UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Professor Dr. med. Alwin E. Goetz
Professor Dr. med. Christian Zöllner

Perioperativer Verlauf der dynamischen cerebralen Autoregulation während Roboter-assistierter und offen retropubischer radikaler Prostatektomie

Dissertation

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

vorgelegt von

Haissam Ragab El Sawy
aus Karlsruhe

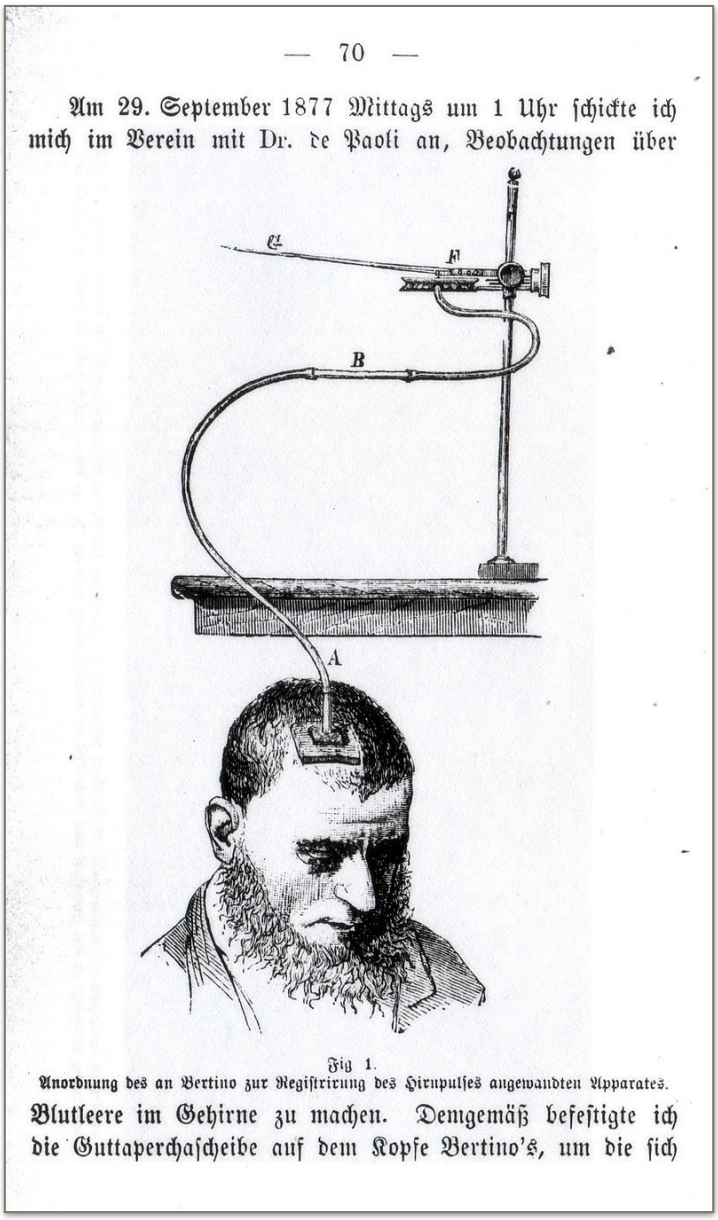
Hamburg 2020

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.10.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Oliver Mann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner



— 70 —

Am 29. September 1877 Mittags um 1 Uhr ſchickte ich mich im Verein mit Dr. de Paoli an, Beobachtungen über

Fig 1.
Anordnung des an Bertino zur Regiſtrirung des Hirnpulſes angewandten Apparates.

Blutleere im Gehirne zu machen. Demgemäß befeſtigte ich die Guttaperchaſcheibe auf dem Kopfe Bertino's, um die ſich

Plethysmograph zur Messung der Hirnpulsation bei geistiger Aktivität nach

Angelo Mosso (1846 - 1910)[1]

[1] Mosso, A. Die Ermüdung. Aus dem Italienischen übersetzt von J. Glinzer. Verlag von S. Hirzel. Leipzig 1892.

Ich weiß nur von einem Menschen, dem Zoroaster, der am Tage seiner Geburt gelacht hat; bei ihm soll sich das Gehirn so stark bewegt haben, dass es eine aufgelegte Hand zurückstiess - eine Vorbedeutung seiner nachherigen Gelehrsamkeit.

- Plinius der Ältere*, Naturalis historia (Buch VII, XV)*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen 7

Arbeitshypothese und Fragestellung 9

1 Einleitung 11
1.1 Grundlagen der cerebralen Hämodynamik 11
1.1.1 Anatomie der cerebralen Blutversorgung 12
1.1.2 Physiologie und Gehirnstoffwechsel 14
1.2 Cerebrale Autoregulation und cerebrovaskuläre Reaktivität 15
1.2.1 Theoretischer Hintergrund 15
1.2.2 Mechanismen und Einflussfaktoren 18
1.2.3 Cerebrale Autoregulation und Allgemeinanästhesie 24
1.3 Messung der cerebralen Autoregulation 26
1.3.1 Statische und dynamische Autoregulation 26
1.3.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) 28
1.3.3 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) 29
1.3.4 Kontinuierliche Autoregulationsindices 32
1.4 Cerebrale Autoregulation und Roboter-assistierte Prostatektomie (RARP) 35
1.4.1 Das Prostatakarzinom 35
1.4.2 Operative Therapieverfahren 35
1.4.3 Anästhesiologische Besonderheiten der RARP 37

2 Material, Patienten und Methoden 40
2.1 Studiendesign 40
2.2 Patientenkollektiv 40
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 40
2.4 Autoregulationsmessung 41
2.5 Mini-Mental State Examination (MMSE) 43
2.6 Anästhesiologisches Management 43
2.7 Statistische Analyse 44

3 Ergebnisse 46
3.1 Allgemeine und demographische Merkmale der Studienpopulation 46
3.2 Anästhesie- und operationsbezogene Merkmale 49
3.3 Ergebnisse der hämodynamischen Parameter 54
3.4 Ergebnisse der Autoregulationsmessung 57

4 Diskussion 60
4.1 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse 60
4.2 Methodische Überlegungen 64
4.3 Limitationen der Studie 66
4.4 Schlussbemerkung und Ausblick 67

5 Zusammenfassung 69

6 Summary 70

7 Literaturverzeichnis 71

8 Tabellenverzeichnis 82

9 Abbildungsverzeichnis 83

10 Danksagung 84

11 Lebenslauf 85

12 Eidesstattliche Erklärung 86

Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABP	arterieller Blutdruck
ACA	Arteria cerebri anterior
ARI	Autoregulationsindex
CA	cerebrale Autoregulation
CBF	cerebraler Blutfluss
CBFV	cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
COx	*cerebral oximetry index*, cerebraler Oxigenierungsindex
CPP	cerebraler Perfusionsdruck
CGRP	*Calcitonin gene-related peptide*
CVR	cerebrovaskulärer Widerstand
DPF	*differential pathlength factor*, differentieller Weglängenfaktor
ICA	Arteria carotis interna
ICB	intracerebrale Blutung
IQR	Interquartilsabstand
LLA	*lower limit of autoregulation*, unterer Grenzwert der Autoregulation
ISUP	*International Society of Urological Pathology*
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
MMSE	Mini-Mental State Examination
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
RRP	Radikale retropubische Prostatektomie
rSO_2	regionale Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung

Tab.	Tabelle
TCD	transkranielle Dopplersonographie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
ULA	*upper limit of autoregulation*, oberer Grenzwert der Autoregulation
VA	Arteria vertebralis

Arbeitshypothese und Fragestellung

Die cerebrale Hämodynamik unterliegt zahlreichen Mechanismen metabolischer, myogener, neurogener und endothelialer Natur, welche im komplexen Zusammenspiel eine ausreichende und kontinuierliche Durchblutung des Gehirns unabhängig von systemischen Blutdruckschwankungen sicherstellen (Payne, 2016). Die wesentlichen Komponenten dieses Systems werden in ihrer Gesamtheit als c*erebrale Autoregulation* (CA) bezeichnet (ebd.). Durch Veränderungen des cerebrovaskulären Widerstandes (CVR) mittels Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion der zuführenden Gefäße kann so ein konstanter cerebraler Blutfluss (CBF) und damit eine suffiziente Oxygenierung des Gewebes gewährleistet werden (Lassen, 1959 ; Aaslid et al., 1989).

Bei vielen akuten und chronischen Erkrankungen kommt es jedoch zu Störungen dieser empfindlichen Mechanismen mit teils erheblichen neurologischen Komplikationen. So kann es im Rahmen einer gestörten Autoregulation bei Abfall des cerebralen Perfusionsdrucks (CPP) unter kritische Werte zu einer globalen Minderperfusion oder Ischämie von Gehirnarealen kommen (Xiong, 2017). Andererseits stellt ein nur unzureichend kompensierter erhöhter CPP einen wichtigen Risikofaktor für eine cerebrale Hyperämie oder ein Hirnödem dar (ebd.). Im schlimmsten Fall kann dies zu einer intracerebralen Blutung (ICB) führen (Cipolla, 2009).

Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einer gestörten CA und dem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen nach operativen Eingriffen, wie z.B. dem postoperativen Delir oder der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD), vermutet und kontrovers diskutiert (Ogoh, 2017 ; Ogoh und Tarumi, 2019). Obwohl vermutet wird, dass die meisten dieser kognitiven Störungen in der Regel reversibel sind, werden sie häufig mit einem allgemein schlechteren Outcome, höheren Komplikationsraten und daraus resultierender längerer Krankenhausverweildauer assoziiert (Inouye, 2006 ; Fong et al., 2009 ; Hu et al., 2010 ; Hori et al., 2014 ; Inouye et al., 2014).

Die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) gehört seit einigen Jahren zum festen Inventar der modernen minimal-invasiven Therapie des Prostatakarzinoms (Mottet et al., 2017). Eine anästhesiologische Besonderheit dieses Verfahrens ergibt sich aus der hierfür notwendigen intraoperativen Kopftieflagerung (Trendelenburg-Lage) und dem Kapnoperitoneum durch CO_2-Insufflation (Arvizo et al., 2018). Dies stellt hohe Anforderungen an das anästhesiologische Management hinsichtlich Hämodynamik und Beatmung des Patienten während des Eingriffs (Gainsburg, 2012). In einer früheren Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2014 wurde zudem eine Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulation durch dieses Operationsverfahren beobachtet (Schramm et al., 2014).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun daher, diese Störungen der cerebralen Autoregulation im Rahmen der Prostatektomie näher zu beleuchten. Hierzu führten wir in einer groß angelegten, prospektiven Studie Untersuchungen zu Veränderungen der dynamischen CA während des gesamten perioperativen Zeitraums durch und verglichen dabei das Roboter-assistierte Verfahren in extremer Kopftieflage mit Kapnoperitoneum mit der konventionellen, offen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) in Rückenlage.

Die Quantifizierung der CA erfolgte in dieser Studie mit Hilfe des cerebralen Oxygenierungsindex COx, welcher sich aus nahinfrarotspektroskopisch gemessenen Oxygenierungswerten des frontalen Cortex und dem kontinuierlichen arteriellen Blutdruck berechnet. Dabei kam eine eigens hierfür konzipierte Software zum Einsatz (ICM+® Software, University of Cambridge Enterprise, Cambridge, UK). Diese kalkuliert wiederholt Pearson-Korrelationskoeffizienten in überlappenden Zeitintervallen über die gesamte perioperative Phase, sodass zu jedem Zeitpunkt eine Aussage bezüglich der gegenwärtigen Autoregulationskapazität getroffen werden kann.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde demnach eine gestörte cerebrale Autoregulation in der perioperativen Phase anhand eines pathologischen COx-Wertes von > 0,3 definiert.
Hierzu wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Perioperative Beeinträchtigungen der cerebralen Autoregulation treten bei Patienten, die Roboter-assistiert in Kopftieflage und mit Kapnoperitoneum operiert werden, signifikant häufiger auf als bei Patienten, die konventionell offen retropubisch operiert werden.

2. Perioperative Beeinträchtigungen der cerebralen Autoregulation treten bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren häufiger auf als bei Patienten ohne entsprechendes Risikoprofil.

In Anbetracht des demographischen Wandels der westlichen Gesellschaften mit der zunehmenden Lebenserwartung und der gleichzeitig steigenden Prävalenz cerebrovaskulärer Erkrankungen erscheint ein besseres Verständnis der cerebralen Autoregulationsmechanismen und ihrer Pathophysiologie für ein optimales perioperatives Management geboten.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der cerebralen Hämodynamik

Unter Autoregulation versteht man die Fähigkeit eines Organs, seine eigene Blutzufuhr unabhängig von Schwankungen des systemischen Blutdrucks konstant zu halten (Tzeng und Ainslie, 2014). Insbesondere das Gehirn ist für die Aufrechterhaltung seiner komplexen und vielfältigen Funktionen auf eine intakte cerebrale Autoregulation angewiesen (ebd.). Aber auch andere Organsysteme, wie die Niere, die Koronargefäße, die Retina oder die Skelettmuskulatur, unterliegen einem mehr oder weniger ausgeprägten Autoregulationsmechanismus (Payne, 2016). Bezeichnenderweise spielen dabei sowohl das Gehirn als auch die Nieren ihrerseits wiederum eine bedeutende Rolle in der Regulation des systemischen Blutdrucks (ebd.).

Das menschliche Gehirn weist gegenüber anderen Organen einige anatomische und physiologische Besonderheiten auf. Zum einen zeichnet es sich durch einen hohen Grad an Kollateralisation der arteriellen Blutgefäße im Bereich der Schädelbasis aus, wodurch der äußerst geringen Ischämietoleranz Rechnung getragen wird (Cipolla, 2009). Zum anderen ist das Gehirn aufgrund seines hohen Energieverbrauchs von einer kontinuierlichen Glukosezufuhr abhängig, da es kaum über eigene Kohlenhydratreserven verfügt und Ketonkörper nur bei hohen Konzentrationen im Blutplasma, etwa während einer längeren Fastenperiode, verwerten kann (ebd.). Weitere Eigenarten ergeben sich ferner aus dem Vorhandensein einer effektiven, selektiv arbeitenden Blut-Hirn-Schranke und dem komplexen Netzwerk von Makro- und Mikroglia, deren Rolle bei der Regulierung der Hirndurchblutung bislang nur unzureichend verstanden ist (Zlokovic, 2008 ; Cipolla, 2009).

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Dimensionen der cerebrovaskulären Blutflussregulation (Spronck et al., 2012 ; Rosengarten et al., 2001): Zum einen die cerebrale Autoregulation im engeren Sinne, die auf globaler Ebene einen konstanten CBF unabhängig vom systemischen Blutdruck innerhalb eines bestimmten Autoregulationsbereichs aufrechterhält. Zum anderen die sogenannte *neurovaskuläre Kopplung*, die für regionale Unterschiede des CBF abhängig von der neuronalen Aktivität verantwortlich ist und somit auf lokaler Ebene den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf innerhalb des Gehirns reguliert. Beide Mechanismen stehen in steter Interaktion und gewährleisten unter physiologischen Umständen eine adäquate Versorgung des Gehirns (ebd.).

Für ein umfassendes Verständnis dieser differenzierten Vorgänge ist es unumgänglich, sich zunächst mit den anatomischen und physiologischen Grundlagen des zentralen Nervensystems vertraut zu machen. Daher soll im Folgenden ein kurzer Überblick über die Anatomie und Physiologie der cerebralen Blutzirkulation gegeben werden. Sodann wird im nächsten Kapitel näher auf die Funktionsweise, die Effektoren und die Pathophysiologie der cerebrovaskulären Regulationsmechanismen eingegangen. Dabei soll der Fokus jedoch in erster

Linie auf die cerebrale Autoregulation im engeren Sinne gelegt werden. Eine eingehendere Betrachtung der neurovaskulären Kopplung ist hingegen nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.1.1 Anatomie der cerebralen Blutversorgung

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns erfolgt nach Schünke et al. durch zwei paarig angelegte extrakranielle Gefäße, nämlich durch die Arteria carotis interna (ICA) sowie die Arteria vertebralis (VA) (vgl. hierzu und im Folgenden Schünke et al., 2009). Die ICA steigt nach ihrer Aufzweigung aus der gemeinsamen Halsschlagader nach kranial auf und tritt durch den Karotiskanal der Felsenbeinpyramide in die Schädelbasis ein. Dort teilt sie sich schließlich in ihre beiden Endäste Arteria cerebri media (MCA) und Arteria cerebri anterior (ACA) auf. Diese bilden das vordere Stromgebiet des sogenannten *Circulus arteriosus Willisii*. Die VA dagegen entspringt aus der Arteria subclavia und verläuft geschützt innerhalb der Foramina transversaria der Halswirbelkörper nach kopfwärts. Durch das große Hinterhauptsloch gelangt sie in die Schädelhöhle und vereinigt sich mit der VA der Gegenseite zur Arteria basilaris. Diese zweigt sich am oberen Rand der Pons in die beiden Arteriae cerebri posteriores (PCA) auf. Das vertebrobasiläre Gefäßsystem bildet auf diese Weise das hintere Stromgebiet. Über kommunizierende Gefäße stehen die zuführenden Arterien an der Hirnbasis in Form eines geschlossenen Kollateralkreislaufs in Verbindung (ebd.).
Abb. 1 zeigt die Blutversorgung des Gehirns mit dem Circulus arteriosus Willisii.

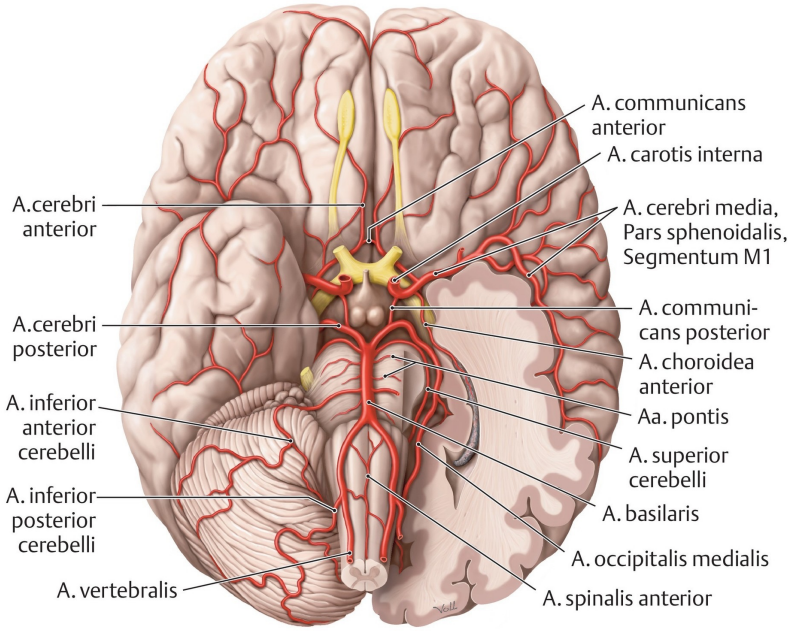


Abb. 1: Die Blutversorgung des Gehirns mit dem Circulus arteriosus Willisii (modifiziert nach Schünke et al., 2009).

Entsprechend ihres topographischen Verlaufs lassen sich den drei großen Hirnarterien nach Kahle und Frotscher auch klinisch relevante Versorgungsgebiete zuordnen (vgl. hierzu und im Folgenden Kahle und Frotscher, 2005): Die ACA zieht nach Abgabe der Arteria communicans anterior an der Innenfläche der Hemisphäre nach frontal und versorgt mit kurzen kortikalen Ästen die Frontalhirnbasis, mediale Anteile des fronto-parietalen Cortex sowie das Corpus callosum bis zum Splenium. Über die sogenannte Heubner-Arterie (Arteria recurrens) versorgt sie außerdem mit Ästen der MCA auch wichtige subkortikale Strukturen wie das Putamen und das Caput nuclei caudati. Die kräftige MCA entspricht der cerebralen Fortsetzung der ICA und verläuft entlang der Fossa lateralis und der Inselrinde bis hin zur lateralen Oberfläche der Hemisphäre. Dabei versorgt sie in mehreren Abschnitten große Teile der Basalganglien und der Großhirnrinde. Die meisten ischämischen Schlaganfälle ereignen sich in diesem Gefäßterritorium. Obwohl entwicklungsgeschichtlich ein Ast der ICA zählt man die PCA aufgrund der adulten Perfusionsverhältnisse zum vertebrobasilären Stromgebiet. Sie versorgt vor allem den Okzipitallappen sowie den basalen Anteil des Temporallappens (ebd.).

Grundlage der nervalen Innervation der Hirngefäße ist die sogenannte *neurovaskuläre Einheit* (Iadecola, 2017). Darunter versteht man das perivaskuläre Nervengeflecht, das sympathische, parasympathische und sensorische Fasern enthält und an der Regulation des Gefäßwiderstands und damit auch des CBF beteiligt ist. Gemeinsam mit der umgebenden Neuroglia bildet es eine funktionelle Einheit (ebd.).

Die pialen Arterien und Arteriolen auf der Hirnoberfläche werden in ihrem Verlauf innerhalb des Subarachnoidalraums mit Fasern aus dem peripheren Nervensystem versorgt (Hamel, 2006). Man spricht daher auch von extrinsischer Innervation (ebd.). Der Ursprung dieser Fasern liegt in den Ganglien cervicale superius bzw. stellatum (sympathisch), sphenopalatinum bzw. oticum (parasympathisch) und trigeminale (sensorisch). Aus ihren axonalen Varikositäten können sie vasoaktive Substanzen, wie z.B. Noradrenalin, Neuropeptid Y, Acetylcholin oder Stickstoffmonoxid (NO), freisetzen und somit den Gefäßtonus modulieren (Hilz et al., 2000 ; Hamel, 2006).

Die intrinsische Innervation hingegen bezeichnet die direkte Verbindung zwischen den intracerebral verlaufenden parenchymatösen Arteriolen und bestimmten Neuronengruppen des zentralen Nervensystems (Hamel, 2006). In diesem Gefäßabschnitt spielt die Neuroglia mit den Fortsätzen der Astrozyten eine entscheidende Rolle. Sie umhüllen das Endothel der Kapillaren und bilden gemeinsam mit den Perizyten die Blut-Hirn-Schranke (Zlokovic, 2008). Die Nervenfasern der intrinsischen Innervation entspringen sowohl aus subkortikal gelegenen Neuronen des Locus coeruleus, den Raphe-Kernen und dem basalen Vorderhirn als auch aus kortikalen Interneuronen (Hamel, 2006 ; Cipolla, 2009).

Die venöse Drainage des Blutes erfolgt im Gehirn über ein oberflächliches und ein tiefes Venensystem (vgl. hierzu und im Folgenden Kahle und Frotscher, 2005). Die Venae cerebri superficiales verlaufen entlang der Hirnkonvexität im Subarachnoidalraum und münden in die Sinus durae matris. Die tiefen Venen hingegen drainieren das Blut aus dem Marklager sowie

den tiefen Strukturen des Gehirns und entleeren sich in die Vena cerebri magna Galeni. Über den Sinus rectus findet diese schließlich auch Anschluss an das Sinussystem. Allen Hirnvenen ist gemein, dass sie besonders dünnwandig sind und keine Venenklappen besitzen. Aufgrund ihrer Compliance und ihres relativen Kapazitätsvermögens kommt ihnen vor allem bei der Regulierung des cerebralen Blutvolumens (CBV) eine große Bedeutung zu (Cipolla, 2009).

1.1.2 Physiologie und Gehirnstoffwechsel

Wie bereits eingangs erwähnt verfügt das Gehirn kaum über eigene Energiereserven und benötigt daher eine kontinuierliche Blutzufuhr, um den vergleichsweise hohen Glukose- und Sauerstoffbedarf zu decken (Cipolla, 2009). Obwohl es lediglich 2% des Körpergewichts ausmacht, beansprucht es im Ruhezustand ca. 15% des Herzzeitvolumens (750 ml/min.) und verbraucht dabei im Durchschnitt 70 mg Glukose pro Minute (Cipolla, 2009 ; Payne, 2016). Für die Energiegewinnung nutzt das Gehirn fast ausschließlich die oxidative Metabolisierung mittels aerober Glykolyse (ebd.). Hierfür benötigt es eine Sauerstoffmenge, die ungefähr einem Fünftel des gesamten Sauerstoffbedarfs des Organismus entspricht (ebd.). Nur bei sehr hohen Plasmakonzentrationen und in begrenztem Ausmaß können auch Ketonkörper im Rahmen einer katabolen Stoffwechselsituation verwertet werden (ebd). Der größte Teil des so erzeugten Adenosintriphosphats wird für die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Membranpotentials der Nervenzellen benötigt. Alle anderen zellulären Prozesse, die nicht unmittelbar an der Signalgewinnung-, verarbeitung und - weiterleitung beteiligt sind, haben einen wesentlich geringeren Energieverbrauch (Kety, 1957 ; Attwell und Laughlin, 2001 ; Attwell et al., 2010).
Unter physiologischen Bedingungen beträgt der CBF ungefähr 50-55 ml pro 100 g Hirngewebe pro Minute (Lassen, 1959). Hierbei gibt es jedoch deutliche regionale Unterschiede (ebd.). So findet sich in der grauen Substanz (Cortex) ein wesentlich höherer Blutfluss als in anderen Hirnarealen. Weiterhin ist die cerebrale Durchblutung eng an die lokale neuronale Aktivität gekoppelt (Cipolla, 2009). So steigt bei erhöhter Frequenz der Aktionspotentiale auch der Glukosebedarf der beteiligten Nerven- und Gliazellen. Ähnliches gilt auch für den Sauerstoffbedarf. Das Gehirn reagiert darauf, indem es den Blutfluss in diesen Regionen selektiv erhöht. Dies geschieht durch Vasodilatation der entsprechenden Arteriolen und Kapillargefäße. Das bedeutet also, dass eine enge Verbindung zwischen zellulärem Metabolismus, O_2 - und Glukoseangebot und neuronaler bzw. elektrischer Aktivität besteht. Man spricht hier von neurometabolischer oder neurovaskulärer Kopplung (Lindauer et al., 2010). Die durch den erhöhten Stoffumsatz anfallenden Metabolite, wie Kalium ($K^{+)}$, Protonen (H^+), Kohlenstoffdioxid (CO_2) oder Adenosin, wurden als hierfür entscheidende Effektoren identifiziert (ebd.). Inzwischen weiß man, dass auch andere Mechanismen, wie der basale NO / cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) - Spiegel und die periodisch oszillierende Va-

somotion der Hirngefäße, eine wichtige modulierende Rolle spielen, wenngleich auch noch nicht alle Einflussfaktoren im Detail bekannt sind (Kety und Schmidt, 1945 ; Lou et al., 1987 ; Lindauer et al., 2010 ; Di Marco et al., 2015).
Fällt die cerebrale Durchblutung unter kritische Werte, kommt es bereits innerhalb kürzester Zeit zu erheblichen Funktionsstörungen und irreversiblen Schäden (Xiong, 2017). Zwar besteht bis zu einem gewissen Grad die Möglichkeit der Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus Willisii, jedoch ist dieser Kompensationsmechanismus nur bei einer langsam fortschreitenden Minderperfusion, z. B. durch Stenosierung, wirksam (Cipolla, 2009). Eine abrupte Unterbrechung der Blutzufuhr führt dagegen immer zu neurologischen Ausfallserscheinungen. Umgekehrt kann es bei einer unkontrollierten Blutdrucksteigerung zum Hirnödem und sogar zu intracerebralen Hirnblutungen kommen (ebd.). Aus diesem Grund ist eine effektive cerebrale Autoregulation für das Gehirn unentbehrlich.

1.2 Cerebrale Autoregulation und cerebrovaskuläre Reaktivität

1.2.1 Theoretischer Hintergrund

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts machten die britischen Mediziner Charles S. Roy und Charles S. Sherrington die wegweisende Beobachtung, dass Veränderungen der neuronalen Aktivität auch mit Veränderungen der Hirndurchblutung in gleicher Weise einhergehen (Roy und Sherrington, 1890). Diesen Effekt bezeichnet man heute als neurovaskuläre Kopplung. Die moderne funktionelle Bildgebung des Gehirns, wie z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), basiert auf diesem Prinzip. Obwohl Roy und Sherrington in ihrer Arbeit weiterhin die zwar unzutreffende, aber zu jener Zeit vorherrschende Meinung vertraten, der cerebrale Blutfluss folge passiv dem systemischen Blutdruck, ist ihre Publikation eine der meistzitierten aus dem Fachbereich und ein Meilenstein in der neurowissenschaftlichen Forschung (Friedland und Iadecola, 1991). Einige Jahre zuvor hatte schon der italienische Physiologe Angelo Mosso (1846 - 1910) Untersuchungen zur Pulsation des Hirngewebes an Patienten mit Schädeldefekten durchgeführt und sogar eine rudimentäre Apparatur zur Quantifizierung der cerebralen Durchblutung bei geistiger Aktivität konstruiert (Sandrone et al., 2014).
In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte schließlich in den 20er und 30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts der Nachweis erbracht werden, dass die pialen Gefäße des Gehirns aktiv auf Veränderungen des arteriellen Blutdrucks reagieren, und zwar dergestalt, dass auch bei Abfall des Perfusionsdrucks bis zu einem gewissen Grad eine suffiziente Durchblutung sichergestellt ist (Forbes, 1928 ; Fog, 1937 ; Fog, 1938). Die Messung des CBF erfolgte damals invasiv mit Hilfe eines durch Trepanation implantierten Schädelfensters.

Nach Ende des Zweiten Weltkriegs übertrugen Seymour Kety und Carl Frederic Schmidt das Fick'sche Prinzip auf Untersuchungen des cerebralen Metabolismus und berechneten so experimentelle Werte für den globalen CBF und Sauerstoffverbrauch bei gesunden Probanden (Kety und Schmidt, 1945 ; Kety und Schmidt, 1948). Dabei nutzten sie die sogenannte *Inertgas-Methode* mit Lachgas (N_2O). Nach Inhalation des Gases stellt sich ein chemisches Gleichgewicht zwischen arterieller, hirnvenöser und eingeatmeter Konzentration ein. Das CBF ergibt sich schließlich rechnerisch aus der aufgenommenen Menge des Gases und der Konzentrationsdifferenz zwischen arterieller und venöser Sättigung.
Aufbauend auf diesen Arbeiten führte der dänische Neurologe Niels A. Lassen 1959 den Begriff der cerebralen Autoregulation ein und beschrieb die nach ihm benannte Autoregulationskurve. Hierfür trug er Daten aus elf verschiedenen Studienpopulationen gegeneinander auf und stellte sie graphisch dar. Interessanterweise identifizierte er in seiner ursprünglichen Publikation keinen oberen Grenzwert für die Autoregulation (Lassen, 1959).
Die cerebrale Autoregulation ist ein protektiver Mechanismus, der die cerebrale Durchblutung bei Schwankungen des systemischen Blutdrucks in einem Bereich von ca. 50 - 150 mmHg konstant hält (Aaslid et al., 1989). So führt ein Abfall des ABP zur Vasodilatation der Widerstandsgefäße, wodurch der cerebrale Blutfluss im Rahmen einer biphasischen Antwort reaktiv gesteigert wird. Hingegen bewirkt ein Anstieg des ABP eine Vasokonstriktion mit konsekutiver Verminderung der Durchblutung. Dadurch ergeben sich auch die natürlichen Grenzen der cerebrovaskulären Autoregulationskapazität: Die maximale Vasodilatation markiert die untere Grenze, die maximale Vasokonstriktion den oberen Wert. Jenseits dieses autoregulatorischen Bereichs gleicht sich der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) dem systemischen an. Man spricht dann von druckpassiver Perfusion. Natürlich sind diese Grenzen nicht fest, sondern unterliegen individuellen Abweichungen und können durch zahlreiche Faktoren verschoben sein (Drummond, 1997). Abbildung 2 zeigt den schematischen Verlauf einer solchen Autoregulationskurve.

Physikalisch lässt sich die cerebrale Hämodynamik annäherungsweise mit Hilfe des Ohm'schen Gesetzes beschreiben (Payne, 2016). Dabei gilt

$$CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

wobei CVR den cerebrovaskulären Widerstand bezeichnet, der in erster Linie durch die Widerstandsgefäße, d.h. die kleinen Arterien und Arteriolen, aufgebaut werden kann. Dieser wiederum ist indirekt proportional zum Radius der Gefäße.

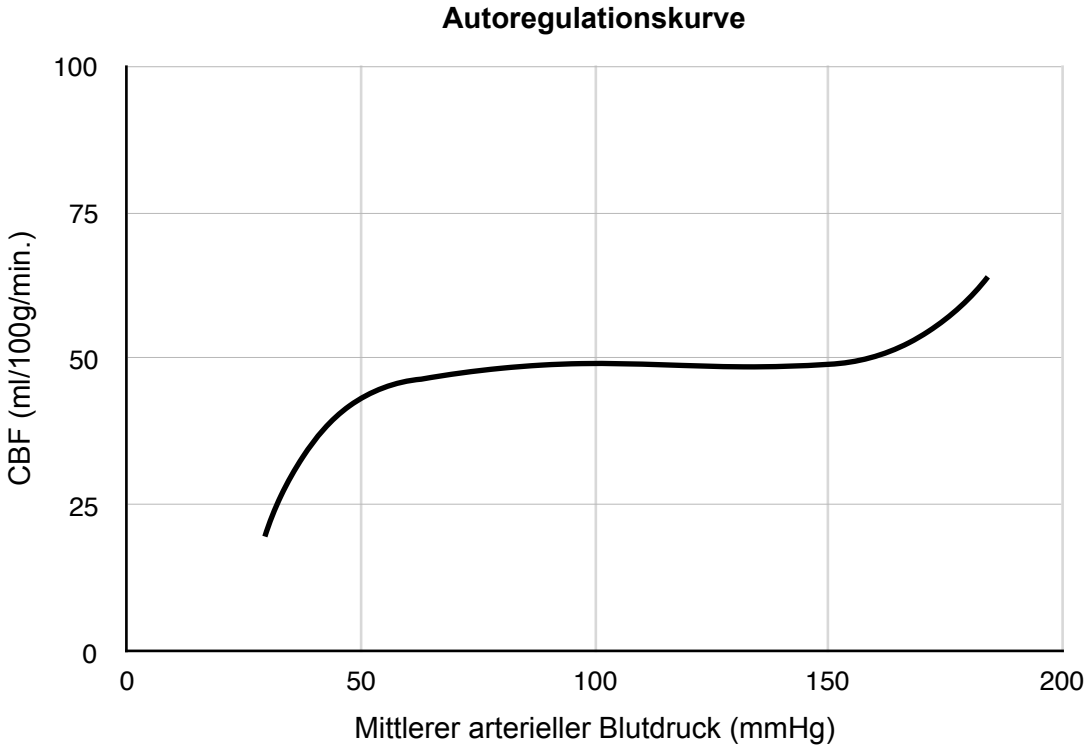


Abb. 2: Darstellung des schematischen Verlaufs der Autoregulation (eigene Abbildung nach Aaslid et al., 1989 und Lassen, 1959).

Gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille lässt sich der Widerstand R beschreiben als

$$R = \frac{8\ \eta\ l}{r^4\ \pi}$$

Vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies: $R \sim 1/r^4$.

Den stärksten Einfluss auf den Strömungswiderstand hat also der Radius r, der in der vierten Potenz in die Gleichung eingeht. Die direkte Proportionalität des Widerstands zur dynamischen Viskosität η des Blutes und der Länge *l* des entsprechenden Gefäßabschnitts ist in diesem Fall vernachlässigbar klein. Ohnehin gilt dieser physikalische Zusammenhang streng genommen nur für Newton'sche Flüssigkeiten in starren Röhren mit einer kontinuierlichen und laminaren Strömung. Die Anwendung auf biologische Systeme kann daher nur eine Annäherung sein (Cipolla, 2009 ; Payne, 2016).

Der CPP berechnet sich aus der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP). Dieser ergibt sich aus der Konstanz der drei Kompartimente Hirngewebe, cerebrales Blutvolumen und Liquor cerebrospinalis (Monro-Kellie-Doktrin) (Payne, 2016). Da der ICP physiologischerweise unter 10 mmHg liegt, hängt der CPP maßgeblich vom MAP ab (ebd.). Bei erhaltener Autoregulation führt ein Abfall des CPP

zu einer Radiuserhöhung der zuführenden Gefäße, wodurch der Strömungswiderstand abnimmt und der CBF konstant bleibt (ebd.). In der Regel kommt dieser aktive Mechanismus innerhalb weniger Sekunden zum Tragen (Hilz et al., 2000). Die schnelle, dynamische Komponente dämpft dabei insbesondere kurzfristig auftretenden und kleinamplitudigen Blutdruckschwankungen. Daneben gibt es aber auch eine langsamere, statische Antwort, die mit komplexen Anpassungsvorgängen einhergeht (Aaslid et al., 1989 ; Hilz et al., 2000).
Die exakten Autoregulationsmechanismen sind im Detail noch nicht hinreichend aufgeklärt. Zudem reagiert die cerebrale Autoregulation nicht nur auf Veränderungen des Blutdrucks, sondern variiert auch in Abhängigkeit vom O_2 - und CO_2 - Partialdruck im Blut. Dies bezeichnet man als O_2 - bzw. CO_2 - Reaktivität (Cipolla, 2009). Man muss daher davon ausgehen, dass es eine ganze Reihe von Effektoren und Einflussfaktoren gibt, die im fein abgestimmten Zusammenspiel für eine präzise und wirksame Autoregulation verantwortlich sind.

1.2.2 Mechanismen und Einflussfaktoren

Myogener Mechanismus
Der wahrscheinlich wichtigste Faktor für die cerebrale Autoregulation ist die auf den *Bayliss-Effekt* zurückgehende myogene Antwort (vgl. hierzu und im Folgenden Bayliss, 1902). Darunter versteht man die aktive Reaktion der Gefäßmuskelzellen auf Änderungen der Druckverhältnisse im Gefäßbett. Dies spielt sich vor allem auf Ebene der kleinen Arterien und Arteriolen ab. Dabei kommt es bei einer Erhöhung des transmuralen oder intravaskulären Drucks zu einer reaktiven Konstriktion des entsprechenden Gefäßabschnitts. Umgekehrt führt ein Nachlassen der Wandspannung bei Blutdruckabfall zu einer Vasodilatation. Das physiologische Ziel dieser druckabhängigen Durchmesserregulation ist eine konstante und suffiziente Perfusion des jeweiligen Organgebietes. William Bayliss beschrieb 1902 erstmals dieses Phänomen und postulierte, dass es sich hierbei um eine intrinsische Eigenschaft des Gefäßes handeln muss, welche unabhängig von nervalen Einflüssen operiert (ebd.).
Gefäßmuskelzellen sind glatte, fusiforme Zellen mit einer Länge zwischen 5 und 50 µm (vgl. hierzu und im Folgenden Cipolla, 2009). Der molekulare Mechanismus ihrer Kontraktilität liegt in der speziellen Anordnung der Aktin- und Myosinfilamente. Erhöht sich die Wandspannung des Gefäßes durch einen Blutdruckanstieg, kommt es zu einer schnellen Membrandepolarisation der glatten Muskelzelle. Dies wird unter anderem durch mechanosensitive Kationenkanäle vermittelt, die die Leitfähigkeit für bestimmte Ionen, allen voran für K^+ und Ca^{2+}, erhöhen und so das Membranpotential verändern. Durch diese Depolarisation öffnen sich nun spannungsabhängige Ca^{2+}- Kanäle, wodurch die intrazelluläre Ca^{2+}- Konzentration rasch ansteigt. Daneben besteht auch die Möglichkeit einer pharmakomechanischen Kopplung über membrangebundene Alpha1-Adrenorezeptoren, die bei Stimulation durch Noradrenalin den intrazellulären second messenger Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) aktivieren und hierüber gespeichertes Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freisetzen. Dies ist nur

einer von vielen anderen rezeptorgebundenen Signaltransduktionswegen. Sie alle führen letzten Endes dazu, dass das intrazelluläre Ca^{2+} mit dem Calcium-bindenden Protein Calmodulin einen Komplex bildet, der die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) aktiviert und durch Phosphorylierung die Querverbindung der Aktin- und Myosinfilamente ermöglicht. Dies führt schließlich zur Kontraktion der Muskelzelle (ebd.).

Die myogene Antwort ist ein universeller, endothelunabhängiger Mechanismus, der in mehr oder weniger starker Ausprägung in allen Gefäßen wirksam ist und die Durchblutung abhängig vom jeweiligen Gefäßabschnitt und seiner Lokalisation reguliert (Payne, 2016). Er scheint dabei insbesondere in cerebralen Gefäßen eine große Rolle zu spielen (ebd.). Daneben existieren natürlich auch andere Einflussfaktoren, die den basalen Ruhetonus der Gefäße unmittelbar und damit auch ihre myogene Reaktivität auf indirekte Weise verändern können (Cipolla, 2009). Weiterhin beobachtet man bei sehr hohen arteriellen Blutdrücken jenseits des autoregulatorischen Bereichs neben der druckpassiven Perfusion auch eine aktive Vasodilatation der Gefäße, ein Phänomen, das man als *forcierte Dilatation* bezeichnet und das vermutlich eine vasoprotektive Funktion wahrnimmt (Osol et al., 2002).

Endotheliale Mechanismen

Zwar zeigten experimentelle Studien, dass die myogene Antwort auch unabhängig vom Vorhandensein eines Endothels funktioniert, jedoch erweist sich dieses als unentbehrlich für eine optimale Regulation in vivo. So ist beispielsweise die vasodilatatorische Wirkung von Acetylcholin an Gefäßmuskelzellen auf ein intaktes Endothel angewiesen (Furchgott und Zawadzki, 1980). Störungen der endothelialen Integrität sind mit zahlreichen neurodegenerativen und vaskulären Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz oder Schlaganfällen, assoziiert (Zlokovic, 2008). Dies lenkt den Fokus bei der Frage nach den Autoregulationsmechanismen daher natürlich auch auf die Rolle des Endothels.

Das Endothel produziert zahlreiche vasoaktive Substanzen, die je nach Wirkung in *endothelium-derived relaxing factors* (EDRF) oder *endothelium-derived constricting factors* (EDCF) eingeteilt werden können (vgl. Tabelle 1). Als Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke reguliert das cerebrale Endothel zudem zahlreiche Prozesse zur Homöostase des neurovaskulären Milieus. Es ist in komplexe immunologische und inflammatorische Vorgänge involviert und kontrolliert die Permeabilität der dynamischen Barrieren des ZNS (Cipolla, 2009).

Einer der wichtigsten und zugleich am besten untersuchten endothelialen Faktoren ist das NO, das früher rein deskriptiv als EDRF bezeichnet wurde und heute noch gelegentlich mit diesem Begriff gleichgesetzt wird, obwohl es auch andere vasodilatatorisch wirksame Substanzen gibt (ebd). NO senkt, wie bereits beschrieben, die intrazelluläre Ca^{2+}- Konzentration in der Gefäßmuskelzelle und führt so zur Relaxation. Unter Ruhebedingungen überlagert es den basalen Gefäßtonus. Darüber hinaus wird es als Reaktion auf verschiedene Stimuli, die die endotheliale Ca^{2+}- Konzentration erhöhen, vermehrt gebildet. Dies kann sowohl durch physikalische Reize (z.B. laminare Wandschubspannung) als auch durch Neurotransmitter wie Acetylcholin getriggert werden (ebd.).

Tab. 1: Übersicht über ausgewählte vasoaktive Substanzen des Endothels und ihre Wirkung auf den Gefäßtonus (eigene Darstellung nach Hilz et al., 2000 und Thijssen et al., 2008).

Substanz	vasodilatatorisch	vasokonstriktiv
Angiotensin II	+ (rezeptorabhängig)	+ (rezeptorabhängig)
Bradykinin	+	
C-Typ natriuretisches Peptid (CNP)	+	
Endothelin-1	+ (rezeptorabhängig)	+ (rezeptorabhängig)
Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)	+	
Histamin	+	
NO	+	
Prostaglandin H_2 (PGH_2)		+
Prostacyclin (PGI_2)	+	
Thromboxan A_2 (TXA_2)		+

Eine pharmakologische Inhibition der kalziumabhängigen NO-Synthetase reduziert den cerebralen Blutfluss (Hilz et al., 2000). Neben der konstitutiv exprimierten Isoform existiert auch eine induzierbare NO-Synthetase in Neuronen, Endothel- und Gliazellen, die bei Entzündungsreaktionen verstärkt aktiv ist und für Störungen der cerebralen Autoregulation, beispielsweise im Rahmen einer schweren Meningitis, verantwortlich gemacht wird (ebd.). Auch andere Entzündungsmediatoren wie Histamin, Bradykinin oder Prostaglandine können über eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zum vasogenen Ödem führen und so die autoregulatorische Kapazität kompromittieren (ebd.).
Neben NO gibt es einen weiteren potenten Vasodilatator, der vermutlich über die Öffnung kalziumabhängiger Kaliumkanäle eine Hyperpolarisation der Endothelzelle vermittelt (Ozkor und Quyyumi, 2011). Diese Hyperpolarisation wird dann über sogenannte myoendotheliale Verbindungen auf die benachbarte Gefäßmuskelzelle übertragen und bewirkt dort eine Relaxation (ebd.). Die genaue chemische Identität dieses *Endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) ist noch nicht abschließend geklärt, allem Anschein nach variiert die Substanz je nach Spezies und Gefäßbett (ebd.). Entscheidend ist jedoch die Beobachtung, dass sie unabhängig von NO oder Prostaglandinen operiert, da sich der gefäßerweiternde Effekt auch bei deren Inhibierung nicht aufheben lässt (ebd.).
Im Gegensatz zu den Vasodilatatoren sind die konstringierenden Mediatoren des Endothels bislang nur wenig erforscht (Thijssen et al., 2008). Das Peptidhormon Endothelin-1 ist der

wirksamste Vertreter seiner Klasse und gehört zu den stärksten gefäßverengenden Substanzen überhaupt (ebd.). Es wird als Antwort auf diverse humorale und physikalische Reize freigesetzt und wirkt an ET_A-und ET_B-Rezeptoren in den Gefäßmuskelzellen, wo es eine Vasokonstriktion auslöst (ebd.). Daneben gibt es aber auch endotheliale ET_B-Rezeptoren, die eine NO-assoziierte Vasodilatation vermitteln (ebd.). Endothelin-1 spielt außerdem gemeinsam mit Angiotensin II eine wichtige Rolle bei der Proliferation und dem Wachstum von glatten Gefäßmuskelzellen (ebd.).

Neurogene Mechanismen

Die neurogene Modulation der cerebralen Blutflussregulierung scheint unter physiologischen Bedingungen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Ihre klinische Signifikanz jedenfalls ist noch unklar und wird kontrovers diskutiert (Ainslie und Brassard, 2014). Über das feine perivaskuläre Nervengeflecht kann das autonome Nervensystem Einfluss auf den Gefäßtonus ausüben. Dabei unterscheidet man, wie oben bereits erwähnt, zwischen einer intrinsischen und einer extrinsischen Innervation. Die Innervationsdichte ist hierbei jedoch regional sehr unterschiedlich. So findet sich im basalen Karotisgebiet eine wesentlich höhere Dichte an sympathischen Nervenfasern als im vertebrobasilären Bereich, was möglicherweise für die höhere Suszeptibilität posteriorer Areale verantwortlich ist und zur Entstehung des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms beiträgt (Fischer und Schmutzhard, 2017). Insgesamt scheint die neurogene Wirkung an der Hirnbasis stärker ausgeprägt zu sein als in den peripheren und intraparenchymalen Gefäßabschnitten (ebd.). Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zur Vasokonstriktion und reduziert so den CBF. Dies wird in erster Linie durch Noradrenalin und Neuropeptid Y aus den Varikositäten vermittelt. Während der Sympathikus damit also den autoregulatorischen Bereich nach rechts, d.h. den oberen Grenzwert hin zu höheren Werten verschiebt, lässt sich kein gegenteiliger Effekt für den Parasympathikus beobachten. Scheinbar kann der Organismus eine akute Hypertension besser kompensieren als einen schnellen Blutdruckabfall (Ainslie und Brassard, 2014.). Das parasympathische Nervensystem operiert mit den vasodilatatorisch wirksamen Neurotransmittern Acetylcholin und dem vasoaktiven intestinalen Peptid (Hamel, 2006). Neben direkten Einflüssen auf den Gefäßtonus wirkt die neurogene Kontrolle auch indirekt, indem sie z.B. die myogene Antwort oder die Reaktivität auf bestimmte Stimuli moduliert. Der Kopplungsmechanismus für die blutdruckabhängige Autoregulation erfolgt vermutlich mit Hilfe von mechanosensitiven Barorezeptoren (Hilz et al., 2000).

Neben der sympathischen und parasympathischen Modulation existiert auch eine sensible perivaskuläre Innervation aus dem Ganglion des Nervus trigeminus (ebd.). Aus dessen Nervenendigungen kann *Calcitonin gene related peptide* (CGRP), ein starker endothelunabhängiger Vasodilatator, freigesetzt werden (ebd.). Diese Substanz scheint eine Art Gegenspieler zur sympathisch-adrenergen Stimulation zu sein. Aufgrund seines wirkungsvollen gefäßerweiternden Effekts ist der natürliche Rezeptor des CGRP in den Fokus pharmakologischer Forschung gerückt: Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der als erster Ver-

treter dieser Wirkstoffklasse den CGRP-Rezeptor spezifisch blockiert und bei der Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne bei Erwachsenen erfolgsversprechende Ergebnisse zeigt (Hilz et al., 2000 ; Goadsby et al., 2017). Die Ergebnisse der aktuellen multizentrischen Phase-III-Studie zum oral applizierbaren Rimegepant belegen darüber hinaus eine dem Placebo überlegene Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten auch beim akuten Migräneanfall (Lipton et al., 2019).

CO_2 - Reaktivität

Die Hirngefäße reagieren äußerst sensibel auf Veränderungen des Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks ($PaCO_2$) im arteriellen Blut (Donnelly, 2016). Das Verhältnis zwischen dem cerebralen Blutfluss und dem $PaCO_2$, also die CO_2 - Reaktivität, lässt sich mathematisch vereinfacht beschreiben als

$$\frac{\Delta\, CBF\,(\%)}{\Delta\, PaCO2\,(mmHg)}$$

wobei sich unter physiologischen Umständen der CBF um 3-4 % pro mmHg $PaCO_2$ ändert (Dagal und Lam, 2009 ; Donnelly et al., 2016). Normalerweise liegt der arterielle Partialdruck für CO_2 zwischen 33 und 47 mmHg. Fällt dieser Wert ab, z.B. durch Hyperventilation, kommt es zu einer Vasokonstriktion mit konsekutiver Verminderung des cerebralen Blutflusses. Steigt er dagegen über den Ausgangswert, erweitern sich die zuführenden Gefäße und die Hirndurchblutung verbessert sich (Dagal und Lam, 2009). Die Regulation des Gefäßdurchmessers in Abhängigkeit vom CO_2 - Partialdruck wird vermutlich durch die sich ändernden Konzentrationen von extrazellulären H^+ - Ionen vermittelt (Donnelly et al., 2016). Hyperkapnie ist nicht nur der potenteste Atemantrieb des gesunden Menschen, es signalisiert dem Körper auch einen erhöhten metabolischen Umsatz und damit den Bedarf für vermehrte Durchblutung. In diesem Sinne kommt der Hyperkapnie-induzierten Vasodilatation eine protektive Funktion zu, um den gesteigerten Sauerstoff- und Nährstoffbedarf zu decken (ebd.). Veränderungen des arteriellen CO_2 - Gehalts können aber auch auf unmittelbare Weise sowohl den ABP als auch den ICP verändern. So kommt es bei einer Vasokonstriktion der Hirngefäße zu einem Abfall des intrakraniellen Drucks, wodurch der CPP wiederum ansteigen kann (CPP = ABP - ICP). Dies wird beispielsweise bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata und Hirndrucksymptomatik therapeutisch genutzt. Gleichzeitig erschweren jedoch diese wechselseitigen Beziehungen eine exakte Bestimmung des CBF im klinischen Alltag (ebd.).

Wenn man sich den typischen Verlauf der Autoregulationskurve vor Augen führt (vgl. Abb. 2), beobachtet man bei Hyperkapnie einen Anstieg des autoregulatorischen Plateaus durch den erhöhten CBF (vgl. hierzu und im Folgenden Meng und Gelb, 2015). Zugleich verschiebt sich der untere Grenzwert (lower limit of autoregulation, LLA) nach rechts, also hin zu höheren Werten, während sich die obere Autoregulationsgrenze (ULA) nach links verschiebt. Somit verschmälert sich der autoregulatorisch wirksame Bereich. Dies wird dadurch erklärt,

dass die maximale Vasodilatation bei Hyperkapnie-induzierter Vasodilatation bereits früher, d.h. noch bei höheren CPP-Werten erreicht wird, während bei steigenden Perfusionsdrücken die maximale Vasokonstriktion, die für einen konstanten CBF erforderlich wäre, durch die Hyperkapnie teilweise vermindert wird. Die Grenzwerte nähern sich also bei Hyperkapnie an (ebd.). Dies zeigt sich klinisch auch im Rahmen von Allgemeinanästhesien. Abhängig vom verwendeten Anästhetikum kann bereits eine milde Hyperkapnie im Bereich von 50 - 66 mmHg zu Störungen der cerebralen Autoregulation führen (McCulloch et al., 2000). Dabei zeigt Propofol gegenüber anderen Anästhetika, insbesondere volatilen, eher protektive Eigenschaften bei Hyperkapnie (ebd.).

Im umgekehrten Fall ist die Studienlage nicht ganz so eindeutig. Zwar senkt eine Hypokapnie das autoregulatorische Plateau durch Reduktion des CBF, das Verhalten der unteren und oberen Grenzwerte jedoch scheint noch unklar zu sein (Meng und Gelb, 2015). Theoretisch müsste sich die Autoregulationskapazität leicht verbessern, da die Hypokapnie-induzierte Vasokonstriktion bei einem hohen CPP synergistisch wirkt und den ULA nach rechts verschiebt (Dagal und Lam, 2009 ; Meng und Gelb, 2015). In den bisher publizierten Arbeiten spielte dieser Effekt aber anscheinend nur eine marginale Rolle. Außerdem müssen mögliche Störfaktoren, wie das oben beschriebene Verhältnis zwischen $PaCO_2$ und ABP bzw. ICP oder die Hyperkapnie- induzierte Sympathikusaktivität auf den Gefäßtonus, berücksichtigt werden. Allerdings zeigt sich die cerebrovaskuläre Reaktivität auf Hypokapnie bei abfallenden Perfusionsdrücken erwartungsgemäß vermindert (Meng und Gelb, 2015).

Weitere physiologische Einflussfaktoren

Neben der CO_2 - Reaktivität spielt auch der Sauerstoffpartialdruck im Blut (PaO_2) eine nicht unerhebliche Rolle bei der cerebralen Blutflussregulation, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß. So zeigen gesunde Probanden bereits bei einer peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2) von unter 90 % eine messbare Hypoxie-induzierte Vasodilatation (Gupta et al., 1997). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass bei Werten von unter 50 mmHg PaO_2 der Einfluss des Sauerstoffs bei der Autoregulation deutlich zunimmt und sich das CBF entsprechend verändert. Als zugrundeliegende Mechanismen werden das Zusammenspiel von Adenosin, NO, zyklischen Nukleotiden und ATP-abhängigen Ionenkanälen diskutiert (Cipolla, 2009). Eng damit verknüpft ist auch der pH-Wert im Blut und im Gewebe, derart, dass eine Azidose zur Vasodilatation und eine Alkalose zur Vasokonstriktion führt (ebd.). Weiterhin ist bekannt, dass eine akute Hypoxie die cerebrovaskuläre Reaktivität auf Hypokapnie vermindert, sodass der Sauerstoffgehalt im Blut nicht noch weiter abfällt (Ogoh et al., 2014). Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der PaO_2 den CBF über direkte und indirekte Wege modulieren kann, um eine stets ausreichende Versorgung des Gehirns sicherzustellen.

Vermutlich wirkt sich auch der Hämatokrit-Wert auf die cerebrale Durchblutung aus. Bei einer erniedrigten Viskosität, z.B. bei Hämodilution, reduziert sich der cerebrovaskuläre Widerstand, was den CBF steigen lässt. So führt denn auch eine hypervolämische Hämodilution zu Störungen der dynamischen Autoregulationseigenschaften (Ogawa et al., 2007).

Aber auch die Körperkerntemperatur scheint in einem geringeren Umfang Einfluss auf die cerebrale Vasoreagibilität zu haben. Doering et al. konnten zeigen, dass eine milde Hypothermie die dynamische Autoregulationskapazität reduziert, während eine Hyperthermie diese leicht verbessert (Doering et al., 1999).
Schließlich wird die cerebrale Durchblutung nicht zuletzt auch durch das Herzzeitvolumen determiniert, welches unabhängig vom systemischen Blutdruck auch einen unmittelbaren Einfluss auf den CBF auszuüben scheint. Hierfür werden je nach Chronizität des Störfaktors die schnelle sympathisch-adrenerge Reaktion der Hirngefäße und die mittel- bis längerfristige Regulierung über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) verantwortlich gemacht (Meng et al., 2015).

1.2.3 Cerebrale Autoregulation und Allgemeinanästhesie

Eine Narkose stellt eine besondere Situation für den menschlichen Körper dar. Dies betrifft auch die cerebrovaskuläre Regulation (Kampf et al., 2013). So kann es im Rahmen der Allgemeinanästhesie zu kognitiven Störungen wie dem postoperativen Delir und der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) kommen (Monk und Price, 2011). Bislang ist der Einfuss der perioperativen cerebralen Hämodynamik auf das neurokognitive Outcome nur unzureichend verstanden. Jedoch legen prospektive Studien an kardiochirurgischen Patienten die Vermutung nahe, dass perioperative Störungen der cerebralen Autoregulation mit dem Auftreten des postoperativen Delirs assoziiert sind (Hori et al., 2014 ; Chan und Aneman, 2019). Insbesondere ältere Patienten über 65 Jahren haben nach Operationen ein erhöhtes Risiko für vorübergehende oder bleibende kognitive Defizite (Monk und Price, 2011). Bereits 1955 wies Bedford auf die negativen Auswirkungen einer Narkose auf die kognitiven Leistungen älterer Patienten hin und beschrieb unter anderem die *cerebrale vaskuläre Insuffizienz* („*cerebral vascular insufficiency*“) als mögliche Ursache (Bedford, 1955). In einer aktuelleren prospektiven Studie mit 127 allgemeinchirurgischen Patienten verglichen Burkhart et al. die intraoperativen Autoregulations- und Oxygenierungswerte zwischen der Gruppe der 18- bis 40-Jährigen und der Gruppe der über 65-Jähren unter volatiler Narkose mit Sevofluran. Hierbei fanden sie zwar statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der cerebralen Autoregulation und Gewebeoxygenierung zuungunsten der älteren Patienten, jedoch schienen diese Unterschiede keine klinisch messbare Relevanz zu besitzen (Burkhart et al., 2011).
Führt man sich vor Augen, dass bereits heute der Anteil der älteren Bevölkerung an operativen Eingriffen bei 25 - 30 % liegt, so offenbart sich die sich verschärfende Problematik des gegenwärtigen demographischen Wandels im Gesundheitssystem (Monk und Price, 2011). Zudem ist davon auszugehen, dass dieser Anteil in Zukunft sogar noch steigen wird (ebd.). Daher gilt es, Narkosen noch sicherer zu machen und ihren Einfluss auf die cerebrale Hämodynamik und den Hirnstoffwechsel genauer zu untersuchen.

Eine Allgemeinanästhesie senkt die neuronale Aktivität, reduziert den Sauerstoffverbrauch der Nervenzellen und mindert den cerebralen Blutfluss (Grune und Klimek, 2017). Weiterhin kommt es häufig nach der Narkoseinleitung zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks, wodurch bei Risikopatienten die Gefahr der cerebralen Minderversorgung besteht (Südfeld et al., 2017). Dies rückt die Rolle der cerebrovaskulären Autoregulation und der CO_2 - Reaktivität in den Fokus. Im Allgemeinen zeigt sich, dass das intravenös applizierbare Propofol gegenüber den volatilen Anästhetika ein günstigeres Nebenwirkungsprofil in Hinblick auf die zerebrale Hämodynamik aufweist (Strebel et al., 1995). Dies wird mit der stark vasodilatatorischen Wirkung der Flurane erklärt (ebd.). Dabei nimmt Sevofluran insofern eine Sonderstellung ein, als es bei einer minimalen alveolären Konzentration von 1 keinen Einfluss auf die cerebrale Autoregulationskapazität zu haben scheint (Juhász et al., 2019). Selbst Diabetiker mit einem kompromittierten Baroreflex als Ausdruck der autonomen Neuropathie zeigten unter Narkose mit Sevofluran keine wesentliche Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulation (Sperna Weiland et al., 2018). In einem Kollektiv von 50 Patienten, die sich einer RARP unterzogen, beobachteten Doe et al. unter Sevofluran signifikant höhere zentralvenöse Oxygenierungswerte gegenüber der Narkose mit Propofol (Doe et al., 2016).
Neben direkten Effekten der Narkotika wird die cerebrale Durchblutung natürlich auch durch Veränderungen des $PaCO_2$ während des operativen Eingriffs beeinflusst (vgl. auch Kap. 1.2.2, CO_2 - Reaktivität). So steigert etwa die Hyperkapnie-induzierte Vasodilatation den CBF, während die dynamische Komponente der Autoregulationsreaktion unterdrückt wird (Dagal und Lam, 2009). Bereits eine milde Hyperkapnie kann die cerebrale Autoregulation während einer Operation stören. Dabei zeigt Propofol einen relativ breiten Toleranzbereich, während unter Sevofluran bereits wesentlich niedrigere $PaCO_2$ - Werte zu Komplikationen führen können (McCulloch et al., 2000).

1.3 Messung der cerebralen Autoregulation

Eine der größten Herausforderungen in der Messung der cerebralen Autoregulation liegt in der technischen Schwierigkeit, den CBF präzise und mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung zu bestimmen. Der Blutfluss innerhalb der rigiden Schädelhöhle ist der direkten Beobachtung nicht zugänglich. Außerdem werden für die klinische Anwendung vor allem nicht- oder minimalinvasive Verfahren gesucht. Die von Kety und Schmidt Mitte der 40er Jahre eingeführte Auswaschmethode mit Lachgas fand in der Anfangszeit der cerebrovaskulären Forschung weite Verbreitung. Später kamen auch andere Substanzen zum Einsatz. Das grundliegende Prinzip jedoch blieb das gleiche: Ein bestimmter Tracer (Indikator) wird meist intravenös oder inhalativ appliziert und die Verteilung in Blut und Gewebe untersucht. Mit Hilfe der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz lassen sich so relativ zuverlässige Werte für den globalen CBF ermitteln (Kety und Schmidt, 1948).
Mit dem kontinuierlichen Fortschritt und der Weiterentwicklung der modernen medizinischen Bildgebung eröffneten sich neue Möglichkeiten, die aufgrund ihrer hohen Ortsauflösung nun erstmals auch die regionale Durchblutung und den lokalen Stoffwechsel visualisierbar machten (Payne, 2016). So konnte man beispielsweise mit dem radioaktiven Isotop Xenon-133 und der Computertomographie (CT) dreidimensionale Datensätze akquirieren. Die weitere Entwicklung erlaubte den Einsatz nuklearmedizinischer Bildgebung mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
In Tabelle 2 sind einige dieser Verfahren exemplarisch zusammengefasst.

1.3.1 Statische und dynamische Autoregulation

Zunächst bestand die Untersuchung der cerebralen Autoregulation aus einer rein statischen Betrachtung des CBF unter verschiedenen Perfusionsdrücken. Durch pharmakologische Manipulation des CPP konnte so die untere und obere Grenze des autoregulatorischen Plateaus experimentell ermittelt werden (vgl. Lassen-Kurve). Tiecks et al. führten für die Interpretation dieser Untersuchungsmethode den statischen Autoregulationsindex (ARI) ein, der sich als prozentuale Veränderung des cerebrovaskulären Widerstands (CVR) in Relation zum arteriellen Blutdruck (APB) darstellen lässt (Tiecks et al., 1995):

$$ARI = \frac{\Delta\, CVR\,(\%)}{\Delta\, ABP\,(\%)} \cdot 100\ \%$$

In diesem Modell fungieren also der ABP als Input-Faktor und der CVR als Output-Faktor, wobei eine intakte Autoregulation theoretisch maximal den Wert 100 % erreichen kann, während eine vollständig aufgehobene Autoregulation 0 % entsprechen würde. Diese sogenannte statische Autoregulation erwies sich zwar als sehr robust und reproduzierbar, zeigte aber

Tab. 2: Ausgewählte bildgebende Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung des CBF (eigene Darstellung nach Donnelly et al., 2016 und Payne, 2016).

Verfahren	Technischer Hintergund	Vorteile	Nachteile
CT	Röntgenstrahlen, zeitabhängige Kontrastabschwächung	gut reproduzierbar, globale und regionale CBF-Messung	Strahlenexposition
MRT	Kernspinresonanz, perfusionsabhängiger Signalverlust (T2)	keine Strahlenbelastung, präzise	zeitaufwendig, Kontraindikation für nicht MRT-gängiges Fremdmaterial
PET	radioaktiv markierte Glukose (Positronenstrahler)	Darstellung des Hirnstoffwechsels	Strahlenexposition, kostenintensiv
TCD	Doppler-Effekt	hohe zeitliche Auflösung, kostengünstig	untersucherabhängig, anatomisch nicht immer zugänglich
NIRS	Absorption von oxy- und desoxygeniertem Blut	einfache Anwendung, kontinuierliches Monitoring	Signalkontamination

CT Computertomographie, *MRT* Magnetresonanztomographie, *PET* Positronen-Emissions-Tomographie, *TCD* Transkranielle Dopplersonographie, *NIRS* Nahinfrarotspektroskopie

im klinischen Alltag deutliche Limitationen. Zum einen war sie auf zeitaufwendige und invasive Verfahren zur Messung des CBF angewiesen. Zum anderen erforderte sie die iatrogene Manipulation des Blutdrucks, um eine entsprechende kompensatorische Antwort der Hirngefäße zu generieren. Für das Monitoring schwer kranker Patienten kam diese Methode daher nicht in Betracht. Außerdem ließen sich damit keine Aussagen zur Dynamik und zum zeitlichen Verlauf der Autoregulationsreaktion treffen. Dies änderte sich mit der Einführung der Transkraniellen Dopplersonographie (TCD) und ihrer Etablierung im klinischen Setting Ende der 80er Jahre (Aaslid et al., 1982 ; Aaslid et al., 1989). Mit Hilfe dieser Technik war es nun erstmals möglich, eine kontinuierliche und nicht-invasive Echtzeitmessung der cerebralen Blutflussveränderungen als Reaktion auf schnelle Blutdruckschwankungen durchzuführen. Die Arbeitsgruppe um Aaslid entwickelte hierfür die *Thigh-Cuff-Methode*, bei der für einige Minuten übersystolisch aufgepumpte Blutdruckmanschetten um die Oberschenkel abgelassen werden und so ein plötzlicher Abfall des ABP erzeugt wird. Diese dynamische Autoregu-

lationsmessung erlaubte nun eine genaue Analyse der zeitlichen Latenz in der cerebrovaskulären Antwort. Eine technische Besonderheit in der Untersuchung mittels TCD liegt jedoch darin, dass sie im Unterschied zu anderen Verfahren nicht den CBF direkt misst, sondern die Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) im insonierten Gefäß. Das bedeutet, dass der sich daraus ergebende Blutfluss entsprechend des Kontinuitätsgesetzes in einem großen Ausmaß vom Durchmesser des Gefäßes abhängt. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der Gefäßdiameter in den proximalen Abschnitten des Circulus Willisii relativ konstant bleibt, da sich die autoregulatorische Reaktion vornehmlich in den weiter distal liegenden Widerstandsgefäßen, also den Arteriolen, abspielt. Weiterhin konnte Tiecks in seiner vergleichenden Arbeit eine hohe Übereinstimmung zwischen Messungen der statischen und dynamischen Autoregulation nachweisen. Er postulierte auch, dass die dynamische Komponente (Latenz) bei Störungen der Autoregulation zuerst in Mitleidenschaft gezogen wird, während der statische Anteil (Effizienz) noch lange erhalten bleibt (Tiecks et al., 1995).
Eine weitere, wesentlich schonendere Untersuchungsmethode der dynamischen Autoregulation besteht in der Betrachtung der physiologisch auftretenden, spontanen oder atemduzierten Fluktuationen des ABP, welche in Hinblick auf ihre Korrelation mit Veränderungen des cerebralen Blutflusses analysiert werden können (Donnelly et al., 2016).

1.3.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD) ist ein kontinuierliches, nicht-invasives Untersuchungsverfahren, welches die großen basalen Hirngefäße mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung darstellen kann. Sie ist kostengünstig, mobil und prinzipiell überall verfügbar (Kampf et al., 2013). Zwar gilt der Einsatz des Ultraschalls in der Medizin als stark untersucherabhängig, jedoch zeigt die TCD-Messung der cerebralen Blutgefäße in verschiedenen klinischen Settings durchaus valide und reproduzierbare Ergebnisse (Zweifel et al., 2014 ; Donnelly et al., 2016 ; Payne, 2016).
Die TCD beruht auf dem physikalischen Prinzip des Doppler-Effekts. Dieser bezeichnet die Frequenzverschiebung (*Doppler-Shift*) zwischen emittierten und reflektierten Schallwellen, die auf bewegte Objekte treffen. Die Verschiebung verhält sich dabei proportional zur Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts. In Blutgefäßen sind dies die korpuskulären Bestandteile des Blutes, allen voran die Erythrozyten. Somit kann die Flussgeschwindigkeit im untersuchten Gefäßabschnitt berechnet werden (Hilz et al., 2000 ; Kampf et al., 2013). Dieser Wert kann dann, wie weiter oben dargelegt, als Surrogat für den CBF dienen. Hierbei ist ein möglichst konstanter spitzer Einschallwinkel erforderlich, um keine Messartefakte zu generieren (Aaslid et al., 1982 ; Hilz et al., 2000).
In den meisten Fällen erfolgt die Messung über das transtemporale Knochenfenster im Bereich der Schläfe über dem Jochbogen. Dies erlaubt einen guten Einblick in das vordere Stromgebiet mit der Arteria cerebri media (MCA) als führendes Gefäß. Für die Beurteilung

des vertebrobasilären Stromgebietes nutzt man den suboccipitalen, nuchalen Zugang. Ferner gibt es bei spezifischeren Fragestellungen die Möglichkeit, transorbital durch den Augenbulbus zu schallen (Hilz et al., 2000).
Durch Korrelation der dopplersonographisch gemessenen Werte für die CBFV und den systemischen Blutdruck kann schließlich eine Aussage zur Autoregulationskapazität getroffen werden (vgl. Kap. 1.3.4). Weiterhin lassen sich aus den einzelnen Werten auch quantitative Indices wie der Pulsatilitätsindex nach Gosling berechnen (Kampf et al., 2013). Dieser kann als Indikator für den cerebrovaskulären Widerstand und damit indirekt für die cerebrale Durchblutung genutzt werden (ebd.).
In der klinischen Praxis kommt die TCD für vielfältige Fragestellungen zum Einsatz. So hat sie auf neurologischen / neurochirurgischen Intensivstationen einen festen Stellenwert in der Früherkennung von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen (Kampf et al., 2013). Diese kündigen sich durch einen abrupten regionalen Anstieg der CBFV an. Auch für das erweitere Monitoring während kardiovaskulärer Eingriffe kann die TCD zur Detektion akuter Ischämien und Embolien beitragen (ebd.). Schließlich kommt sie unter anderem auch als apparative Zusatzdiagnostik bei der Feststellung des Hirntodes zum Einsatz (ebd.).
Auf der anderen Seite hat die TCD jedoch auch einige Einschränkungen. So findet sich in ca. 5 - 10 % der Patienten kein geeignetes transtemporales Schallfenster, sodass hier auf alternative Untersuchungsmethoden zurückgegriffen werden muss (Rivera-Lara et al., 2017). Zudem reagiert die TCD empfindlich auf Bewegungsartefakte und ist daher nicht für jeden Patienten geeignet. An den Untersucher stellt sie, wie oben erwähnt, gewisse technische Anforderungen. So muss das entsprechende Gefäß zunächst aufgesucht und identifiziert werden. Damit es während der Untersuchung nicht zu Messfehlern durch einen veränderten Einschallwinkel kommt, muss die Sonde aufwendig per Hand oder mittels Kopfgestell fixiert werden (ebd., Hilz et al., 2000).

1.3.3 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist ein optisches Messverfahren, das auf den unterschiedlichen Lichtabsorptionseigenschaften, genauer Absorptionsspektren (vgl. Abb. 3), von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (O_2Hb bzw. HHb) im nahinfraroten Wellenbereich beruht (Casati et al., 2006). Dabei macht man sich die relative Permeabilität von biologischem Gewebe für Licht in diesem Wellenbereich (ca. 700 - 1300 nm) zu Nutze, wodurch eine spektroskopische Differenzierung der Hämoglobin-Zustände möglich wird (ebd,). Mit Hilfe einer modifizierten Form des Lambert-Beer'schen Gesetzes können so unter Annahme einer konstanten Streuung im Gewebe Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Blut ermittelt und damit Rückschlüsse auf die regionale Sauerstoffsättigung des untersuchten Gewebes (rSO_2) gezogen werden (ebd.).

Die Anwendung von nahinfrarotem Licht zur Messung der Gewebeoxygenierung geht auf den Physiologen Frans F. Jöbsis zurück, der in einem In-vivo-Tiermodell erstmals spektroskopische Untersuchungen zur Bestimmung des Sauerstoffgehalts im Myokard und im Gehirn durchführte (Jobsis, 1977). Mitte der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts folgten dann die ersten erfolgsversprechenden Untersuchungen am Menschen (Ferrari et al., 1985). Seit der FDA-Zulassung 1993 hat sich die NIRS-Technologie rasant weiterentwickelt und findet heute in diversen klinischen Settings breite Anwendung (Murkin und Arango, 2009).
Die meisten modernen NIRS-Geräte arbeiten mit einer Laserdiode, die Licht im nahinfraroten Wellenbereich in das Gewebe emittiert, und einem Sensor aus einem oder mehreren Detektorelementen (ebd.). Diese sind in einem definierten Abstand zueinander innerhalb der

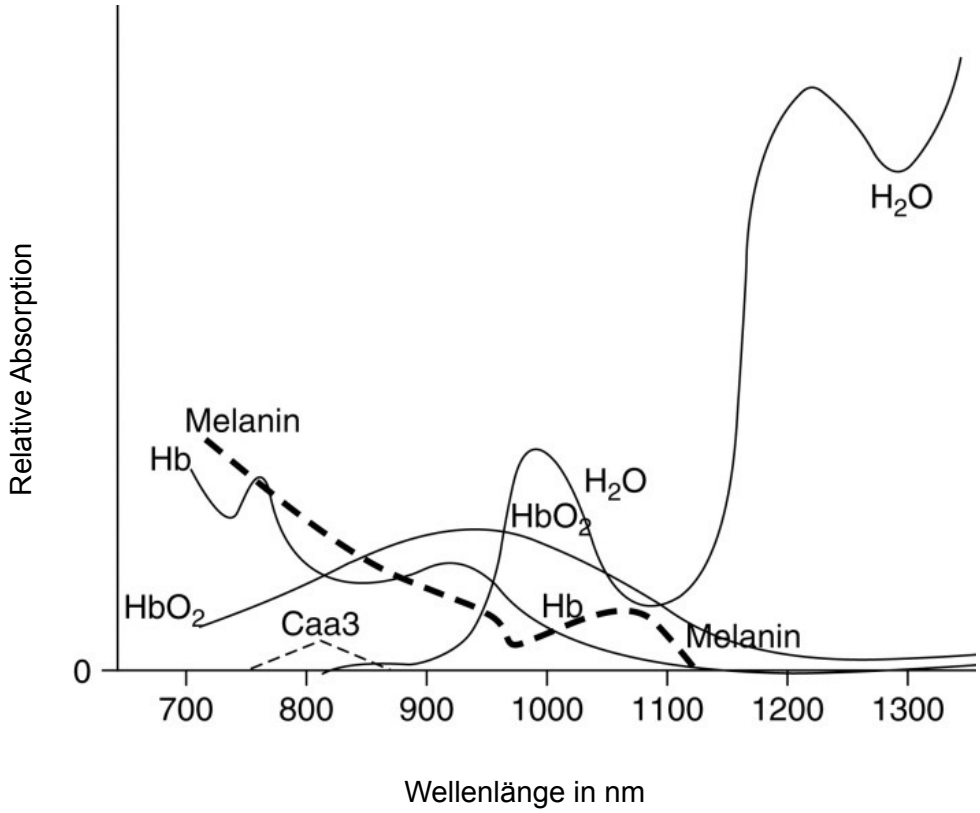


Abb. 3: Darstellung der Absorptionsspektren von oxygeniertem (HbO_2) und desoxygeniertem (Hb) Hämoglobin, Melanin, Cytochromoxidase aa3 (Caa3) und Wasser (H_2O) in Abhängigkeit von der Wellenlänge (modifiziert nach Murkin und Arango, 2009).

NIRS-Elektrode integriert. Das ausgesendete Lichtsignal beschreibt dabei aufgrund der Streueigenschaften des Gewebes einen bogenförmigen Verlauf, sodass der reelle optische Weg länger ist als der geometrische Detektor-Emitter-Abstand (Scholkmann und Wolf, 2013). Dies wird in der modifizierten Lambert-Beer-Gleichung mit Hilfe des differentiellen Weglängenfaktors DPF (*differential pathlength factor*) berücksichtigt (ebd.). Hierbei handelt es sich um einen dimensionslosen, gewebespezifischen Faktor, der unter anderem von der verwendeten Wellenlänge abhängig ist und experimentell ermittelt werden kann (ebd.). So-

mit ergibt sich in erster Näherung für die Intensität I(λ) des reflektierten Lichts in Abhängigkeit von der Wellenlänge λ folgender Zusammenhang:

$$I(\lambda) = I_0(\lambda)e^{-\mu_a(\lambda)\, d\, DPF(\lambda) + G(\lambda)}$$

Dabei entspricht I_0 der initialen Lichtintensität bei einer gegebenen Wellenlänge λ. μ_a ist der Absorptionskoeffizient der untersuchten Probe, d der Abstand zwischen Transmitter und Detektor, DPF der differentielle Weglängenfaktor und G eine weitere Konstante, die ebenfalls von der Wellenlänge λ sowie den geometrischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes abhängt (Delpy et al., 1988 ; Scholkmann und Wolf, 2013).

Physikalischer Hintergrund der NIRS-Messung ist die konzentrationsabhängige Intensitätsminderung des reflektierten Lichts. Diese Lichtabschwächung wird im biologischen Gewebe in erster Linie von den Phänomenen der Reflexion, Absorption und Streuung bestimmt (Denault et al., 2007). Die optische Beugung spielt hierbei eine eher untergeordnete Rolle (ebd.). Das Ausmaß der Reflexion hängt neben der Wellenlänge vor allem vom Einfallswinkel und der Beschaffenheit der Gewebeoberfläche ab. Auch die Streueigenschaften werden stark durch das transmittierte Medium bestimmt (ebd.).

Den größten Anteil an der Intensitätsminderung des ausgesendeten Lichts hat die Absorption durch spezifische Moleküle (*Chromophore*). Diese sind im nahinfraroten Spektrum eben das Hämoglobin in seinen unterschiedlichen Oxygenierungszuständen, das Melanin und die Cytochromoxidase aa3, einem Enzymkomplex der mitochondrialen Atmungskette (Denault et al., 2007 ; Murkin und Arango, 2009). Durch die technische Anordnung von zwei Detektorelementen können Signale aus den oberflächlichen und tieferen Schichten des Untersuchungsvolumens empfangen und voneinander subtrahiert werden. Dies soll Störsignale aus extracerebralem Gewebe reduzieren (Murkin und Arango, 2009).

Die NIRS-Elektroden werden seitensymmetrisch auf die Stirnregion über den Augenbrauen aufgeklebt, um Messsignale aus beiden Hemisphären zu generieren. Im Allgemeinen geht man davon aus, das ein Wert von unter 50 % bzw. eine Reduktion um mehr als 20 % vom Ausgangswert als kritisch zu werten ist (Denault et al., 2007 ; Kampf et al., 2013).

Die Haupteinsatzgebiete der NIRS sind derzeit die Neonatologie, die Herzchirurgie - insbesondere unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine - und die (neurologische) Intensivmedizin (Cardim und Griesdale, 2018). Ein spezifischer Vorteil der NIRS liegt darin, dass sie - anders als etwa die Pulsoxymetrie - nicht auf pulsatile Signale angewiesen ist, sondern beispielsweise auch unter Kardioplegie valide Oxygenierungswerte generieren kann (Denault et al., 2007). Diese Oxygenierungswerte können wertvolle Informationen für das Patientenmonitoring liefern. So konnte die Arbeitsgruppe um Casati zeigen, dass prolongierte Phasen der intraoperativen Desaturation im Rahmen von allgemeinchirurgischen Eingriffen bei älteren Patienten mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert sind und möglicher-

weise zu einem längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt führen. Das kontinuierliche Monitoring mittels NIRS kann solche kritischen Phasen erkennen und so das Risiko für eine cerebrale Minderversorgung verringern (Casati et al., 2005 ; Casati et al., 2007), obgleich die Studienlage zum gegenwärtigen Zeitpunkt laut eines kürzlich publizierten Cochrane Reviews keine allgemeine Empfehlung für den perioperativen Einsatz der NIRS erlaubt (Yu et al., 2018). Hier konnten die Autoren demnach keinen eindeutigen Vorteil der perioperativen cerebralen NIRS-Messung in Hinblick auf das Risiko postoperativer Schlaganfälle, dem Auftreten postoperativer Delirien oder der perioperativen Mortalität feststellen (ebd.).
Daneben weist die NIRS auch einige technisch bedingte Schwächen und Limitationen auf. So wird beispielsweise bei der klassischen NIRS-Messung nur ein Teil des frontalen Cortex erfasst, während andere Hirnareale nicht abgebildet werden (Murkin und Arango, 2009). Überlagerungen durch Haut, subkutanes Fettgewebe, Schädelknochen, Hirnhäute und Liquor können das Signal verfälschen und zum Teil erhebliche Messartefakte verursachen (ebd.). So schätzen Murkin und Arango den Anteil des extracerebralen Signals zum rSO_2 auf 15 %. Lediglich 85 % kämen demnach tatsächlich aus dem cerebralen Cortex (ebd.). Zudem operieren die meisten handelsüblichen Oximeter mit einem voreingestellten Verhältnis von venösem und arteriellem Blut im Untersuchungsvolumen. Individuelle Abweichungen und pathologische Veränderungen werden hierbei naturgemäß nicht berücksichtigt (ebd.). Eine weitere Fehlerquelle kann in der unzureichenden Abschirmung der Elektroden vor Umgebungslicht liegen (ebd.). Ebenso kann der Einsatz elektrochirurgischer Instrumente während der OP das Messsignal stören (ebd.). Aber auch die individuelle Dicke des Schädelknochens scheint einen Einfluss auf das Messsignal zu haben (Yoshitani et al., 2007). Außerdem scheint sich die NIRS, im Gegensatz zur TCD, bislang nicht für die Hirntoddiagnostik zu eignen, nachdem hier zum Teil unrealistische und widersprüchliche Beobachtungen gemacht wurden (Kytta et al., 1999 ; Cardim und Griesdale, 2018).

1.3.4 Kontinuierliche Autoregulationsindices

Die mathematische Auswertung der dynamischen Autoregulationsmessung kann grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Bei der zeitanalytischen Betrachtung wird ein kontinuierlicher Korrelationskoeffizient zwischen dem Input-Signal (ABP) und dem Output-Signal (CBFV bzw. rSO_2) gebildet (Donnelly et al., 2016). Der so berechnete Koeffizient nimmt Werte zwischen -1 und +1 an und gibt den linearen Zusammenhang zwischen den untersuchten Größen wieder. Liegt eine hohe Korrelation zwischen dem ABP und dem CBFV oder rSO_2 vor, so spricht dies für eine beeinträchtigte Autoregulation. Ein Korrelationskoeffizient von 0 hingegen zeigt eine intakte Autoregulationskapazität bei konstantem cerebralem Blutfluss unabhängig vom systemischen Blutdruck an (ebd.). Der Grad der Korrelation wird dann als kontinuierlicher Pearson-Index, wie z.B. der *Mx* als Korrelationsindex zwischen dem MAP und der mittleren CBFV, angegeben (ebd.). Hierbei muss jedoch beachtet werden,

dass auch nichtlineare Zusammenhänge bestehen können, die nicht mit dieser Untersuchungsmethode erfasst werden (Donnelly et al., 2016 ; Xiong et al., 2017). Komplexere mathematische Modelle können weitere Variablen miteinbeziehen, müssen sich jedoch noch im klinischen Alltag bewähren (Xiong et al., 2017).

Neben dem einfachen Korrelationskoeffizienten kann auch eine frequenzanalytische Auswertung der In- und Output-Signale erfolgen (Donnelly et al., 2016). Diese wird mit Hilfe einer Transferfunktion erreicht. Dabei betrachtet man die physiologisch auftretenden niederfrequenten Oszillationen des ABP und CBF - in der Regel ausgedrückt als CBFV oder rSO_2 - und beschreibt das Verhältnis der Phasenverschiebung (*phase*) und die Veränderung der Amplitude (*gain*) in einem bestimmten Frequenzbereich (Donnelly et al., 2016 ; Xiong et al., 2017). Unter Annahme einer linearen Beziehung zwischen den betrachteten Größen kann so auf die Intaktheit der Autoregulationskapazität geschlossen werden. Da es sich hierbei eher um eine idealisierte Modellrechnung handelt - schließlich wird der CBF durch viele andere Faktoren beeinflusst (vgl. Kap. 1.2.2) - berechnet man zusätzlich die Kohärenz (*coherence*), um ein Maß für die Validität der Messung anzugeben (Xiong et al., 2017).

Tabelle 3 fasst die gängigen kontinuierlichen Autoregulationsindices exemplarisch zusammen.

Tab. 3: Übersicht über ausgewählte Indices zur kontinuierlichen Autoregulationsmessung (modifiziert nach Donnelly et al., 2016 und Xiong et al., 2017).

Index	Berücksichtigte Parameter	Berechnung	Interpretation
COx	ABP, rSO_2	Pearson-Korrelation zwischen gemittelten Werten des ABP und rSO_2	hohe COx-Werte zeigen beeinträchtigte CA an
PRx	ABP, ICP	Pearson-Korrelation zwischen gemittelten Werten des ABP und ICP	hohe PRx-Werte zeigen beeinträchtigte CA an
Mx (Sx, Dx)	ABP, CBFV	Pearson-Korrelation zwischen ABP und mittlerer CBFV (systolische bzw. diastolische CBFV)	hohe Mx-Werte zeigen beeinträchtigte CA an
Transferfunktion			
phase	ABP, rSO_2 / CBFV	Phasenverschiebung zwischen Input- und Output-Signal	Angleichung der Phasen (0°) zeigt beeinträchtigte CA an
gain	ABP, rSO_2 / CBFV	relative Amplitude zwischen Input- und Output-Signal	höhere *gain*-Werte zeigen beeinträchtigte CA an
coherence	ABP, rSO_2 / CBFV	statistischer Zusammenhang zwischen Input- und Output-Signal	hohe Kohärenz zeigt beeinträchtigte CA an

COx cerebral oxymetry index, *PRx* pressure reactivity index, *ICP* intracranial pressure, *Mx* mean arterial pressure index, *Sx* systolic arterial pressure index, *Dx* diastolic arterial pressure index

1.4 Cerebrale Autoregulation und Roboter-assistierte Prostatektomie (RARP)

1.4.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Neoplasie des Mannes und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern (vgl. hierzu und im Folgenden Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2013/2014). In Deutschland erkranken jährlich rund 60 000 Menschen neu daran, etwa 13 400 versterben an ihrem Krebsleiden. Im Allgemeinen handelt es sich beim Prostatakarzinom um eine Erkrankung des höheren Alters. Das Risiko, im Laufe des Lebens an Prostatakrebs zu erkranken, liegt in den westlichen Industriestaaten bei ca. 40 %, wobei sich große Unterschiede zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen zeigen (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die genauen Ursachen für das Auftreten eines Prostatakarzinoms sind noch weitestgehend unbekannt. Der wichtigste Risikofaktor bleibt jedoch das Alter. Auch eine positive Familienanamnese erhöht das relative Risiko für erstgradig Verwandte (ebd.).
Je nach Tumorstadium und Begleiterkrankungen stehen mehrere Therapieoptionen zur Auswahl. Bei sogenannten niedrigmalignen Tumoren besteht aufgrund des im Allgemeinen langsam progredienten Verlaufs der Erkrankung die Möglichkeit zur aktiven Überwachung (*Active Surveillance*). Hierbei werden in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung im dreimonatigen Abstand der PSA-Wert kontrolliert und eine DRU durchgeführt. Nur bei Hinweis auf Progress der Erkrankung erfolgt eine definitive Therapie. Active Surveillance ist also eine abwartende Strategie, bei der bei Bedarf jederzeit potentiell kurativ eingegriffen werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).
Ein andere Therapieoption ist das *Watchful Waiting*. Dabei handelt es sich um ein palliatives, symptomorientiertes Behandlungskonzept, das vor allem bei älteren Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten und niedriger tumorunabhängiger Lebenserwartung (< 10 Jahren) angezeigt ist. Diesem Ansatz liegt die Erkenntnis zugrunde, dass nicht jeder Patient mit Prostatakarzinom symptomatisch wird und damit behandlungsbedürftig ist (ebd.).

1.4.2 Operative Therapieverfahren

Die radikale Prostatektomie gilt als Therapieoption der Wahl in der kurativen Behandlung des lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms. Sie ist die derzeit für diese Indikation am häufigsten durchgeführte Therapieform (Heidenreich et al., 2014). Bei der radikalen Prostatovesikulektomie werden neben der Prostata und der umgebenden Organkapsel auch die Samenbläschen (Glandulae vesiculosae) und die proximalen Anteile des Samenleiters (Ductus deferens) möglichst vollständig entfernt. Zusätzlich erfolgt in vielen Fällen die pelvine Lymphadenektomie, bei der die regionären Lymphknoten zur Vervollständigung

des Stagings und aus prognostischen Erwägungen heraus mit entfernt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Die radikale Prostatektomie kann sowohl offen als auch minimalinvasiv durchgeführt werden. Neben den konventionellen Verfahren mittels retropubischem oder perinealem Zugang kommen seit einigen Jahren nun zunehmend laparoskopische, Roboter-assistierte Verfahren (RARP) mittels da Vinci® Surgical System (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA) zum Einsatz. Ihr Vorteil liegt in der deutlich geringeren Invasivität, der höheren operativen Präzision durch die tremorfreie Übertragung der Bewegungen auf die Roboterarme in sieben Freiheitsgraden und die hochauflösende dreidimensionale Sicht auf das Operationsgebiet. Für den Patienten bedeutet dies letztlich ein besseres kosmetisches Ergebnis durch kleinere OP-Narben und weniger postoperative Schmerzen. Nachteilig sind die wesentlich höheren Kosten durch Investition und Instandhaltung sowie die längere Lernkurve des Operateurs (Hu et al., 2009 ; Gilfrich et al., 2014).

Die RARP wird üblicherweise transabdominell transperitoneal durchgeführt. Bei ausgeprägten Verwachsungen der Bauchhöhle sowie stark adipösen Patienten kann auch ein extraperitonealer Zugang gewählt werden (Erdogru et al., 2004). Allen Verfahren ist gemeinsam, dass der Patient in 30°- bis 45°-Kopftieflage (Trendelenburglage) und unter Einsatz eines Kapnoperitoneums durch Insufflation von CO_2 operiert wird. Dabei bedient der Chirurg das Operationsinstrumentarium patientenfern von einer Steuerkonsole aus. Das Roboterstativ mit den Roboterarmen wird so über den Patienten positioniert, dass es mit den zuvor intraabdominell platzierten Trokaren verbunden werden kann (Hu et al., 2009).

Die erste kontrollierte randomisierte Phase-3-Studie zeigte hinsichtlich der frühen funktionellen und onkologischen Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen der offenen retropubischen und Roboter-assistierten radikalen Prostatektomie (Yaxley et al., 2016). Erwartungsgemäß bestätigten sich jedoch ein geringerer intraoperativer Blutverlust, niedrigere Transfusionsraten, weniger intraoperative Komplikationen und Intensivaufenthalte sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer. Auch nach 24 Monaten Follow-up konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die postoperative Kontinenz und Sexualfunktion nachgewiesen werden (Coughlin et al., 2018). In einer aktuellen Cochrane-Übersichtsarbeit kommen die Autoren zu einem ähnlichen Ergebnis und betonen die Erfahrung des Operateurs für den individuellen Erfolg des Eingriffs (Ilic et al., 2018). Diese Einschätzung bestätigt sich auch vor dem Hintergrund der kürzlich publizierten Daten von Haese und Kollegen, die das bisher größte Kollektiv mit 10 790 Patienten hinsichtlich des onkologischen, funktionellen und chirurgischen Outcomes untersuchten (Haese et al., 2019). Auch hier zeigten sich zwischen den Operationsverfahren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die harten onkologischen Endpunkte, wie z.B. dem rezidivfreien Überleben. Nach Stratifizierung der Altersgruppen ließ sich ebenfalls kein Unterschied in der postoperativen Kontinenzrate beobachten. Selbiges galt für die postoperative Erektionsfähigkeit. In Übereinstimmung mit Yaxley et al. zeigte sich in der RARP-Gruppe ein signifikant geringerer Blutverlust und eine niedrigere Transfusionsrate sowie eine kürzere Katheterliegedauer (ebd,).

1.4.3 Anästhesiologische Besonderheiten der RARP

Bedingt durch die extreme Kopftieflage und das notwendige Kapnoperitoneum während der Roboter-assistierten Prostatektomie ergeben sich für das anästhesiologische Management dieser Patienten einige Besonderheiten, die es zu berücksichtigen gilt.
Zunächst ist der Zugang zum Patienten durch die Trendelenburglage und das Roboterstativ mit den Roboterarmen während der Operation stark eingeschränkt. Dies bedeutet für den Anästhesisten unter Umständen limitierte Interventionsmöglichkeiten in kritischen Situationen und Notfällen. So ist beispielsweise eine Herzdruckmassage im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation nur nach zeitaufwendiger Diskonnektion vom Operationssystem möglich (Gainsburg, 2012 ; Wazinski, 2017).
Aufgrund der mitunter langen Operationszeiten ist eine sorgfältige Lagerung des Patienten auf einer rutschfesten Unterlage zur Vermeidung von Lagerungsschäden unerlässlich. Dabei ist es wichtig, dass das Körpergewicht gleichmäßig verteilt wird. Insbesondere bei multimorbiden Patienten und einer langen OP-Dauer besteht ein erhöhtes Risiko für Druck- und Nervenschäden (Mills et al., 2013). Dieses Risiko beschränkt sich jedoch nicht auf Roboter-assistierte, sondern gilt grundsätzlich für jeden operativen Eingriff. Allerdings erweist sich die Überprüfung der korrekten Lagerung für die RARP als etwas schwieriger (Gainsburg, 2012). Aus diesem Grund sollte hier ein besonderes Augenmerk auf die spezifischen Gegebenheiten gelegt und vor dem Andocken des Operationssystems die Lage und Zugänglichkeit des Patienten kontrolliert werden. Ist der Roboter erst einmal konnektiert, wird es schwierig, mögliche Lagerungsdefizite intraoperativ zu korrigieren (ebd.). Nach Aufheben der Trendelenburg-Lage kann es aufgrund der reaktiven Hyperämie der Beine nach relativer Minderperfusion selten zu einem Kompartmentsyndrom kommen. Eine regelmäßige Überprüfung der peripheren Pulse sowie des Beinumfangs gehören daher zum Standardprozedere im Aufwachraum (Wazinski, 2017). Durch die Kopftieflage besteht zudem eine erhöhte Aspirationsgefahr (ebd.). Aus diesem Grund sollte auf eine suffiziente Blockung des Endotrachealtubus geachtet und der Patient konsequent abgesaugt werden (ebd.).
Weiterhin kann es durch die extreme Kopftieflage zu Ödemen im Kopf- und Halsbereich kommen. So werden nach Roboter-assistierten Eingriffen Periorbital- und Larynxödeme sowie seltener auch Hornhautschäden beobachtet (Gainsburg, 2012 ; Sampat et al., 2015 ; Maerz et al., 2017). Awad und Kollegen berichteten von einem Anstieg des Augeninnendrucks abhängig von der Operationsdauer und dem endtidalen CO_2-Wert (Awad et al., 2009). Daher sollten insbesondere bei einem vorbekannten Glaukom die Patienten über mögliche Komplikationen eines erhöhten intraokulären Drucks gezielt aufgeklärt und engmaschig kontrolliert werden, wenn sie für eine RARP in Betracht kommen (ebd.). Auch der intrakranielle Druck (ICP) steigt während einer RARP. Dies liegt zum einen an der Trendelenburglagerung, zum anderen aber auch an den reduzierten Rückfluss in den lumbalen Venenplexus durch den erhöhten intrabdominellen Druck aufgrund des Kapnoperitoneums (Gainsburg, 2012 ; Wazinski, 2017).

Ferner kann es durch das Kapnoperitoneum auch zu einem Weichteilemphysem kommen. Risikofaktoren hierfür sind hohe endtidale CO_2-Werte, der Einsatz mehrerer Trokare, ein hohes Patientenalter sowie eine lange OP-Dauer. In der Regel handelt es sich hierbei um eher harmlose Komplikationen, die nur von vorübergehender Dauer sind und sich spontan zurückbilden. Nur in seltenen Fällen können sich die subkutanen Emphyseme ausdehnen und zu einem Pneumothorax, einem Pneumomediastinum oder einem Pneumoperikardium führen (ebd.).

Interessant wird die Betrachtung der hämodynamischen Veränderungen im Rahmen Roboter-assistierter Eingriffe. Zum einen erhöht sich durch die Lagerung der Rückfluss zum Herzen und damit die Vorlast, wodurch auch der zentralvenöse Druck (ZVD) und das Herzzeitvolumen (HZV) steigen (Gainsburg, 2012). Zum anderen kommt es durch das Kapnoperitoneum und die damit verbundene intraabdominelle Druckerhöhung zu einer Kompression der unteren Hohlvene mit einer konsekutiven Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen, sodass sich diese Effekte gegenseitig partiell aufheben (ebd.). Durch Kompression der abdominellen Aorta erhöht sich zudem die linksventrikuläre Nachlast. Dies wiederum erhöht den systemischen Blutdruckwiderstand (ebd.). In einem kleinen Kollektiv von zehn Patienten beobachteten Haas und Kollegen einen statistisch signifikanten Anstieg des MAP und HZV nach Etablierung der Kopftieflagerung und des Kapnoperitoneums zur RARP (Haas et al., 2011). Dabei zeigte sich echokardiographisch keine relevante Beeinträchtigung der rechts- oder linksventrikulären Herzfunktion (ebd.). Ähnliches berichtete auch die Arbeitsgruppe um Kalmar in Bezug auf die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit eines Roboter-assistierten Eingriffs (Kalmar et al., 2010). Einschränkend muss jedoch auf einen möglichen Selektionsbias hingewiesen werden, da Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil von solchen Eingriffen im Allgemeinen ausgeschlossen werden.

Wesentlich unstrittiger hingegen sind die Auswirkungen der RARP auf die Lungenfunktion. So reduzieren sich die pulmonale Compliance und die funktionelle Residualkapazität durch die Kopftieflage und den erhöhten intraabdominellen Druck (Gainsburg, 2012). Dies prädisponiert für Atelektasen und Minderbelüftungen. Außerdem erhöht sich der Atemwegswiderstand, wodurch hohe Beatmungsdrücke während des Eingriffs notwendig werden. Diese wiederum bergen die Gefahr des Barotraumas (ebd.). Dem kann man durch Reduktion des Tidalvolumens und eine permissive Hyperkapnie, bei der höhere endtidale CO_2-Werte toleriert werden, entgegenwirken (ebd.). Auch eine prolongierte Inspirationsdauer kann den Gasaustausch und die CO_2-Eliminierung während der RARP verbessern (Kim et al., 2013).

Schließlich muss ein besonderes Augenmerk auf das intraoperative Volumenmanagement gelegt werden (Gainsburg, 2012). In der Regel wird bis zur vollständigen Entfernung der Prostata ein eher flüssigkeitsrestriktives Regime verfolgt, um den Blutverlust aus dem venösen Plexus (Santorini) möglichst gering zu halten und die Sicht auf das Operationsgebiet während der vesikourethralen Anastomose nicht zu beeinträchtigen (ebd.). Außerdem kann ein restriktives Flüssigkeitsmanagement das Auftreten von Gesichts- und Larynxödemen vermindern (ebd.). Andererseits muss der Anästhesist auf eine suffiziente Volumensubstituti-

on achten. Insbesondere vor dem Aufheben der Kopftieflage sollte ein adäquater Volumenstatus gewährleistet sein, um eine vorübergehende Minderversorgung des Gehirns zu verhindern. Weiterhin muss eine Katecholamin-maskierte Hypovolämie bei hohem und kontinuierlichem Noradrenalin-Bedarf in Betracht gezogen und entsprechend behandelt werden. Dabei kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring wichtige Informationen zum Volumenhaushalt des Patienten liefern (ebd.).

2. Material, Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum von Juni 2015 bis März 2016 an der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Die Martini-Klinik ist mit ca. 2 400 Eingriffen jährlich das weltweit größte spezialisierte Zentrum für Prostatakrebs[2]. Dabei kommen sowohl das konventionell offene als auch das Roboter-assistierte Verfahren mittels da Vinci® Surgical System (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA) zum Einsatz. Alle Operateure sind erfahrene Fachärzte für Urologie und verfügen über eine hohe Expertise auf dem Gebiet der Prostatachirurgie. Für die Studie wurden zwei Studienarme gebildet, um beide Operationsverfahren unter standardisierten Bedingungen miteinander vergleichen zu können.
Vor Durchführung der Studie wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkomission der Ärztekammer Hamburg gestellt und für positiv befunden (PV 4787). Alle Schritte dieser Studie wurden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zur medizinischen Forschung am Menschen durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden Patienten rekrutiert, die aufgrund eines bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms elektiv entweder konventionell offen oder Roboter-assistiert operiert werden sollten. Hierfür wurden die Patienten im Vorfeld über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert und bei Interesse mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Teilnahme verbesserte die Patientensicherheit durch die intensivere Überwachung, ohne jedoch auf die üblichen Sicherheitsstandards zu verzichten. Die Patienten konnten ihr Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die vorliegende Studie inkludiert zu werden, mussten die Studienteilnehmer folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren
- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

[2] vgl. https://www.martini-klinik.de/die-martini-klinik/eine-einmalige-klinik/ (aufgerufen am 04.05.2020).

- ASA-Status I-III (vgl. Tab. 4)
- ausreichende Deutschkenntnisse, um die schriftliche Teilnehmerinformation zu verstehen

Als Ausschlusskriterien wurden cerebrovaskuläre Vorerkrankungen, wie Schlaganfälle oder Transitorische ischämische Attacken (TIA), sowie neurokognitive oder dementielle Erkrankungen definiert. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die ein hohes Operations- und Narkoserisiko aufwiesen (ASA-Status ≥ IV).

Tab. 4: Klassifikationssystem der American Society of Anesthesiologists (ASA Physical Status Classification System).

ASA-Status	Definition
ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit einer leichten Allgemeinerkrankung
ASA III	Patient mit einer schweren Allgemeinerkrankung
ASA IV	Patient mit einer schweren Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	hirntoter Patient

(modifiziert nach (Saklad, 1941), aktuelle Version vom 15.10.2014 unter: https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system, aufgerufen am 04.05.2020).

2.4 Autoregulationsmessung

Die Messung der dynamischen cerebralen Autoregulationskapazität wurde in der vorliegenden Studie mit Hilfe des cerebralen Oxygenierungsindex COx während der gesamten perioperativen Periode bis zu einer Stunde im Aufwachraum durchgeführt. Hierzu wurde der invasiv gemessene arterielle Blutdruck mit nahinfrarotspektroskopischen Oxygenierungswerten des frontalen Cortex korreliert und über einen Zeitraum von 300 Sekunden gemittelt. Dies erfolgte unter Einsatz der speziell hierfür konzipierten Software ICM+® (University of Cambridge Enterprise, Cambridge, UK), welche wiederholt Korrelationskoeffizienten berechnet und in überlappenden Zeitintervallen ermittelt. Der dimensionslose COx kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und zeigt den Grad der Korrelation zwischen niederfrequenten Veränderungen des ABP und der rSO_2 an. Damit lassen sich valide Aussagen zur individuellen Autoregulationskapazität in Echtzeit treffen. Ein Wert von über 0,3 spricht dabei bereits für eine gestörte Autoregulation.

Die cerebrale Oxygenierung wurde mit dem INVOS™-System (INVOS™ 5100C zerebrales/ somatisches Oxymeter, Covidien Deutschland GmbH, jetzt Medtronic plc, Dublin, Irland) ermittelt. Dazu wurden bereits vor Einleitung der Narkose zwei Klebeelektroden auf die Stirnregion angebracht und die Messung gestartet, sodass präoperative Ausgangswerte generiert werden konnten. Die Sensoren des INVOS™-Systems bestehen aus einer Lichtdiode, die zwei Wellenlängen im nahen Infrarotbereich erzeugt (730 bzw. 810 nm), sowie zwei Detektoren in einem fest definierten Abstand zueinander. So wird eine möglichst präzise Differenzierung der spektroskopischen Absorptionsmaxima der unterschiedlichen Hämoglobinzustände gewährleistet. Die prozentualen Oxygenierungswerte werden dann kontinuierlich aufgezeichnet und alle 5 Sekunden aktualisiert. Ein Farbmonitor stellt den numerischen und graphischen Verlauf der perioperativen cerebralen Gewebesättigung dar (vgl. Abb. 4).

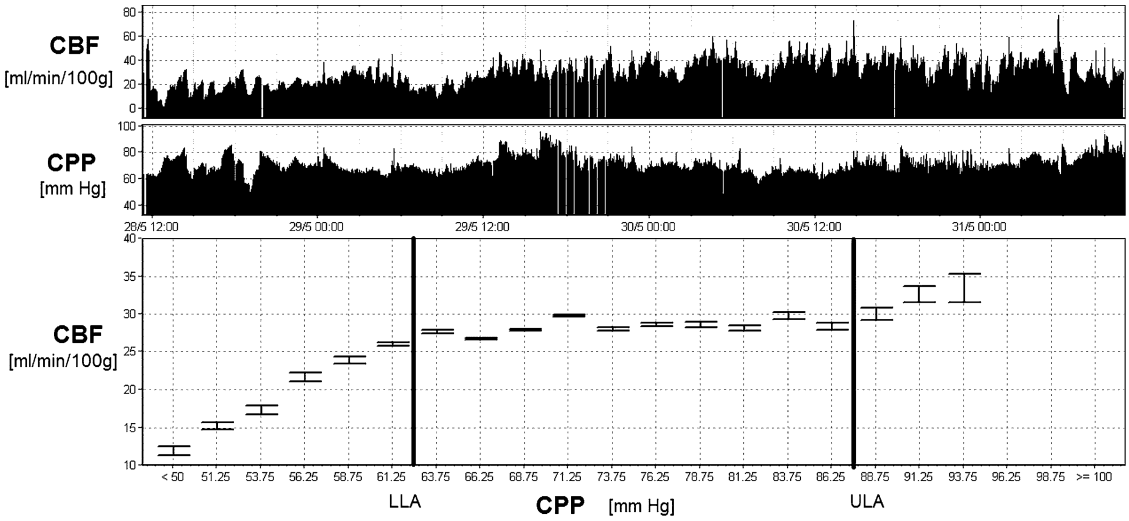


Abb. 4: Exemplarischer Verlauf der cerebralen Autoregulationskurve mit Darstellung der unteren (LLA) und oberen (ULA) Autoregulationsgrenze (aus Zweifel et al., 2014).
***CBF* cerebraler Blutfluss *CPP* cerebraler Perfusionsdruck**

Die kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgte invasiv mit Hilfe einer peripheren Arterienverweilkanüle (BD™ Arterienkanüle mit BD Floswitch™ 1-Wege-Hahn, Becton, Dickinson and Company, USA oder Vygon Leader-Cath Arterienkatheter, Vygon GmbH und Co. KG, Aachen, Deutschland) in der Arteria radialis. Diese wurde ebenfalls vor Narkoseinduktion etabliert. Sodann wurde der Transducer auf Herzhöhe des Patienten platziert und nach jeder Lageveränderung neu geeicht.
Neben der kontinuierlichen Aufzeichnung der Blutdruck- und Oxygenierungswerte konnten während des gesamten perioperativen Zeitraums vorher definierte Ereignisse, wie die Eta-

blierung und die Aufhebung der Trendelenburg-Lage, der Beginn und das Ende des Kapnoperitoneums sowie die Gabe von Noradrenalin oder Sufentanil, elektronisch dokumentiert werden. So ließen sich in der späteren Auswertung alle relevanten Events einem genauen Zeitpunkt zuordnen.

2.5 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Zum Ausschluss vorbestehender, bisher nicht bekannter neurokognitiver Störungen wurden alle Patienten am Tag vor dem Eingriff mit Hilfe der Mini-Mental State Examination (MMSE) untersucht. Dieser neuropsychologische Test enthält 30 Aufgabenkomplexe und eignet sich aufgrund seiner unkomplizierten und schnellen Anwendung sehr gut als Screening-Verfahren für dementielle Erkrankungen (Folstein et al., 1975). In einem Interview-Setting werden dabei die örtliche und zeitliche Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit sowie das Rechenvermögen anhand verschiedener Aufgabenstellungen geprüft. Es können hierbei maximal 30 Punkte erreicht werden. Ein niedriges Testergebnis weist auf kognitive Defizite hin. Im Allgemeinen wird eine Punktzahl von 24 als Grenzwert für ein dementielles Syndrom angesehen (Creavin et al., 2016).

2.6 Anästhesiologisches Management

Das anästhesiologische Management der Patienten erfolgte gemäß der klinikinternen Standard Operating Procedure (SOP 2.03.14.10 Version 05 *Perioperatives Vorgehen bei Patienten zur DaVinci Prostatektomie*). Im Rahmen des Prämedikationsgespräches erhob der Anästhesist die operationsrelevante Anamnese, führte eine körperliche Untersuchung durch und legte den ASA-Status des Patienten anhand der klinischen Informationen und des aktuellen Gesundheitszustandes fest. Es folgte eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf und die Risiken der Narkose. Dies wurde im Anästhesieprotokoll schriftlich fixiert. Am UKE werden alle Anästhesieprotokolle digitalisiert und in einer Datenbank archiviert.
Bei Bedarf erhielten die Patienten eine Prämedikation zur Anxiolyse mittels Midazolam 0,1 mg/kg KG (üblicherweise 7,5 mg Midazolam oral), sofern keine Kontraindikationen vorlagen.
Im Einleitungsraum wurde dann nach Überprüfung der Patientenidentität das hämodynamische Basismonitoring etabliert. Dieses umfasste ein 3-Kanal-EKG, eine nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette sowie eine Pulsoxymetrie. Zur Narkoseeinleitung wurde ein intravenöser Zugang gelegt, nach Induktion wurde dieser durch großlumigere Zugänge an Fuß- und Handrücken der Gegenseite ergänzt. Zudem wurde ein arterieller Zugang mittels Arterienverweilkanüle der A. radialis etabliert und kontinuierliche Blutdruckwerte aufgezeichnet.

Die Narkose wurde standardmäßig mit Sufentanil 0,3 - 0,7 µg/kg KG und Propofol 2 - 3 mg/kg KG eingeleitet. Sodann erfolgte die Muskelrelaxation zur endotrachealen Intubation mit Rocuronium 0,6mg/kg KG. Die Narkose wurde schließlich als balancierte Anästhesie mit Sevofluran adaptiert an der minimalen alveolären Konzentration (MAC) aufrechterhalten. Es wurde eine Normoventilation nach einem endtidalen CO_2 von 33 - 43 mmHg angestrebt und die Beatmungseinstellungen durch den Anästhesisten festgelegt.
In der Regel wurde bis zur vollständigen Entfernung der Prostata eine flüssigkeitsrestriktive Volumentherapie angestrebt, danach erfolgte die Flüssigkeitssubstitution mit angewärmter balancierter Kristalloidlösung. Insbesondere vor dem Aufheben der Kopftieflage wurde auf einen ausreichenden Volumenstatus geachtet. Zur Analgesie erhielten alle Patienten, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, gegen Ende der Operationszeit 1 g Metamizol als Kurzinfusion.
Nach erfolgreicher Narkoseausleitung und Extubation wurden die Patienten zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum der Martini-Klinik verlegt. Hier erfolgte eine intensivierte Volumentherapie unter regelmäßiger Kontrolle der Urinausscheidung sowie der Drainageverluste. Weiterhin wurde die postoperative Schmerztherapie fortgesetzt. Hierzu erhielten die Patienten bei Bedarf intravenös 0,05 - 0,1 mg Piritramid pro kg Körpergewicht. Bei gutem Allgemeinzustand erfolgte schließlich die Rückverlegung auf die periphere Station.

2.7 Statistische Analyse

Zur Prüfung zentraler Tendenzen zwischen der RARP- und RRP-Gruppe wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik zunächst Histogramme erstellt und beurteilt. Sodann wurden die kontinuierlichen Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, die kategorialen Daten mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) oder dem Exakten Fisher-Test verglichen. Dabei wurden die kategorialen Variablen in absoluten und prozentualen Werten angegeben. Bei annähernd normalverteilten kontinuierlichen Datensätzen wurden der Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung (SD) berechnet, ansonsten wurden aufgrund der stärkeren Robustheit gegenüber Ausreißern der Median und der dazugehörige Interquartilsabstand (IQR) gewählt. Die Überprüfung auf Normalverteilung wurde vorab deskriptiv durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von unter 0,05 festgelegt.
Um den Einfluss des Operationsverfahrens auf Störungen der cerebralen Autoregulation zu untersuchen, wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem operativen Verfahren als primärer Einflussvariable und der Zeit mit einem COx-Wert von über 0,3 als abhängiger Variable durchgeführt. Hierfür wurden analog zu Dunkler und Kollegen klinisch und pathophysiologisch relevante Parameter auf dem Boden eines signifikanzbasierten Algorithmus zur Variablenselektion ausgewählt (Dunkler et al., 2014). Der geschätzte Einfluss der unabhängigen Variablen auf den Konfundierungseffekt (*change-in-estimate*, ebd.) wurde hierbei insofern miteinbezogen, als überprüft wurde, ob sich durch das Hinzufügen einer Kovariate der

Regressionsparameter relevant verändert oder nicht. Zum Ausschluss einer Multikollinearität wurde zunächst für jede unabhängige Variable eine einfache Korrelationsanalyse durchgeführt, sodass stark miteinander korrelierende Faktoren identifiziert und aus dem präliminaren Modell exkludiert werden konnten.

Folgende unabhängige Variablen wurden in das initiale Modell aufgenommen: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren dichotomisiert nach 0-1 vs. ≥ 2, Katecholaminbedarf, Alter, Summenwert des Mini-Mental-Status-Test, Operationsdauer, geschätzter Blutverlust, Varianz des MAP im gesamten Aufzeichnungszeitraum, kumulativer Mittelwert des MAP sowie die Differenz des intraoperativen MAP gegenüber dem Ausgangswert (Δ MAP intraoperativ).

Anschließend wurden im Sinne einer Rückwärtselimination alle unabhängigen Variablen mit einem p-Wert von über 0,2 aus dem Modell entfernt. Um den möglichen Einfluss von Störfaktoren zu ermitteln, wurden die zuvor eliminierten Variablen schrittweise wieder in das Modell aufgenommen und überprüft, ob sich dadurch der Regressionsparameter B um mehr als 10 % verändert. Entsprechende Variablen wurden dann als Confounder definiert und in das finale Modell miteinbezogen (vgl. auch Dunkler et al., 2014).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc., an IBM Company, Chicago, IL, USA). Die graphische Darstellung wurde mit macOS Numbers (Apple Inc., Cupertino, CA, USA) und Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA) umgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine und demographische Merkmale der Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum vom Juni 2015 bis März 2016 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie zugeführt wurden. Für die finale Auswertung lagen die kompletten perioperativen Datensätze von 183 Patienten vor (vgl. Tab. 5). Von diesen Patienten haben sich 102 (55,7 %) einer Roboter-assistierten radikalen Prostatektomie (RARP) unterzogen, 81 (44,3 %) von ihnen wurden offen retropubisch (RRP) operiert. Bei einem Patienten des konventionellen Studienarms wurde der Eingriff wegen einer schweren Blutungskomplikation vorzeitig abgebrochen. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der RARP betrug 62 Jahre bei einer Standardabweichung (SD) von 7 Jahren. Bei den konventionell operierten Patienten lag das Durchschnittsalter bei 64 Jahren mit einer SD von 6 Jahren.

Tab. 5: Demographische Merkmale und kardiovaskuläre Vorerkrankungen der Patienten.

Merkmal	RARP (n = 102)	RRP (n = 81)	Signifikanzniveau
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	62 (7)	64 (6)	p = 0,223
BMI in kg/m², Mittelwert (SD)	27,2 (3,8)	26,9 (4,1)	p = 0,451
Arterielle Hypertonie, n (%)	53 (52,0)	41 (50,6)	p = 0,857
Koronare Herzkrankheit, n (%)	6 (5,9)	14 (17,3)	**p = 0,014**
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	1 (1,0)	1 (1,2)	p = 1,0
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	3 (2,9)	4 (4,9)	p = 0,701
Diabetes mellitus, n (%)	5 (4,9)	5 (6,2)	p = 0,752
Dyslipoproteinämie, n (%)	22 (21,6)	29 (35,8)	**p = 0,033**
Adipositas (BMI ≥ 30) n (%)	25 (24,5)	19 (23,5)	p = 0,868
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, n (%)	7 (6,)	2 (2,5)	p = 0,302
COPD, n (%)	5 (4,9)	5 (6,2)	p = 0,752
Raucher, n (%)	14 (13,7)	9 (11,1)	p = 0,596

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigten sich zwischen den zwei Studienpopulationen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 5). Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils ergab sich in der RRP-Gruppe ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (17,3 % vs. 5,9 %, p = 0,014) und einer Dyslipoproteinämie (35,8 % vs. 21,6 %, p = 0,033). Die übrigen Begleiterkrankungen zeigten hingegen keine statistische Signifikanz. Auch verteilten sich der Body-Mass-Index (BMI) und der Raucherstatus relativ gleichmäßig auf beide Studienpopulationen.

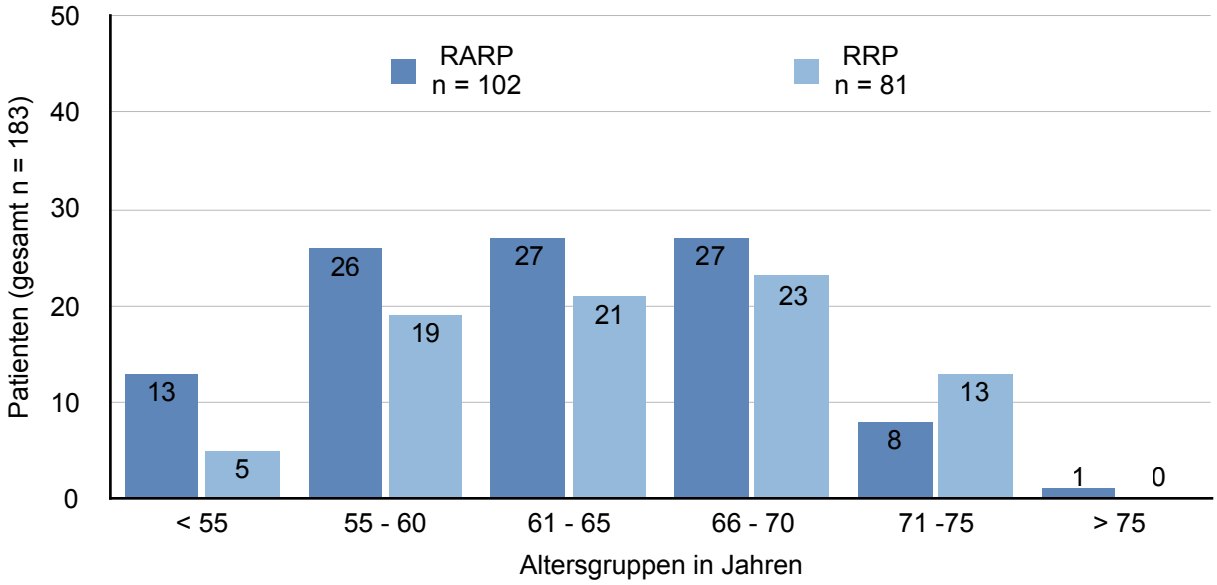


Abb. 5: Altersgruppenverteilung der Studienpopulationen.

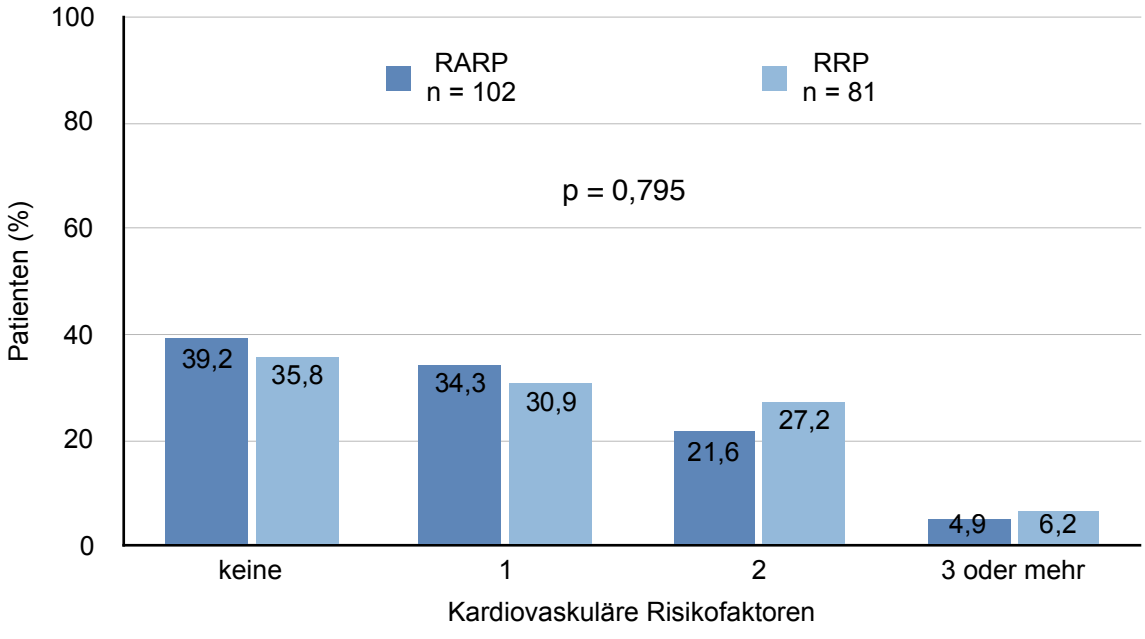


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, Adipositas und Diabetes mellitus wurden separat analysiert und auf ihr kumulatives Vorhandensein untersucht. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen (vgl. Abb. 6).
Hingegen zeigte sich in den Testergebnissen der Mini-Mental State Examination ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der RARP-Gruppe ohne klinische Relevanz. Diese Probanden schnitten mit einem mittleren Summenwert von 29 (± 1) gegenüber den konventionell offen operierten Patienten (28 ± 2) minimal besser ab. Hinweise auf ein dementielles Syndrom anhand der MMSE ergaben sich bei keinem der Studienteilnehmer.

3.2 Anästhesie- und operationsbezogene Merkmale

Anästhesiologische Charakteristika

Gemäß dem Studienprotokoll erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer entsprechend ihres Risikoprofils in die Gruppen I bis III des ASA Physical Status Classification System (ASA-Status). Ein höheres Risikoprofil stellte ein Ausschlusskriterium dar. Zwischen beiden Studiengruppen bestanden hinsichtlich des ASA-Status keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 7).

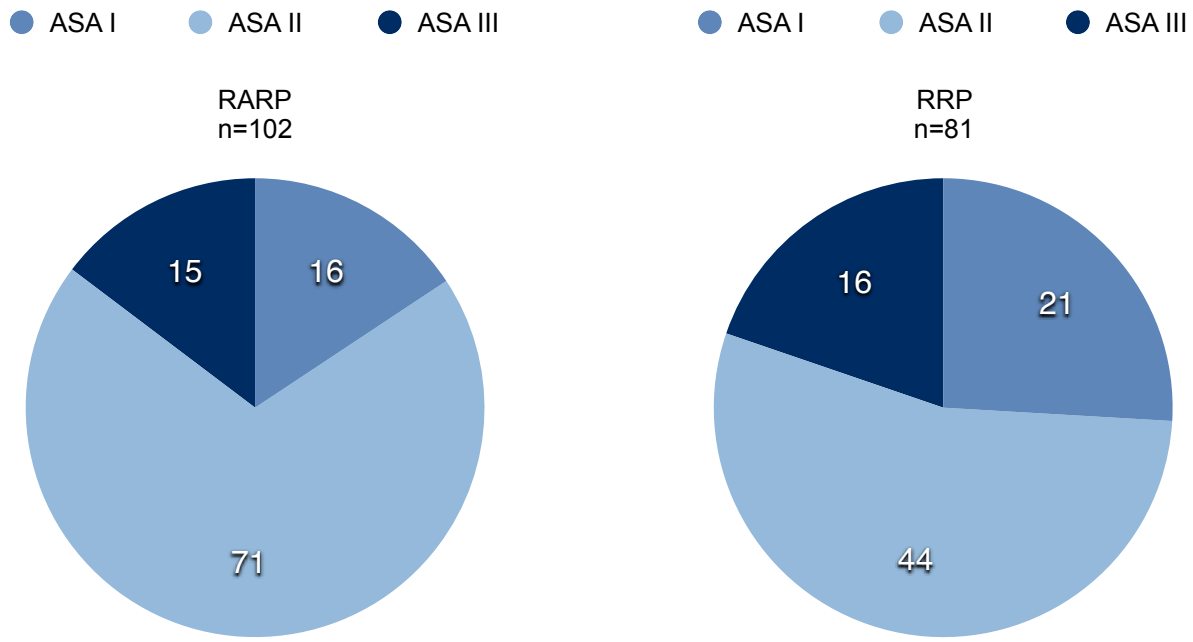


Abb. 7: ASA-Status der Studienpopulationen (p = 0,094).
***RARP*: Roboter-assistierte radikale Prostatektomie, *RRP*: Retropubische radikale Prostatektomie.**

In der Gruppe der offen retropubisch operierten Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Bedarf für eine intravasale Volumentherapie mit kolloidaler Lösung (bei 53 RRP-Patienten vs. 15 RARP-Patienten, $p < 0,001$). Auch bestand hier ein höherer Katecholaminbedarf, erkennbar an der Notwendigkeit, Noradrenalin mehr als 75 % der gesamten OP-Dauer kontinuierlich zu verabreichen. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit dem geschätzten intraoperativen Blutverlust, der in der RRP-Gruppe im Schnitt mit 923 ml ± 595 ml (vs. 341 ml ± 248 ml in der RARP-Gruppe, $p < 0,001$) signifikant höher ausfiel. Die Operationsdauer hingegen war in der RARP-Gruppe insgesamt länger, wobei sich hier große individuelle Unterschiede

zeigten (maximale OP-Dauer 320 min, minimale OP-Dauer 110 min). Tabelle 6 fasst die operationsbezogenen Merkmale zusammen.

Tab. 6: Operationsbezogene Merkmale der Studienpopulationen.

Merkmal	RARP (n = 102)	RRP (n = 81)	Signifikanzniveau
geschätzter Blutverlust in ml, Mittelwert (SD)	341 (248)	923 (595)	**p < 0,001**
Hämoglobinverlust in g/dl, Mittelwert (SD)	2,8 (0,9)	3,7 (1,1)	**p < 0,001**
Kolloidale Infusionslösung erhalten, n (%)	15 (14,7)	53 (65,4)	**p < 0,001**
Kolloidale Infusionslösung in ml, Mittelwert (SD)	98 (264)	469 (436)	**p < 0,001**
Kristalloide Infusionslösung in ml, Mittelwert (SD)	2422 (588)	2259 (597)	**p = 0,017**
Gesamtmenge Infusionslösung in ml, Mittelwert (SD)	2564 (525)	2722 (840)	p = 0,257
Noradrenalin-Perfusor > 75 % der OP-Dauer, n (%)	85 (83,3)	80 (98,8)	**p < 0,001**
OP-Dauer in min., Mittelwert (SD)	195 (44)	168 (29)	**p < 0,001**
OP-Dauer in min., Median (IQR)	193 (165 - 220)	165 (145 - 185)	**p < 0,001**

Anmerkung: *IQR* Interquartilsabstand *Hämoglobinverlust* Differenz zwischen präoperativem und erstem postoperativ gemessenem Hämoglobinwert.

Auch laborchemisch spiegelte sich der höhere Blutverlust in der RRP-Gruppe wider. Hier stellte sich der postoperative Hämoglobinabfall mit einer statistischen Signifikanz gegenüber der RARP-Gruppe gravierender dar. Die übrigen erhobenen Standardlaborwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Uroonkologische Charakteristika

Entsprechend den aktuell gültigen S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom erfolgt die Basisdiagnostik mit Hilfe des PSA-Wertes im Blutserum, der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und des transrektalen Ultraschalls (TRUS). Bei bestehendem Karzinomverdacht wird zur

Diagnosesicherung eine Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle durchgeführt, bei der in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen und histologisch aufgearbeitet werden. Die Tumor-Graduierung erfolgt schließlich anhand des Gleason-Scores. Weitere prognostische Faktoren ergeben sich aus der TNM-Klassifikation zum Staging und den chirurgischen Resektionsrändern des Tumors (R0-/R1-Resektion). Die Tabellen 7 und 8 zeigen die urologischen und onkologischen Charakteristika bzw. Gleason-Scores in den Studienpopulationen.

Tab. 7: Urologische Merkmale, TNM-Kategorie und R-Klassifikation in den Studienpopulationen.

	RARP (n = 102)	**RRP (n = 81)**	**Signifikanzniveau**
Prostatavolumen (TRUS) in ml, Mittelwert (SD)	41,2 (17,7)	45,0 (29,5)	p = 0,701
Prostatavolumen (path) in ml, Mittelwert (SD)	28,9 (14,4)	36,5 (25,4)	p = 0,097
Tumorvolumen in ml, Mittelwert (SD)	8,1 (8,8)	9,6 (9,5)	p = 0,641
präoperativer PSA-Wert in ng/ml, Mittelwert (SD)	9,8 (6,5)	10,7 (10,1)	p = 0,943
	n (%)	**n (%)**	
T - Kategorie			p = 0,448
pT2	62 (60,8)	53 (66,3)	
pT3	40 (39,2)	27 (33,8)	
N - Kategorie			p = 0,220
0	82 (80,4)	58 (72,5)	
1	11 (10,8)	16 (20,0)	
x	9 (8,8)	6 (7,5)	
Lymphknoten-Resektion erforderlich	15 (12)	15 (10)	p = 0,610
Anzahl resezierter Lymphknoten			p = 0,321
0-14	56 (54,9)	38 (47,5)	
> 14	46 (45,1)	42 (52,5)	

	RARP (n = 102)	RRP (n = 81)	Signifikanzniveau
chirurgischer Resektionsrand			p = 0,276
R0	81 (79,4)	58 (72,5)	
R1	21 (20,6)	22 (27,5)	

Anmerkung zum Prostatavolumen: *TRUS* sonographisch gemessen, *path* Prostatektomiepräparat. RRP-Gruppe nicht vollständig, da der Eingriff hier bei einem Patienten vorzeitig abgebrochen wurde.

Tab. 8: Gleason-Scores der Studienpopulationen (p = 0,523).

Gleason-Score	RARP (n = 102)	RRP (n = 81)
	n (%)	n (%)
I	7 (6,9)	6 (7,5)
II	64 (62,7)	43 (53,7)
III	20 (19,6)	17 (21,3)
IV	0 (0)	2 (2,5)
V	11 (10,8)	12 (15)

Anmerkung zum Gleason-Score: Angabe des Gleason-Scores anhand der Prognostic Grade Group nach der Definition der *International Society of Urological Pathology (ISUP)* nach Epstein et al., 2016. RRP-Gruppe nicht vollständig, da der Eingriff hier bei einem Patienten vorzeitig abgebrochen wurde.

In beiden Studiengruppen wurden jeweils mehr als die Hälfte der Patienten im klinischen Stadium pT2 diagnostiziert, was formal einem lokal begrenzten Prostatakarzinom entspricht (RARP: 60,8 % vs. RRP: 66,3 %, p = 0,448). Bei 39,2 % bzw. 33,8 % hingegen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein extraprostatisches Wachstum vor (pT3). Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer zeigte keinen Befall der regionären Lymphknotenstationen (N0-Status bei 80,4 % bzw. 72,5 %, p = 0,220). Entsprechend niedrig war auch der Anteil der erforderlichen Lymphknoten-Resektionen.

In 79,4 % der Fälle in der RARP-Gruppe bzw. 72, 5 % in der RRP-Gruppe gelang eine R0-Resektion, d.h. ein tumorfreier chirurgischer Resektionsrand. In uroonkologischer Hinsicht ergaben sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem konventionellen und dem Roboter-assistierten OP-Verfahren (p = 0,276).

Ebenfalls ohne statistische Signifikanz blieb das tendenziell größere Prostatagesamtvolumen in der RRP-Gruppe sowohl präoperativ im transrektalen Ultraschall als auch pathologisch im Prostatektomiepräparat. Auch das Tumorvolumen war hier gegenüber dem RARP-Kollektiv der Tendenz nach etwas größer (9,6 [± 9,5] ml vs. 8,1 [± 8,8] ml, p = 0,641).

Bei den meisten Patienten lag ein Gleason-Score von II oder III nach ISUP und damit ein intermediär aggressives Prostatakarzinom vor, wobei sich zwischen den Studienpopulationen keine wesentlichen Unterschiede zeigten. Die Gruppen der sogenannten niedrigmalignen Prostatakarzinome (ISUP I) machten hingegen insgesamt nur einen eher geringen Prozentsatz aus.

3.3 Ergebnisse der hämodynamischen Parameter

Zur Bestimmung der cerebralen Autoregulationskapazität wurde bereits kurz vor Narkoseeinleitung eine invasive Blutdruckmessung mittels Radialis-Katheter etabliert und kontinuierliche Blutdruckwerte während des gesamten perioperativen Zeitraums bis zu einer Stunde im Aufwachraum erfasst. Diese Werte wurden dann mit den cerebralen Oxygenierungsparametern der NIRS-Messung korreliert, um den Autoregulationsindex COx zu ermitteln.
Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der perioperativen Blutdruckmessung, Abb. 8 stellt den Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) zwischen beiden OP-Verfahren graphisch dar.

Tab. 9: Ergebnisse der perioperativen invasiven Blutdruckmessung zu verschiedenen Zeitpunkten.

	RARP (n = 102)	**RRP (n = 81)**	**Signifikanzniveau**
MAP Variabilität, gesamt (Varianz)	160 (113-202)	142 (93-208)	p = 0,206
MAP Variabilität, intraoperativ (Varianz)	90 (61-122)	81 (50-107)	**p = 0,030**
MAP Variabilität, Aufwachraum (Varianz)	21 (13-47)	24 (11-44)	p = 0,991
mittlerer MAP, gesamt	86 (83-89)	81 (76-85)	**p < 0,001**
mittlerer SBP, gesamt	123 (117-129)	121 (116-127)	p = 0,460
mittlerer MAP, Narkoseeinleitung	86 (78-94)	84 (76-89)	p = 0,074
mittlerer SBP, Narkoseeinleitung	124 (113-133)	121 (115-133)	p = 0,922
mittlerer MAP, intraoperativ	83 (80-86)	76 (73-79)	**p < 0,001**
mittlerer SBP, intraoperativ	114 (110-120)	112 (107-118)	p = 0,056
mittlerer MAP, Aufwachraum	98 (89-107)	92 (83-103)	**p = 0,006**
mittlerer SBP, Aufwachraum	156 (137-170)	149 (140-174)	p = 0,730
mittlerer MAP, Trendelenburglage	83 (80-86)	-	**-**

Anmerkung: Mittlere (MAP) und systolische (SBP) Blutdruckwerte während des gesamten Aufzeichnungszeitraums (gesamt), der Narkoseeinleitung, der intraoperativen Phase und des Aufwachraums. Alle Angaben in mmHg und als Median (Interquartilsabstand). Variabilität als Varianz angegeben.

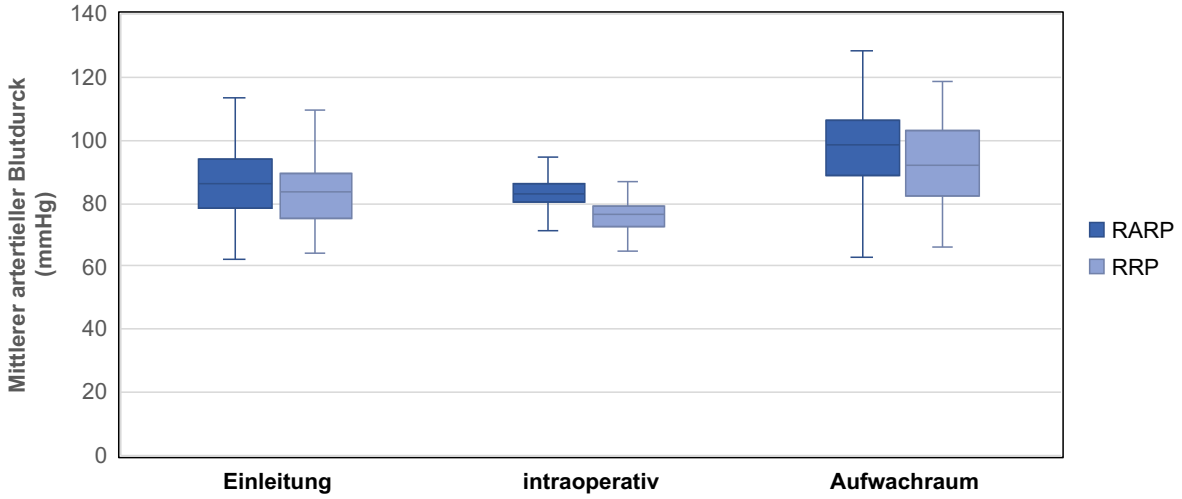


Abb. 8: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks während Roboter-assistierter (RARP) und offen retropubischer (RRP) radikaler Prostatektomie zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.

Während des gesamten Aufzeichnungszeitraums sowie in der intraoperativen Phase zeigte sich in der Gruppe der konventionell offen operierten Patienten eine geringere Blutdruckvariabilität, welche intraoperativ auch statistische Signifikanz besaß. Erwartungsgemäß wiesen die Studienteilnehmer während der intraoperativen Phase die höchste Variabilität auf, im Aufwachraum waren diese Werte deutlich niedriger.

Über den gesamten Aufzeichnungszeitraum gemittelt zeigte sich in der RRP-Gruppe ein signifikant niedrigerer mittlerer arterieller Blutdruck im Vergleich zu den Patienten, die roboterassistiert operiert wurden (81 mmHg [IQR 76-85] vs. 86 mmHg [IQR 83-89], $p < 0{,}001$). Auch die intraoperativ gemessenen Werte waren in dieser Gruppe signifikant niedriger (76 mmHg [IQR 73-79] vs. 83 mmHg [IQR 80-86], $p < 0{,}001$). Ähnlich verhielt sich der systolische Blutdruck. In der Phase der Narkoseeinleitung zeigte sich hingegen keine statistische Signifikanz zwischen den Studiengruppen.

Im Aufwachraum stiegen die mittleren MAP-Werte in beiden Gruppen wieder auf über Ausgangsniveau, wobei sich in der RRP-Gruppe weiterhin signifikant niedrigere Werte zeigten (92 mmHg [IQR 83-103] vs. 98 mmHg [IQR 89-107], $p = 0{,}006$).

Vor Narkoseeinleitung wurde ein Baseline-Wert des invasiv gemessenen MAP ermittelt. Bei Betrachtung der Blutdruckdifferenzen (Delta) von diesem Ausgangswert zeigte sich in der

RRP-Gruppe intraoperativ ein signifikant höheres Delta im Vergleich zur RARP-Population (31 mmHg [IQR 26-39] vs. 24 mmHg [IQR 16-33], p < 0,001). Auch während der Narkoseeinleitung und im Aufwachraum wiesen die offen operierten Patienten ein höheres Delta vom Baseline-Wert auf, hier jedoch ohne statistische Signifikanz (Tab. 10).

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Baseline-Werte von Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie verglichen. Hier zeigte sich bei 88 Patienten (54 %) mit arterieller Hypertonie ein signifikant höherer MAP während der Narkoseeinleitung (109 mmHg [IQR 101-116] vs. 104 mmHg [IQR 96-114], p=0.040). Entsprechend fiel in dieser Subgruppe auch das Δ MAP Einleitung (24 mmHg [IQR 16-31] vs. 21 mmHg [IQR 14-27], p=0.035) sowie das Δ MAP intraoperativ (29 mmHg [IQR 21-39] vs. 25 mmHg [14-33], p=0.013) gering, jedoch statistisch signifikant höher aus.

Tab. 10: Differenz der mittleren arteriellen Blutdruckwerte vom Ausgangswert zu verschiedenen Zeitpunkten.

	RARP (n = 102)	**RRP (n = 81)**	**Signifikanzniveau**
Δ MAP Einleitung	20 (11-31)	24 (19-29)	p = 0,06
Δ MAP intraoperativ	24 (16-33)	31 (26-39)	**p < 0,001**
Δ MAP Aufwachraum	11 (-3-23)	16 (7-24)	**p = 0,047**

Anmerkung: Delta (Δ) der mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAP) während der Narkoseeinleitung, der intraoperativen Phase und der Zeit im Aufwachraum. Δ MAP in mmHg und als Median (Interquartilsabstand).

3.4 Ergebnisse der Autoregulationsmessung

Zu Beginn der Aufzeichnung zeigten sich in beiden Patientenkollektiven vergleichbare COx-Werte, die auf eine intakte cerebrale Autoregulation hinwiesen (RRP 0,03 [IQR -0,16-0,11] vs. RARP 0,07 [IQR -0,13-0,24], p = 0,089). Im weiteren intraoperativen Verlauf stiegen diese Werte in beiden Gruppen gleichermaßen an (RRP 0,22 [IQR 0,12-0,33] vs. RARP 0,18 [IQR 0,12-0,28], p = 0,162), um dann im Aufwachraum auf die präoperativen Ausgangswerte zurückzufallen (RRP 0,07 [IQR 0,02-0,15] vs. RARP 0,07 [IQR 0,00-0,13], p = 0,620). Der Verlauf des COx gestaltete sich sowohl in der Gruppe der offen operierten Patienten als auch im RARP-Kollektiv ähnlich und wies hierbei keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede auf (vgl. Abb. 9).
Auch bei der Betrachtung des Zeitraums, innerhalb dessen eine gestörte cerebrale Autoregulation vorlag (COx > 0,3) ergab sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied.
Tab. 11 fasst die Ergebnisse der Autoregulationsmessung zusammen.

Tab. 11: Ergebnisse des cerebralen Oxygenierungsindex COx zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.

	RARP (n = 102)	RRP (n = 81)	Signifikanzniveau
COx > 0,3 (% der Zeit)	38,1 (31,8-44,4)	40,1 (32,4-46,8)	p = 0,253
COx - Variabilität	0,16 (0,14-0,19)	0,16 (0,13-0,19)	p = 0,345
mittlerer COx, gesamt	0,15 (0,09-0,22)	0,17 (0,09-0,25)	p = 0,537
mittlerer COx, Narkoseeinleitung	0,07 (-0,13-0,24)	0,03 (-0,16-0,11)	p = 0,089
mittlerer COx, intraoperativ	0,18 (0,12-0,28)	0,22 (0,12-0,33)	p = 0,162
mittlerer COx, Aufwachraum	0,07 (0,00-0,13)	0,07 (0,02-0,15)	p = 0,620
mittlerer COx, nach Noradrenalin-Bolus	0,14 (-0,04-0,29)	0,14 (0,02-0,28)	p = 0,517
mittlerer COx, Kapnoperitoneum	0,17 (0,03-0,28)	-	-
mittlerer COx, Trendelenburglage	0,17 (0,11-0,27)	-	-

Anmerkung: Zeit (in % des gesamten Aufzeichnungszeitraums), in der der COx-Wert über 0,3 lag, Variabilität des COx-Werts, mittlerer COx während des gesamten Aufzeichnungszeitraums (gesamt), der Narkoseeinleitung, der intraoperativen Dauer und des Aufenthalts im Aufwachraum. Alle Daten sind als Median (Interquartilsabstand) angegeben.

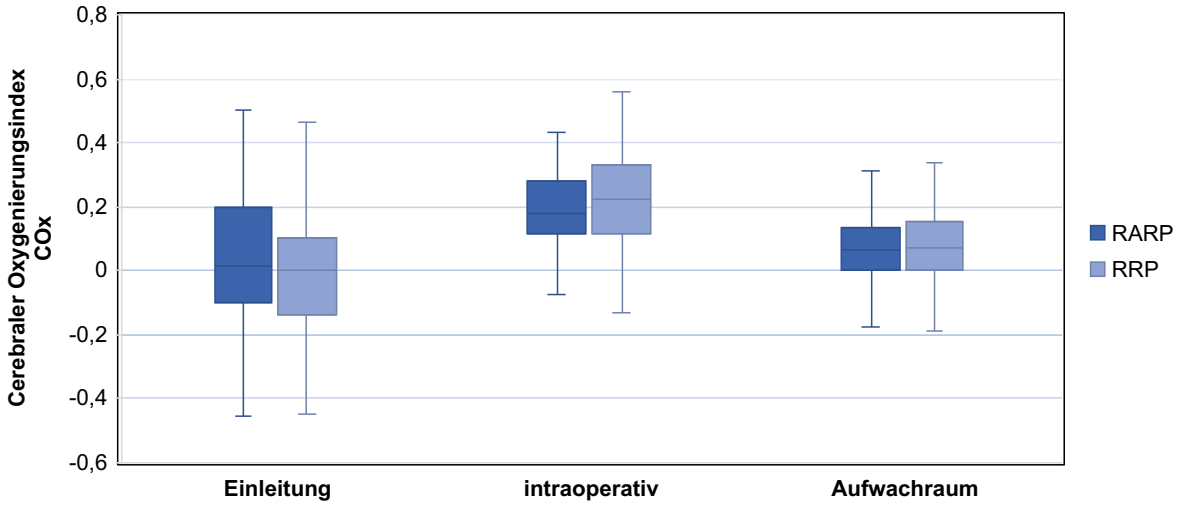


Abb. 9: Verlauf des mittleren cerebralen Autoregulationsindex COx während Roboter-assistierter (RARP) und offen retropubischer (RRP) radikaler Prostatektomie zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.

In der RRP-Gruppe stieg der intraoperative COx gegenüber den präoperativen Ausgangswerten signifikant an ($p < 0,001$). Auch während des Aufenthalts im Aufwachraum lag der COx mit statistischer Signifikanz über dem Ausgangswert ($p < 0,001$). Nach Etablierung der Trendelenburg-Lagerung und Anlage des Kapnoperitoneums stiegen die COx-Werte in der RARP-Gruppe gegenüber der Einleitungsphase ebenfalls signifikant an ($p < 0,001$).

Abschließend wurden mit Hilfe einer multivariaten Kovarianzanalyse unabhängige Einflussfaktoren auf einen COx-Wert > 0,3 und damit auf eine gestörte cerebrale Autoregulation untersucht. Hierbei wurde das Operationsverfahren als primäre Einflussvariable von Interesse definiert.

Zunächst wurden klinisch und pathophysiologisch relevante Variablen ausgewählt und auf Kollinearität überprüft. Stark miteinander korrelierende Variablen konnten so identifiziert und aus dem Regressionsmodell exkludiert werden. Dies traf für folgende Variablen zu: mittlere MAP-Werte, Δ MAP Einleitung, Δ MAP Aufwachraum, Hämoglobinverlust sowie Gabe kristalloider Infusionslösungen. In einem nächsten Schritt wurden alle Variablen mit einem p-Wert von > 0,2 aus dem initialen Modell mittels rückwärtiger Auswahl eliminiert. In das endgültige Modell gingen schließlich die in Tab. 12 aufgeführten Variablen ein.

Die zuvor eliminierten Variablen (kardiovaskuläres Risiko, Variabilität des MAP während des gesamten Aufzeichnungszeitraums, kumulativer MAP) wurden dann erneut in das Modell aufgenommen, um deren Einfluss auf den Regressionskoeffizienten B zu untersuchen. Veränderte sich dieser Wert um mehr als 10 %, wurde dies als Konfundierungseffekt interpretiert und die entsprechende Variable als Confounder definiert (vgl. hierzu auch Dunker et al., 2014). Dies bestätigte sich für den kumulativen MAP.

Das gewählte Operationsverfahren für die radikale Prostatektomie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf perioperative Störungen der cerebralen Autoregulation. Auch die Operationsdauer und der geschätzte intraoperative Blutverlust zeigten keine signifikante Beeinträchtigung des COx-Wertes. Selbiges galt für die Subgruppenanalyse der Patienten mit arterieller Hypertonie. Trotz signifikant höheren Baseline-Werten und einem höheren Δ MAP war der kardiovaskuläre Risikofaktor arterielle Hypertonie nicht mit einem pathologischen COx-Wert assoziiert.

Hingegen erwiesen sich das Patientenalter (p = 0,025) sowie das Δ MAP intraoperativ (p = 0,002) als unabhängige, statistisch signifikante Prädiktoren eines pathologischen COx-Wertes von über 0,3 und damit einer gestörten cerebralen Autoregulation während der radikalen Prostatektomie (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Multivariate Kovarianzanalyse mit COx > 0,3 als abhängiger Variable und kumulativem MAP als Confounder.

unabhängige Variable	B	95 % KI	Signifikanz
OP-Verfahren	3,339	-1,275 ; 7,952	p = 0,155
Katecholaminbedarf (> 75 % der OP-Dauer)	-5,038	-10,715 ; 0,639	p = 0,082
Alter	0,311	0,039 ; 0,583	**p = 0,025**
MMSE	0,778	-0,212 ; 1,768	p = 0,122
OP-Dauer	0,997	-0,335 ; 2,329	p = 0,141
geschätzter Blutverlust	0,315	-0,028 ; 0,659	p = 0,072
Δ MAP intraoperativ	0,200	0,073 ; 0,327	**p = 0,002**

Anmerkung: *B* Regressionskoeffizient *KI* Konfidenzintervall

4. Diskussion

Die radikale Prostatektomie gilt als Therapie der Wahl in der kurativen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren (Mottet et al., 2017). Neben dem konventionell offenen und dem laparoskopischen Zugang haben sich nun schon seit einigen Jahren auch Roboter-assistierte Verfahren (RARP) in der klinischen Praxis etabliert. Sie versprechen weniger postoperative Schmerzen und ein besseres kosmetisches Ergebnis durch ihre geringere Invasivität, einen niedrigeren Blutverlust und eine kürzere Verweildauer im Krankenhaus (Yaxley et al., 2016 ; Coughlin et al., 2018 ; Haese et al., 2019). Aus tumortherapeutischer Sicht sind beide Verfahren als gleichwertig anzusehen (Ilic et al., 2018 ; Haese et al., 2019), jedoch ergeben sich bei der RARP einige technische Besonderheiten, die hohe Anforderungen an das anästhesiologische Management stellen (Gainsburg, 2012 ; Lee, 2014). Dies betrifft auch die cerebrale Oxygenierung und Hämodynamik. So wurden bei diesem Operationsverfahren in der Vergangenheit Störungen der cerebralen Autoregulation beobachtet, die insbesondere bei perioperativen Blutdruckschwankungen zu Alterationen der cerebralen Durchblutung führen könnten (Schramm et al., 2014). Bislang ist jedoch nicht eindeutig geklärt, wie es zu diesen Beeinträchtigungen kommt und welche Patienten hiervon vorrangig betroffen sind.
In der vorliegenden prospektiven Studie wurden daher hämodynamische und cerebrovaskuläre Parameter während des gesamten perioperativen Zeitraums gemessen und erstmals in einem größeren Kollektiv mit dem Outcome der konventionell offenen Prostatektomie in einem spezialisiertem Prostatakrebszentrum verglichen.

4.1 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Interpretation der Autoregulationsmessung
In einem Kollektiv von 23 Patienten zur RARP in extremer Kopftieflage beobachteten Schramm und Kollegen einen intraoperativen Anstieg der TCD-basierten Mx-Werte, was für eine zeitabhängige Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulation spricht. Im weiteren postoperativen Verlauf kehrten die Autoregulationswerte jedoch wieder auf das Ausgangsniveau zurück (Schramm et al., 2014). Bleibende kognitive Defizite konnten hier zwar nicht beobachtet werden, allerdings war das Studiendesign auch nicht explizit für diese Fragestellung konzipiert. Einschränkend muss weiterhin erwähnt werden, dass Schramm et al. nur ein relativ kleines Kollektiv untersuchten und keine Kontrollgruppe mit dem konventionellen Verfahren in Rückenlage einschlossen.
Der von Schramm und Kollegen mittels TCD-Messung beschriebene perioperative Verlauf der cerebralen Autoregulation während der RARP konnte in der vorliegenden Studie mit NIRS-basierten COx-Werten reproduziert werden (vgl. Abb. 9 sowie Schramm et al., 2014).

Neben Patienten mit RARP in Kopftieflage wurde in der vorliegenden Studie auch ein RRP-Kollektiv als Kontrollgruppe eingeschlossen, das in Rückenlage operiert wurde. Bei RRP-Patienten zeigte sich jedoch ein zur RARP analoges Verhalten der cerebralen Autoregulationskapazität, sodass nicht von verfahrensspezifischen Veränderungen auszugehen ist. Der beobachtete, statistisch signifikante intraoperative Anstieg des COx während beider Operationsverfahren zeigte sich im weiteren Verlauf wieder regredient. Die Trendelenburg-Lage und das Kapnoperitoneum, die während der RARP erforderlich sind, tragen demnach nicht zu klinisch relevanten Störungen der cerebralen Autoregulation bei. Diese Ergebnisse stehen auch in Einklang mit bisherigen Erkenntnissen aus kleineren prospektiven Beobachtungsstudien (vgl. hierzu Kalmar et al., 2010 ; Kalmar et al., 2012).

In einer multivariablen Analyse wurden in der vorliegenden Studie sowohl das Patientenalter als auch die Differenz zwischen präoperativem Blutdruck vor Narkoseeinleitung und intraoperativen Werten (Δ MAP intraoperativ) als statistisch signifikante, unabhängige Einflussfaktoren auf eine gestörte zerebrale Autoregulation identifiziert (vgl. Tab. 12).

Der natürliche Alterungsprozess geht mit vielfältigen psychischen und physischen Veränderungen des Menschen einher. Das Risiko für neurokognitive Defizite steigt mit zunehmendem Lebensalter, ebenso die Inzidenz von cerebrovaskulären Ereignissen (Aaslid et al., 1989 ; Casati et al., 2005 ; Inouye, 2006). Auch die zunehmenden atherosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen spielen eine wichtige Rolle (Dineen et al., 2011). Dies legt die Vermutung nahe, dass auch die cerebrale Autoregulationskapazität im Alter generell beeinträchtigt sein könnte. In einer kleineren prospektiven Studie mit 32 gesunden Probanden untersuchten Yam und Kollegen das Verhalten der dynamischen CA in unterschiedlichen Altersgruppen (Yam et al., 2005). Hierbei fanden sie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der durchschnittlich 28-Jährigen (± 5 Jahre) und der Gruppe der durchschnittlich 54-Jährigen (± 8 Jahre) hinsichtlich ihrer Autoregulationskapazität (ebd.). Auch zeigte sich keine statistische Korrelation zwischen dem Probandenalter und dem dopplersonographisch bestimmten Autoregulationsindex Mx (ebd.). In einer weiteren Arbeit verglichen Dineen und Kollegen provozierte Veränderungen der dynamischen CA unter verschiedenen Atemmanövern bei gesunden jungen und älteren Probanden (Dineen et al., 2011). Auch hier zeigte sich eine erhaltene cerebrale Reaktivität ohne Hinweis auf eine beeinträchtigte Autoregulationskapazität bei gesunden älteren Probanden (ebd.).

Die in Kapitel 1.2.3 erwähnte prospektive Arbeit von Burkhart und Kollegen lieferte keinen Hinweis auf eine grundsätzlich beeinträchtigte cerebrale Autoregulation bei älteren Patienten über 65 Jahren, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unter balancierter Anästhesie mit Sevofluran unterzogen (Burkhart et al., 2011). Zwar zeigte sich hier gegenüber der jüngeren Vergleichsgruppe ein signifikant höherer Autoregulationsindex als Ausdruck einer ineffizienteren Autoregulationskapazität, jedoch spielte sich dies unterhalb des als pathologisch betrachteten Bereichs ab (ebd.). In einer Follow-up-Analyse der Studie fanden die Autoren ferner in der Gruppe der über 65-Jährigen eine tendenziell höhere untere Autoregulationsgrenze bei konstantem oberem Grenzwert und somit ein schmaleres Plateau

gegenüber jüngeren Patienten (Goettel et al., 2016). Allerdings blieb auch dieser Befund ohne statistische Signifikanz (ebd.). In unserer Studie konnten wir hingegen zeigen, dass ein hohes Patientenalter unabhängig von dem Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen einen statistisch signifikanten Effekt auf eine gestörte intraoperative CA hat.

Es ist allgemein anerkannt, dass ein hohes Patientenalter ein wichtiger Risikofaktor für postoperative kognitive Störungen darstellt (Hernandez et al., 2017). Frühere Studien legen zudem die Vermutung nahe, dass das fortschreitende Alter die Autoregulationsgrenzen hin zu höheren Blutdruckwerten verschieben könnte, wodurch Episoden von intraoperativer Hypotension schlechter toleriert würden (Hori et al., 2014 ; Ono et al., 2014). Dies könnte die Vulnerabilität für perioperative neurologische Komplikationen in dieser Altersgruppe erklären (Inouye, 2006 ; Monk und Price, 2011). In einer aktuelleren Studie konnten Hirsch und Kollegen zeigen, dass insbesondere intraoperative Blutdruckschwankungen und weniger die Dauer einer hypotensiven Episode mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs assoziiert sind (Hirsch et al., 2015).

Der andere unabhängige Prädiktor einer beeinträchtigten cerebralen Autoregulation in unserer Studie war ein hohes Δ MAP intraoperativ, d.h. ein starker Abfall des intraoperativen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert während der Narkoseeinleitung. Das Δ MAP könnte auch Ausdruck des intraoperativen Blutverlustes sein, obgleich dieser in unserem finalen Modell keine statistische Signifikanz erreichte. Es verwundert daher nicht, dass das Δ MAP auch in der RRP-Gruppe signifikant höher war, fiel doch hier der intraoperative Blutverlust im Gruppenvergleich ebenfalls höher aus. Ein starker Blutdruckabfall setzt eine Reihe von physiologischen Kompensationsmechanismen auf systemischer und cerebraler Ebene in Gang, um eine ausreichende Versorgung der lebensnotwendigen Organe zu gewährleisten. Ein hohes Δ MAP könnte jedoch auch Ausdruck hoher präoperativer Ausgangswerte sein, z.B. bei Patienten mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie oder bei präoperativ besonders aufgeregten Patienten. Wir führten daher eine separate Subgruppenanalyse bei Patienten mit dem Risikofaktor arterieller Hypertonus durch und fanden hier ein signifikant höheres Δ MAP während der Narkoseeinleitung und der intraoperativen Periode auf. Zwar erwies sich die arterielle Hypertonie im finalen Regressionsmodell nicht als unabhängiger Prädiktor eines pathologischen COx-Wertes, jedoch muss diskutiert werden, ob bei Patienten mit einem hohen Ausgangsblutdruck nicht auch tendenziell höhere intraoperative MAP-Zielwerte angestrebt werden sollten. Dies steht auch in Einklang mit den aktuellen Ergebnissen der Cerebral Autoregulation Study Group, die mit Hilfe CA-basierter intraoperativer MAP-Zielwerte die Inzidenz des postoperativen Delirs nach einem kardiochirurgischen Eingriff reduzieren konnte (Brown et al., 2019).

Verlauf des systemischen Blutdrucks

Die initial gemessenen MAP-Werte vor Narkoseeinleitung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Selbiges galt auch für die mittleren systolischen Blutdruckwerte. Im weiteren intraoperativen Verlauf jedoch fielen die konventionell operierten

Patienten signifikant stärker mit dem Blutdruck ab. Auch wiesen diese Patienten eine deutlich größere Differenz vom Baseline-Wert (Δ MAP intraoperativ) auf. Dies spiegelte sich auch über den gesamten Aufzeichnungszeitraums wider. Eine wesentliche Ursache hierfür dürfte in dem signifikant höheren intraoperativen Blutverlust und der damit assoziierten Katecholaminpflichtigkeit liegen (s.o.). Zudem kommt es zu physiologischen Anpassungsvorgängen in Kopftieflage. Im Aufwachraum schließlich kam es in beiden Gruppen zu einem erneuten Anstieg der mittleren Blutdrücke auf über Ausgangsniveau, ohne dass sich im Gruppenvergleich statistisch signifikante Unterschiede ergaben.
Die Arbeitsgruppe um Kalmar berichtete in zwei Beobachtungsstudien mit einem eher kleineren Kollektiv (31 bzw. 14 Patienten) von einem teils signifikanten Anstieg des MAP nach Etablierung der Trendelenburg-Lage zur RARP, was sich im Aufwachraum jedoch wieder auf präoperative Ausgangswerte normalisierte (Kalmar et al., 2010 ; Kalmar et al., 2012). Auch Closhen et al. konnten bei 29 RARP-Patienten einen initialen Anstieg des MAP unmittelbar nach Trendelenburg-Lage beobachten (Closhen et al., 2014). Durch das Kapnoperitoneum und die Kopftieflage erhöht sich der intraabdominelle Druck, wodurch die Aorta komprimiert wird (Gainsburg, 2012). Dies führt zunächst zu einer höheren linksventrikulären Nachlast, sodass der MAP und der systemische Gefäßwiderstand steigen (ebd.). So beobachteten Haas und Kollegen bei zehn Patienten mit RARP einen signifikanten intraoperativen Anstieg des MAP sowie des Herzzeitvolumens mittels transösophagealer Echokardiographie unter Trendelenburg-Lage und etabliertem Kapnoperitoneum (Haas et al., 2011). Ähnliches ergab auch die Studie von Falabella und Kollegen, die außerdem ein signifikant höheres Schlagvolumen in Kopftieflage zeigte (Falabella et al., 2007). Andererseits kommt es durch die Kompression der unteren Hohlvene zu einem reduzierten Rückstrom zum Herzen und damit zu einer geringeren Vorlast. Dieser Effekt allerdings wird durch die Kopftieflage teilweise wieder aufgehoben (Gainsburg, 2012). In einer retrospektiven Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 mit 1500 Patienten, die sich einer RARP unterzogen, wurden in der Tat ein Abfall des MAP um 17 % sowie eine Reduktion der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens um 21 bzw. 37 % vom Ausgangswert beschrieben (Danic et al., 2007).
In unserer Studie zeigten sich trotz unterschiedlicher MAP-Werte keine signifikanten Unterschiede im Verlauf des COx zwischen den Studiengruppen.

Demographische, anästhesiologische und operationsbezogene Merkmale
Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der demographischen und klinischen Parameter. Auch die Ergebnisse der jüngst veröffentlichten, groß angelegten Studie der Martini-Klinik mit über 10 000 Patienten zeigten, dass sich die demographischen Merkmale zwischen RARP und RRP nicht wesentlich voneinander unterschieden (Haese et al., 2019).
In Übereinstimmung mit Haese et al. zeigte sich in unserem Patientenkollektiv zwar auch ein höherer BMI-Wert in der RARP-Gruppe, jedoch besaß dies im Gegensatz zu Haese und Kollegen keine statistische Signifikanz (Haese et al., 2019). Auf einen möglichen Vorteil der

RARP bei adipösen Patienten in Hinblick auf perioperative Komplikationsraten und postoperative Frühinkontinenz wurde in der Literatur bereits hingewiesen (Beyer et al., 2015 ; Knipper et al., 2019). Möglicherweise ist dies auch der Grund für den tendenziell höheren BMI in diesem Studienarm.
Erwartungsgemäß zeigte sich in der Gruppe der konventionell offen operierten Patienten ein signifikant höherer intraoperativer Blutverlust. Dies korrelierte auch mit der perioperativen Volumen- und Katecholamintherapie. Laborchemisch spiegelte sich dies auch im postoperativen Hämoglobin-Abfall wider. Diese Befunde bestätigen den oft postulierten Vorzug minimalinvasiver Eingriffe gegenüber konventionellen Operationsverfahren hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes. Auch Haese et al. berichteten von deutlich niedrigeren Blutverlusten bei der Roboter-assistierten Prostatektomie (Haese et al., 2019). In der bisher wegweisenden Phase-III-Studie der australischen Arbeitsgruppe um Yaxley, welche das chirurgische, onkologische und funktionelle Outcome der beiden OP-Verfahren verglich, zeigte sich diesbezüglich ebenfalls ein eindeutiger Vorteil zugunsten der RARP (Yaxley et al., 2016).
Bei der Betrachtung der Operationsdauer in unserer Studie fällt auf, dass die Roboter-assistierten Eingriffe wesentlich länger dauerten als das konventionelle Verfahren. Dies besaß auch statistische Signifikanz. Haese et al. kommen in ihrer Analyse zu einem vergleichbaren Ergebnis. Die oben zitierte Arbeit von Yaxley und Kollegen zeigte indes ein umgekehrtes Verhältnis mit einer längeren OP-Dauer im offen retropubischen Verfahren (Yaxley et al., 2016). Hier offenbaren sich womöglich länder- und institutionsspezifische Unterschiede in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Seit ihrer Einführung steigt der Anteil Roboter-assistierter Prostatektomien in vielen Industriestaaten stetig an (Haese et al., 2019). In der Folge entstehen immer mehr hochspezialisierte Zentren, die sich auf Roboter-gestützte Eingriffe konzentrieren. Dies wirkt sich naturgemäß auch auf die Fallzahlen für das konventionelle Verfahren aus. So führt die Etablierung eines Robotersystems oft dazu, dass bedeutend weniger konventionell offene retropubische Operationen durchgeführt werden (Schiffmann et al., 2017). Die kürzeren OP-Zeiten sowie der geringere intraoperative Blutverlust in der RRP-Gruppe in unserer Arbeit lassen sich vermutlich auf die besondere Expertise und Erfahrung der Martini-Klinik zurückführen. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung spezialisierter Prostatakrebs-Zentren mit hohen Fallzahlen und klinikinternen Qualitätsstandards. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt scheint vor allem die Erfahrung des Operateurs und nicht so sehr das Operationsverfahren selbst der entscheidende Prädiktor für ein gutes Outcome nach radikaler Prostatektomie zu sein (Yaxley et al., 2016 ; Haese et al., 2019).

4.2 Methodische Überlegungen

Das Gehirn ist der primäre Angriffspunkt der meisten Hypnotika, die zur Allgemeinanästhesie eingesetzt werden. Interessanterweise ist es zugleich dasjenige Organ, das im Standard-Monitoring am wenigsten Berücksichtigung findet (Casati et al., 2006). Dies liegt sicherlich

nicht zuletzt an der eingeschränkten Zugänglichkeit in die physiologischen Vorgänge im Inneren. Eine initiale Motivation für diese Arbeit bestand daher in der Herausforderung, das Gehirn in den Fokus des perioperativen Monitorings zu stellen. Die Gegenüberstellung von Roboter-assistierter und retropubischer radikaler Prostatektomie bot aufgrund des standardisierten Procedere in einem spezialisierten Zentrum einen validen und gut reproduzierbaren Rahmen.

Grundlage der cerebralen Autoregulationsmessung in dieser Studie waren Oxygenierungswerte des frontalen Cortex, welche mittels nicht-invasiver NIRS generiert wurden. Die regionale Gewebssauerstoffsättigung rSO_2 ergibt sich aus dem Sauerstoffverbrauch, also dem cerebralen O_2-Metabolismus, und dem Sauerstoffangebot im Hirngewebe. Letzteres ist wiederum in erster Linie vom cerebralen Blutfluss (CBF) abhängig. Unter normierten Bedingungen kann der rSO_2 daher als Surrogat für den CBF herangezogen werden, obgleich es sich physikalisch um unterschiedliche Größen handelt (Donnelly et al., 2016 ; Rivera-Lara et al., 2017 ; Xiong et al., 2017).

Die NIRS bietet gegenüber dem bisherigen Standardverfahren der TCD einige Vorteile, die insbesondere in einem operativen bzw. intensivmedizinischen Kontext nicht zu vernachlässigen sind. Dazu gehören unter anderem die Robustheit des Messsignals gegenüber Bewegungsartefakten und die einfache, nicht untersucherabhängige Anwendung (Donnelly et al., 2016 ; Rivera-Lara et al., 2017). Zudem eignet sich die NIRS auch für ein längerfristiges Monitoring (Donnelly et al., 2016). Denault und Kollegen entwickelten einen einfachen Algorithmus für die intraoperative NIRS-Anwendung unter Berücksichtigung von Faktoren, die die cerebrale Oxygenierung beeinträchtigen könnten. Dazu gehören unter anderem der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) und der Herzindex, aber auch die arteriellen Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid (Denault et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals eine NIRS-basierte CA-Messung während des gesamten perioperativen Zeitraums bei unterschiedlichen Operationsverfahren zur radikalen Prostatektomie und während aufwändiger Lagerungsmanöver durchgeführt. Hier bewährte die NIRS als valides Instrument zum perioperativen CA-Monitoring mit guter Anwendbarkeit im anästhesiologischen Alltag.

Anästhetika beeinflussen sowohl über direkte als auch indirekte Mechanismen die systemische und cerebrale Hämodynamik (Juhász et al., 2019). Insbesondere volatile Anästhetika wirken sich abhängig von der Dosierung supprimierend auf die cerebrale Autoregulationskapazität aus (ebd.). Dies liegt unter anderem an den intrinsischen vasodilatatorischen Effekten der meisten Inhalationsanästhetika. Im Gegensatz zu anderen volatilen Narkotika scheint Sevofluran jedoch zumindest in klinisch üblichen Dosen keine negativen Auswirkungen auf die cerebrale Autoregulation oder cerebrovaskuläre Reaktivität zu haben (ebd.). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass der autoregulatorisch wirksame Blutdruckbereich unter balancierter Anästhesie mit Sevofluran und einem MAC-Wert von 1 gegenüber dem präoperativen Wachzustand kleiner wird, d.h. dass die Autoregulationskapazität geringfügig abnimmt (Goettel et al., 2016). Dieser Befund zeigte sich in der zitierten Studie unabhängig vom Pati-

entenalter und ist möglicherweise durch eine milde Vasodilatation der Hirngefäße bedingt (ebd.). Dieser Effekt könnte auch die beobachtete intraoperative Verschlechterung der CA in beiden Gruppen unserer Studie erklären. Ungeachtet dessen kann Sevofluran in höheren Dosen zu messbaren Beeinträchtigungen der cerebralen Autoregulation führen (Conti et al., 2006). Auch die cerebrovaskuläre Toleranz gegenüber Hyperkapnie ist unter Sevofluran reduziert. So nimmt die CO_2 - Reaktivität bei einem höheren $PaCO_2$ unter Sevofluran deutlich früher ab, während sie unter totaler intravenöser Anästhesie mit Propofol noch erhalten bleibt (ebd.).

4.3 Limitationen der Studie

Wie jede klinische Studie weist auch die vorliegende Arbeit einige Limitationen auf, die an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben sollen. Zum einen wurde ein relativ homogenes und spezifisches Patientenkollektiv zur radikalen Prostatektomie untersucht, sodass die Ergebnisse nur mit Einschränkungen auf andere operative Eingriffe oder Kollektive zu übertragen sind. Die vorliegende Studie inkludierte mehrheitlich Patienten mit relativ niedrigem perioperativem Risiko, wodurch die Übertragbarkeit auf Patienten mit einem höheren perioperativen Risiko eingeschränkt ist. In dieser Homogenität liegt jedoch auch eine der Stärken unserer Arbeit, die eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Operationsverfahren gewährleistet. Darüber hinaus kam in beiden Studiengruppen das gleiche Narkoseprotokoll unter einem einheitlichen MAC-Zielbereich zur Anwendung, sodass vergleichbare anästhesiologische Voraussetzungen geschaffen wurden.
Weitere Limitationen ergeben sich aus der methodenkritischen Betrachtung der Nahinfrarotspektroskopie, deren technische Einschränkungen bereits in Kapitel 1.3.3 dargestellt wurden.
Da die Baseline-Messung der hämodynamischen Parameter bereits vor Einleitung der Narkose durchgeführt wurde, könnten bei besonders aufgeregten Patienten trotz entsprechender Prämedikation fälschlicherweise zu hohe präoperative Blutdruckwerte gemessen worden sein. So konnte die Gruppe um Chunhui zeigen, dass das subjektive Empfinden von Angst vor einem operativen Eingriff den arteriellen Blutdruck signifikant erhöhen kann (Chunhui et al., 2013). Auch die aktuelle Leitlinie der *European Society of Cardiology* verweist auf die sogenannte „White-coat hypertension“ und empfiehlt die ambulante Blutdruckmessung nach einer Ruhepause im Sitzen (Williams et al., 2018). Die Blutdruckmessung im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthalts ist daher immer kritisch zu betrachten. Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass dieser Effekt in unserer Arbeit auf beide Studiengruppen gleichermaßen zutraf und sich möglicherweise wieder nivellierte.

Zusammenfassende Beurteilung

1. Hypothese:

Letztlich konnten wir kein spezifisches Autoregulationsdefizit während der RARP in Kopftieflage im Vergleich zur RRP in Rückenlage feststellen. Die Trendelenburg-Lagerung sowie das Kapnoperitoneum scheinen keinen negativen Einfluss auf die cerebrale Hämodynamik zu besitzen. Transiente, klinisch jedoch nicht apparente Störungen der cerebralen Autoregulation treten sowohl bei der konventionell offenen als auch der Roboter-assistierten radikalen Prostatektomie während der intraoperativen Phase auf, bilden sich allerdings im weiteren postoperativen Verlauf zurück. Die Wahl des Operationsverfahrens bedarf also hinsichtlich der cerebralen Autoregulation keiner besonderen Berücksichtigung.

2. Hypothese:

Auch diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Nach multivarianter Analyse mit schrittweiser Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf einen COx-Wert von über 0,3 und damit auf eine beeinträchtigte cerebrale Autoregulation.

Als statistisch signifikante Prädiktoren einer gestörten cerebralen Autoregulation wurden unabhängig vom gewählten Operationsverfahren ein hohes Patientenalter und eine große Differenz zwischen prä- und intraoperativem MAP (hohes Δ MAP intraoperativ) identifiziert.

4.4 Schlussbemerkung und Ausblick

Unser Verständnis von den Regulationsmechanismen und Einflussfaktoren der cerebralen Hämodynamik hat sich seit den frühen Experimenten Angelo Mossos im 19. Jahrhundert enorm gewandelt. Die technische Entwicklung seither erlaubt einen immer detaillierteren Einblick in die inneren Vorgänge des menschlichen Körpers. Heute ist der medizinische Fortschritt so weit, dass auch schwerkranke Patienten schonend und nicht-invasiv gemonitort und gezielt therapiert werden können. In Zeiten der personalisierten Medizin geht der Trend auch in der Anästhesie hin zu einem individuellen Behandlungskonzept, welches auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten ist. In genauer Kenntnis der cerebralen Autoregulationskapazität könnte dies ein an das Endorgan angepasstes Blutdruckmanagement ermöglichen. So konnten Hori und Kollegen in einer größeren prospektiven Studie mit einem Kollektiv von 491 Patienten zur kardiopulmonalen Bypass-OP zeigen, dass ein intraoperativer MAP über der COx-ermittelten oberen Autoregulationsgrenze mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs assoziiert ist (Hori et al., 2014). Ein entsprechendes Blutdruckmanagement innerhalb des autoregulatorisch wirksamen Bereichs kann dazu beitragen, perioperative Komplikationen zu reduzieren und das funktionelle Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen zu verbessern (Ono et al., 2014). Auch die jüngst publizierten Ergebnisse der Cerebral Auto-

regulation Study Group legen einen ähnlichen Schluss nahe (Brown et. al., 2019). Hier wurden 199 kardiochirurgische Patienten in einem randomisierten Studiendesign auf das Auftreten eines postoperativen Delirs untersucht. Mittels TCD wurde in einem Studienarm die intraoperative Autoregulationskapazität überwacht und daran orientierend der MAP angepasst. In dieser Gruppe konnte hiermit die Inzidenz des postoperativen Delirs signifikant gesenkt werden (ebd.). Die meisten prospektiven Studien zur perioperativen cerebralen Autoregulationsmessung wurden im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen durchgeführt (Hori et al., 2014 ; Ono et al., 2014 ; Brown et al., 2019 ; Chan und Aneman, 2019). Es sind daher noch weitere prospektive Arbeiten vor allem an nicht-kardiochirurgischen Kollektiven notwendig, um auch hier das autoregulationsbasierte hämodynamische Management in Hinblick auf die Reduktion postoperativer Komplikationen zu evaluieren. Insbesondere das neurokognitive Outcome nach operativen Eingriffen sollte in künftigen Studien Berücksichtigung finden, um den Zusammenhang zwischen perioperativen Beeinträchtigungen der cerebralen Autoregulation und dem Auftreten neurokognitiver Störungen besser zu verstehen.

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass die RARP in Kopftieflage mit Kapnoperitoneum im Allgemeinen gut toleriert wird und keine klinisch relevanten Störungen der cerebralen Autoregulation hervorruft. Die beobachteten intraoperativen Veränderungen der NIRS-basierten Autoregulationsparameter zeigten sich in beiden Studiengruppen gleichermaßen und sind somit nicht auf das gewählte Operationsverfahren zurückzuführen. Dies stellt einen wichtigen Aspekt für das präoperative Aufklärungsgespräch vor einer radikalen Prostatektomie dar.

Für unsere Studie wählten wir ein einheitliches Narkoseverfahren mit balancierter Anästhesie unter Sevofluran. Der perioperative Verlauf der dynamischen cerebralen Autoregulation während der radikalen Prostatektomie unter einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) wäre daher eine interessante Fragestellung für künftige Studien.

Unsere Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass ältere Patienten und Patienten mit einem hohen präoperativen Ausgangsblutdruck unabhängig vom Operationsverfahren tendenziell anfälliger für Alterationen der perioperativen cerebralen Autoregulation zu sein scheinen. Insbesondere diese Patientengruppen könnten daher von einem kontinuierlichen Monitoring der cerebralen Perfusion und Autoregulation profitieren.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:
Die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) ist ein kuratives Therapieverfahren in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und aus onkologischer Sicht der konventionell offenen retropubischen Prostatektomie (RRP) ebenbürtig. Die hierzu erforderliche Kopftieflage und das Kapnoperitoneum stellen jedoch eine Herausforderung für die perioperative cerebrale Hämodynamik und Autoregulation dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Verlauf der cerebralen Autoregulation (CA) im Rahmen der radikalen Prostatektomie zu untersuchen und beide Operationsverfahren in Hinblick auf perioperative Störungen der cerebralen Autoregulationskapazität zu vergleichen.

Methodik:
In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven radikalen Prostatektomie, entweder als RARP oder RRP, unterzogen und die keine cerebrovaskulären Vorerkrankungen aufwiesen. Die perioperative CA-Messung erfolgte mittels nahinfrarotspektroskopisch generierter cerebraler Oxygenierungsparameter, welche mit kontinuierlichen arteriellen Blutdruckwerten korreliert wurden. So konnte der dimensionslose Autoregulationsindex COx ermittelt werden. Alle Patienten erhielten unabhängig vom gewählten OP-Verfahren eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran und Sufentanil.

Ergebnisse:
Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Verlauf der perioperativen COx-Werte hinsichtlich des gewählten Operationsverfahrens (RRP 0,17 [IQR 0,09 - 0,25] vs. RARP 0,15 [IQR 0,09 - 0,22], p = 0,537). In einer multivariaten Kovarianzanalyse waren ein hohes Patientenalter (B = 0,311 [95 % KI: 0,039 ; 05,83], p = 0,025) und eine große intraoperative Blutdruckdifferenz vom Baseline-Wert (B = 0.200 [95% KI: 0.073 ; 0.327], p=0.002) mit einer Beeinträchtigung der CA assoziiert.

Schlussfolgerung:
Letztlich konnten wir kein spezifisches Autoregulationsdefizit während der RARP in Kopftieflage im Vergleich zur RRP in Rückenlage feststellen. Die Wahl des Operationsverfahrens bedarf also hinsichtlich der cerebralen Autoregulation keiner besonderen Berücksichtigung. Als unabhängige Prädiktoren einer beeinträchtigten cerebrovaskulären Autoregulation wurden in der vorliegenden Studie ein hohes Patientenalter sowie eine hohe Differenz zwischen präoperativem Blutdruck vor Narkoseeinleitung und intraoperativen Werten identifiziert. Möglicherweise könnten daher ältere Patienten sowie Patienten mit einem höheren Ausgangsblutdruck von einem konsequenten Monitoring der CA profitieren.

6. Summary

Background:

Robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is considered a curative treatment option for localized prostate cancer and is comparable to open surgery radical retropubic prostatectomy (RRP) with regards to oncological outcome. However, it does require an extreme head-down position and capnoperitoneum, challenging perioperative cerebral haemodynamics and autoregulation. The aim of this study therefore was to further assess the course of cerebral autoregulation (CA) during radical prostatectomy and to compare both techniques with respect to alterations of the cerebral autoregulatory capacity.

Methods:

The study was performed in patients that underwent elective radical prostatectomy, either as RARP in extreme head-down position or as RRP in supine position. Perioperative CA measurement was performed based on cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy, which was correlated with continuously obtained invasive mean arterial blood pressure data. A non-dimensional cerebral oxygenation index (COx) was calculated. All patients received balanced anaesthesia with sevoflurane and sufantanil.

Results:

There was no significant difference in the course of the perioperative COx between patients undergoing radical prostatectomy (RRP 0,17 [IQR 0,09 - 0,25] vs. RARP 0,15 [IQR 0,09 - 0,22], p = 0,537). Age (B = 0,311 [95 % KI: 0,039 ; 05,83], p = 0,025) and a higher difference between baseline and intraoperative blood pressure (B=0.200 [95% CI: 0.073 ; 0.327], p=0.002) were associated with impairment of CA.

Conclusion:

We did not find any specific impairment of CA during RARP in extreme head-down position compared with RRP in supine position. Concerns regarding cerebral hemodynamics therefore do not have to be taken into account when choosing either surgical technique. However, age and a higher difference between baseline and intraoperative blood pressure were identified as independent predictors of an impaired CA. Thus, our data suggest that older patients and patients with high preoperative baseline blood pressure could benefit from continuous monitoring of the CA in the perioperative period.

7. Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ (aufgerufen am: 24.12.2019).
2. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Berlin: RKI; 2017.
3. AASLID, R., LINDEGAARD, K. F., SORTEBERG, W. & NORNES, H. 1989. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke,* 20**,** 45-52.
4. AASLID, R., MARKWALDER, T. M. & NORNES, H. 1982. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg,* 57**,** 769-74.
5. AINSLIE, P. N. & BRASSARD, P. 2014. Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000Prime Reports,* 6**,** 14.
6. ARVIZO, C., MEHTA, S. T. & YUNKER, A. 2018. Adverse events related to Trendelenburg position during laparoscopic surgery: recommendations and review of the literature. *Curr Opin Obstet Gynecol,* 30**,** 272-278.
7. ATTWELL, D., BUCHAN, A. M., CHARPAK, S., LAURITZEN, M., MACVICAR, B. A. & NEWMAN, E. A. 2010. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature,* 468**,** 232-43.
8. ATTWELL, D. & LAUGHLIN, S. B. 2001. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab,* 21**,** 1133-45.
9. 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. *Anesth Analg,* 109**,** 473-8.
10. BAYLISS, W. M. 1902. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol,* 28**,** 220-31.
11. BEDFORD, P. D. 1955. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet,* 269**,** 259-63.
12. BEYER, B., KUHNE, K., BOHM, K., SCHIFFMANN, J., HEINZER, H., MICHL, U., HULAND, H., GRAEFEN, M., HAESE, A. & STEUBER, T. 2015. DaVinci robot-assisted laparoscopic prostatectomy: benefit for obese men? - A matched-pair analysis. *Urologe A,* 54**,** 34-40.
13. BRAUSI, M. 2017. Re: Robot-assisted Laparoscopic Prostatectomy Versus Open Radical Retropubic Prostatectomy: Early Outcomes from a Randomised Controlled Phase 3 Study. *European Urology,* 72**,** 856-857.
14. BROWN, C. H. T., NEUFELD, K. J., TIAN, J., PROBERT, J., LAFLAM, A., MAX, L., HORI, D., NOMURA, Y., MANDAL, K., BRADY, K., HOGUE, C. W., SHAH, A., ZEHR, K.,

CAMERON, D., CONTE, J., BIENVENU, O. J., GOTTESMAN, R., YAMAGUCHI, A. & KRAUT, M. 2019. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*.

15. BURKHART, C. S., ROSSI, A., DELL-KUSTER, S., GAMBERINI, M., MÖCKLI, A., SIEGEMUND, M., CZOSNYKA, M., STREBEL, S. P. & STEINER, L. A. 2011. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *British journal of anaesthesia,* 107**,** 742-748.
16. CARDIM, D. & GRIESDALE, D. E. 2018. Near-infrared spectroscopy: unfulfilled promises. *Br J Anaesth,* 121**,** 523-526.
17. CASATI, A., FANELLI, G., PIETROPAOLI, P., PROIETTI, R., TUFANO, R., DANELLI, G., FIERRO, G., DE COSMO, G. & SERVILLO, G. 2005. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg,* 101**,** 740-7, table of contents.
18. CASATI, A., FANELLI, G., PIETROPAOLI, P., PROIETTI, R., TUFANO, R., MONTANINI, S., DANELLI, G., NUZZI, M., MENTEGAZZI, F., TORRI, G., MARTANI, C., SPREAFICO, E., FIERRO, G., PUGLIESE, F., DE COSMO, G., ACETO, P., SERVILLO, G. & MONACO, F. 2007. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol,* 24**,** 59-65.
19. CASATI, A., SPREAFICO, E., PUTZU, M. & FANELLI, G. 2006. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anestesiol,* 72**,** 605-25.
20. CHAN, B. & ANEMAN, A. 2019. A prospective, observational study of cerebrovascular autoregulation and its association with delirium following cardiac surgery. *Anaesthesia,* 74**,** 33-44.
21. CHUNHUI, L., JU-XIANG, L., HAI, S., WEITONG, H., QIANG, P. & XIAOSHU, C. 2013. ASSA13-14-26 Preoperative Anxiety is Associated with Higher Blood Pressure in Patients Waiting For Surgery. *Heart,* 99**,** A66.
22. CIPOLLA, M. J. 2009. The Cerebral Circulation. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
23. CLOSHEN, D., TREIBER, A. H., BERRES, M., SEBASTIANI, A., WERNER, C., ENGELHARD, K. & SCHRAMM, P. 2014. Robotic assisted prostatic surgery in the Trendelenburg position does not impair cerebral oxygenation measured using two different monitors: A clinical observational study. *Eur J Anaesthesiol,* 31**,** 104-9.
24. CONTI, A., IACOPINO, D. G., FODALE, V., MICALIZZI, S., PENNA, O. & SANTAMARIA, L. B. 2006. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanil or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth,* 97**,** 333-9.
25. COUGHLIN, G. D., YAXLEY, J. W., CHAMBERS, S. K., OCCHIPINTI, S., SAMARATUNGA, H., ZAJDLEWICZ, L., TELOKEN, P., DUNGLISON, N., WILLIAMS, S., LAVIN, M. F. & GARDINER, R. A. 2018. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open

radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *The Lancet Oncology,* 19**,** 1051-1060.

26. CREAVIN, S. T., WISNIEWSKI, S., NOEL−STORR, A. H., TREVELYAN, C. M., HAMPTON, T., RAYMENT, D., THOM, V. M., NASH, K. J. E., ELHAMOUI, H., MILLIGAN, R. & ET AL. 2016. Mini−Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
27. DAGAL, A. & LAM, A. M. 2009. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol,* 22**,** 547-52.
28. 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**,** 119-123.
29. DELPY, D. T., COPE, M., VAN DER ZEE, P., ARRIDGE, S., WRAY, S. & WYATT, J. 1988. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol,* 33**,** 1433-42.
30. DENAULT, A., DESCHAMPS, A. & MURKIN, J. M. 2007. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth,* 11**,** 274-81.
31. DI MARCO, L. Y., FARKAS, E., MARTIN, C., VENNERI, A. & FRANGI, A. F. 2015. Is Vasomotion in Cerebral Arteries Impaired in Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis,* 46**,** 35-53.
32. DINEEN, N. E., PANERAI, R. B., BRODIE, F. & ROBINSON, T. G. 2011. Effects of ageing on cerebral haemodynamics assessed during respiratory manoeuvres. *Age and Ageing,* 40**,** 199-204.
33. 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. *J Anesth,* 30**,** 949-955.
34. DOERING, T. J., AASLID, R., STEUERNAGEL, B., BRIX, J., NIEDERSTADT, C., BREULL, A., SCHNEIDER, B. & FISCHER, G. C. 1999. Cerebral autoregulation during whole-body hypothermia and hyperthermia stimulus. *Am J Phys Med Rehabil,* 78**,** 33-8.
35. DONNELLY, J., BUDOHOSKI, K. P., SMIELEWSKI, P. & CZOSNYKA, M. 2016. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Critical Care,* 20**,** 129.
36. DRUMMOND, M. D. F. JOHN C. 1997. The Lower Limit of Autoregulation Time to Revise Our Thinking? *Anesthesiology,* 86**,** 1431-1433.
37. DUNKLER, D., PLISCHKE, M., LEFFONDRE, K. & HEINZE, G. 2014. Augmented backward elimination: a pragmatic and purposeful way to develop statistical models. *PLoS One,* 9**,** e113677.

38. EPSTEIN, J. I., EGEVAD, L., AMIN, M. B., DELAHUNT, B., SRIGLEY, J. R. & HUMPHREY, P. A. 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol,* 40**,** 244-52.
39. ERDOGRU, T., TEBER, D., FREDE, T., MARRERO, R., HAMMADY, A., SEEMANN, O. & RASSWEILER, J. 2004. Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol,* 46**,** 312-9; discussion 320.
40. FAIENA, I., SINGER, E. A., PUMILL, C. & KIM, I. Y. 2014. Cytoreductive prostatectomy: evidence in support of a new surgical paradigm (Review). *Int J Oncol,* 45**,** 2193-8.
41. 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. *Int J Med Robot,* 3**,** 312-5.
42. FERRARI, M., GIANNINI, I., SIDERI, G. & ZANETTE, E. 1985. Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol,* 191**,** 873-82.
43. FISCHER, M. & SCHMUTZHARD, E. 2017. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of neurology,* 264**,** 1608-1616.
44. FOG, M. 1937. Cerebral circulation: The reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure. *Archives of Neurology & Psychiatry,* 37**,** 351-364.
45. FOG, M. 1938. The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. *J Neurol Psychiatry,* 1**,** 187-97.
46. FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res,* 12**,** 189-98.
47. FONG, T. G., JONES, R. N., SHI, P., MARCANTONIO, E. R., YAP, L., RUDOLPH, J. L., YANG, F. M., KIELY, D. K. & INOUYE, S. K. 2009. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology,* 72**,** 1570-5.
48. FORBES, H. S. 1928. The cerebral circulation: I. observation and measurement of pial vessels. *Archives of Neurology & Psychiatry,* 19**,** 751-761.
49. FRIEDLAND, R. P. & IADECOLA, C. 1991. Roy and Sherrington (1890): a centennial reexamination of "On the regulation of the blood-supply of the brain". *Neurology,* 41**,** 10-4.
50. FURCHGOTT, R. F. & ZAWADZKI, J. V. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature,* 288**,** 373-6.
51. GAINSBURG, D. M. 2012. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anestesiol,* 78**,** 596-604.
52. GILFRICH, C., BROOKMAN-MAY, S., MAY, M. & LEBENTRAU, S. 2014. [Robot-assisted radical prostatectomy - review of the literature concerning oncological and functional outcome of patients]. *Aktuelle Urol,* 45**,** 471-85; quiz 486-7.

53. GOADSBY, P. J., REUTER, U., HALLSTRÖM, Y., BROESSNER, G., BONNER, J. H., ZHANG, F., SAPRA, S., PICARD, H., MIKOL, D. D. & LENZ, R. A. 2017. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine,* 377**,** 2123-2132.
54. 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**,** 255-264.
55. GRUNE, F. & KLIMEK, M. 2017. Cerebral blood flow and its autoregulation - when will there be some light in the black box? *Br J Anaesth,* 119**,** 1077-1079.
56. GUPTA, A. K., MENON, D. K., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P. & JONES, J. G. 1997. Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. *Anesth Analg,* 85**,** 817-20.
57. HAAS, S., HAESE, A., GOETZ, A. E. & KUBITZ, J. C. 2011. Haemodynamics and cardiac function during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep Trendelenburg position. *Int J Med Robot,* 7**,** 408-13.
58. HAESE, A., KNIPPER, S., ISBARN, H., HEINZER, H., TILKI, D., SALOMON, G., MICHL, U., STEUBER, T., BUDAUS, L., MAURER, T., TENNSTEDT, P., HULAND, H. & GRAEFEN, M. 2019. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int,* 123**,** 1031-1040.
59. HAMEL, E. 2006. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol (1985),* 100**,** 1059-64.
60. HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J. & BELLMUNT, J. 2014. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol,* 65**,** 124-137.
61. HERNANDEZ, B. A., LINDROTH, H., ROWLEY, P., BONCYK, C., RAZ, A., GASKELL, A., GARCIA, P. S., SLEIGH, J. & SANDERS, R. D. 2017. Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes. *Br J Anaesth,* 119**,** 288-290.
62. HILZ, M. J., STEMPER, B., HECKMANN, J. G. & NEUNDÖRFER, B. 2000. Mechanismen der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transkranieller Doppler-Sonographie. *Fortschr Neurol Psychiatr,* 68**,** 398-412.
63. HIRSCH, J., DEPALMA, G., TSAI, T. T., SANDS, L. P. & LEUNG, J. M. 2015. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth,* 115**,** 418-26.
64. HORI, D., BROWN, C., ONO, M., RAPPOLD, T., SIEBER, F., GOTTSCHALK, A., NEUFELD, K. J., GOTTESMAN, R., ADACHI, H. & HOGUE, C. W. 2014. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth,* 113**,** 1009-17.

65. HORI, D., HOGUE, C. W., JR., SHAH, A., BROWN, C., NEUFELD, K. J., CONTE, J. V., PRICE, J., SCIORTINO, C., MAX, L., LAFLAM, A., ADACHI, H., CAMERON, D. E. & MANDAL, K. 2015. Cerebral Autoregulation Monitoring with Ultrasound-Tagged Near-Infrared Spectroscopy in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg,* 121**,** 1187-93.
66. HU, J. C., GU, X., LIPSITZ, S. R., BARRY, M. J., D'AMICO, A. V., WEINBERG, A. C. & KEATING, N. L. 2009. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama,* 302**,** 1557-64.
67. HU, Z., OU, Y., DUAN, K. & JIANG, X. 2010. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses,* 74**,** 722-4.
68. IADECOLA, C. 2017. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron,* 96**,** 17-42.
69. ILIC, D., EVANS, S. M., ALLAN, C. A., JUNG, J. H., MURPHY, D. & FRYDENBERG, M. 2018. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int,* 121**,** 845-853.
70. INOUYE, S. K. 2006. Delirium in older persons. *N Engl J Med,* 354**,** 1157-65.
71. INOUYE, S. K., WESTENDORP, R. G. & SACZYNSKI, J. S. 2014. Delirium in elderly people. *Lancet,* 383**,** 911-22.
72. IP, H. Y., ABRISHAMI, A., PENG, P. W., WONG, J. & CHUNG, F. 2009. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology,* 111**,** 657-77.
73. JOBSIS, F. F. 1977. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science,* 198**,** 1264-7.
74. JUHÁSZ, M., MOLNÁR, L., FÜLESDI, B., VÉGH, T., PÁLL, D. & MOLNÁR, C. 2019. Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO(2) reactivity. *BMC anesthesiology,* 19**,** 109-109.
75. KAHLE, W. & FROTSCHER, M. 2005. Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden Nervensystem und Sinnesorgane. 9. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
76. KALMAR, A. F., DEWAELE, F., FOUBERT, L., HENDRICKX, J. F., HEEREMANS, E. H., STRUYS, M. M. R. F. & ABSALOM, A. 2012. Cerebral haemodynamic physiology during steep Trendelenburg position and CO2 pneumoperitoneum. *British Journal of Anaesthesia,* 108**,** 478-484.
77. 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**,** 433-439.
78. KAMPF, S., SCHRAMM, P. & KLEIN, K. U. 2013. Transcranial doppler and near infrared spectroscopy in the perioperative period. *Curr Opin Anaesthesiol,* 26**,** 543-8.
79. KETY, S. S. 1957. The general metabolism of the brain in vivo. *In:* RICHTER, D. (Hrsg.) *Metabolism of the Nervous System.* London: Pergamon.

80. KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. 1945. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *American Journal of Physiology-Legacy Content,* 143**,** 53-66.
81. KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. 1948. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation,* 27**,** 476-483.
82. KIM, W. H., HAHM, T. S., KIM, J. A., SIM, W. S., CHOI, D. H., LEE, E. K. & LEE, S. M. 2013. Prolonged inspiratory time produces better gas exchange in patients undergoing laparoscopic surgery: A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand,* 57**,** 613-22.
83. KNIPPER, S., MAZZONE, E., MISTRETTA, F. A., PALUMBO, C., TIAN, Z., BRIGANTI, A., SAAD, F., TILKI, D., GRAEFEN, M. & KARAKIEWICZ, P. I. 2019. Impact of Obesity on Perioperative Outcomes at Robotic-assisted and Open Radical Prostatectomy: Results From the National Inpatient Sample. *Urology*.
84. KYTTA, J., OHMAN, J., TANSKANEN, P. & RANDELL, T. 1999. Extracranial contribution to cerebral oximetry in brain dead patients: a report of six cases. *J Neurosurg Anesthesiol,* 11**,** 252-4.
85. LASSEN, N. A. 1959. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev,* 39**,** 183-238.
86. LEE, J. R. 2014. Anesthetic considerations for robotic surgery. *Korean journal of anesthesiology,* 66**,** 3-11.
87. LINDAUER, U., LEITHNER, C., KAASCH, H., ROHRER, B., FODDIS, M., FUCHTEMEIER, M., OFFENHAUSER, N., STEINBRINK, J., ROYL, G., KOHL-BAREIS, M. & DIRNAGL, U. 2010. Neurovascular coupling in rat brain operates independent of hemoglobin deoxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab,* 30**,** 757-68.
88. LIPTON, R. B., CROOP, R., STOCK, E. G., STOCK, D. A., MORRIS, B. A., FROST, M., DUBOWCHIK, G. M., CONWAY, C. M., CORIC, V. & GOADSBY, P. J. 2019. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene–Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *New England Journal of Medicine,* 381**,** 142-149.
89. LOU, H. C., EDVINSSON, L. & MACKENZIE, E. T. 1987. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol,* 22**,** 289-97.
90. MAERZ, D. A., BECK, L. N., SIM, A. J. & GAINSBURG, D. M. 2017. Complications of robotic-assisted laparoscopic surgery distant from the surgical site. *British Journal of Anaesthesia,* 118**,** 492-503.
91. MCCULLOCH, T. J., VISCO, E. & LAM, A. M. 2000. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology,* 93**,** 1205-9.
92. MENG, L. & GELB, A. W. 2015. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology,* 122**,** 196-205.
93. MENG, L., HOU, W., CHUI, J., HAN, R. & GELB, A. W. 2015. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology,* 123**,** 1198-208.

94. MILLS, J. T., BURRIS, M. B., WARBURTON, D. J., CONAWAY, M. R., SCHENKMAN, N. S. & KRUPSKI, T. L. 2013. Positioning injuries associated with robotic assisted urological surgery. *J Urol,* 190**,** 580-4.
95. MONK, T. G. & PRICE, C. C. 2011. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care,* 17**,** 376-81.
96. 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., ROUVIERE, O., SCHOOTS, I. G., WIEGEL, T. & CORNFORD, P. 2017. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol,* 71**,** 618-629.
97. MURKIN, J. M. & ARANGO, M. 2009. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *British Journal of Anaesthesia,* 103**,** i3-i13.
98. NASR, N., CZOSNYKA, M., AREVALO, F., HANAIRE, H., GUIDOLIN, B. & LARRUE, V. 2011. Autonomic neuropathy is associated with impairment of dynamic cerebral autoregulation in type 1 diabetes. *Auton Neurosci,* 160**,** 59-63.
99. OGAWA, Y., IWASAKI, K., AOKI, K., SHIBATA, S., KATO, J. & OGAWA, S. 2007. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg,* 105**,** 1389-96, table of contents.
100. OGOH, S. 2017. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *The Journal of Physiological Sciences,* 67**,** 345-351.
101. OGOH, S., NAKAHARA, H., UEDA, S., OKAZAKI, K., SHIBASAKI, M., SUBUDHI, A. W. & MIYAMOTO, T. 2014. Effects of acute hypoxia on cerebrovascular responses to carbon dioxide. *Exp Physiol,* 99**,** 849-58.
102. OGOH, S. & TARUMI, T. 2019. Cerebral blood flow regulation and cognitive function: a role of arterial baroreflex function. *The Journal of Physiological Sciences,* 69**,** 813-823.
103. ONO, M., BRADY, K., EASLEY, R. B., BROWN, C., KRAUT, M., GOTTESMAN, R. F. & HOGUE, C. W., JR. 2014. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 147**,** 483-9.
104. OSOL, G., BREKKE, J. F., MCELROY-YAGGY, K. & GOKINA, N. I. 2002. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 283**,** H2260-7.
105. OZKOR, M. A. & QUYYUMI, A. A. 2011. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor and Vascular Function. *Cardiology Research and Practice,* 2011**,** 156146.
106. PAYNE, S. 2016. Cerebral Autoregulation: Control of Blood Flow in the Brain. *SpringerBriefs in Bioengineering.* 1. ed.: Springer International Publishing AG Switzerland.
107. RIVERA-LARA, L., GEOCADIN, R., ZORRILLA-VACA, A., HEALY, R., RADZIK, B. R., PALMISANO, C., MIRSKI, M., ZIAI, W. C. & HOGUE, C. 2017. Validation of Near-Infra-

red Spectroscopy for Monitoring Cerebral Autoregulation in Comatose Patients. *Neurocrit Care,* 27**,** 362-369.

108. ROSENGARTEN, B., HUWENDIEK, O. & KAPS, M. 2001. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound in Medicine & Biology,* 27**,** 189-193.

109. ROY, C. S. & SHERRINGTON, C. S. 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol,* 11**,** 85-158.17.

110. SAKLAD, M. 1941. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology,* 2**,** 281-84.

111. SAMPAT, A., PARAKATI, I., KUNNAVAKKAM, R., GLICK, D. B., LEE, N. K., TENNEY, M., EGGENER, S. & ROTH, S. 2015. Corneal abrasion in hysterectomy and prostatectomy: role of laparoscopic and robotic assistance. *Anesthesiology,* 122**,** 994-1001.

112. SANDRONE, S., BACIGALUPPI, M., GALLONI, M. R., CAPPA, S. F., MORO, A., CATANI, M., FILIPPI, M., MONTI, M. M., PERANI, D. & MARTINO, G. 2014. Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light. *Brain,* 137**,** 621-33.

113. SCHIFFMANN, J., LARCHER, A., SUN, M., TIAN, Z., BERDUGO, J., LEVA, I., WIDMER, H., LATTOUF, J. B., ZORN, K., HAESE, A., SHARIAT, S. F., SAAD, F., MONTORSI, F., GRAEFEN, M. & KARAKIEWICZ, P. I. 2017. Differences in Patient Characteristics among Men Choosing Open or Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Contemporary Practice - Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Urol Int,* 98**,** 40-48.

114. SCHOLKMANN, F. & WOLF, M. 2013. General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J Biomed Opt,* 18**,** 105004.

115. 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**,** 58-63.

116. SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2009. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

117. SPERNA WEILAND, N. H., HERMANIDES, J., VAN DER STER, B. J. P., HOLLMANN, M. W., PRECKEL, B., STOK, W. J., VAN LIESHOUT, J. J. & IMMINK, R. V. 2018. Sevoflurane based anaesthesia does not affect already impaired cerebral autoregulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Anaesth,* 121**,** 1298-1307.

118. SPRONCK, B., MARTENS, E. G., GOMMER, E. D. & VAN DE VOSSE, F. N. 2012. A lumped parameter model of cerebral blood flow control combining cerebral autoregulation and neurovascular coupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 303**,** H1143-53.

119.STREBEL, S., LAM, A. M., MATTA, B., MAYBERG, T. S., AASLID, R. & NEWELL, D. W. 1995. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology,* 83**,** 66-76.

120.SÜDFELD, S., BRECHNITZ, S., WAGNER, J. Y., REESE, P. C., PINNSCHMIDT, H. O., REUTER, D. A. & SAUGEL, B. 2017. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia,* 119**,** 57-64.

121.THIJSSEN, D. H. J., RONGEN, G. A., SMITS, P. & HOPMAN, M. T. E. 2008. Physical (in)activity and endothelium-derived constricting factors: overlooked adaptations. *The Journal of Physiology,* 586**,** 319-324.

122.TIECKS, F. P., LAM, A. M., AASLID, R. & NEWELL, D. W. 1995. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke,* 26**,** 1014-9.

123.TZENG, Y. C. & AINSLIE, P. N. 2014. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol,* 114**,** 545-59.

124.WAZINSKI, M. 2017. Anästhesiologische Aspekte roboterassistierter Eingriffe in einem neuen Team. *Journal für Urologie und Urogynäkologie,* 24**,** 16-20.

125.WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W., AGABITI ROSEI, E., AZIZI, M., BURNIER, M., CLEMENT, D. L., COCA, A., DE SIMONE, G., DOMINICZAK, A., KAHAN, T., MAHFOUD, F., REDON, J., RUILOPE, L., ZANCHETTI, A., KERINS, M., KJELDSEN, S. E., KREUTZ, R., LAURENT, S., LIP, G. Y. H., MCMANUS, R., NARKIEWICZ, K., RUSCHITZKA, F., SCHMIEDER, R. E., SHLYAKHTO, E., TSIOUFIS, C., ABOYANS, V. & DESORMAIS, I. 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens,* 36**,** 1953-2041.

126.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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 88**,** 520-531.

127.YAM, A. T., LANG, E. W., LAGOPOULOS, J., YIP, K., GRIFFITH, J., MUDALIAR, Y. & DORSCH, N. W. 2005. Cerebral autoregulation and ageing. *J Clin Neurosci,* 12**,** 643-6.

128.YAXLEY, J. W., COUGHLIN, G. D., CHAMBERS, S. K., OCCHIPINTI, S., SAMARATUNGA, H., ZAJDLEWICZ, L., DUNGLISON, N., CARTER, R., WILLIAMS, S., PAYTON, D. J., PERRY-KEENE, J., LAVIN, M. F. & GARDINER, R. A. 2016. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet,* 388**,** 1057-1066.

129.YOSHITANI, K., KAWAGUCHI, M., MIURA, N., OKUNO, T., KANODA, T., OHNISHI, Y. & KURO, M. 2007. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the

cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology,* 106**,** 458-62.

130.YU, Y., ZHANG, K., ZHANG, L., ZONG, H., MENG, L. & HAN, R. 2018. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev,* 1**,** Cd010947.

131.ZLOKOVIC, B. V. 2008. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron,* 57**,** 178-201.

132.ZWEIFEL, C., DIAS, C., SMIELEWSKI, P. & CZOSNYKA, M. 2014. Continuous time-domain monitoring of cerebral autoregulation in neurocritical care. *Med Eng Phys,* 36**,** 638-45.

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht über ausgewählte vasoaktive Substanzen des Endothels und ihre Wirkung auf den Gefäßtonus.
Tab. 2	Ausgewählte bildgebende Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung des CBF.
Tab. 3	Übersicht über ausgewählte Indices zur kontinuierlichen Autoregulationsmessung.
Tab. 4	Klassifikationssystem der American Society of Anesthesiologists (ASA Physical Status Classification System).
Tab. 5	Demographische Merkmale und kardiovaskuläre Vorerkrankungen der Patienten.
Tab. 6	Operationsbezogene Merkmale der Studienpopulationen.
Tab. 7	Urologische Merkmale, TNM-Kategorie und R-Klassifikation in den Studienpopulationen.
Tab. 8	Gleason-Scores der Studienpopulationen.
Tab. 9	Ergebnisse der perioperativen invasiven Blutdruckmessung zu verschiedenen Zeitpunkten.
Tab. 10	Differenz der mittleren arteriellen Blutdruckwerte vom Ausgangswert zu verschiedenen Zeitpunkten.
Tab. 11	Ergebnisse des cerebralen Oxygenierungsindex COx zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.
Tab. 12	Multivariate Kovarianzanalyse mit COx > 0,3 als abhängiger Variable.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Die Blutversorgung des Gehirns mit dem Circulus arteriosus Willisii.
Abb. 2	Darstellung des schematischen Verlaufs der Autoregulation.
Abb. 3	Darstellung der Absorptionsspektren von oxygeniertem (HbO_2) und desoxygeniertem (Hb) Hämoglobin, Melanin, Cytochromoxidase aa3 (Caa3) und Wasser (H_2O) in Abhängigkeit von der Wellenlänge.
Abb. 4	Exemplarischer Verlauf der cerebralen Autoregulationskurve mit Darstellung der unteren (LLA) und oberen (ULA) Autoregulationsgrenze.
Abb. 5	Altersgruppenverteilung der Studienpopulationen.
Abb. 6	Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.
Abb. 7	ASA-Status der Studienpopulationen.
Abb. 8	Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks während Roboter-assistierter (RARP) und offen retropubischer (RRP) radikaler Prostatektomie zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.
Abb. 9	Verlauf des mittleren cerebralen Autoregulationsindex COx während Roboter-assistierter (RARP) und offen retropubischer (RRP) radikaler Prostatektomie zu verschiedenen Phasen des perioperativen Aufzeichnungszeitraums.

10. Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist das Ergebnis jahrelanger Arbeit. In dieser Zeit sind mir viele Menschen begegnet, die mich auf meinem Weg begleitet haben. Jenen, die direkt oder auch nur indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich hier danken.

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. Alwin E. Goetz, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für den hervorragenden wissenschaftlichen Rahmen, in dem diese Arbeit entstehen konnte.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Christian Zöllner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, danke ich für die hilfreiche Diskussion dieser Arbeit und die Möglichkeit, unter seiner Aufsicht zu promovieren.

Zu großem Dank bin ich meiner Betreuerin Frau PD Dr. Marlene Fischer, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, verpflichtet. Mit konstruktivem Rat und konkreter Hilfe stand sie mir in jeder Phase des Promotionsvorhabens bei. Ihr Vertrauen und ihre unendliche Geduld waren wichtige Pfeiler dieser Arbeit.

Recht herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Stefanie Beck, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, für ihre wertvolle Hilfestellung während der Datenerhebung.

Dem urologischen, pflegerischen und anästhesietechnischen Team der Martini-Klinik danke ich vielmals für die beispiellose Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Für die kompetente und unkomplizierte statistische Beratung bin ich Frau Maria Stark, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, zu großem Dank verpflichtet.

Meinem Mitdoktoranden Dennis Hoop danke ich für die angenehme Zeit und die konstruktive Zusammenarbeit in der Martini-Klinik.

Meiner ersten Leserin Janina Kremer danke ich für die aufmunternden Worte und den Glauben an das, was ich tue.

Meinen lieben Freunden Anka, Masha, Lea, Kim und Johannes möchte ich für den fortwährenden Rückhalt und das bedingungslose Verständnis danken.

Der größte Dank schließlich gilt meiner Familie, damals wie heute, hier wie dort.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Haissam Ragab
Lorenzengasse 5
22303 Hamburg
Telefon: 0151 / 16603165
E-Mail: haissam.ragab@hotmail.de
geb. 12.05.1990 in Karlsruhe

Ausbildung

10/2011 - 06/2018 **Universität Hamburg**
Studium der Humanmedizin
Abschlussnote: 2,0

04/2011 - 09/2011 **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**
Kunstgeschichte und Literaturwissenschaft

2001 - 2010 **Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg**
Abiturnote: 1,6

Praktisches Jahr

05/2017 - 08/2017 **Asklepios Klinik Barmbek**
Onkologie und Palliativmedizin

09/2017 - 12/2017 **Nordfriesland Klinik Husum**
Unfall- und Wirbelsäulenchirurgie

01/2018 - 04/2018 **Städtisches Klinikum Lüneburg**
Radiologie

Beruflicher Werdegang

seit 10/2018 **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

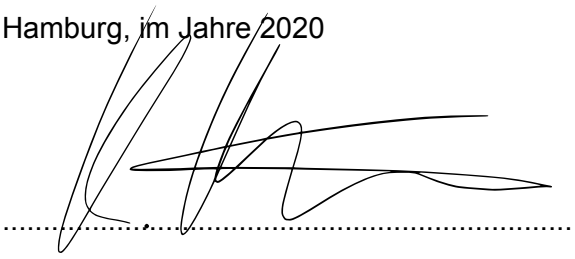
12. Eidesstattliche Erklärung

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.

Hamburg, im Jahre 2020



.....

Haissam Ragab