Ischemia. In *StatPearls*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809345>
- Dewitt, D. S., & Prough, D. S. (2019). Cerebral Blood Flow and Blood Pressure: Dependent or Codependent? *Critical Care Medicine*, 47(7), 1007–1009.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003784>
- Doe, A., Kumagai, M., Tamura, Y., Sakai, A., & Suzuki, K. (2016). A comparative analysis of the effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygenation during steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Journal of Anesthesia*, 30(6), 949–955. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2241-y>
- Donnelly, J., Budohoski, K. P., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2016). Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. *Critical Care*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1293-6>
- Dunkler, D., Plischke, M., Leffondré, K., & Heinze, G. (2014). Augmented Backward Elimination: A Pragmatic and Purposeful Way to Develop Statistical Models. *PLoS ONE*, 9(11), e113677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113677>
- Durduran, T., & Yodh, A. G. (2014). Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, microvascular cerebral blood flow measurement. *NeuroImage*, 85, 51–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.017>
- Endres, M., & Laufs, U. (2004). Effects of Statins on Endothelium and Signaling Mechanisms. *Stroke*, 35(11_suppl_1), 2708–2711.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143319.73503.38>

- Engelhard, K., & Werner, C. (2009). The effects of general anesthesia and variations in hemodynamics on cerebral perfusion. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, 13(2), 157–159.
- Fairgrieve, R., Rowney, D. A., Karsli, C., & Bissonnette, B. (2003). The effect of sevoflurane on cerebral blood flow velocity in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(10), 1226–1230. <https://doi.org/10.1046/j.1399-6576.2003.00248.x>
- Falabella, A., Moore-Jeffries, E., Sullivan, M. J., Nelson, R., & Lew, M. (2007). Cardiac function during steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum for robotic-assisted prostatectomy: A trans-oesophageal Doppler probe study. *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. <https://doi.org/10.1002/rcs.165>
- Fantini, S., Sassaroli, A., Tgavalekos, K. T., & Kornbluth, J. (2016). Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*, 3(3), 031411. <https://doi.org/10.1117/1.nph.3.3.031411>
- Flachskampf, F. A. (2017). *Cardiac Index* (F. A. Flachskampf (ed.); 6., vollst). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-132258>
- FOG, M. (1939). CEREBRAL CIRCULATION: II. REACTION OF PIAL ARTERIES TO INCREASE IN BLOOD PRESSURE. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 41(2), 260–268. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1939.02270140046003>
- Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>
- Gainsburg, D. M. (2012). Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiologica*, 78(5), 596–604. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415437>
- Gassanov, N., Caglayan, E., Nia, A., Erdmann, E., & Er, F. (2010). Der PiCCO-Katheter. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135(46), 2311–2314. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267517>
- Goettel, N., Patet, C., Rossi, A., Burkhart, C. S., Czosnyka, M., Strebel, S. P., & Steiner, L. A. (2016). Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(3), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9754-z>
- Hahn, G. H., Heiring, C., Pryds, O., & Greisen, G. (2012). Cerebral vascular effects of hypovolemia and dopamine infusions: a study in newborn piglets. *Acta Paediatrica*, 101(7), 736–742. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02666.x>
- Hamner, J. W., & Tan, C. O. (2014). Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke*, 45(6), 1771–1777.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005293>

- Heckmann, J. G., Erbguth, F. J., Hilz, M. J., Lang, C. J. G., & Neundörfer, B. (2001). Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht: Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte. *Medizinische Klinik*, *96*(10), 583–592. <https://doi.org/10.1007/s00063-001-1092-x>
- Henriksen, O. M., Jensen, L. T., Krabbe, K., Larsson, H. B. W., & Rostrup, E. (2014). Relationship between cardiac function and resting cerebral blood flow: MRI measurements in healthy elderly subjects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *34*(6), 471–477. <https://doi.org/10.1111/cpf.12119>
- Herling, S. F., Dreijer, B., Thomsen, T., & Møller, A. M. (2017). Total intravenous anaesthesia versus inhalational anaesthesia for transabdominal robotic assisted laparoscopic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011387>
- Hilz, M. J., Stemper, B., & Heckmann, J. G. (2000). Mechanismen der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transkranieller Doppler-Sonographie. *New York*, 398–412.
- Ilic, D., Evans, S. M., Allan, C. A., Jung, J. H., Murphy, D., & Frydenberg, M. (2017). Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625.pub2>
- Immink, R. V., van Montfrans, G. A., Stam, J., Karemaker, J. M., Diamant, M., & van Lieshout, J. J. (2005). Dynamic Cerebral Autoregulation in Acute Lacunar and Middle Cerebral Artery Territory Ischemic Stroke. *Stroke*, *36*(12), 2595–2600. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189624.06836.03>
- Kaisti, K. K., Metsähonkala, L., Teräs, M., Oikonen, V., Aalto, S., Jääskeläinen, S., Hinkka, S., & Scheinin, H. (2002). Effects of Surgical Levels of Propofol and Sevoflurane Anesthesia on Cerebral Blood Flow in Healthy Subjects Studied with Positron Emission Tomography. *Anesthesiology*, *96*(6), 1358–1370. <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00015>
- Kalmar, A. F., Foubert, L., Hendrickx, J. F. A., Mottrie, A., Absalom, A., Mortier, E. P., & Struys, M. M. R. F. (2010). Influence of steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *British Journal of Anaesthesia*, *104*(4), 433–439. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq018>
- King, J., & Lowery, D. R. (2021). Physiology, Cardiac Output. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262215>
- Kiss, T., Bluth, T., & Heller, A. (2012). Anästhesie bei endourologischen und

- roboterassistierten Eingriffen. *Der Anaesthesist*, 61(8), 733–747.
<https://doi.org/10.1007/s00101-012-2047-8>
- Koch, S., & Coburn, M. (2020). *Neuromonitoring: Nahinfrarot-Spektroskopie* (K. Zacharowski & G. Marx (eds.); 1. Auflage). Georg Thieme Verlag KG.
<https://doi.org/10.1055/b000000027>
- Kurita, T., Kawashima, S., Morita, K., & Nakajima, Y. (2019). Assessment of cerebral and renal autoregulation using near-infrared spectroscopy under normal, hypovolaemic and postfluid resuscitation conditions in a swine model. *European Journal of Anaesthesiology*, 36(7), 531–540. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001021>
- Lapp, H. (2019). *Herzzeitvolumen, Herzindex* (H. Lapp (ed.); 5., vollst.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-160381>
- Larsen, R. (2018). *Anästhesie. Neurochirurgie. 11. Auflage, Elsevier, München. 933-949.*
- Lassen, N. A. (1959). Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological Reviews*, 39(2), 183–238. <https://doi.org/10.1152/physrev.1959.39.2.183>
- Lee, J. R., Bee, P. B., Do, S. H., Jeon, Y. T., Lee, J. M., Hwang, J. Y., & Han, S. H. (2006). The effect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. *Journal of International Medical Research*, 34(5), 531–536.
<https://doi.org/10.1177/147323000603400511>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Stand: 01.05.2021, 15:00].
- Lestar, M., Gunnarsson, L., Lagerstrand, L., Wiklund, P., & Odeberg-Werner, S. (2011). Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° trendelenburg position. *Anesthesia and Analgesia*, 113(5), 1069–1075.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182075d1f>
- Li, C.-X., Patel, S., Wang, D. J. J., & Zhang, X. (2014). Effect of high dose isoflurane on cerebral blood flow in macaque monkeys. *Magnetic Resonance Imaging*, 32(7), 956–960. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.04.019>
- Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>
- Matta, B. F., Heath, K. J., Tipping, K., & Summors, A. C. (1999). Direct Cerebral Vasodilatory Effects of Sevoflurane and Isoflurane. *Anesthesiology*, 91(3), 677–677.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199909000-00019>

- Mavrocordatos, P., Bissonnette, B., & Ravussin, P. (2000). Effects of neck position and head elevation on intracranial pressure in anaesthetized neurosurgical patients. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *12*(1), 10–14. <https://doi.org/10.1097/00008506-200001000-00003>
- Meng, L., & Gelb, A. W. (2015). Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. In *Anesthesiology* (Vol. 122, Issue 1, pp. 196–205). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000506>
- Meng, L., Hou, W., Chui, J., Han, R., & Gelb, A. W. (2015). Cardiac Output and Cerebral Blood Flow. *Anesthesiology*, *123*(5), 1198–1208. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000872>
- Michard, F., BOUSSAT, S., CHEMLA, D., ANGUEL, N., MERCAT, A., LECARPENTIER, Y., RICHARD, C., PINSKY, M. R., & TEBOUL, J.-L. (2000). Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *162*(1), 134–138. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9903035>
- Millin, T. (1945). Retropubic prostatectomy. A new extravesical technique. Report on 20 cases. *The Lancet*, *246*(6379), 693–696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(45\)91030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(45)91030-0)
- Molnár, C., Settakis, G., Sárkány, P., Kálmán, S., Szabó, S., & Fülesdi, B. (2007). Effect of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebrovascular resistance at surgical level of anaesthesia: a transcranial Doppler study. *European Journal of Anaesthesiology*, *24*(2), 179–184. <https://doi.org/10.1017/S0265021506001335>
- Morita, Y., HARDEBO, J. E., & BOUSKELA, E. (1995). Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiologica Scandinavica*, *154*(2), 121–130. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>
- Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A. M., Joniau, S., Lam, T. B., Mason, M. D., Matveev, V. B., Moldovan, P. C., van den Bergh, R. C. N., Van den Broeck, T., van der Poel, H. G., van der Kwast, T. H., Rouvière, O., ... Cornford, P. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, *71*(4), 618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
- O'Malley, C., & Cunningham, A. J. (2001). Physiologic Changes During Laparoscopy. *Anesthesiology Clinics of North America*, *19*(1), 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0889-8537\(05\)70208-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8537(05)70208-X)
- Ono, M., Joshi, B., Brady, K., Easley, R. B., Zheng, Y., Brown, C., Baumgartner, W., & Hogue, C. W. (2012). Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary

- bypass and postoperative stroke. *British Journal of Anaesthesia*, 109(3), 391–398.
<https://doi.org/10.1093/bja/aes148>
- Ono, N., Nakahira, J., Nakano, S., Sawai, T., & Minami, T. (2017). Changes in cardiac function and hemodynamics during robot-assisted laparoscopic prostatectomy with steep head-down tilt: a prospective observational study. *BMC Research Notes*, 10(1), 341. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2672-z>
- Özgün, A., Sargin, A., Karaman, S., Günüşen, İ., Alper, I., & Aşkar, F. Z. (2017). The relationship between the trendelenburg position and cerebral hypoxia in patients who have undergone robot-assisted hysterectomy and prostatectomy. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(6), 1797–1803. <https://doi.org/10.3906/sag-1704-159>
- Paulsen F, Waschke J, Sobotta J. (2017). Sobotta - Atlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie, Band 3. 24. Auflage. Elsevier. München. 257-442.
- Pestel, G., & Fukui, K. (2009). Arterielle Pulskurve und Volumenstatus. *Der Anaesthesist*, 58(4), 415–420. <https://doi.org/10.1007/s00101-009-1526-z>
- Piek J., Unterberg A. (2006): Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin. 2. Aufl., Zuckschwerdt Verlag, München. 44-45.
- Rivera-Lara, L., Zorrilla-Vaca, A., Geocadin, R., Ziai, W., Healy, R., Thompson, R., Smielewski, P., Czosnyka, M., & Hogue, C. W. (2017). Predictors of Outcome with Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, 45(4), 695–704. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002251>
- Rockmann, F. (2011). Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin. *MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2. Auflage*(Berlin).
- Schlunzen, L., Vafaee, M. S., Cold, G. E., Rasmussen, M., Nielsen, J. F., & Gjedde, A. (2004). Effects of subanaesthetic and anaesthetic doses of sevoflurane on regional cerebral blood flow in healthy volunteers. A positron emission tomographic study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(10), 1268–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00505.x>
- Schrader, A. J., Müller, J., Janssen, M., & Krabbe, L.-M. (2019). Die radikale Prostatektomie im Wandel der Zeit TT - Radical prostatectomy through the years. *Aktuelle Urologie*, 50(05), 486–490. <https://doi.org/10.1055/a-0898-3291>
- Schramm, P., Treiber, A. H., Berres, M., Pestel, G., Engelhard, K., Werner, C., & Closhen, D. (2014). Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia*, 69(1), 58–63. <https://doi.org/10.1111/anae.12477>
- Schrijvers, D., Mottrie, A., Traen, K., De Wolf, A. M., Vandermeersch, E., Kalmar, A. F., & Hendrickx, J. F. A. (2009). Pulmonary gas exchange is well preserved during robot assisted surgery in steep Trendelenburg position. *Acta Anaesthesiologica Belgica*.

- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2018). *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149644>
- Silverman, A., & Petersen, N. H. (2020). Physiology, Cerebral Autoregulation. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31985976>
- Slupe, A. M., & Kirsch, J. R. (2018). Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(12), 2192–2208. <https://doi.org/10.1177/0271678X18789273>
- Striebel, S., Lam, A., Matta, B., Mayberg, T. S., Aaslid, R., & Newell, D. W. (1995). Dynamic and Static Cerebral Autoregulation during Isoflurane, Desflurane, and Propofol Anesthesia. *Anesthesiology*, 83(1), 66-76. <https://doi.org/10.1097/0000542-199507000-00008>
- Striebel, H. W. (2019a). *Sauerstoffverbrauch des Gehirns (CMRO₂)* (H. W. Striebel (ed.); 4., vollst). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163370>
- Striebel, H. W. (2019b). *Zerebraler Blutfluss (CBF)* (H. W. Striebel (ed.); 4., vollst). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163370>
- Tetsuka, S., & Ogawa, T. (2019). Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. *Journal of the Neurological Sciences*, 404(June), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.018>
- Thavasoathy, M., Broadhead, M., Elwell, C., Peters, M., & Smith, M. (2002). A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*, 57(10), 999–1006. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02826.x>
- Theilen, H. (2010). *Neuroanästhesie. Refresher course- Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Aktiv Druck & Verlag GmbH, Nürnberg. Nr.36. 79-84.*
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922–935. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
- Traystman, R. J. (2017). Cerebrovascular Anatomy and Hemodynamics. *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition*, 3, 5–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803058-5.00001-1>
- Treib, J., Haass, A., Koch, D., Grauer, M. T., Stoll, M., & Schimrigk, K. (1996). Influence of blood pressure and cardiac output on cerebral blood flow and autoregulation in acute stroke measured by TCD. *European Journal of Neurology*, 3(6), 539–543. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00270.x>
- Tzeng, Y.-C., & Ainslie, P. N. (2014). Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *European Journal of Applied Physiology*, 114(3), 545–

559. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2667-y>
- Wallerstedt, A., Tyritzis, S. I., Thorsteinsdottir, T., Carlsson, S., Stranne, J., Gustafsson, O., Hugosson, J., Bjartell, A., Wilderäng, U., Wiklund, N. P., Steineck, G., & Haglind, E. (2015). Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *European Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.036>
- Wazinski, M. (2017). Anästhesiologische Aspekte roboterassistierter Eingriffe in einem neuen Team. *Journal Für Urologie Und Urogynäkologie*, 24 (Sonderheft), 16–20.
- Wiesinger, C., Schoeb, D. S., Stockhammer, M., Mirtezani, E., Mitterschiffthaler, L., Wagner, H., Knotzer, J., & Pauer, W. (2020). Cerebral oxygenation in 45-degree trendelenburg position for robot-assisted radical prostatectomy: a single-center, open, controlled pilot study. *BMC Urology*, 20(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00774-4>
- Wölfer, J., Stummer, W., & Van Aken, H. K. (2014). *Zerebraler Blutfluss, Perfusion und Autoregulation* (H. K. Van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (eds.); 3., vollst). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-95257>
- Xiong, L., Liu, X., Shang, T., Smielewski, P., Donnelly, J., Guo, Z. N., Yang, Y., Leung, T., Czosnyka, M., Zhang, R., Liu, J., & Wong, K. S. (2017). Impaired cerebral autoregulation: Measurement and application to stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(6), 520–531. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314385>
- Yam, A. T., Lang, E. W., Lagopoulos, J., Yip, K., Griffith, J., Mudaliar, Y., & Dorsch, N. W. (2005). Cerebral autoregulation and ageing. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12(6), 643–646. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.08.017>
- Yang, S. H., & Liu, R. (2017). Cerebral Autoregulation. *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition*, 57–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803058-5.00010-2>
- Zhang, R., Zuckerman, J. H., Iwasaki, K., Wilson, T. E., Crandall, C. G., & Levine, B. D. (2002). Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation*, 106(14), 1814–1820. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000031798.07790.FE>
- Zhang, Y., Tan, J., Li, P., Zhang, X., Yang, Y., Liu, Y., Fu, Q., Cao, J., Mi, W., Zhang, H., & Li, H. (2021). The perioperative application of continuous cerebral autoregulation monitoring for cerebral protection in elderly patients. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4582–4592. <https://doi.org/10.21037/apm-21-707>

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Herrn Prof. Dr. med. Christian Zöllner für das Ermöglichen meiner Dissertation.

Mein großer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Marlene Fischer für die Bereitstellung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung. Sie stand mir fachlich zu jeder Zeit zur Seite und hat diese Arbeit stets gewissenhaft betreut. Die Zusammenarbeit und konstruktive Kritik schätze ich sehr. Zusätzlich möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung herzlichst bedanken.

Abschließend möchte ich ganz besonders meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir während meines bisherigen Lebensweges und vor allem während des Studiums stets zur Seite standen und mich immer wieder motiviert haben. Insbesondere danke ich meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: