

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

**Korrelation kardial-systemischer und zerebraler Hämodynamik nach
kardiochirurgischem Eingriff und bei Sepsispatienten
- eine transkranielle Dopplersonographiestudie -**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Katrín Bentler-Burkamp
aus
Bielefeld
2003

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. med. D.G. Nabavi

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 28.Juli 2003

meinem Mann Peter
und meinen Eltern

In Liebe und Dankbarkeit

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -
Referent: PD Dr. med. D. G. Nabavi
Koreferent: Prof. Dr. med. C. Schmid

Zusammenfassung

Katrin Bentler-Burkamp

Korrelation kardial-systemischer und zerebraler Hämodynamik nach kardiochirurgischem Eingriff und bei Sepsispatienten - eine transkranielle Dopplersonographiestudie -

Hintergrund und Ziel: Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, prospektiv Korrelationen zwischen kardial-systemischen und zerebralen Hämodynamikparametern bei Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff oder mit septischem Krankheitsbild zu evaluieren. Von Interesse war insbesondere zu untersuchen, ob bei diesen kritisch kranken Patienten ein linearer Zusammenhang zwischen kardialer Pumpleistung und der Hirnperfusion existiert, was auf eine gestörte zerebrale Autoregulation (AR) hinweisen würde.

Methodik: Es wurde an 132 Patienten eine Dopplersonographie der extrakraniellen A. carotis interna (ACI) und eine transkranielle Dopplersonographie (TCD) der drei großen basalen intrakraniellen Arterien durchgeführt. Unmittelbar anschließend wurde eine Messung der im Rahmen der Routinediagnostik angelegten Swan-Ganz-Katheter zur Beurteilung der kardial-systemischen Hämodynamik durchgeführt. Weiterhin wurden verschiedene laborchemische Parameter bestimmt und mit den TCD-Daten korreliert.

Ergebnisse: Im kardiochirurgischen Patientenkollektiv konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Blutflussgeschwindigkeit (BFG) der ACI und dem Herzzeitvolumen (HZV) gezeigt werden. In der A. cerebri media (ACM) dagegen blieb die BFG von der kardialen Leistung unbeeinflusst. In der Gruppe der Patienten mit septischem Krankheitsbild (n=4) zeigten sich für die systolische BFG hohe Korrelationen zwischen ACI, ACM und HZV. Analysen bezüglich der Zusammenhänge zwischen rheologischen Faktoren und intrakranieller BFG konnten nur geringe, jedoch signifikante Korrelationen nachweisen. Beim Vergleich absoluter BFG-Werte in verschiedenen Blutdruckgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Schlussfolgerung: Es fanden sich Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen. Die Unabhängigkeit des intrazerebralen Blutflusses vom HZV innerhalb der getesteten Grenzen spricht für eine intakte Autoregulation in der frühen postoperativen Phase bei Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff. Im septischen Krankheitsbild weisen unsere Befunde auf eine gestörte AR hin, was jedoch aufgrund der geringen Fallzahl zurückhaltend interpretiert werden muss.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen.....	V
Verzeichnis der Abbildungen.....	VII
Verzeichnis häufig gebrauchter Abkürzungen.....	IX
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen.....	4
2.1 Prinzip und Anwendung der transkraniellen Dopplersonographie.....	4
2.1.1 Physikalisch-technische Grundlagen der Dopplersonographie.....	4
2.1.2 Prinzip angewandter Ultraschallsonden.....	5
2.1.3 Technisch-anatomische Grundlagen der transkraniellen Doppler-sonographie.....	6
2.1.4 Dopplerspektren.....	7
2.1.5 Korrelation zwischen Flußgeschwindigkeit und zerebralem Blutfluss.....	9
2.1.6 Klinische Anwendung der transkraniellen Dopplersonographie.....	10
2.2 Hämodynamik.....	12
2.2.1 Allgemeine Hämodynamik.....	12
2.2.2 Zerebrale Hämodynamik.....	14
2.2.2.1 Mechanismen der zerebralen Autoregulation.....	16
2.2.2.2 Physiologische und pharmakologische Modulation der zerebralen Autoregulation.....	19
2.2.3 Korrelation zerebraler und systemischer Hämodynamik.....	20
2.3 Kardiorespiratorisches Monitoring.....	23
2.3.1 Pulmonalarterienkatheter.....	23
2.3.1.1 Physikalisch-technische Grundlagen.....	23
2.3.1.2 Fehlerquellen bei der Pulmonalarterienkatheter-Messung.....	25
2.3.1.3 Meßparameter des Pulmonalarterienkatheters.....	27
2.3.1.4 Klinische Indikationen zur Anlage des Pulmonalarterienkatheters.....	32
2.3.1.5 Komplikationen.....	33
2.3.2 Invasive periphere arterielle Blutdruckmessung.....	34
3 Patienten und Methodik.....	36
3.1 Patientenrekrutierung.....	36
3.2 Erhebung der klinischen Daten.....	38
3.3 Erhebung der Dopplersonographiedaten.....	40
3.3.1 Apparative Ausstattung.....	40
3.3.2 Praktische Durchführung der Messung.....	40
3.3.3 Erfasste TCD-Parameter.....	41
3.4 Erhebung kardio-respiratorischer Parameter.....	42
3.4.1 Hämodynamik-Messung.....	42
3.4.2 Bestimmung der Blutparameter.....	43
3.5 Statistische Datenanalyse.....	44

4	Ergebnisse	45
4.1	Klinische Beschreibung des Patientenkollektives.....	45
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	45
4.1.2	Haupt- und Nebendiagnosen.....	46
4.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	49
4.1.4	Medikamente.....	50
4.1.4.1	Katecholamine.....	50
4.1.4.2	Analgosedativa.....	51
4.2	Laborchemische Analysen.....	52
4.3	Kardial-systemische Hämodynamik.....	53
4.3.1	Basisdaten.....	53
4.3.2	Korrelation zwischen kardio-systemischen Daten und klinischen Parametern.....	54
4.3.2.1	HZV/CI und klinische Parameter bzw. arterieller Blutdruck.....	54
4.3.2.2	Arterieller Blutdruck und klinische Parameter.....	57
4.3.3	Korrelationen zwischen kardio-systemischen und laborchemischen Parametern.....	59
4.3.3.1	Kardial-systemische Parameter und Hämatokrit / Hämoglobin.....	59
4.3.3.2	Kardial-systemische Parameter und pCO ₂ bzw. pO ₂	60
4.4	Zerebrale Hämodynamik mittels Dopplersonographie.....	61
4.4.1	Basisdaten.....	61
	Systolische Blutflussgeschwindigkeit.....	62
4.4.1.2	Mittlere Blutflussgeschwindigkeit.....	63
4.4.1.3	TCD-Perfusionsindizes.....	64
4.4.2	Korrelation zwischen zerebraler Hämodynamik und klinischen Parametern.....	65
4.4.2.1	Alter.....	65
4.4.2.2	Geschlecht.....	66
4.4.2.3	Hauptdiagnosen.....	67
4.4.3	Korrelation zwischen zerebraler Hämodynamik und laborchemischen Parametern.....	69
4.4.3.1	Hämoglobin und Hämatokrit.....	69
4.4.3.2	Kohlendioxidpartialdruck.....	70
4.4.4	Korrelation zwischen zerebraler und kardial-systemischer Hämodynamik.....	71
4.4.4.1	Zerebrale Hämodynamik und kardiale Auswurfleistung.....	71
4.4.4.2	Zerebrale Hämodynamik und mittlerer Blutdruck.....	79
4.4.4.3	Zerebrale Hämodynamik und systemischer Gesamtwiderstand.....	81
5	Diskussion	82
5.1	Einleitung.....	82
5.2	Transkranielle Dopplersonographie zur Beurteilung zerebraler Hämodynamik.....	83
5.3	Assoziation von Hämatokrit und zerebraler Hämodynamik.....	84
5.4	Assoziation von mittlerem systemischen Blutdruck und zerebraler Hämodynamik.....	85
5.5	Assoziation von kardialer Auswurfleistung und zerebraler Hämodynamik.....	86
5.6	Assoziation von kardialer und zerebraler Hämodynamik bei Sepsis.....	90
5.7	Limitierungen der Studie und Anregungen für zukünftige Studien.....	92
5.8	Schlussfolgerung und Ausblick.....	93

6	Literaturverzeichnis.....	94
7	Lebenslauf.....	103
8	Danksagung	104

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Durchschnittliche Normwerte (in cm/sec) und ihre einfachen Standardabweichungen der mittels Ultraschall gemessenen BFG in der ACM, ACA und ACP für verschiedene Altersklassen (Ringelstein et al. 1990)	6
Tabelle 2: Ursachen für Normabweichungen von intrakraniell gemessenen BFG	7
Tabelle 3: Normwerte einiger PA-Katheterparameter, wobei direkte Parameter per Katheter gemessen, und die indirekten Parameter aus den direkt ermittelten errechnet wurden ("Pulmonalarterienkatheter" Sprung 1996, Springer-Verlag)	28
Tabelle 4: Gründe für einen Studienausschluß und die absolute Anzahl der davon betroffenen Patienten.....	36
Tabelle 5: Quantitative Verteilung der Patienten nach Geschlecht in den verschiedenen Diagnoseklassen (KHK = koronare Herzkrankheit, HKE = Herzklappenersatz).....	37
Tabelle 6: Generika und Handelsnamen der Medikamente, die im Studienprotokoll Berücksichtigung fanden.....	38
Tabelle 7: Absolute und prozentuale Verteilung der Patienten in den Altersklassen	45
Tabelle 8: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Hauptdiagnosen für das Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt	47
Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeiten der Altersklassen in den verschiedenen Diagnosegruppen.....	47
Tabelle 10: Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Nebendiagnosen im untersuchten Patientenkollektiv (die jeweils fett gedruckten Zahlen addieren sich zur Summe).	48
Tabelle 11: Absolute und prozentuale Häufigkeiten verwendeter Katecholamine.....	50
Tabelle 12: Absolute und prozentuale Häufigkeiten verwendeter Analgosedativa	51
Tabelle 13: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der laborchemischen Parameter.....	52
Tabelle 14: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der mittels PAK ermittelten kardiosystemischen Parameter.....	53
Tabelle 15: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Diagnosegruppen in den verschiedenen HZV-Klassen.....	56
Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen dem arteriellen RR und der Anzahl verbrauchter Katecholamine (r = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p = Signifikanzniveau).....	58
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks in den verschiedenen Diagnoseklassen	59

- Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen rechts und links gemessenen TCD-Werten für ACI und ACM. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau)..... **61**
- Tabelle 19: Vergleich der BFG-Mittelwerte und Standardabweichungen für alle drei intrakraniellen Gefäße, die ACI und die Global-BFG in beiden Geschlechtern. Mittelwertvergleich durch Student-t-Test für unabhängige Stichproben (n.s. = nicht signifikant)..... **67**
- Tabelle 20: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen den TCD- Daten und dem Hb bzw. Hkt. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant) **70**
- Tabelle 21: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen des Zusammenhangs zwischen HZV bzw. CI und den BFG_{mean} und BFG_{sys} der ACI, ACM und Global. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant). **74**
- Tabelle 22: Korrelationskoeffizienten, deren Signifikanzen und Regressionskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen HZV und den BFG der ACI, ACM und Global in der höchsten Blutdruckgruppe (110-121mmHg). (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant). **79**
- Tabelle 23: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen für den Zusammenhang zwischen dem mittleren Blutdruck und den BFG der ACI, ACM und Global für das Gesamtkollektiv. Statistisch signifikante Korrelationen zeigten sich vor allem für die Zusammenhänge zwischen PI und dem mittleren RR. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant). **80**
- Tabelle 24: Vergleich der BFG-Mittelwerte und deren Standardabweichungen für die ACI, ACM und Global in verschiedenen RR-Gruppen. Mittelwertvergleich durch Student-t-Test für unabhängige Stichproben zeigte keine statistischen Unterschiede der BFG-Werte in den RR-Gruppen. **80**
- Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen für den Zusammenhang zwischen dem SGW und der BFG der ACI, ACM und Global für das Gesamtkollektiv. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant). **81**

Verzeichnis der Abbildungen

<u>Abb. 1:</u>	Darstellung der Abhängigkeit der ermittelten BFG von verschiedenen Gefäßkalibern (Modell).....	9
<u>Abb. 2:</u>	Absolute Anzahl der Patienten in verschiedenen Altersklassen nach Geschlechtern getrennt.....	46
<u>Abb. 3:</u>	Absolute Verteilung der Patienten auf Anzahl der Risikofaktoren.....	49
<u>Abb. 4:</u>	Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und Alter für das Gesamtkollektiv ($r = -0.26$; $p = 0.02$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.....	54
<u>Abb. 5:</u>	Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der HZV-Größen in verschiedenen Diagnosengruppen durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).....	55
<u>Abb. 6:</u>	Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und dem systolischen arteriellen Blutdruck ($r = 0.18$; $p = 0.04$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.....	57
<u>Abb. 7:</u>	Lineare Regressionsanalyse zwischen dem systolischen arteriellen Blutdruck und dem Alter ($r = 0.21$; $p = 0.02$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.....	58
<u>Abb. 8:</u>	Lineare Regressionsanalyse zwischen dem HZV und dem Hämatokrit ($r = -0.23$; $p = 0.01$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.....	60
<u>Abb. 9:</u>	Lineare Regressionsanalyse zwischen rechts- und linksseitig gemessenen TCD-Daten am Beispiel der ACI_{mean} ($r = 0.85$; $p < 0.01$; $R\text{-Qu} = r^2$). Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt annähernd 1 und der x-y Achsenschnittpunkt weicht nicht signifikant vom Nullpunkt ab.....	62
<u>Abb. 10:</u>	Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der BFG_{sys} -Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).....	62
<u>Abb. 11:</u>	Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der BFG_{mean} -Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).....	63
<u>Abb. 12:</u>	Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der PI-Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden	

- minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).....**65**
- Abb. 13:** Lineare Regressionsanalyse zwischen Alter und BFG_{mean} in drei verschiedenen Messgebieten (ACI: $r = -0.3$, $p < 0.01$; ACM: $r = -0.25$, $p < 0.01$; R-Qu = r^2). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der drei untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet (siehe Legende). **66**
- Abb. 14:** Lineare Regressionanalyse zwischen Hämatokrit und BFG_{mean} der ACI und ACM für das Gesamtkollektiv (ACI: $r = -0.09$, $p = 0.29$; ACM: $r = -0.18$, $p = 0.04$; R-Qu = r^2). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **69**
- Abb. 15:** Lineare Regressionsanalyse zwischen pCO_2 und BFG_{mean} der ACI, der ACM und der Globalwerte für das Gesamtkollektiv (ACI: $r = 0.02$, $p = 0.83$; ACM: $r = -0.07$, $p = 0.55$; R-Qu. = r^2). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **71**
- Abb. 16:** Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG der ACI_{mean} und der ACM_{mean} (ACI: $r = 0.28$, $p < 0.01$; ACM: $r = 0.12$, $p = 0.18$; R-Qu. = r^2). Es zeigte sich, dass die linearen Zusammenhänge zwischen ACI_{mean} und HZV größer ausfallen als die zwischen HZV und ACM_{mean} . Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **72**
- Abb. 17:** Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG der ACI_{sys} und der ACM_{sys} (ACI: $r = 0.24$, $p < 0.01$; ACM: $r = 0.16$, $p = 0.18$; R-Qu. = r^2). Es zeigte sich, dass die linearen Zusammenhänge zwischen HZV und ACI_{sys} größer ausfallen als die zwischen HZV und ACM_{sys} . Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **73**
- Abb. 18:** Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren und systolischen BFG der ACI. Es zeigt sich eine steigende Tendenz von der niedrigsten zur größten HZV -Gruppe sowohl für systolische- als auch für mean-Daten. Die verschiedenen DSG-Parameter mean und sys sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **75**
- Abb. 19:** Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren und systolischen BFG der ACM. Es fand sich lediglich ein Trend für die ACM_{sys} -Daten. Die verschiedenen DSG-Parameter mean und sys sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **76**
- Abb. 20:** Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG_{mean} in der höchsten Blutdruckklasse (110-121mmHg) für ACI und ACM (ACI: $r = 0.79$, $p < 0.01$; ACM: $r = 0.5$, $p = 0.06$; R-Qu. = r^2). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. **78**

Verzeichnis der häufig gebrauchten Abkürzungen

ACA	= Arteria cerebri anterior
ACI	= Arteria cerebri interna
ACM	= Arteria cerebri media
ACP	= Arteria cerebri posterior
AR	= Autoregulation
BFG	= Blutflussgeschwindigkeit
CBF	= zerebraler Blutfluss
CI	= Cardiac Index
CPP	= zerebraler Perfusionsdruck
CW	= continuous-wave
DSG	= Dopplersonographie
Global-BFG	= Blutfluss im gesamten Hirn
Hb	= Hämoglobin
HKE	= Herzklappenerkrankung
Hkt	= Hämatokrit
HZV	= Herzzeitvolumen
ICP	= intrazerebraler Druck
KG	= Körpergewicht
KHK	= koronare Herzkrankheit
LI	= Lindegaard-Index
MAP	= mittlerer arterieller Blutdruck
mean	= mittlere
p	= Signifikanz
PA	= Pulmonalarterie
PAK	= Pulmonalarterienkatheter
PAP	= pulmonalarterieller Druck
PEEP	= positiv endexpiratorischer Druck
PGW	= vaskulärer Pulmonalgesamt-widerstand
PI	= Pulsatilitäts-Index
pO ₂	= Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	= Kohlendioxidpartialdruck
PW	= pulsed-wave
PWP	= Wedge-Druck
Q	= Gefäßdurchmesser
r	= Korrelationskoeffizient
R	= Widerstand
RR	= Blutdruck
RI	= Resistance-Index
SD	= Standardabweichung
SGW	= vaskulärer Systemgesamt-widerstand
sys	= systolisch
TCD	= transkranielle Dopplersonographie
US	= Ultraschall
zH	= zerebrale Hämodynamik
ZVD	= zentralvenöser Druck

1 Einleitung

Die intrakranielle Hämodynamik unterliegt durch den Mechanismus der „zerebralen Autoregulation“ (AR) besonderen Gesetzen. Unter zerebraler AR versteht man die intrinsische Fähigkeit des intrakraniellen Gefäßbettes, die Perfusion innerhalb bestimmter Perfusionsdrücke (60-150 mmHg) weitgehend konstant zu halten, was dem Gehirn eine konstante Energieversorgung und damit Funktionstüchtigkeit gewährleistet (Paulson et al. 1990). So wird eine Verminderung des systemischen Blutdrucks (RR) durch entsprechende Vasodilatation, ein RR-Anstieg durch Konstriktion intrakranieller Widerstandsgefäße beantwortet, und damit die Gewebepfusion konstant gehalten. Erst bei RR-Werten weit ober- oder unterhalb der autoregulatorischen Grenzen wird die Hirnperfusion druckpassiv durch Veränderungen des RR determiniert. Die Lokalisation dieses Phänomens wird in den Arteriolen des zerebralen Gefäßbettes angenommen. Dabei sind die jeweils steuernden Mechanismen der AR weiterhin Bestandteil vieler Hypothesen und Gegenstand intensiver Forschung.

Zur Untersuchung hämodynamischer intra- und extrakranieller Abläufe wird seit Mitte der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts die transkraniale Dopplersonographie (TCD) eingesetzt (Aaslid et al. 1982). Sie bietet eine nicht-invasive Möglichkeit, Blutflußgeschwindigkeiten (BFG) in den proximalen Abschnitten intrakranieller Arterien zu messen und Stenosen und Verschlüsse beschallter Gefäßabschnitte zu diagnostizieren (Ringelstein et al. 1990, Widder 1995). Bei konstantem Kaliber des beschallten Gefäßabschnitts kann anhand der BFG zusätzlich auf die zerebrale Perfusion rückgeschlossen werden. Obwohl letzteres von einigen Autoren angezweifelt wird (Kontos 1989), spricht die überwiegende Anzahl experimenteller Arbeiten für eine Kaliberkonstanz basaler Hirnarterien (z.B. Valdueza et al. 1997).

Der Einfluß drastischer Veränderungen des arteriellen RR und des arteriellen CO₂-Partialdrucks (pCO₂) auf TCD-Meßparameter war bereits häufig Bestandteil klinischer und experimenteller Studien (Aaslid et al. 1989, Ringelstein et al. 1992). Es ist jedoch weiterhin unklar, inwieweit moderate Schwankungen verschiedener kardialer Parameter, wie z.B. des Herzminutenvolumens (HZV) oder des systemischen

Gefäßwiderstandes (SGW), bei Vorliegen einer pathologischen hämodynamischen Ausgangslage (z.B. Patienten auf der Intensivstation), TCD-Werte beeinflussen. Es stellt sich die Frage, ob solche Veränderungen vollständig oder nur inkomplett durch zerebrale autoregulative Mechanismen kompensiert werden. Eine Antwort darauf ist von großer klinischer Bedeutung, da die TCD ein gängiges Verfahren ist, um die zerebrale Hämodynamik schwerstkranker Patienten auch auf Intensivstationen zu überwachen. Nur bei vollständiger Unabhängigkeit von zerebraler und systemischer Hämodynamik können TCD-Meßwerte jeweils ohne weitere Kenntnis zusätzlicher Hämodynamikparameter interpretiert werden. Sollte jedoch für bestimmte klinische Situationen eine Abhängigkeit beider Systeme bestehen, so könnte im Gegenzug durch nicht-invasives TCD-Monitoring unter Berücksichtigung weiterer hämodynamischer Parameter auf kardial-systemische Hämodynamikparameter rückgeschlossen werden. Auch ist es pathophysiologisch von Interesse zu evaluieren, ob bestimmte Krankheitsbilder (z.B. schwere Sepsis) eine Beeinträchtigung oder gar Aufhebung des zerebralen autoregulativen Potentials bewirken.

Die einzig größere publizierte Studie zu dieser Fragestellung zeigte leichte aber signifikante Korrelationen zwischen invasiv gemessenen kardialen Parametern wie z.B. dem HZV und dem Cardiac Index ($CI = \text{HZV}/\text{Körperoberfläche}$) und systolischen intrakraniellen BFG an (Saha et al. 1993). Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass bei dem überwiegenden Anteil der Patienten die zerebralen und hämodynamischen Parameter nicht simultan, sondern mit einer Latenz von bis zu einer Woche getrennt voneinander erfaßt und retrospektiv analysiert wurden. Auch wurden keine Aussagen zu Korrelationen von TCD-Werten und kardialer Hämodynamik für verschiedene Subgruppen (z.B. bzgl. Hauptdiagnosen oder HZV) getroffen, sondern lediglich globale Zusammenhänge für ein hämodynamisch stabiles Kollektiv dargestellt. Es ist durchaus vorstellbar, dass hier für verschiedene Krankheitsbilder bzw. klinische Situationen unterschiedliche Reaktionsmuster zwischen zerebraler und kardial-systemischer Hämodynamik vorliegen.

In dieser Arbeit sollte an einem größeren Untersuchungskollektiv prospektiv die Korrelationen zwischen kardial-systemischer und zerebraler Hämodynamik evaluiert werden. Zu diesem Zweck wurden an Patienten hiesiger Intensivstationen simultan die

zerebrale Hämodynamik mittels TCD und die kardial-systemische Hämodynamik mittels Swan-Ganz- und Arterienkatheter erfaßt. Ziel der Studie war es, die retrospektiv erhobenen Daten von Saha et al. zu überprüfen und weitere mögliche Korrelationen zwischen Meßparametern beider Kreislaufsysteme für verschiedene klinische Gruppen bzw. hämodynamische Situationen aufzudecken.

2 Grundlagen

2.1 Prinzip und Anwendung der transkraniellen Dopplersonographie

2.1.1 Physikalisch-technische Grundlagen der Dopplersonographie

Die Dopplersonographie (DSG) ist ein seit Anfang der 80er Jahre klinisch eingesetztes Verfahren, mit dessen Hilfe Blutflussgeschwindigkeiten nachgewiesen werden können. Es basiert auf dem sogenannten „Doppler-Effekt“, nach dem Erstbeschreiber Christian Doppler benannt. Dieser wies 1847 eine feste Beziehung zwischen der Geschwindigkeit eines sich bewegenden Objekts und einer von ihm reflektierten Schallfrequenz nach und stellte sie in Form folgender Formel dar:

$$f\Delta = 2f_s \cdot (v/c) \cdot \cos \delta \quad \cong \quad v = c f\Delta / 2f_s \cos \delta$$

$f\Delta$ = Frequenzdifferenz

f_s = eingestrahlte Frequenz

v = Geschwindigkeit des Objekts

c = Geschwindigkeit des Ultraschalls

$\cos \delta$ = Einstrahlwinkel des Ultraschalls zum bewegten Objekt

Ein Ultraschallstrahl bestimmter Frequenz (f_s) wird auf ein Blutgefäß geleitet und dort an den sich bewegenden roten Blutkörperchen reflektiert. Die Frequenzänderung ($f\Delta$) der reflektierten gegenüber den originären Ultraschallstrahlen (= sogenannter Frequenz- oder Dopplershift) wird dabei durch Geschwindigkeit (v) und Flussrichtung der roten Blutkörperchen bestimmt: Auf den Schallempfänger zufließendes Blut vergrößert und vom Empfänger wegfließendes Blut verkleinert den Dopplershift ($f\Delta$). Dieser Dopplershift kann mit Hilfe oben genannter Formel in Geschwindigkeit umgerechnet werden. Hierbei ist anzumerken, dass es praktischer ist, die Messwerte des Dopplergerätes in Geschwindigkeitseinheiten (z.B. cm/sek) als in Kilohertz (kHz) anzugeben, da die letzteren von der eingestrahnten Frequenz abhängig sind, die je nach Untersuchungstechnik variiert (Aaslid 1992). Dennoch ist es gängige Praxis, die BFG für die extrakranielle DSG in kHz und für die transkraniellen Untersuchungen in cm/sec anzugeben.

Es gibt zwei unterschiedliche Arten, Ultraschall(US)-Wellen in das Gewebe zu senden, die sich im Einstrahl- und Empfangsmodus unterscheiden. Bei der sogenannten *pulsed-wave-DSG* (PW) wird die Sonde alternierend als Schallsender und Empfänger genutzt. Für die *continuous-wave-DSG* (CW) wird eine Sonde benutzt, die durchgehend Strahlung sendet und empfängt. Das zu untersuchende Areal kann bei den zumeist verwendeten PW-DSG relativ genau eingestellt werden, indem das sogenannte Messvolumen, der vom Ultraschall analysierte Bereich, in Größe, Tiefe und Breite variiert werden kann. Dabei werden die Breite des Areals durch Fokussierung der Schallwellen und die Länge und Tiefe des Areals durch eine zeitliche Begrenzung des Empfangs der Schallwellen determiniert. Die CW-DSG ermöglicht dagegen keine gute Ortsauflösung, stattdessen aber eine hohe Frequenzauflösung: Da kontinuierlich Frequenzen ins Gewebe gesendet werden, und diese gleichmäßiger reflektiert werden können, kann die sogenannte Transitzeit überbrückt werden (Pfundner 1995). Von diesen Fakten ausgehend, muss bei der Wahl der Dopplermethode jeweils ein Kompromiss zwischen Orts- und Frequenzauflösung getroffen werden. Für detailliertere Informationen der physikalisch-technischen Grundlagen sei auf die Standardliteratur verwiesen (Ringelstein et al. 1990, Pfundner 1995, Widder 1995, von Reutern\Büdingen 1989).

2.1.2 Prinzip angewandter Ultraschallsonden

Die im vorherigen Abschnitt genannten unterschiedlichen DSG-Verfahren wirken sich speziell auf die neurologische Anwendung aus. Die gute Frequenzauflösung des CW-Dopplers bietet sich dabei für die Untersuchung extrakranieller Gefäße an, da die Schwierigkeit der Ortsauflösung aufgrund geringerer Beschallungstiefe und Gefäßdichte nur von untergeordneter Bedeutung ist. Im Gegensatz dazu bringt die Untersuchung intrakranieller Gefäße neben einer größeren Gefäßvielfalt einen größeren Sonden-Gefäßabstand mit sich. Daher steht für intrakranielle Untersuchungen zur sicheren Gefäßidentifizierung die Ortsauflösung im Vordergrund, so dass die Anwendung der PW-DSG bevorzugt wird.

2.1.3 Technisch-anatomische Grundlagen der transkraniellen Dopplersonographie

Die TCD-Untersuchung zwecks Beurteilung des intrakraniellen Hirnkreislaufs kann, je nach Fragestellung, durch verschiedene Zugangswege erfolgen. Die Beschallung der drei großen basalen Hirnarterien A. cerebri media (ACM), anterior (ACA) und posterior (ACP) erfolgt transtemporal mit einer 2 MHz-Sonde durch das Planum ossis temporalis (sog. „Knochenfenster“). Dabei wird die ACM in einer Tiefe von meist 50 bis 58 mm, die ACA in 65 bis 70 mm und die ACP in 60-65 mm beschallt. Folgende mittlere BFG wurden an einem Normalkollektiv mittels TCD in verschiedenen Beschallungstiefen bestimmt:

Altersklassen	Arteria cerebri media (=ACM)	Arteria cerebri anterior (=ACA)	Arteria cerebri posterior (=ACP)
10-29	70±16,4	61±14,7	55±9,0
30-49	57±11,2	48±7,1	42±8,9
50-59	51±9,7	46±9,4	39±9,9
60-70	41±7,0	38±5,6	36±7,9
Untersuchungstiefe	50-55	65-70	60-65

Tab. 1: Durchschnittliche Normwerte (in cm/sec) und ihre einfachen Standard-abweichungen der mittels Ultraschall gemessenen BFG in der ACM, ACA und ACP für verschiedene Altersklassen (Ringelstein et al. 1990)

Normwerte für die BFG in den verschiedenen Gefäßen sind altersabhängig (Ringelstein 1990). Abweichungen von Normalwerten in einem beschallten Gefäßabschnitt können hämodynamische, rheologische oder physikalisch-technische Gründe haben (vgl. Tabelle 2) (Aaslid et al. 1984, Newell 1994, Paulson et al. 1990, Ringelstein et al. 1988, von Reutern/Büdingen 1989):

Hämodynamik	Rheologie	Physikalisch-technisch
Kaliberveränderungen im:	Hämatokritveränderungen	schlechte Fokussierung
• <i>Untersuchungsbereich</i>	viskositätsbeeinflussende	Winkel zwischen Gefäß und DSG-Strahl > 60°
• <i>proximalen Bereich</i>	Medikamente	fälsche BFG-Berechnung infolge schlechter Beschallungsbedingungen
• <i>distalen Bereich</i>		
Intrazerebrale Druckänderungen		

Tab. 2: Ursachen für Normabweichungen von intrakraniell gemessenen BFG

Zwischen den Gefäßen der rechten und der linken Hemisphäre wurde ein physiologischer Seitenunterschied der Flußgeschwindigkeiten von bis zu 15 % festgestellt (Arnolds/von Reutern 1986, Ringelstein et al. 1990). Aus der Formel des Dopplereffekts geht hervor, dass der Beschallungswinkel berücksichtigt werden muss, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Beim transtemporalen Zugang kann empirisch ein geringer Beschallungswinkel < 30 Grad angenommen werden. In dieser Größenordnung muss mit einer Abweichung der gemessenen von der realen BFG von ca. 15 % gerechnet werden (Aaslid et al. 1982).

Gewißheit über die korrekte Identifizierung des zu beschallenden Gefäßsegments erhält man anhand folgender Kriterien: (1) Untersuchungstiefe und Verfolgung des Gefäßes in die Tiefe, (2) Strömungsrichtung des Bluts, (3) Ausrichtung der Sondenposition und (4) Flussveränderungen durch funktionelle, kortikale Aktivierung (visuell, sensorisch) (Aaslid et al. 1982, Ringelstein et al. 1990, von Reutern/Büdingen 1989).

2.1.4 Dopplerspektren

Die verschiedenen mittels TCD aufgezeichneten Frequenzen werden durch eine sog. Fast-Fourier-Analyse in ein farbkodiertes Geschwindigkeitsspektrum umkodiert. Dies zeigt die Intensität verschiedener BFG aus dem beschallten Gefäßabschnitt in Form unterschiedlicher Farben an. Bedingt durch ihre Abhängigkeit von der Herzaktion ähnelt das Dopplerspektrum stark der Pulsdruckkurve. Folgende Parameter lassen sich nun aus diesem Dopplerspektrum ableiten. So kann zunächst die systolische

Maximalgeschwindigkeit (V_{\max}) abgelesen werden. Sie entspricht bei laminarer Strömung der Axialstromgeschwindigkeit. Weiterhin lässt sich die sogenannte enddiastolische BFG (V_{\min}) bestimmen.

Außerdem kann ein sogenannter „mean-Wert“ (V_{mean}), der Mittelwert des Geschwindigkeitsprofils berechnet werden. Er stellt den intensitätsgewichteten Mittelwert der Dopplerfrequenzen zu jedem Zeitpunkt des Spektrums dar. Für eine verlässliche V_{mean} -Berechnung sind vier Voraussetzungen zu erfüllen: (1) Es dürfen keine Geräusche über dem Gefäß oder Gefäßwandbewegungen detektiert werden; (2) das TCD-Signal muss stärker als Nebengeräusche sein; (3) das Messvolumen muß in einem geraden Arteriensegment optimal plaziert werden; (4) es dürfen keine Gefäßverzweigungen im beschallten Segment liegen (Aaslid 1992).

Aaslid et al. konnten bei akuten Blutdrucksenkungen ein konstantes Verhältnis von V_{\max} zu V_{mean} nachweisen, so lange die Bedingungen einer laminaren Strömung gegeben waren (Aaslid 1992). Da es jedoch nicht immer möglich ist, die oben genannten Bedingungen zur V_{mean} -Berechnung zu erfüllen, wird für suboptimale Beschallungsverhältnisse eher zur Interpretation von V_{\max} -Werten geraten (Aaslid 1992).

Weitere gebräuchliche Indizes zur Charakterisierung vor allem des peripheren Gefäßwiderstands im Hirnkreislauf sind der sog. *Pulsatilitätsindex* (PI) (Gosling/King 1974) und der *Resistanceindex* (RI) nach Pourcelot (Pourcelot 1974). Der PI errechnet sich aus der Differenz der systolischen (V_s) und diastolischen Geschwindigkeit (V_d) dividiert durch V_{mean} ($\text{PI} = (V_s - V_d) / V_{\text{mean}}$), der RI durch $\text{RI} = (V_s - V_d) / V_d$. Sowohl der PI- als auch der RI-Wert sind jedoch von kardialen Faktoren wie zum Beispiel Arrhythmien beeinflussbar und können so zu Fehlinterpretationen führen (Aaslid 1992).

Von Hanlo et al. wurden ein weiterer Parameter, die sog. *transsystolische Zeit* ($\text{TST} = (V_s - V_d) / 2$), diskutiert, die spezifische Veränderungen des TCD-Spektrums bei erhöhtem intrazerebralem Druck reflektieren soll, jedoch in der Routinediagnostik wenig Beachtung fand (Hanlo et al. 1994).

2.1.5 Korrelation zwischen Flußgeschwindigkeit und zerebralem Blutfluss

Seit dem klinischen Einsatz des TCD für wissenschaftliche und klinische Zwecke wird intensiv und kontrovers diskutiert, inwieweit die sonographisch gemessene BFG als Indikator bzw. Surrogatmarker des zerebralen Blutflusses (CBF), dem entscheidenden hämodynamischen Parameter, herangezogen werden kann. Der CBF (= Blutvolumen/Zeit) wird durch den Gefäßquerschnitt (Q) und die darin wirksame mittlere BFG determiniert ($CBF \sim V_{mean} \cdot Q$). Sofern Q konstant ist, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen mittlerer BFG und CBF. In diesem Idealfall wäre ein verlässlicher Rückschluss von gemessener V_{mean} auf den aktuellen relativen CBF möglich (vgl. Abbildung 1). Treten jedoch Veränderungen von Q auf, so kann nur unter Inkaufnahme eines beträchtlichen Fehlerwerts vom V_{mean} auf den CBF geschlossen werden: Kommt es z. B. bei einem Patienten zu einer Konstriktion intrakranieller Arteriolen, mit der Folge einer Gefäßquerschnittsverkleinerung bei gleichzeitiger CBF-Verminderung, so würde eine konstante BFG ermittelt, obwohl der CBF vermindert wäre (vgl. Abbildung 1). Bei einem Rückschluß von der BFG auf den CBF würde in diesem Fall ein falsch hoher CBF angenommen.

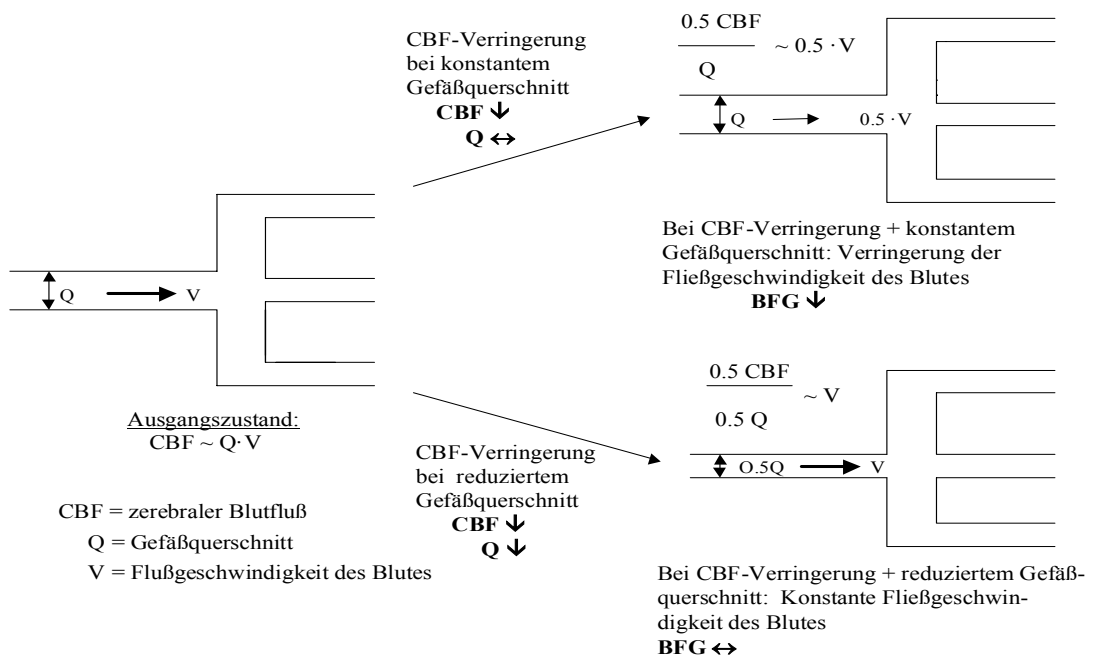


Abb. 1: Darstellung der Abhängigkeit der ermittelten BFG von verschiedenen Gefäßkalibern (Modell)

Unstimmigkeit herrscht aber nun darüber, inwieweit Kaliberänderungen an den basalen, vom TCD beschallten, Hirnarterien auftreten. Letztere könnten durch metabolische oder hämodynamische Ursachen hervorgerufen werden und verwertbare Korrelationen zwischen BFG und CBF verhindern. So berichten einige Autoren über Veränderungen der Gefäßweite der großen Arterien, wobei jedoch Unstimmigkeit über die Quantität der Veränderungen und damit über den Einfluss auf gemessenen TCD-Parameter herrscht (Kontos 1989, Lindegaard et al. 1987). Andere jedoch verneinen wesentliche Kaliberänderungen an den großen Gefäßen, sofern keine vasoaktiven Medikamente verabreicht werden (Sorteberg 1992) oder gehen davon aus, dass sich Kaliberschwankungen sowohl in proximalen Arterien als auch in terminalen Arteriolen bei entsprechenden Blutdruckschwankungen finden (Harper et al. 1984). In einer kürzlich publizierten Studie von Valdueza et al. wurden unter simultaner Untersuchung mittels TCD und Kernspinnangiographie beide ACM während verschiedener Ventilationsstufen beobachtet (Valdueza et al. 1997). Während sich in der TCD bei Hyperventilation sinkende BFG fand, blieb das Kaliber des ACM-Hauptstammes konstant. Somit sprechen derzeitige wissenschaftliche Evidenzen für eine gute Korrelation zwischen BFG und CBF. Andere beschreiben sogar, dass geringe Kaliberschwankungen kaum störende Effekte auf die Korrelation von BFG und CBF besitzen, da verengte Gefäße eine reduzierte Intensität der TCD-Signale reflektieren: Gesteigerte Flussgeschwindigkeiten und verringerte Intensitäten des Dopplerfrequenzspektrums würden sich somit gegenseitig aufheben (Newell et al. 1994). Auch dies deutet auf eine solide Beziehung zwischen gemessener BFG und volumetrischem Blutfluss hin und lässt somit Aussagen über den CBF anhand von TCD-Werten zu.

2.1.6 Klinische Anwendung der transkraniellen Dopplersonographie

Wie bereits besprochen, können mittels TCD die intrakraniellen Gefäße ACM, ACA und ACP untersucht werden. Das erlaubt einen klinischen Einsatz zur Diagnostik zahlreicher Veränderungen (Widder 1995), z.B:

-
- Erkennung intrakranieller Gefäßstenosen oder -verschlüsse und deren Rekanalisierung
 - Erfassung der intrazerebralen Kollateralversorgung
 - Erkennung von Gefäßspasmen nach Subarachnoidalblutung und Beobachtung ihres Verlaufs
 - Untersuchung der Vasomotorenreserve (reaktive Erweiterung unter CO₂-Stimulation)
 - Detektion zirkulierender Mikroembolie an Patienten mit erhöhtem Thrombembolierisiko
 - Beurteilung der Perfusionstärke verschiedener Gefäße unter zerebraler Stimulation
 - Erfassung der Beeinträchtigung der intrazerebralen Zirkulation beim schweren Hirnödem und bei zerebralem Kreislaufstillstand (Hirntoddiagnostik)

2.2 Hämodynamik

Die Hämodynamik beschreibt Gesetzmäßigkeiten der Blutbewegung. Sie befaßt sich im wesentlichen mit der Mechanik der Herz- und Gefäßfunktionen und den damit eng verbundenen Begriffen Perfusionsdruck, Volumenfluss, Gefäßwiderstand, Gefäßelastizität, Flussgeschwindigkeit und Strömungsart.

2.2.1 Allgemeine Hämodynamik

Zur Erzeugung eines Materienstroms ist der systemimmanente Widerstand durch die treibende Kraft eines Druckgefälles zu überwinden. Diese Aussage ist im Ohm'schen Gesetz zusammengefaßt:

$$I = P / R$$

I = Stromstärke (Fluß)

P = Spannung (Druck)

R =Widerstand

Dieses Gesetz stellt auch die Bedingungen für den Blutfluß im Gefäßsystem dar: Das Herz erzeugt einen mittleren Blutdruck von z.B. 100 mmHg im Gefäßsystem, um gegen den vaskulären Gefäßwiderstand ca. 5-8 Liter Blut/min durch den Körper zu leiten. Der Faktor *Widerstand* stellt im Gefäßsystem eine Summation von Einzelparametern wie *Gefäßlänge*, *-radius*, *Blutviskosität*, *Strömungsform* und *Gefäßmorphologie* dar. Es gilt, je *länger* ein Gefäß ist, desto höher ist der Gefäßwiderstand. Reziproke Verhältnisse gelten zur vierten Potenz für den *Gefäßradius*, d.h. eine Radiusverdopplung bewirkt eine Widerstandsverringerung auf 1/16 und nach dem Ohm'schen Gesetz eine Steigerung der Blutstromstärke um das 16-fache. Hier wird deutlich, welchen starken Einfluß die Veränderung des Gefäßradius auf den Blutfluss hat. Die *Blutviskosität* η kennzeichnet die innere Reibung einer Flüssigkeit, die sich einer tangentialen Verschiebung von Flüssigkeitsschichten entgegensetzt. Sie ist eine temperaturabhängige Materialkonstante und errechnet sich

aus Schubspannung τ (Scherkraft) und Scherung γ (Geschwindigkeitsgradienten zwischen den einzelnen Schichten), die Einheit beträgt Pascalsekunden ($\text{Pa} \cdot \text{s}$):

$$\eta = \tau / \gamma \quad [\text{Pa} \cdot \text{s}]$$

Viskosität wird jedoch meist in relativen Einheiten auf der Basis des mit 1.0 angenommenen Wertes von Wasser bei 20°C angegeben. Wasser, Elektrolytlösungen und Blutplasma zeigen konstante Viskositäten und werden als homogene Flüssigkeiten bezeichnet. Vollblut ist eine heterogene Flüssigkeit, da eine unterschiedliche Quantität an korpuskulären Bestandteilen die Viskosität und damit den Widerstand beeinflusst. Die Viskosität von Vollblut ist außerdem von der Fließgeschwindigkeit im Gefäß abhängig: Bei Verlangsamung des Flusses kann es unter Vermittlung von Gerinnungsfaktoren zur Agglomeration von Erythrozyten und, bedingt durch mangelnde Schubkraftverformung, zu unflexibleren Erythrozytenformen kommen. Diese Viskositätssteigerung findet sich besonders in kleinlumigen Gefäßabschnitten. Andererseits wirkt dort diesem Phänomen der sogenannte „Fahraeus-Lindqvist-Effekt“ entgegen, der eine Ansammlung der Erythrozyten im zentralen Axialstrom mit Plasmamantelumhüllung beschreibt (Oiknine et al. 1976).

Diese drei Einzelparameter (Länge, Radius, Viskosität) sind im Hagen-Poiseuille-Gesetz, einer komplexeren Abwandlung des Ohm'schen Gesetzes, zusammengefasst:

$$I = \pi \cdot r^4 \cdot \Delta p / 8 \cdot l \cdot \eta$$

I = Volumenfluss

r = Gefäßradius

Δp = Druckgefälle

π = Konstante

η = Viskosität

l = Gefäßlänge

Das HPG gilt strenggenommen nur unter folgenden Bedingungen: Es muß sich um homogene Flüssigkeiten, starre, unverzweigte Röhren mit kreisförmigem Querschnitt und um laminare Strömungen handeln.

Unter laminaren Strömungen versteht man eine Schichtenströmung. Die Flüssigkeit strömt dabei in coaxialen, zylindrischen Schichten parallel zur Gefäßachse und formt dabei ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil im Gefäß mit einem Maximum im Axialstrom. Das Gegenteil stellen turbulente Strömungen dar, die an Gefäßabzweigungen, -stenosen und stärkeren Gefäßkrümmungen auftreten. Das Ausmass des Strömungszustands wird durch die sogenannte Reynold-Zahl charakterisiert:

- $R < 400$ laminare Strömung
- $R = 400-2400$ Übergangsbereich mit Randwirbeln
- $R > 2400$ turbulente Strömung

Unter turbulenten Strömungsverhältnissen liegt keine lineare Beziehung mehr zwischen Stromstärke und Druckdifferenz vor - das Hagen-Poiseuille-Gesetz gilt also nur noch bedingt.

Sowohl die *Strömungsform* als auch die *Gefäßmorphologie*, die erstere beeinflussen kann (z.B. durch Stenosen), wirken, wie oben erwähnt, außerdem auf den Gefäßwiderstand (Witzleb 1990). Zum Verhältnis Strömungsgeschwindigkeit-Stromstärke siehe Abschnitt 2.1 („Prinzip und Anwendung der TCD“).

2.2.2 Zerebrale Hämodynamik

Im Gehirn liegen besondere Gesetzmäßigkeiten vor, die nicht mehr durch einen linearen Verlauf der Relation Blutfluss/Blutdruck dargestellt werden können. Die sogenannte „Autoregulation“ der Gehirnperfusion ist an einem plateauförmigen Kurvenverlauf erkennbar, wobei an der Abzisse der Druck und an der Ordinate die Stromstärke aufgetragen ist. Sie ist definiert als die intrinsische Fähigkeit eines Organs bzw. seines Gefäßbetts, die Perfusion innerhalb von bestimmten Perfusionsdruckänderungen (60-150 mmHg) konstant zu halten (Paulson et al. 1990). Die Autoregulation ist ein protektiver Mechanismus, der einem Organ innerhalb

relativ großer Blutdruckgrenzen(-schwankungen) konstante Versorgung und damit Funktionstüchtigkeit gewährleistet. Außer im Gehirn findet sich dieses Phänomen ebenfalls in der Niere, im Herz, im Darm und im Auge. Erste wissenschaftliche Untersuchungen zum speziellen Aspekt der zerebralen Autoregulation wurden in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts von Fog an Katzen vorgenommen (Fog 1937, 1939). Nicht zu verwechseln mit der Autoregulation ist der Begriff der sogenannten „metabolischen Regulation“, die die Adaptation des zerebralen Blutflusses unter wechselnden metabolischen Bedürfnissen (z.B. kortikaler Aktivität) beschreibt (s.u.).

Im Gegensatz zur peripheren Hämodynamik wird der Perfusionsdruck zusätzlich vom intrazerebralen Druck beeinflusst. Es ergibt sich folgende Formel:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

CPP = intrazerebraler Perfusionsdruck

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck

ICP = intrazerebraler Druck

Das Gehirn wird mit durchschnittlich 50 ml Blut pro 100g Gewebe und pro min durchblutet, was einer Gesamtperfusion von etwa 750 ml/min entspricht. Dieser Wert unterliegt jedoch starken inter- und vor allem intravidauellen Schwankungen, was sich durch einen unterschiedlichen Bedarf an Versorgung erklären lässt. So fordern bestimmte Hirnleistungen (z.B. visuelle Stimulation) vermehrte Durchblutung, die über vasoaktive Metaboliten, wie CO_2 , O_2 , H^+ und Adenosin, vermittelt wird (Aaslid 1987). Diese metabolische Regulation determiniert nun eine bestimmte Perfusionsstärke, welche dann durch die AR über verschiedene Druckniveaus konstant gehalten wird (Paulson et al. 1990). Die Kontinuität der Stromstärke im Gehirn bei wechselndem Perfusionsdruck wird durch Widerstandsadaptation gewährleistet. Dieser Mechanismus kann durch verschiedene Erkrankungen des Gehirns (Schädelhirntrauma, raumfordernde Prozesse oder akuter ischämischer Insult) empfindlich gestört werden. Auch kann es infolge von arterieller Hypertonie und Hypotonie bei verschiedenen Sympathikotonuszuständen zu leichten Schwellenverschiebungen der AR-Grenzen nach oben bzw. unten kommen. Diese sind keine starren Fixpunkte, sondern unterliegen einer physiologischen Kontrolle: So

verschieben sich z.B. die Grenzen bei chronischer arterieller Hypertonie zu höheren Werten (hierzu auch Abschnitt 2.2.2.2 „Physiologische und pharmakologische Modulation der zerebralen Autoregulation“).

Bei fallendem Perfusionsdruck stellen sich die kleinlumigen Arteriolen weit, senken den Widerstand und halten den CBF aufrecht. Bei Unterschreitung des unteren Regulationslimits kann ein Teil dieses Defizites durch erhöhte O₂-Extraktion aus dem Blut kompensiert werden. Sinkt der CPP jedoch darüber hinaus, so kommt es zum Kollaps der Gefäße mit der Folge eines kritischen Perfusionsdefizits und nachfolgender Parenchymnekrose. Bei steigendem CPP verengen sich die kleinlumigen Arteriolen, der Gefäßwiderstand steigt und der Blutstrom bleibt so zunächst konstant. Weitere CPP-Erhöhungen jenseits der oberen Grenzen bewirken eine passive Dilatation durch die mechanischen Kräfte, und es kann konsekutiv zu einem Hirnödem kommen.

2.2.2.1 Mechanismen der zerebralen Autoregulation

Die physiologischen Wirkmechanismen der zerebralen Autoregulation bezüglich der Gefäßkaliberregulation werden sehr kontrovers diskutiert. Favorisiert werden zur Zeit der sogenannte „myogene“ und der „metabolische“ Mechanismus. Neuerdings werden aber auch neurogene und endotheliale Mechanismen erörtert.

a) Myogener Mechanismus

Die Theorie des myogenen Mechanismus besagt, daß die glatten Muskelzellen der peripheren Hirnarteriolen auf Änderungen im transmuralen Druck reagieren. Die Geschwindigkeit der autoregulatorischen Antwort, welche bereits wenige Sekunden nach Druckveränderung beginnt und nach 15-30 Sekunden abgeschlossen ist, spricht für einen myogenen Ablauf. Welche Vorgänge konkret in der Muskelzelle ablaufen, sind bisher nicht ausreichend bekannt. Halpern et al. konnten in einem Tiermodell an isolierten Hirnarterien zeigen, dass durch Blockade von Ca²⁺-Ionen eine Depolarisation der Zellen und damit eine Gefäßkontraktion unter Drucksteigerung gehemmt werden konnte (Halpern et al. 1984). Deshalb wird angenommen, dass

Druckveränderungen im Gefäßsystem die Ca^{2+} -Permeabilitäten in Muskelzellmembranen verändern. Diese rufen eine De- bzw. Hyperpolarisation mit einer entsprechenden Muskelkontraktion bzw. -relaxation hervor. Man unterscheidet eine statische (d.h. proportional zum aktuellen Wanddruck) von einer dynamischen Komponente (d.h. proportional zum zeitlich sich ändernden Druck) der myogenen Antwort. Es wird angenommen, dass der myogene Mechanismus hauptsächlich unter dynamischen Bedingungen zum Einsatz kommt, d.h. bei raschen Veränderungen des RR (Grände/Mellander 1978).

b) Metabolischer Mechanismus

Die metabolische Theorie der zerebralen AR geht davon aus, dass eine lokale Blutflussreduktion eine Freisetzung vasoaktiver chemischer Faktoren (z.B. CO_2 , O_2 , Protonen (H^+), Kaliumionen (K^+) und Adenosin) bewirkt, die eine Gefäßdilatation erzeugen und so die Perfusion konstant halten. Über den potenten Vasodilatator Adenosin besteht Unklarheit bzgl. seiner autoregulativen Funktion. Von Rubio et al. wurden ein Adenosinanstieg unter Drucksenkung festgestellt (Rubio et al. 1978). Im Gegensatz dazu wurde von Phillis keine Beeinflussung der zerebralen AR bei Einsatz eines Adenosin-Antagonisten (Koffein) beobachtet (Phillis 1989). Auch pH-Wert und K^+ -Ionen scheinen keine nennenswerten Effekte auf die AR zu besitzen, da weder die Konzentration von H^+ noch die von K^+ unter arterieller Hypotension ansteigen (Kuschinsky/Wahl 1978). Als potenteste Ursachen für eine Vasodilatation werden Hyperkapnie und Hypoxie angenommen. Hierbei herrscht noch Unklarheit darüber, ob CO_2 und O_2 ausschließlich direkt am Gefäß wirken, indirekt über Hirnstammrezeptoren (Shalit et al. 1967) oder über sekundäre extravaskuläre Metaboliten. Kontos et al. reduzierten diesen metabolischen Mechanismus im wesentlichen auf eine direkte oder indirekte Wirkung des O_2 . Sie konnten unter Perfusionsdrucksenkungen eine Reduktion der Sauerstoffspannung in Geweben mit nachfolgender Gefäßdilatation nachweisen, welche unter Hyperoxie reversibel war (Kontos et al. 1978).

c) Neurogene Mechanismen

Inwiefern neurogene Mechanismen an der Beeinflussung des zerebralen Blutflusses beteiligt sind, ist Bestandteil jüngerer Forschungsansätze. Einige allgemeine Evidenzen können zu diesem Thema schon jetzt getroffen werden: (1) Sämtliche Segmente der Hirnarterien sind innerviert (periphere Gefäße schwächer, basale Arterien stärker). (2) Der Ursprung der Hirngefäßinnervation ist auf periphere Nerven zurückzuführen (Uddman/Edvinsson 1989). (3) Bei kleineren Hirnarteriolen wird eine intrinsische zentrale Nervenversorgung angenommen (Lou et al. 1987). (4) Es existieren zahlreiche verschiedene Transmitterklassen und Rezeptortypen im zerebralen Gefäßsystem (Mc Culloch/Edvinsson 1984).

Das parasympathische System der Hirnarterien, welches vom Ganglion sphenopalatinum bzw. oticum ausgeht, ist bei Aktivierung an einer Vasodilatation mit der Folge der Blutflußerhöhung beteiligt (Seylaz et al. 1988).

Auch sensible Fasern des N. trigeminus wurden auf ihre Beteiligung am Autoregulationsprozess hin untersucht. Eine Unterbrechung der trigeminalen Fasern führte zu keiner Änderung des CBF (Edvinsson et al. 1986), Stimulation bewirkte jedoch eine Steigerung (Goadsby/Duckworth 1987). Gotoh et al. dagegen registrierten unter Einsatz des Nervengiftes Tetrodotoxin keine Veränderung des CBF unter Druckvariationen: Kaliberänderungen konnten auch nach Durchbrechung des nervalen Reflexes durch Druckveränderungen induziert werden (Gotoh et al. 1987).

d) Rolle des zerebrovaskulären Endothels

Verschiedene chemische und physikalische Einflüsse scheinen nach neueren Erkenntnissen nicht direkt an Gefäßkaliberänderungen beteiligt zu sein, sondern ihre Effekte über Metaboliten aus dem Endothel zu generieren. Rubanyi et al. vermuteten, dass das Endothel auf transmurale Druckerhöhung mit verminderter Synthese oder Freisetzung von Metaboliten reagiert und so eine Vasokonstriktion induziert (Rubanyi 1988): Hierbei wurde die Beteiligung eines vasodilatierend wirkenden Transmitters aus dem Endothel, ähnlich dem "endothel-relaxing-factor" (EDRF), postuliert. Eine abschließende Beurteilung der autoregulativen Relevanz des Endothels kann jedoch zur Zeit nicht getroffen werden.

2.2.2.2 Physiologische und pharmakologische Modulation der zerebralen Autoregulation

Wie bereits erwähnt sind die AR-Grenzen keine starren Fixpunkte, sondern sind durch den Sympathikotonus, CO₂-Drücke und auch verschiedene vasoaktive Medikamente beeinflussbar. Bei Aktivierung des Sympathikus verschieben sich die Druckgrenzen der Autoregulation zu höheren Werten, so dass auch bei höherem Blutdruck noch ein konstanter Fluss gewährleistet wird. Dies hat seinen physiologischen Sinn darin, dass das Gehirn in Phasen eines erhöhten Sympathikotonus (z.B. in Stresssituationen) vor einem Überschreiten der oberen Regulationsgrenze und den entsprechenden Folgen (z.B. Gewebsödem) geschützt ist. Im Schlaf und bei körperlicher Anstrengung dagegen kommt es zu niedrigeren Blutdrücken infolge eines verminderten Sympathikotonus, der die Regulationsgrenzen zu niedrigeren Drücken verlagert und so Hypotonie-induzierte Ischämien verhindert. Chronische sympathische Denervation verschiebt die AR-Grenzen dagegen nicht.

Die Mechanismen der Grenzwertveränderungen werden folgendermaßen erklärt: Steigender Sympathikotonus bewirkt vor allem eine Vasokonstriktion in den größeren Widerstandsgefäßen. Die Autoregulation ist im Gegensatz dazu hauptsächlich in den kleinen Arteriolen lokalisiert (Paulson et al. 1990). Da eine wesentliche Änderung des CBF dabei jedoch nicht eintritt, wird eine Dilatation der peripheren Arteriolen angenommen. Kommt es nun zu einem Blutdruckabfall, sind Reserven der peripheren Dilatation schon aufgebraucht, und die untere Regulationsgrenze liegt bei höheren Druckwerten. Bei Druckerhöhung ist die nötige periphere Vasokonstriktion durch die dilatierte Ausgangsform verstärkt möglich.

Ein weiterer Einflußfaktor auf die Regulationsgrenzen stellt der systemische CO₂-Druck dar. Hyperkapnie bewirkt in peripheren Arteriolen eine Dilatation. Diese Verminderung des Gefäßwiderstands führt zu einer Steigerung des CBF. Zusätzlich werden dabei die Autoregulationsgrenzen so verschoben, dass sich ein verkleinertes Autoregulationsplateau ergibt. Die bereits dilatierten Gefäße sind dafür verantwortlich, dass das normale, untere Regulationslimit bei Blutdruckabfall nicht

erreicht werden kann. Der Grund für ein erniedrigtes oberes Limit liegt in der erhöhten Vulnerabilität der durch erhöhtes CO₂-dilatierten Gefäße, die erhöhtem Druck nicht genug Widerstand entgegensetzen können. Während Hypokapnie kommt es zu gegensätzlichen Veränderungen (Ekström-Jodal et al. 1972).

Aaslid et al. konnten eine gesteigerte Geschwindigkeit der AR-Prozesse unter Hypokapnie nachweisen (Aaslid et al. 1989): Durch Hypokapnie aktivierte Gefäße können bei Blutdruckabfall schneller mit Vasodilatation reagieren und den Fluss konstant halten als die bereits dilatierten Gefäße unter Hyperkapnie.

Unter den vasoaktiven Medikamenten konnten vor allem für Dihydralazin, Natriumnitroprussid und Calcium-Antagonisten ein Einfluß auf den zerebralen Gefäßtonus nachgewiesen werden. Unter der Gabe von Dihydralazin kam es bei Katzen zu leicht steigendem intrakraniellen Druck, kombiniert mit einer Dilatation der pialen Arterien (Johansson et al. 1980). An hypertensiven Ratten wurde ein Blutdruckabfall und ein konstanter CBF - auch unter dem unteren Limit - beobachtet. Bei sehr niedrigen Drücken kam es allerdings zu einem vergrößerten CBF. Anschließende Gabe von vasokonstriktorisches Medikamenten zeigte eine paralyisierte Autoregulation durch steigenden CBF (Barry et al. 1984). Nitroprussid zeichnet sich durch den starken Effekt der Blutdrucksenkung und Vasodilatation an Widerstandsgefäßen mit Flußsteigerung aus (Henriksen et al. 1983). Auch hier kommt es nach Gabe von vasopressorischen Präparaten zu einer Inaktivierung der Autoregulation. An wachen Patienten führte es dagegen neben Blutdrucksenkung zu einem Abfall des CBF bedingt durch Hyperventilation und adrenerge Aktivierung (Vasokonstriktion).

2.2.3 Korrelation zerebraler und systemischer Hämodynamik

Zur Korrelation der kardialen Auswurfleistung mit dem CBF gibt es nur wenige Untersuchungen. Das HZV und der CI wurden als Parameter der Kontraktilität des Herzens mit CBF-Parametern korreliert. Die kardialen Parameter wurden bei der

bisher einzigen zu diesem Thema durchgeführten Studie mit Hilfe eines Rechtsherzkatheters gemessen. Angaben zum CBF wurden dabei durch okuläre Pneumoplethysmographie und durch TCD gewonnen. Veränderungen des CI bzw. des HZV lassen in nicht-autoregulierten Parenchymbereichen entsprechende Stromstärkenschwankungen erwarten, in autoregulierten Bezirken dagegen sollte die Perfusion konstant bleiben. Saha et al. fanden gute Korrelationen zwischen dem CI und dem okulären Blutfluß, gemessen mit der okulären Pneumoplethysmographie. Das nicht-autoregulierende Choroideablatt, das den prozentual am stärksten durchbluteten Anteil des Auges darstellt, wird bei steigendem CI besser durchblutet.

Die Untersuchungen mit dem TCD bestätigten diese Vermutungen weitestgehend. Die Messungen ergaben mäßige Korrelationen des CI mit der mittleren bzw. diastolischen Flußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM). Dagegen stieg die Maximalgeschwindigkeit in der ACM bei steigendem CI. Dies lässt vermuten, dass die mittlere bzw. diastolische BFG bessere Indikatoren der Autoregulation sind, die Maximalgeschwindigkeit dagegen eher eine nichtinvasive Beurteilung des CI ermöglicht (Saha et al. 1993). Entscheidender Schwachpunkt der Studie ist, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die Messungen des Herzkatheters und des TCD mit einem Abstand bis zu einer Woche unternommen wurden. Lediglich an 45 Patienten wurden prospektiv und simultan die zerebrale und kardiale Hämodynamik erfaßt. Weiterhin beschränkte sich die Untersuchung von Saha et al. auf hämodynamisch stabile Patienten. Es bleibt offen, wie sich der CBF unter instabilen Kreislaufsituationen (z.B. Sepsis und chronischem Schockzustand) verhält. Es ist fraglich, ob auch dabei die zerebrale AR aufrechterhalten werden kann oder sich die BFG dann linear mit allgemeinen Kreislaufparametern verändert. Weiterhin bleibt offen, wie sich die Korrelationen zwischen HZV bzw. CI und den zerebralen BFG in den verschiedenen Altersklassen verhalten, ob evtl. ältere Patienten eine schlechtere AR und damit engere Korrelationen bieten. Auch eine Analyse der linearen Zusammenhänge in den verschiedenen HZV-Klassen hat bisher nicht stattgefunden, die evtl. bei pathologisch erhöhten oder reduzierten HZV-Werten eine unterschiedliche Korrelation aufweisen.

Anhand dieser Ausführungen wird deutlich, dass die wissenschaftliche Datenlage bzgl. der Korrelation der kardialen und der zerebralen Hämodynamik insbesondere an Patienten mit bedeutsamer hämodynamischer Beeinträchtigung zur Zeit noch sehr lückenhaft ist.

2.3 Kardiorespiratorisches Monitoring

2.3.1 Pulmonalarterienkatheter

Die erste Katheterisierung der Pulmonalarterie (PA) wurde 1945 von Lewis Dexter durchgeführt. Er stellte fest, dass mit dieser Methode Drücke und der Sauerstoffgehalt in der rechten Herzkammer bestimmt werden konnten (Dexter et al. 1947). 1947 gelang es Dexter et al. zum ersten Mal den sogenannten „Wedge-Druck“ (= pulmonalen Verschlussdruck = PWP) (siehe Abschnitt 2.3.1.3) zu messen, indem die Katheterspitze bis in einen distalen Lungenarterienast vorgeschoben wurde. Swan et al. modifizierten diese Methode: Sie versahen die Katheterspitze mit einem aufblasbaren Ballon, um zur Wedge-Druckbestimmung damit eine Lungenarterie vollständig verschließen zu können (Swan et al. 1970). Die heutzutage verwendeten Pulmonalarterienkatheter (PAK) gehören meist zur Gruppe der sog. ‘Swan-Ganz-Katheter’, die nach einer der Pionierarbeitsgruppen benannt wurden. Sie stellen eine invasive Methode dar, um verlässliche hämodynamische Aussagen über Drücke, Gefäßwiderstände und Flussvolumina sowohl des pulmonalen als auch des systemischen Kreislaufsystems zu treffen.

2.3.1.1 Physikalisch-technische Grundlagen

a) Platzierung und Aufbau des Pulmonalarterienkatheters

Der PAK ist ein dreilumiger Katheter, der in Seldingertechnik in die Vena cava superior eingebracht wird. Von dort kann ein an seiner Spitze aufblasbarer Ballon mit dem Blutstrom über den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in eine der beiden Pulmonalarterienhauptstämme eingeschwenkt werden. Die optimale Platzierung des Katheters lässt sich anhand typischer Druckkurven auf dem Monitor überprüfen. Die drei Lumen des PAK sind in unterschiedlicher Entfernung vom Jugulareingang positioniert: Das proximale Lumen befindet sich in der Vena cava superior und dient der zentralvenösen Druckmessung (ZVD) und dem Einbringen der Thermodilutionsflüssigkeit zur HZV-Bestimmung. Ein mittleres Lumen liegt im rechten Ventrikel und kann ggf. zur Platzierung von Schrittmachersonden bzw. von

Medikamenten dienen. An der distalen Öffnung werden pulmonalarterielle Drücke, nach Ballonblähung PWP und, mit Hilfe eines dort angebrachten Thermistors, die Temperatur der mit dem Blutstrom vermischten Thermodilutionsflüssigkeit gemessen. Proximal der Austrittsstelle aus der Jugularvene zeigt eine 3-ml-Spritze den Status des Ballons an der Katheterspitze an. Weitere Schläuche stellen Verbindungen zwischen Katheterenden und Druckwandler (siehe unten), Thermistor und PA-Modul dar. Die Verbindungen zur Druckerfassung werden dabei über je einen wassergefüllten Kunststoffschlauch an einen auf Herzhöhe installierten externen Druckwandler angeschlossen.

b) Der externe Druckwandler

Der Druckwandler ist eine elektromechanische Vorrichtung, die die Umwandlung von Druckwellen in elektrische Signale bewirkt und so deren kontinuierliche Aufzeichnung auf Monitoren ermöglicht. Er besteht aus einer mit Flüssigkeit umspülten hochempfindlichen Membran, die einen variablen Widerstand darstellt. Das Prinzip der Druckwandler besteht nun darin, dass die nicht komprimierbare Flüssigkeit durch Druckschwankungen an der Membran Widerstandsveränderungen auslöst. Dadurch wird ein angeschlossenes ausbalanciertes Widerstandssystem (Wheatstone-Brücke) aus dem Gleichgewicht gebracht, und ein proportionaler Stromfluss generiert. Hierdurch werden mechanische Druckschwankungen im System in elektrische Signale konvertiert, welche über einen Verstärker einem PAK-Modul zugeleitet werden.

c) Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Prinzip der HZV-Bestimmung beruhte zunächst auf der Indikator-Verdünnungsmethode, die besagt, dass das Ausmaß der Verdünnung einer definierten Menge eines Indikators mit dem Blutfluß in diesem System korreliert. Dabei ist die Wahl des Indikators irrelevant, sofern dieser dem Blut identische hämodynamische Eigenschaften besitzt. So wurden erste Messungen mit der Farbverdünnungsmethode durchgeführt. Sie wurde anschließend durch die sog. Thermodilutionsmethode abgelöst, die sich als überlegen darstellte (Ganz et al. 1971). Durch zügige Bolusinjektion von 10 ml kalter Flüssigkeit (NaCl oder 5%-Glucoselösung, deren Temperatur über den proximalen Thermistor gemessen wird) in den proximalen

Katheterschenkel, wird diese in die Vena cava superior geleitet. Dort vermischt sich die Indikatorflüssigkeit je nach Stromstärke entsprechend schnell mit dem Blut, und letzteres bewirkt eine der Blutflußmenge antiproportionale Temperaturveränderung des Injektat-Blut-Gemischs. Diese wird von dem distalen Thermistor nahe der Katheterspitze über die Zeit gemessen und von dem PA-Modul in einer Temperatur-Zeit-Kurve registriert. Das PA-Modul errechnet dann nach der sogenannten Stewart-Hamilton-Formel das HZV:

$$\text{HZV} = V_i \cdot (T_k - T_i) \cdot K / \int \Delta T_{dt}$$

V_i = Volumen des Injektats

T_k = Temperatur des Bluts

T_i = Temperatur des Injektats

K = Konstante

$\int \Delta T_{dt}$ = Temperaturveränderung über die Zeit

Das injizierte Volumen ist dem Rechner gesondert mitzuteilen, die Temperaturdifferenz errechnet sich aus der am distalen Thermistor registrierten Blut- und der am proximalen Thermistor gemessenen Injektattemperatur. Der Nenner bildet sich aus dem Integral der Temperatur-Zeit-Kurve (Sprung 1996).

2.3.1.2 Fehlerquellen bei der Pulmonalarterienkatheter-Messung

Zum korrekten Umgang mit Hämodynamikmessungen mittels des PAK ist die Kenntnis der Grenzen dieser Methodik erforderlich. Es kann zwischen systemeigenen und externen Fehlerquellen unterschieden werden.

a) Systemische Fehlerquellen

Aus der Stewart-Hamilton-Formel wird deutlich, dass sowohl die Menge als auch die Temperatur des Injektats das gemessene HZV beeinflussen. Durch parallele HZV-Messungen mit unterschiedlich kalten Indikator-Flüssigkeiten wurde belegt, dass das Ausmaß der Temperatur keinen signifikanten Einfluss auf die Messparameter besitzt (Safcsak/Nelson 1994). Weicht dagegen die reale Menge des injizierten Volumens von der angegebenen ab, so kann es zu erheblichen Abweichungen kommen. Wurden dem Patienten kurz vor der HZV-Bestimmung kalte Infusionen und Blutkonserven verabreicht, so können diese die Temperatur-Zeit-Kurve beeinflussen und die Messwerte maßgeblich verfälschen. Weiterhin haben Thromben am Katheterende Einfluß auf die HZV-Bestimmung.

Zu systemimmanenten Fehlern während der Bestimmung der Blutdrücke kann es durch Luftblasen im wassergefüllten Schlauchsystem zwischen Katheter und Druckwandler kommen. Die Druckwellen werden durch die Luftblasen gedämpft und somit nicht exakt weitergeleitet. Dieser Fehler kann durch Spülung der Schläuche behoben werden. Liegen die Frequenzen der übermittelten Druckkurven im Bereich der „natürlichen“ oder der sogenannten „Resonanzfrequenz“ des Systems, so kann es zur artefiziellen Verstärkung des mechanoelektrisch übermittelten Signals und damit zu falsch hohen Messwerten kommen. Dieses Phänomen beobachtet man insbesondere bei zu langen Verbindungsschläuchen, bei denen die Resonanzfrequenz sinkt und damit in die Nähe physiologischer Frequenzen rückt. Zur exakten Druckmessung ist es wichtig, den Druckwandler vor der jeweiligen Messung auf den atmosphärischen Druck abzugleichen. Andernfalls kann es ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen. Um ausschließlich die in Herz und Lunge vorliegenden Drücke zu erfassen, ist es weiterhin wichtig, daß der Druckwandler auf Herzhöhe (der sog. „Nullebene“) angebracht ist, da nur so artefizielle, hydrostatisch bedingte Druckalterationen vermieden werden können (Versprille 1996).

b) Externe Fehlerquellen

Zu den klinischen Fehlerquellen bei der Berechnung des HZV gehören u.a. die Trikuspidalinsuffizienz. Durch die insuffizient geschlossene Klappe tritt während der Systole Blut-Injektat-Gemisch zurück in den rechten Vorhof über. Dies führt zu einem verzögerten Auswaschen und konsekutiv falsch niedrigen HZV-Werten. Shuntvitien im Herzen führen zur Erfassung eines fälschlich zu hohen HZV, da das Injektat entweder über einen Rechts-Links Shunt frühzeitig ausgewaschen oder beim Links-Rechts-Shunt verstärkt verdünnt wird.

Bei inkorrekt Katheterlage kann es sowohl zur falschen HZV- als auch Druckbestimmung kommen. Deren Qualität kann durch folgende Kriterien geprüft werden: (1) charakteristische Wellenform in Wedgeposition, (2) PWP sollte niedriger als der mittlere pulmonalarterielle Druck (mittlerer PAP) und der diastolische pulmonalarterielle Druck (diastolischer PAP) sein, (3) Röntgenbildkontrolle.

Zur exakten Druckmessung in der Lunge ist es weiterhin wichtig, dass sich die Katheterspitze in der basalen dritten Lungenzone befindet. Diese Zone garantiert ausreichend hohe Perfusionsdrücke, in denen der Druck genau gemessen werden kann (Sprung 1996). An beatmeten Patienten kann es ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen. Der Beatmungsdruck addiert sich auf den vom PAK gemessenen intravasalen Druck. Er erhöht diesen, ohne dass der reale transmurale Druck tatsächlich alteriert ist. Druckbestimmungen werden daher immer in der endexpiratorischen Phase vorgenommen, da dann der intravasale am ehesten dem transmuralen Druck entspricht.

2.3.1.3 Meßparameter des Pulmonalarterienkatheters

Im folgenden werden die wesentlichen, durch den PAK direkt oder indirekt bestimmbar Parameter kurz beschrieben (detaillierte Übersicht siehe Sprung 1996):

Meßparameter	Typ	Normwerte	Einheit
Herzfrequenz	direkt	60-100	min ⁻¹
HZV	direkt	variiert je nach KG	l/min
CI	indirekt	2,8-4,2	l/min/m ²
ZVD	direkt	0-8	mmHg
PA-Druck (mean) = mittlerer PAP	direkt	9-16	mmHg
PA-Druck (systolisch) = syst.PAP	direkt	15-30	mmHg
PA-Druck(diastolisch) =diast. PAP	direkt	4-12	mmHg
Wedge-Druck = PWP	direkt	2-12	mmHg
System. Widerstand = SGW	indirekt	900-1400	dyn·s·cm ⁻⁵
Pulmon. Widerstand = PGW	indirekt	150-250	dyn·s·cm ⁻⁵
Gemischt-venöse O ₂ -Spannung	direkt	36-42	mmHg

Tab. 3: Normwerte einiger PA-Katheterparameter, wobei direkte Parameter per Katheter gemessen, und die indirekten Parameter aus den direkt ermittelten errechnet wurden ("Pulmonalarterienkatheter" Sprung 1996, Springer-Verlag), KG = Körpergröße

Direktmeßbare Variablen:

a) Herzfrequenz

Die Ermittlung der Herzfrequenz erfolgt über ein an das PA-Modul angeschlossenes Elektrokardiogramm.

b) Herzzeitvolumen

Das HZV als Leistungsparameter des Myokards wird im wesentlichen von vier Faktoren beeinflusst: *Vorlast*, *Myokardkontraktilität*, *Nachlast* und *Herzfrequenz*. Die ventrikuläre *Vorlast*, die im wesentlichen durch Blutvolumen und Vorhofkontraktion determiniert wird, stellt die enddiastolische Dehnung des Myokards dar, die bei intaktem Ventrikel dem enddiastolischen Volumen entspricht. Starling wies einen Zusammenhang zwischen Herzauswurfleistung und der präsysolischen Faserlänge nach und erstellte die sogenannten Starlingkurven. Diese können auch individuell für den Patienten mittels PAK-Messung dargestellt werden. Da die Myozytfaserlänge nicht ermittelt werden kann, bedient man sich zur Vorlastbestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks, mittels PWP, die unter der Voraussetzung normaler Ventrikel-Compliance korrelieren. Die *Kontraktilität* des Myokards beschreibt die Schnelligkeit der Kontraktionen. Ihrer Steigerung folgt eine Erhöhung des Schlagvolumens unabhängig von der Vorlast. Unter der *Nachlast* versteht man die während der Systole entstehende Spannung. Sie wird von dem Aortendruck, Ventrikelradius und-wandstärke, der Dehnbarkeit der Aorta, der Viskosität und dem peripheren Gefäßwiderstand bestimmt.

c) Zentralvenöser Venendruck

Der ZVD stellt den Druck im rechten Vorhof dar. Er spiegelt im wesentlichen die Leistung des rechten Herzens und die Volumenquantität wider. Der ZVD spielt eine wichtige Rolle bei der klinischen Überwachung nach Volumensubstitution bzw. während Diuretikatherapie. Auch zur Diagnostik von Herzklappenerkrankungen (z.B. Trikuspidalinsuffizienz) und speziellen Formen der Herzinsuffizienz (z.B. Herztamponade) trägt der ZVD bei.

d) Pulmonalarterielle Drücke

Der PAP ist ein Produkt der Auswurfleistung des rechten Ventrikels und des pulmonalen Gefäßwiderstands. Der mittlere PAP errechnet sich wie beim arteriellen systemischen Druck aus dem Integral der Druck-Zeitkurve. Der mittlere PAP wird manchmal als Ersatz für die bereits erwähnte Nachlast des rechten Ventrikels

verwendet. Dies kann bei PEEP-Beatmung zu Fehlern führen, da es zu endexpiratorischen Druckerhöhungen mit konsekutiv intravasalen Drucksteigerungen kommen kann, die nicht den realen transmuralen Druck widerspiegeln. Weiterhin wurde festgestellt, dass eine Erhöhung des pulmonalen arteriellen Drucks bis zu 30 mmHg noch keine Verringerung des HZVs des rechten Ventrikels bewirkt (Versprille 1996). Bei lungengesunden Patienten sind die Korrelationen zwischen diast. PAP und PWP, linksatrialem Druck und linksventrikulärem Füllungsdruck allerdings von ausreichender diagnostischer Zuverlässigkeit. Erhöhungen pulmonalarterieller Drücke kommen vor bei: (1) Links-Rechts-Shunts, (2) Hypoxie (Euler-Liljestrand-Effekt), (3) Lungenarterienembolie, (4) zu großer und schneller Flüssigkeitssubstitution und (5) Erhöhung des PGW.

e) Wedge-Druck

Der Wedge-Druck (PWP) ist als der Druck definiert, der nach Verschluss eines Pulmonalarterienastes (z.B. mittels Ballonkatheter) als Ausgleichsdruck im pulmonalen Gefäßsystem entsteht. Er wird an der proximalen Katheterspitze gemessen und dient der Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstands. An gesunden Probanden konnte eine gute Korrelation zwischen PWP und linksatrialem Druck bzw. linksventrikulärem enddiastolischen Druck aufgezeigt werden (Jenkins et al. 1970 und Bouchard et al. 1971). Somit wird der PWP häufig als Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Vorlast verwendet. An Patienten mit Myokardinfarkt konnten hingegen diese Korrelationen nicht nachgewiesen werden (Rahimtoola et al. 1972 und Fischer et al. 1975). Auch an maschinell beatmeten Patienten konnten die Korrelationen nicht bestätigt werden, da der PWP nicht den transmuralen Druck, sondern einen intravasalen Druck darstellt, der durch thorakale Druckerhöhung gesteigert wird. Somit ist zur validen Interpretation des PWP die Kenntnis limitierender Parameter erforderlich. Bei adäquater Beachtung dieser Limitierungen, kann der PWP wichtige Aussagen über diese anderweitig kaum zugängliche Region des Kreislaufsystems liefern.

f) Gemischtvenöse Sauerstoffspannung

Die gemischtvenöse Sauerstoffspannung ist definiert als der zentralvenös ermittelte Sauerstoffpartialdruck des Blutes. Sie stellt einen nützlichen Indikator für die Beurteilung der systemischen Perfusion dar, da sie bei konstantem O₂-Metabolismus direkt proportional zum HZV ist. Bei vermindertem HZV kommt es zu verstärkter O₂-Extraktion durch die peripheren Gewebe und zu konsekutiv erniedrigten pvO₂-Werten. Hohe pvO₂-Werte findet man bei überhöhter arterieller O₂-Zufuhr sowie übermäßiger Anwendung positiv inotroper Medikamente.

Mathematisch abgeleitete Variablen:

Von den zahlreichen zu errechnenden (= indirekten) Parametern sei hier nur eine Auswahl dargestellt, die für die weitere Diskussion wichtig erscheint.

a) Cardiac-Index

Der CI errechnet sich aus der Relation des HZV zur Körperoberfläche (in m²). Veränderungen des CI verhalten sich somit analog zum HZV.

b) Gefäßwiderstand

In Anlehnung an das Ohm'sche-Gesetz errechnet sich der Gefäßwiderstand aus dem Quotienten aus Druck und Stromstärke. Er wird durch neurale, lokale metabolische und mechanische Faktoren kontrolliert. Kurzfristige Widerstandsveränderungen sind dabei meist Ausdruck von Veränderungen des Radius oder der Viskosität.

c) Systemischer Gefäßwiderstand

Der systemische Gefäßwiderstand (SGW) errechnet sich aus folgender Formel:

$$\text{SGW} = (\text{MAP-ZVD} / \text{HZV}) \cdot 79.9$$

Es ist zu beachten, dass die so ermittelten Widerstandswerte nur den globalen Körpergefäßwiderstand repräsentieren und keine regional unterschiedlichen Gefäßwiderstände widerspiegeln. Seine Beobachtung ist insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten von großer klinischer Bedeutung. Beim

septischen Schock ist der SGW in der hyperdynamen Phase meist stark vermindert und das HZV erhöht. Bei der kardialen und hypovolämischen Form des Kreislaufschocks dagegen ist er erhöht und das HZV erniedrigt. Der Widerstand kann zusätzlich durch eine Vielzahl hämodynamischer und metabolischer Prozesse beeinflusst werden. Für eine detaillierte Übersicht siehe Sprung 1996.

d) Pulmonaler Gefäßwiderstand

Der pulmonale Gefäßwiderstand (PGW) ergibt sich analog dem systemischen Widerstand aus folgender Formel:

$$\text{PGW} = (\text{mittlerer PAP-PWP} / \text{HZV}) \cdot 79.9$$

Diese Berechnung wird durch Änderungen des linken Vorhofdrucks beeinflusst und spiegelt daher nicht ausschließlich pulmonal-arterielle Verhältnisse wider (Sprung 1996). Der pulmonale Widerstand kann helfen, verschiedene Herz- und Lungenerkrankungen zu erkennen und zu quantifizieren.

2.3.1.4 Klinische Indikationen zur Anlage des Pulmonalarterienkatheters

Der Einsatz eines PAK ermöglicht die frühzeitige Erfassung der hämodynamischen Situation eines Patienten häufig noch bevor sich eine entsprechende klinische Symptomatik zeigt. Generell ergibt sich somit dann eine Indikation, wenn die kardiosystemische Kreislauflage instabil ist und intensive therapeutische Interventionen erfordert. Erst die genaue Kenntnis über Art und Ausmaß der Kreislauflage ermöglicht eine adäquate spezifische Therapie. Häufige Erkrankungen, die den Einsatz des PAK benötigen sind z.B.:

- 1) Kardiales System: Komplizierter Myokardinfarkt (z.B. mit Herzbeuteltamponade, arterieller Hypotonie, Klappenfehler, Septumruptur); chirurgische Eingriffe an kardialen Risikopatienten
- 2) Zirkulationssystem: protrahierte Schockzustände und andere Erkrankungen mit Einsatz inotroper Medikamente

3) *pulmonales System*: Erkrankungen wie Lungenödem, Lungenembolie, akutes Lungenversagen, Akutes Lungenversagen (ARDS)

2.3.1.5 Komplikationen

Komplikationen durch den Gebrauch des PAK lassen sich in drei Kategorien aufteilen.

a) Komplikationen beim Einbringen des PAK

Beim Legen eines PAK kann es in seltenen Fällen durch Irritationen der Herzwände zur Arrhythmieinduktion und Schenkelblöcken kommen (Swan et al. 1970). Weiterhin birgt das Verschieben des Katheters die Gefahr von Herzklappenschädigungen und Verknotungen um Herzstrukturen (Kainuma et al. 1995).

b) Komplikationen während der PAK-Messung

Eine Pulmonalarterienruptur kann beim Blähen des Ballons während des „Wedgens“ und bei zu starkem Verschieben des Katheters auftreten (De Lima et al. 1994). Auch Ballonrupturen sind in der Literatur beschrieben.

c) Komplikationen beim Verweilen des Katheters

Der PAK stellt wie jeder in den Blutstrom eingebrachte Fremdkörper eine Thrombose-, Embolie- und Infektionsgefahr dar (Chastre et al. 1982, Bernadin et al. 1994). Weiterhin kann es durch einen erhöhten Thrombozytenverbrauch zu Thrombozytopenien kommen (Kim et al. 1980).

d) Diskussion zum PAK-Einsatz

Die oben genannten Komplikationen haben eine kritische Diskussion über den Einsatz und Nutzen des PAK ausgelöst. So berichteten Connors et al. über eine gesteigerte Mortalität von Patienten mit PAK im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit entsprechender Krankheitsintensität (Connors et al. 1996). Als Ursachen hierfür wurden neben den oben genannten Faktoren folgende Hypothesen aufgestellt: (1) Komplikationsrate durch Anlage des PAK höher als therapeutischer Nutzen, (2) PAK

bedingte aggressivere Therapie, (3) Analyse durch unerfahrene Ärzte mit fehlerhaften therapeutischen Entscheidungen; (4) Nichterkennen eines systematischen Verzerrungsfaktors, der den PAK-Einsatz und gleichzeitig die Sterblichkeit erhöht und einen eventuellen positiven Nutzen des Katheters somit nicht erkennen läßt.

Um Gewißheit über die möglichen Vor- und Nachteile des PAK-Einsatzes zu erlangen, wurde daher bereits 1996 eine randomisierte klinische Studie gefordert. Gleichzeitig wurde aber schon darauf hingewiesen, dass eine solche Studie aus ethischen Gründen problematisch werden könnte, da der Placebogruppe möglicherweise eine lebenswichtige Diagnostik vorenthalten wird (Dalen/Bone 1996). Kurz vor Abschluss dieser Arbeit erschien eine kanadische Studie, welche eine Randomisierung von 3803 Patienten vornahm, wobei eine Gruppe einen PAK erhielt und die andere mit konventionellen intensivmedizinischen Methoden überwacht wurde. Es handelte sich aus anästhesiologischer Sicht um Hochrisikopatienten vor abdominalen, thoraxchirurgischen oder größeren orthopädischen Eingriffen. Das Ergebnis zeigte keinen klinischen Vorteil der Gruppe, deren Verlauf mit PAK überwacht wurde im Vergleich zum Standardmonitoring, wobei betont werden muss, dass bei dem genannten Kollektiv keine zirkulatorischen oder septischen Schockgeschehen vorlagen und somit das Ergebnis nicht auf dieses Patientengut übertragbar ist (Sandham et al. 2003).

2.3.2 Invasive periphere arterielle Blutdruckmessung

Die arterielle Druckmessung erfolgt über einen intraarteriell eingebrachten Katheter. Über einen wassergefüllten Kunststoffschlauch ist die Kanüle mit einem mechanoelektrischen Druckwandler verbunden, der die Messwerte kontinuierlich an einen Rechner übermittelt (siehe Abschnitt 2.3.1.1 b). Der Einsatz der invasiven Blutdruckmessung hat sich vor allem an intensivpflichtigen, hämodynamisch instabilen Patienten durchgesetzt, da sie der Manschettenmethode, die insbesondere beim 'Low-output-Syndrom' die Gefahr von Messungenauigkeiten birgt, überlegen ist.

Für eine korrekte Analyse der Werte ist es wichtig, die Qualität der ermittelten Daten zu prüfen. Folgende Fehlerquellen können auftreten und sind häufig schon an der Kurvenform erkennbar: (1) Vorliegen eines mechanischen Dämpfungsfaktors, (2) Artefakte durch Resonanzfrequenz, (3) inkorrekte Katheterlage und (4) Katheterverstopfung, z.B. nach inadäquater Spülung im Anschluß an eine Blutentnahme.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von September 1996 bis August 1997 wurden ca. 300 Patienten der Intensivstationen der Klinik für Herz-Thorax-und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. H. H. Scheld), der Klinik für Anästhesie (Direktor: Prof. Dr. med. H. van Aken) und der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C (Direktor: Prof. Dr. med. G. Breithardt) der Universitätsklinik Münster auf einen möglichen Studieneinschluß untersucht. Als Einschlusskriterium wurde a priori die Versorgung der Patienten mit einem PAK definiert. Details bzgl. der verschiedenen klinischen Indikationen für eine PAK-Anlage sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Zur Entscheidung eines möglichen Studienein- bzw. -ausschlusses wurden die Krankenakten analysiert. Über die Ursachen eines Studienausschlusses gibt Tabelle 4 Auskunft.

Gründe		Anzahl ausgeschlossener Patienten
medizinische:	Carotisstenosen > 50 % erhöhter Hirndruck schlechte Compliance intraaortale Ballonunterstützung (IABP)	107 Patienten
pflegerische:	ungünstige Lagerung des Pat.	14 Patienten
technische:	suboptimale PAK-Lage gezogene oder verstopfte Arterienkatheter schlechte Beschallbarkeit PAK-Defekte	53 Patienten

Tab. 4: Gründe für einen Studienausschluß und die absolute Anzahl der davon betroffenen Patienten

In die Studie aufgenommen wurden 115 herzchirurgische Patienten, die sich Bypass-Operationen oder Herzklappeneingriffen aufgrund von Klappenvitien unterzogen hatten (Details vgl. Tabelle 5). Ein kleines Kollektiv besteht aus fünf herzinsuffizienten Patienten, denen ein heterologes Herztransplantat eingepflanzt wurde. Weitere 11 Patienten der internistischen Intensivstation nahmen an der Studie teil, die dort wegen Sepsis, Herzinsuffizienz oder instabiler Angina pectoris versorgt wurden.

		gesamt	männlich	weiblich
Herz- chirurgisch:	KHK	96 (72.7%)	71 (74%)	25 (69.4%)
	HKE	15 (11.4%)	11 (11.4%)	4 (11.0%)
	KHK+HKE	4 (3.0%)	2 (2.1%)	2 (5.6%)
	Herz- transplantierte	5 (3.8%)	3 (3.1%)	2 (5.6%)
	Aneurysma	1 (0.8%)	1 (1.0%)	/
Internistisch:	Sepsis	4 (3.0%)	2 (2.1%)	2 (5.6%)
	KHK	2 (1.5%)	2 (2.1%)	/
	Herzinsuffizienz	5 (3.8%)	4 (4.2%)	1 (2.8%)
	Σ	132 (100 %)	96 (100%)	36 (100%)

Tab. 5: Quantitative Verteilung der Patienten nach Geschlecht in den verschiedenen Diagnoseklassen (KHK = koronare Herzkrankheit, HKE = Herzklappenersatz)

An allen genannten Patienten wurde nach einem Aufklärungsgespräch und nach erteilter Zustimmung eine nahezu simultane TCD- und PAK-Messung durchgeführt, sowie die arterielle Blutgaskonzentration bestimmt. Dabei erfolgten die invasiven Messungen jeweils im Rahmen der Routinediagnostik, so dass keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen allein zu Studienzwecken notwendig wurden.

3.2 Erhebung der klinischen Daten

Bei Aufnahme in die Studie wurde anhand eines Protokolls vorgegangen und verschiedene Variablen betrachtet. Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien wurden zunächst anhand der vorhandenen Krankenunterlagen Identifizierungsvariablen wie Initialen, Alter, Geschlecht und Station erfasst. Weiterhin wurden Diagnosen, Risikofaktoren und OP-Arten registriert. Sie umfassen verschiedene Bypass-Methoden, Klappenersatz, Klappenrekonstruktionen und die orthotope Herztransplantation. Eine weitere beobachtete Variable war die Medikation der Patienten. So wurden Anzahl und Art der Katecholamine und Sedativa aufgezeichnet. Folgende Medikamente fanden Berücksichtigung (vgl. Tabelle 6):

verwendete Medikamente	Generika	Handelsnamen
Katecholamine:	Adrenalin	Suprarenin®
	Noradrenalin	Arterenol®
	Dopamin	Dopamin-Guilini®
	Dobutamin	Dobutrex®
	Norfenephrin	Novadral®
Sedativa:	Midazolam	Dormicum®
	Diazepam	Valium®
	Haloperidol	Haldol®
	Droperidol	Dihydrobenzperidol®
Analgetika:	Fentanyl	Fentanyl-Janssen®
	Ketamin	Ketanest®

Tab. 6: Generika und Handelsnamen der Medikamente, die im Studienprotokoll Berücksichtigung fanden

Bei den internistischen Patienten wurden zusätzlich die Beatmungsform und sofern vorhanden die Höhe des positiv-endexpiratorischen Drucks (PEEP) erfaßt, um diesen bei der ZVD-Berechnung berücksichtigen zu können.

3.3 Erhebung der Dopplersonographiedaten

3.3.1 Apparative Ausstattung

Die Messungen erfolgten mit dem Doppler-Gerät „Pioneer TC 4040“ der Firma EME (Eden-Medizinische-Elektronik, Kleinostheim, Deutschland). Sowohl bei den intracranialen als auch den extracranialen Messungen wurden für jedes Gefäß mehrere konsekutive Frequenzspektren abgeleitet. Nach Optimierung der Sondenposition (bzgl. Beschallungstiefe und -winkel) wurden die jeweils höchsten Werte zur Dokumentation und anschließender off-line-Analyse gespeichert.

3.3.2 Praktische Durchführung der Messung

Die Messungen erfolgten mit einem gewählten Meßvolumen des Sondenstrahls von 10 mm, bei einer Verstärkung von 20 dB, einer Amplitude von 46 (bei transkranieller) und 30 (bei submandibulärer Messung) und einem Filter von 104 Hz. Sämtliche Messungen erfolgten nach dem „ALARA-Prinzip“ (Verwenden von Ultraschalleistungen, die „as low as reasonable achievable“ sind) und waren im Einklang mit dem von der „Food and Drug Administration“ (FDA) festgelegten Grenzwert von 720 mW/cm^2 .

Vor Beginn der Messung wurde zunächst der Kopf des Patienten so gelagert, dass eine gute Sondenpositionierung möglich war. Der Monitor wurde in gutem Sichtwinkel des Untersuchers aufgestellt und die Fernbedienung neben dem Kopf des Patienten gelagert. Mit einer 2-MHz-Sonde begann die Beschallung der ACM. Sie wurde über das temporale Fenster in einer Tiefe von 50 mm identifiziert und von dort ins Schädelinnere weiterverfolgt. Die Daten der MCA wurden im sog. M1-Segment in 50-60mm Beschallungstiefe gewonnen, wobei jeweils die höchsten Werte gespeichert wurden. Das A1-Segment der ACA konnte entweder durch Verfolgen der MCA in die Tiefe - nach einem kurzen Übergangsstück in der ACI - identifiziert werden oder nach einem leichten frontalen Schwenk der Sonde ab einer Tiefe von 62-72 mm. In diesem Bereich wurden auch die Daten dieser Arterie gespeichert. Das P1-Segment der ACP wurde ab einer Tiefe von 62 mm nach einer dorsal-kaudalen Sondenbewegung

ausgemacht. Ihre Werte wurden im Bereich 60-66mm registriert. Weitere Hinweise zur Gefäßidentifizierung in Kapitel 2.1 (Grundlagen-TCD). Bei unruhigen Patienten konnte die ACA und die ACP teils nur mit großen Schwierigkeiten identifiziert werden. Sofern eine Gefäßidentifizierung aus technisch-anatomischen Gründen nicht hinreichend sicher erfolgen konnte oder die Qualität insuffizient war, wurden diese Gefäße von der späteren Auswertung ausgeschlossen.

Ebenfalls mit einer 2-MHz-Sonde wurde die extrakranielle Beschallung der ACI vorgenommen. In einer Tiefe von 30 mm wurde über den submandibulären Zugang das Gefäß identifiziert. Auch hier wurden die maximal detektierbaren Strömungsgeschwindigkeiten nach optimaler Gefäßeinstellung gespeichert. Durch die Positionierung des PAK in der Vena jugularis war es technisch nicht immer möglich, bei allen Patienten die ACI beiderseits zu untersuchen.

3.3.3 Erfasste TCD-Parameter

Während der Messung wurden die systolische BFG, die mittlere BFG und der sog. PI-Index registriert (vgl. Abschnitt 2.1.4).

3.4 Erhebung kardio-respiratorischer Parameter

3.4.1 Häodynamik-Messung

Die Häodynamikmessung erfolgte unmittelbar im Anschluß an die TCD-Untersuchung. Die zur häodynamischen Messung verwendeten PAK waren aus Latex gefertigte Swan-Ganz-Katheter® der Firma Baxter (Deerfield, Illinois, USA). Sie sind 110 cm lang mit einem Durchmesser von 7,5 French.

Vor der Häodynamik-Messung wurde zunächst die Katheterlage beurteilt. Die korrekte Lokalisation wurde bei Vorliegen einer adäquaten sogenannten Wedge-Druckkurve, also dem Abflachen der PA-Druckkurve beim Aufblähen des Ballons an der Katheterspitze, und einem Röntgenbild, das die Lage in einem Pulmonalarterienast dokumentiert, angenommen. Zeigte das PA-Modul bei der Bestimmung des Wedge-Drucks jedoch keine Abflachung der Pulmonalarteriendruckkurve bzw. keinen Abfall der Druckwerte an, wurde der Patient nicht in das Studienprotokoll aufgenommen.

Weiterhin wurden sämtliche Anschlüsse wie Druckschläuche, Thermistoren sowie auch die Anzeigen der Druckkurven (art. Blutdrücke, ZVD, PAP) auf dem Monitor (Modell „Sirecust 961“ der Firma Siemens) auf Intaktheit und Funktionstüchtigkeit kontrolliert. Hochvolumige Infusionen, die über Schenkel des Katheters liefen, wurden für den Zeitraum der Messung vorübergehend gestoppt. Für die Messung wurde der Patient in eine horizontale Lage gebracht. Die korrekte Befestigung des Druckwandlers auf Herzhöhe wurde mit Hilfe einer „Schublehre“ sichergestellt und anschließend der Nullabgleich auf atmosphärische Drücke auf diesem Niveau für alle Druckparameter (Blutdruck, ZVD, PAP) vorgenommen.

Dann wurde am liegenden Patienten durch Aufblähen des Ballons für einige Sekunden der Wedge-Druck bestimmt und vom Monitor abgelesen. Nach dem Entblähen wurde jeweils der ZVD und der mittlere PAP im Liegen bestimmt. Die Messung des HZV erfolgte nach Umstellung des PA-Moduls auf die HZV-Messung. Dazu werden durch den proximalen Katheterschenkel zügig 10 ml auf 5°Celsius abgekühlte 0.9%ige NaCl-Lösung injiziert und das HZV auf dem Monitor abgelesen. Es folgten anschließend mindestens zwei weitere Messungen. Bei stark abweichenden Werten

erfolgten erneute Messungen, von denen drei konsistente Werte für die Berechnung des mittleren HZV ausgewählt wurden. Der Abstand der einzelnen Messungen betrug jeweils mindestens 90 Sekunden. Anschließend wurden Körpergröße und Gewicht des Patienten, ZVD, MAP, mittlerer PAP, Wedge-Druck und HZV in ein Hämodynamikprotokoll des PA-Moduls eingegeben und weitere Werte vom Modul berechnet. Das komplette Protokoll wurde ausgedruckt. Folgende Werte sind davon in das Studienprotokoll aufgenommen worden: HZV, CI, ZVD, mittlerer PAP, diastolischer, systolischer, MAP, Puls, SGW und PGW.

3.4.2 Bestimmung der Blutparameter

Zur Blutgasanalyse wurde den Patienten unmittelbar nach der Hämodynamik-Messung 5 ml Blut aus arteriellen Zugängen entnommen und verworfen. So konnte die im Verbindungsschlauch befindliche NaCl-Säule entfernt werden. Weitere 5 ml wurden in eine heparinisierte Spritze abgenommen und umgehend in einem Blutgasanalysator ECO 2000 der Fa. Eschweiler, Kiel, Deutschland, bearbeitet. Es wurden jeweils pH-Wert, Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruck ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) durch das Gerät direkt ermittelt und Base-excess, Bikarbonat und Sauerstoffsättigung berechnet und davon $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ ins Studienprotokoll aufgenommen. Die Hämoglobin(Hb)- und Hämatokrit(Hkt)-Werte wurden jeweils von der letzten Routineuntersuchung, die mehrmals täglich durchgeführt werden, übernommen und waren in keinem Fall älter als 2 Stunden.

3.5 Statistische Datenanalyse

Zur Vermeidung einer unübersichtlichen Datenmenge wurden zur Berechnung der Korrelationen von kardialer zur zerebralen Hämodynamik die ACM und ACI ausgewählt, sofern sich sämtliche intrakraniellen Gefäßwerte ähnlich oder gleichwertig verhielten. Außerdem wurde eine Global-BFG durch Mittelung sämtlicher transkranial abgeleiteter Gefäße berechnet und ebenfalls bei Analysen berücksichtigt. Weiterhin wurden die beiderseits gemessenen Werte identischer Gefäße zur Analyse zusammengefasst (siehe 4.4.1).

Die Analyse und statistische Bearbeitung der Daten erfolgte auf einem IBM-kompatiblen Rechner mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 6.1 (Bühl/Zöfel 1996).

Für die deskriptive Analyse wurden Häufigkeiten, arithmetische Mittelwerte (als Lagemaß), Medianwerte, Minima, Maxima und Standardabweichungen (SD) (als Streuungsmaß) der einzelnen Parameter verwendet.

Zur Analyse der Verhältnisse zwischen den Hämodynamik-Daten und den DSG-Werten wurden zweiseitige Korrelationen nach Pearson für intervallskalierte und normalverteilte Variablen berechnet und lineare Regressionskoeffizienten ermittelt. Weiterhin wurde der Lindegaard-Index (LI) betrachtet. Dies ist ein Parameter, der zur Beurteilung evtl. Vasospasmen der intrakraniellen Gefäße Anwendung findet, da er die BFG in der ACM und der ACI in einem Quotienten ins Verhältnis zueinander setzt (Lindegaard et al. 1989). Sollte sich ein Wert > 1.8 zeigen, ist von einem intrazerebralen Spasmus der ACM auszugehen.

Die weitere statistische Aufarbeitung erfolgte in Gruppeneinteilungen, wobei jeweils nach klinischen (Alter, Geschlecht), hämodynamischen und laborchemischen Parametern gegliedert wurde. Diese wurden mittels eines Tests für den Mittelwertvergleich unabhängiger Zweistichproben (Student-t-Test) analysiert.

Als statistische Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Beschreibung des Patientenkollektives

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den untersuchten Patienten waren 36 weiblichen und 96 männlichen Geschlechts. Das Gesamtdurchschnittsalter lag bei 61.3 Jahren. Dabei waren Frauen (64.2 ± 13.7 Jahren) im Durchschnitt nicht signifikant älter als die männlichen Patienten (60.2 ± 11.2 Jahren, Mittelwertvergleich durch t-Test $p = 0.1$).

Für weitere Subanalysen wurden die Patienten in fünf Altersgruppen aufgeteilt (vgl. Tabelle 7):

Altersklassen	n	%
<41	8	6.1
41-50	13	9.9
51-60	32	24.2
61-70	51	38.6
71-83	28	21.2
Σ	132	100%

Tab. 7: Absolute und prozentuale Verteilung der Patienten in den Altersklassen

Dabei stellte die Gruppe der 61-70jährigen mit knapp 40% den Hauptanteil des Kollektivs dar. Die Abbildung 2 gibt Auskunft über die Altersverteilung der Patienten in den beiden Geschlechtergruppen.

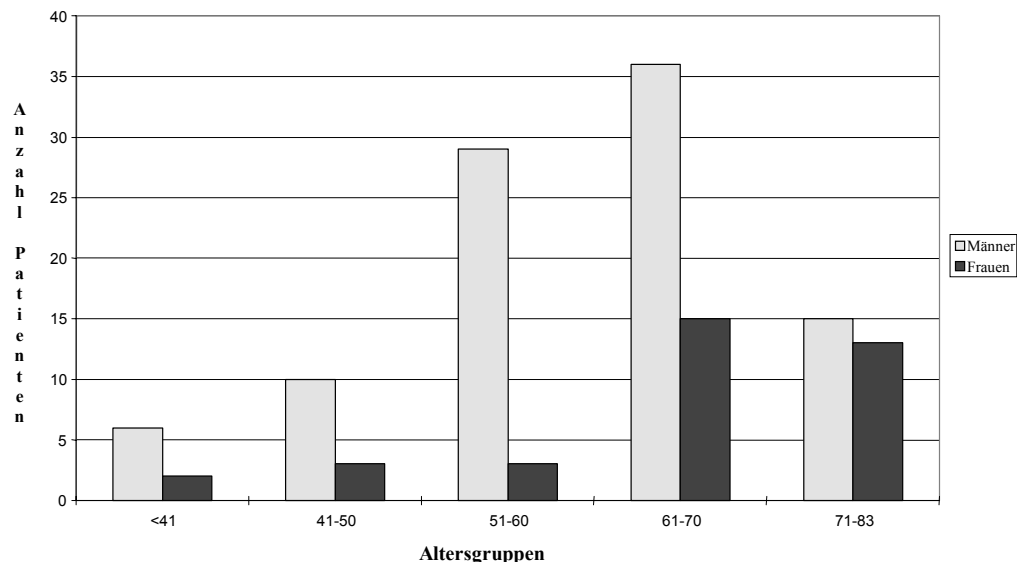


Abb. 2: Absolute Anzahl der Patienten in verschiedenen Altersklassen nach Geschlechtern getrennt

4.1.2 Haupt- und Nebendiagnosen

Die Patienten wurden bezüglich der Hauptdiagnose in sechs Klassen eingeteilt. Dabei ergaben sich folgende Gruppen: KHK, HKE, Kombination aus KHK- und HKE, Herzinsuffizienz, Sepsis und Aortenaneurysma. Die KHK-Gruppe stellte mit fast 75% des untersuchten Kollektivs die größte Gruppe dar. Die prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen bei Männern und Frauen verhielt sich ähnlich. Auskunft darüber gibt Tabelle 8.

Hauptdiagnosen	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
KHK	72	75.0	26	72.2	98	74.2
HKE	11	11.5	4	11.1	15	11.4
KHK+HKE	2	2.1	2	5.6	4	3.0
Sepsis	3	3.1	1	2.8	4	3.0
Herzinsuffizienz	7	7.3	3	8.3	10	7.6
Aortenaneurysma	1	1.0	-	0.0	1	0.8
Σ	96	100	36	100	132	100

Tab. 8: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Hauptdiagnosen für das Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt

Die Verteilung der Altersklassen in den einzelnen Diagnosegruppen wird in Tabelle 9 dargestellt.

	KHK %	HKE %	KHK + HKE %	Sepsis %	Herz- insuffizienz %
< 40 Jahre	2	13	-	50	20
41-50 Jahre	10	13	-	-	10
51-60 Jahre	26	14	-	25	40
61-70 Jahre	41	40	25	25	20
71-83 Jahre	21	20	75	-	10
Σ %	100	100	100	100	100

Tab. 9: Prozentuale Häufigkeiten der Altersklassen in den verschiedenen Diagnosegruppen

Nebendiagnosen	n	%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	110	44.5
- Arterielle Hypertonie	61	24.7
- Pulmonale Hypertonie	2	0.8
- Herzklappenerkrankungen	8	3.2
- KHK	8	3.2
- Herzmuskelinsuffizienz	14	5.7
- Herzrhythmusstörung	7	2.9
- PAVK	10	4.0
Stoffwechselstörungen	103	41.7
- Fettstoffwechselstörung	64	26.0
- Diabetes mellitus	30	12.1
- Hyperurikämie	4	1.6
- Endokrinopathien	5	2.0
Lungenerkrankungen	5	2.0
neurologische Erkrankungen	9	3.6
Nierenerkrankungen	8	3.3
Lebererkrankungen	3	1.2
Bösartige Erkrankungen	7	2.9
Kongenitale Syndrome	2	0.8
Σ	247	100

Tab. 10: Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Nebendiagnosen im untersuchten Patientenkollektiv

Einen Überblick über die Art und Anzahl der Nebendiagnosen gibt Tabelle 10. Sie umfassen zum größten Teil kardiovaskuläre Erkrankungen (44.5 %), gefolgt von den

Stoffwechselstörungen (41.7 %). Sieben Patienten wurden aufgrund einer kardiopulmonalen Insuffizienz beatmet.

4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden folgende fünf Parameter definiert und registriert: arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Hyperlipidämie.

Knapp ein Viertel (24.2 %) der untersuchten Patienten wies dabei aktuell keinen Risikofaktor auf. Bei 31.1 % des Gesamtkollektivs fand sich ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Die Mehrzahl der Patienten (42.4 %) wiesen zwei oder drei Faktoren auf. Den Maximalwert von vier Risikofaktoren boten drei Patienten (2.3 %) (vgl. Abbildung 3).

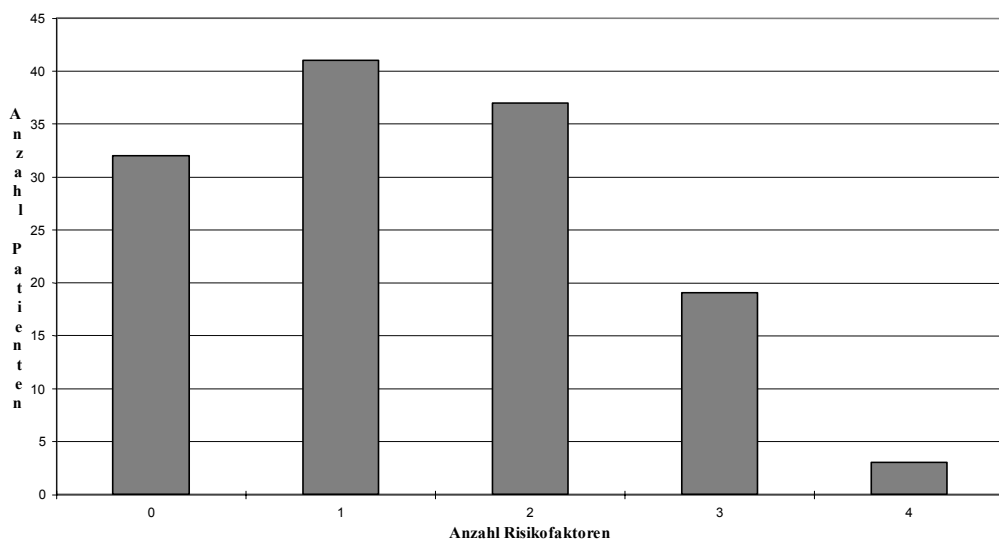


Abb. 3: Absolute Verteilung der Patienten auf Anzahl der Risikofaktoren

4.1.4 Medikamente

Es wurden zwei Gruppen von kreislaufwirksamen Medikamenten differenziert: a) Katecholamine mit direktem und b) Analgosedativa mit indirektem Effekt auf die Kreislaufsituation.

4.1.4.1 Katecholamine

Die registrierten Katecholamine wurden jeweils intravenös verabreicht. Über den quantitativen Gebrauch von Katecholaminen gibt Tabelle 11 detaillierte Auskunft. Mehr als 50 % der Patienten waren ohne Katecholamine hämodynamisch stabil. Dagegen benötigten etwa ein Drittel eine Monotherapie und etwa 10 % eine kombinierte Therapie aus zwei oder mehr Katecholaminen.

Anzahl verwendeter Katecholamine	n	%
0	71	53.8
1	48	36.3
2	9	6.8
3	3	2.3
4	1	0.8

Tab. 11: Absolute und prozentuale Häufigkeiten verwendeter Katecholamine

Die Monotherapie bestand in 30 Fällen (62.5 %) aus Adrenalin und in den übrigen Fällen aus Dopamin (29.2 %), Noradrenalin (6.2 %) oder Dobutamin (2.1 %). Auffallend war ein durchschnittlich größter Verbrauch (zwei Katecholamine) in der Sepsisgruppe. Die Gruppe der KHK-Patienten benötigte dagegen im Durchschnitt etwa 0.5 Katecholamine. Die Streuung der Werte war in der Sepsisgruppe im Vergleich zur KHK-Gruppe fast doppelt so groß.

4.1.4.2 Analgosedativa

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht lag bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (~95%) keine Anwendung von Sedativa vor. Die übrigen Patienten wurden mit Zweifach- (4.5 %) bzw. Dreifachkombinationen (0.8 %) therapiert.

Anzahl verwendeter Analgosedativa	n	%
0	125	94.7
1	0	0
2	6	4.5
3	1	0.8

Tab. 12: Absolute und prozentuale Häufigkeiten verwendeter Analgosedativa

4.2 Laborchemische Analysen

In diesem Zusammenhang wurden das Hb, der Hkt, der pCO₂ und der pO₂ im Blut parallel zur TCD-Messung untersucht. Tabelle 13 gibt Auskunft über die laborchemischen Werte gemittelt für das Gesamtkollektiv.

Parameter	Mittelwert ± SD	Spannweite
Hämatokrit [%]	34.0 ± 3.8	23.7 - 44.8
Hämoglobin [g/dl]	11.0 ± 1.3	8.2 -14.9
pCO ₂ [mmHg]	41.3 ± 12.3	20.0 -92.0
pO ₂ [mmHg]	98.1 ± 32.4	39.4 - 192.0

Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der laborchemischen Parameter

Dabei wurde der niedrigste Hkt (23.7 %) bei einem Sepsispatienten gemessen, der maximale (44.8 %) bei einem herzinsuffizienten Patienten. Der geringste Hb-Wert mit 8.2 g/dl wurde postoperativ bei einer KHK- Patientin, der größte Hb-Wert (14.9 g/dl) wurde postoperativ bei einem Patienten ermittelt, der sich einer Bypass- und Klappenoperation unterzogen hatte. Einen minimalen pCO₂-Wert von 20 mmHg bot ein Sepsispatient, den maximalen dagegen mit 92 mmHg (permissive Hyperkapnie) ein Patient postoperativ nach zweifachem Herzklappenersatz. Bei diesem Patienten wurde außerdem auch der niedrigste pO₂-Wert von 39 mmHg festgestellt, der höchste Sauerstoffpartialdruck (192 mmHg) dagegen postoperativ bei einer KHK-Patientin. Nach dem Student-t-Test unterschied sich der pCO₂-Mittelwert der KHK-Gruppe (40.8 mmHg) signifikant ($p < 0.01$) von dem der Sepsisgruppe (30 mmHg), wobei der t-Test aufgrund der kleinen Fallzahl der Sepsisgruppe vorsichtig beurteilt werden muss. Für die anderen laborchemischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Mittelwerten und den Diagnosengruppen.

4.3 Kardial-systemische Hämodynamik

4.3.1 Basisdaten

Auskunft über die einzelnen kardiosystemischen Daten gibt Tabelle 14.

Parameter	Mittelwert \pm SD	Spannweite
Herzfrequenz [min^{-1}]	92.7 \pm 14.9	57 - 129
HZV [l/min]	6.8 \pm 1.7	2.6 - 13.4
ZVD [mmHg]	8.7 \pm 4.0	-3 - 22
mittlerer PAP [mmHg]	22.1 \pm 5.7	6 - 47
CI [l/min/m ²]	3.6 \pm 0.9	1.7 - 8.9
SGW [$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$]	951.5 \pm 297.3	472 - 2027
PGW [$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$]	172.7 \pm 80.8	20 - 512
RR systolisch [mmHg]	129.9 \pm 21.2	84 - 179
RR diastolisch [mmHg]	64.7 \pm 11.8	43 - 106
RR mean [mmHg]	85.9 \pm 14.0	59 - 121

Tab. 14: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der mittels PAK ermittelten kardiosystemischen Parameter

Das Maximum des HZV-Wertes (13.4 l) wurde bei einem Patienten der KHK-Gruppe gemessen. Das Minimum von 2.6 l dagegen bei einer Patientin, die sich einer Herzklappen-Operation unterzogen hatte. Gleiches gilt für die Extremwerte des systemischen Widerstands. Beim pulmonalen Widerstand betrug der Minimalwert 20 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ bei einer Patientin mit dilatativer Kardiomyopathie und der Maximalwert 512 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ bei einem Sepsispatienten. Den höchsten systolischen Blutdruckwert mit 179 mmHg bot postoperativ ein KHK-Patient, den geringsten (84 mmHg) ein Patient nach Herztransplantation. Bei der Untersuchung der Spannweiten der diastolischen und mittleren arteriellen Druckwerte fiel auf, daß sowohl die minimalen

als auch die maximalen diastolischen und mittleren arteriellen Werte jeweils von einem Bypass-Patienten repräsentiert wurden.

4.3.2 Korrelation zwischen kardio-systemischen Daten und klinischen Parametern

4.3.2.1 HZV/CI und klinische Parameter bzw. arterieller Blutdruck

a) HZV/CI-Alter

Die lineare Regressionsanalyse für das Verhältnis zwischen HZV und Alter ist in Abbildung 4 wiedergegeben. Trotz erheblicher Variabilität der Parameter fand sich eine sehr signifikante inverse Korrelation zwischen Alter und HZV ($r = -0.26$, $p < 0.01$). Das Verhältnis zwischen Alter und CI wies geringere negative Korrelationen auf, die aber ebenfalls signifikant waren ($r = -0.2$, $p = 0.02$).

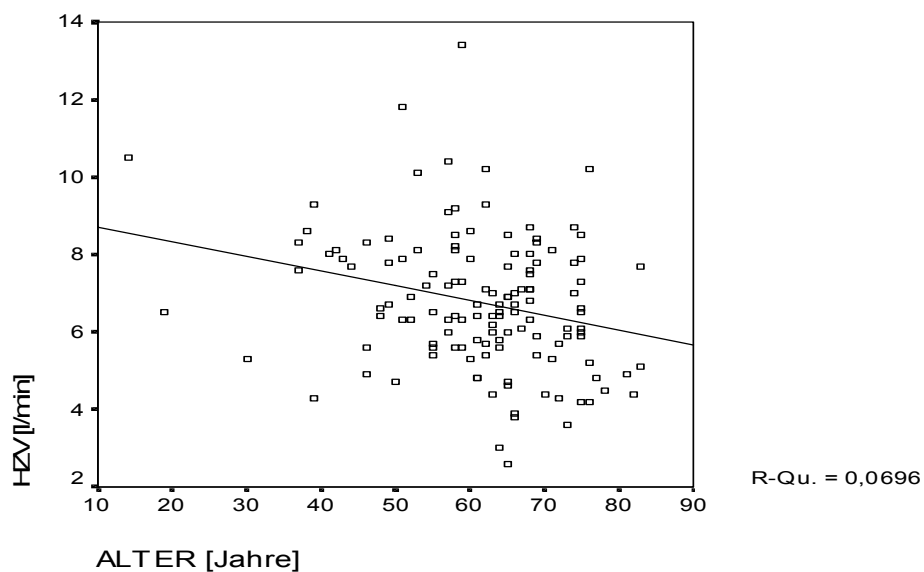


Abb. 4: Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und Alter für das Gesamtkollektiv ($r = -0.26$; $p < 0.01$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.

b) HZV - Diagnosen

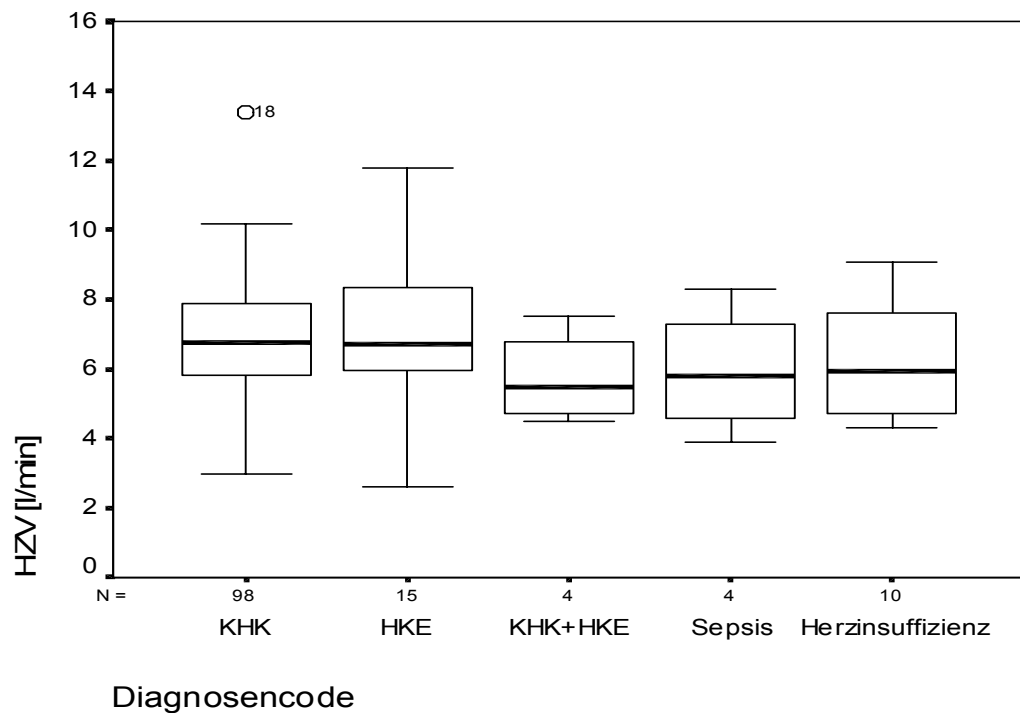


Abb. 5: Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der HZV-Größen in verschiedenen Diagnosengruppen durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).

Das größte durchschnittliche HZV wurde in der HKE-Gruppe gemessen (7.1 ± 2.5 l/min). Die Gruppe von Patienten, die sich einer Bypass- und Klappenoperation unterzogen hatten, wiesen mit durchschnittlich 5.8 ± 1.4 l/min das geringste kardiale Auswurfvolumen auf. Graphisch sind diese Zusammenhänge in Abbildung 5 dargestellt.

Die Mittelwerte der CI-Daten in den Diagnosengruppen wichen weniger voneinander ab als die der HZV-Daten. Der durchschnittlich größte CI-Wert wurde wie beim HZV bei den Herzklappenpatienten gefunden (3.8 ± 1.2 l/min/m²), der durchschnittlich kleinste Wert (3.1 ± 0.8 l/min/m²) bei den Sepsispatienten. Auch hier fand sich der

maximale Wert (8.9 l/min/m²) in der Kategorie KHK und der minimale Wert (1.7/min/m²) in der HKE-Gruppe.

Die Tabelle 15 gibt Auskunft über die Verteilung der Patienten der einzelnen Diagnosengruppen in den HZV-Klassen. Bei Differenzierung nach Geschlecht fiel auf, dass in fast allen Diagnosengruppen die Mehrzahl der Männer ein HZV größer als 6.1 l/min besitzt. Lediglich die Gruppe der herzinsuffizienten Männer wies in der Mehrzahl ein HZV kleiner als 6.1 l/min auf. In der Gruppe der weiblichen Probanden verschob sich dagegen die Größe des HZV zu kleineren Werten. In der größten Patientengruppe, der KHK-Gruppe, hatte die Mehrheit (54.2 %) der Männer ein HZV zwischen 6.1-8.0 l/min.

HZV [l/min]	KHK		HKE		KHK+HKE		Sepsis		Herzinsuff.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2.0 - 4.0	2	2.1	1	6.7	-	-	1	25.0	-	-
4.1 - 6.0	29	29.6	4	26.6	2	50.0	1	25.0	5	50.0
6.1 - 8.0	46	46.9	6	40.0	2	50.0	1	25.0	3	30.0
8.1 - 10.0	17	17.3	1	6.7	-	-	1	25.0	2	20.0
10.1- 13.4	4	4.1	3	20.0	-	-	-	-	-	-
Σ	98	100.0	15	100.0	4	100.0	4	100.0	10	100.0

Tab. 15: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Diagnosegruppen in den verschiedenen HZV-Klassen.

c) HZV/CI und arterieller Blutdruck

Die Korrelationen von HZV und arteriellen Blutdruckwerten wiesen durchgehend eine große Variabilität auf. Dennoch bot das Verhältnis des HZV mit dem systolischen Blutdruck einen schwach signifikanten Korrelationskoeffizienten ($r = 0.18$, $p = 0.04$). Die dazugehörige Regressionsanalyse ist in Abbildung 6 dargestellt. Diastolischer und mittlerer Blutdruck wiesen dagegen keine signifikante Korrelation zum HZV auf (p

jeweils > 0.05). Die Korrelation des CI zum systolischen RR und deren Signifikanz sind im Vergleich dazu geringfügig höher ($r = 0.19$, $p = 0.03$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Blutdruckwerte in den verschiedenen HZV-Klassen (t-Test für unabhängige Stichproben).

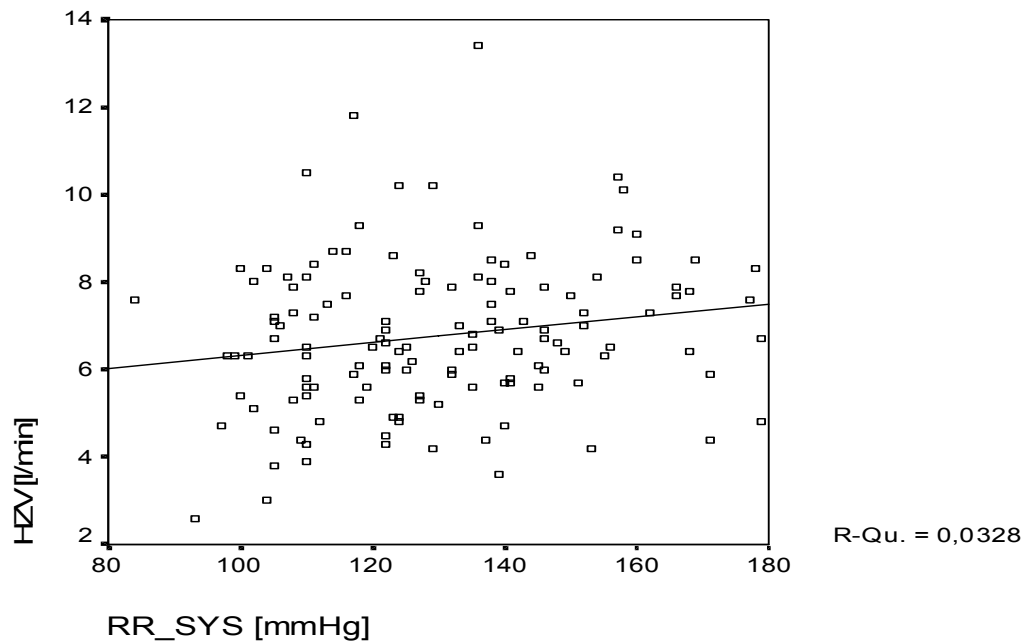


Abb. 6: Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und dem systolischen arteriellen Blutdruck ($r = 0.18$; $p = 0.04$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.

4.3.2.2 Arterieller Blutdruck und klinische Parameter

a) systolischer arterieller Blutdruck und Alter

Das Alter korreliert signifikant mit dem systolischen arteriellen Blutdruck ($r = 0.21$, $p = 0.02$), wohingegen zum diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck keine signifikante Korrelation bestand ($r = -0.08$, $p = 0.34$ und $r = 0.08$, $p = 0.35$). Graphisch ist die erstgenannte Korrelation in Abbildung 7 dargestellt.

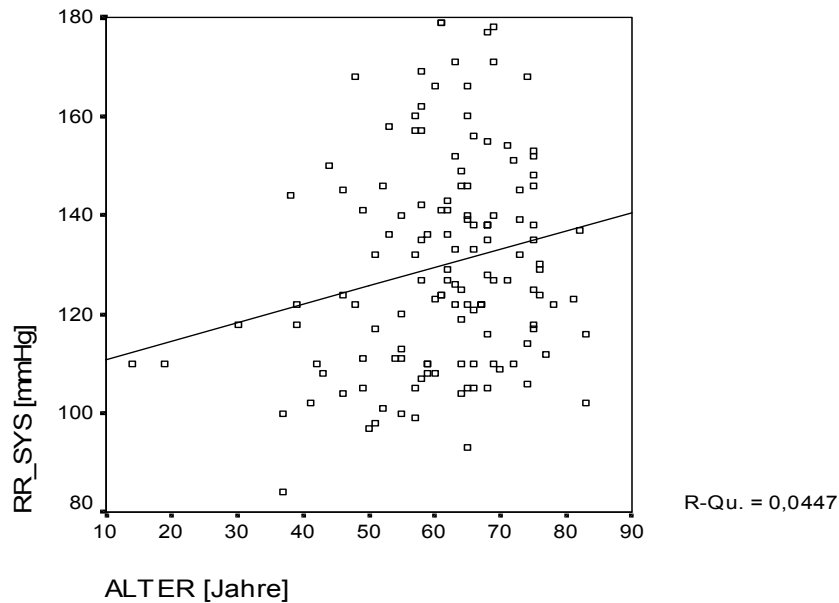


Abb. 7: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem systolischen arteriellen Blutdruck und dem Alter ($r = 0.21$; $p = 0.02$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.

b) Arterieller Blutdruck und Anzahl der Katecholamine

Alle arteriellen Blutdruckwerte wiesen signifikante negative Korrelationen zu der Anzahl verwendeter Katecholamine auf, was den zunehmenden Katecholaminbedarf mit sinkenden Blutdruckwerten widerspiegelt. Dabei korreliert der systolische Wert am stärksten mit der Anzahl der Katecholamine ($r = -0.34$, $p < 0.01$) (vgl. auch Tabelle 16).

	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
systolischer RR	-0.34	0.0001
diastolischer RR	-0.26	0.002
mittlerer RR	-0.28	0.001

Tab. 16: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen dem arteriellen RR und der Anzahl verbrauchter Katecholamine ($r =$ Korrelationskoeffizient nach Spearman, $p =$ Signifikanzniveau).

c) Arterieller Blutdruck und Diagnosen

Die Mittelwerte der systolischen arteriellen Blutdruckwerte wichen in den Diagnosegruppen stärker voneinander ab als die der diastolischen und mittleren (vgl. Tabelle 17). Auffallend waren weiterhin die relativ konstanten Standardabweichungen (SD) in den zuletzt genannten Gruppen im Gegensatz zu denen für die systolischen Blutdruckwerte.

	Mittelwert \pm SD sys. RR [mmHg]	Mittelwert \pm SD diast. RR [mmHg]	Mittelwert \pm SD Mittlerer RR [mmHg]
KHK	133.2 \pm 20.9	65.6 \pm 11.4	87.5 \pm 13.7
HKE	127.5 \pm 19.2	61.7 \pm 12.4	82.7 \pm 14.7
KHK+HKE	125.3 \pm 8.8	64.0 \pm 17.4	84.8 \pm 17.1
Sepsis	107.3 \pm 8.5	61.8 \pm 13.9	76.0 \pm 11.4
Herzinsuffizienz	114.7 \pm 23.2	61.7 \pm 12.9	80.0 \pm 13.3

Tab. 17: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks in den fünf Diagnoseklassen

4.3.3 Korrelationen zwischen kardio-systemischen und laborchemischen Parametern

4.3.3.1 Kardial-systemische Parameter und Hämatokrit / Hämoglobin

Das HZV und der Hämatokrit wiesen eine geringe, jedoch signifikante Korrelation auf ($r = -0.23$, $p = 0.01$, vgl. auch Abbildung 8). Die Korrelation zwischen CI und dem Hkt fiel mit $r = -0.20$ etwas geringer aus und war weniger signifikant ($p = 0.02$). Analog zum Hämatokrit zeigte der Hämoglobinwert eine negative Korrelation zum HZV ($r = -0.21$, $p = 0.02$) bzw. zum CI ($r = -0.19$, $p = 0.03$).

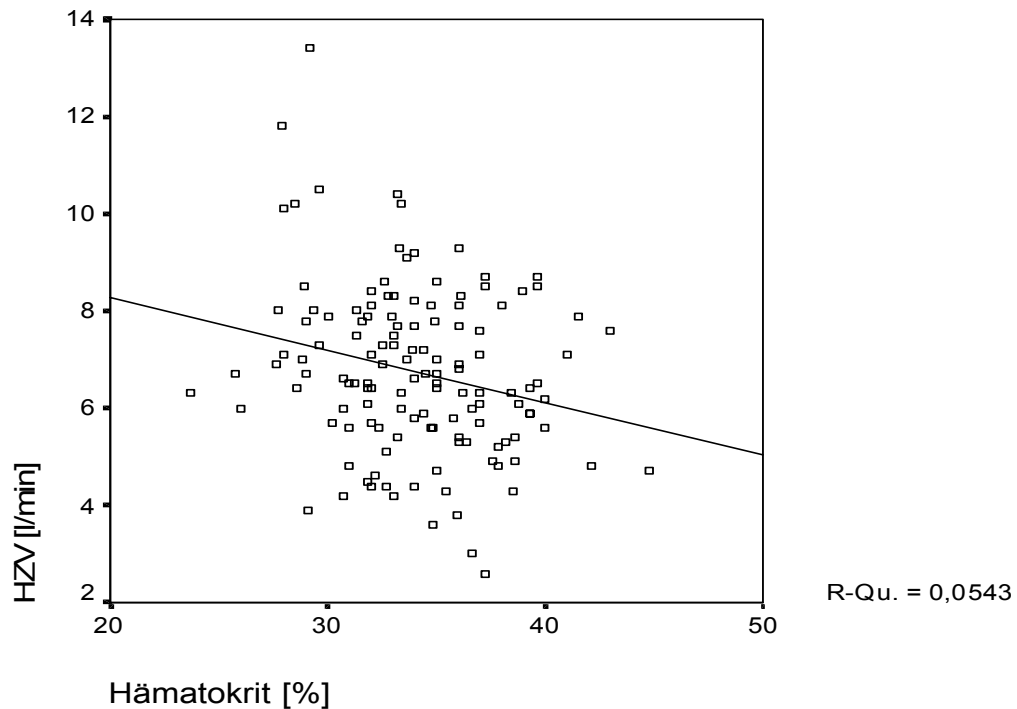


Abb. 8: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem HZV und dem Hämatokrit ($r = -0.23$; $p = 0.01$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet.

4.3.3.2 Kardial-systemische Parameter und $p\text{CO}_2$ bzw. $p\text{O}_2$

Sowohl für die Beziehung von HZV zu $p\text{CO}_2$ als auch zu $p\text{O}_2$ ließen sich keine signifikanten Korrelationskoeffizienten nachweisen (p jeweils > 0.05). Gleiches galt für die Zusammenhänge zwischen CI und $p\text{CO}_2$ bzw. $p\text{O}_2$ sowie für das Verhältnis zwischen den Blutdruckwerten und dem $p\text{CO}_2$, wobei hier die Koeffizienten noch niedriger ausfielen.

4.4 Zerebrale Hämodynamik mittels Dopplersonographie

4.4.1 Basisdaten

Bei der TCD-Untersuchung wurden 80 Patienten doppelseitig untersucht und 52 Patienten einseitig. Die ACI konnte bei 37 Patienten doppelseitig untersucht werden. Bei 95 Patienten wurde sie einseitig beschallt, wobei meist technische Gründe (PAK-Zugang im Untersuchungsbereich) eine zusätzliche kontralaterale Untersuchung verhinderten. Doppelseitig gemessene Werte wurden zu einem Parameter für das jeweilige Gefäß statistisch zusammengefasst. Dieses Vorgehen fand seine Berechtigung anhand der Untersuchung der Korrelationen von rechts- mit linksseitig gemessenen Werten bei der ACM und ACI. Es stellten sich stark korrelierende und hochsignifikante Zusammenhänge dar (vgl. Tabelle 18). Graphisch ist ein Beispiel für diese Zusammenhänge in Abbildung 9 gegeben.

	n	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
ACI _{mean}	37	0.85	<0.0001
ACI _{sys}	37	0.77	<0.0001
ACI _{PI}	37	0.52	0.001
ACM _{mean}	80	0.77	<0.0001
ACM _{sys}	80	0.68	<0.0001
ACM _{PI}	80	0.91	<0.0001

Tab. 18: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen rechts und links gemessenen TCD-Werten für ACI und ACM. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau).

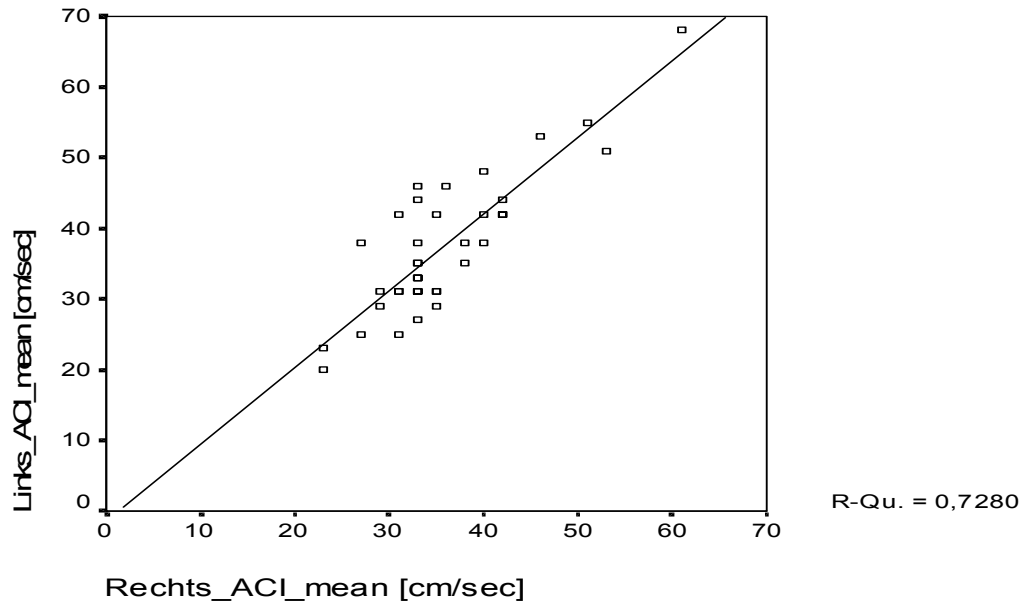


Abb. 9: Lineare Regressionsanalyse zwischen rechts- und linksseitig gemessenen TCD-Daten am Beispiel der ACI_{mean} ($r = 0.85$; $p < 0.01$; $R\text{-Qu.} = r^2$). Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt annähernd 1 und der x-y Achsenschnittpunkt weicht nicht signifikant vom Nullpunkt ab.

4.4.1.1 Systolische Blutflussgeschwindigkeit

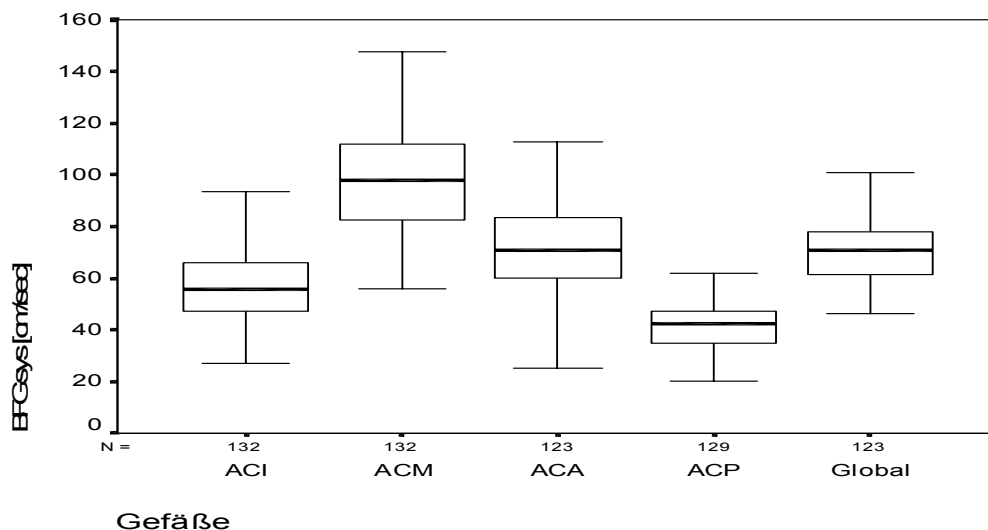


Abb. 10: Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der BFG_{sys} -Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).

Der höchste gemessene Einzelwert der BFG_{sys} fand sich in der ACM (148 cm/sec). Auch der Mittelwert der BFG_{sys} war in der ACM am höchsten (97 ± 20 cm/sec). Die niedrigste BFG_{sys} wurde in der ACP mit 20 cm/sec ermittelt. Die ACA dagegen bot die größte Spannweite der gemessenen systolischen Daten (20-137 cm/sec). Graphisch sind die Median-, Maximal-, Minimal-, 75er- und 25er-Perzentil-Werte in Abbildung 10 dargestellt.

4.4.1.2 Mittlere Blutflussgeschwindigkeit

Ein Vergleich der durchschnittlichen BFG_{mean} des Gesamtkollektivs mit denen der Normtabelle (siehe Grundlagen), in der Mittelwerte aus den verschiedenen Altersgruppen gebildet wurden, zeigte ähnliche ACM- und ACA-Flussgeschwindigkeiten in den beiden Kollektiven. Die BFG_{mean} der ACP war jedoch bei den Untersuchten mit durchschnittlich 25 ± 6 cm/sec niedriger als in der Normgruppe (43 cm/sec).

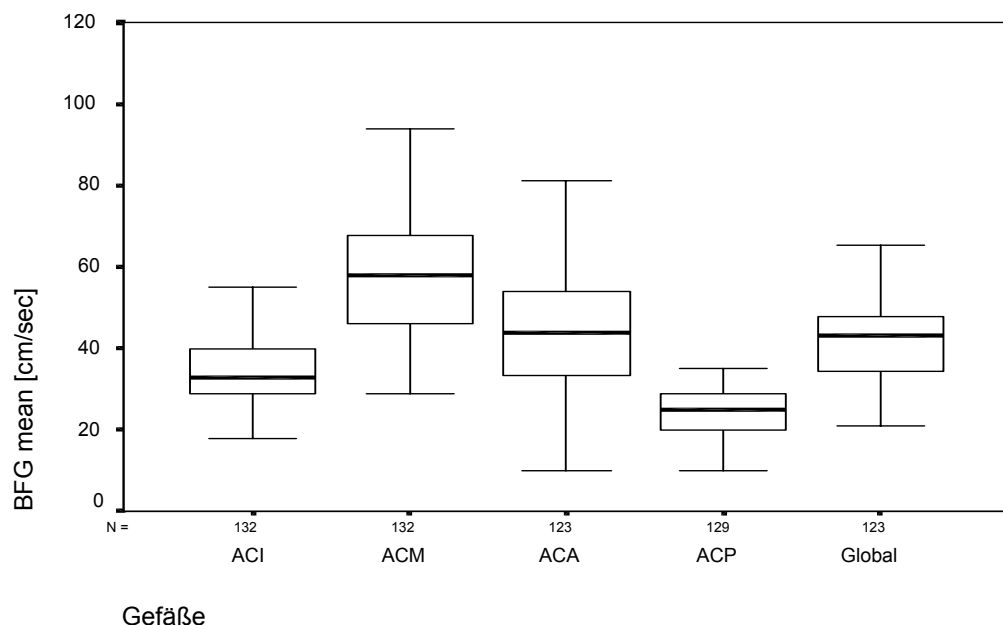


Abb. 11: Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der BFG_{mean} -Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).

Anzumerken ist jedoch, dass die Patientenzahl in den jeweiligen Altersklassen der Norm- und der Untersuchungsgruppe nicht vergleichbar waren, so dass ein direkter Mittelwertvergleich der zusammengefassten Altersgruppen vorsichtig beurteilt werden muss. Graphisch wurden die deskriptiven Werte der BFG_{mean} -Daten in Abbildung 11 in Form von Boxplots dargestellt.

4.4.1.3 TCD-Perfusionsindizes

Der höchste PI wurde in der ACM mit 2.9 bei einer 19-jährigen Patientin gemessen, die an einer Kardiomyopathie mit schwerer Globalherzinsuffizienz litt. In Abbildung 12 sind die zu dieser Patientin (*Nr. 66) gehörenden Daten gesondert aufgeführt. Es fiel außerdem auf, dass diese Patientin auch in den übrigen Gefäßen sehr hohe PI bot.

Die Maximalwerte der ACA (2.74) und ACP (2.75) wurden bei Patienten ermittelt, die sich einem Herzklappenersatz unterzogen hatten bzw. an massiver Herzinsuffizienz litten. Der geringste PI (0.43) wurde in der ACI bei einem Patienten gefunden, bei dem infrarenal ein Aortenaneurysma entfernt wurde. In den anderen Gefäßen boten meist Patienten nach Bypass-Operation die niedrigsten PI.

Durchschnittlich wurden in den drei intrakraniellen Gefäßen und in der ACI mittlere PI zwischen 0.96 ± 0.36 (ACI) und 1.16 ± 0.41 (ACP) gefunden. Der mittlere PI der gesamten, zusammengefaßten intrakraniellen Perfusion ($Global_{PI}$) betrug 1.06 ± 0.31 .

Sowohl der maximale LI (2.94) als auch der minimale LI (0.87) wurden bei herzinsuffizienten Patienten ermittelt, wobei der minimale postoperativ nach HTX erfaßt wurde. Der durchschnittliche Wert des LI betrug 1.75 ± 0.46 , der Median-Wert 1.67.

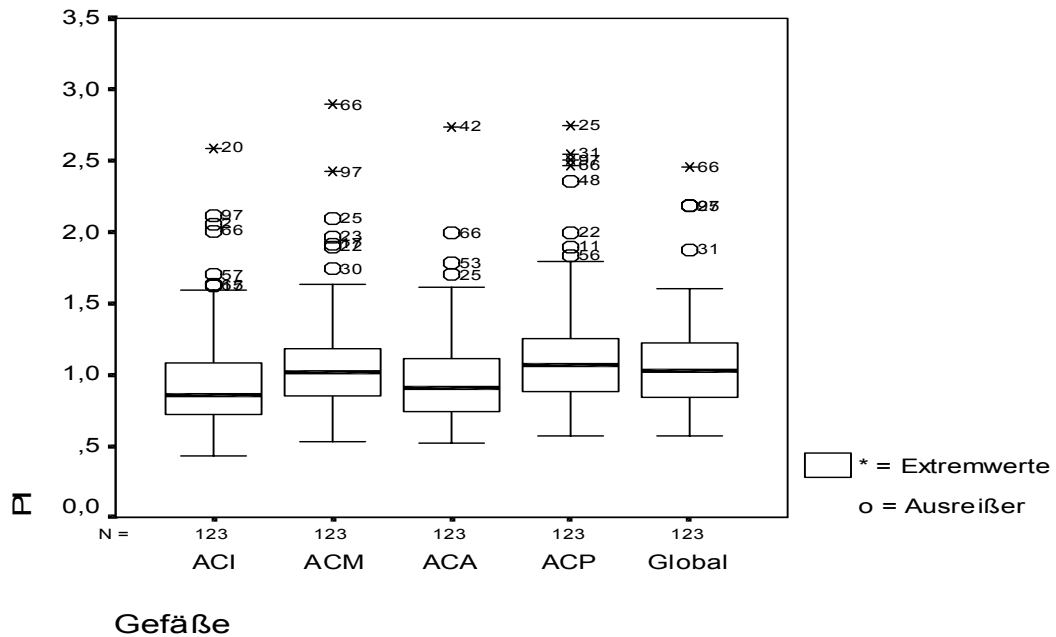


Abb. 12: Median, Minima, Maxima, 25- und 75-er Perzentile-Darstellung der PI-Daten in fünf verschiedenen Messgebieten durch Boxplots (Box begrenzt 25. und 75. Perzentil, die innere Linie markiert den Median, ferner werden minimale und maximale Werte durch Balken repräsentiert, sofern sie keine Ausreißer sind).

4.4.2 Korrelation zwischen zerebraler Hämodynamik und klinischen Parametern

4.4.2.1 Alter

Es fand sich insgesamt eine negative Korrelation zwischen Alter und BFG der Patienten. Der ACI_{mean} zeigte die stärkste Assoziation zum Alter der Patienten mit einem Korrelationskoeffizient von $r = -0.3$ ($p < 0.01$). Für die Korrelation zwischen ACM_{mean} und dem Alter fand sich ein Koeffizient von $r = -0.25$, $p < 0.01$, was in Abbildung 13 dargestellt ist. Für die BFG_{sys} fanden sich sowohl für die intra- als auch die extrakraniellen Gefäße ebenfalls signifikante inverse Korrelationen mit geringfügig niedrigeren Signifikanzniveaus.

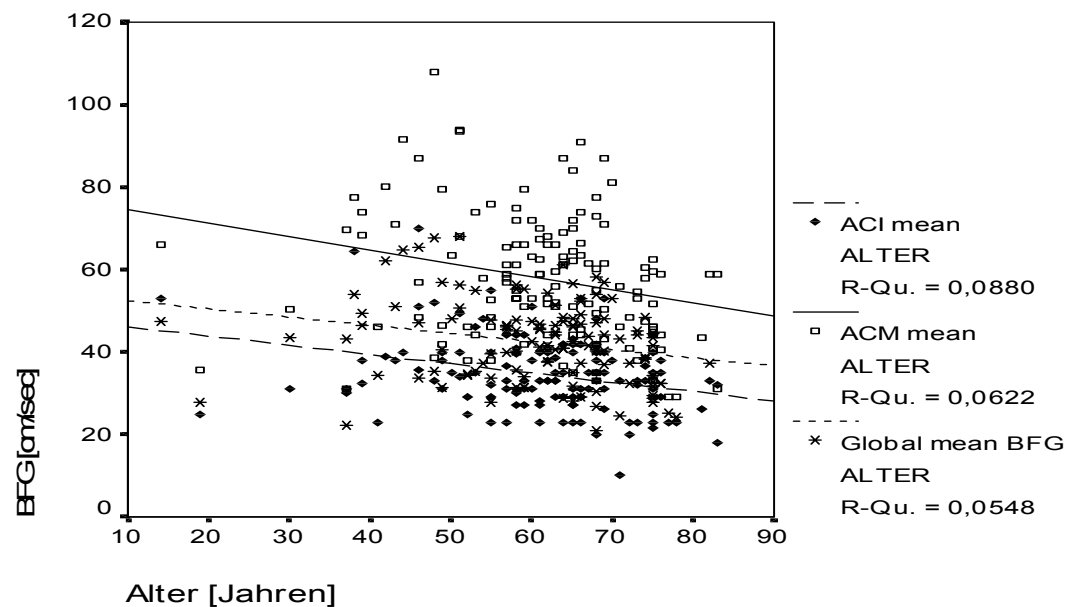


Abb. 13: Lineare Regressionsanalyse zwischen Alter und BFG_{mean} in drei verschiedenen Messgebieten (ACI: $r = -0.3$, $p < 0.01$; ACM: $r = -0.25$, $p = < 0.01$; R-Qu = r^2). Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der drei untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet (siehe Legende).

Für die Korrelationen zwischen PI und dem Alter der Untersuchten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Bei der Untersuchung der Durchschnittswerte der PI in einzelnen Altersgruppen fielen maximal niedrige PI in einer mittleren Altersstufe (der Klasse der 41-50-jährigen), sowohl für die ACI (0.84 ± 0.28), die ACM (0.93 ± 0.30) als auch die Global-BFG (0.95 ± 0.26) auf .

4.4.2.2 Geschlecht

Im gesamten Untersuchungskollektiv ergaben sich für keinen der untersuchten Dopplerparameter bzw. Flow-Indices geschlechtsspezifische Unterschiede (vgl. auch Tabelle 19).

		männlich Mittelwert \pm SD	weiblich Mittelwert \pm SD	p-Wert
Global	mean	42.0 \pm 9.8	43.7 \pm 10.8	n.s.
	sys	69.4 \pm 12.6	71.9 \pm 13.9	n.s.
	PI	1.05 \pm 0.28	1.11 \pm 0.39	n.s.
ACI	mean	34.6 \pm 8.7	34.7 \pm 10.4	n.s.
	sys	57.4 \pm 15.6	58.4 \pm 13.9	n.s.
	PI	0.94 \pm 0.35	1.01 \pm 0.37	n.s.
ACM	mean	58.0 \pm 14.8	58.2 \pm 17.3	n.s.
	sys	96.3 \pm 19.4	97.3 \pm 20.5	n.s.
	PI	1.06 \pm 0.31	1.21 \pm 0.54	n.s.
ACA	mean	43.2 \pm 14.5	46.7 \pm 13.9	n.s.
	sys	69.6 \pm 21.0	77.6 \pm 20.7	n.s.
	PI	0.94 \pm 0.27	1.05 \pm 0.47	n.s.
ACP	mean	24.8 \pm 5.3	24.1 \pm 6.9	n.s.
	sys	42.2 \pm 8.5	40.8 \pm 10.1	n.s.
	PI	1.14 \pm 0.38	1.21 \pm 0.49	n.s.

Tab. 19: Vergleich der BFG-Mittelwerte und Standardabweichungen für alle drei intrakraniellen Gefäße, die ACI und die Global-BFG in beiden Geschlechtern. Mittelwertvergleich durch Student-t-Test für unabhängige Stichproben (n.s. = nicht signifikant).

4.4.2.3 Hauptdiagnosen

a) ACI und Diagnosen:

Der höchste durchschnittliche ACI_{sys} wurde in der Gruppe der HKE-Patienten ermittelt (65 ± 20 cm/sec). Gleiches gilt für den größten durchschnittlichen ACI_{mean} (37 ± 8 cm/sec). Den durchschnittlich niedrigsten ACI_{sys} boten Sepsis-Patienten ($51 \pm$

10 cm/sec) und den im Schnitt geringsten ACI_{mean} (26 ± 5 cm/sec) Patienten, die sich einer Bypass- und Klappen-OP unterzogen hatten.

Den durchschnittlich höchsten ACI_{PI} bot die Gruppe, die an KHK und einem Herzklappenfehler litt (1.34 ± 0.34), den geringsten die Gruppe der KHK-Patienten (0.89 ± 0.3).

b) ACM und Diagnosen:

Auch in der ACM fand sich die durchschnittlich höchste BFG_{mean} und BFG_{sys} in der Gruppe der HKE-Patienten (105 ± 23 cm/sec bzw. 65 ± 18 cm/sec). In der Gruppe der KHK- und HKE-Patienten wurden die im Schnitt geringsten BFG_{mean} (40 ± 8 cm/sec) und BFG_{sys} (87 ± 22 cm/sec) und die im Schnitt höchsten PI (1.7 ± 0.5) gemessen.

c) Global-BFG und Diagnosen:

Die Global-BFG verhielt sich in den verschiedenen Diagnosegruppen wie die BFG der zuvor beschriebenen ACM.

Beim Betrachten der Verteilung der Median-Werte des LI in den verschiedenen Diagnosegruppen fiel auf, dass die Sepsisgruppe den größten Medianwert bot (1.91), den kleinsten die Klasse der Patienten, die sich einer Bypass- und einer HKE-Operation unterzogen hatten (1.49). Der höchste durchschnittliche Index wurde in der Herzinsuffizienz-Gruppe ermittelt (1.95 ± 0.67). Den durchschnittlich niedrigsten bot die Klasse der Patienten, die an koronarer Herzkrankheit litten (1.73 ± 0.41).

Ein mit Hilfe des t-Tests durchgeführter Mittelwertvergleich der mittleren LI in den Diagnosegruppen KHK und HKE bzw. KHK und Herzinsuffizienz zeigte keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der jeweiligen Diagnosegruppe. Die anderen zwei Diagnosegruppen entzogen sich aufgrund zu kleiner Fallzahlen dem Mittelwertvergleich durch den t-Test.

4.4.3 Korrelation zwischen zerebraler Hämodynamik und laborchemischen Parametern

4.4.3.1 Hämoglobin und Hämatokrit

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen Hb bzw. Hkt und der intrakraniellen BFG_{mean} ergab mäßige Korrelationen, die jedoch weitestgehend statistisch signifikant waren. So betrug der Korrelationskoeffizient für das Verhältnis zwischen Hkt und dem ACM_{mean} $r = -0.18$ bei schwachem Signifikanzniveau ($p = 0.04$). Für das Verhältnis zwischen BFG-Daten und den Hb-Werten fanden sich geringgradig stärkere Korrelationen. So ergab sich z. B. für den Zusammenhang zwischen ACM_{mean} und Hb ein Koeffizient von $r = -0.22$ bei einem Signifikanzniveau von $p = 0.01$ (vgl. auch Tabelle 20 und Abbildung 14).

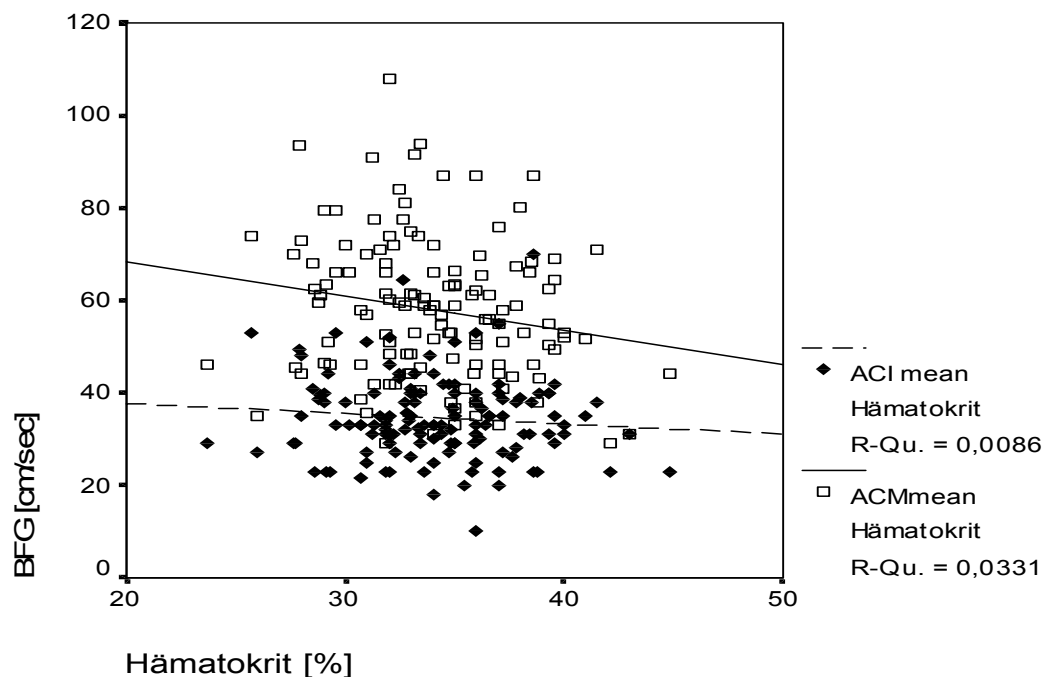


Abb. 14: Lineare Regressionanalyse zwischen Hämatokrit und BFG_{mean} der ACI und ACM für das Gesamtkollektiv (ACI: $r = -0.09$, $p = 0.29$; ACM: $r = -0.18$, $p = 0.04$; $R\text{-Qu} = r^2$). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet.

Die linearen Regressionen zwischen ACM_{PI} und dem Hkt bzw. dem Hb wiesen geringe Korrelationen auf und waren nicht signifikant.

	ACM_{mean}		ACM_{sys}		ACM_{PI}		$Global_{mean}$		$Global_{sys}$		$Global_{PI}$	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hb	-0.22	0.01	-0.18	0.04	0.11	n.s.	-0.21	0.02	-0.20	0.03	0.07	n.s.
Hkt	-0.18	0.04	-0.15	n.s.	0.12	n.s.	-0.18	0.04	-0.17	n.s.	0.09	n.s.

Tab. 20: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen zwischen den TCD- Daten und dem Hb bzw. Hkt. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant)

Ein Vergleich der ACI-Parameter mit den Hb- bzw. Hkt-Werten zeigte für alle drei Dopplerparameter keine signifikanten Zusammenhänge.

4.4.3.2 Kohlendioxidpartialdruck

Beim Betrachten des Gesamtkollektivs ergaben sich keine relevanten linearen Zusammenhänge zwischen respiratorischen Parametern und den TCD-Werten (vgl. Abbildung 15). Bei der Betrachtung einzelner Diagnosegruppen fielen jedoch etwas stärkere Korrelationen von Dopplerparametern und pCO_2 in den Diagnosegruppen Sepsis und Herzinsuffizienz auf. Für letztere ergaben sich Koeffizienten von 0.45 für den $Global_{mean}$ von 0.39 für den ACM_{mean} und von 0.28 für den ACI_{mean} . Diese waren jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 10$) nicht signifikant. In der gleichen Klasse betragen die Koeffizienten der Korrelationen zwischen PI und pCO_2 für den $Global_{PI}$ -0.51, für den ACM_{PI} -0.49 und für die ACI_{PI} 0.02, ohne dass sich statistische Signifikanz zeigte.

In der Sepsisgruppe wurden Zusammenhänge zwischen pCO_2 und systolischen Dopplerwerten festgestellt, wobei diese aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 4$) vorsichtig analysiert werden müssen. Die Korrelationskoeffizienten für den $Global_{sys}$

betragen 0.36 ($p = 0.64$), die für die ACM_{sys} 0.40 ($p = 0.61$) und die für die ACI_{sys} 0.99 ($p < 0.01$).

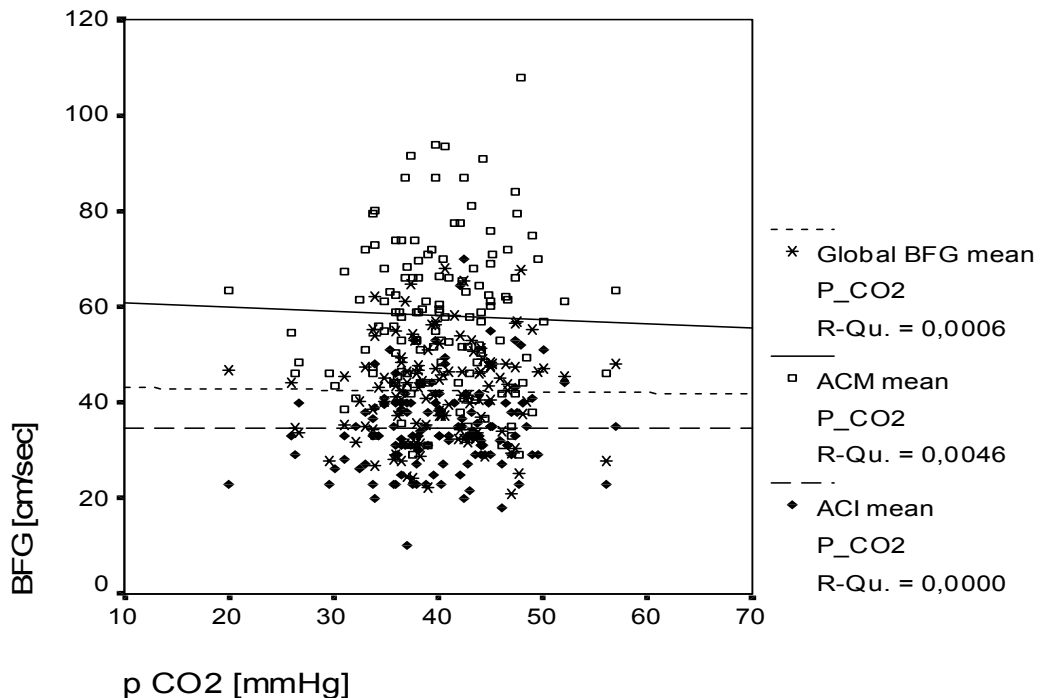


Abb. 15: Lineare Regressionsanalyse zwischen pCO_2 und BFG_{mean} der ACI, der ACM und der Globalwerte für das Gesamtkollektiv (ACI: $r = 0.02$, $p = 0.83$; ACM: $r = -0.07$, $p = 0.55$; $R-Qu. = r^2$). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet.

4.4.4 Korrelation zwischen zerebraler und kardial-systemischer Hämodynamik

4.4.4.1 Zerebrale Hämodynamik und kardiale Auswurfleistung

Beim Vergleich der BFG_{mean} wurde deutlich, dass der lineare Zusammenhang zwischen den DSG-Daten und dem HZV für die ACI ($r = 0.28$) enger war als für die intrakraniellen Gefäße ($r = 0.12$ für ACM, $r = 0.13$ für Global-BFG). Dabei war der Zusammenhang zwischen HZV und ACI hoch signifikant ($p < 0.01$) (vgl. Tabelle 21).

Die Analyse der Regressionskoeffizienten für die linearen Zusammenhänge zwischen intra- und extrakraniellen Hämodynamik und dem HZV zeigte eine größere Geradensteigung (b) in der Beziehung des HZV zum ACI_{mean} ($b = 1.44$) als in der Beziehung zum ACM_{mean} ($b = 1.05$) bzw. der zum $\text{Global-BFG}_{\text{mean}}$ ($b = 0.76$). Für die Korrelationen zwischen den systolischen Dopplerdaten und dem HZV fanden sich ähnliche Verhältnisse wie für die mean-Werte, wobei die Differenzen zwischen den Korrelationskoeffizienten der ACI und der intrakraniellen Gefäße geringer ausfielen (siehe Tabelle 21 und Abbildungen 16 und 17). Dabei wies die Korrelation des ACI-Wertes Signifikanz ($p = 0.01$) auf.

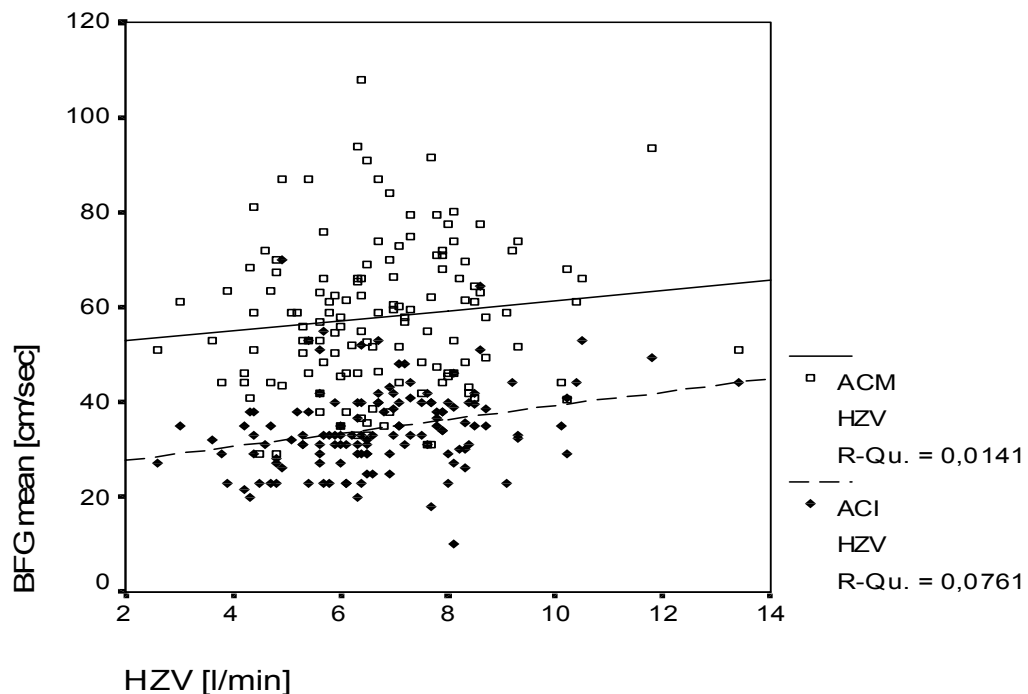


Abb. 16: Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG der ACI_{mean} und der ACM_{mean} (ACI: $r = 0.28$, $p < 0.01$; ACM: $r = 0.12$, $p = 0.18$; R-Qu. = r^2). Es zeigte sich, dass die linearen Zusammenhänge zwischen ACI_{mean} und HZV größer ausfallen als die zwischen HZV und ACM_{mean} . Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet.

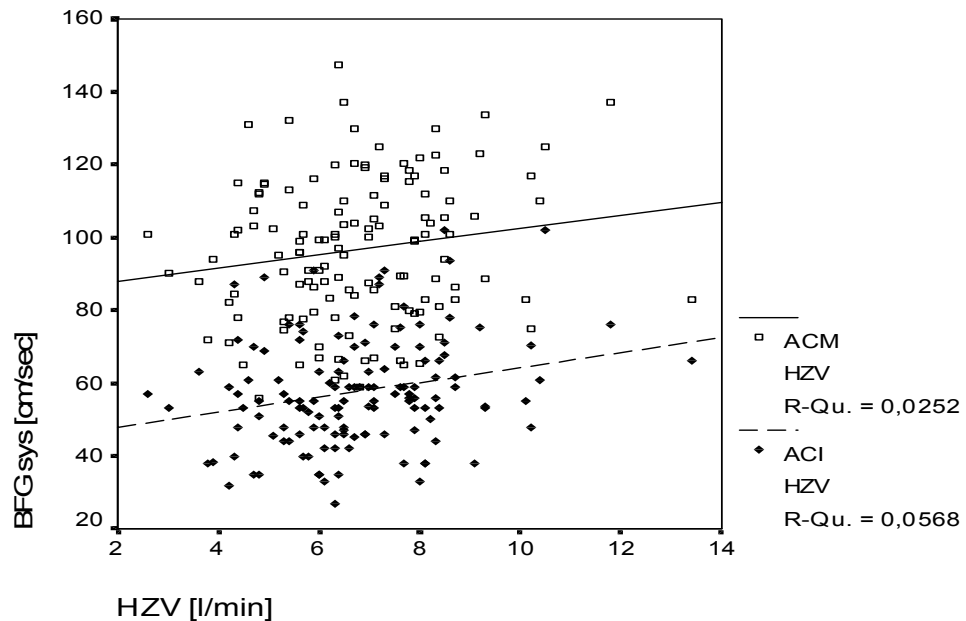


Abb. 17: Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG der ACI_{sys} und der ACM_{sys} (ACI : $r = 0.24$, $p < 0.01$; ACM : $r = 0.16$, $p = 0.18$; $R\text{-Qu.} = r^2$). Es zeigte sich, dass die linearen Zusammenhänge zwischen HZV und ACI_{sys} größer ausfallen als die zwischen HZV und ACM_{sys} . Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet.

Auch bei den Regressionskoeffizienten der systolischen DSG-Werte wurden größere Geradensteigungen für die extrakraniellen als für die intrakraniellen Gefäße ermittelt, wobei die Geradensteigungen in allen drei Gefäßen größer ausfielen als in der Gruppe der mean-Werte. Es kam also mit steigendem HZV eher zu steigenden systolischen Flußgeschwindigkeiten als zu steigender Durchschnittsgeschwindigkeit, wobei die Flußgeschwindigkeit vor allem in den extrakraniellen Gefäßen (ACI) anstieg. Die linearen Beziehungen der PI der drei untersuchten Gefäße zum HZV waren sehr gering und daher auch nicht signifikant (vgl. auch Tabelle 21).

DSG-Parameter	n	HZV		CI	
		Korrelationskoeffizient r	p-Wert	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
ACI _{mean}	132	0.28	< 0.01	0.27	< 0.01
ACM _{mean}	132	0.12	n.s.	0.07	n.s.
Global _{mean}	123	0.13	n.s.	0.11	n.s.
ACI _{sys}	132	0.24	0.01	0.23	0.01
ACM _{sys}	132	0.16	n.s.	0.10	n.s.
Global _{sys}	123	0.19	0.04	0.15	0.1
ACI _{PI}	132	-0.06	n.s.	-0.05	n.s.
ACM _{PI}	132	-0.04	n.s.	0.03	n.s.
Global _{PI}	123	-0.05	n.s.	-0.03	n.s.

Tab. 21: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen des Zusammenhangs zwischen HZV bzw. CI und den BFG_{mean} und BFG_{sys} der ACI, ACM und Global. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant).

Die Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen CI und den Dopplerdaten der ACI, ACM und der Global-BSG fielen in allen Kategorien niedriger aus als die der Korrelation HZV und DSG-Parameter. Dabei zeichneten sich jedoch auch hier höhere Koeffizienten für die Zusammenhänge zwischen CI und extrakraniellen Dopplerdaten ab als zwischen CI und intrakraniellen Werten. Das Signifikanzniveau von 5% wurde lediglich für die Korrelationen zwischen extrakraniellen Daten und CI erreicht (vgl. auch Tabelle 21).

a) Zerebrale Hämodynamik für verschiedene HZV-Klassen

Der ACI_{mean}-Wert stieg mit wachsendem HZV eindeutig an (vgl. Abbildung 18). Besonders deutlich waren die Steigungen der Dopplerwerte für die Extremgruppen mit stark reduzierten oder erhöhten HZV-Werten. Bezogen auf die Gruppe mit dem niedrigsten HZV ergab sich für die Gruppe mit dem höchsten HZV für die ACI eine durchschnittliche Steigerung der BFG_{mean} um 44.5%. Ein t-Test-Vergleich der

Mittelwerte der kleinsten und größten HZV-Klassen zeigte einen signifikanten Unterschied der ACI_{mean} -Daten und ACI_{sys} -Daten ($p < 0.01$).

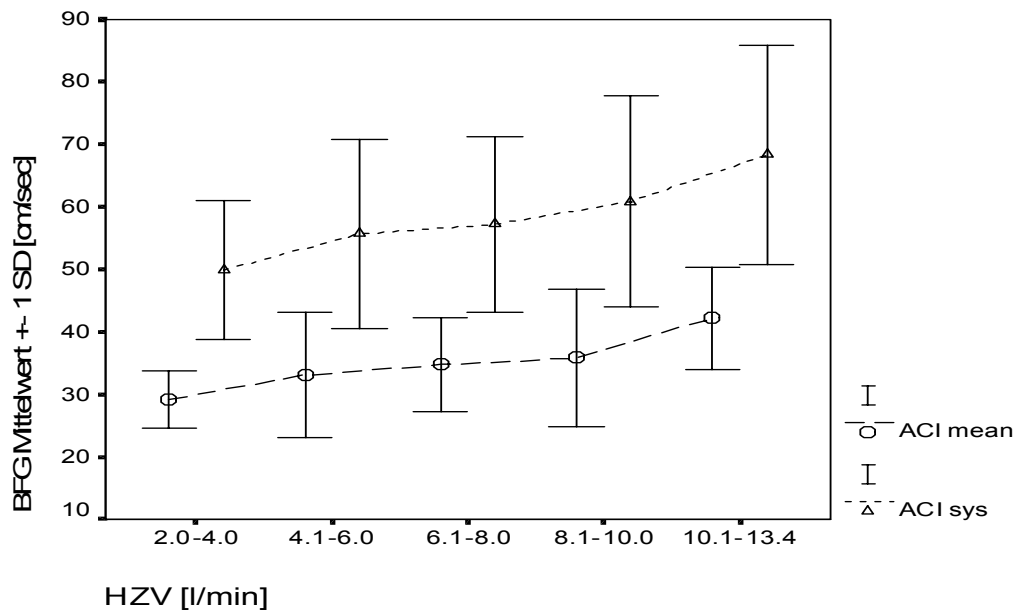


Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren und systolischen BFG der ACI. Es zeigt sich eine steigende Tendenz von der niedrigsten zur größten HZV-Gruppe sowohl für systolische- als auch für mean-Daten. Die verschiedenen DSG-Parameter mean und sys sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. Der Mittelpunkt der Senkrechten stellt den Mittelwert dar und die Enden die einfachen Standardabweichungen.

In der ACM verhielten sich dagegen die mittleren BFG bei Veränderungen des HZV konstanter. So ließ sich nur eine Steigerung um 11.2% über die fünf HZV-Klassen ermitteln (siehe Abbildung 19). Die durchschnittliche Global-BFG des Gehirns erhöhte sich sogar nur um 6.6% von der ersten zur fünften HZV-Gruppe. Für die intrakraniellen BFG_{mean} zeigte sich im Mittelwertvergleich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der kleinsten und größten Klasse ($p > 0.1$).

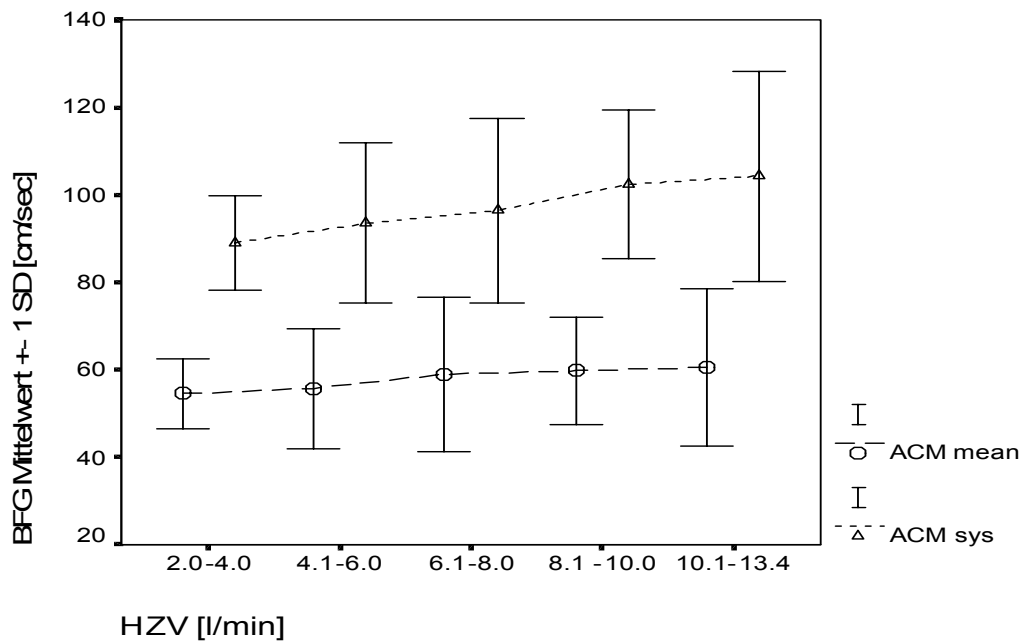


Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren und systolischen BFG der ACM. Es fand sich lediglich ein Trend für die ACM_{sys} -Daten. Die verschiedenen DSG-Parameter mean und sys sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet. Der Mittelpunkt der Senkrechten stellt den Mittelwert dar und die Enden die einfachen Standardabweichungen.

Auch für die durchschnittlichen ACI_{sys} konnte eine steigende Flußgeschwindigkeit bei wachsendem HZV nachgewiesen werden, wobei der prozentuale Anstieg von der ersten zur fünften Gruppe etwas geringer ausfiel als bei den mittleren Flußgeschwindigkeiten (37.0 %) (siehe Abbildung 18). Wie bei den ACI_{mean} ließen sich hier signifikante Unterschiede zwischen den systolischen extrakraniellen Mittelwerten der kleinsten und denen der höchsten Klasse aufzeigen ($p = 0.05$). Für die intrakraniellen systolischen Daten dagegen wurden keine signifikanten Mittelwertunterschiede gefunden. In der ACM betrug der durchschnittliche Anstieg 17.0 % und damit 6.0 % mehr als bei der ACM_{mean} (vgl. Abbildung 19). Die durchschnittliche Global-BFG des Gehirns wuchs um 7.0 % von der ersten zur fünften HZV-Klasse.

Die durchschnittlichen Pulsatilitätsindices (ACI_{PI} , ACM_{PI} und $Global_{PI}$) zeigten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen HZV-Gruppen.

b) Zerebrale Hämodynamik und HZV in verschiedenen Diagnosegruppen

In der KHK-Gruppe zeigte sich analog zum Gesamtkollektiv, dass die Korrelationen zwischen HZV und BFG_{mean} bzw. BFG_{sys} in den untersuchten Gefäßen sich im Verhältnis zueinander gleich verhielten - die ACI also höhere Koeffizienten aufwies als die intrakraniellen Daten. Es wurden insgesamt jedoch niedrigere Korrelationen als im Gesamtkollektiv ermittelt. Die Gruppe der HKE-Patienten bot einen auffallend hoch signifikanten Wert für den Zusammenhang zwischen HZV und ACI_{mean} -Werten ($r = 0.67$, $p = <0.01$). Weiterhin existiert mit $r = 0.5$ ein relativ hoher Koeffizient für die Beziehung der Global- BFG_{mean} zum HZV, der das Signifikanzniveau nur knapp verpaßte ($p = 0.057$). Auch der Global- BFG_{sys} bot im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine höhere Korrelation ($r = 0.35$), die jedoch nicht signifikant war. Die Korrelationen für die Sepsisgruppe müssen aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 4$) mit großer Vorsicht analysiert werden. Auch hier wurde eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv hohe Korrelation zwischen den ACI_{mean} -Werten und dem HZV gefunden ($r = 0.67$), was für die Zusammenhänge zwischen ACM_{mean} und dem HZV nicht zutraf ($r = 0.27$), obwohl diese immer noch größer ausfielen als die des Gesamtkollektivs. Starke lineare Zusammenhänge galten dagegen für die Beziehungen zwischen HZV und ACI_{sys} ($r = 0.77$) bzw. ACM_{sys} ($r = 0.66$) der Sepsis-Gruppe, die aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant waren. Hier wurde für die ACM ein größerer Regressionskoeffizient ($b = 8.7$) ermittelt als für die ACI ($b = 4.3$). Insgesamt fielen die Regressionskoeffizienten der Sepsisgruppe größer als die des Gesamtkollektivs aus, was als stärker steigende systolische BFG bei steigendem HZV gedeutet werden kann. Auffallend hohe, jedoch nicht signifikante Korrelationen ergaben sich für das Verhältnis zwischen dem HZV und dem ACM_{PI} ($r = 0.88$) der Sepsisgruppe bzw. dem ACI_{PI} ($r = 0.69$), wobei aber auch hier die niedrige Fallzahl der Sepsisgruppe bei Beurteilung der Werte bedacht werden muss.

c) Zerebrale Hämodynamik und HZV in verschiedenen Blutdruckgruppen

Die Korrelationen zwischen dem HZV und den Dopplerdaten waren in der höchsten Blutdruckklasse (mittlerer RR: 110-121 mmHg) in allen drei untersuchten Gebieten (ACI, ACM und Global) für mittlere und systolische DSG-Werte höher als im Gesamtkollektiv (vgl. Tabelle 22). Außerdem konnte für die Korrelation zwischen HZV und ACM_{mean} ein Regressionskoeffizient ermittelt werden, der mit 5.9 ein Vielfaches von dem der entsprechenden Zusammenhänge im Gesamtkollektiv ($b = 1.05$) betrug. Gleiches galt für die ACI_{mean} , ACI_{sys} und ACM_{sys} , die alle um vielfach höhere Geradensteigungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv boten, was somit auf eine gestörte AR in höheren RR-Gruppen deuten könnte. Die Korrelation zwischen ACI_{mean} und HZV war signifikant ($p < 0.01$) (vgl. Abbildung 20).

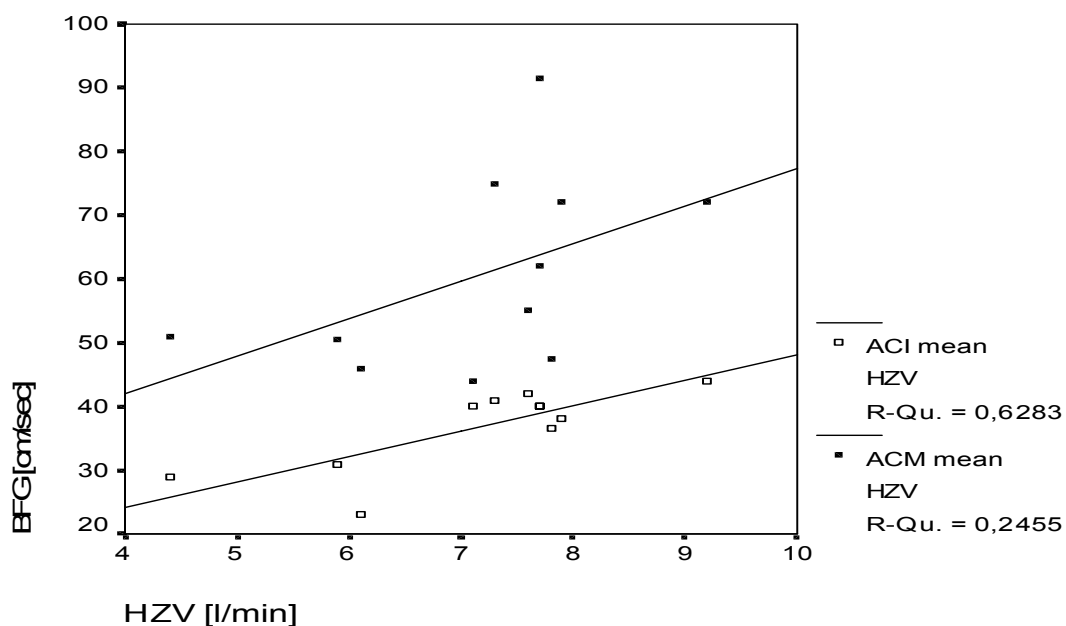


Abb. 20: Lineare Regressionsanalyse zwischen HZV und BFG_{mean} in der höchsten Blutdruckklasse (110-121mmHg) für ACI und ACM (ACI: $r = 0.79$, $p < 0.01$; ACM: $r = 0.5$, $p = 0.06$; R-Qu. = r^2). Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson berechnet. Die Daten der untersuchten Gefäße sind durch unterschiedliche Markierungen gekennzeichnet.

In der kleinsten Klasse des mittleren RR (59-69 mmHg) entsprachen die Korrelationen zwischen den mittleren bzw. den systolischen ACI-/ACM-Werten und dem HZV weitestgehend denen des Gesamtkollektivs. Auch die Regressionskoeffizienten verhielten sich ähnlich dem Gesamtkollektiv.

	n	Korrelationskoeffizient r	p-Wert	Regressionskoeffizient
ACI_{mean}	11	0.79	< 0.01	4.0
ACM_{mean}	11	0.50	n.s.	5.9
Global_{mean}	11	0.35	n.s.	2.9
ACI_{sys}	11	0.67	0.03	6.9
ACM_{sys}	11	0.59	n.s.	9.0
Global_{sys}	11	0.44	n.s.	4.4

Tab. 22: Korrelationskoeffizienten, deren Signifikanzen und Regressionskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen HZV und den BFG der ACI, ACM und Global in der höchsten Blutdruckgruppe (110-121mmHg). (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant).

4.4.4.2 Zerebrale Hämodynamik und mittlerer Blutdruck

Die linearen Zusammenhänge zwischen dem mittleren RR und den mittleren- und systolischen Dopplerdaten des Gesamtkollektivs fielen insgesamt gering aus. Signifikante negative Koeffizienten zeigten sich für das Verhältnis zwischen dem mittleren RR und dem PI (vgl. Tabelle 23). Nach Aufteilung in fünf Blutdruckgruppen ließen sich für die ACM_{sys} höhere, jedoch nicht signifikante Korrelationskoeffizienten in der kleinsten (r = 0.22) und in der höchsten (r = 0.26) Blutdruckgruppe finden als in den übrigen Klassen (r = -0.09 – 0.05, n.s.).

Der Vergleich von absoluten TCD-Werten zeigte in verschiedenen Blutdruckgruppen keine signifikanten Unterschiede für die durchschnittlichen Werte der ACI, ACM und der Global-BFG, sowohl für mittlere als auch für systolische Daten (vgl. Tabelle 24).

	n	Korrelations- koeffizient r	p-Wert
ACI _{mean}	132	0.12	n.s.
ACM _{mean}	132	0.10	n.s.
Global _{mean}	123	0.18	0.04
ACI _{sys}	132	-0.08	n.s.
ACM _{sys}	132	-0.05	n.s.
Global _{sys}	123	0.04	n.s.
ACI _{PI}	132	-0.29	<0.01
ACM _{PI}	132	-0.21	0.01
Global _{PI}	123	-0.24	0.01

Tab. 23: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen für den Zusammenhang zwischen dem mittleren Blutdruck und den BFG der ACI, ACM und Global für das Gesamtkollektiv. Statistisch signifikante Korrelationen zeigten sich vor allem für die Zusammenhänge zwischen PI und dem mittleren RR. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant).

	RR				
	59-69 mmHg±SD	70-79 mmHg±SD	80-89 mmHg±SD	90-109 mmHg±SD	110-121 mmHg±SD
ACI _{mean}	35.4 ± 7.8	33.0 ± 8.9	33.5 ± 6.9	36.2 ± 11.5	36.8 ± 6.4
ACM _{mean}	57.4 ± 13.8	55.5 ± 17.5	57.8 ± 11.9	60.1 ± 16.7	60.6 ± 15.2
Global _{mean}	40.7 ± 9.0	40.6 ± 10.8	41.5 ± 8.7	44.1 ± 10.4	46.4 ± 10.6
ACI _{sys}	66.4 ± 18.5	56.2 ± 15.0	57.4 ± 12.5	56.3 ± 16.2	57.4 ± 13.2
ACM _{sys}	105.6 ± 18.4	94.5 ± 21.8	95.7 ± 16.4	96.7 ± 20.5	95.0 ± 19.3
Global _{sys}	74.9 ± 11.3	67.8 ± 13.8	68.3 ± 11.3	71.0 ± 14.6	72.5 ± 13.0

Tab. 24: Vergleich der BFG-Mittelwerte und deren Standardabweichungen für die ACI, ACM und Global in verschiedenen RR-Gruppen. Mittelwertvergleich durch Student-t-Test für unabhängige Stichproben zeigte keine statistischen Unterschiede der BFG-Werte in den RR-Gruppen.

4.4.4.3 Zerebrale Hämodynamik und systemischer Gesamtwiderstand

Für das Gesamtkollektiv konnte ein schwacher aber signifikanter, linearer Zusammenhang zwischen ACI-Werten und dem SGW ermittelt werden (vgl. Tabelle 25). Für die TCD-Parameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

	n	Korrelationskoeffizient r	p -Wert
ACI_{mean}	132	-0.17	0.05
ACM_{mean}	132	-0.05	n.s.
Global_{mean}	123	-0.04	n.s.
ACI_{sys}	132	-0.25	< 0.01
ACM_{sys}	132	-0.15	n.s.
Global_{sys}	123	-0.15	n.s.

Tab. 25: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzen für den Zusammenhang zwischen dem SGW und der BFG der ACI, ACM und Global für das Gesamtkollektiv. (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau, n.s. = nicht signifikant).

Bei Prüfung einzelner HZV-Gruppen fielen für die ACM_{sys} höhere negative Korrelationskoeffizienten in der kleinsten (2.0-4.0 l/min) ($r = -0.24$) und in der größten (10.1-13.4 l/min) Gruppe ($r = -0.29$) verglichen mit denen der mittleren Gruppen ($r = -0.12 - 0.06$) auf, wobei kein Wert das Signifikanzniveau erreichte.

In der Klasse der Sepsis-Pat. konnten größere negative Korrelationskoeffizienten für die ACI_{sys} ($r = -0.58$) und ACM_{sys} ($r = -0.57$) ermittelt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 4$) muss jedoch erneut zur Vorsicht bei der Dateninterpretation geraten werden.

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Das menschliche Gehirn wird mit bis zu 800 ml Blut pro Minute perfundiert und besitzt dabei Mechanismen, die diese Perfusion trotz physiologischer Schwankungen, wie z.B. Blutdruckveränderungen, konstant halten und somit eine dynamische Funktionstüchtigkeit garantieren (Paulson 1990). Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckte der britische Physiologe Bayliss einen bis heute diskutierten Effekt, welcher die reaktive Kontraktion glatter Gefäßwandmuskulatur auf intravasale Druckerhöhung beschreibt (Bayliss 1902). Diese Theorie wurde für das Gehirn ‚zerebrale AR‘ genannt. Bezüglich der Steuerung dieser AR werden mittlerweile unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Danach werden Perfusionsdruckschwankungen durch myogene, neurogene, chemisch-metabolische oder endotheliale Prozesse ausgeglichen, wobei letzteren in den vergangenen Jahren besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde (Paulson 1990, Ursino 1991).

Die vorliegende Arbeit untersuchte die zerebrale Hämodynamik an Patienten in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischer Intervention bzw. an internistischen Patienten mit septischem Krankheitsbild. Dabei wurde insbesondere der Einfluss systemischer Hämodynamikparameter auf die zerebrale Perfusion evaluiert. Von besonderem Interesse war es festzustellen, ob sich postoperativ relevante Schwankungen der intrakraniellen Blutflüsse in Abhängigkeit von systemischen Hämodynamikwerten zeigen und somit auf eine funktionsgestörte AR deuten könnten. Weiterhin wurde untersucht, ob neben RR-Veränderungen auch andere Hämodynamikparameter, wie das HZV oder der SGW, Einfluss auf die zerebrale Perfusion haben. Diese Zusammenhänge sind insofern von klinischer Bedeutung, als nur bei weitgehender Unabhängigkeit zerebraler und systemischer Hämodynamikparameter TCD-Werte ohne Kenntnis weiterer systemischer Hämodynamikparameter sicher interpretiert werden können.

5.2 Transkranielle Dopplersonographie zur Beurteilung zerebraler Hämodynamik

Zur nicht-invasiven Beurteilung der CBF wurde erstmals von Aaslid (Aaslid et al. 1982) die transkranielle Dopplersonographie (TCD) beschrieben. Unstimmigkeit herrschte lange darüber, ob über die Ermittlung von BFG auf Perfusion rückgeschlossen werden dürfe (Kontos 1989). Voraussetzung hierfür war der Nachweis von Kaliberkonstanz in den basalen Hirnarterien während autoregulativer Prozesse, so dass dann bei Kaliberkonstanz $BFG \sim CBF$ gilt. Neben verschiedenen experimentellen Arbeiten (Newell et al. 1994; Sorteberg 1992) konnte dies kürzlich von Valdueza et al. überzeugend nachgewiesen werden (Valdueza et al. 1997).

In der vorliegenden Arbeit wurde die zerebrale BFG als Surrogatmarker des zerebralen Flusses verwendet. Es erfolgte primär die Untersuchung aller drei großen basalen Hirngefäße (ACM, ACA, ACP) und der extrakraniellen ACI beiderseits. Zur statistischen Vereinfachung wurde die korrelative Analyse anhand der Daten der ACM und der extrakraniellen ACI durchgeführt. Dies wurde möglich, da signifikante Korrelationen zwischen ACM und ACA und ACP ($r = 0.63$ und $r = 0.43$ jeweils $p = 0.01$) vorlagen. Weiterhin wurden die Parameter beiderseits vermessener Gefäße statistisch zusammengefasst, da sich hoch signifikante Zusammenhänge zwischen rechter und linker Seite ($p < 0.0001$) in allen Gefäßen bei einem Regressionsfaktor von annähernd 1 ($b = 0.82$) fanden. Letzteres bestätigte eine Studie von Ringelstein et al., die nur geringe, nicht signifikante Seitenunterschiede der intrakraniellen BFG nachwies (Ringelstein et al. 1990). Insgesamt entsprachen die in dieser Studie gemessenen absoluten BFG sowohl bei systolischen als auch bei mittleren Werten den Daten aus der Literatur (Ringelstein 1990, Widder 1995).

Weiterhin wurden von Ringelstein et al. ein kontinuierlicher Abfall der intrazerebralen BFG in allen drei großen Basalarterien mit steigendem Alter nachgewiesen (Ringelstein et al. 1990). In der vorliegenden Arbeit konnte dies durch signifikante Korrelationen zwischen ACM_{mean} und dem Alter ($r = -0.25$; $p < 0.01$) bestätigt werden und für die ACI_{mean} sogar ein Wert von $r = -0.3$ bei gleichem Signifikanzniveau ermittelt werden.

5.3 Assoziation von Hämatokrit und zerebraler Hämodynamik

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Hkt und intrazerebralen BFG fielen in der vorliegenden Arbeit zwar statistisch signifikante, jedoch im Vergleich zur Literatur nur mäßige Korrelationen auf (ACM_{mean} $r = -0.18$; $p = 0.04$). Brass und Mitarbeiter publizierten hoch signifikante Korrelationen zwischen ACM_{sys} und dem Hkt ($r = -0.79$; $p < 0.001$) an Patienten mit TIA, zerebralem Insult oder Sichelzellanämie (Brass et al. 1988). Mühling et al. untersuchten ein gesundes Kollektiv und konnten ähnlich hohe Zusammenhänge für die ACM_{mean} nachweisen ($r = -0.86$; $p < 0.00001$) (Mühling et al. 1999). Von derselben Arbeitsgruppe wurde außerdem ein so ausgeprägter linearer Zusammenhang und eine Regelmäßigkeit gesehen, dass eine Gleichung aufgestellt wurde, nach der für jedes % Hkt-Abfall 2% BFG-Steigung registriert wurde. Brass sah dagegen nicht-lineare Zusammenhänge zwischen diesen beiden Parametern, was durch ebenfalls nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Hkt und Viskosität begründet wurde.

Es gibt mehrere Gründe für die Abweichungen zwischen den Ergebnissen von Brass und Mühling und denen der vorliegenden Arbeit. Zunächst einmal ist zu erwähnen, dass das Alter des Patientenkollektivs von Brass eine große Spannweite hatte (5-80 Jahre). In derselben Studie wurde neben der Korrelation zwischen Hkt und TCD-Werten auch nachgewiesen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Hkt vorliegt (steigender Hkt mit steigendem Alter). Daher können diese hohen Korrelationen von Brass et al. zumindest teilweise durch die große Altersspannweite erklärt werden. In der vorliegenden Arbeit betrug der Altersdurchschnitt 61 Jahre (Median 63 Jahre), so dass durch diese Altersverteilung keine Verzerrung der Korrelation entstehen konnte. Auch die Spannweite der Hkt-Werte fiel in den genannten Studien größer aus, was eine Korrelationsanalyse begünstigt. Mühling et al. untersuchten gesunde, hämodynamisch stabile und nicht medikamentös behandelte Patienten, so dass nur für diese hochselektive Patientenpopulation Aussagen getroffen werden können. Bei den von uns untersuchten Patienten lagen zum Teil schwere intensivpflichtige Erkrankungen vor, so dass es durchaus denkbar ist, dass die Korrelationen zwischen BFG und Hkt durch weitere Faktoren wie z.B. Medikamenteneinfluss oder Volumenverschiebung gemindert wurden. Eine größere

zeitliche Latenz zwischen Laborbestimmung und TCD-Messung als Ursache für geringer ausfallende Korrelationen kann für diese Studie ausgeschlossen werden, da die Messung des Hkt unmittelbar nach TCD-Untersuchung erfolgte. Bezüglich des zeitlichen Abstands der Hkt-Messung zur TCD-Untersuchung wurden in den oben zitierten Studien leider keine Angaben gemacht. Auch konnten die in einer koreanischen Studie beschriebenen Zusammenhänge zwischen der BFG in der ACI und dem Hkt in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden (Sohn et al. 1997).

Für die klinische Praxis ergibt sich aus den genannten Ergebnissen, dass für das TCD-Monitoring auf der Intensivstation eine Kenntnis von Hkt- und Hb-Werten sinnvoll erscheint, aber die ermittelten TCD-Daten auch ohne Kenntnis der rheologischen Parameter durchaus noch verwertbar sind.

5.4 Assoziation von mittlerem systemischen Blutdruck und zerebraler Hämodynamik

Die Definition der AR besagt, dass durch RR-Schwankungen hervorgerufene Veränderungen des CBF durch Gefäßdurchmesservariation intrazerebral an den Widerstandsgefäßen innerhalb eines gewissen Bereichs ausgeglichen werden (Paulson et al. 1990, Fog 1939). Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst festzustellen, ob an unserem Patientengut eine Flusskonstanz trotz unterschiedlicher Perfusionsdrücke gegeben war. Es zeigten sich nur geringe, nicht signifikante lineare Zusammenhänge zwischen MAP und intrakraniellen mittleren bzw. systolischen BFG. Weiterhin konnten auch beim Vergleich absoluter Dopplerwerte in verschiedenen MAP-Gruppen keine signifikanten Unterschiede für durchschnittliche TCD-Werte der ACM und ACI festgestellt werden. Dies lässt sich durch das Vorhandensein eines AR-Plateaus erklären, dessen Grenzen durch unsere Meßwerte nicht erreicht wurden. Bestätigung fand diese Annahme dadurch, dass die durchschnittlichen Werte in der kleinsten MAP-Gruppe 60 mmHg und in der größten 115 mmHg betragen und somit innerhalb der in der Literatur beschriebenen AR-Grenzen (60-150 mmHg) (Paulson et al. 1990) lagen.

In dieser Studie wurde keine inter-individuelle Längsschnittuntersuchung oder systematische Manipulation des RR vorgenommen, so dass mögliche unterschiedliche

reaktive BFG-Veränderungen auf RR-Variationen innerhalb eines Individuums nicht beurteilt werden konnten.

5.5 Assoziation von kardialer Auswurfleistung und zerebraler Hämodynamik

Die bisher einzige Studie zur Korrelation zwischen systemischer und mittels TCD erfasster zerebraler Hämodynamik wurde von Saha publiziert (Saha et al. 1993). Es wurden dabei speziell die Zusammenhänge zwischen CI und Flussgeschwindigkeiten der ACM und der intrakraniellen ACI untersucht. Zur Bestimmung des CI wurde auch hier die Swan-Ganz-Kathetermethode gewählt. Es wurden mäßige, jedoch signifikante Korrelationen zwischen CI und der systolischen BFG der ACM festgestellt ($r = 0.36$; $p = 0.02$). Keinerlei signifikante Zusammenhänge ließen sich bei Saha et al. zwischen mittleren BFG der ACM, bzw. den BFG der ACI und dem CI nachweisen. Es wurde gefolgert, dass die durchschnittliche BFG daher besser zur Beurteilung der AR geeignet sei. Es wurden keine Aussagen zum Zusammenhang zwischen Dopplerwerten und HZV getroffen.

In der vorliegenden Studie fiel ein doppelt so hoher linearer Zusammenhang zwischen einerseits mittleren und systolischen ACI-Flussgeschwindigkeiten und dem HZV ($r = 0.24 - 0.28$) und andererseits denen der ACM und dem HZV ($r = 0.12 - 0.16$) auf. Dabei waren die Korrelationen insgesamt mäßig und zeigten lediglich für die ACI Signifikanzniveau. Auch die Regressionskoeffizienten der Beziehungen zwischen HZV und TCD-Werten zeigten für die ACI_{mean} größere Werte als für die ACM_{mean} ($b = 1.44$ bzw. $b = 1.05$), so dass angenommen werden kann, dass die BFG der ACI stärker bei entsprechender HZV-Erhöhung steigt als die der ACM bei gleicher HZV-Änderung und weniger regulierende Faktoren im Bereich der zervikalen ACI vorzuliegen scheinen, die den Fluß konstant halten. Interessanterweise widerspricht dies den Ergebnissen von Saha et al., die die ACI intrakraniell untersuchten und keine signifikanten Korrelationen zwischen intrakranieller BFG der ACI und dem CI nachweisen konnten. Damit kann angenommen werden, dass die AR bereits auf die intrakraniell verlaufenden Abschnitte der ACI einwirkt und nicht nur die drei basalen Hirnarterien betrifft.

Dagegen konnten in der vorliegenden Studie, wie auch bei Saha et al., stärkere Zusammenhänge zwischen den systolischen Daten (sowohl der ACI als auch der ACM) als zwischen den mittleren-Doppler-Werten und dem HZV nachgewiesen werden. Hieraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass die systolischen Werte stärker die HZV-Schwankungen repräsentieren als die mittleren BFG. Ein Rückschluss von intrazerebralen BFG auf die Herzleistung kann daher am ehesten von den systolischen TCD-Werten erfolgen.

Die Analyse der Korrelation zwischen CI und intrazerebralen BFG demonstrierte geringere lineare Zusammenhänge im Vergleich zum HZV, wobei auch hier die Werte der ACI höher als die der ACM ausfielen. Es ist festzuhalten, dass absolute Flusswerte wie das HZV Zusammenhänge zwischen zerebraler und systemischer Hämodynamik besser darstellen können. Ein zusätzlicher Faktor wie die Korrektur für die Körperoberfläche scheint diese Zusammenhänge nur zu verschleiern. Weitere Studien, die die Parameter HZV und CI bzgl. ihrer Korrelation zu TCD-Daten vergleichen, existieren bisher nicht.

Bei der Unterteilung der BFG-Werte von ACI und ACM in verschiedenen HZV-Klassen fällt auf, dass die durchschnittlichen BFG der ACI_{mean} mit steigendem HZV konstant zunehmen. Im Vergleich der ersten zur fünften Klasse liegt eine BFG-Steigerung von 44.5% vor. Dies bestätigt die bereits oben erwähnte Evidenz, dass die ACI-Flussgeschwindigkeit und damit auch der Blutfluss weitgehend linear vom HZV abhängig ist. Dies hat möglicherweise für die sonographische Diagnostik der Carotisarterien große Bedeutung, da systolische Frequenzerhöhungen durch gesteigertes HZV die Diagnostik von Stenosen erschweren könnte. In diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache erwähnenswert, dass das Alter Einfluss auf das HZV ($r = -0.26$; $p < 0.01$) besitzt und somit konsekutiv auch auf die Dopplerwerte der ACI. Denkbar wäre, dass dadurch eine langsame BFG in der ACI infolge reduzierterem HZV im Alter somit zu einer falsch niedrigen dopplersonographischen Beurteilung des Stenosegrads führen könnte. Durch die farbkodierte Duplexsonographie kann dieser potentielle Fehler jedoch reduziert werden, da Stenosen zusätzlich bidimensional dargestellt werden können.

Die für die mittlere BFG der ACI beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten auch für die systolische Fließgeschwindigkeit der ACI gezeigt werden, wobei eine signifikante Steigerung der BFG in der ACI_{mean} von 37% von der ersten zur fünften HZV-Klasse festgestellt wurde ($p = 0.05$). Betrachtet man dagegen die prozentuale Steigerung der BFG der ACM in den HZV-Klassen, so zeigen sich keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen Klasse 1 und 5 (in der ACM_{mean} 11.2 % und in der ACM_{sys} 17%). Eine Analyse der mittleren Blutdrücke in den verschiedenen HZV-Klassen konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede herausstellen.

In Zusammenschau aller Befunde lässt sich eine Hypothese bzgl. der autoregulativen Mechanismen formulieren. Geht man von der Gesetzmäßigkeit aus, dass der mittlere RR über verschiedene Mechanismen die zerebrale Perfusion konstant hält, dann müsste bei vergleichbaren MAP in den HZV-Klassen ein ähnlicher Vasotonus und damit auch Gefäßdurchmesser vorliegen. Dies wiederum müsste bei schwankender Perfusion, die bei HZV-Veränderung auftritt, bei konstantem Gefäßradius zu wechselndem Fluss und damit BFG führen. Diese ließ sich jedoch trotz steigendem HZV in der ACM nicht nachweisen, so dass man einen weiteren regulierenden Faktor annehmen könnte, der bei konstantem RR trotz Perfusionsteigerung die zerebrale Durchblutung konstant hält. Dies könnte evtl. die Perfusion selbst sein, wobei eine Steuerung über metabolische Faktoren oder Scherkräfte entlang der Gefäßwand denkbar wäre und dabei dem Endothel als Vermittler eine entscheidende Rolle zukommen könnte.

Eine mögliche Aufgabe des Endothels bei der perfusionsgesteuerten Gefäßradiusvariation wurde von Smieško et al. beschrieben (Smieško 1985). Ziel dieser Studie war, experimentell zu untersuchen, ob das Endothel eine Schlüsselrolle bei der flussgesteuerten Gefäßdurchmesservariation spielt. Hierzu wurden in vivo Femoralarterien von Tieren untersucht. Es wurde festgehalten, dass Arteriendilatation nach Blutfluss-Steigerung in einem Gefäß stattfindet und von intaktem Endothel abhängig ist, da der beobachtete Effekt nach Entfernung des Endothels nicht mehr vorhanden war (Smieško 1985). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass zum Erhalt einer Perfusionskonstanz im Bereich der basalen Hirnarterien bei Erhöhung des HZV eine Vasokonstriktion der intrazerebralen Widerstandsgefäße

erwartet wird, um ausgleichend wirken zu können. Eine entsprechende Studie, die eine Vasokonstriktion unter Fluss-Steigerung nachweist, ist in der Literatur nicht verfügbar. Vielmehr gibt es Untersuchungen, die die Bedeutung des Endothels und des von ihm produzierten Metaboliten NO (Stickstoffmonoxid) (= endothel derived relaxing factor = EDRF) für die zerebrale AR nicht nachweisen konnten und daher anzweifeln (Takahashi et al. 1995).

Die oben genannte Hypothese einer perfusionsgesteuerten Gefäßradiusregulation zur Erhaltung eines konstanten intrazerebralen Flusses mittels NO-Metaboliten wird demgegenüber durch eine Studie von Berger und Kummer gestützt (Berger und Kummer 1998). Diese Untersuchung wies an Ratten die Wichtigkeit des Metaboliten NO für die pO_2 -gesteuerte zerebrale Perfusion nach und ordnete damit einem bereits 1890 von Roy und Sherrington erstmals beobachteten Phänomen (intrazerebrale Vasodilatation durch Hypoxie) einen Mechanismus zu (Roy und Sherrington 1890). So wurde bei Ratten eine hypoxische Hypoxie durch Verminderung der inspiratorischen pO_2 verursacht und anschließend die NO-Synthetase durch einen Inhibitor geblockt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe reagierten diese Tiere unter Hypoxie mit verminderter Vasodilatation, was auf die fehlende NO-Aktivität zurückgeführt wurde (Berger und Kummer 1998). Diese Feststellung passt in die oben erwähnte Hypothese, da eine HZV-Minderung mit Perfusionsminderung der Basilararterien eine relative Hypoxie darstellen würde und somit evtl. eine Vasodilatation der Widerstandsgefäße bewirken könnte, welche wiederum die Perfusion nach dem Ohm'schen Gesetz steigert und trotz HZV-Reduzierung konstant hält. Auch die folgenden zwei Studien hielten ähnliche Ergebnisse bzgl. der Zusammenhänge zwischen systemischer und zerebraler Hämodynamik fest. So wurde in einer Untersuchung von Treib et al. an Patienten mit akutem zerebralen Insult ebenfalls der Zusammenhang zwischen kardialer Pumpleistung und Hirndurchblutung ermittelt, wobei die Hirnperfusion mittels TCD und die systemischen Hämodynamikparameter mit der Bioimpedanzmethode erfasst wurden (Treib et al. 1996). Bei relativer Blutdruckkonstanz (12% Anstieg) und HZV-Steigerung um 53% wurden in der kranken Hemisphäre keine Veränderungen von BFG_{sys} und BFG_{mean} in der ACM ermittelt. Die gesunde Seite bot einen kontinuierlichen Anstieg von BFG_{sys} bei jedoch konstantem BFG_{mean} . Auffallend war auf beiden Seiten ein Anstieg des PI,

der als Gegenregulation der AR auf die HZV-Steigerung interpretiert wurde. Dem HZV wurde damit neben dem RR eine entscheidende Rolle für die zerebrale AR zugesprochen. Ein variierender mean-Wert der ACM bei sich änderndem HZV ist daher möglicherweise als Zeichen einer gestörten AR zu werten.

Auch Schregel und seine Mitarbeiter bestätigen in einer Studie an gesunden Probanden, dass es während ergometrischer Belastung zu keiner entsprechenden Änderung des intrazerebralen Blutflusses im Vergleich zum Anstieg des CI kam (Schregel et al. 1989). Jedoch erfolgte die Ermittlung von systemischen Hämodynamikparametern durch das modifizierte Fick'sche Prinzip und nicht durch direkte Bestimmung.

5.6 Assoziation von kardialer und zerebraler Hämodynamik bei Sepsis

Der Begriff „Sepsis“ bezeichnet eine mehrdimensionale Reaktion auf eine häufig durch gram-negative Bakterien hervorgerufene systemische Infektion. Letztere geht häufig von einem Erregerherd aus, der mit der Blut-Lymphbahn in Kontakt steht. Im Verlauf kann sich, getriggert durch komplexe Mediatorsysteme, ein septischer Schock mit zunächst hyperdynamer Phase (HZV-Steigerung, noch normalem MAP) und später hypodynamer Phase (Gefäßwiderstandsverlust, HZV- und RR-Abfall) entwickeln, welcher häufig im Multiorganversagen endet (Thijs et al. 1990). Interessant ist weiterhin die Vorstellung eines möglicherweise stattfindenden generalisierten „Steal“-Phänomens mit unverhältnismäßiger Umverteilung von Blutvolumina und somit Funktionseinbußen einzelner Organsysteme. Die zerebrale Minderperfusion im septischen Geschehen wird auch als einer der kausalen Faktoren für die Genese der septischen Enzephalopathie diskutiert (Maekawa et al. 1991).

Die Pathophysiologie der Sepsis ist bis heute nicht vollständig aufgeschlüsselt. Es gibt viele offene Fragen zu Regulationsmechanismen, zu biochemischen Abläufen und nicht zuletzt zur adäquaten Therapie. Unklar ist auch, ob die zerebrale Perfusion von der systemischen Hämodynamik abhängig ist, oder ob eine intrakranielle Gegenregulation durch die intakte zerebrale AR stattfindet. Smith und Mitarbeiter konnten eine signifikante lineare Korrelation ($r = 0.66$) zwischen ACI und CI bei septischen Patienten nachweisen, welche durch Sepsis-induzierte Vasoparalyse mit

Verlust der AR begründet wurde. Es wurde hierbei jedoch nur die ACI und nicht die intrakranielle ACM untersucht, wobei ebenfalls von dopplersonographischer BFG auf den Volumenfluss geschlossen wurde (Smith et al. 1998). Als mögliche Mechanismen werden zum einen ein primär Mediatoren-bedingter Verlust der Gefäßreagibilität, zum anderen eine sekundäre hypoperfusionsbedingte Störung der Mikrozirkulation mit Beeinflussung der AR diskutiert. Straver et al. dagegen konnten nur geringe Zusammenhänge zwischen HZV/CI und TCD-Daten aufzeigen und keinen Verlust der AR feststellen (Straver et al. 1996). Sie fanden jedoch signifikante inverse Korrelationen zwischen SGW und intrakraniellen BFG. Weiterhin auffällig war eine deutlich erhöhte BFG der basalen Hirnarterien, welche von dieser Arbeitsgruppe mit den Daten von Maekawa, der einen niedrigen CBF im Sepsisendstadium nachwies, verglichen wurde (Maekawa et al. 1991). Diese beiden Ergebnisse führten zu der Annahme, daß während der Sepsis eine Vasokonstriktion der basalen Gefäße vorliegt, da sich nur so die gesteigerten BFG bei erniedrigtem CBF erklären lassen. Dazu passte der von der Arbeitsgruppe ermittelte LI (Normwert < 1.8). An dieser Stelle ist jedoch kritisch anzumerken, dass Patienten in einem hämodynamisch stabilen Sepsisstadium (Straver) mit Patienten im Sepsisendstadium mit deutlich eingeschränktem HZV (Maekawa) verglichen wurden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zunächst das Flussgeschwindigkeitsverhalten bei septischen Patienten zu analysieren und auf Zusammenhänge zwischen zerebraler Flussgeschwindigkeit und kardialer Hämodynamik zu untersuchen.

Dabei zeigten sich aufgrund der Korrelationen zwischen systolischen ACI- bzw. ACM-BFG und dem HZV deutliche Zusammenhänge zwischen kardialer und zerebraler Hämodynamik (ACI_{sys} $r = 0.77$ und ACM_{sys} $r = 0.66$). Eine statistische Signifikanz war jedoch aufgrund der geringen Patientenmenge ($n = 4$) nicht zu erwarten.

Die zerebrale AR scheint somit bei septischen Zuständen relevant beeinträchtigt zu sein, da sowohl in der ACI als auch vor allem in der ACM mit steigendem HZV die systolische BFG steigt. Unter der experimentell gestützten Annahme, dass die basalen Hirnarterien einen konstanten Durchmesser haben (Valdueza et al. 1997), kann aus

einer steigenden BFG auf einen steigenden Fluss geschlossen werden. Somit kann angenommen werden, dass Schwankungen der kardialen Leistung nicht ausgeglichen werden können.

Auch in der vorliegenden Arbeit fielen im Vergleich zum Gesamtkollektiv (LI = 1.75) höhere LI in der Sepsisgruppe auf (LI = 1.91). Diese Werte sind jedoch niedriger als die von Straver et al. ermittelten (LI > 2.0) und sind somit auch nicht als Indikator für Vasospasmen zu interpretieren. Vielmehr lassen sie sich als Folge einer peripheren Sepsis-induzierten intrakraniellen Vasodilatation verstehen. Hierbei kommt es zu einer CBF-Verschiebung in das Medialstromgebiet und dadurch zu einer Erhöhung der BFG in der ACM und somit zu einer relativen Hyperämie. Auch dies entspricht einer Störung der AR unter septischen Bedingungen.

Ein von Straver et al. beobachteter inverser Zusammenhang zwischen SGW und BFG in der ACI und ACM konnte von uns bestätigt werden (ACI_{sys}: $r = -0.58$, n.s.; ACM_{sys}: $r = -0.57$, n.s.). Er schließt das Vorliegen einer intakten AR weitestgehend aus, da Widerstandsveränderungen mit Flussveränderungen beantwortet werden, was der Vorstellung einer intakten AR, die die basale Perfusion durch normale Widerstandsregulation konstant halten sollte, widerspricht.

5.7 Limitierungen der Studie und Anregungen für zukünftige Studien

In dieser Arbeit wurde die zerebrale Hämodynamik in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischer Intervention bzw. bei konservativ behandelten Patienten mit Sepsis untersucht. Aussagen bzgl. der zerebralen AR können nur hypothetisch bleiben, da aus ethischen Überlegungen heraus keine Provokationsmanöver zur direkten AR-Testung, wie zum Beispiel kontrolliertem Blutdruck- oder HZV-Abfall, durchgeführt wurden. Diese Manöver in Kombination mit repetitiven intraindividuellen Messungen könnten das Vorhandensein eines AR-Plateaus analysieren. Zur Beurteilung der ACI-Perfusion hätte zusätzlich die Duplexsonographie angewendet werden können, um durch Gefäßdurchmesserberechnung genauere Aussagen über die realen Volumenflüsse machen zu können. Die Fallzahl der Sepsisgruppe (n = 4) war erheblich zu klein, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können, so dass auch hier die Interpretation der Befunde nur mit großer Zurückhaltung erfolgen

konnte. Künftig sollte das gesamte hämodynamische Sepsis-Stadium (hyper- oder hypodynam) erfasst werden, und weitere laborchemische Aktivitätsparameter, wie z. B. C-reaktives Protein, Gerinnungsparameter und Leukozytenzahl in dieser Gruppe bestimmt werden. Dadurch könnte die Schwere des septischen Krankheitsbildes mit einbezogen werden. Diese Studie erfolgte an einem Patientengut mit zum Teil multiplen heterogenen Begleiterkrankungen. Dadurch sind mögliche weiter nicht identifizierte Einflussfaktoren und sogenannte Konfounder in dieser Studie wirksam. Künftige Untersuchungen müssen an noch kritischer selektiertem und homogenem Patientenkollektiv durchgeführt werden.

5.8 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die mittels TCD erfassten intrakraniellen BFG und somit die zerebrale Perfusion in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriff weitestgehend unabhängig von der kardialen Auswurfleistung ist. Dies weist auf eine intakte AR hin. Dagegen korreliert die BFG im Stromgebiet der ACI mit dem HZV, so dass eine direkte Abhängigkeit zwischen Herzleistung und dem Volumenfluss in der ACI vorliegt. Es konnte weiter gezeigt werden, dass die systolische zerebrale Perfusion bei septischen Zuständen unmittelbar von der kardialen Leistung abhängig ist. Dies weist auf eine relevant eingeschränkte AR hin. Da somit ein wichtiger zerebral-protektiver Faktor alteriert ist, ist das Gehirn von Sepsis-Patienten Schwankungen des RR ausgesetzt und dadurch gefährdet. Die Kenntnis dieses Befunds besitzt somit erhebliche klinische Relevanz und könnte ein noch individuelleres Kreislaufmanagement von Sepsispatienten ermöglichen. Die TCD könnte daher ein geeignetes Monitoring-Verfahren bei septischem Krankheitsbild darstellen, um zerebrale Hypo- oder Hyperperfusionsstadien zu detektieren. Ob durch ein derartiges TCD-Monitoring und konsekutiver Vermeidung zerebraler Perfusionsstörungen auch die nicht selten beobachtete septische Enzephalopathie prognostiziert und dadurch vermindert oder gar verhindert werden könnte, gilt es durch weitere Studien zu überprüfen. Auch die Frage, ob die Schwere der Sepsis anhand von TCD-Parametern bestimmt werden und eine Stadieneinteilung erfolgen kann, ermutigt zu weiteren dopplersonographischen Untersuchungen an diesem Kollektiv.

6 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982): Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 57,769-774
2. Aaslid R, Huber P, Nornes H (1984): Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial ultrasound. *J. Neurosurg.* 60,37-41
3. Aaslid R (1987): Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 18:771-775
4. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H (1989): Cerebral Autoregulation in Humans. *Stroke* 20:45-52
5. Aaslid R (1992): Developments and principles of transcranial Doppler. In Newell DW, Aaslid R (eds): *Transcranial Doppler*. Raven Press, Ltd., New York, pp1-8
6. Aaslid R (1992): Cerebral Hemodynamics. In Newell DW, Aaslid R (eds): *Transcranial Doppler*. Raven Press, Ltd., New York, pp49-55
7. Arnolds BJ, Reutern von GM (1986): Transcranial Dopplersonography. Examination technique and normal reference values. *Ultrasound Med. Biol.* 12 (2), 115-123
8. Barry DI, Strandgard S, Graham DI, Svensen UG, Brændstrup O, Paulson OB (1984): Cerebral blood flow response to intravenous dihydralazine in renal and hypertensive rats. *Stroke* 15: 102-107
9. Bayliss WM (1902): On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (Lond)* 28:220-31
10. Berger C, Kummer von R (1998): Does NO regulate the cerebral blood flow response in hypoxia?. *Acta Neurol Scand* 97:118-125

11. Bernadin G, Milhaud D, Roger PM, Pouliquen P, Corcelle P, Mattei M (1994): Swan-Ganz catheter-related pulmonary valve infective endocarditis: a case report. *Int Care* 20:142-144
12. Bouchard RJ, Gault JH, Ross J (1971): Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an estimate of left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal and abnormal left ventricular performance. *Circulation* 44:1072-1079
13. Brass Lm, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP (1988). Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery- effect of hematocrit. *Stroke*; 19:1466-69
14. Bühl A, Zöfel P (1996): SPSS für Windows Version 6.1: Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Addison-Wesley Publishing Company Bonn; New York; Amsterdam; Madrid u.a.
15. Chastre J, Cornud F, Bouchama A, Viau F, Benacerraff R, Gilbert C (1982): Thrombosis as a complication of pulmonary-artery catheterization via the internal jugular vein. *N Engl J Med* 306:278-281
16. Connors et al. (1996): The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276:889-897
17. Dalen JE, Bone RC (1996): Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA* 276:916-918
18. De Lima LGR, Wynands JE, Bourke ME, Walley VM (1994): Catheter-induced pulmonary artery false aneurysm and rupture: Case report and Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8:70-75
19. Dexter L, Haynes FW, Burwell CS, Eppinger EC, Seibel RE, Evans JM (1947): Studies of congenital heart disease, I: technique of venous catheterization as a diagnostic procedure. *J Clin Invest.* 26:547-553

20. Dexter L, Haynes FW, Burwell CS, Eppinger EC, Sagerson RP, Evans JM (1947): Studies of congenital heart disease, II: the pressure and oxygen content of blood in the right auricle, right ventricle, and pulmonary artery in control patients, with observations on the saturation and source of pulmonary 'capillary' blood. *J Clin Invest.* 26:554-560
21. Edvinsson L, Mc Culloch J, Kingman TA, Uddman R (1973): On the functional role of the trigmino-cerebrovascular system in the regulation of cerebral circulation. In Owman C, Hardebo JE, des. *Neural regulation of brain circulation.* Amsterdam: Elsevier Science Publisher 407-418
22. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ (1972): Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension. *Eur Neurol* 6:6-10
23. Fischer ML, DeFelice CE, Parisi AF (1975): Assessing left ventricular filling pressure with flow-directed (Swan-Ganz) catheters. *Chest* 68:542-547
24. Fog M (1937): The reaction of pial arteries to a fall in blood pressure. *Arch Neurol Psychiatry* 37:351-364
25. Fog M (1939): The reaction of pial arteries to increase in blood pressure. *Arch Neurol Psychiatry* 41:260-268
26. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC (1971): A new technique for measurement of cardiac output by Thermodilution in Man. *Am J Cardiol* 27:392-396
27. Goadsby PJ, Duckworth JW (1987): Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am J Physiol* 253:R270-274
28. Gosling RG, King DH (1974): Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc Roy Soc Med* 67: 447-449

29. Gotoh F, Fukuuchi Y, Amano T, et al. (1987): Role of endothelium in responses of pial vessels to changes in blood pressure and to carbon dioxide in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:275
30. Gründe PO, Mellander S (1978): Characteristic of static and dynamic regulatory mechanisms in myogenic microvascular control. *Acta Physiol. Scand.* 102,231-245
31. Halpern W, Mongeon SA, Root DT (1984): Stress, tension, and myogenic aspects of small isolated extraparenchymal rat arteries. In Stephens NL, ads. *Smooth muscle contraction.* New York:Dekker 427-455
32. Hanlo PW, Peters RJA, Gooskens RHJM, Heethaar RM, Keunen RWM, van Huffelen AC, Tulleken CAF, Willemsse J (1995): Monitoring intracranial Dynamics by Transcranial Doppler-A new Doppler Index: Trans Systolic Time. *Ultras. Med. Biol.* 21 (5): 613-621
33. Harper SL, Bohlen HG, Rubin MJ (1984): Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am. J. Physiol.* 246 (Heart Circ. Physiol. 15), H17-H24
34. Henriksen L, Thorshauge C, Harmsen A, et al. (1983): Controlled hypotension with sodium nitroprusside: Effects of cerebral blood flow and cerebral venous blood gases in patients operated for cerebral aneurysms. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 62-67
35. Jenkins BS, Bradley RD, Branthwaite MA (1970): Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an indirect estimate of left atrial mean pressure. *Circulation* 42:75-78
36. Johansson BB, Auer LM, Trummer UG (1980): Pial vascular reaction to intravenous dihydralazine in the cat. *Stroke* 11:369-371
37. Kainuma M, Yamada M, Miyake T (1995): Pulmonary artery catheter passing between the chordae tendineae of the Tricuspid valve. *Anesthesiology* 83:1130-1131

38. Kim YL, Richman KA, Marshall BE (1980): Thrombocytopenia associated with Swan-Ganz catheterization in patients. *Anesthesiology* 55:261-262
39. Kontos HA, Wie EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL (1978): Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation . *Am J Physiol* 234: H582-591
40. Kontos HA (1989): Validity of Cerebral Arterial Blood Flow Calculations from Velocity Measurements. *Stroke* 20:1-3
41. Kuschinsky W, Wahl M (1978): Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev* 58:656-689
42. Lindegaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjøberg D, Aaslid R, Nornes H (1987): Variations in Middle Cerebral Artery Blood Flow Investigated With Noninvasive Transcranial Blood Flow Velocity Measurements. *Stroke* 18:1025-1030
43. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P (1989): Cerebral Vasospasm Diagnosis by Means of Angiography and Blood Velocity Measurements. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 100: 12-24
44. Lou HC, Edvinsson L, Mc Kenzie ET (1987): The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol* 22:289-97
45. Maekawa T, Fujii Y, Sadamitsu D, Yokota K, Soejima Y, Ishikawa T, Miyauchi Y, Takeshita H (1991). Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med* 9:139-143
46. Mc Culloch J, Edvinsson L (1984): Cerebrovascular smooth muscle reactivity: a critical appraisal of in vitro and in situ techniques. *J Cereb Blood Flow Metabol* 4:129-39
47. Mühling J, Dehne MG, Sablotzki A, Hempelmann G (1999): Cerebral blood flow velocity during isovolemic hemodilzution and subsequent autologous blood retransfusion. *Can J Anesth* 46:6 550-557

48. Newell DW (1994): Transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg. Inten. Care* 5: 619-631
49. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR (1994): Comparison of Flow and Velocity During Dynamic Autoregulation Testing in Humans. *Stroke* 25:793-797
50. Oiknine C, Azelvandre F (1976): Blood rheology and the Fahraeus-Lindqvist-Effect. *Agressologie* 17(3):167-74
51. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L (1990): Cerebral Autoregulation. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, Raven Press, Ltd., New York, 2:161-192
52. Phillis JW (1989): Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metabol* 1:26-54
53. Pfundner P (1995): Grundlagen und Anwendung der Strömungsmessung mit Ultraschall. *EEG-Labor* 17:128-141
54. Pourcelot L (1974): Application cliniques de l'examen Doppler transcutane. Les colloques de l'Institut nationale de la Santé et de la Recherche médicale. *INSERM* 34:213-240
55. Rahimtoola SH, Loeb HS, Ehsani A, Sinno MZ, Chuquimia R, Lal R, Rosen KM, Gunnar RM (1972): Relationship of pulmonary artery to left ventricular diastolic pressure in acute myocardial infarction. *Circulation* 46:283-290
56. Reutern von GM, Büdingen HJ (1989): *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien. Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplexsonographie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York
57. Ringelstein EB, Sievers L, Ecker S, Schneider PA (1988): Non-invasive assessment of CO₂ induced cerebral vasomotor reactivity in normals and patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke* 19:963-969

58. Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM (1990): Transcranial Doppler sonography: Anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med. Biol.* 16:745-761
59. Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens S (1992): Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to Acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12(1):162-168
60. Roy CS, Sherrington CS (1890): On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol Lond*; 11:85-108
61. Rubanyi GM (1988): Endothelium-derived vasoconstrictor factors. In: Ryan US, ed. *Endothelial cell*. CRC Press: Boca Raton, Fl. pp 61-74
62. Rubio R, Berne RM, Winn HR (1978): Production, metabolism and possible functions of adenosine in brain tissue in situ. In Elliott K, O'Connor M, eds. *Cerebral vascular smooth muscle and its control*. Amsterdam: Elsevier, 355-373
63. Safcsak K, Nelson LD (1994): Thermodilution right ventricular ejection fraction measurements: Room temperature versus cold temperature injectate. *Critic Care Med* 22:1136-1141
64. Saha M, Muppala MR, Castaldo J, Gee W, Reed JF III, Morris LD (1993): The impact of Cardiac Index on cerebral hemodynamics. *Stroke* 24:1686-1690
65. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M (2003): A randomized, controlled trial of the use of Pulmonary-artery catheter in high-risk surgical patients. *NEJM* 348:5-14
66. Schregel W, Sihle-Wissel M., Machraoui A., Reier W (1989): Transkranielle Dopplersonographie und Hämodynamik. *Ultraschall* 10:60-65
67. Seylaz J, Hara H, Pinard E, Mraovitch S, MacKenzie ET, Edvinsson L (1988): Effect of stimulation of the sphenopalatine ganglion on cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 8:875-878

68. Shalit MN, Reinmuth OM, Shinmojyo S, Scheinberg P (1967): Carbon dioxide and cerebral circulatory control. The effects of brainstem lesions. *Arch Neurol* 17:342-352
69. Smieško V, Kozik J, Dolezel S (1985): Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. *Blood vessels* 22:247-51
70. Smith SM, Padayachee S, Modaresi KB, Smithies MN, Bihari DJ (1998): Cerebral blood flow is proportional to cardiac index in patients with septic shock. *Journal of Critical Care* 13:104-109
71. Sohn YH, Kim GW, Kim JS (1997): Do hematocrit and serum fibrinogen influence transcranial Doppler measurements? *JKMS*; 12:405-8
72. Sorteberg W (1992): Cerebral Artery Blood Velocity and Cerebral Blood Flow. In Newell DW, Aaslid R (eds): *Transcranial Doppler*. Raven Press, Ltd., New York, pp57-66
73. Sprung LS (1996): *Pulmonalarterienkatheter*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
74. Straver JS, Keunen RWM, Stam CJ, Tavy DLJ, De Ruiten GR, Smith SJ, Thijs LG (1996): Transcranial Doppler and systemic hemodynamic studies in septic shock. *Neurol Res* 18:313-318
75. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D (1970): Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloontipped catheter. *N Engl J Med* 283:447-451
76. Takahashi S, Cook M, Jehle J, Kennedy C, Sokoloff L (1995): Preservation of autoregulatory cerebral vasodilator response to hypotension after inhibition of nitric oxide synthesis. *Brain research* 678:21-28
77. Thijs LG, Schneider AJ, Groeneveld ABJ (1990): The hemodynamic of septic shock. *Intensive Care Med* 16; (Suppl 3) :182-186

78. Treib J, Haaß A, Koch D, Stoll M, Ohlmann D, Schimrigk K (1996): TCD-Untersuchung über den Einfluß der Hämodynamik auf die zerebrale Autoregulation beim akuten Hirninfarkt. *Ultraschall in Med.* 17:64-67
79. Uddman R, Edvinsson L (1989): Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1:230-52
80. Ursino M (1991): Mechanism of cerebral blood flow regulation. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 18 (4):255-88
81. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhüpl KM (1997): Changes in blood velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: Assessment with MR and Transcranial Doppler Sonography. *AJNR* 18:1929-1934
82. Versprille A (1996): Pulmonalarterien-Katheter; Theorie und Praxis. *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther. Sonderheft* 1, 31:S9-S16
83. Widder B (1995): Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Springer Verlag, Heidelberg, New York, pp 39-114
84. Witzleb E (1990): Funktionen des Gefäßsystems. In: Schmidt RF und Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 505-571

7 Lebenslauf

Name:		Katrin Bentler-Burkamp
Geburtsdatum:		22.01.1974 in Bielefeld
Familienstand:		verheiratet mit Peter Burkamp, Redakteur
Staatsangehörigkeit:		deutsch
Konfession:		römisch-katholisch
Eltern:		Johannes Wilhelm Bentler, Dipl.-Ingenieur Monika Bentler, Dipl.-Verwaltungswirtin
Schulbildung:	08.1980 - 07.1984	Grundschule Süd Leopoldshöhe
	08.1984 - 07.1990	Städtisches Gymnasium Oerlinghausen
	08.1990 - 02.1991	Howell-Highschool, Michigan, USA
	02.1991 - 06.1993	Städtisches Gymnasium Oerlinghausen
		Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
Medizinstudium:	10.1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
	09.1995	Ärztliche Vorprüfung
	09.1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	09.1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	11.1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Ärztliche Tätigkeit:	01.2000-06.2001	Ärztin in Praktikum an den Städtischen Kliniken Bielefeld-Mitte (II. Med. Klinik, Schwerpunkt Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Leitung Prof. Dr. med. H. Kuhn)
	seit 07.2001	Assistenzärztin an den Städtischen Kliniken Bielefeld-Mitte (II. Med. Klinik, Schwerpunkt Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Leitung Prof. Dr. med. H. Kuhn)

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Dank sagen, die das Entstehen dieser Arbeit ermöglicht haben. Dabei ist an erster Stelle mein Doktorvater PD Dr. D. G. Nabavi zu nennen, der mir zum einen dieses Thema überließ aber auch seine Aufgabe ernst nahm und mit Rat in jedem Stadium der Arbeit zur Seite stand.

Aber auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des dopplersonographischen Labors der Klinik und Poliklinik für Neurologie der WWU Münster möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Weiterhin bin ich dem Pflegepersonal der Intensivstationen 19 B Ost und 10 A Ost des Zentralklinikums der WWU-Münster für die Kooperativität während der Datenerhebungsphase zu Dank verpflichtet.

Für die statistische Bearbeitung der Ergebnisse erhielt ich Beratung durch Herrn PD Dr. Fischer vom Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der WWU-Münster, dem ich ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte.

Froh war ich darüber, dass mir mein Cousin, Dr. Dipl. Ing. Alexander Schmitz, bei layout-technischen Fragen helfend zur Seite stand.

Aber vor allem auch meinem Mann und meinen Eltern, die neben redaktionellen Hilfen auch in schwierigen Phasen aufmunternde Worte und auch Verständnis für mich aufbrachten und mich das Ziel nicht vergessen ließen, bin ich zutiefst dankbar.

Und schließlich gebührt mein Dank all den Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben - ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.