

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die zerebrale Sauerstoffsättigung unter Beachtung des arteriellen CO₂-Partialdrucks
während der Präoxygenierung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Thomas Herr
aus Brunsbüttel

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 05. Dezember 2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-SA-4.0

Wurde in dieser Dissertationsschrift das generische Femininum gewählt, so bezieht es sich gleichzeitig auf alle weiteren Geschlechteridentitäten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Die Bedeutung des CO ₂ -Partialdrucks	4
2.1.1 Herkunft und Transport des CO ₂ im menschlichen Körper	4
2.1.2 Physiologische Bedeutung des CO ₂ -Partialdrucks.....	5
2.1.3 Klinische Messung von Blutgasparametern	6
2.2 Die Präoxygenierung.....	9
2.2.1 Klinische Bedeutung und Ziel der Präoxygenierung vor Narkoseeinleitungen.....	9
2.2.2 Präoxygenierung bei verschiedenen Patient:innenkollektiven	11
2.2.3 Unterschiedliche Methoden der Präoxygenierung und ihre Effizienz.....	12
2.2.4 Auswirkungen der Präoxygenierung auf den arteriellen CO ₂ -Partialdruck.....	14
2.3 Grundlagen der zerebralen Hämodynamik und die Beeinflussung durch den p _a CO ₂	20
2.3.1 Grundlegende Anatomie der zerebralen Gefäßversorgung	20
2.3.2 Stellgrößen der zerebralen Perfusion.....	21
2.3.3 Die Rolle des Hämoglobins und der Sauerstoffbindungskurve	23
2.3.4 Die vasomotorische Reaktivität auf die Blutgaskonzentrationen im Gehirn	25
2.3.5 Wechselwirkungen zwischen CO ₂ -Partialdruck, O ₂ -Partialdruck und zerebraler Sauerstoffsättigung	28
2.3.6 Weitere Mechanismen der zerebralen Durchblutungsregulation	31
2.4 Monitoring der zerebralen Sauerstoffsättigung im klinischen Kontext.....	35
2.4.1 Grundlagen der NIRS-Technologie	35
2.4.2 Klinische Relevanz und Anwendungsbereiche der NIRS.....	37
2.4.3 Herausforderungen und Limitationen der Messmethode	41
3 Material und Methoden	43

3.1	Studiendesign.....	43
3.2	Primäre, sekundäre und tertiäre Zielsetzung	43
3.3	Kriterien zum Ein- und Ausschluss.....	44
3.4	Zeitplan der Studie	44
3.5	Ablauf der Datenerhebung	46
3.6	Verwendete Geräte und Materialien.....	48
3.6.1	Überblick über die verwendeten Geräte.....	48
3.6.2	Nahinfrarotspektroskopie INVOS 7100	49
3.6.3	Blutgasanalysator ABL90 Flex Analysator	50
3.6.4	Narkosegerät Dräger® Pallas	51
3.6.5	Patient:innenmonitor Philips® IntelliVue MX800	52
3.7	Statistische Auswertung	52
3.7.1	Software und statistische Grundlagen.....	52
3.7.2	Statistische Tests und Effektstärken	53
3.7.3	Subgruppenanalysen	53
3.7.4	Eignung der Daten für die verwendeten statistischen Tests	53
4	Ergebnisse	55
4.1	Allgemeine Patientencharakteristika	55
4.2	Die zerebrale Oxygenierung zum Zeitpunkt vor (t_1) und nach (t_2) der Präoxygenierung	59
4.2.1	Die zerebrale Oxygenierung in der Gesamtkohorte	59
4.2.2	Die r_{ScO_2} nach BMI und Geschlecht zum Zeitpunkt t_1 und t_2	60
4.3	Vergleich der arteriellen Blutgaswerte p_aCO_2 und p_aO_2 zum Zeitpunkt vor (t_1) und nach (t_2) der Präoxygenierung.....	61
4.3.1	Der p_aCO_2 zum Zeitpunkt t_1 und t_2	61
4.3.2	Unterschiede zwischen Patient:innen mit ab- und zugenommenem p_aCO_2	63
4.3.3	Der p_aO_2 zum Zeitpunkt t_1 und t_2	63
4.3.4	p_aCO_2 und p_aO_2 nach BMI und Geschlecht zum Zeitpunkt t_1 und t_2	65
4.4	Korrelation der r_{ScO_2} mit den Blutgasen p_aCO_2 und p_aO_2	66
4.4.1	Veränderung der arteriellen Blutgase p_aCO_2 und p_aO_2 bei Patient:innen mit steigender und Patient:innen mit unveränderter oder abnehmender r_{ScO_2}	68

4.5	Sauerstoffsättigung und Kreislaufparameter zum Zeitpunkt t_1 und t_2	72
5	Diskussion	74
5.1	Einordnung der Hauptergebnisse.....	74
5.1.1	Ziel der Untersuchung und Hauptergebnisse.....	74
5.1.2	Die Dynamik des $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung.....	74
5.1.3	$p_a\text{O}_2$ und $p_a\text{CO}_2$ sind Determinanten der zerebralen Sauerstoffsättigung.....	76
5.1.4	Ausgeprägte Hypokapnien können während der Präoxygenierung zu einer Abnahme der $r\text{S}_c\text{O}_2$ führen.....	77
5.1.5	Die $r\text{S}_c\text{O}_2$ unter Raumluft unter Beachtung relevanter Einflussfaktoren.....	81
5.2	Limitationen, Stärken und Perspektiven der Untersuchung.....	82
5.3	Schlussfolgerung.....	83
6	Zusammenfassung	85
7	Literaturverzeichnis	87
8	Anhang	103
8.1	Datenerhebungsbögen der durchgeführten Studie.....	103
9	Danksagung	105
10	Tabellarischer Lebenslauf	106

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ABP	arterieller Blutdruck
ACI	Arteria carotis interna
Ae	Arteriae
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Arteria vertebralis
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BOLD	Blood oxygen level dependent
Ca	Calcium
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBF	cerebral blood flow
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHS	Zerebrales Hyperperfusionssyndrom
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CoA	Co-Enzym A
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
ctHb	Gesamthämoglobinkonzentration
CVR	zerebrovaskulärer Widerstand
d	Cohen's d
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
etCO ₂	endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration
etO ₂	endexpiratorische Sauerstoffkonzentration
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FRC	funktionelle Residualkapazität
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
hsTNT	hoch-sensitives kardiales Troponin T
ICP	intrakranieller Druck
IQR	interquartile range
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
MAP	Mittlerer arterieller Druck
Max	Maximum
Md	Median
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MLCK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase
MLCP	Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NIV	Nichtinvasive Beatmung
nm	Nanometer
NTproBNP	N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid
O ₂	Sauerstoff
p _A CO ₂	alveolärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _A H ₂ O	alveolärer Wasserdampfpartialdruck
p _A N ₂	alveolärer Stickstoffpartialdruck
p _A O ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Pulsindex
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
POCT	Point-of-care-Diagnostik
rMLC	regulatorische Myosin-leichte-Kette
rS _c O ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
RSI	Rapid Sequence Induction
rSO ₂	regionale Sauerstoffsättigung
RV	Residualvolumen
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SD _{Diff}	Standardabweichung der Differenzen
SE _{Diff}	Standardfehler der Differenzen
S _p O ₂	periphere Sauerstoffsättigung

t	Zeit
TLC	Totale Lungenkapazität
™	trade mark
TOI	Tissue Oxygenation Index
VC	Vitalkapazität
VO ₂	globaler Sauerstoffverbrauch

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Die Sauerstoffbindungskurve	24
Abbildung 2	Einfluss von O ₂ , CO ₂ und CPP auf den CBF.....	25
Abbildung 3	Erste Untersuchungsergebnisse der Wechselwirkung zwischen p _a CO ₂ , p _a O ₂ und zerebraler Sauerstoffsättigung	29
Abbildung 4	Einflussfaktoren auf die zerebrale Oxygenierung.....	35
Abbildung 5	Schematische Abbildung eines Kopfes mit aufgeklebten NIRS-Sensoren	37
Abbildung 6	Zeitplan der Studie	46
Abbildung 7	Ablauf der Datenerhebung	48
Abbildung 8	Schematischer Aufbau des NIRS-Sensors (INVOS, Covidien).....	50
Abbildung 9	Demographische Zusammensetzung der Studienkohorte	55
Abbildung 10	Die Veränderung der rS _c O ₂ -Werte während der Präoxygenierung	59
Abbildung 11	rS _c O ₂ -Werte vor und nach der Präoxygenierung	60
Abbildung 12	Die Veränderung der p _a CO ₂ -Werte während der Präoxygenierung	62
Abbildung 13	p _a CO ₂ -Werte vor und nach der Präoxygenierung.....	63
Abbildung 14	Die Veränderung der p _a O ₂ -Werte während der Präoxygenierung.....	64
Abbildung 15	p _a O ₂ -Werte vor und nach der Präoxygenierung	65
Abbildung 16	Korrelation zwischen Δp_aCO_2 und ΔrS_cO_2	66
Abbildung 17	Korrelation zwischen Δp_aO_2 und ΔrS_cO_2	67
Abbildung 18	Vergleich von beobachteten und vorhergesagten rS _c O ₂ -Werten	68
Abbildung 19	Vergleich der Δp_aCO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $\Delta rS_cO_2 \leq 0$	70
Abbildung 20	Vergleich der Δp_aO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $\Delta rS_cO_2 \leq 0$	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Studienübersicht: $p_a\text{CO}_2$ -Veränderungen während der Präoxygenierung	19
Tabelle 2	Allgemeine Patientencharakteristika	57
Tabelle 3	Durchgeführte Eingriffe und Diagnosen	58
Tabelle 4	$r\text{S}_c\text{O}_2$ -Werte vor (t_1) und nach (t_2) Präoxygenierung.....	60
Tabelle 5	$p_a\text{CO}_2$ -Werte vor (t_1) und nach (t_2) Präoxygenierung	62
Tabelle 6	$p_a\text{O}_2$ -Werte vor (t_1) und nach (t_2) Präoxygenierung	64
Tabelle 7	Vergleich der $r\text{S}_c\text{O}_2$ -Werte zwischen den Gruppen $\Delta r\text{S}_c\text{O}_2 > 0$ und $r\text{S}_c\text{O}_2 \leq 0$	69
Tabelle 8	Vergleich der $p_a\text{CO}_2$ -Werte zwischen den Gruppen $\Delta r\text{S}_c\text{O}_2 > 0$ und $r\text{S}_c\text{O}_2 \leq 0$	70
Tabelle 9	Vergleich der $\Delta p_a\text{O}_2$ -Werte zwischen Gesamtkohorte und $r\text{S}_c\text{O}_2 \leq 0$ -Gruppe.....	71
Tabelle 10	Oxygenierungsparameter vor- und nach dreiminütiger Präoxygenierung	73
Tabelle 11	Kreislaufparameter vor- und nach dreiminütiger Präoxygenierung	73

1 Einleitung

In der Anästhesiologie gehört eine erschwerte Atemwegssicherung zu den risikoreichsten Situationen. Die Inzidenz für eine schwierige Maskenbeatmung wird in der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zum Atemwegsmanagement mit etwa 6 % angegeben, eine schwierige direkte Laryngoskopie mit 1,5 – 8 %. Eine „cannot ventilate, cannot intubate“-Situation ist zwar mit einer Inzidenz von etwa 0,004 – 0,008 % selten, jedoch potenziell lebensbedrohlich. (1-4) In all diesen Szenarien ist die Zeit bis zum Eintreten einer kritischen Hypoxie ein entscheidender Faktor für das klinische Outcome.

Da das Risiko eines schwierigen Atemwegs präoperativ nicht immer zuverlässig vorhergesagt werden kann, hebt die oben genannte Leitlinie hervor, dass eine suffiziente Präoxygenierung vor jeder Einleitung einer Allgemeinanästhesie durchgeführt werden soll, um die Zeit bis zur Desaturierung während der Apnoephase zu verlängern. Die Präoxygenierung kann im Falle einer unerwartet schwierigen oder misslungenen Intubation einen entscheidenden Sicherheitsgewinn bieten (5).

Das primäre Ziel der Präoxygenierung besteht darin, die funktionelle Residualkapazität der Lunge mit Sauerstoff anzureichern und dadurch die Apnoetoleranz zu verlängern. Neben diesem unbestrittenen Nutzen kann die Maßnahme jedoch auch die Zusammensetzung der Blutgase beeinflussen. Während ein erwarteter Effekt in einem deutlichen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (p_aO_2) besteht, kann es unter bestimmten Bedingungen auch zu Veränderungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (p_aCO_2) kommen. Diese ergeben sich möglicherweise aus einer stressbedingten Hyperventilation, aus der ungewohnten Atemsituation unter einer dicht sitzenden Maske oder durch Atemkommandos durch das Anästhesiepersonal. Auch der stark erhöhte p_aO_2 selbst kann durch den Haldane-Effekt über eine lokale CO_2 -Retention im Atemzentrum zu einer leichten Hyperventilation führen (6-8).

Von besonderem Interesse ist der p_aCO_2 , da er eng mit der Regulation des zerebralen Blutflusses verknüpft ist. Bereits moderate Veränderungen können eine Anpassung des Gefäßtonus zerebraler Gefäße bewirken: Ein Anstieg führt zu einer Vasodilatation und einer Steigerung des Blutflusses, während ein Abfall eine Vasokonstriktion und damit eine verminderte Perfusion verursacht. Veränderungen der Perfusion sind wiederum eng mit der zerebralen Oxygenierung verknüpft. Zur Beurteilung dieser Veränderungen steht mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ein Verfahren zur Verfügung, das die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ($rScO_2$) kontinuierlich und nichtinvasiv erfassen kann.

Inwiefern Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ im Rahmen der Präoxygenierung unter klinischen Routinebedingungen auftreten und welchen Einfluss die Veränderungen auf die $r\text{S}_c\text{O}_2$ haben, ist bisher noch unzureichend systematisch untersucht worden.

Eine kontinuierliche, bedarfsgerechte Perfusion ist aufgrund der geringen Möglichkeiten für das Gehirngewebe zur Energiespeicherung essenziell (9). Obwohl das menschliche Gehirn nur etwa 2 – 3 % des Körpergewichts ausmacht, beansprucht es ungefähr 20 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Organismus (10, 11) und benötigt rund 15 % des Herzzeitvolumens (12). Der hohe Energiebedarf stellt eine besondere Herausforderung für die Aufrechterhaltung einer suffizienten Oxygenierung dar. Bereits eine moderate Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) auf unter 20 ml/100 g/min führt zur Bewusstlosigkeit, bei einer Reduktion auf 18 ml/100 g/min beginnt anaerober Metabolismus und bei einer Reduktion auf 10 ml/100 g/min kommt es zu einer irreversiblen Schädigung der Neurone. Das Ausmaß der neuronalen Schädigung ist dabei abhängig von der Dauer und dem Ausmaß der zerebralen Minderperfusion. (13-17) Somit ist die präzise Regulation der zerebralen Durchblutung entscheidend für die funktionelle Integrität des Gehirns.

Die Regulation der zerebralen Perfusion ist komplex und beinhaltet verschiedene systemische und lokale Faktoren, die teilweise ineinandergreifen. Unter physiologischen Bedingungen wird der CBF durch Mechanismen wie die myogene Autoregulation, neurovaskuläre Kopplung und die vasomotorische Reaktivität gegenüber Veränderungen der Blutgaskonzentrationen reguliert (18). Neben der bereits erwähnten vasokonstriktiven Wirkung eines erniedrigten arteriellen CO_2 -Partialdrucks hat auch, wenn auch im geringeren Maße, eine Erhöhung des arteriellen O_2 -Partialdrucks ($p_a\text{O}_2$) eine Verringerung der zerebralen Perfusion zur Folge. Während der Präoxygenierung resultiert daraus ein komplexes Zusammenspiel aus vasokonstriktiven Effekten bei gleichzeitig gesteigertem Sauerstoffangebot, wodurch die Analyse der $r\text{S}_c\text{O}_2$ als gemeinsame Endstrecke von besonderem Interesse ist.

Anders als globale Parameter wie die arterielle Sauerstoffsättigung oder Blutgaswerte bietet $r\text{S}_c\text{O}_2$ einen unmittelbaren Einblick in das Gleichgewicht von Sauerstoffangebot und -verbrauch im Gehirn. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass ein intraoperatives Abfallen der $r\text{S}_c\text{O}_2$ mit postoperativen kognitiven Defiziten, Delir und einer erhöhten Morbidität assoziiert sind (19, 20). Damit ist $r\text{S}_c\text{O}_2$ nicht nur ein physiologischer Messwert, sondern ein klinisch relevanter Prädiktor für das perioperative Outcome.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Studie identifiziert werden, die Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ oder der $r\text{S}_c\text{O}_2$ während der Präoxygenierung unter klinischen Routinebedingungen als primären Endpunkt untersucht hat. Vorhandene Untersuchungen, die verschiedene Präoxygenierungstechniken miteinander vergleichen, berichten jedoch über $p_a\text{CO}_2$ -Verläufe im Rahmen der Präoxygenierung. Trotz teils erheblicher Unterschiede in Methodik und untersuchtem

Einleitung

Kollektiv lassen sich aus diesen Arbeiten Hinweise auf Faktoren ableiten, die den Verlauf des $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung beeinflussen könnten.

Bei adipösen Patient:innen wurde im Rahmen der Präoxygenierung teils ein Anstieg, teils ein Abfall des $p_a\text{CO}_2$ beschrieben, was vor allem auf Unterschiede in der Lagerung zurückgeführt werden kann (21, 22). Andere Untersuchungen zeigen ausgeprägte Hypokapnien im Rahmen der Präoxygenierungstechnik durch besonders tiefe Atemzüge (23, 24). Auch die Nutzung einer nichtinvasiven Beatmung zur Präoxygenierung geht im Vergleich zur Spontanatmung tendenziell mit niedrigeren $p_a\text{CO}_2$ -Werten einher, wie eine Metaanalyse zeigen konnte (25).

Ungeklärt bleibt jedoch, wie sich der $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung spontanatmender Patient:innen unter klinischen Routinebedingungen in einem heterogenen Patient:innenkollektiv verhält und ob und in welchem Ausmaß diese Veränderungen sich auf die $rS_c\text{O}_2$ auswirken.

Diese Arbeit untersucht, wie sich $p_a\text{CO}_2$ und $p_a\text{O}_2$ während der Präoxygenierung verändern und wie sich diese Parameter auf die $rS_c\text{O}_2$ auswirken.

Da der $p_a\text{CO}_2$ eine zentrale Rolle in der Regulation der zerebralen Durchblutung und damit auch der zerebralen Oxygenierung spielt, wird im folgenden Abschnitt zunächst auf seine physiologische Bedeutung, seinen Transport und seine Messung im klinischen Kontext eingegangen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die Bedeutung des CO₂-Partialdrucks

2.1.1 Herkunft und Transport des CO₂ im menschlichen Körper

Im menschlichen Körper fällt CO₂ hauptsächlich bei der Zellatmung an, dem zentralen Prozess der Energiegewinnung. Bei der Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und im anschließenden Citratzyklus werden pro Glucosemolekül insgesamt sechs Moleküle CO₂ freigesetzt. Neben der Zellatmung werden zudem beim Abbau von Aminosäuren, insbesondere bei der Desaminierung in der Leber, geringere Mengen CO₂ freigesetzt (26).

Wenn das Blut in die peripheren Gewebekapillaren strömt, hat es einen CO₂-Partialdruck (pCO₂) von 40 mmHg. In den umgebenden Zellen fällt bei Zellatmung CO₂ an, sodass dort ein höherer CO₂-Partialdruck als im Blut herrscht. Durch das entstehende chemische Druckgefälle diffundiert das physikalisch gelöste CO₂ in die Kapillaren und erhöht dort, abhängig von der jeweiligen Stoffwechselaktivität und Blutflussgeschwindigkeit, den pCO₂ auf der venösen Seite des Kapillarbetts auf 40-60 mmHg. Der pCO₂ im gemischt-venösen Blut beträgt im Mittel 46 mmHg. (27)

Der Transport von CO₂ im Blut erfolgt über verschiedene Mechanismen. Etwa 5 % des anfallenden CO₂ lagert sich in Form von Carbaminoverbindungen an das Hämoglobinmolekül (Hb) an. Ein weiterer geringer Teil wird physikalisch gelöst. Der größte Teil des CO₂ wird in den Erythrozyten zu Bicarbonat hydratisiert, katalysiert durch das dort exprimierte Enzym Carboanhydrase nach der Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Dabei fallen H⁺-Ionen an, die durch die unter normalen physiologischen Bedingungen hohe Pufferkapazität des Hämoglobins jedoch kaum eine Veränderung des pH-Wertes bewirken. Das Bicarbonat diffundiert nach der Hydratisierungsreaktion in den Erythrozyten größtenteils zurück ins Blut und wird darin gelöst transportiert. Ein Determinant der CO₂-Transportkapazität ist der Sauerstoffpartialdruck (pO₂). Über den sogenannten Haldane-Effekt wird die Affinität des Hämoglobins für CO₂ und Protonen durch seinen Oxygenierungszustand moduliert: Oxygeniertes Hämoglobin besitzt neben einer niedrigeren Protonenbindungsfähigkeit eine geringere Kapazität zur Carbamino-Bindung (Haldane-Effekt). Desoxygeniertes Hämoglobin hat dagegen eine höhere CO₂-Bindungskapazität (Bohr-Effekt).

Die Elimination von CO₂ erfolgt in der Lunge. Der dort im Alveolarraum herrschende pCO₂ beträgt 40 mmHg, im anströmenden venösen Blut 46 mmHg. Durch das nun umgekehrte Diffusionsgefälle läuft die oben beschriebene Reaktion in den Erythrozyten umgekehrt ab, es entsteht CO₂ und H₂O. Das CO₂ wird schließlich über die Atemluft ausgeschieden. (26, 27) Auch wenn die Löslichkeit von CO₂ im Blut etwa 24-mal höher ist, ist das Diffusionsverhalten

durch die Molekülgröße etwas schlechter als bei O₂. Die Effekte werden in der Diffusionskonstante zusammengefasst, die beim CO₂ ca. 20-mal so groß ist wie beim O₂. Die Diffusion von Kohlenstoffdioxid ist daher nur in besonders schweren Fällen von Lungenerkrankungen oder bei Lungenembolien gestört. (28)

2.1.2 Physiologische Bedeutung des CO₂-Partialdrucks

Als maßgeblicher Faktor des Säure-Basen-Haushalts bestimmt der CO₂-Partialdruck im Blut sowohl die respiratorische Regulation des pH-Wertes als auch die Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff. Abweichungen von Normwerten werden als Hypokapnie bzw. Hyperkapnie bezeichnet. Besonders die zerebrale Durchblutung reagiert empfindlich auf Veränderungen; die genauen Mechanismen werden in Abschnitt 2.3 beschrieben.

Grundsätzlich resultiert der CO₂-Partialdruck im Gewebe aus einem Gleichgewicht zwischen CO₂-Produktion im Stoffwechsel, Speicherung in Körpergeweben und Elimination durch Abatmung. Die Verteilung folgt einem Drei-Kompartiment-Modell. Speicher wie Blut und stark durchblutete Organe reagieren schnell, mittelgroße Speicher wie Muskulatur langsamer, und Depots wie Knochen oder Fett erst mit Verzögerung (24, 29).

Von einer Hypokapnie wird bei einem verminderten CO₂-Partialdruck unter 35 mmHg gesprochen. (27) Sie tritt bei einer reduzierten CO₂-Produktion, beispielsweise bei geringer Stoffwechselleistung unter Hypothermie, vermindertem CO₂-Transport, reduziertem Herzzeitvolumen oder bei Hyperventilation auf. Aus akuten respiratorisch verursachten Hypokapnien resultiert eine respiratorische Alkalose. Eine Alkalose hat unter anderem eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und damit eine Zunahme der Bindungsaffinität des Hämoglobins zu Sauerstoff zur Folge.

Eine Hyperkapnie bezeichnet einen erhöhten CO₂-Partialdruck im Blut, typischerweise über 45 mmHg (27). Hyperkapnien resultieren aus einer erhöhten CO₂-Produktion, aus respiratorischem Versagen oder iatrogen verursacht durch Fehler bei der Beatmung. Chronische Hyperkapnien, wie sie beispielsweise bei chronischen Lungenerkrankungen, Schlafapnoen oder Höhengenaufenthalten auftreten (30, 31), können in Bezug auf den pH-Wert renal kompensiert werden. Akute Hyperkapnien können jedoch zu einer respiratorischen Azidose führen. Eine azidotische Stoffwechsellaage kann zu Kaliumverschiebungen nach extrazellulär sowie zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, also eine Abnahme der Bindungsaffinität des Hämoglobins zum Sauerstoff führen (32).

2.1.3 Klinische Messung von Blutgasparametern

2.1.3.1 Die Messung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks

Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$) bezeichnet den partiellen Gasdruck des CO_2 im arteriellen Blut. Die Messung erfolgt im klinischen Kontext über die Blutgasanalyse (BGA) einer Blutprobe aus arteriellem Blut. Es kann auch eine Messung von venösem oder kapillärem Blut erfolgen, wobei jedoch die Ergebnisse abweichend interpretiert werden müssen. Typische Entnahmeorte für die arterielle BGA sind die A. Radialis, die A. Brachialis oder die A. Femoralis.

Die Messung des $p_a\text{CO}_2$ im Blutgasanalysegerät erfolgt mittels einer elektrochemischen Messmethode auf Basis der Severinghaus-Elektrode. Es handelt sich hierbei um eine pH-Elektrode, die mit einer standardisierten wässrigen Bicarbonatlösung gefüllt ist. Sie ist durch eine selektiv für CO_2 durchlässig Membran von der Blutprobe getrennt. Beim Einleiten der Blutprobe diffundiert das im Blut gelöste CO_2 durch die Membran in die Elektrolytlösung. Dort reagiert es mit Wasser zu Kohlensäure (H_2CO_3), die in Wasser weiter zu Bicarbonat (HCO_3^-) und Protonen (H^+) dissoziiert. Diese Reaktion führt zu einer messbaren Veränderung des pH-Werts in der Lösung. Die pH-Elektrode detektiert die aus der pH-Abweichung resultierende Spannungsänderung, woraus das Gerät den CO_2 -Partialdruck berechnen kann. (33)

2.1.3.2 Die Messung der endtidalen Kohlenstoffdioxidkonzentration

Als endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration (etCO_2) wird die CO_2 -Konzentration am Ende der Expirationsphase bezeichnet. In diese Phase erreicht das CO_2 den maximalen Partialdruck und entspricht am ehesten dem Partialdruck in den Alveolen. Vorher ist die CO_2 -Konzentration durch Vermischung mit dem im Totraum enthaltenden Atemgas geringer. (28) Nach Empfehlung der DGAI soll übereinstimmend mit der EN 60601-2-13 jeder Anästhesiearbeitsplatz mit einer Messmöglichkeit der Kohlenstoffdioxidkonzentration im Atemgas ausgestattet sein (34).

Für die Messung des etCO_2 im klinischen Bereich ist eine Messeinheit aus einer Infrarotlichtquelle und einem Detektor gebräuchlich. Da Infrarotlicht bei einer spezifischen Wellenlänge von $4,3 \mu\text{m}$ von CO_2 absorbiert wird und die Stärke der Absorption abhängig von der Konzentration ist, kann das Gerät aus der resultierenden Signalabschwächung einen CO_2 -Wert berechnen.

Für die Messung wird das Atemgas entweder kontinuierlich über einen englumigen Messschlauch in eine Messkammer geleitet (Nebenstromverfahren) oder die Messung erfolgt mittels eines Sensors direkt im Atemsystem (Hauptstromverfahren). Da Wasserdampf die Messung durch Kondensation auf dem Sensor beeinflussen kann, muss der Sensor im Hauptstromverfahren beheizt werden. Im Nebenstromverfahren wird der Wasserdampf über eine

Wasserfalle, für Wasser selektiv semipermeable Membranen oder flüssigkeitsabsorbierende Filter entfernt. (35)

2.1.3.3 Vergleich und klinischer Einsatz von endtidialer und arterieller Kohlenstoffdioxidmessung

Die Kohlenstoffdioxidkonzentration am Ende der Ausatmung entspricht nahezu der alveolären Konzentration. Die gemessenen $etCO_2$ -Werte korrelieren sowohl bei nicht-intubierten als auch bei intubierten Patient:innen signifikant mit p_aCO_2 -Werten, sind jedoch bei normalem Verhältnis von Ventilation zu Perfusion in der Lunge meist 2 - 5 mmHg niedriger als der CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut (28, 36-38). Der etwas niedrigere Wert in der Ausatemluft kommt durch einen geringen Anteil Totraumventilation und durch kleine pulmonale Shunts zustande, die unter physiologischen Bedingungen vorhandenen sind. Zu größeren Abweichungen des $etCO_2$ zum p_aCO_2 kommt es bei einer pulmonalen Durchblutungsstörung, die das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verändern. Bei einer Lungenembolie kann das CO_2 nicht mehr ausreichend abgeatmet werden, es kommt zu einem Abfall des $etCO_2$ bei gleichzeitigem Anstieg des p_aCO_2 . Auch bei einer generalisierten Kreislaufinsuffizienz wie beim Schock kann das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verändert sein und die $etCO_2$ -Messung unzuverlässig werden. (28)

Auch wenn ein Missverhältnis von $etCO_2$ und p_aCO_2 wertvolle diagnostische Hinweise liefern kann, ist der Goldstandard für die Messung der tatsächlichen Kohlenstoffdioxidkonzentration im Körper die Messung des p_aCO_2 über eine Blutgasanalyse. Moderne Blutgasanalyseysteme bieten eine schnelle Messung mit hoher Messgenauigkeit. Nachteile ergeben sich im Vergleich zur $etCO_2$ -Messung aus dem vergleichsweise erhöhten präanalytischen Aufwand (invasive Blutentnahme aus einem arteriellen Gefäß, Nutzung eines zusätzlichen Gerätes) und einer damit einhergehenden verzögerten Bereitstellung der Messergebnisse. Zudem bietet die BGA nur eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt der Entnahme. Präanalytische Fehler wie das unzureichende Entlüften des Probengefäßes oder ein zu langer Abstand zwischen Entnahme und Analyse können zudem zu Veränderungen der Blutgase in der Probe führen.

Die $etCO_2$ -Messung bietet dagegen eine direkte Bereitstellung der Messergebnisse, ist in viele Beatmungsgeräte integriert und kann im Gegensatz zur BGA nichtinvasiv und kontinuierlich erfolgen. Messfehler können neben den bereits beschriebenen pathophysiologischen Gründen leicht bei Undichtigkeiten im Atemsystem auftreten, bei denen das Atemgas entweder mit Luft aus dem Beatmungssystem oder aus der Umgebung vermischt wird und die Messung verfälscht. Dies führt insbesondere bei einer Messung über eine Atemmaske schnell zu Messungenauigkeiten.

2.1.3.4 Die Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks

Für die direkte Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks muss eine arterielle Blutentnahme abgenommen und die Probe einem Blutgasanalysegerät zugeführt werden. Es gelten die gleichen Prinzipien wie bei der Messung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, die in Abschnitt 2.1.3.1 beschrieben wurden und daher an dieser Stelle nicht wiederholt werden.

Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks in einer Probe erfolgt klassisch über eine Clark-Elektrode. Sie besteht meist aus einer Silberanode und einer Platinkathode in einer Elektrolytlösung. In einer Probe vorhandener Sauerstoff wird an der Platinkathode reduziert, die Kathode gibt Elektronen ab, wodurch Hydroxid-Ionen entstehen. Die Anode wird oxidiert, es entsteht dabei aus Silber Silberchlorid. Bei der Reaktion ergibt sich ein elektrischer Strom, der proportional zum pO_2 der Probe ist und vom Messgerät interpretiert werden kann. (39, 40)

Eine weitere Möglichkeit zur Messung des pO_2 , die oft in modernen BGA-Geräten verwendet wird, stellt die Messung mit einer optischen Fluoreszenz-Quenching-Technologie dar. Sie basiert auf der Abschwächung der Fluoreszenz einer Sensormembran durch gelösten Sauerstoff. Dieses Verfahren folgt der Stern-Volmer-Gleichung, die eine mathematische Beziehung zwischen Fluoreszenzlösung und Sauerstoffkonzentration beschreibt (41). Der Sensor wird durch eine Lichtquelle angeregt und die resultierende Lichtemission durch einen Photodetektor analysiert. Im Gegensatz zu herkömmlichen Clark-Elektroden erfolgt die Messung hier kontaktfrei, wodurch elektrochemischer Drift als Fehlerquelle minimiert wird (42).

2.1.3.5 Die Messung der endtidalen Sauerstoffkonzentration

Die endtidale Sauerstoffkonzentration (etO_2) bezeichnet die Sauerstoffkonzentration, die in der Ausatemluft am Ende der Expiration vorherrscht. Sie spiegelt die Sauerstoffkonzentration im Alveolarraum wider. Nach Empfehlung der DGAI soll übereinstimmend mit der EN 60601-2-13 jeder Anästhesiearbeitsplatz mit einer Messmöglichkeit der Sauerstoffkonzentration im Atemgas ausgestattet sein (34).

Bei der Präoxygenierung kann die etO_2 bei einem Umgebungsluftdruck von 760 mmHg nach optimaler Präoxygenierung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_iO_2) von 1,0 maximal 88,2 % O_2 erreichen, da obligatorisch ein Anteil von CO_2 (p_aCO_2 40 mmHg) und Wasserdampf (p_aH_2O 47 mmHg) enthalten ist. (43, 44) Für die Erfolgskontrolle der Präoxygenierung empfiehlt die American Society of Anesthesiologists (ASA) einen etO_2 - Zielwert von 87-90 % anzustreben (45).

Für die Messung wird im klinischen Kontext kontinuierlich durch einen separaten englumigen Schlauch eine Probe des Atemgases aus dem Expirationsschenkel des Atemsystems

abgesaugt und vor der Messung getrocknet. Daher ergibt sich durch Wegfall des Wasserdampfdrucks ein maximaler etO_2 von 94-96 % (43).

Die Messung erfolgt in modernen Beatmungssystemen typischerweise mittels paramagnetischer O_2 -Sensoren in einer separaten Messkammer. Sauerstoff weist als einziges Atemgas paramagnetische Eigenschaften auf. Durch diese Eigenschaft werden Sauerstoffmoleküle im Magnetfeld parallel ausgerichtet. Zwei mit Stickstoff gefüllte und hantelförmig in der Messkammer angebrachte Glaskugeln werden durch die Ausrichtung der Moleküle gedreht. Die Stromstärke, die benötigt wird, um die Kugeln in die Ausgangssituation zurückzudrehen ist proportional zur Sauerstoffkonzentration und kann in einem Messwert umgewandelt werden. (40, 46)

2.2 Die Präoxygenierung

2.2.1 Klinische Bedeutung und Ziel der Präoxygenierung vor Narkoseeinleitungen

Bereits Ende der 1940er Jahren wurde der Stellenwert der Präoxygenierung für die Sicherheit der Durchführung von Narkoseeinleitungen erkannt (47). In den 1970er Jahren wurde die Präoxygenierung als Standard für die Rapid Sequence Induction (RSI) etabliert (48) und wird mittlerweile für alle spontanatmenden Patient:innen vor der Narkoseeinleitung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) empfohlen (1). Die Präoxygenierung soll dabei entweder über eine dichtsitzende Gesichtsmaske mit 100 % Sauerstoff und 10 l/min Frischgasfluss über mindestens 3-4 Minuten erfolgen oder bei identischem Sauerstofffluss 8 tiefe Atemzüge in einem Zeitraum von höchstens 60 Sekunden erfolgen. Die Präoxygenierung einer in Atemruhelage spontanatmenden Patient:in mit in der Regel normwertigem Atemzeitvolumen wird in dieser Arbeit als „Präoxygenierung mittels Spontanatmung“ bezeichnet.

Die Präoxygenierung vor der Narkoseeinleitung hat das primäre Ziel, die Sauerstoffreserven im Körper zu maximieren, um die Zeitspanne zu verlängern, in der ein Patient und einer Patientin während der Narkotikainduzierten Apnoe ohne kritischen Abfall der Sauerstoffsättigung auskommen kann. Die Zeit bis zum Erreichen einer Sauerstoffsättigung von 60% kann durch eine suffiziente Präoxygenierung bei einem gesunden 70-kg schweren Patienten von 2,8 auf 9,9 Minuten verlängert werden (5). Insbesondere in Situationen, in denen es zu Komplikationen bei Intubation und Beatmung kommt, bietet dies einen entscheidenden Sicherheitsvorteil.

Der angenommene globale Sauerstoffverbrauch (VO_2) beträgt bei einer 70 kg schweren Person etwa 250 ml/min, wobei interindividuelle Unterschiede je nach Stoffwechselaktivität bestehen (43, 49). Die genaue Menge an Sauerstoff, die sich durch Erhöhung der inspiratorischen

Sauerstoffkonzentration in Blut, Gewebsflüssigkeit und Myoglobin speichern lässt, ist schwierig zu bestimmen und wird von verschiedenen Autorinnen und Autoren unterschiedlich angegeben. Sie bewegt sich im Bereich von 150 – 380 ml (44, 50) und stellt damit kaum einen relevanten Sauerstoffspeicher dar. Eine bedeutende Kapazität zur Speicherung von Sauerstoff stellt jedoch die funktionelle Residualkapazität der Lungen bereit. Die funktionelle Residualkapazität setzt sich aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen zusammen und bezeichnet das Volumen, welches in Atemruhelage in der Lunge verbleibt. Es beträgt bei lungengesunden jüngeren männlichen Menschen etwa 3 Liter, bei weiblichen 10-20 % weniger (27). Wird der in der Raumluft zu etwa 78% vorhandene Stickstoff mit Sauerstoff ersetzt, kann so ein beträchtlicher Sauerstoffspeicher aufgebaut werden. Es wird in dem Zusammenhang auch von Denitrogenisierung gesprochen, da der Sauerstoffspeicher hauptsächlich aus dem Ersetzen des Stickstoffanteils resultiert. Durch immer vorhandene Anteile von Kohlenstoffdioxid und Wasserdampf im alveolären Gasgemisch lässt sich eine endexpiratorische Sauerstoffkonzentration (etO_2) von 100% nie ganz erreichen. Bei einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von 40mmHg und einem alveolären Wasserdampfdruck (p_{AH_2O}) von 47 mmHg ergibt sich beim Standardatmosphärendruck von 760mmHg ein maximaler alveolärer Sauerstoffgehalt (p_{AO_2}) von 673mmHg (43). Vereinfacht kann bei einer endexpiratorischen Sauerstoffkonzentration von mehr als 85% bei lungengesunden Erwachsenen von einer Sauerstoffreserve über 2000 ml ausgegangen werden (5).

Die Effizienz der Präoxygenierung bzw. Denitrogenisierung ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Zu Einflussgrößen zählt die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, die Dauer der Präoxygenierung, das Verhältnis zwischen alveolärer Ventilation und der funktionellen Residualkapazität. Die tatsächliche inspiratorische Sauerstoffkonzentration kann durch Undichtigkeiten der Beatmungsmaske, durch liegende Magensonden oder Rückatmung von Ausatemluft von der angebotenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration abweichen. Um tatsächlich eine F_{iO_2} von 1,0 zu erreichen, darf bei der Einatmung keine Raumluft in das System gelangen, was nur durch einen dichten Sitz der Maske gewährleistet ist. Besonders bei bärtigen Personen, anatomischen Besonderheiten oder Zahnlosigkeit kann dies eine Herausforderung darstellen. (5)

Die maximale Präoxygenierung ist erreicht, wenn alle zuvor beschriebenen Kompartimente mit Sauerstoff gesättigt sind. Bei gesunden Erwachsenen dauert das Erreichen der maximalen etO_2 von bei F_{iO_2} 1,0 3 – 5 Minuten (51-54). Als klinischer Erfolgsparameter für eine vollständige Präoxygenierung kann dabei nicht die Sauerstoffsättigung herangezogen werden, da auch ein Wert von 100 % lediglich eine Sättigung des vergleichsweise kleinen Speicherkompartiments des im Blut transportierten Sauerstoffs widerspiegelt. Als Erfolgsparameter für die ausreichende Sättigung der wesentlich größeren pulmonalen Reserve ist Messung der endexpiratorischen Sauerstoffkonzentration (etO_2) geeignet. Der

Endpunkt für eine vollständige Präoxygenierung wurde für eine etO_2 von etwa 90 % und einer N_2 -Konzentration von etwa 5 % festgelegt (44, 55, 56).

Bei einer nun folgenden Apnoe wird zunächst der alveoläre O_2 Speicher bis zu einem p_aO_2 von 40mmHg verbraucht, was einer S_pO_2 von 75 % entspricht. Damit erreicht der arterielle Sauerstoffgehalt die gleiche Menge wie im gemischtvenösen Blut. Ab diesem Zeitpunkt fließt das Blut an der Lunge vorbei, ohne weiter oxygeniert werden zu können. Nun kann nur noch die relativ geringe Menge des verbleibenden an Hämoglobin und Myoglobin gebundenen sowie physikalisch gelösten Sauerstoff verbraucht werden. Die Zeit bis zum Erreichen dieses Zeitpunkts ist von der individuellen Größe der funktionellen Residualkapazität (FRC) und dem individuellen Sauerstoffverbrauch abhängig und kann sich in verschiedenen Patient:innenkollektiven erheblich unterscheiden. Bei gesunden, jungen Männern kann nach effektiver Präoxygenierung die Zeit bis zum Erreichen einer Hypoxie hauptsächlich durch den alveolären Sauerstoffspeicher auf ca. 10 Minuten gesteigert werden (43). In anderen Patient:innenkollektiven wird jedoch eine geringere sichere Apnoezeit beschrieben, was im folgenden Abschnitt näher beleuchtet wird.

2.2.2 Präoxygenierung bei verschiedenen Patient:innenkollektiven

Geriatrische Patient:innen weisen mehrere altersbedingte Änderungen des respiratorischen Systems auf. Das Residualvolumen (RV) nimmt im Verhältnis zum gesamten Lungenvolumen (TLC) zwar zu, die absolute FRC jedoch durch Abnahme der Vitalkapazität (VC) ab. Diese Veränderungen kommen durch Abnahme der Elastizität von Lunge und Brustwand und Verkleinerung der intervertebralen Abstände zustande, gleichzeitig nimmt die Kraft der Atemmuskulatur ab. Zudem kommt es durch Verkleinerung der Atemwege zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes und einer erhöhten Neigung zur Atelektasenbildung. Insgesamt verschlechtert sich im Alter das Ventilations-Perfusionsverhältnis und die pulmonalen Reserven nehmen ab. Dies führt zu einer beschleunigten Abnahme der Sauerstoffsättigung bei Apnoe nach Präoxygenierung (57). Verglichen mit der Präoxygenierung durch vier tiefe Atemzüge ist die Präoxygenierung durch 3 Minuten Spontanatmung bei geriatrischen Patient:innen überlegen (58, 59).

Auch bei adipösen Patient:innen lässt sich eine reduzierter Apnoetoleranz beobachten (60). So dauerte in einer Untersuchung von Jense et al. (61) bei einem Patient:innenkollektiv mit einem Body Mass Index (BMI) $> 40 \text{ kg/m}^2$ ein Abfall der Sauerstoffsättigung nach Präoxygenierung auf 90 % nach 2,7 Minuten gegenüber 6 Minuten bei der normgewichtigen Vergleichsgruppe. Bei adipösen Patientinnen und Patienten kann die Zeit bis zum Erreichen einer S_pO_2

von 92 % nach Präoxygenierung durch 25° Hochlagerung des Oberkörpers um 46 Sekunden signifikant verlängert werden (62).

Bei Patient:innen mit Lungenvorerkrankungen wie COPD oder chronischer Bronchitis führt eine Veränderungen des Ventilations-Perfusionsverhältnis, eine Verringerung der FRC und eine Beeinträchtigung der Gasdiffusion zu einer verkürzten sicheren Apnoezeit nach Präoxygenierung (63). Für eine maximale Präoxygenierung benötigt diese Patientengruppe mindestens 5 Minuten und damit deutlich länger als eine lungengesunde Vergleichsgruppe (64).

Schwangere weisen einen um 20 % verkleinerte FRC bei einem um 20 % erhöhten Sauerstoffverbrauch (VO_2) auf (43). Durch höhere Atemfrequenz und kleinere FRC wird eine vollständige Präoxygenierung in dieser Gruppe schneller erreicht als bei nicht schwangeren Patientinnen und Patienten (65). Durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch und die niedrigeren Sauerstoffreserven kommt es jedoch auch schneller zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Eine Oberkörperhochlagerung hat bei Schwangeren keinen positiven Effekt (66). Beim Vergleich zwischen einer Präoxygenierung durch 3 Minuten Spontanatmung und 4 maximal tiefen Atemzügen zeigte sich die 3-minütige Präoxygenierung in einer Untersuchung von Norris et al. als überlegen (67).

Pädiatrische Patientinnen und Patienten haben im Vergleich zu Erwachsenen eine geringere FRC bei gleichzeitig höherem VO_2 und weisen damit ein erhöhtes Risiko für eine Hypoxämie auf (68-71). Je jünger die Kinder, desto schneller tritt eine Hypoxämie bei Apnoe nach Präoxygenierung auf. So dauerte ein Abfall der S_pO_2 unter 90 % bei Kindern im Alter von 6-10 Jahren $214,9 \pm 34,9$ s, während es in der Altersgruppe < 6 Monate nur $96,5 \pm 12,7$ s dauerte. (71). Die maximale Präoxygenierung wird dagegen schneller erreicht. In einer Untersuchung von Morrison JR. et al. (72) wurden altersabhängige Zeiten bis zum Erreichen einer etO_2 von 90 % unter Spontanatmung mit einer F_iO_2 von 1,0 ermittelt. Die Zeit für die Altersgruppe < 6 Monate betrug $36 \pm 11,4$ s und stieg mit wachsendem Alter bis zur ältesten untersuchten Gruppe > 60 Monate auf $68,4 \pm 24,1$ s. Nach 100 Sekunden zeigten alle untersuchten Kinder eine etO_2 von > 90 %.

2.2.3 Unterschiedliche Methoden der Präoxygenierung und ihre Effizienz

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) empfiehlt in ihren Leitlinien für spontanatmende Patient:innen die Präoxygenierung unter Spontanatmung über eine dichtsitzende Maske mit einem Sauerstofffluss von 10 l/min für 3 – 4 Minuten. Alternativ

können bei gleichem Sauerstofffluss acht tiefe Atemzüge innerhalb von 60 Sekunden genommen werden (1).

Daneben können verschiedene Patient:innengruppen von weiteren Techniken wie die nichtinvasive Ventilation (NIV), THRIVE (transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange) und die apnoische Oxygenierung profitieren.

Bei der Präoxygenierung durch NIV atmen die Patient:innen spontan über eine dichtsitzende Maske, wodurch ermöglicht wird, dass am Ende der Atmung ein positiver Atemwegsdruck (PEEP – positive endexpiratory pressure) durch das Beatmungsgerät aufrechterhalten wird. Zusätzlich kann eine Druckunterstützung durch die Patient:innen getriggert werden. In einer Metanalyse von Chiang et al. wurde untersucht, ob sich durch diese Methode die Zeit bis zum Erreichen einer vollständigen Präoxygenierung verkürzen lässt und ob die sichere Apnoezeit verlängert werden kann. Eine vollständige Präoxygenierung wurde in dieser Studie als $etO_2 = 90\%$ definiert. Die sichere Apnoezeit wurde als Zeit zwischen Beginn der Apnoe und Abfallen der peripheren Sauerstoffsättigung auf einen kritischen Wert definiert, wobei der kritische Wert von verschiedenen Autor:innen unterschiedlich festgelegt wurde und zwischen 90 % und 95 % lag.

Es zeigte sich durch die NIV eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur vollständigen Präoxygenierung (odds ratio 3,01, 95 % KI: 1,52 – 5,96). Die sichere Apnoezeit verlängert sich bei normgewichtigen Patientinnen und Patienten nicht signifikant gegenüber der herkömmlichen Präoxygenierung, bei Patientinnen und Patienten mit Adipositas jedoch signifikant um 66,62 s, 95 % K

I 2,73 - 130,51 (25). Diese Patient:innengruppe profitierte zudem von einer 25-30° Oberkörperhochlagerung (73). Von einer verlängerten Präoxygenierungszeit profitieren besonders geriatrische Patientinnen und Patienten (58, 59).

Eine weitere Technik stellt die apnoische Oxygenierung dar. Hierbei wird durch eine Nasenbrille ein hoher Sauerstofffluss von 15 l/min verabreicht. Mit dieser Technik soll eine Verlängerung der sicheren Apnoezeit bis zum Abfall der Sauerstoffsättigung erreicht werden. Die theoretische Überlegung ist dabei, dass während der Apnoe Sauerstoff kontinuierlich in den Alveolen resorbiert wird und dies mit einer höheren Rate als die Abgabe von Kohlenstoffdioxid geschieht, da CO_2 eine deutlich höhere Löslichkeit im Blut aufweist. Dadurch resultiert ein Druckgradient, der Sauerstoff in die Alveolen saugt. Eine optimale apnoische Oxygenierung erfordert eine vorherige effektive Denitrogenisierung, weil der große Stickstoffanteil in den Alveolen (p_{AN_2}) den Druckgradient sonst vermindert. Der wachsende p_aCO_2 verringert ebenfalls zunehmend den Effekt (74). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass während der

Oxygenierung der Zugang zu den Atemwegen für die Intubation erhalten bleibt. Die Technik wird von der Difficult Airway Society für die Wachintubation empfohlen (75).

Mit spezialisierten Geräten, bei denen der Sauerstoff angewärmt und angefeuchtet wird, kann sogar ein Flow von über 60 l/min appliziert werden. Diese Technik wird unter dem Akronym THRIVE (transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange) beschrieben. Durch den hohen Sauerstofffluss kommt es zusätzlich durch Spülen des Totraumes und Vermischung der Gase zu einer Reduktion der CO₂-Werte. (76, 77)

Tatsächlich hat sich in klinischen Untersuchungen bestätigt, dass diese Technik die Apnoezeit signifikant verlängern kann. So dauerte der Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90% in einer Studie von Rajan et al. bei Apnoe in einer Gruppe mit herkömmlicher Präoxygenierung durch Tidalatmung $444,0 \pm 52,56$ s gegenüber $796,00 \pm 43,36$ s mit apnoischer Oxygenierung (78).

2.2.4 Auswirkungen der Präoxygenierung auf den arteriellen CO₂-Partialdruck

Die Präoxygenierung zielt in erster Linie darauf ab, die Lunge zu denitrogenisieren und den Sauerstoffgehalt in den Alveolen, im arteriellen Blut und im Gewebe zu erhöhen. Diese Maßnahme zielt nicht direkt auf die Beeinflussung des CO₂-Partialdrucks ab. Jedoch ist bekannt, dass eine Hyperoxie zu einer leichten, aber signifikanten Hyperventilation führt, die in einer Abnahme des p_aCO₂ resultiert. Die Hyperventilation erklärt sich zumindest teilweise aus dem Haldane-Effekt: Sauerstoffreiches Blut hat eine geringe Affinität zu CO₂, wodurch bei Hyperoxie eine CO₂-Retention die Stimulation des Atemzentrums bewirkt. (6-8)

Bestimmte Techniken, die während der Präoxygenierung eingesetzt werden, könnten zusätzlich Auswirkungen auf die CO₂-Konzentration im Gewebe haben. So werden Patientinnen und Patienten während der Präoxygenierung gelegentlich aufgefordert, besonders tiefe Atemzüge zu nehmen, um die Effizienz der Präoxygenierung zu verbessern. Dies könnte einem temporären Abfall des p_aCO₂ führen. Weiter kann beispielsweise die Anwendung von kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP – continuous positive airway pressure) während der Präoxygenierung die alveoläre Ventilation verbessern, was indirekt die CO₂-Clearance durch Verbesserung der allgemeinen Beatmungseffizienz erhöhen könnte (21, 79). Durch Anwendung einer druckunterstützten Beatmung können zudem schnell übermäßige Atemvolumina appliziert werden, was ebenfalls zu einem Sinken des p_aCO₂ führen könnte.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Studie identifiziert werden, die Veränderungen des p_aCO₂ oder des etCO₂-Werts während der Präoxygenierung durch Spontanatmung über eine dichtsitzende Maske über einen definierten Zeitraum als primären Endpunkt untersucht hat.

Jedoch konnten aus mehreren Veröffentlichungen, die verschiedene Präoxygenierungstechniken mit der Standardtechnik verglichen, CO₂-Werte vor und nach Präoxygenierung durch Spontanatmung entnommen werden. Patient:innenkollektiv und Methodik waren jedoch uneinheitlich. In nur zwei von sieben Studien fand sich während der Präoxygenierung über eine dichtsitzende Maske ohne Atemunterstützung durch das Beatmungsgerät eine statistisch signifikante Veränderung der CO₂-Werte.

Eine herkömmliche Präoxygenierung mittels Spontanatmung (SV – spontaneous ventilation) mit einer nichtinvasiven Überdruckbeatmung (NIV – noninvasive ventilation) wurde bei insgesamt 28 adipösen Patientinnen und Patienten (BMI M = 52,3 kg/m²) von Delay et al. (21) hinsichtlich der Effektivität der Präoxygenierung untersucht, wobei auch p_aCO₂-Werte erhoben wurden. Die herkömmliche Präoxygenierung wurde mit einer dichtsitzenden Maske mit permanentem Sauerstofffluss durchgeführt, die NIV mit einem PEEP von 6 cmH₂O und einer Druckunterstützung zwischen 8 – 10 cmH₂O für ein Ziel-Atemzugvolumen von 8 ml/kg/KG (Idealgewicht). Die Präoxygenierung wurde in beiden Gruppen für 5 Minuten mit einer F_iO₂ von 1,0 durchgeführt. Die Patient:innen lagen dabei flach auf dem Rücken und wurden dazu angehalten, normal tiefe Atemzüge zu nehmen. Bei 9 Patient:innen pro Gruppe konnte eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. Hier zeigte sich in der Gruppe mit Präoxygenierung durch Spontanatmung eine signifikante Zunahme des p_aCO₂-Wertes (37.9 ± 4.8 vs. 41.7 ± 5.2 mmHg, p = 0.007), während in der Gruppe mit NIV keine signifikanten Veränderungen der p_aCO₂-Werte beobachtet wurden. Gleichzeitig nahm die Atemfrequenz in der SV-Gruppe signifikant stärker zu als in der NIV-Gruppe, dagegen waren Tidalvolumen und Minutenvolumen in der NIV-Gruppe am Ende der Präoxygenierung höher. Die Autoren erklären dies mit einer Herabsetzung der Atemarbeit durch die maschinelle Atemunterstützung in der NIV-Gruppe. In der SV-Gruppe ohne Atemunterstützung waren vermutlich die niedrigeren Tidalvolumina für die steigenden CO₂-Werte ursächlich. In beiden Gruppen zeigte die Messung des p_aCO₂ in der Apnoephase nach Narkoseinduktion bei Abfall der Sauerstoffsättigung auf 95 % sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt vor als auch zum Zeitpunkt nach Präoxygenierung signifikant höhere Werte, diese glichen sich zwischen den Gruppen jedoch an (SV: M = 55,3 mmHg ± 7,6; NIV: M = 55,3 mmHg ± 7,4).

In einer vergleichbaren Untersuchung von Futier et al. (79) wurde ebenfalls die herkömmliche Präoxygenierung mittels Spontanatmung mit einer Präoxygenierung mittels NIV mit ähnlichen Parametereinstellungen wie bei Delay et al. verglichen. Jedoch wurde die Präoxygenierung anders als in der Studie von Delay et al. in halbsitzender anstatt in liegender Position durchgeführt. Das Studienkollektiv war in der Zusammensetzung vergleichbar und bestand ebenfalls aus adipösen Patientinnen und Patienten (BMI M = 48 kg/m²), die Präoxygenierung fand ebenfalls für 5 Minuten bei einer F_iO₂ von 1,0 und dichtsitzender Maske statt. Auch hier wurden die Studienteilnehmenden aufgefordert, auf normale Atemzüge zu achten. In dieser

Untersuchung kam es gegensätzlich zur Untersuchung von Delay et al. zu einer Abnahme der $p_a\text{CO}_2$ -Werte, sowohl in der Gruppe mit herkömmlicher Präoxygenierung als auch in der Gruppe, bei der die NIV durchgeführt wurde (SV: 37 ± 4 mmHg vs. 32 ± 2 mmHg; NIV: 37 ± 3 mmHg vs. 29 ± 4 mmHg). Es kann vermutet werden, dass es durch die in sitzender Position verbesserte Atemmechanik in dieser Untersuchung im Gegensatz zur liegenden Position bei Delay et al. zu keiner Reduktion des Atemminutenvolumen kam, was erklären würden, dass hier keine CO_2 -Retention beobachtet wurde. Die Autoren selbst gehen auf das Absinken der $p_a\text{CO}_2$ -Werte über die Präoxygenierungszeit nicht weiter ein. Ob die Aufforderung an die Teilnehmenden auf normale Atemzüge zu achten umgesetzt wurde, kann nicht überprüft werden, da Beatmungsparameter während der Präoxygenierung nicht erhoben wurden. Zwischen Abschluss der Präoxygenierung und Intubation mit vorhergehender Narkoseinduktion und Apnoephase zeigte sich auch in dieser Untersuchung in beiden Gruppen ein rascher Anstieg der $p_a\text{CO}_2$ -Werte (SV-Gruppe: 32 ± 2 mmHg vs. 45 ± 4 mmHg, NPPV-Gruppe: 29 ± 4 mmHg vs. 43 ± 6 mmHg).

Eine weitere Untersuchung an einem Kollektiv von 48 Patientinnen und Patienten mit erhöhtem BMI ($M = 44 \text{ kg/m}^2$) wurde von Harbut et al. (22) mit etwas abweichender Methodik durchgeführt. Auch hier sollte eine Präoxygenierung mittels Spontanatmung mit der Präoxygenierung mittels NIV verglichen werden. Die Präoxygenierung wurde in 25-30° Oberkörperhochlagerung bei dichtsitzender Maske durchgeführt. Anders als in den oben besprochenen Studien wurden keine Atemanweisungen gegeben und nur für 2 Minuten mit $F_i\text{O}_2$ 0,8 präoxygeniert. Hinsichtlich der $p_a\text{CO}_2$ -Werte fanden Harbut et al. ebenfalls einen signifikanten Abfall in der NIV-Gruppe ($40,5 \pm 4,5$ mmHg vs. $36,8 \pm 3,8$ mmHg, $p = 0,049$), und einen sinkenden Trend in der SV-Gruppe ($39,8 \pm 4,5$ mmHg vs. $39,0 \pm 5,3$ mmHg), der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Da hier im Gegensatz zu den obengenannten Untersuchungen die Präoxygenierung nur für 2 anstatt für 5 Minuten durchgeführt wurde, sind die Veränderungen nicht direkt mit den obengenannten Untersuchungen vergleichbar. Zwischen Ende der Präoxygenierung und erfolgter Intubation vor Beginn der Beatmung zeigten beide Gruppen einen Anstieg des $p_a\text{CO}_2$ (NIV: $36,75 \pm 3,75$ mmHg vs. $45,00 \pm 4,5$ mmHg; SV: $39 \pm 5,25$ mmHg vs. $48 \pm 7,5$ mmHg). Die $p_a\text{CO}_2$ -Veränderungen wurden von den Autoren der Untersuchung nicht diskutiert, da der Fokus der Untersuchung auf die $p_a\text{O}_2$ -Werte als Erfolgskontrolle der Präoxygenierung gelegt wurde. Auch hier kann der Abfall der $p_a\text{CO}_2$ -Werte in der NIV-Gruppe aufgrund der durch das Beatmungsgerät unterstützten Atemmechanik vermutet werden, jedoch lässt sich dazu keine genaue Aussage treffen, da Beatmungsparameter wie Atemminutenvolumen oder Atemfrequenz nicht erhoben wurden.

Alle drei bisher diskutierten Studien weisen aufgrund der BMI-Werte ein hinsichtlich einer CO_2 -Retention anfälliges Patient:innenkollektiv auf. Eine CO_2 -Retention tritt in dieser Gruppe vermutlich insbesondere aufgrund einer Einschränkung der Atemmechanik in liegender Position

auf. Im Gegensatz dazu lässt sich bei Unterstützung der Atmung durch eine nichtinvasive Beatmung mit Druckunterstützung und erhöhtem PEEP in allen drei Untersuchungen eine Abnahme der $p_a\text{CO}_2$ -Werte beobachten. In sitzender Position haben sich die $p_a\text{CO}_2$ -Werte während der Präoxygenierung nicht signifikant verändert.

An 24 normalgewichtigen und gesunden (ASA I) Probandinnen und Probanden wurde von Nimmagadda (23) eine hinsichtlich der Präoxygenierungstechnik mit der Untersuchung von Delay et al. methodisch vergleichbare Untersuchung durchgeführt. Die Präoxygenierung erfolgte in flacher Rückenlage. Eine Gruppe wurde mittels Spontanatmung (SV) mit dichtsitzender Maske für 5 Minuten und einer $F_i\text{O}_2$ von 1,0 präoxygeniert und dabei regelmäßig an eine normale Atemfrequenz und normale Tidalvolumina erinnert, die andere mit 16 tiefen Atemzügen innerhalb von 2 Minuten. Es wurden jeweils steigende Flussraten des Atemgases miteinander verglichen (5, 7 und 10 l/min). Ziel der Untersuchung war eine Evaluation der Techniken hinsichtlich der Effektivität der Präoxygenierung, es wurden jedoch auch etCO_2 -Werte erfasst. Bei der Präoxygenierung durch tiefe Atemzüge nahmen die etCO_2 -Werte von $40,4 \pm 3,9\text{mmHg}$ über die 2 Minuten auf $32,4 \pm 5,0\text{mmHg}$ ab, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Flussraten gab. Dagegen wurde während der Spontanatmung bei keiner der Flussraten eine signifikante Veränderung der etCO_2 -Werte festgestellt. Die Autoren schlussfolgern, dass es während der Präoxygenierung durch tiefe Atemzüge zu einer Hypokapnie kommt, die negative Effekte wie eine zerebrale Vasokonstriktion zur Folge haben könnte. Anders als bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem BMI, scheint es bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten bei der Präoxygenierung mittels Spontanatmung in Rückenlage zu keiner CO_2 -Retention zu kommen. Allerdings wurden die Teilnehmenden regelmäßig an eine normale Atmung erinnert, was eine Übertragung der Ergebnisse auf den anästhesiologischen Alltag einschränkt.

Eine Studie von Choinière et al. (24) untersuchte, ob eine freiwillige Hyperventilation (HV) vor der Rapid-Sequence-Induction (RSI) im Vergleich zur klassischen Präoxygenierung unter Spontanatmung für 3 Minuten zu einem niedrigeren $p_a\text{CO}_2$ nach Intubation führt. Die Patientinnen und Patienten wurden dafür randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt und mit einer $F_i\text{O}_2$ von 1,0 mit einem Fluss von 10 l/min durch eine dichtsitzende Maske präoxygeniert. Die Körperposition während der Präoxygenierung wurde nicht spezifiziert. Eine Gruppe wurde zu einer normalen Atmung angehalten, die andere Gruppe wurde zur Hyperventilation durch maximal tiefe Atemzüge mit 15 Atemzügen/min angeleitet. Danach wurde die Narkose eingeleitet und die Teilnehmenden für 90 Sekunden apnoisch gelassen. Es folgte die Intubation. Die $p_a\text{CO}_2$ -Werte wurden bei allen Teilnehmenden bei Atmung unter Raumluft, nach der Präoxygenierung, jeweils nach 60 und 90 Sekunden Apnoephase und nach der Intubation erfasst. Das Studienkollektiv umfasste überwiegend Patient:innen der ASA-Kategorie II mit einem mittleren Alter von 53,1 Jahren und einem BMI von $25,3\text{kg/m}^2$. Unter Raumluftatmung gab es keine

signifikanten Unterschiede in den $p_a\text{CO}_2$ -Werten beider Gruppen. Während der Präoxygenierung wurde in der SV-Gruppe ein negativer Trend des $p_a\text{CO}_2$ gemessen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($38,06 \pm 3,83$ mmHg vs. $37,91 \pm 5,20$ mmHg). In der HV-Gruppe kam es zu einem signifikanten Abfall des $p_a\text{CO}_2$ ($40,16 \pm 3,47$ mmHg vs. $30,01 \pm 3,52$ mmHg, $p < 0,0001$). In beiden Gruppen stieg der Wert in der folgenden Apnoephase an, wobei der Anstieg in der HV-Gruppe deutlich schneller erfolgte, sodass nach der Intubation im Vergleich keine signifikanten Unterschiede des $p_a\text{CO}_2$ zwischen beiden Gruppen gemessen werden konnte (SV: $41,39 \pm 2,70$ vs. HV: $40,46 \pm 3,92$ mmHg). Die Autoren erklären das Angleichen der $p_a\text{CO}_2$ Werte mit mehreren physiologischen Mechanismen. Eine kurze Hyperventilation senkt die CO_2 -Werte primär in schnellen Kompartimenten wie im Blut und gut perfundierten Organen, sodass in der Apnoephase CO_2 aus langsameren Kompartimenten nachströmt, was den schnelleren Anstieg teilweise erklärt. Zudem könnte die körperliche Anstrengung bei der Hyperventilation zu einem höheren Energieumsatz und somit zu einer erhöhten CO_2 -Produktion in der HV-Gruppe geführt haben.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Chiang et al. (25) wurde die Wirksamkeit der NIV im Vergleich zur konventionellen Präoxygenierung mittels Spontanatmung über Gesichtsmaske untersucht. Es wurden 13 Studien eingeschlossen, wobei nur bei 5 der Studien die $p_a\text{CO}_2$ oder etCO_2 -Werte während der Präoxygenierung erfassten. Die Metaanalyse zeigte, dass die NIV im Vergleich zu konventionellen Methoden zu signifikant niedrigeren $p_a\text{CO}_2$ -Werten am Ende der Präoxygenierung führte (mittlere Differenz: $-0,41$ mmHg; 95% KI: $-0,58$ bis $-0,23$). Zwei eingeschlossene Studien verglichen die $p_a\text{CO}_2$ -Werte nach endotrachealer Intubation und fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Die Ergebnisse deuten auf eine leicht erhöhte CO_2 -Elimination unter Präoxygenierung mittels NIV im Vergleich zur Spontanatmung hin. Es wurden jedoch nur Vergleichswerte nach Abschluss der Präoxygenierung zwischen den beiden Gruppen angegeben. Ob und wie sich die $p_a\text{CO}_2$ -Werte innerhalb einer Gruppe veränderten wurde nicht analysiert. Zudem wurden vier von den fünf eingeschlossenen Studien an adipösen Patient:innen durchgeführt, was die Aussagekraft für ein abweichendes Kollektiv einschränkt. Es wurden keine Angaben über die Lagerung während der Präoxygenierung ausgewertet, was gerade bei Adipositas einen relevanten Faktor darstellen dürfte. Die Autor:innen sehen außerdem die kleinen Gruppengrößen der Studie, unvollständige Datenverfügbarkeit, unterschiedliche Beatmungseinstellungen und eine eingeschränkte Generalisierbarkeit als Limitierungen.

Der Einfluss einer nasalen Oxygenierung mit hohem Fluss (HFNO – high flow nasal oxygenation) auf die $p_a\text{CO}_2$ -Werte wurde von Booth et al. (80) während 30 Minuten tubusloser Anästhesie bei elektiver Mikrolaryngoskopie oder Panendoskopie bei 20 erwachsenen Patientinnen und Patienten untersucht. Eine Gruppe hat dabei nach Narkoseeinleitung spontan geatmet während bei der anderen Gruppe eine apnoische Oxygenierung durchgeführt wurde. Die

Patientinnen und Patienten wurden während der Präoxygenierung mit 10 – 20° erhöhtem Oberkörper gelagert und die Präoxygenierung mit einer F_iO_2 von 1,0 durchgeführt. Der Sauerstofffluss betrug zu Beginn 30 l/min und wurde nach 3 Minuten auf 50 l/min und nach weiteren drei Minuten auf 70 l/min erhöht. Nach weiteren 3 Minuten wurde die Narkose eingeleitet. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Veränderungen der p_aCO_2 -Werte, unabhängig von der späteren Beatmungsstrategie. Auch die aufgezeichnete Atemfrequenz hat sich nicht verändert.

Tabelle 1 Studienübersicht: p_aCO_2 -Veränderungen während der Präoxygenierung

	Booth 2021	Rajan 2018	Harbut 2014	Futier 2011	Delay 2008	Nimmagadda 2001	Choinini- ère 2001
n	10	5	22	22	14	24	15
BMI (kg/m²)	28,8	27	44,1	46	52,3	25	25,3
Präox. Zeit (min)	3	3	2	5	5	5	3
et*/p_aCO_2 t₁ (mmHg)	n.A.	39,01±5,93	39,75±4,5	38±4	37,9±4,8*	n.A.*	38,06±8,83
et*/p_aCO_2 t₂ (mmHg)	n.A.	37,33±5,45	39±5,25	32±2	41,7±5,2*	n.A.*	37,91±5,20
Δet*/p_aCO_2	n.A.	1,68	0,75	6	-3,8*	n.A.*	0,15
SD_{Diff}	n.A.	5,71	4,92	3,46	5,01	n.A.	7,96
SE_{Diff}	n.A.	2,55	1,05	0,74	1,34	n.A.	1,98
t-Wert	n.A.	-0,66	-0,72	-8,12	2,84	n.A.	0,076
Signifikanz	„keine Signi- fikanz“	p=0,546	p= 0,482	p<0,001	p=0,014	„keine Signifi- kanz“	p=0,941

Dargestellt sind die p_aCO_2 bzw. $etCO_2$ -Veränderungen der Versuchsgruppen, die unter Spontanatmung ohne Geräteunterstützung präoxygeniert wurden.

Legende: BMI - Body Mass Index; kg – Kilogramm; m² – Quadratmeter; p – Signifikanzniveau; p_aCO_2 – Kohlenstoffdioxidpartialdruck; SD_{Diff} – Standardabweichung der Differenzen; SE_{Diff} – Standardfehler der Differenzen; t₁ – Zeitpunkt vor Präoxygenierung; t₂ – Zeitpunkt nach Präoxygenierung

Aus zwei Untersuchungen konnte das Signifikanzniveau der p_aCO_2 -Veränderungen nicht entnommen werden.

Zusammenfassend scheint der CO_2 -Verlauf während der Präoxygenierung maßgeblich von der gewählten Technik und dem Patient:innenkollektiv abzuhängen. Während eine Präoxygenierung durch Spontanatmung ohne maschinelle Unterstützung bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten nur zu einer leichten Absenkung des p_aCO_2 zu führen scheint, wird bei adipösen Patientinnen und Patienten durch die Präoxygenierung im Liegen eine CO_2 -Retention begünstigt. NIV oder forcierte Atemtechniken senken den p_aCO_2 -Gehalt ebenfalls ab.

Da die Teilnehmenden während der Präoxygenierung in den meisten Studien zu einem normalem Atemzugvolumen und normaler Atemfrequenz angehalten wurden, ist eine Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag fraglich, wo dies in der Regel nicht der Fall ist. Unabhängig von der CO₂-Veränderung während der Präoxygenierung scheint sich der CO₂-Gehalt nach der Narkoseinduktion während der Apnoephase unabhängig von der gewählten Präoxygenierungsstrategie rasch anzugleichen.

2.3 Grundlagen der zerebralen Hämodynamik und die Beeinflussung durch den p_aCO₂

2.3.1 Grundlegende Anatomie der zerebralen Gefäßversorgung

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt über die Arteriae (Ae) carotides internae (ACI) und Ae. vertebrales (AV). Etwa zwei Drittel des zerebralen Blutflusses entfallen auf die ACI, ein Drittel auf die AV. Die AV vereinigen sich zur Arteria (A.) basilaris, die sich in die Ae. cerebri posteriores aufteilt und die okzipitalen Hirnanteile versorgt. Die ACI versorgen über ihre Hauptäste – die A. cerebri anterior und media u. a. Frontallappen, Parietallappen, Teile des Temporallappens, das Diencephalon, die Hypophyse, das Chiasma opticum und die Capsula interna. Die AV versorgen Kleinhirn, Okzipitallappen, Hirnstamm und oberes Rückenmark. (81)

Aus diesen Hauptästen gehen oberflächliche Piagefäße hervor, welche auf der Gehirnoberfläche verlaufen. Die Gefäßwand der Piagefäße ist mit einer mehrschichtigen glatten Muskulatur ausgestattet, die durch Nervenfasern aus peripheren Ganglien reichlich innerviert wird. Von diesen Piagefäßen zweigen penetrierende Arteriolen ab, die in das Gehirnparenchym einstrahlen. Diese sind zunächst von einem perivaskulären Raum umgeben, der gefäßseitig durch Perizyten und parenchymseitig durch Fortsätze von Astrozyten begrenzt wird. Mit zunehmender Tiefe verschwindet dieser Raum, und die Gefäße treten in direkten Kontakt mit astrozytären Fortsätzen. Parallel hierzu nimmt die Dicke der glatten Muskulatur sowie die neuronale Innervation der Arteriolen mit zunehmender Tiefe ab. (82-86)

Der venöse Abfluss erfolgt über oberflächliche und tiefe Venen in die Sinus durae matris, die nur aus Endothel und Dura bestehen. Die Blutflussrichtung wird durch Druckgradienten bestimmt, da keine Klappen vorhanden sind. Alle Sinus münden in die Venae jugulares

2.3.2 Stellgrößen der zerebralen Perfusion

Der zerebrale Blutfluss (CBF) wird maßgeblich durch den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) bestimmt. Der CPP ergibt sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP). Für die Berechnung des CBF muss der CPP in Relation zum zerebralen Gefäßwiderstand (CVR) gesetzt werden. In vereinfachter Form lässt sich der Zusammenhang durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\text{CBF} = \frac{\text{MAP} - \text{ICP}}{\text{CVR}} \quad (87)$$

Der MAP wird hauptsächlich durch Stellgrößen beeinflusst, die sich außerhalb des Gehirns befinden und bietet ein klinisch gut geeignetes Maß, um die Gefäßperfusion zu bewerten. Er ergibt sich aus der Auswurfleistung des Herzens und dem Gefäßwiderstand nachgeschalteter Abschnitte des Kreislaufsystems, die wiederum von einer Vielzahl von Einflüssen moduliert werden. (88)

Der ICP bezeichnet den Druck, der im starren Kompartiment der Schädelhöhle herrscht. Er beeinflusst maßgeblich die venösen Drainage des Gehirns und hat somit einen großen Einfluss auf die zerebrale Durchblutungssituation (89). Physiologisch liegt der ICP unter 15 mmHg (90). Steigt der ICP über den Druck im venösen Gefäßsystem, werden diese Gefäße komprimiert und somit die zerebrale Perfusion vermindert (91).

Der CVR ist schließlich die Komponente des zerebralen Blutflusses, die lokal im Gehirn reguliert werden kann. Der Hauptmechanismus zur Beeinflussung des zerebralen Gefäßwiderstands ist die Regulation der Gefäßweite über die glatte Muskulatur der Arteriolen (87). Die Determinanten der Gefäßweite hirnersorgender Gefäße sind vielfältig und teilweise ineinander übergehend. Es werden in der Literatur überwiegend vier Hauptmechanismen benannt: die vasomotorische Reaktion, eine Autoregulation der Gefäße, die neurovaskuläre Kopplung und die Regulation des autonomen Nervensystems. Bei der vasomotorischen Reaktion wird der Gefäßtonus stark durch Veränderungen des arteriellen CO₂- und O₂-Partialdrucks beeinflusst, wobei insbesondere die Hyperkapnie eine Vasodilatation und die Hypokapnie eine Vasokonstriktion bewirkt. Die Autoregulation beschreibt die Fähigkeit der zerebralen Gefäße, den Blutfluss trotz schwankender systemischer Blutdruckwerte durch myogene und metabolische Mechanismen konstant zu halten. Die neurovaskuläre Kopplung bezeichnet die lokale Anpassung der Durchblutung an das Aktivitätsniveau neuronaler Netzwerke, vermittelt über neuronale, gliale und humorale Signale. Die Regulation durch das autonome Nervensystem erfolgt über sympathische und parasympathische Efferenzen, die über neurogene Transmitter den Gefäßtonus zentral beeinflussen. (12, 18, 92, 93) Die Mechanismen, insbesondere die vasomotorische Reaktion auf Veränderung der Blutgaskonzentrationen, wird in den Abschnitten 2.3.4 und 2.3.6 detailliert beschrieben.

Grundlage der Regulation der Gefäßweite ist der Tonus der ringförmig angeordneten glatten Muskelschicht in der Tunica media. Diese setzt sich mikroskopisch aus einem dichten Filamentsystem zusammen, das aus dünnen Aktin-Filamenten, dickeren Myosin-Filamenten und intermediären Filamenten besteht.

Die Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen basiert auf dem Zusammenspiel von Aktin- und Myosinfilamenten, die sich bei Energiezufuhr durch ATP gegeneinander verschieben – dem sogenannten Querbrückenzyklus. Unter Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) verändert das Myosin-Motorproteins die Konformität und schiebt sich an den Aktin-Filamenten entlang, wodurch die Kontraktion zustande kommt. Die hier beschriebene Mechanik entspricht dem grundlegenden Prinzip der glatten Muskelkontraktion, wie sie auch in anderen Organen des Körpers vorkommt. (27)

Ausgelöst wird der Querbrückenzyklus durch einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Calciumionen binden an Calmodulin, wodurch die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) aktiviert wird. Diese phosphoryliert die regulatorische Myosinkette des Myosin-Motorproteins, was die Interaktion mit Aktin erlaubt.

Die intrazelluläre Calciumkonzentration wird durch verschiedene Kanäle und Transportmechanismen reguliert. Spannungsgesteuerte L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle, rezeptorvermittelte Kanäle sowie mechanosensitive Ionenkanäle ermöglichen den Einstrom von Calcium. Letztere spielen insbesondere bei der myogenen Antwort (Bayliss-Effekt) eine Rolle, bei der mechanische Dehnung der Gefäßwand – z. B. durch erhöhten Blutdruck – zur Aktivierung von Calciumkanälen führt. Der Abtransport von Calcium erfolgt aktiv über ATPasen oder im Austausch mit Natriumionen über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter.

Die Steuerung des Gefäßtonus ist jedoch nicht ausschließlich calciumabhängig. Entscheidend ist auch das Verhältnis zwischen der Aktivität der MLCK und der Myosin-Leichtketten-Phosphatase (MLCP). Während MLCK die Kontraktion fördert, führt MLCP durch Dephosphorylierung der Myosinkette zur Relaxation. Diese Prozesse werden wiederum durch verschiedene Signalkaskaden beeinflusst. Über verschiedene Signalwege kann die MLCP aktiviert oder gehemmt werden, wodurch auch bei gleichbleibender Calciumkonzentration der Kontraktionszustand variieren kann.

Ein zentrales Molekül in der Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen ist Stickstoffmonoxid (NO). Es aktiviert die lösliche Guanylylcyclase, was zur Bildung von cGMP führt. Dieses aktiviert die Proteinkinase G, die sowohl die Aufnahme von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum fördert als auch die Öffnung von Kaliumkanälen begünstigt – beides trägt zur Zellhyperpolarisation und Relaxation bei. (94, 95)

2.3.3 Die Rolle des Hämoglobins und der Sauerstoffbindungskurve

Der globale Sauerstoffverbrauch des Gehirns beträgt etwa 3 ml/100g/min (96-99). Bei einem Hirngewicht von durchschnittlich 1267 g (100) ergibt sich ein Sauerstoffbedarf von 38,01 ml/min. Da der Löslichkeitskoeffizient von O₂ im Blut jedoch nur 0,024 ml/ml beträgt, was bei einem normalen p_aO₂ von 95 mmHg unter Raumluft 0,003 ml/ml ergibt, müsste das Hirn rechnerisch pro Minute mit fast 13 Litern (12670 ml) durchblutet werden, wenn es ausschließlich vom physikalisch gelösten Sauerstoff abhängig wäre. (27). Die physiologische Durchblutung des Hirns beträgt für das durchschnittliche Hirngewicht jedoch nur etwa 630 ml/min. (101)

Somit wird deutlich, dass der Organbedarf offensichtlich nicht durch den im Blut physikalisch gelösten Sauerstoff gedeckt werden kann. Das zerebrale Sauerstoffangebot (D_aO₂) hängt neben dem im vorherigen Abschnitt beschriebenen CBF entscheidend vom Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (C_aO₂) ab. Es gilt:

$$D_aO_2 = CBF \cdot C_aO_2 \quad (102)$$

Der kombinierte Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (C_aO₂) kann durch die Formel

$$C_aO_2 = 1,34 \cdot [Hb] \cdot \% S_aO_2 / 100 + 0,003 \cdot p_aO_2$$

bestimmt werden. (92)

Bei genauer Betrachtung der Formel wird deutlich, dass der Großteil des Sauerstoffgehalts nicht aus dem im Blut physikalisch gelösten Sauerstoff stammt, sondern gebunden an das Molekül Hämoglobin transportiert wird. Dabei können sich jeweils vier Sauerstoffmoleküle an ein Hämoglobinmolekül binden. Schon Ende des 18. Jahrhunderts wurde von Gustav von Hüfner eine Bindungskapazität von 1,34 ml Sauerstoff pro Gramm Hämoglobin bestimmt (Hüfner-Zahl). Für einen physiologischen Hämoglobinwert von 0,150 g pro Milliliter Blut ergibt sich so eine Sauerstoffkapazität von 0,201 ml/ml, fast 70-mal mehr als physikalisch gelöst. Somit ist die Sauerstoffversorgung des Gehirns entscheidend vom Hämoglobinwert und dessen prozentuale Sauerstoffsättigung abhängig.

Die Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin ist abhängig vom Sauerstoffpartialdruck. Die Abhängigkeit der beiden Größen ist dabei nicht linear, sondern zeigt einen sigmoidalen Verlauf. Dies liegt an der Kooperativität der Hämoglobin-Untereinheiten. Durch molekulare Wechselwirkungen wird die Anlagerung von weiteren Sauerstoffmolekülen erleichtert, wenn das Hämoglobin bereits beladen ist. Der Zusammenhang zwischen Hämoglobinbindung und Sauerstoffpartialdruck wird mit der Sauerstoffbindungskurve beschrieben (siehe Abbildung 1).

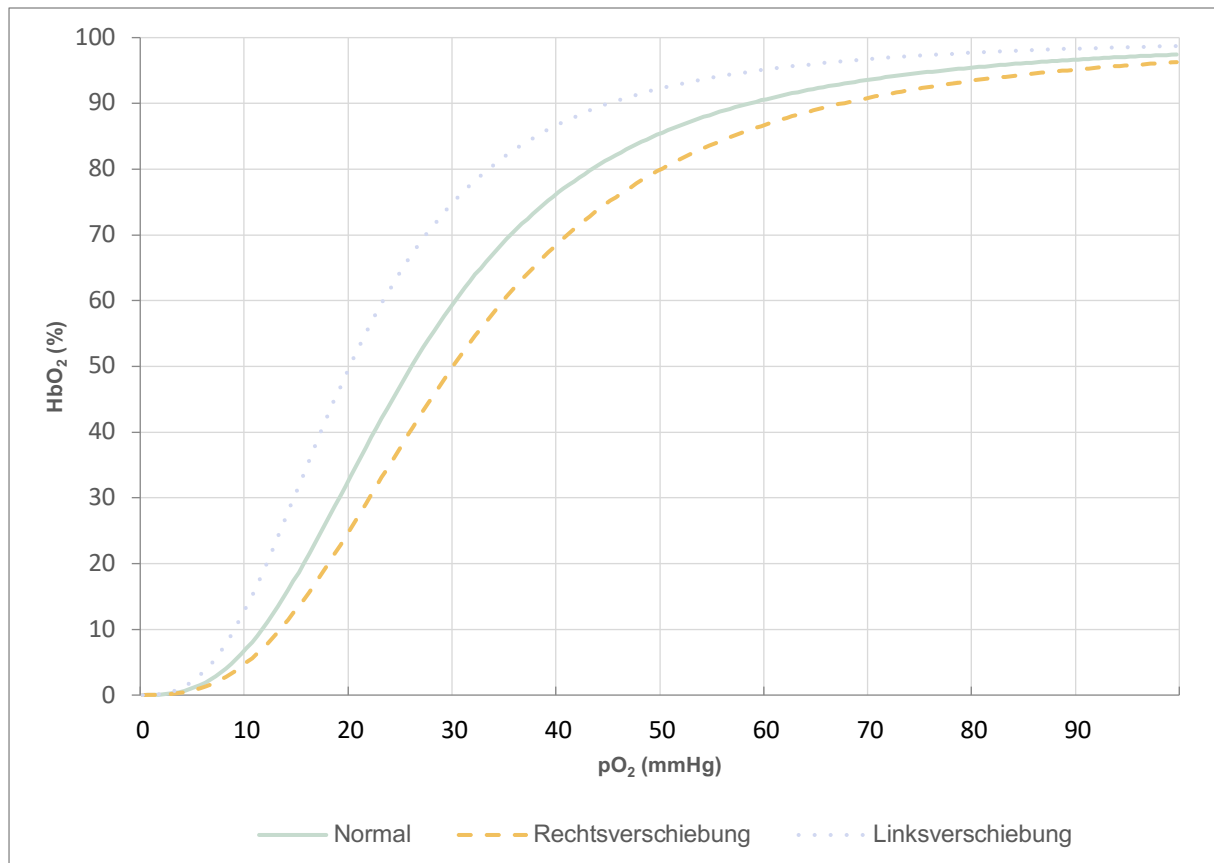


Abbildung 1 Die Sauerstoffbindungskurve

Dargestellt ist eine schematische Sauerstoffbindungskurve sowie der Verlauf bei einer Rechts- und einer Linksverschiebung. Zu einer Rechtsverschiebung kommt es bei einer Azidose, Temperaturanstieg und pCO₂-Anstieg. Zu einer Linksverschiebung kommt es bei Alkalose, Temperaturabfall und pCO₂-Abfall.

Legende: HbO₂ – Sauerstoffsättigung des Hämoglobins; mmHg – Millimeter-Quecksilbersäule; pO₂ – Sauerstoffpartialdruck

Die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So wird die Sauerstoffaffinität durch Anwesenheit von 2, 3 - Bisphosphoglyzerat gesenkt. Diese Molekularverbindung fällt bei einem Nebenweg der Glykolyse besonders unter alkalischen Bedingungen an. Bei einer durch Hyperventilation ausgelösten respiratorischen Alkalose kommt es also zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, die Sauerstoffaffinität sinkt. Hierbei wird die Aufnahme von Sauerstoff in der Lunge erschwert, die Sauerstoffabgabe im Gewebe jedoch erleichtert. Umgekehrt führt sowohl ein Anstieg der H⁺-Konzentration, also eine Azidose, als auch eine Erhöhte CO₂-Konzentration zu einer Abnahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins (Bohr-Effekt). Zudem lässt sich ein Einfluss der Temperatur auf die Sauerstoffbindung des Hämoglobins beobachten. Bei erhöhter Temperatur ist die Abgabe von Sauerstoff erleichtert. Bei Hypothermie ist dagegen die Sauerstoffaffinität erhöht. Durch den flachen oberen Verlauf der Kurve haben Verschiebungen der Sauerstoffbindungskurve einen besonders starken Einfluss auf die Fähigkeit, Sauerstoff abzugeben und weniger auf die Aufnahmefähigkeit in der Lunge. (27)

2.3.4 Die vasomotorische Reaktivität auf die Blutgaskonzentrationen im Gehirn

Die zerebrale Durchblutung reagiert empfindlich auf Veränderungen der arteriellen Blutgaskonzentrationen. Sie unterscheidet sich wesentlich von der Reaktion peripherer Gefäße (103). Der Einfluss des $p_a\text{CO}_2$ ist dabei potenter als der des $p_a\text{O}_2$ (104-106). Die Zusammenhänge zwischen den Blutgaskonzentrationen und dem CBF sind schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

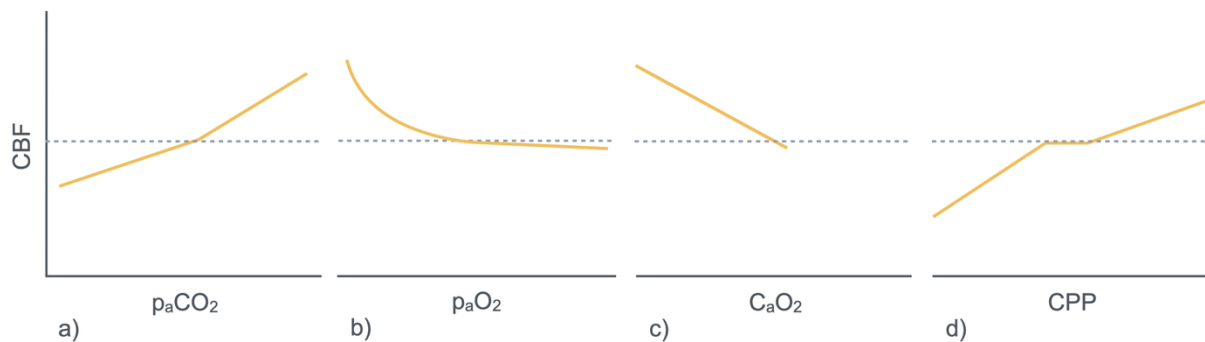


Abbildung 2 Einfluss von O_2 , CO_2 und CPP auf den CBF

Die gestrichelte Linie stellt einen normwertigen CBF in Ruhe dar. a) Der CBF verhält sich linear zum $p_a\text{CO}_2$: Hyperkapnie verursacht stärkere CBF-Anstiege pro $p_a\text{CO}_2$ -Einheit als Hypokapnie. b) Sinkt der $p_a\text{O}_2$, steigt der CBF deutlich ab einem $p_a\text{O}_2$ von ca. 50–60 mmHg. c) Der CBF steigt linear mit abnehmendem $C_a\text{O}_2$; der rechte Teil der $C_a\text{O}_2$ -Kurve ist abgeschnitten, da eine signifikante Erhöhung des $C_a\text{O}_2$ über Ruhewerte physiologisch kaum möglich ist. d) Der CBF folgt dem CPP: Innerhalb des autoregulatorischen Bereichs bleibt der CBF stabil; unter- oder oberhalb dieses Bereichs steigt bzw. fällt der CBF linear mit dem CPP.

Legende: CBF – cerebral blood flow, $C_a\text{O}_2$ – kombinierter arterieller Sauerstoffgehalt; $p_a\text{CO}_2$ – arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; $p_a\text{O}_2$ – arterieller Sauerstoffpartialdruck

Modifiziert nach Hoiland et al. 2019 (92)

Bei einer Hypokapnie, also einem verminderten $p_a\text{CO}_2$, z.B. nach Hyperventilation (vgl. Abschnitt 2.1.2), kommt es zu einer Vasokonstriktion, während eine Hyperkapnie, also ein erhöhter $p_a\text{CO}_2$, z.B. im Rahmen einer Apnoephase nach Narkoseinduktion eine Vasodilatation bewirkt (92, 104, 107-110).

Die Veränderung der Durchblutung ist bei hohen $p_a\text{CO}_2$ -Werten deutlich stärker ausgeprägt als bei niedrigen $p_a\text{CO}_2$ -Werten: Im hypokapnischen Bereich ändert sich der CBF um 1 – 2 ml/100g/min pro Verminderung des $p_a\text{CO}_2$ um 1 mmHg (107, 111-113), während die Veränderung des CBF im hyperkapnischen Bereich mit 3 – 6 ml/100g/min pro Veränderung des $p_a\text{CO}_2$ um 1 mmHg deutlich höher ist (109, 114-117). Innerhalb der jeweiligen Bereiche ist der Zusammenhang zwischen $p_a\text{CO}_2$ und CBF weitgehend linear (115, 117-119). Kommt es während der Präoxygenierung zu einer Hyperventilation, ist der vasokonstriktive Einfluss auf die zerebrale Gefäße also kleiner als die vasodilatative Wirkung eines steigenden $p_a\text{CO}_2$ in der darauffolgenden Apnoephase nach Narkoseinduktion.

Verantwortlicher primärer Stimulus für die Veränderungen des Gefäßdurchmessers scheint dabei nicht das CO_2 selbst zu sein, sondern die Verschiebung des pH-Wertes, die durch Diffusion ins umliegende Gewebe entsteht. Nach der Reaktionsformel $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ verschiebt sich der pH nach dem Prinzip von Chatelier bei Anstieg des CO_2 -Partialdrucks im Gewebe in den sauren Bereich, infolgedessen kommt es zur Vasodilatation (120-123). In-Vivo-Studien zeigen, dass isoliert intraluminale Veränderungen des pH dabei keine Vasodilatation bewirken (7, 124), erst bei Veränderung des pH im periluminalen Liquor konnte eine lokal umschriebene Veränderung des Gefäßdurchmessers pialer Arteriolen gemessen werden (123). In-Vitro-Studien identifizierten eine bei niedrigem pH niedrigere intrazelluläre Calcium-Konzentration, eine reduzierte Leitfähigkeit von L-Typ Ca^{2+} - Kanälen (125-127), sowie eine pH-abhängige Aktivität der NO-Synthase des Endothels (128) als möglichen Mechanismen. Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass im Gehirn der pH-sensitive Rezeptor ASIC1A bei der Regulation des Gefäßtonus eine Rolle zu spielen scheint (129).

Die Reaktivität der Gefäße auf Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ unterscheidet sich zwischen weißer und grauer Substanz. So fand eine PET-Scan-basierte Studie einen dreifach höheren Anstieg der zerebralen Durchblutung bei Erhöhung der $p_a\text{CO}_2$ -Werte bei der grauen Substanz im Vergleich zur weißen Substanz (130). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine BOLD-imaging-basierte Studien (131). Zudem gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen Gefäßen: Kleine Arteriolen reagieren stärker und direkter auf Veränderungen als größere Gefäße, vermutlich aufgrund des höheren Anteils an glatter Muskulatur und einer intrinsischen Reaktivität auf Veränderungen des pH-Wertes (105, 132-135). Die beobachtete verzögerte Reaktion der größeren Gefäße, wie der A. carotis interna und der A. cerebri media, könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Gefäße nicht direkt auf Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ reagieren, sondern vielmehr auf Schwankungen des Scherstresses. Dieser könnte sekundär aus den veränderten Durchblutungsbedingungen resultieren, die sich durch Anpassungen im Durchmesser kleinerer nachgeschalteter pialer Gefäße ergeben (136, 137).

Neben der eben beschriebenen vaskulären Antwort auf Veränderungen des Kohlenstoffdioxids, reagieren die zerebralen Gefäße in geringerem Ausmaß auf Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ($p_a\text{O}_2$). Bei einem niedrigen $p_a\text{O}_2$ kommt es zu einer Vasodilatation. Der CBF beginnt sich ab einem $p_a\text{O}_2$ von etwa 50mmHg (entspricht einer Sauerstoffsättigung von ca. 80%) relevant zu erhöhen; vorher sind die Veränderungen kleiner (18, 117, 138).

Eine Hyperoxie, wie sie bei der Präoxygenierung vorkommt, hat ebenfalls einen, wenn auch geringeren, Einfluss auf die Gefäßweite. Die Reaktion ist dabei abhängig vom $p_a\text{CO}_2$: Bei einer gleichzeitigen Hypokapnie ist das Ausmaß der Vasodilatation geringer, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperkapnie ist der Effekt stärker (105, 139-146). Floyd et al. (147) untersuchten diesen Zusammenhang systematisch an gesunden Probanden unter Spontanatmung, indem

sie den zerebralen Blutfluss mittels Perfusions-MRT unter verschiedenen Gasgemischen bestimmten. Insbesondere sollte untersucht werden, ob eine Reduktion der zerebralen Durchblutung durch den vasokonstriktorischen Effekt einer begleitenden Hypokapnie verursacht wird oder ob sich ein eigenständiger vasokonstriktorischer Effekt der Hyperoxie nachweisen lässt. Dazu wurden bei gesunden Probanden die globale zerebrale Perfusion gemessen, während sie 100 % Sauerstoff einatmeten. Unter diesen Bedingungen kam es zu einem leichten Abfall des $p_a\text{CO}_2$ um ca. 3 mmHg, begleitet von einer deutlichen Reduktion der zerebralen Durchblutung um etwa ein Drittel. Um den Einfluss von $p_a\text{CO}_2$ zu kontrollieren, wurden zusätzliche Versuche mit CO_2 -Zugaben durchgeführt, die den $p_a\text{CO}_2$ auf verschiedenen Niveaus konstant hielten oder sogar erhöhten. Auch in diesen Situationen zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme des zerebralen Blutflusses bei Hyperoxie, unabhängig von den Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$. Regressionsanalysen bestätigten, dass die beobachtete Reduktion der zerebralen Perfusion nicht allein durch die Hypokapnie erklärbar war, sondern dass Hyperoxie selbst über einen eigenständigen vasokonstriktiven Mechanismus wirkt. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass Hyperoxie und Hypokapnie jeweils unabhängige Effekte auf die zerebrale Vasokonstriktion ausüben. Die Reaktion des CBF auf Hypoxie scheint zudem zwischen Hirnregionen zu variieren (148).

Der Mechanismus für die sauerstoffabhängige Gefäßreaktion ist multifaktoriell und nicht abschließend bekannt. Bei Sauerstoffmangel kommt es durch anaeroben Metabolismus zum Anhäufen von sauren Stoffwechselprodukten und damit zur lokalen Azidose, die wiederum eine Vasodilatation bewirkt (149, 150). Bei lokalem Abfall der Gewebeoxygenierung könnte ein retrograder Stimulus betroffener Neurone eine Rolle spielen und mit der neurovaskulären Kopplung (siehe Abschnitt 2.3.6.2) verknüpft sein (150-154). Zudem scheinen die Mediatoren Adenosin und NO bei der hypoxisch bedingten Vasodilatation eine Rolle zu spielen. Adenosin wird bei Hypoxie ausgeschüttet (155, 156). In vitro-Daten weisen darauf hin, dass es über Adenosin-Rezeptoren vasokonstriktive Signalwege blockiert (157). So scheint der CBF beim Menschen unter Normoxie um 20-30 % reduziert zu sein, wenn der Adenosin-Rezeptor pharmakologisch kompetitiv blockiert wird (158-160). Die Rolle von NO auf den CBF wurde in verschiedenen Human- und Tierstudien durch pharmakologische Blockade der NO-Synthase untersucht, die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und die Stärke des Einflusses auf die CBF weiter unklar (153, 161-163). Zudem werden verschiedene Mechanismen diskutiert, bei denen das Desoxyhämoglobin in Erythrozyten als primärer Sauerstoffsensoren eine Schlüsselrolle spielt (142, 164, 165).

2.3.5 Wechselwirkungen zwischen CO_2 -Partialdruck, O_2 -Partialdruck und zerebraler Sauerstoffsättigung

Der Zusammenhang zwischen zerebralen Blutfluss und den Partialdrücken von Sauerstoff und vor allem Kohlenstoffdioxid ist hinreichend bekannt und wurde im vorherigen Abschnitt beschrieben. So führt eine Abnahme des $p_a\text{CO}_2$ und mit geringerem Ausmaß eine Zunahme des $p_a\text{O}_2$ zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses. Es stellt sich nun die Frage, in welchem Ausmaß Veränderungen der Blutgaskonzentrationen, wie sie bei der Präoxygenierung vorkommen (siehe Abschnitt 2.2.4), tatsächlich Auswirkungen auf die zerebrale Oxygenierung haben.

Die Auswirkungen verschiedener Blutgaskonzentrationen auf den zerebralen Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe wurde erstmals im Jahre 1980 von Kennealy et al. an sieben Hunden untersucht. Der zerebrale Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe wurde dabei invasiv durch ein in das Gehirn der Tiere eingebrachtes Massenspektrometer gemessen. Der Sauerstoffpartialdruck wurde unter Eukapnie (Atemfrequenz: 12/min, Tidalvolumen: 12 ml/kg KG) und Hypokapnie (Atemfrequenz: 36/min, Tidalvolumen 30 ml/kg KG) jeweils nach Ventilation mit Raumluft und mit einer $F_i\text{O}_2$ von 1.0 erfasst. Der zerebrale Sauerstoffpartialdruck nahm bei den Tieren nach Hyperventilation mit Raumluft um etwa 50 % ab, obwohl der arterielle Sauerstoffpartialdruck etwas zunahm. Dies ist durch die Zunahme der Sauerstoffbindungsaffinität bei akuter Hyperkapnie bzw. Alkalose (Bohr-Effekt, siehe Abschnitt 2.1.1) und durch die Abnahme des zerebralen Blutflusses bei Hypokapnie erwartbar. Bei Beatmung mit einer $F_i\text{O}_2$ von 1,0 nahm die zerebrale Gewebssättigung bei Hyperventilation ebenfalls um etwa 50 % gegenüber Normoventilation ab, verglichen mit dem Zustand der Eukapnie unter Raumluft nahm der zerebrale Sauerstoffpartialdruck durch den wesentlich höheren $p_a\text{O}_2$ jedoch zu (166).

TABLE 1
MEAN AND STANDARD ERROR OF CEREBRAL AND ARTERIAL BLOOD
GAS TENSIONS UNDER 4 VENTILATORY CONDITIONS*

		Eucapnia	Hypocapnia	
		(n = 13)	(n = 11)	
F _I O ₂ = 0.21	Cerebral PO ₂	10.4 ± 0.6 (mmHg)	5.1 ± 0.5 (mmHg)	p < 0.0001
	Cerebral PCO ₂	67.5 ± 1.9	32.4 ± 1.9	p < 0.0001
	Arterial PO ₂	81.6 ± 2.7	103.6 ± 5.4	
	Arterial PCO ₂	43.3 ± 1.6	12.9 ± 1.0	
	Arterial pH	7.39 ± 0.01	7.75 ± 0.02	
		(n = 7)	(n = 8)	
F _I O ₂ = 1.00	Cerebral PO ₂	41.2 ± 6.8 (mmHg)	18.0 ± 3.7 (mmHg)	p < 0.01
	Cerebral PCO ₂	61.1 ± 2.1	30.8 ± 2.8	p < 0.01
	Arterial PO ₂	549.7 ± 37.8	586.8 ± 35.0	
	Arterial PCO ₂	34.9 ± 0.7	11.3 ± 1.2	
	Arterial pH	7.37 ± 0.03	7.78 ± 0.02	

* Cerebral PO₂ and PCO₂ tensions are significantly different between eucapnic and hypocapnic conditions, with both air and 100% oxygen.

Abbildung 3 Erste Untersuchungsergebnisse der Wechselwirkung zwischen p_aCO₂, p_aO₂ und zerebraler Sauerstoffsättigung

Abbildung aus Kennealy et al. 1980 (166)

Diese Ergebnisse ließen sich in einer klinischen Untersuchung von Tisdall et al. durch nichtinvasive Messung der zerebralen Oxygenierung (rS_cO₂) mittels NIRS (near infrared spectroscopy) reproduzieren. Auf die NIRS-Technologie wird in Abschnitt 2.4 detailliert eingegangen. Bei gleichbleibenden etCO₂-Werten nahm die rS_cO₂ bei einer Hyperoxie (F_IO₂ 1,0 für 5 Minuten) um 2,3 % zu (IQR 2,0 – 2,5 %) und bei einer Hypoxie (Ziel-S_pO₂ 80 %) um 7,1 % ab (IQR - 9,1 % – - 5,4 %). Bei Reduktion der etCO₂-Werte um ca. 11 mmHg durch Hyperventilation nahm die rS_cO₂ um 2,1 % ab (IQR - 3,3 – - 1,3 %) und bei Hyperkapnie durch Hinzufügen von 6% CO₂ zum Atemgas um 2,6 % zu (IQR 1,4 % – 3,7 %).

Die einzeln gut dokumentierte Verringerung des zerebralen Blutflusses, sowohl durch sinkende CO₂-Partialdrücke als auch durch steigende O₂-Partialdrücke, wie es bei einer Hyperventilation mit erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration vorkommt, führte zu der Frage, ob die vasokonstriktiven Reaktionen bei Hypokapnie trotz erhöhter Sauerstoffkonzentration im Blut zu einer konstanten oder sogar abnehmenden zerebralen Sauerstoffversorgung führen können.

Dies wurde 1994 in einer Untersuchung von Matta et al. (167) an 12 ASA I-II Patient:innen unter Vollnarkose untersucht, die sich verschiedenen elektiven neurochirurgischen Operationen unterzogen. Es wurden dafür Sauerstoffsättigung, -partialdruck und -gehalt im venösen Blut der V. jugularis sowie die zerebrale Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media unter

moderater und stärkerer Hypokapnie ($p_a\text{CO}_2$ von 30 und 25 mmHg) und unterschiedlichen arteriellen Sauerstoffpartialdrücken ($p_a\text{O}_2$ 100 – 400 mmHg) ermittelt. Nach Anpassung eines Parameters wurden jeweils nach 15 Minuten Stabilisierungszeit Blutgasanalysen von arteriellen und jugularvenösen Proben durchgeführt.

Matta et al. fanden durch die Erhöhung der arteriellen Sauerstoffkonzentration bei gegebenem $p_a\text{CO}_2$ eine Verbesserung der zerebralen Sauerstoffversorgung und konnten dabei mit steigendem $p_a\text{O}_2$ keine verstärkte vasokonstriktive Reaktion nachweisen. Demnach hätte die erhöhte Sauerstoffkonzentration während der Präoxygenierung auch bei Hyperventilation mit folgender Hypokapnie keine Abnahme der zerebralen Oxygenierung zur Folge. Durch die 15-minütige Stabilisierungszeit zwischen Einstellung der jeweiligen Blutgaskonzentration und der Messung lassen sich die Ergebnisse jedoch möglicherweise nicht auf kurzfristige Veränderungen der Blutgasparameter übertragen, wie sie bei der Präoxygenierung vorkommen.

Eine neuere Untersuchung von Rocha et al. (6) konnte dagegen einen additiven vaskokonstriktiven Effekt einer hyperoxischer Hypokapnie zeigen. In der Studie wurde an neun gesunden Probanden unter Kontrolle der arteriellen Blutgaskonzentrationen der zerebrale Blutfluss mittels Duplexsonographie der A. carotis interna und A. vertebralis bestimmt, während gleichzeitig arterielle und jugularvenöse Blutproben zur Berechnung der zerebralen Sauerstoffextraktion analysiert wurden. Dabei zeigte sich, dass die Reduktion des zerebralen Blutfluss bei einer hypokapnische Hyperoxie ausgeprägter war als bei einer isokapnischen Hyperoxie. Dies wurde von den Autoren als Hinweis auf einen additiven vasokonstriktiven Effekt von Hyperoxie und Hypokapnie gewertet. Die mittlere jugularvenöse Sauerstoffkonzentration nahm bei Erhöhung des $p_a\text{O}_2$ zwar sowohl unter isokapnischen als auch unter hypokapnischen Bedingungen zu, die Zunahme war jedoch unter isokapnischen Bedingungen signifikant größer (isokapnische Hyperoxie: 36 ± 3 mmHg \rightarrow 38 ± 5 mmHg vs. hypokapnische Hyperoxie: 35 ± 4 mmHg \rightarrow 41 ± 3 mmHg).

Die zerebrale Oxygenierung wird also maßgeblich durch Änderungen des CO_2 - und O_2 -Partialdrucks beeinflusst. Hypokapnie und Hyperoxie reduzieren den zerebralen Blutfluss sowohl als eigenständige Faktoren als auch additiv. Bei einem hohen Sauerstoffangebot lässt sich jedoch auch bei einer Hypokapnie eine netto-Verbesserung der zerebralen Sauerstoffversorgung beobachten, wenn auch der Anstieg geringgradiger ist als unter isokapnischen Bedingungen. Kurzfristige Veränderungen der Blutgase, wie sie bei der Präoxygenierung auftreten, könnten daher die zerebrale Oxygenierung relevant beeinflussen.

2.3.6 Weitere Mechanismen der zerebralen Durchblutungsregulation

2.3.6.1 *Autoregulation des zerebralen Gefäßwiderstandes*

Die Autoregulation des zerebralen Gefäßwiderstandes bezeichnet eine Reaktion der zerebralen Gefäße auf Veränderungen des systemischen arteriellen Drucks und damit des zerebralen Perfusionsdrucks. (18, 168-172) Eine erste größere Untersuchung von Lassen et al. postulierte 1959 ein durchgängiges und stabiles CBF-Plateau von 55 ml / 100g / min bei Blutdruckwerten zwischen 50 und 175 mmHg (168). Eine Reihe von Tierstudien konnte ebenfalls Bereiche von Blutdruckwerten reproduzieren, innerhalb derer der CBF konstant war. In anderen Untersuchungen konnte jedoch eine zu- oder sogar eine Abnahme des CBF mit zunehmendem Blutdruck beobachtet werden (173-187). Durch die uneinheitlichen Ergebnisse wurde die ursprüngliche These eines stabilen CBF-Plateaus zunehmend hinterfragt. Neuere Humanstudien zeigten schließlich, dass im autoregulatorischen Bereich des Blutdrucks die CBF-Schwankungen zwar verringert, aber nicht vollständig eliminiert werden (188-190). Wie breit der autoregulatorische Bereich beim Menschen genau ist, ist aufgrund fehlender Daten bisher unklar. Methodische Herausforderungen erschweren das Erfassen valider Daten: Abhängig von der Methode zur Erzeugung der Blutdruckschwankungen ergeben sich relevante Störfaktoren auf die Zielgröße. Störfaktoren wie eine autonome Gegenregulation durch den Baroreflex, Änderungen der Blutgaskonzentrationen oder eine pharmakologische Beeinflussung der Autoregulation sind denkbar (12, 18). Offenbar spielt auch die Geschwindigkeit der Blutdruckveränderungen eine Rolle: Bei schnellen Blutdruckänderungen scheint das autoregulatorische Intervall kleiner zu sein als bei langsamen Änderungen. Es lässt sich daher zwischen statischer und dynamischer Autoregulation unterscheiden (191). Die Bezeichnung der statischen Autoregulation bezieht sich dabei nicht auf physiologische Eigenschaften, sondern auf die experimentelle Methode, bei der der CBF nach Erreichen eines stabilen Blutdrucks bestimmt wird. Aus dieser Methodik ergibt sich ein über einen weiten Bereich statischer Zusammenhang zwischen CBF und Blutdruck, wie in der Veröffentlichung aus dem Jahre 1959 von Lassen et al. beschrieben. Dies bildet die tatsächlichen physiologischen Gegebenheiten jedoch nicht exakt ab. Die Ergebnisse resultierten vielmehr aus den technischen Möglichkeiten dieser Zeit (12). Durch neuere Methoden mit deutlich höherer zeitlicher Auflösung ließ sich erkennen, dass der CBF wesentlich stärker variiert als bisher angenommen, wenn schnelle Blutdruckveränderungen auftreten. Man spricht vom Konzept der dynamischen Autoregulation (170, 172, 191-195). Bei schnell herbeigeführtem Blutdruckabfall durch plötzliches Ablassen von Blutdruckmanschetten um die Oberschenkel stellte eine erste Untersuchung von Aaslid et al. (139) 1989 einen entsprechenden Abfall des Flusses in der A. cerebri media fest, der jedoch schneller als der systemische Blutdruck zu den Ursprungswerten zurückkehrte. Je schneller sich die Blutdruckwerte ändern, desto größer sind die Auswirkungen auf den CBF. Bei einer sehr langsamen Änderung des systemischen Blutdrucks lassen sich schließlich keine Änderungen des

zerebralen Flussgeschwindigkeit erkennen (196). Die zerebrale Autoregulation ist zudem asymmetrisch: eine akute Hypertension kann effektiver kompensiert werden als eine akute Hypotension (197-199).

Neben dem arteriellen Druck stellt der $p_a\text{CO}_2$ einen entscheidenden Modulator des CBF-Plateaus dar. Meng et al. (200) beschreiben 2015 in ihrer Übersichtsarbeit die komplexe Interaktion zwischen $p_a\text{CO}_2$ und der zerebralen Autoregulation. Hyperkapnie und Hypokapnie beeinflussen demnach nicht nur den zerebralen Blutfluss (CBF), sondern modulieren auch die Lage und Form der Autoregulationskurve selbst. Bei Hyperkapnie führt die durch CO_2 -induzierte Vasodilatation verursachte Zunahme des CBF zu einer Anhebung des Plateaus der Autoregulationskurve. Gleichzeitig verschiebt sich die untere Autoregulationsgrenze nach rechts, da durch die zusätzliche Dilatation bei gleicher Perfusion früher die maximale Gefäßerweiterung erreicht wird. Die obere Grenze verschiebt sich hingegen mit steigendem $p_a\text{CO}_2$ nach links, da die Fähigkeit zur vasokonstriktiven Reaktion durch die bereits bestehende Vasodilatation eingeschränkt ist. Diese Dynamik könne im Extremfall zur vollständigen Aufhebung der Autoregulation führen, was durch eine lineare Beziehung zwischen CPP und CBF führt. In Humanstudien fanden McCulloch et al. (201), dass eine Beeinträchtigung der Autoregulation unter Hyperkapnie im Durchschnitt ab einem $p_a\text{CO}_2$ von 56 mmHg (unter Sevoflurannarkose) bzw. 61 mmHg (unter Propofolnarkose) eintritt.

Bei Hypokapnie komme es laut Meng et al. zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Absenkung des Plateaus. Im Gegensatz zur Hyperkapnie scheint die untere Autoregulationsgrenze weitgehend unverändert. Die Datenlage zur oberen Grenze ist widersprüchlich: Es existieren Spekulationen sowohl über eine Links- als auch über eine Rechtsverschiebung. Insgesamt ist die zerebrovaskuläre Reaktivität auf eine Hypokapnie bei gleichzeitigem Blutdruckabfall oft abgeschwächt oder sogar aufgehoben (167).

Es wurden verschiedene weitere klinische Faktoren auf die zerebrale Autoregulation untersucht. Bei steigendem Alter nimmt der CBF insgesamt ab, die Fähigkeit zur Autoregulation scheint aber zu bleiben (202). Bei chronischer Hypertonie bleibt die grundsätzliche Fähigkeit zur Autoregulation ebenfalls vorhanden, jedoch verschieben sich die Autoregulationskurve in höhere Blutdruckbereiche. Es können somit höhere Blutdruckwerte toleriert werden, jedoch steigt die Sensibilität des Gehirns gegenüber niedrigen Blutdruckwerten (12). Akute zerebrale Ischämien und hämorrhagische Schlaganfälle sind mit einer zeitlich dynamischen Störung der Autoregulation verbunden. In den ersten zwei Wochen nach einem ischämischen Insult zeigen viele Patienten eine Beeinträchtigung, die sich in der Regel nach 1–3 Monaten normalisiert. Ähnliche Muster sind auch bei intrazerebralen Blutungen zu beobachten (12).

Die zugrundeliegenden Mechanismen der zerebralen Autoregulation und die genaue Lokalisation im zerebralen Gefäßsystem ist noch nicht abschließend geklärt (12, 18). In-Vitro-

Untersuchungen an isolierten zerebralen Arterien und Arteriolen (203-205) und verschiedene In-Vivo-Untersuchungen am Tiermodell (174, 182, 187, 206, 207) zeigen die Eigenschaft, dass bei steigendem bzw. sinkendem transmuralen Druck der Gefäßdurchmesser von Widerstandsgefäßen ab- bzw. zunimmt, was dazu beiträgt, dass die transmurale Wandspannung bei Druckänderungen konstant bleibt. Die Reaktion ist unabhängig von einem intakten bzw. vorhandenen Endothel und wird als myogene Antwort bezeichnet (203-205, 208). Die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen basieren auf einer druckabhängigen Veränderung des Membranpotentials und Veränderungen der Ca^{2+} -Konzentrationen (209-211). Der primäre Sensor, der die druckabhängige Gefäßreaktion vermittelt, wurde noch nicht eindeutig identifiziert. Es werden eine Reihe zellulärer Mechanismen und Einflussfaktoren diskutiert, involviert sind möglicherweise Integrine, mechanosensitive G-Protein-gekoppelte Rezeptoren oder verschiedene, durch Dehnung aktivierte Ionenkanäle (212-219). Die myogene Antwort scheint zwar eine wichtige Rolle bei der zerebralen Autoregulation zu spielen, ist jedoch nicht der einzige Mechanismus. So werden verschiedene Prozesse diskutiert, die sich bei einer Reduktion des Perfusionsdrucks aktivieren und durch Gewebshypoxie, Adenosin, ATP-sensitive K^+ -Kanäle oder die endotheliale NO-Synthase vermittelt werden (220-225).

2.3.6.2 Neurovaskuläre Kopplung

Spätestens seit dem Aufkommen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ist das Konzept der engen Verknüpfung von neuronalem Aktivitätsniveau und zerebraler Durchblutung in der Neurowissenschaft fest etabliert. Demnach sind Neuronenverbände in der Lage, hämodynamische Veränderungen im vorgeschalteten Gefäßsystem des Gehirns zu bewirken (93, 226). In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Aktivitätsniveau in einem lokalen Neuronenverband präzise zu einer lokalen Erhöhung des CBF in der entsprechenden Region führt (227-230). In einigen Regionen steigt der CBF auch außerhalb der aktiven Bereiche an (231-233).

Es werden zwei Prinzipien diskutiert, die dem Zusammenhang zwischen neuronalem Aktivitätsniveau und lokalem Blutfluss zugrunde liegen, die als Feedback- und Feedforward-Mechanismen bezeichnet werden.

Durch den erhöhten Metabolismus aktiver Neuronenverbände fallen vermehrt vasodilatorisch wirksame Stoffwechselprodukte wie Lactat, H^+ , CO_2 und Adenosin an, die im Sinne eines Feedback-Mechanismus zu einer gesteigerten Durchblutung führen könnten (234, 235). Allerdings lässt sich verstärkte Durchblutung bei neuronaler Aktivität retrograd zur aktiven

Hirnregion dadurch nicht gut erklären, zudem lässt sie sich auch bei einem Überschuss von O₂ und Glukose beobachten (236).

Das zweite Prinzip lässt sich als Feedforward-Mechanismus beschreiben. Mögliche Mechanismen sind hier eine direkte neuronale Beeinflussung von Gefäßen oder eine Beeinflussung durch Substanzen wie Kalium, Stickstoffmonoxid oder Prostanoiden, die bei erhöhter neuronaler Aktivität ausgeschüttet werden (236-238).

Neben der direkten Innervation der Blutgefäße werden Signalwege über Astrozyten und Interneurone diskutiert (239). Die neurovaskuläre Kopplung findet möglicherweise über ionotrope und in Astrozyten über metabotrope Glutamatrezeptoren statt, die durch Erhöhung intrazellulärer Calcium-Konzentrationen die NO-Synthase und die Cyclooxygenase 2 aktivieren, was schließlich über die Wirkung von Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid zu einer Vasodilatation führt (237, 240). Weitere Signalwege werden diskutiert, die über Adenosin, ATP und extrazelluläres K⁺ zu einer gesteigerten Durchblutung führen (229, 235, 241-243).

Die vaskuläre Reaktion auf eine erhöhte neuronale Aktivität ist nicht gleichförmig. Sie ist zu Beginn überschießend und adjustiert sich dann auf ein niedrigeres Niveau (244, 245). Dies ließe sich dadurch erklären, dass mehrere Mechanismen zeitlich versetzt involviert sind (93).

2.3.6.3 Regulation des autonomen Nervensystems

Die Arterien im Gehirn werden durch Fasern des parasympathischen und sympathischen Nervensystems innerviert. Die Nervenplexi in den Gefäßen sind dreilagig angeordnet und stammen aus verschiedenen Ganglien außerhalb des Gehirns (83, 84, 246).

Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf den CBF wurde in mehreren Studien sowohl nach chirurgischer Entfernung sympathischer Ganglien als auch nach pharmakologischer Blockade untersucht. In den meisten Untersuchungen zeigt sich durch Ausschalten sympathischer Efferenzen eine Zunahme des zerebralen Blutflusses (18, 247-255). Umgekehrt führt eine Aktivierung des Sympathikus zu einer Abnahme des zerebralen Gefäßwiderstandes, wodurch durch eine sympathomimetisch induzierte Zunahme des systemischen Blutdrucks abgepuffert wird (256-259).

Der Einfluss des Parasympathikus auf die zerebrale Durchblutung ist in Humanstudien wenig untersucht und in Tierstudien uneinheitlich (260). In zwei Humanstudien konnte jedoch eine Zunahme des zerebralen Blutflusses bei cholinergischer Blockade gezeigt werden (261, 262).

2.4 Monitoring der zerebralen Sauerstoffsättigung im klinischen Kontext

2.4.1 Grundlagen der NIRS-Technologie

Das Akronym NIRS steht für Nahinfrarotspektroskopie (engl. – near infrared spectroscopy) und bietet ein Messverfahren, welches indirekt die Sauerstoffsättigung im Gewebe misst (263). Die zerebrale Nahinfrarotspektroskopie (cNIRS) beurteilt die O₂-Verfügbarkeit im durchstrahlten Gebiet, das hauptsächlich aus dem nicht-pulsatilen Anteil des venösen Blutes aber auch aus kapillären, arteriellen und Gewebeanteilen besteht. Ein Algorithmus im Gerät berechnet die regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂) aus dem Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin sowie dem Redoxzustand eines Enzyms der Atmungskette (Cytochrom aa₃). Es wird dabei angenommen, dass das venöse Blut etwa 70 % der gemessenen Signalintensität ausmacht, während der arterielle Anteil bei 30 % liegt. Diese Annahme gilt unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen. (264) Die Messung erlaubt so eine Aussage über die regionale zerebrale Oxygenierung (rS_cO₂) innerhalb eines kleinen Bereiches des frontalen Kortex (263). Die Gewebeoxygenierung ist das Ergebnis einer komplexen Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Sie ist abhängig vom systemische Sauerstoffangebot, dem Sauerstoffverbrauch, der Organperfusion, dem p_aO₂ und p_aCO₂, dem Hämoglobingehalt und der Lage der Sauerstoffbindungskurve (siehe Abschnitt 2.3.3) (265). Die rSO₂ nimmt dabei mit Zunahme des Hämoglobingehalts, des p_aO₂ und des Blutdrucks zu und mit Zunahme des p_aCO₂ ab. (266)

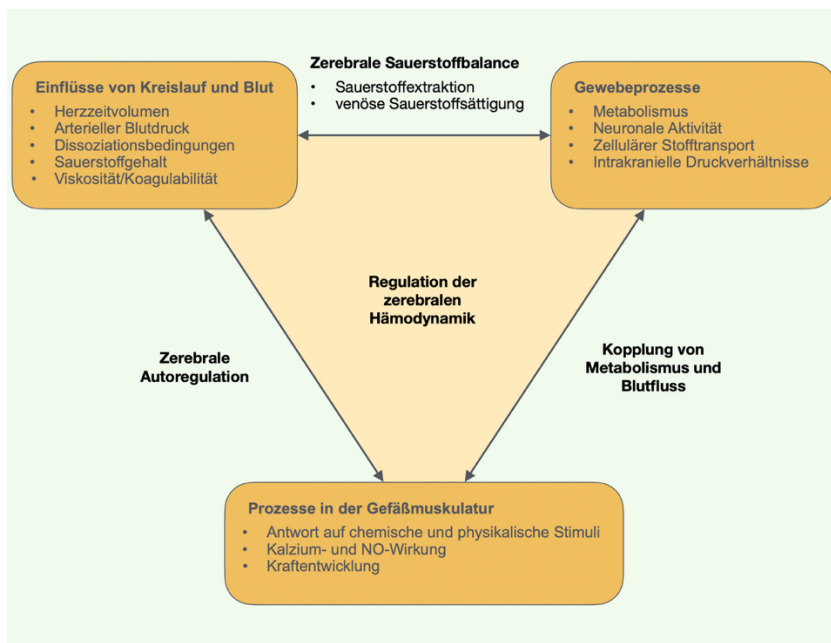


Abbildung 4 Einflussfaktoren auf die zerebrale Oxygenierung

Die Abbildung zeigt die komplexe Interaktion verschiedener Einflussfaktoren auf die zerebrale Hämodynamik und die Oxygenierung.

Modifiziert nach Thewissen et al. 2018 (266)

Die NIRS-Technologie wurde bereits Ende der 1970er vom indisch-niederländischen Physiologen Franz Jöbsis als nichtinvasive Methode zur Bestimmung der Sauerstoffversorgung von myokardialem und zerebralem Gewebe beschrieben (267). Die Technik ermöglicht es, die Gewebesauerstoffversorgung nichtinvasiv und in Echtzeit zu überwachen. Grundlage der Methode ist das Absorptionsverhalten biologischem Gewebes im Infrarotbereich zwischen 700 und 1300 nm.

Biologisches Gewebe zeigt in unterschiedlichen Spektralbereichen verschiedene optische Eigenschaften. Der sichtbare Bereich unter 700 nm ist geprägt von intensiver Absorption durch Hämoglobin und einer hohen Streuung des Lichts, während oberhalb von 1300 nm starke Absorption durch Wasser die Lichtdurchlässigkeit einschränkt. Dazwischen, im nahen Infrarotbereich zwischen 700 nm und 1300 nm, zeigt sich in biologischem Gewebe durch eine geringere Absorption durch Wasser und Hämoglobin eine relativ gute Lichtdurchlässigkeit. (268)

In diesem Spektralbereich zeigen sowohl oxygeniertes Hämoglobin (Hb) als auch desoxygeniertes Hämoglobin charakteristische Absorptionsspektren. Durch Messung der Absorption bei verschiedenen Wellenlängen lässt sich der Anteil des oxygenierten Hämoglobins bestimmen, was eine direkte Aussage über die Sauerstoffversorgung des Gewebes erlaubt. Beim sogenannten isobestischen Punkt bei 815 nm ist die Absorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Hb identisch. Durch den isobestischen Punkt kann die Gesamtabschwächung des emittierten Lichts gemessen werden. Diese wird als Referenzmessung zum Ausgleich von Schwankungen der Absorption, beispielsweise durch Änderungen des Blutvolumens oder der Gewebedicke, verwendet. (264)

Neben Hämoglobin absorbiert das Cytochroms aa_3 , der letzte Elektronenakzeptor der Atmungskette, Licht im genannten Spektrum. Es zeigt eine charakteristische Absorption im Bereich von 820 bis 840 nm, die vom Sauerstoffangebot abhängig ist. Durch den Einsatz spezieller Differenzmessungen zwischen Referenz- und Probenwellenlängen kann so sowohl der Zustand des Hämoglobins als auch der Redoxstatus des Cytochroms gemessen werden, was eine Aussage über die Sauerstoffversorgung auf mitochondrialer Ebene erlaubt (268).

Typische NIRS-Geräte bestehen aus Lichtquellen, die nahinfrarotes Licht emittieren, und Detektoren, die das durch das Gewebe hindurchtretende Licht aufnehmen. Häufig werden zwei Wellenlängen verwendet, etwa 730 nm und 810 nm, um den Sauerstoffgehalt des Gewebes zu messen. Die Lichtquellen und Detektoren befinden sich in einem definierten Abstand voneinander auf der Hautoberfläche. Durch die Verwendung von zwei Empfängern mit unterschiedlicher Distanz zur Lichtquelle (z. B. 3 cm und 4 cm) können Signale aus tieferen Gewebeschichten von denen aus oberflächlichen Schichten getrennt werden. Auf diese Weise wird primär die Sauerstoffsättigung des kortikalen Gewebes gemessen.

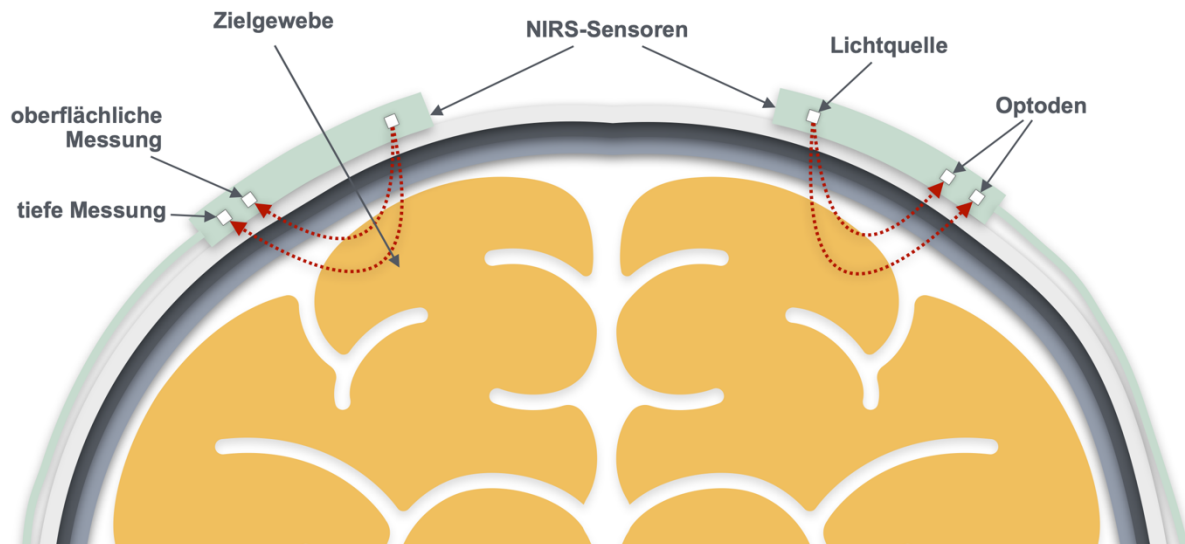


Abbildung 5 Schematische Abbildung eines Kopfes mit aufgeklebten NIRS-Sensoren
Die Messung findet in verschiedenen Gewebeschichten statt, um Störfaktoren zu minimieren.
Modifiziert nach Bolkenius et. al 2020 (263)

2.4.2 Klinische Relevanz und Anwendungsbereiche der NIRS

2.4.2.1 Norm- und Schwellenwerte der regionalen zerebralen Oxygenierung

Auf Grund verschiedener Algorithmen und unterschiedlicher technischer Details sind die Messwerte von NIRS-Monitoren verschiedener Hersteller nur eingeschränkt vergleichbar (269). Auch das Wechseln der Position der Optoden oder eine erneute Applikation auf dieselbe Stelle resultiert in relevanten Abweichungen der Messwerte – sowohl intra- als auch interindividuell von bis zu 14 % (270, 271). Dies stellt eine Herausforderung für die Vergleichbarkeit von Studien dar und macht die Angabe allgemeiner Norm- und Schwellenwerte schwierig. Daher müssen gerätespezifische Absolutwerte und der Trend der Messung in den klinischen Kontext gesetzt und ein individuelle Ausgangswert vor Beginn einer Intervention erhoben werden (263).

Bei Kipptischversuchen (272) und Endarteriektomien (273-275) an wachen Patientinnen und Patienten führten relative rS_cO_2 -Abfälle von 20-25 % vom präoperativen Ausgangswert zu Bewusstseinsverlust. Daher sollten derartige Abweichungen eine therapeutische Intervention nach sich ziehen, wie auch von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) für das Neuromonitoring in der Kardioanästhesie (102) nach dem Behandlungsalgorithmus von Denault et al. (264) empfohlen.

Einen normalen Ausgangswert für die rS_cO_2 gibt die DGAI auf Grundlage verschiedener klinischer Untersuchungen zwischen 60 % und 70 % an (102). Rechnerisch liegt der Normwert für die rS_cO_2 unter der Annahme eines intrakraniellen Blutvolumens von 25 % arteriellem und 75 % venösem Blut, einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 97 % und einer venösen

Sauerstoffsättigung von 60,7 % ($97 \% \times 0,25 + 60,7 \% \times 0,75$) bei 69,8 % (276). In vivo erhobene Normwerte kommen diesem simplifizierten Ansatz erstaunlich nahe. So lag die r_{ScO_2} unter Raumluft bei gesunden Proband:innen zwischen 20 und 36 Jahren bei $71 \pm 6\%$ (277). Bei älteren Patient:innen über 65 Jahren lag die r_{cSO_2} bei $63 \pm 8\%$ (278). In einer Untersuchung an 984 kardiochirurgischen Patient:innen mit einem mittleren Alter von 68 Jahren (59-74 Jahre) lag die zerebrale r_{ScO_2} bei $62 \% \pm 5 \%$ unter Raumluft (279). In der Pädiatrie gelten leicht abweichende Normwerte. Bei Termingeborenen werden Werte zwischen 60 – 80 %, bei Frühgeborenen zwischen 55 – 85 % als normal angesehen (280, 281). Besonderheiten wie die Sedierung mit Midazolam können jedoch zu physiologisch erhöhten r_{ScO_2} -Werten führen, was bei der Bewertung beachtet werden muss (282).

Für das Auftreten von verschiedenen Komplikationen spielt jedoch auch die Zeitdauer in Abhängigkeit vom Ausmaß der reduzierten zerebralen Oxygenierung eine Rolle. So ließ sich in Untersuchungen an Ferkeln bei Werten unter 45 % für 30-120 Minuten eine irreversible Schädigung der Mitochondrien beobachten (283). Wie lange ein Unterschreiten eines definierten Schwellenwerts toleriert werden kann, ist derzeit noch unklar. Bei Menschen fand eine Untersuchung von Schön et al. eine Zunahme kognitiver Defizite beim einmaligen Unterschreiten eines r_{ScO_2} unter 50 % (284). Eine Studie von Slater et al. fand hinsichtlich des Auftretens eines kognitiven Defizits einen deutlichen Zusammenhang zwischen Tiefe des r_{ScO_2} -Abfalls und der Zeit. Das Risiko ist demnach bei einem moderaten Abfall über einen längeren Zeitraum ebenso erhöht, wie ein stärkerer Abfall für einen kurzen Zeitraum. Zur Bewertung der Desaturierung verwendeten Slater et al. einen spezifischen Score (r_{SO_2} -Desaturationsscore), welcher die Tiefe und Dauer der Desaturierung unter 50 % der Sauerstoffsättigung berücksichtigt. Er wurde in % - Sekunden angegeben, berechnet durch Multiplikation der Differenz zwischen gemessener Sättigung und 50 % Schwellenwert mit der Dauer in Sekunden. Ein Score von mehr als 3000 % - Sekunden entsprach der 75. Perzentile der beobachteten Werte und zeigte eine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Risiko für kognitive Defizite unmittelbar nach der Operation (Odds Ratio [OR] 2,22; $p = 0,024$) sowie mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer von über sechs Tage (OR 2,71; $p = 0,007$). (20)

Die r_{sCo_2} -Werte sind abhängig von verschiedenen Cofaktoren wie Alter, Geschlecht und Herzfunktion. Robu et al. (285) konnten in einer Untersuchung mit dem INVOS 5100 NIRS-System eine Abhängigkeit der r_{ScO_2} -Werte unter Raumluft vom Alter feststellen: Jüngere Patient:innen (18-49 Jahre) hatten im Durchschnitt höhere Werte (67 %) im Vergleich zu mittelalten (50-74 Jahre) mit 63 % und älteren (≥ 75 Jahre) mit 60 %. Frauen wiesen niedrigere Werte auf als Männer (72 % vs. 66 %). Der Hb-Wert wurde als weiterer signifikanter Determinant der r_{ScO_2} identifiziert. Der Geschlechtsunterschied blieb jedoch auch nach Adjustierung nach Alter und Hb-Wert bestehen, wofür die Autor:innen keine abschließende Erklärung fanden. Den Altersunterschied erklären die Autor:innen der Untersuchung mit einer abnehmenden CBF mit dem

Alter, der besonders im Präfrontalen und frontalen Kortex ausgeprägt ist. Des Weiteren sinkt mit zunehmendem Alter der venöse Sauerstoffgehalt im Gehirn aufgrund einer mit dem Alter steigende Sauerstoffextraktion. Als korrelierende kardiale Faktoren fanden Heringlake et al. (279) in einer Untersuchung an 1178 kardiochirurgischen Patient:innen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der rS_cO_2 und einer eingeschränkten Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), dem N-terminalen Pro-B-Typ natriuretischen Peptid (NTproBNP) und dem hochsensitiven kardialen Troponin T (hsTNT).

2.4.2.2 Klinische Anwendungsgebiete der NIRS

Operationen an herznahen Gefäßen oder am Herzen selbst sind im Vergleich zu anderen Eingriffen mit einem häufigeren Auftreten von neurologischen Komplikationen assoziiert, darunter das postoperative Delir, ein postoperatives kognitives Defizit und Hirnischämien (286-288). Es werden daher Möglichkeiten gesucht, diese Komplikationen zu vermeiden. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) spricht sich gemeinsam mit der Cardiovascular and Thoracic Anaesthesia Group (CTA) der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) sowie der Deutschen Gesellschaft für Thorax Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) Empfehlungen für die Anwendung der NIRS in der Kardioanästhesie aus (102). Demnach wird die Anwendung der NIRS bei der Korrektur angeborener Herzfehler im Kindesalter empfohlen. Wenn die Perfusion durch eine Herz-Lungen-Maschine sichergestellt wird, kann es zu Fehllagen der Kanülen kommen, die sich durch Abfall der rSO_2 frühzeitig erkennen und korrigieren lassen. Bei komplexer Gefäßanatomie wird eine bilaterale zerebrale Messung empfohlen. Um Minderperfusion von Rumpf und Extremitäten zu erkennen, sollten zusätzliche Messungen am Oberschenkel oder distal über der Leber durchgeführt werden. Auch eine postoperative Weiterführung der Überwachung wird in der gemeinsamen Stellungnahme als sinnvoll erachtet, da Daten darauf hinweisen, dass neurologische Entwicklungsstörungen und radiologisch nachweisbare Veränderungen im MRT im Zusammenhang mit einer zerebralen Entsättigung stehen (289). Für Erwachsene und Kinder empfiehlt die DGAI einen Einsatz der NIRS bei der Chirurgie des Aortenbogens, um eine Kanülenfehllage an einem plötzlichen rSO_2 Abfall zu erkennen (290). Insbesondere bei Einsatz der einseitigen selektiven Hirnperfusion, bei der eine Kanüle in die A. Carotis eingebracht wird, um über den Circulus arteriosus Willisii eine beidseitige Hirnperfusion sicherzustellen, kann ein einseitiger Abfall der rS_cO_2 als Hinweis darauf gesehen werden, dass auf eine beidseitige Hirnperfusion umgestellt werden muss (291). Auch als Indikator für eine ausreichende Flussrate bei der selektiven Hirnperfusion wird die NIRS als geeignet erachtet (292). Es wird jedoch betont, dass aus normalen rSO_2 - Werten nicht zwangsweise auf eine korrekte Kanülenplatzierung geschlossen werden kann, da genauere Angaben zu Sensitivität und Spezifität aufgrund einer unzureichenden Studienlage nicht möglich sind.

Für den Einsatz der NIRS bei Carotis-Endarteriektomien unter Allgemeinanästhesie wird die NIRS als Verfahren der zweiten Wahl empfohlen, da Sensitivität und Spezifität der NIRS in Bezug auf das Erkennen shuntpflichtiger zerebraler Ischämien der Auswertung sensorisch evozierter elektrischer Potenziale (SSEP) unterlegen ist.

Eine weitere Empfehlung im Sinne einer optionalen, auf Expertenmeinungen basierenden Empfehlung spricht die DGAI für bestimmte Risikopatient:innen aus, darunter mit stattgehabtem Apoplex mit Residuen, arterieller Hypertonie \geq Grad 2, hochgradigen Carotisstenosen und bei Operationen, bei denen ein besonderes Risiko einer zerebralen Minderperfusion besteht.

Bei einem Abfall der rSO_2 empfiehlt die DGAI ein Vorgehen nach einem Algorithmus von Denault et al. (264), der dezidiert verschiedene Handlungsschritte beschreibt und weitere klinische Parameter einbezieht, darunter ein $paCO_2 < 35$ mmHg als relevanter Auslöser einer zerebralen Minderperfusion. Weiter wird die Korrektur der Kopfposition, das Anheben des arteriellen Blutrucks, Therapie einer Anämie, Vermeidung einer venösen Abflussbehinderung, Evaluation einer Fehllage einer arteriellen Perfusionskanüle und Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauchs im obengenannten Algorithmus genannt.

Ein weiterer relevanter Anwendungsbereich ist der Einsatz in der Neonatologie und Kinderanästhesie, die in einer Übersichtsarbeit von Bolkenius et al. (263) detailliert diskutiert wird. Neugeborene sind eine besonders sensible Patient:innengruppe, was eine Hirnschädigung aufgrund einer reduzierten Perfusion angeht, da der peripartale Nährstoffbedarf, insbesondere der Verbrauch von Sauerstoff, aufgrund umfangreicher Entwicklungsschritte besonders groß ist (293). Die $rScO_2$ wird in der Übersichtsarbeit anhand der aktuellen Studienlage bei peripartaler Asphyxie bei Frühgeborenen innerhalb der ersten Woche und postoperativ nach Korrektur kongenitaler kardialer Vitien als prognoserelevant gesehen.

Klassische Überwachungsmethoden wie die Blutdruckmessung erweisen sich bei Früh- und Neugeborenen häufig als unzuverlässig oder schwer interpretierbar. Es existieren viele uneinheitliche Definitionen für eine neonatale Hypotonie, was die klinische Entscheidungsfindung erschwert (294-296). Zudem können Hypoperfusionen auch bei normalen Blutdruckwerten auftreten, etwa infolge persistierender fetaler Kreislaufverhältnisse (297). Im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren wie der Pulsoxymetrie liefert die NIRS Informationen über die tatsächliche Gewebeoxygenierung, was sie für die Überwachung dieser vulnerablen Patientengruppe besonders wertvoll macht (298, 299).

Insbesondere bei dem oft komplexen Zusammenspiel verschiedener Pathologien des Neugeborenen, wie perinatale Anpassungsstörungen, pulmonale, zerebrale oder metabolische Unreife oder kardiale Vitien, ist die Interpretation herkömmlicher kontinuierlicher Parameter oft schwierig. Die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung reagiert sehr schnell auf

Veränderungen der Perfusion, ermöglicht eine schnelle Identifikation kritischer Zustände und kann so die klinische Entscheidungsfindung unterstützen (280, 282, 300).

Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass eine verminderte zerebrale Sauerstoffsättigung (rS_cO_2) in den ersten Lebenstagen mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen und schlechtere neurologische Langzeitergebnisse assoziiert ist. Ein Schwellenwert von unter 55 % wird dabei als besonders kritisch gewertet (280, 301). Auch zu hohe Sättigungswerte (z. B. >85 %) wurden mit potenziell schädlichen Effekten, etwa im Kontext einer Hyperoxie, in Verbindung gebracht (301).

Nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Beatmungsparameter, insbesondere der CO_2 -Gehalt im Blut, haben einen signifikanten Einfluss auf die zerebrale Perfusion. Sowohl Hypo- als auch Hyperkapnie können die zerebrale Durchblutung verändern, was mithilfe der NIRS erkannt und kompensiert werden kann (282, 293, 302).

Auch hämodynamische Parameter wie der Hämoglobingehalt beeinflussen die rS_cO_2 erheblich. Frühgeborene mit Anämie zeigten niedrigere zerebrale Sättigungen, die sich nach Transfusion normalisierten – ein Effekt, der bei alleiniger Gabe von Volumen oder Vasopressoren nicht beobachtet wurde (281, 303, 304). NIRS bietet somit die Möglichkeit, den Nutzen einer Transfusion unmittelbar zu erfassen und unnötige Blutentnahmen zu vermeiden.

Einige Fallberichte zeigen zudem, dass relevante zerebrale Ereignisse wie Krampfanfälle oder Grenzzoneninfarkte als Zeichen einer prolongierter partieller Asphyxie bei Neugeborenen nach nichtkardiochirurgischen Eingriffen auftreten können, obwohl die konventionellen Parameter wie S_pO_2 oder Blutdruck unauffällig waren (296, 305). Möglicherweise könne die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung als gemeinsame Endstrecke der Parameter hier frühzeitig eine Auffälligkeit zeigen.

Insgesamt ermöglicht NIRS durch ihre einfache Handhabung, schnelle Verfügbarkeit und hohe Sensitivität laut Bolkenius et al. eine individualisierte und sichere Überwachung der zerebralen Oxygenierung bei Kindern. Sie könne dabei als Frühwarnsystem für gestörte Ventilation, Oxygenierung oder Perfusion dienen. In Verbindung mit anderen Parametern könne sie dabei helfen, gezielte therapeutische Maßnahmen einzuleiten und potenzielle neurologische Schäden zu vermeiden. (263, 280, 282, 300)

2.4.3 Herausforderungen und Limitationen der Messmethode

Durch die Platzierung der Elektroden auf der Stirn der Patient:innen zur Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung lässt die NIRS lediglich Rückschlüsse auf die

Oxygenierung eines kleinen Bereichs des Frontallappens zu (281, 298). Veränderungen in anderen Bereichen des Gehirns werden durch die Messmethode nicht erfasst (306). Da das Licht auf dem Messweg neben dem zerebralen Gewebe auch Kopfschwarte und Kalotte durchläuft, kann eine niedrige zerebrale Sättigung (z.B. bei lokaler Ischämie) durch eine hohe extrazerebrale Sauerstoffsättigung maskiert werden. Durch einen zweiten Lichtweg für extrazerebrales Gewebe können entsprechende Störungen minimiert, jedoch nicht vollständig eliminiert werden (307).

Eine weitere Limitierung stellt die in vorherigen Abschnitten bereits erwähnte eingeschränkte wissenschaftliche Übereinstimmung hinsichtlich der Validierung der gemessenen Daten in unterschiedlichen klinischen Settings dar (306). Verschiedene Hersteller von NIRS-Monitoren nutzen unterschiedliche Technik und unterschiedliche Algorithmen, was die Vergleichbarkeit von Messungen einschränkt (269). Die Untersuchung der Vergleichbarkeit verschiedener Messmethoden für die Validierung der zerebralen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) in einer Metaanalyse von 41 in vivo Studien zeigte, dass zwischen den NIRS-Schätzungen und den invasiven Referenzmethoden (zentralvenöse und juguläre venöse Sauerstoffsättigung) nur eine mäßige Übereinstimmung besteht. Die Ergebnisse lassen erkennen, dass die NIRS-Werte bei niedrigen Sauerstoffsättigungen tendenziell überschätzt werden, und diese systematische Abweichung bei verschiedenen Geräten unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Trotz einer Vielzahl von Studien ist die Präzision der NIRS-Messungen gering, die Schwankungsbreite der Messwerte liegt zwischen $\pm 13\%$ und $\pm 24\%$, je nach verwendeter Methode und Patientengruppe. Es zeigte sich außerdem eine intraindividuell eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Messungen von NIRS-Geräten mit Abweichungen von bis zu 14% zwischen wiederholten Messungen (271). Es sollte folglich in der klinischen Praxis also ein Patient:innenindividueller Ausgangswert mit den nachfolgenden Trends zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen werden (263). Es wird zudem von Fällen berichtet, in denen eine Entsättigung angezeigt wird, ohne dass eine offensichtliche Ursache festgestellt werden kann und sich auch nach Veränderung hämodynamischer und respiratorischer Parameter nicht veränderte (308).

Es gibt eine Reihe von Störfaktoren für eine korrekte klinische Messung. Die Optoden müssen korrekt angebracht werden, damit die Messung nicht durch Stirnhöhle oder Sinus sagittalis verfälscht wird. Des Weiteren können externes Störlicht, Druck auf den Sensor, zerebrale Hämatome, Hirnödeme, Nävi, vaskuläre Malformationen, ausgeprägtes Fettgewebe, Knochenvorsprünge, Haarwuchs oder Hautläsionen die Messung beeinflussen (281, 293).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Dissertation basiert auf einer Teilanalyse der prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie PRIORI, die an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss einer standardisierten dreiminütigen Präoxygenierung auf zwei zentrale Parameter zu analysieren: den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$) sowie die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ($r_c\text{SO}_2$), gemessen mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS). Die Messungen erfolgten unmittelbar vor und nach der Präoxygenierung, um mögliche Veränderungen dieser Parameter durch die Maßnahme objektiv zu erfassen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki für medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilt (Antragsnummer 2019-14-362). Zudem wurde die Studie unter der Nummer NCT04596215 bei clinicaltrials.gov registriert.

3.2 Primäre, sekundäre und tertiäre Zielsetzung

Primäre Zielsetzung dieser Dissertation war es, die Veränderung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung vor und nach einer standardisierten dreiminütigen Präoxygenierung zu untersuchen. Die Messungen erfolgten zu zwei definierten Zeitpunkten: unmittelbar vor Beginn (t_1) und direkt nach Abschluss (t_2) der Präoxygenierung.

Zusätzlich wurden drei sekundäre Endpunkte definiert:

1. die Veränderung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks zwischen t_1 und t_2
2. die Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im gleichen Zeitraum
3. die Korrelation zwischen $r_s\text{cO}_2$ und den beiden Blutgasparametern $p_a\text{CO}_2$ und $p_a\text{O}_2$, mit dem Ziel, den relativen Einfluss beider Parameter auf die $r_s\text{cO}_2$ zu quantifizieren

Darüber hinaus wurden zu den beiden Zeitpunkten tertiäre Zielparameter erhoben:

1. die arterielle Sauerstoffsättigung ($S_a\text{O}_2$)
2. der invasiv gemessene systolische und diastolische Blutdruck (IBP_{sys} und $\text{IBP}_{\text{diast}}$)
3. der mittlere arterielle Blutdruck (MAP)

4. der Pulsindex (PI)
5. das Elektrokardiogramm (EKG)
6. die Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb)

3.3 Kriterien zum Ein- und Ausschluss

Die Auswahl der Studienteilnehmer:innen folgte nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- die Indikation für einen elektiven Eingriff unter Allgemeinanästhesie mit intraarterieller Blutdruckmessung (IABP)
- das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten oder der Patientin

Ausschlusskriterien:

- Alter $<$ 18 Jahre
- Patient:innen mit der Indikation einer fiberoptischen Wachintubation.
- Notfallpatient:innen
- fehlende Einwilligungsfähigkeit

3.4 Zeitplan der Studie

Die Durchführung der Studie folgte einem vordefinierten und standardisierten Zeitplan über zwei aufeinanderfolgende Tage. Der Zeitplan ist schematisch in Abbildung 6 dargestellt. Die Datenerhebung erfolgte am sogenannten Baseline-Tag (Tag vor der Operation) und am OP-Tag (Tag der Operation).

Am Baseline-Tag fand das Screening der potenziellen Studienteilnehmer:innen statt. Hierzu wurden Patient:innen, die im OP-Plan der klinikinternen Verwaltungssoftware gelistet waren, anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Eignung zur Studienteilnahme hin überprüft. Nach der initialen Selektion der potenziellen Studienteilnehmer:innen wurde ein standardisiertes Aufklärungsgespräch geführt. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erneut anhand von Informationen aus der Patientenakte sowie aus dem

persönlichen Gespräch mit der jeweiligen Person erneut geprüft. Den Patient:innen wurde daraufhin eine schriftliche Studieninformation ausgehändigt, die Informationen über den Studiengegenstand, den Ablauf der Studie, entstehende Vor- und Nachteile, den Versicherungsschutz, eine Aufklärung über den Verbleib der Daten, Rechtsgrundlage sowie Rechtsaufklärung bezüglich der Datenverarbeitung und Kontaktdaten für Rückfragen enthielt. Den potenziellen Studienteilnehmer:innen wurde ausreichend Zeit eingeräumt, um sich mit den Studieninformationen vertraut zu machen. Sofern eine Teilnahme gewünscht wurde, erfolgte die schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme durch Unterschrift. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und die Einwilligung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass dadurch Nachteile für die Patientinnen und Patienten entstanden.

Am OP-Tag wurden bei den eingeschlossenen Patient:innen die relevanten Parameter gemäß Studienprotokoll im Rahmen der durchgeführten Operation erhoben. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert nach der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Methodik. Hierbei wurden alle relevanten Informationen schriftlich auf speziell dafür vorgesehenen Datenerhebungsbögen (Case Report Forms, CRF, siehe Anhang) dokumentiert. Für jeden Studienteilnehmer existierten separate CRF für den "Baseline"-Tag sowie den "OP-Tag".

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die schriftlich erfassten Daten manuell in eine digitale Datenbank überführt und auf Plausibilität überprüft, um Eingabefehler zu identifizieren und die Vollständigkeit der Daten zu gewährleisten.

Zur Sicherstellung der Datenqualität wurden mehrstufige Validierungsprozesse durchgeführt.

Dazu gehörten eine initiale manuelle Kontrolle der schriftlichen CRF sowie eine automatisierte Plausibilitätskontrolle innerhalb der digitalen Datenbank. Unstimmigkeiten wurden durch Rückgriff auf die Originaldokumente oder Rücksprache mit der Studienleitung geklärt. Nach Abschluss der Datenbereinigung wurden die finalen Datensätze für die statistische Analyse

gesichert.

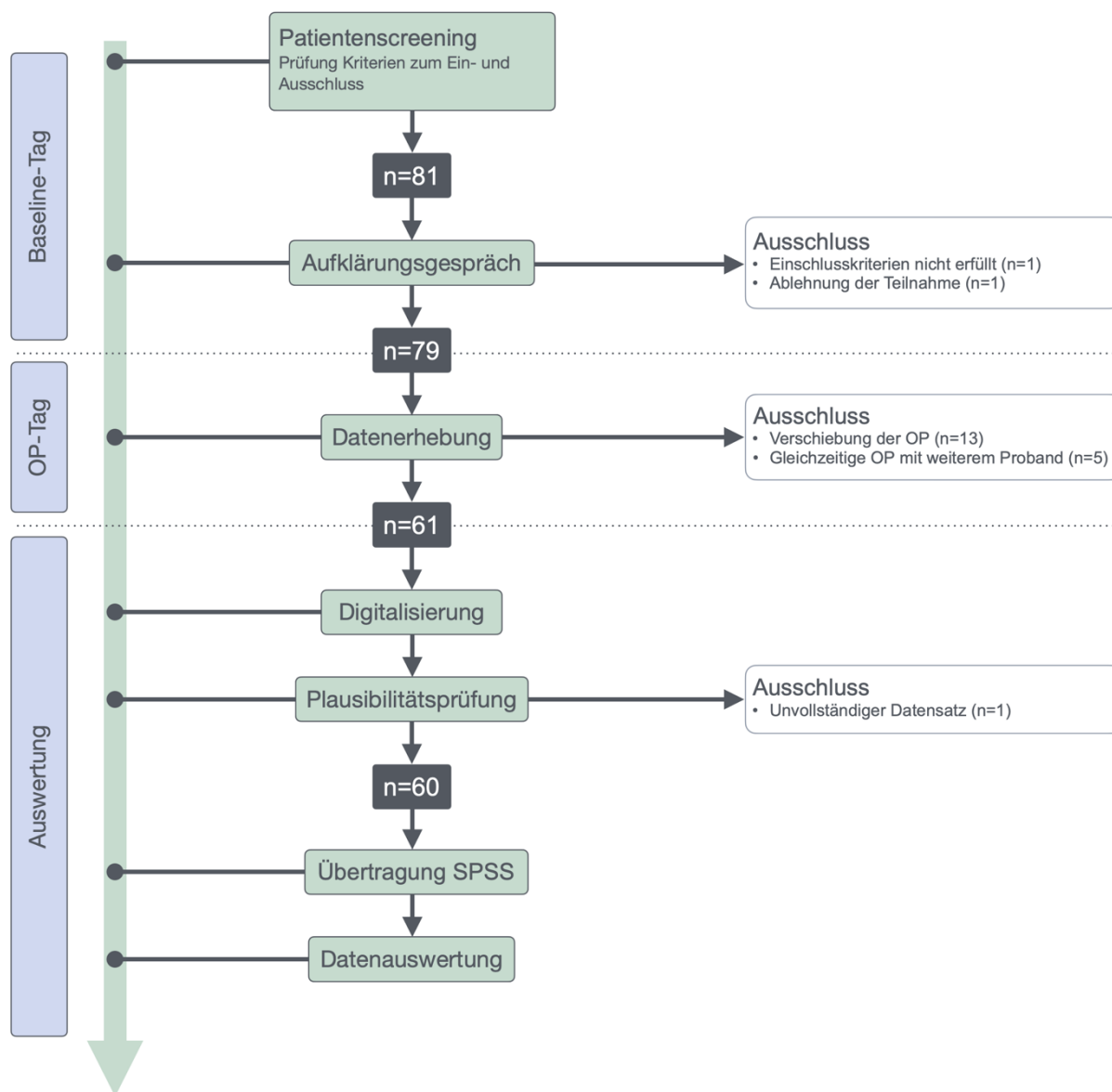


Abbildung 6 Zeitplan der Studie

Allgemeiner zeitlicher Ablauf der Studie, von Patientenscreening bis Datenauswertung.

Legende: CRF – Datenerhebungsbogen; OP – Operation; n – Anzahl der Proband:innen; SPSS – Statistiksoftware IBM® SPSS®

3.5 Ablauf der Datenerhebung

Die Patient:innen, die für die Datenerhebung am OP-Tag eingeschlossen werden sollten, wurden regulär in den Operationstrakt abgerufen, in dem die Erhebung durchgeführt wurde. Bei Einschleusung in den OP wurden sie vom Team der Anästhesiologie und dem Studententeam in Empfang genommen. Im Operationssaal wurde zunächst das anästhesiologische Standardmonitoring aus EKG, nichtinvasiver Blutdruckmessung (NIBP) und S_pO_2 angelegt. Für das

Monitoring wurde der Patientenmonitor Philips® IntelliVue MX800 verwendet. Zudem wurde, sofern noch nicht vorhanden, ein periphervenöser Zugang etabliert. Anschließend wurde nach standardisierter klinikinterner Vorgehensweise (Standard Operation Procedure / SOP) ein arterieller Gefäßzugang gelegt. Dieser wurde entweder in die A. radialis oder A. brachialis eingebracht. Nach erfolgreicher Platzierung wurde eine arterielle Druckmessung an den obengenannten Monitor angeschlossen. Nach Nullung des Drucknehmers auf Umgebungsdruckniveau wurden die Messwerte auf Plausibilität überprüft.

Zur kontinuierlichen und nicht-invasiven Überwachung der rS_cO_2 wurden zwei INVOS™ rSO_2 -Sensoren auf der Stirn über dem rechten und linken Frontallappen der Patient:innen angebracht und über einen Vorverstärker an das INVOS 7100 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) – System angeschlossen.

Alle erhobenen Parameter wurden auf dem CRF „OP-Tag“ dokumentiert. Unmittelbar vor Beginn der Präoxygenierung (Messzeitpunkt t_1) wurde aus dem arteriellen Zugang eine Blutprobe entnommen. Zeitgleich wurde anhand des Patientenmonitors S_pO_2 , PI, MAP, EKG-Parameter, IBP_{syst} und BP_{diast} erhoben. Die Werte der rS_cO_2 von linker und rechter Hemisphäre ($NIRS_L$ und $NIRS_R$). wurden vom NIRS-Monitor abgelesen und notiert Die arterielle Blutprobe wurde umgehend mit dem Point-Of-Care-Testing (POCT) – Gerät Radiometer ABL90 Flex analysiert, wobei S_aO_2 , p_aO_2 , p_aCO_2 , sowie ctHb bestimmt wurden.

Die betreuende Anästhesist:in begann die Präoxygenierung der Patient:innen für drei Minuten. Hierfür wurde das Anästhesiesystem Dräger® Pallas verwendet. Es wurde auf einen dichten Sitz der Beatmungsmaske über Mund und Nase geachtet. Die Präoxygenierung wurde mit einem Sauerstofffluss von 10 Litern pro Minute (l / min) unter Spontanatmung durchgeführt.

Die Digitalisierung der Daten erfolgte unter Verwendung von Microsoft Excel® (Version 16.56). Nach der digitalen Erfassung wurde ein Datenimport in die statistische Software IBM® SPSS® Statistics (Version 27) vorgenommen.

Nach 3 Minuten Präoxygenierung (Messzeitpunkt t_2) wurden eine arterielle Blutprobe entnommen und analysiert (S_aO_2 , p_aO_2 , p_aCO_2 , ctHb), zeitgleich wurden erneut die Werte vom Philips® IntelliVue800 (EKG, S_pO_2 , PI, MAP, IBP_{syst} , IBP_{diast}) und vom INVOS PM7100 ($NIRS_R$ und $NIRS_L$) dokumentiert. Damit war die Datenerhebung für die Studie abgeschlossen, es folgte die Einleitung der Narkose und Durchführung der geplanten Operation.

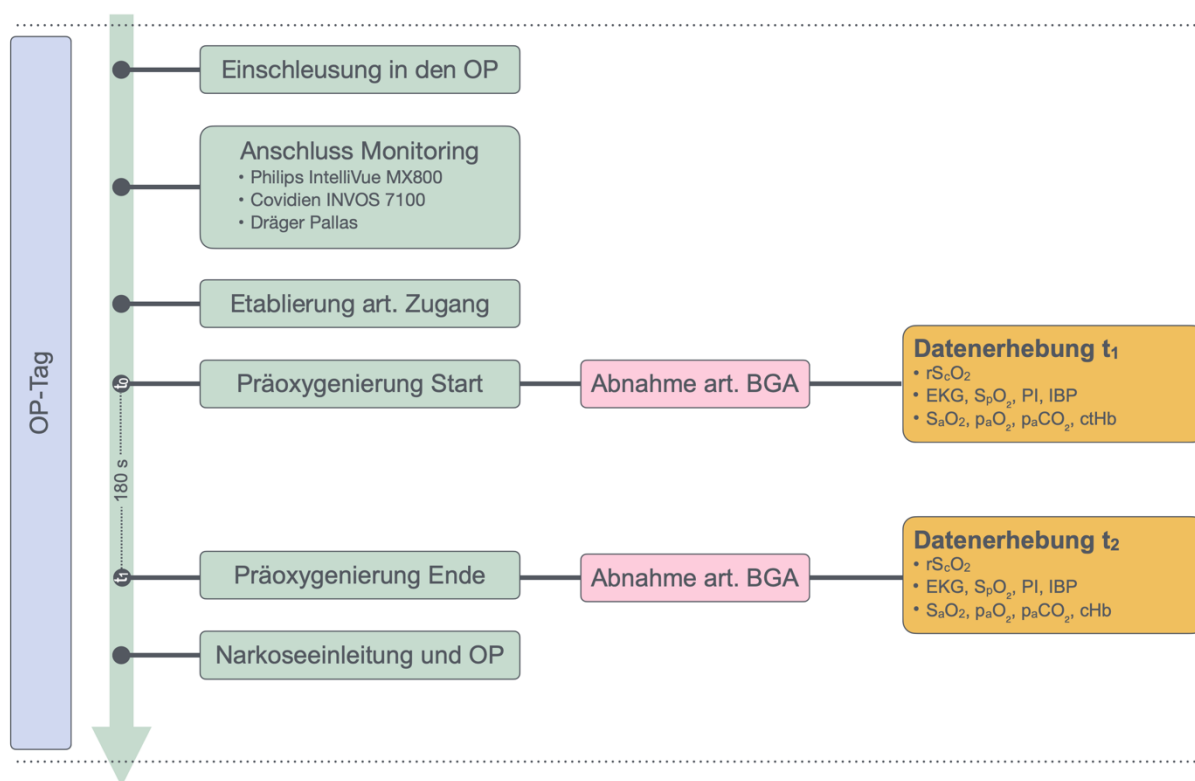


Abbildung 7 Ablauf der Datenerhebung

Schematisch dargestellte zeitliche Reihenfolge der Datenerhebung.

Legende: art. – arteriell; BGA: Blutgasanalyse; ctHb – Gesamthämoglobinkonzentration, EKG – Elektrokardiogramm, IBP – Invasiver Blutdruck; p_aO_2 - arterieller Sauerstoffpartialdruck, p_aCO_2 - arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, S_aO_2 – arterielle Sauerstoffsättigung; S_pO_2 - pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, t_1 – Messzeitpunkt vor der Präoxygenierung, t_2 – Messzeitpunkt nach der Präoxygenierung

3.6 Verwendete Geräte und Materialien

3.6.1 Überblick über die verwendeten Geräte

Für die Messung der rS_cO_2 wurde das INVOS™ 7100 System der Firma Covidien (Dublin, Irland) genutzt. Es enthält folgende Bestandteile:

- Monitor PM7100 Tablet INVOS™ (Teilenummer PM7100)
- INVOS™ wiederverwendbares Sensorkabel für PM7100 (Teilenummer PMAC71RSC)
- INVOS™ rSO_2 -Sensor für Erwachsene (Teilenummer PMSSENS71-A)

Für die Erfassung der Parameter p_aCO_2 , p_aO_2 , S_aO_2 und ctHb anhand einer Blutgasanalyse wurden folgende Materialien der Firma Radiometer (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) verwendet:

- Radiometer ABL90 Flex (Artikelnummer: 28688)
- Radiometer safePIVO Aspirator (Artikelnummer: 956-622)

Die Präoxygenierung erfolgte mit dem Narkosegerät Pallas von Dräger® (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland).

Die Messung der Parameter EKG, SpO₂, PI, IBP, MAP erfolgte mit dem Patientenmonitor Philips® IntelliVue MX800 (Philips® Healthcare, Best, Niederlande). Es wurden folgende Module verwendet:

- Multi-Measurement Server (MMS, Modell M3001A)
- Flexible Modulschnittstelle (FMS-8, Modell M8048A)
- Multi-Measurement Modul (Produktnummer M3001A)
- Invasive Pressure Modul (Produktnummer M1006B)
- Nellcor SpO₂-Modul (Produktnummer 10076644)

Die Verwendung des Narkosegeräts Dräger® Pallas und des Patientenmonitors Philips® IntelliVue MX800 erfolgten unabhängig von der klinischen Studie im Rahmen der Allgemeinanästhesie aufgrund klinischer Indikation.

3.6.2 Nahinfrarotspektroskopie INVOS 7100

Das INVOS™ 7100 System (Covidien, Dublin, Irland) ist ein nichtinvasives, auf Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) basierendes Messgerät zur kontinuierlichen Bestimmung der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO₂) in Geweben. Es nutzt die unterschiedliche Absorption von Nahinfrarotlicht durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin, um den Sauerstoffgehalt im Gewebe zu bestimmen. (309)

Um beide Hemisphären abzudecken, werden zwei Sensoren verwendet (Teilenummer PMSSENS71-A), die auf der Stirn des Patienten oder der Patientin entsprechend der standardisierten Platzierungsvorgaben für zerebrale Messungen symmetrisch über der rechten und linken Hemisphäre angebracht werden. Zuvor erfolgt eine Reinigung der Haut mit alkoholischem Desinfektionsmittel, um eine optimale Haftung zu gewährleisten. Die INVOS-Sensoren enthalten Lichtquellen, die Nahinfrarotlicht mit Wellenlängen von 730 nm und 810 nm (310) aussenden. Das System nutzt zwei Lichtdetektoren pro Sensor; einen Detektor, der Licht von oberflächlichen Gewebeschichten erfasst (extrakranielle Signalanteile) und einen tiefen Detektor, der Licht aufnimmt, das von tieferem Gewebe reflektiert wird (311). Die Abstände der Detektoren von der Lichtquelle betragen beim INVOS-System 30 mm und 40 mm. Die Differenz

der Messwerte aus diesen beiden Detektoren ermöglicht eine differenzierte Berechnung der rSO_2 -Werte, indem extrakranielle Interferenzen reduziert werden (312).

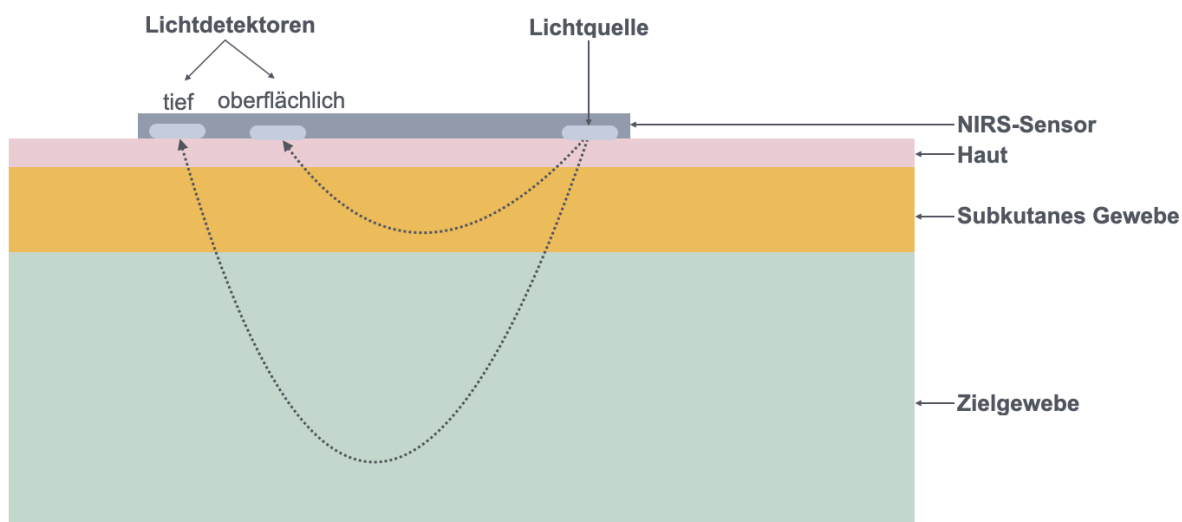


Abbildung 8 Schematischer Aufbau des NIRS-Sensors (INVOS, Covidien)
Modifiziert nach Sood et al. 2015 (281)

Die vom Sensor erfassten Signale werden an den Vorverstärker (PMA71RSC) gesendet, der sie verstärkt und an den Hauptmonitor weiterleitet (Modell PM7100).

Das System analysiert die Signale kontinuierlich und wendet Filteralgorithmen an, um eine Verbesserung der Messgenauigkeit zu erreichen (313). Die verwendeten Algorithmen sind vom Hersteller nicht veröffentlicht worden.

3.6.3 Blutgasanalysator ABL90 Flex Analysator

Zur Analyse der arteriellen Blutgase und der Hämoglobinwerte wurde das ABL90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dänemark) verwendet. Dieses Blutgasanalysegerät ist für die Point-of-Care-Diagnostik (POCT) konzipiert und ermöglicht die simultane Analyse mehrerer Blutparameter mit einer geringen Probenmenge von 65 μ L innerhalb von 35 Sekunden. Die Bestimmung erfolgt mittels elektrochemischer Sensoren und optischer Spektrophotometrie. (41) Die Messungen für die vorliegende Arbeit umfassten die Sauerstoffsättigung (S_aO_2), den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2), den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2) sowie die Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb).

Die Sauerstoffsättigung wird durch eine optische Mehrkanal-Spektrophotometrie bestimmt. Dabei werden Absorptionseigenschaften von Oxyhämoglobin (O_2Hb) und Desoxyhämoglobin (HHb) erfasst. Das ABL90 FLEX nutzt hierfür ein Spektrophotometer mit 138 Wellenlängen im

Bereich von 467 bis 672 nm zur Analyse der Absorptionsspektren der Hämoglobinfractionen (41). Neben O₂Hb und HHb werden auch Carboxyhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MetHb) differenziert, um Messungenauigkeiten durch abnormale Hämoglobinformen zu vermeiden (314).

Der p_aO₂ wird bei diesem Gerät mit einer optischen Fluoreszenz-Quenching-Technologie bestimmt (siehe Abschnitt 2.1.3.4).

Der p_aCO₂ wird mittels einer potentiometrischen Elektrode nach dem Severinghaus-Prinzip gemessen (siehe Abschnitt 2.1.3.1).

Die ctHb wird über eine CO-Oxymetrie bestimmt, die auf der spektralen Analyse von Hämoglobinderivaten basiert. Zur Berechnung wird dabei die spezifische Lichtabsorption durch O₂Hb, HHb, COHb und MetHb genutzt (41, 315).

Während der Datenerhebung wurde streng auf eine Probenverarbeitung nach Benutzerhandbuch der Herstellerfirma geachtet. Die Blutproben wurden in heparinisierten Spritzen entnommen und unmittelbar nach der Probengewinnung analysiert, um präanalytische Veränderungen durch Gasdiffusion oder Zellstoffwechselaktivität zu minimieren. Die Analysen wurden innerhalb von drei Minuten durchgeführt, um Veränderungen in den Blutgaswerten zu vermeiden. Während der Messung wird die Probe vom Gerät auf eine Temperatur von 37°C temperiert, um physiologische Bedingungen zu simulieren (41).

3.6.4 Narkosegerät Dräger® Pallas

Für die Präoxygenierung das Narkosegerät Dräger® Pallas (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät wird für die kontrollierte Zufuhr von Sauerstoff und Anästhetika eingesetzt und ist speziell für den perioperativen Einsatz konzipiert. Das Dräger® Pallas-System verfügt über ein halbgeschlossenes Kreislaufsystem mit Absorber für Kohlendioxid. Es verfügt zudem über eine integrierte Gasanalyse zur Messung der endtidalen Sauerstoffkonzentration (etO₂) sowie der endtidalen Kohlendioxidkonzentration (etCO₂) während der Beatmung. Die Präoxygenierung erfolgte über eine Gesichtsmaske mit einem Sauerstofffluss von 10 l/min.

3.6.5 Patient:innenmonitor Philips® IntelliVue MX800

Für die Erfassung der Parameter S_pO_2 , PI, IBP, MAP und EKG wurde der Patientenmonitor Philips® IntelliVue MX800 (Philips Healthcare, Niederlande) verwendet. Der Monitor ist ein modular erweiterbares Gerät, das eine Echtzeit-Überwachung mehrerer Vitalparameter ermöglicht. Die Datenerhebung erfolgte über spezifische Messmodule, die über den Multi-Measurement Server und die flexible Modulschnittstelle angeschlossen wurden.

Die Elektrokardiographie (EKG) wurde mittels eines standardisierten 5-Kanal-Systems durchgeführt, das über das Multi-Measurement Modul des IntelliVue MX800 angeschlossen war.

Der invasive arterielle Blutdruck wurde durch das Invasive Pressure Module mit dem System verbunden. Der Drucktransducer wurde gemäß den klinischen Standards nullpunktkalibriert, um eine exakte Referenzlinie zu gewährleisten. Der Drucktransducer war über eine Flüssigkeitssäule mit dem arteriellen Gefäß verbunden. Die IBP-Signale wurden über einen Differenzverstärker aufbereitet und anschließend in numerischer sowie grafischer Form auf dem Monitor angezeigt. Der mittlere arterielle Druck (MAP) wurde automatisch aus den IBP-Daten berechnet.

Die periphere Sauerstoffsättigung (S_pO_2) wurde mit dem Nellcor S_pO_2 -Modul gemessen. Das Messprinzip beruht auf der differentiellen Absorption von Licht durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin bei zwei Wellenlängen (660 nm für Desoxyhämoglobin, 940 nm für Oxyhämoglobin). Das Verhältnis der absorbierten Wellenlängen wird zur Berechnung der S_pO_2 herangezogen. Artefakte durch Bewegungen oder niedrige Perfusion wurden durch den „SmartPulse“-Algorithmus des IntelliVue-Systems kompensiert. Zusätzlich zur Sauerstoffsättigung wurde der Perfusionsindex (PI) erfasst. Dieser berechnet das Verhältnis der pulsierenden zu nicht-pulsierenden Lichtabsorption und gibt somit indirekt Aufschluss über die periphere Perfusion. Der PI wurde in Echtzeit über das S_pO_2 -Modul bestimmt.

3.7 Statistische Auswertung

3.7.1 Software und statistische Grundlagen

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Zur Beschreibung der erhobenen Daten wurden Mittelwerte (M), Median (Md), Interquartilsabstand (IQR), Standardabweichungen (SD), Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) sowie minimaler (Min) und maximaler (Max) Wert für die Variablen angegeben. Für Vergleiche und Diskussionen von Mittelwerten wurde aufgrund der geringeren Sensibilität gegenüber Ausreißern soweit möglich der Median genutzt.

3.7.2 Statistische Tests und Effektstärken

Für den Vergleich der Mittelwerte metrischer Variablen (rS_cO_2 , p_aCO_2 , p_aO_2 , MAP, PI, Hb, S_aO_2 , Alter, Körpergröße, BMI) wurde der gepaarte t-Test eingesetzt. Die Effektstärke wurde mit Cohen's d berechnet, wobei folgende Schwellenwerte galten: 0,2 = kleiner Effekt, 0,5 = mittlerer Effekt und 0,8 = starker Effekt (316). Zum Vergleich von Unterschieden kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Um den Einfluss der unabhängigen Variablen p_aO_2 und p_aCO_2 auf die abhängige Variable rS_cO_2 zu untersuchen wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Die Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3.7.3 Subgruppenanalysen

Zur Analyse von Gruppenunterschieden innerhalb der Kohorte wurden drei verschiedene Subgruppenpaare gebildet.

1. Veränderung der rS_cO_2 :
 - a. Gruppe $\Delta rS_cO_2 \leq 0$: von t_1 zu t_2 unveränderte oder abgenommene rS_cO_2
 - b. Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$: von t_1 zu t_2 gestiegene rS_cO_2
2. Veränderung des p_aCO_2
 - a. Gruppe $\Delta p_aCO_2 < 0$: von t_1 zu t_2 abgenommener p_aCO_2
 - b. Gruppe $\Delta p_aCO_2 > 0$ von t_1 zu t_2 gestiegener p_aCO_2
3. BMI-Kategorien
 - a. Gruppe 1: BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$
 - b. Gruppe 2: BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$

3.7.4 Eignung der Daten für die verwendeten statistischen Tests

Für die Überprüfung der Eignung der Daten für den t-Test wurde auf Ausreißer, Normalverteilung und Homoskedastizität getestet. Zur Prüfung der Verteilung der erhobenen Daten wurden der Shapiro-Wilk-Test und visuelle Inspektionen (Histogramme, Q-Q-Plots) verwendet. Im Datensatz befanden sich keine starken Ausreißer. Die p_aO_2 -Werte vor und nach Präoxygenierung waren gemäß des Shapiro-Wilk-Tests nicht normalverteilt. Jedoch ist der gepaarte t-Test bei der Größe der Stichprobe ($n=60$) und relativ symmetrisch verteilten Daten robust genug (317).

Die sonstigen Daten waren normalverteilt. Die Daten waren somit für die Durchführung des t-Tests geeignet.

Zur Überprüfung der Eignung der Daten für eine multiple lineare Regression wurden die grundlegenden Annahmen des Modells geprüft. Diese umfassen die Linearität, Homoskedastizität, Normalverteilung der Residuen, Unabhängigkeit der Fehlerterme sowie das Vorhandensein von Ausreißern und einflussreichen Werten.

Das Streudiagramm der studentisierten Residuen gegen die vorhergesagten Werte zeigte keine systematischen Muster, sodass die Linearitätsannahme erfüllt war. Die Durbin-Watson-Statistik ergab einen Wert von 2,256 und damit keine Hinweise auf Autokorrelation. Residuenplots bestätigten eine gleichbleibende Varianz (Homoskedastizität), und der P-P-Plot zeigte eine weitgehende Annäherung an die Normalverteilung. Kleinere Abweichungen an den Randbereichen hatten keinen relevanten Einfluss.

Bei der Analyse der studentisierten Residuen wurde ein Datenpunkt mit einem Wert von -3,82645 als potenzieller Ausreißer identifiziert. Allerdings zeigten Cook's Distance (max. 0,14265) sowie die Hebelwerte keine kritische Beeinflussung des Modells. Zudem lagen alle Varianzinflationsfaktoren (VIF) unter 10, sodass keine starke Multikollinearität vorlag.

Die durchgeführten Tests zeigten, dass die grundlegenden Annahmen für die multiple lineare Regression weitgehend erfüllt sind. Der identifizierte Ausreißer hat keinen signifikanten Einfluss auf das Modell, sodass eine Entfernung nicht erforderlich ist. Die Daten sind somit geeignet für die Durchführung einer multiplen linearen Regressionsanalyse.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden 81 Patient:innen für eine nähere Evaluation der Studieneignung aufgesucht, davon lehnte ein Patient die Teilnahme ab, ein weiterer erfüllte die Einschlusskriterien nicht. Bei 18 der verbleibenden 79 Patientinnen und Patienten konnte aus unterschiedlichen Gründen keine Messung durchgeführt werden (Gründe siehe Abbildung 6). In die Beobachtung wurden 61 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wovon ein Patient nachträglich von der Datenanalyse ausgeschlossen werden musste, da eine Messung der BGA-Parameter aufgrund einer temporären Nichtverfügbarkeit des Messgeräts nicht zeitnah möglich war.

Die vorliegende Datenanalyse umfasst demnach eine Kohorte von 60 Patient:innen. Die allgemeinen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Betrachtung der demografischen Merkmale zeigt eine Studienpopulation mit einem durchschnittlichen Alter von 69,4 Jahren (Mittelwert, SD=10,09), die Altersspanne reichte von 41 bis 89 Jahren. 13 (22 %) der Probandinnen waren weiblich, während 47 (78 %) männlich waren.

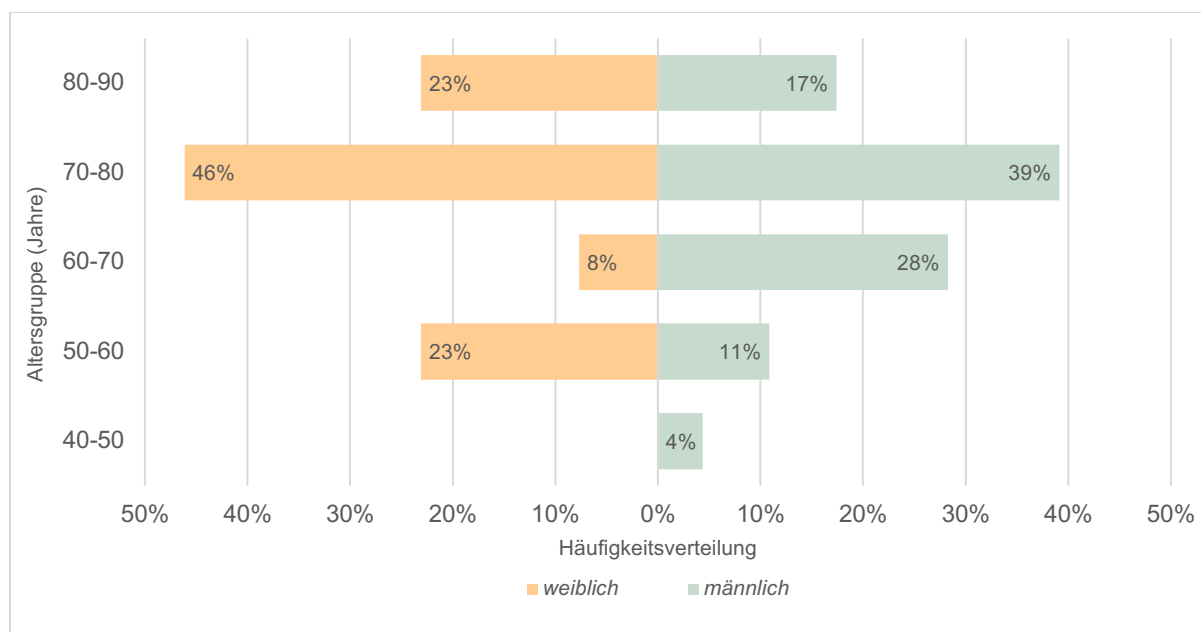


Abbildung 9 Demographische Zusammensetzung der Studienkohorte

Das Balkendiagramm zeigt die prozentuale Verteilung der Geschlechter in den einzelnen Altersgruppen. Weibliche Probandinnen sind in orange, männliche in grün dargestellt.

Die anthropometrischen Daten der Patientenkohorte zeigen, dass das durchschnittliche Körpergewicht bei 84,5 kg (Mittelwert; SD = 15,6) lag. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Mittel 27 kg/m² (Md; IQR = 5,7). Eine detailliertere Betrachtung der BMI-Kategorien zeigt, dass ein Patient (2 %) untergewichtig war, während 15 (25 %) ein normales Körpergewicht aufwiesen.

Ergebnisse

25 Patienten (42 %) waren nach WHO-Definition (318) übergewichtig, während 15 (25 %) eine Adipositas Grad I, 3 (5 %) eine Adipositas Grad II und einer (2 %) eine Adipositas Grad III aufwiesen.

Die Einschätzung des perioperativen Risikos erfolgte anhand der American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikation (319). 39 Patient:innen (65 %) konnten der ASA-Klasse III zugeordnet werden, (schwere systemische Erkrankung), 11 Patient:innen (18 %) wurden der ASA-Klasse II zugeordnet (milde systemische Erkrankung). 10 (17 %) der Patient:innen fielen in die höchste Risikokategorie ASA IV (schwere systemische Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt) Der Klassifikation ASA I (normal gesunder Patient) konnte keiner der Patient:innen zugeordnet werden.

Tabelle 2 *Allgemeine Patientencharakteristika*

Patientinnen und Patienten (n)	60
männlich	47 (78,3 %)
weiblich	13 (21,7 %)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	69 (10)
Median (IQR)	71 (15)
Minimum – Maximum	41 – 89
BMI (kg/m ²)	
Mittelwert (SD)	28,0 (4,4)
Median (IQR)	27,1 (5,7)
Minimum – Maximum	16,7 - 40,1
BMI-Kategorien (n)	
Untergewicht (BMI < 18,5)	1 (1,7 %)
Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9)	15 (25,0 %)
Übergewicht (BMI 25 – 29,9)	25 (41,7 %)
Adipositas Grad I (BMI 30 – 34,9)	15 (25,0 %)
Adipositas Grad II (BMI 35 – 39,9)	3 (5,0 %)
Adipositas Grad III (BMI > 40)	1 (1,7 %)
ASA-Klassifikation (n)	
ASA I	0 (0 %)
ASA II	11 (18,3 %)
ASA III	39 (65,0 %)
ASA IV	10 (16,7 %)

Legende: ASA – American Society of Anesthesiologists, BMI – Body Mass Index, IQR – Interquartilsabstand, kg – Kilogramm, m – Meter, n – Patient:innenanzahl, SD – Standardabweichung

Die Häufigkeit der Diagnosen, die zum jeweiligen Eingriff geführt haben, sowie die Verteilung der jeweiligen Eingriffe sind in Tabelle 3 dargestellt. Die häufigste Diagnose innerhalb der Kohorte war die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. Atherosklerose der Extremitäten mit Stenose oder Verschluss der Strombahn, welche bei 29 Patient:innen (48,3 %) vorlag. Die zweithäufigste Diagnose war bei 10 Patient:innen (16,7 %) eine Stenose und/oder Endarterienthrombus der A. carotis interna. Die Patient:innen mit Aortenaneurysma oder -dissektion machten mit einer Anzahl von 10 16,7 % der Gesamtpopulation aus, während periphere Aneurysmen 7 Fälle (11,7 %) umfassten. 4 der Patient:innen (6,7 %) wurden wegen

eines Bypassverschlusses und 2 (3,3 %) wegen Migration oder Verschluss eines aortalen Stentgrafts operiert.

Die durchgeführten Eingriffe in der Patient:innenkohorte umfassten folgende vaskuläre Operationen: Die häufigste Operation war eine periphere Thrombendarteriektomie, die bei 21 der Patient:innen (35 %) durchgeführt wurde. Bei 17 der Patient:innen (28 %) wurde einer periphere Bypassanlage durchgeführt. Eine Einlage eines aortalen Stentgrafts wurde bei 8 Patient:innen (13 %) durchgeführt, 7 der Patienten (12 %) erhielten eine Einlage eines iliacalen Stentgrafts oder eine iliacale Prothese (Y-Prothese). Bei 5 (8 %) musste eine Reoperation eines Bypasses durchgeführt werden. Ein offener Aortenersatz wurde bei 2 der Patient:innen (3 %) durchgeführt.

Tabelle 3 *Durchgeführte Eingriffe und Diagnosen*

Durchgeführter Eingriff	n (%)
Periphere Thrombendarteriektomie	21 (35,0)
Periphere Bypassanlage	17 (28,3)
Einlage eines aortalen Stentgrafts	8 (13,3)
Einlage eines iliacalen Stentgrafts o. Prothese	7 (11,7)
Bypass-Reoperation	5 (8,3)
offener Aortenersatz	2 (3,3)
Diagnose	
pAVK mit Stenose und / oder Verschluss	29 (48,3)
Stenose und/oder Endarterienthrombus der A. carotis interna	10 (16,7)
Aortenaneurysma o. -dissektion	8 (13,3)
peripheres Aneurysma	7 (11,7)
Bypassverschluss bzw. -degeneration	4 (6,7)
Migration oder Verschluss eines aortalen Stentgrafts	2 (3,3)

Legende: A – Arteria, n – Anzahl, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.2 Die zerebrale Oxygenierung zum Zeitpunkt vor (t_1) und nach (t_2) der Präoxygenierung

4.2.1 Die zerebrale Oxygenierung in der Gesamtkohorte

Bei 50 Patient:innen (83 %) kam es während der Präoxygenierung zwischen Messzeitpunkt t_1 und t_2 (nach 3 Minuten) zu einer Zunahme der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung. Bei 2 Patient:innen (3 %) blieb die rS_cO_2 gleich, bei 8 Patient:innen (13 %) nahm der Wert während der Präoxygenierung ab.

Die Veränderung der rS_cO_2 -Werte sind in Tabelle 4 dargestellt.

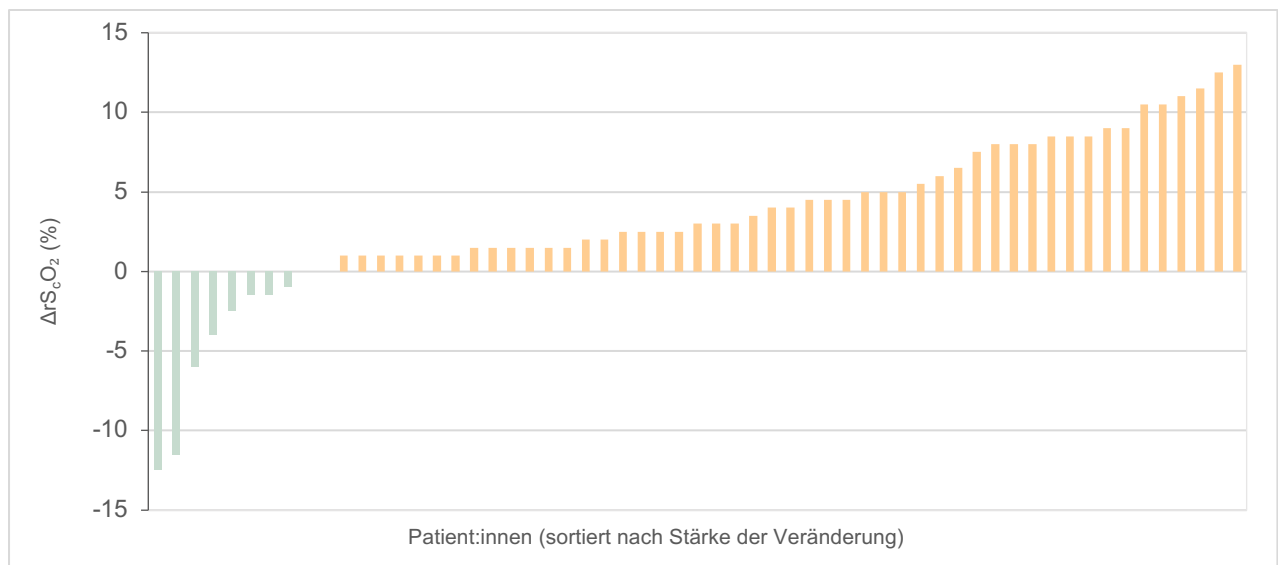


Abbildung 10 Die Veränderung der rS_cO_2 -Werte während der Präoxygenierung

Dargestellt werden die individuellen Veränderungen des zerebralen Sauerstoffsättigungswertes (ΔrS_cO_2) während der Präoxygenierung für alle untersuchten Patientinnen und Patienten. Die X-Achse: Patient:innen in aufsteigender Reihenfolge ihrer rS_cO_2 -Veränderung, Y-Achse: Veränderung in Prozentpunkten. Positive Werte (orange Balken) kennzeichnen eine Zunahme der rS_cO_2 , negative Werte (grüne Balken) eine Abnahme.

Legende: rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung

Der Mittlere Absolutwert der rS_cO_2 zum Zeitpunkt t_1 betrug 68 % (Md; IQR 12) und zum Zeitpunkt t_2 73 % (Md; IQR 13).

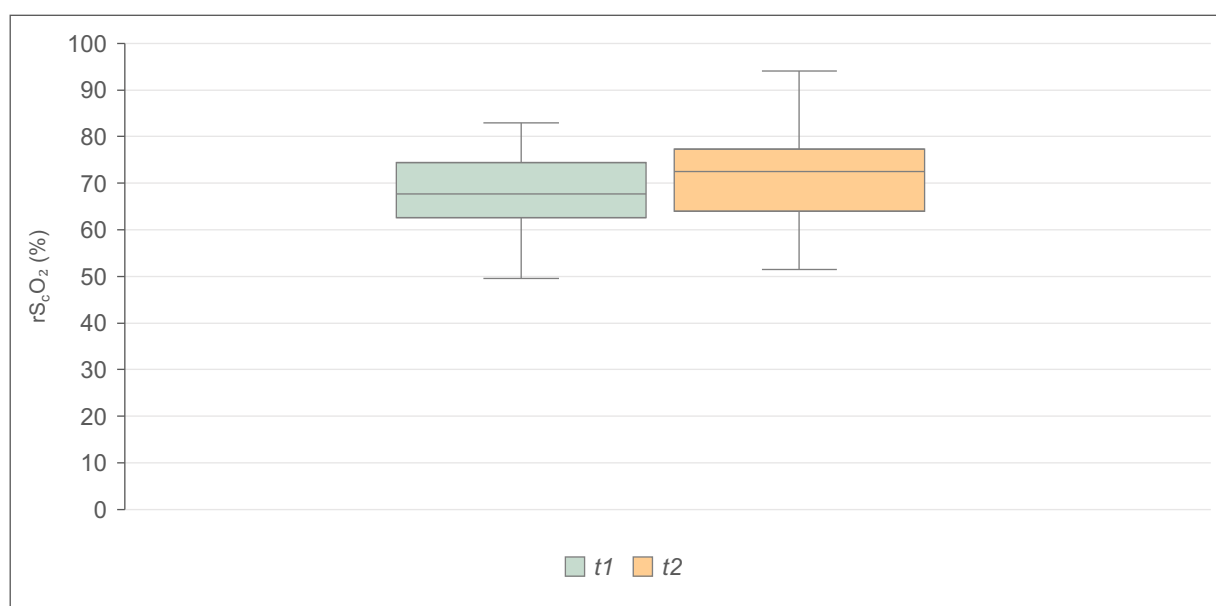
Die mittlere Veränderung der rS_cO_2 -Werte während der dreiminütigen Präoxygenierung zwischen den Messzeitpunkten t_1 und t_2 betrug + 3 % (Md; IQR 7).

Tabelle 4 *rScO₂-Werte vor (t₁) und nach (t₂) Präoxygenierung*

Zeitpunkt	rScO ₂ t ₁ (%)	rScO ₂ t ₂ (%)	ΔrScO ₂ (%)
N	60	60	60
Mittelwert (SD)	68 (8)	71 (9)	4 (5)
Standardfehler	1	1	1
Median (IQR)	68 (12)	73 (13)	3 (7)
95%-KI	65 bis 70	69 bis 74	2 bis 5
Min/Max	50/83	52/94	-13/17

Legende: KI – Konfidenzintervall, IQR – Interquartilsabstand, rScO₂ – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, SD – Standardabweichung, t₁ – Zeitpunkt unmittelbar vor der Präoxygenierung, t₂ – Zeitpunkt nach 3 Minuten Präoxygenierung

Im gepaarten t-Test waren die rScO₂-Werte nach der Präoxygenierung signifikant höher als vor der Präoxygenierung ($t(59) = 5,156$, $p < 0,001$, $d = 0,67$). Der Cohen's d von 0,67 weist auf eine mittlere Effektstärke hin (316).

**Abbildung 11** *rScO₂-Werte vor und nach der Präoxygenierung*

Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der rScO₂-Werte zum Zeitpunkt t₁ (grün dargestellt) und t₂ (orange dargestellt). Die Grenzen der Boxen markieren das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Es werden außerdem der Median (Linie), und 1,5-facher Interquartilsabstand dargestellt.

Legende: rScO₂ – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung

4.2.2 Die rScO₂ nach BMI und Geschlecht zum Zeitpunkt t₁ und t₂

Die rScO₂-Ausgangswert zum Zeitpunkt t₁ lag bei Patient:innen mit Übergewicht und Adipositas (BMI < 25 kg/m²; n = 44) bei 70 % (Md, IQR 11,5) und bei Normalgewichtigen (BMI <

25 kg/m²; n = 16) bei 63 % (Md, IQR 16). Zum Zeitpunkt t₂ lag die rS_cO₂ in der Gruppe mit erhöhtem BMI bei 73 % (Md, IQR 12,5) und bei Normalgewichtigen bei 67 % (Md, IQR 18,1). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erreichte zum Zeitpunkt t₁ statistische Signifikanz (p = 0,02), nicht jedoch zum Zeitpunkt t₂ (p = 0,06). Ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte der Unterschied in der Veränderung der rS_cO₂ (p = 0,8).

Zwischen männlichen und weiblichen Patient:innen gab es bei den rS_cO₂-Werten ebenfalls zu keinem der Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied (t₁: p = 0,3; t₂: p = 1)

4.3 Vergleich der arteriellen Blutgaswerte p_aCO₂ und p_aO₂ zum Zeitpunkt vor (t₁) und nach (t₂) der Präoxygenierung

4.3.1 Der p_aCO₂ zum Zeitpunkt t₁ und t₂

Der p_aCO₂ nahm bei 37 Patientinnen und Patientinnen (62 %) während der Präoxygenierung zwischen Messzeitpunkt t₁ und t₂ ab. Bei 23 Patienten (38 %) kam es zu einer Zunahme des p_aCO₂.

Die Veränderung der p_aCO₂-Werte sind in Tabelle 5 dargestellt.

Ergebnisse

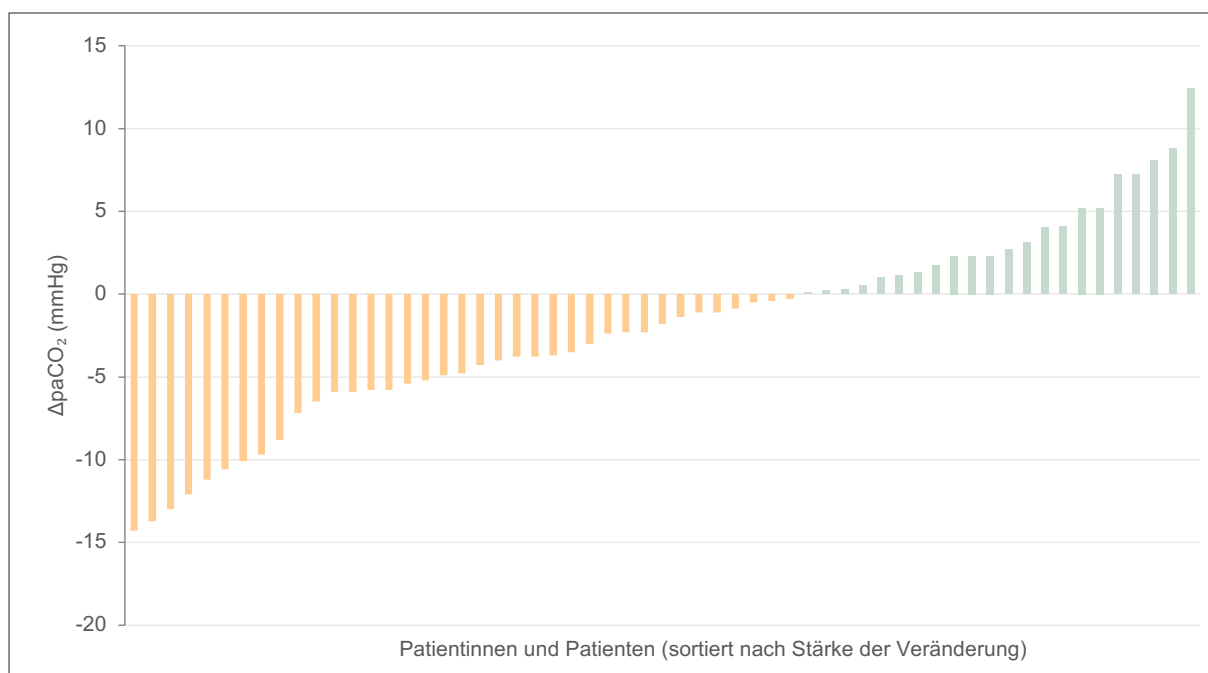


Abbildung 12 Die Veränderung der $p_a\text{CO}_2$ -Werte während der Präoxygenierung

Dargestellt werden die individuellen Veränderungen des arteriellen Partialdrucks von Kohlenstoffdioxid ($p_a\text{CO}_2$) während der Präoxygenierung für alle untersuchten Patient:innen. X-Achse: Patient:innen in aufsteigender Reihenfolge ihrer $p_a\text{CO}_2$ -Veränderung, Y-Achse: Veränderung in Prozentpunkten. Positive Werte (orange Balken) kennzeichnen eine Zunahme des $p_a\text{CO}_2$, negative Werte (grüne Balken) eine Abnahme.

Legende: $p_a\text{CO}_2$ – arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Die mittlere Veränderung des $p_a\text{CO}_2$ -Wertes betrug - 1,6 mmHg (Md; IQR 7,9).

Tabelle 5 $p_a\text{CO}_2$ -Werte vor (t_1) und nach (t_2) Präoxygenierung

Zeitpunkt	$p_a\text{CO}_2$ t_1 (mmHg)	$p_a\text{CO}_2$ t_2 (mmHg)	$\Delta p_a\text{CO}_2$ (mmHg)
N	60	60	60
Mittelwert M (SD)	36,4 (4,8)	34,6 (7,6)	-1,7 (6,2)
Standardfehler	0,6	1,0	0,8
Median Md (IQR)	36,6 (4,9)	35,5 (8,7)	-1,6 (7,9)
95%-KI	35,1 bis 37,6	32,6 bis 36,6	-3,3 bis -0,1
Min – Max	24,0 – 53,7	21,2 – 69,9	-14,3 – 16,2

Legende: KI – Konfidenzintervall, IQR – Interquartilsabstand, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, $p_a\text{CO}_2$ – Kohlenstoffdioxidpartialdruck, SD – Standardabweichung, t_1 – Zeitpunkt unmittelbar vor der Präoxygenierung, t_2 – Zeitpunkt nach 3 Minuten Präoxygenierung

Ergebnisse

Im gepaarten t-Test waren die $p_a\text{CO}_2$ -Werte nach der Präoxygenierung signifikant niedriger als vor der Präoxygenierung ($t(58) = -2,188$, $p = 0,033$, $d = 0,28$).

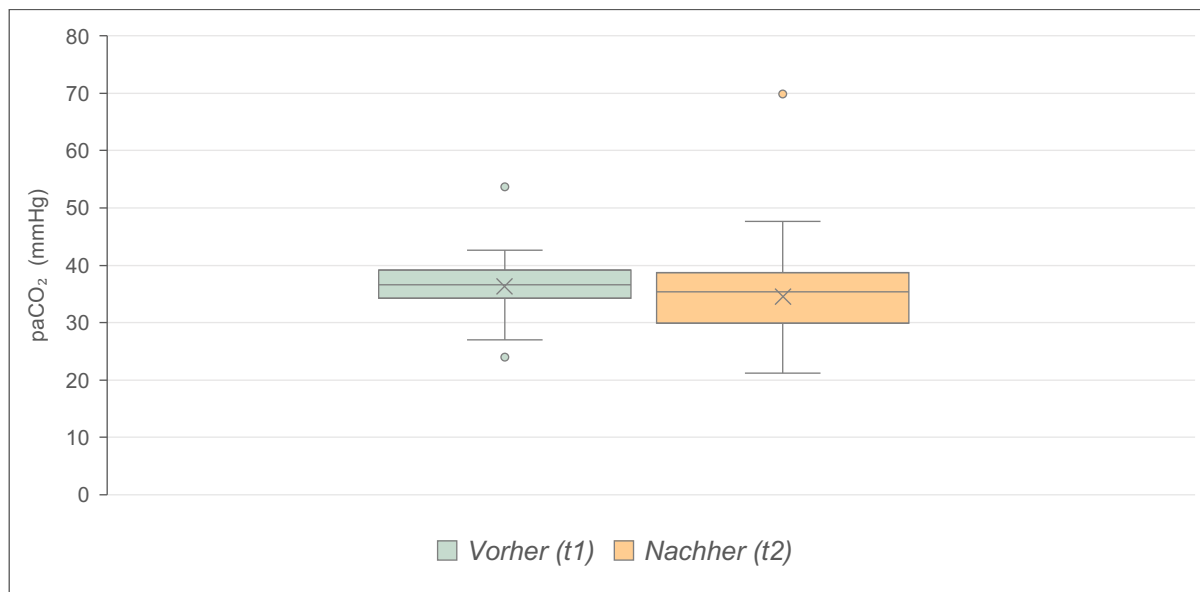


Abbildung 13 $p_a\text{CO}_2$ -Werte vor und nach der Präoxygenierung

Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der $p_a\text{CO}_2$ -Werte vor (grün dargestellt, t_1) und nach (orange dargestellt, t_2) der Präoxygenierung. Die Grenzen der Boxen markieren das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Es werden außerdem der Median (Linie), Mittelwert (Kreuz), 1,5-facher Interquartilsabstand und Ausreißer dargestellt.

Legende mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, $p_a\text{CO}_2$ – arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck

4.3.2 Unterschiede zwischen Patient:innen mit ab- und zugenommenem $p_a\text{CO}_2$

Bei den erhobenen metrischen Variablen $r\text{S}_c\text{O}_2$, $p_a\text{O}_2$, MAP, S_aO_2 , ctHb, Alter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI und PI gab es zwischen den Gruppen $\Delta p_a\text{CO}_2 < 0$ und $\Delta p_a\text{CO}_2 > 0$ keine signifikanten Unterschiede. Unterschiede in der Variable $\Delta r\text{S}_c\text{O}_2$ werden in Abschnitt 4.3.2 beschrieben. Auch bei der Analyse der kategorialen Variablen Geschlecht, Eingriff, Diagnose, Barträger, Zahnstatus, COPD und Gold-Grad konnten keine weiteren statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden.

4.3.3 Der $p_a\text{O}_2$ zum Zeitpunkt t_1 und t_2

Bei allen Patientinnen und Patienten zeigte während der Präoxygenierung zwischen Messzeitpunkt t_1 und t_2 ein Anstieg des $p_a\text{O}_2$.

Die Veränderung der $p_a\text{O}_2$ -Werte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt t_1 lag der mittlere p_aO_2 bei 77,2 mmHg (Md; IQR 184,0), zum Zeitpunkt t_2 bei 271,5 mmHg (Md, IQR 184,0)

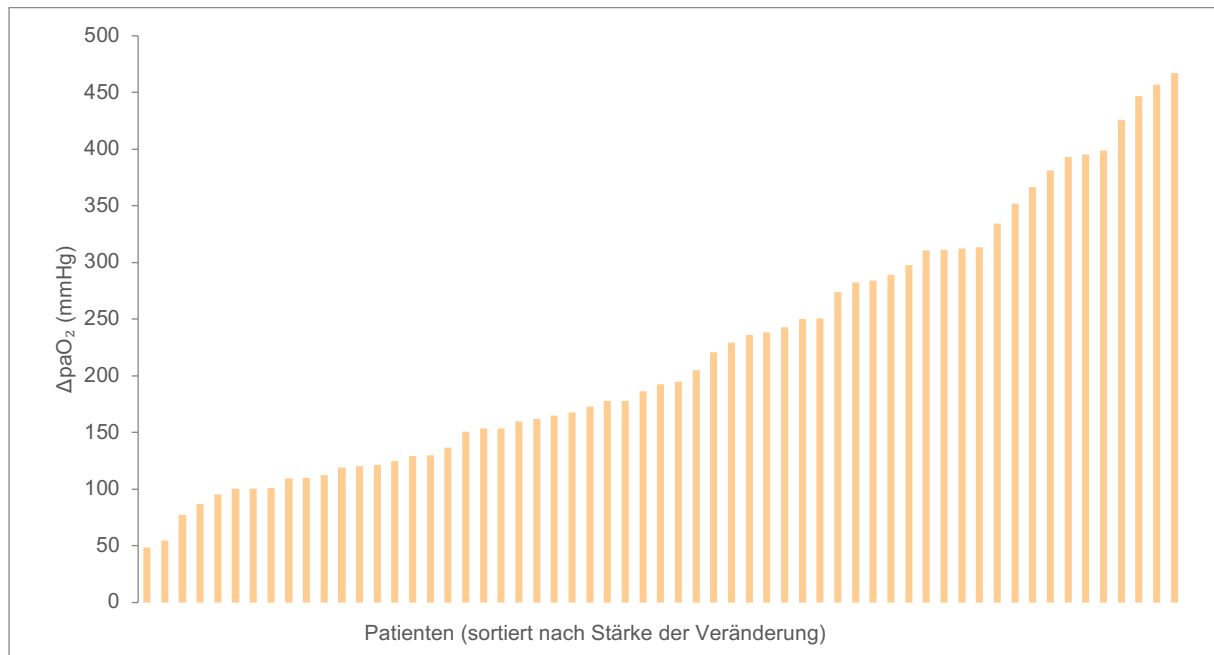


Abbildung 14 Die Veränderung der p_aO_2 -Werte während der Präoxygenierung

Dargestellt werden die individuellen Veränderungen des p_aO_2 während der Präoxygenierung für alle untersuchten Patient:innen. Die X-Achse: Patient:innen in aufsteigender Reihenfolge ihrer p_aO_2 - Veränderung, Y-Achse: Veränderung in Prozentpunkten.

Legende: p_aO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die mittlere Zunahme des p_aO_2 -Wertes während der Präoxygenierung betrug 193,7 mmHg. (Md; IQR 185,1).

Tabelle 6 p_aO_2 -Werte vor (t_1) und nach (t_2) Präoxygenierung

	p_aO_2 t_1 (mmHg)	p_aO_2 t_2 (mmHg)	Δp_aO_2 (mmHg)
N	60	60	60
Mittelwert M (SD)	78,5 (14,5)	304,0 (119,6)	225,5 (115,4)
Standardfehler	1,9	15,4	14,9
Median Md (IQR)	77,2 (19,3)	271,5 (184,0)	193,7 (185,1)
95%-KI	74,8 bis 82,3	273,1 bis 334,9	195,7 bis 255,3
Min – Max	53,7 – 123,0	119,0 – 550,0	48,7 – 469,3

Legende: IQR – Interquartilsabstand, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, p_aO_2 – Sauerstoffdioxidpartialdruck, SD – Standardabweichung, t_1 – Zeitpunkt unmittelbar vor der Präoxygenierung, t_2 – Zeitpunkt nach 3 Minuten Präoxygenierung

Ergebnisse

Im gepaarten T-Test waren die p_aO_2 -Werte nachher signifikant höher als vorher ($t(58) = 14,27$, $p < 0,001$, $d = 1,86$).

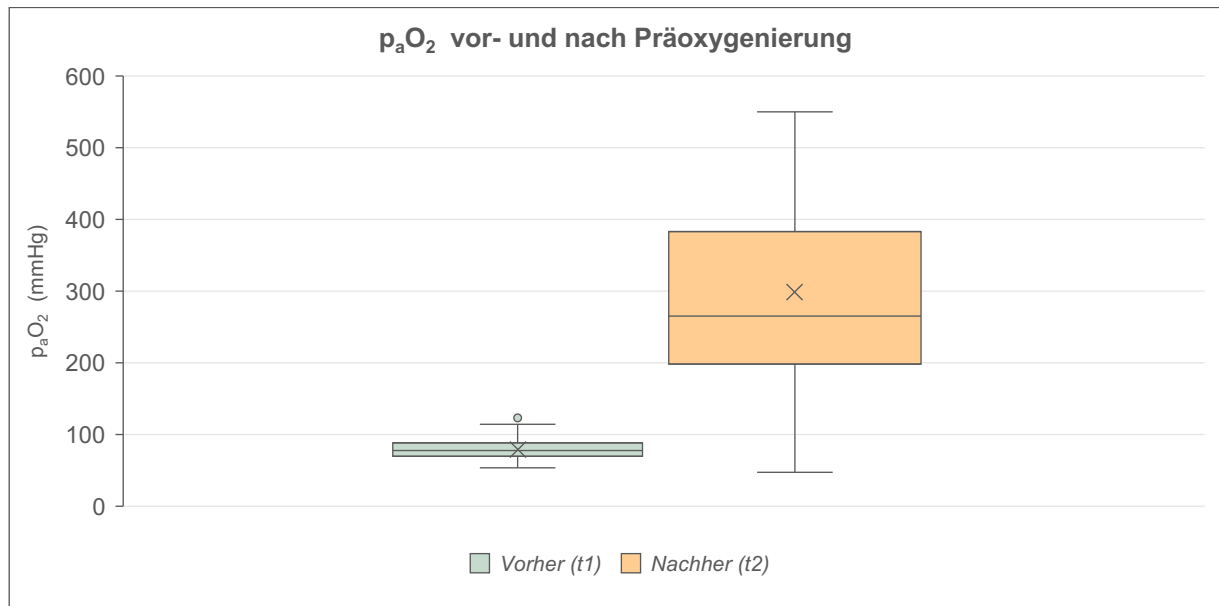


Abbildung 15 p_aO_2 -Werte vor und nach der Präoxygenierung

Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der p_aO_2 -Werte vor (grün dargestellt, t_1) und nach (orange dargestellt, t_2) der Präoxygenierung. Die Grenzen der Boxen markieren das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Es werden außerdem der Median (Linie), Mittelwert (Kreuz), 1,5-facher Interquartilsabstand und Ausreißer dargestellt.

Legende: mmHg – Millimeter Quecksilbersäule; p_aO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck

4.3.4 p_aCO_2 und p_aO_2 nach BMI und Geschlecht zum Zeitpunkt t_1 und t_2

Die p_aCO_2 -Werte zum Zeitpunkt t_1 lag bei den Patient:innen mit Übergewicht und Adipositas ($n = 44$) bei 37,2 mmHg (Md, IQR 5,4) und bei Normalgewichtigen ($n = 16$) bei 34,4 mmHg. Zum Zeitpunkt t_2 liegt der p_aCO_2 in der Gruppe mit erhöhtem BMI bei 36,2 mmHg (Md, IQR 8,7) und bei Normalgewichtigen bei 32,8 mmHg (Md, IQR 8,1). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erreichte sowohl zum Zeitpunkt t_1 als auch zum Zeitpunkt t_2 keine statistische Signifikanz (t_1 : $p=0,061$; t_2 : $p=2,8$).

Zwischen männlichen und weiblichen Patient:innen gab es bei den p_aCO_2 -Werten ebenfalls zu keinem der Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied (t_1 : $p = 0,2$; t_2 : $p = 0,7$)

4.4 Korrelation der rS_cO_2 mit den Blutgasen p_aCO_2 und p_aO_2

In den Daten zeigte sich eine starke Korrelation (316) zwischen den Veränderungen von p_aCO_2 und der rS_cO_2 von t_1 zu t_2 (Spearman's $\rho = 0,524$ ($p < 0,001$)).

Das Streudiagramm (Abbildung 16) zeigt die Veränderung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (x-Achse) und die Veränderung des arteriellen Kohlenstoffdioxids (y-Achse) während der Präoxygenierung zwischen Messzeitpunkt t_1 und t_2 . Jeder Punkt (grün) repräsentiert eine Patient:in. Die Ausgleichsgerade ist in Orange dargestellt.

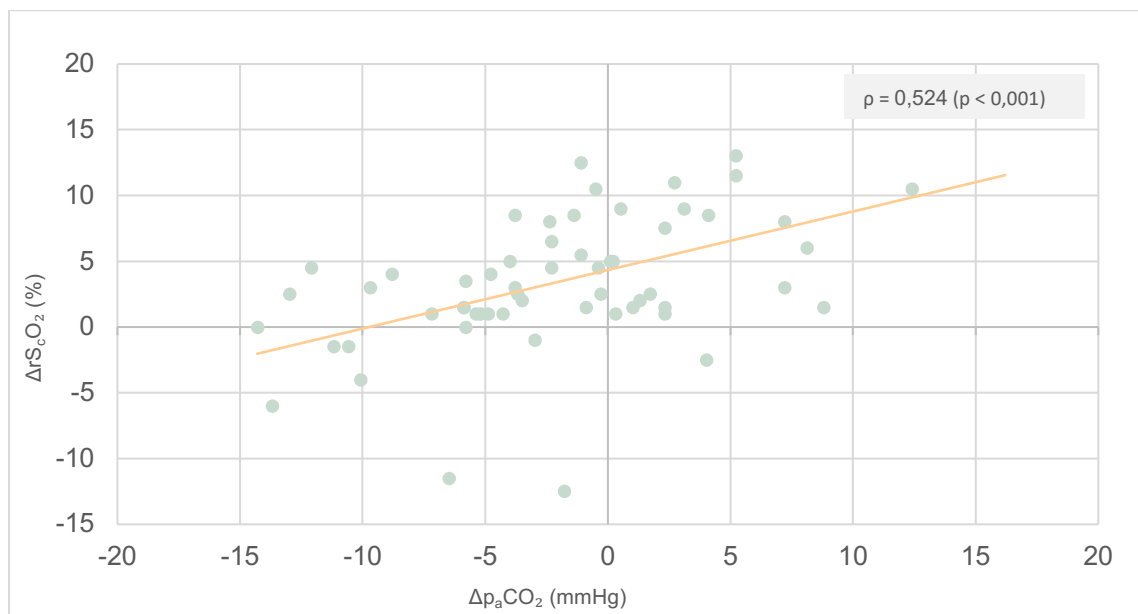


Abbildung 16 Korrelation zwischen Δp_aCO_2 und ΔrS_cO_2

Legende: p_aCO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck, p – Signifikanzniveau, rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, ρ – Korrelationskoeffizient

Die Veränderungen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (x-Achse) und der Veränderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (y-Achse) sind in Abbildung 17 dargestellt. Auch hier repräsentiert jeder Punkt (grün) eine Patient:in. Zwischen den Variablen Δp_aO_2 und ΔrS_cO_2 lässt sich eine moderat starke (316) Korrelation nachweisen (Spearman's $\rho = 0,428$ ($p < 0,001$)).

Ergebnisse

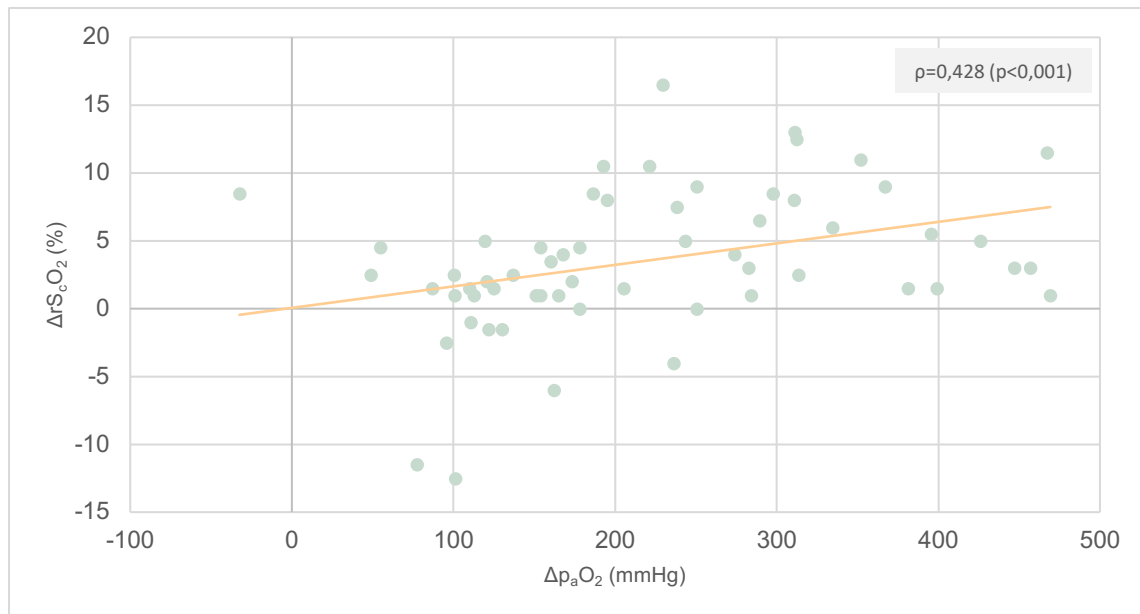


Abbildung 17 Korrelation zwischen Δp_aO_2 und ΔrS_cO_2

Legende: p_aO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck, p – Signifikanzniveau, rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, ρ – Korrelationskoeffizient

Um zu untersuchen, ob der Einfluss des p_aCO_2 oder der Einfluss der p_aO_2 auf die rS_cO_2 überwiegt, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt.

Die multiple lineare Regressionsanalyse mit ΔrS_cO_2 als Zielvariable und Δp_aCO_2 sowie Δp_aO_2 als Prädiktoren konnte rund ein Drittel der Veränderungen der rS_cO_2 erklären und zeigte damit eine hohe Modellanpassungsgüte (316) ($R^2 = 0,345$; korrigiertes $R^2 = 0,321$). Die Modellvorhersage war insgesamt statistisch signifikant ($F(2,56) = 14,72$; $p < 0,001$).

Bei Betrachtung der standardisierten Regressionskoeffizienten zeigte sich, dass sowohl p_aCO_2 als auch p_aO_2 unabhängig voneinander einen Einfluss auf die Variable ΔrS_cO_2 hatten. Beide Zusammenhänge waren statistisch signifikant ($p < 0,05$). Dabei hatte die Veränderung des p_aCO_2 ($\beta = 0,477$) einen stärkeren Einfluss auf ΔrS_cO_2 als die Veränderung des p_aO_2 ($\beta = 0,261$).

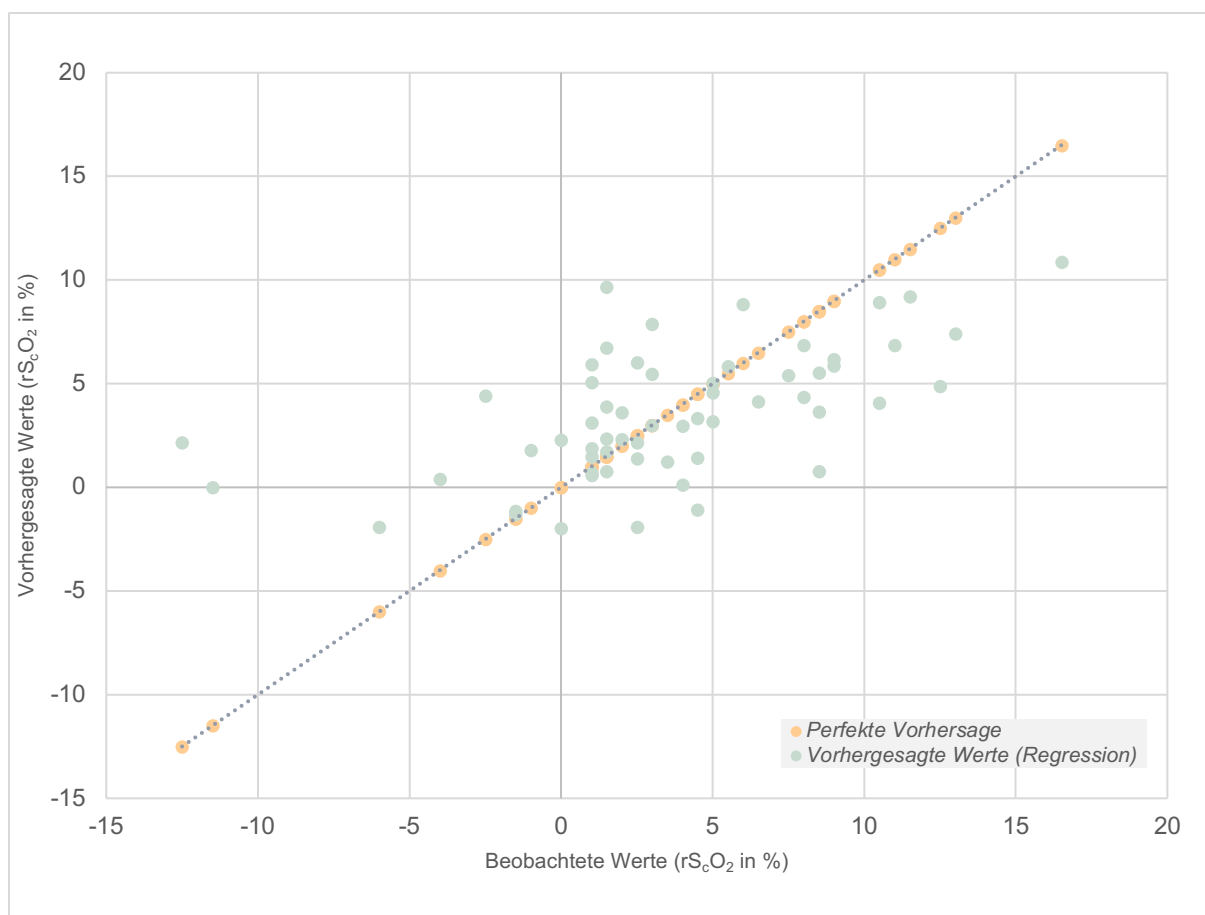


Abbildung 18 Vergleich von beobachteten und vorhergesagten rScO₂-Werten

Das Diagramm zeigt die beobachteten rScO₂-Werte im Vergleich zu den durch die multiple lineare Regression vorhergesagten Werten. Die diagonal verlaufende gestrichelte Linie repräsentiert eine perfekte Übereinstimmung zwischen Vorhersage und Beobachtung. Die grün dargestellten Punkte zeigen die tatsächlichen Modellvorhersagen.

Legende: rScO₂ – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung

4.4.1 Veränderung der arteriellen Blutgase p_aCO₂ und p_aO₂ bei Patient:innen mit steigender und Patient:innen mit unveränderter oder abnehmender rScO₂

Bei den Patient:innen, bei denen die rScO₂ von Zeitpunkt t₁ zu t₂ gestiegen ist ($\Delta rScO_2 > 0$, n = 50), betrug die rScO₂-Zunahme im Mittel 5 % (Md, IQR 6,6). Die Veränderung bei den Patient:innen mit gesunkener oder gleichgebliebener rScO₂ ($\Delta rScO_2 \leq 0$, n = 10) betrug - 2 % (Md, IQR 6,6). Beim Vergleich der Ausgangs- und Endwerte der rScO₂ erreichten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen keine statistische Signifikanz. Die unterschiedlichen Ausgangs- und Endwerte der rScO₂ sowie die Veränderung zwischen t₁ und t₂ werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Vergleich der rS_cO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $rS_cO_2 \leq 0$

Gruppe	[$\Delta rS_cO_2 > 0$] (mmHg), n = 50			[$\Delta rS_cO_2 \leq 0$] (mmHg), n = 10			
	rS_cO_2 t ₁	rS_cO_2 t ₂	ΔrS_cO_2	rS_cO_2 t ₁	rS_cO_2 t ₂	ΔrS_cO_2	
Mittelwert (SD)	67 (8)	72 (10)	5 (4)	72 (7)	68 (5)	-4 (5)	
Standardfehler	1,2	1,4	0,6	2,2	1,7	1,4	
Median (IQR)	67 (9,5)	73 (14,5)	4 (6,6)	73 (11,6)	67 (8,8)	-2 (6,6)	
95%-KI	Untergrenze	64,3	69,0	4,0	66,7	63,9	-7,3
	Obergrenze	69,0	74,6	6,3	76,8	71,5	-0,8
Min - Max	50 – 83	52 – 94	1 – 16,5	62 – 83	2 – 77	-12,5 – 0,0	

Legende: KI – Konfidenzintervall, IQR – Interquartilsabstand, Max – Maximum, Min – Minimum, rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, SD – Standardabweichung, t₁: Zeitpunkt unmittelbar vor Präoxygenierung, t₂ – Zeitpunkt unmittelbar nach dreiminütiger Präoxygenierung

Die Veränderung der arteriellen Blutgase p_aCO_2 und p_aO_2 unterschieden sich zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ signifikant. Die unterschiedlichen p_aCO_2 - und p_aO_2 -Werte zu den Zeitpunkten t₁ und t₂ werden nach Gruppen getrennt in Tabelle 8 und 9 dargestellt.

Der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck lag in der Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$ zum Zeitpunkt t₁ bei 36,6 mmHg (Md; IQR 5,5) und zum Zeitpunkt t₂ bei 36,1 mmHg (Md; IQR 8,4). Dies entsprach einer mittleren Abnahme um 0,7 mmHg (Md; IQR 6,7).

In der Gruppe $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ betrug der p_aCO_2 zum Zeitpunkt t₁ 38,1 mmHg (Md; IQR 6,0) und zum Zeitpunkt t₂ 29,7 mmHg (Md; IQR 6,4). Hier zeigte sich eine mittlere Abnahme um 8,3 mmHg (Md; IQR 9,1).

Der Unterschied der p_aCO_2 -Ausgangswerte zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,375$).

Bei den Patient:innen, bei denen die rS_cO_2 abgenommen hat oder gleichgeblieben ist ($\Delta rS_cO_2 \leq 0$), sank der p_aCO_2 somit um 6,7 mmHg (Differenz der Mittelwerte) stärker als in der Gruppe mit gesteigener rS_cO_2 ($\Delta rS_cO_2 > 0$). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Die rechnerische Veränderung der rS_cO_2 pro Abnahme des p_aCO_2 um 1 mmHg entspricht in der $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ -Gruppe - 0,24%.

Tabelle 8 Vergleich der p_aCO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $rS_cO_2 \leq 0$

Gruppe	[$\Delta rS_cO_2 > 0$] (mmHg), n = 50			[$\Delta rS_cO_2 \leq 0$] (mmHg), n = 10			
	p_aCO_2 t ₁	p_aCO_2 t ₂	Δp_aCO_2	p_aCO_2 t ₁	p_aCO_2 t ₂	Δp_aCO_2	
Mittelwert (SD)	36,1 (5,1)	35,5 (7,6)	-0,6 (5,7)	37,6 (3,0)	30,3 (6,6)	-7,3 (5,8)	
Standardfehler	0,7	1,1	0,8	1,0	2,1	1,8	
Median (IQR)	36,6 (5,5)	36,1 (8,4)	-0,7 (6,7)	38,1 (6,0)	29,7 (6,4)	-8,3 (9,1)	
95%-KI	Untergrenze	34,7	33,3	-2,3	35,4	25,6	-11,5
	Obergrenze	37,5	37,6	1,0	39,8	35,0	-3,2
Min - Max	24,0 – 53,7	21,6 – 69,9	-13,0 – 16,2	32,4 – 41,5	21,2 – 44,7	-14,3 – 4,0	

Signifikanzniveau der Gruppenunterschiede $p = 0,006$

Legende: KI – Konfidenzintervall, IQR – Interquartilsabstand, Max – Maximum, Min – Minimum, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, p_aCO_2 – Kohlenstoffdioxidpartialdruck, rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, SD – Standardabweichung, t₁: Zeitpunkt unmittelbar vor Präoxygenierung, t₂ – Zeitpunkt unmittelbar nach dreiminütiger Präoxygenierung

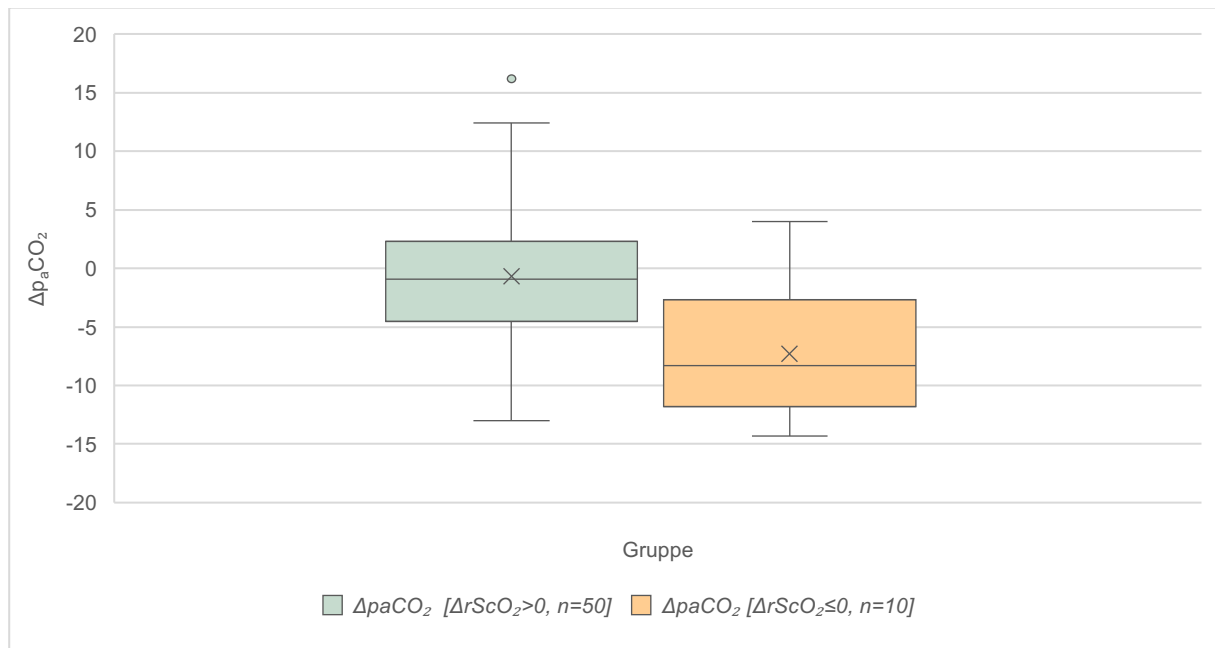


Abbildung 19 Vergleich der Δp_aCO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $\Delta rS_cO_2 \leq 0$

Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzwerte des p_aCO_2 vor- und nach Präoxygenierung. In grün sind die Werte der Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$ (n = 50) dargestellt, in orange die der Gruppe $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ (n = 10). Die Grenzen der Boxen markieren das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Es werden außerdem der Median (Linie), Mittelwert (Kreuz), 1,5-facher Interquartilsabstand und Ausreißer dargestellt.

Legende: p_aCO_2 – Kohlenstoffdioxidpartialdruck, rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung

Der Ausgangswert des Sauerstoff-Partialdrucks lag in der Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$ zum Zeitpunkt t₁ bei 76,8 mmHg (Md; IQR 18,8) und zum Zeitpunkt t₂ bei 395,5 mmHg (Md; IQR 198,0). Dies entsprach einer mittleren Zunahme um 229,2 mmHg (Md; IQR 171,2).

Ergebnisse

In der Gruppe $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ betrug der p_aO_2 -Ausgangswert 83,5 mmHg (Md; IQR 21,3) und nach der Präoxygenierung 211,0 mmHg (Md; IQR 91,3). Hier zeigte sich eine mittlere Zunahme um 125,9 mmHg (Md; IQR 92,8).

Der Unterschied in den p_aO_2 -Ausgangswerten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$).

Bei den Patient:innen, bei denen die rS_cO_2 gleichgeblieben oder gesunken ist ($\Delta rS_cO_2 \leq 0$), kam es also um einen um 103,3 mmHg (Differenz der Mittelwerte) geringeren Anstieg des p_aO_2 als in der Gruppe mit gesteigener rS_cO_2 ($\Delta rS_cO_2 > 0$). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,016$).

Tabelle 9 Vergleich der Δp_aO_2 -Werte zwischen Gesamtkohorte und $rS_cO_2 \leq 0$ -Gruppe

Gruppe	[$\Delta rS_cO_2 > 0$] (mmHg), n = 49			[$\Delta rS_cO_2 \leq 0$] (mmHg), n = 10			
	p_aO_2 t ₁	p_aO_2 t ₂	Δp_aO_2	p_aO_2 t ₁	p_aO_2 t ₂	Δp_aO_2	
Mittelwert (SD)	77,3 (13,4)	318,5 (122,5)	241,4 (117,7)	85,5 (18,3)	231,7 (72,0)	146,2 (59,4)	
Standardfehler	1,9	17,3	16,6	5,8	22,8	18,8	
Median (IQR)	76,8 (18,8)	395,5 (198,0)	229,2 (171,2)	83,5 (21,3)	211,0 (91,3)	125,9 (92,8)	
95%-KI	Untergrenze Obergrenze	73,3 81,9	283,7 353,3	207,9 274,8	72,4 98,6	180,2 283,2	103,7 188,7
Min - Max	53,7 – 114,0	119,0 – 550,0	48,7 – 469,3	54,9 – 123,0	132,0 – 359,0	77,1 – 250,6	

Signifikanzniveau der Gruppenunterschiede $p = 0,002$

Legende: KI – Konfidenzintervall; IQR – Interquartilsabstand; Max – Maximum; Min – Minimum; N – Patient:innenanzahl; mmHg – Millimeter Quecksilbersäule; p_aO_2 – Sauerstoffpartialdruck; rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung; SD – Standardabweichung; t₁ – Zeitpunkt unmittelbar vor Präoxygenierung; t₂ – Zeitpunkt unmittelbar nach dreiminütiger Präoxygenierung

Ergebnisse

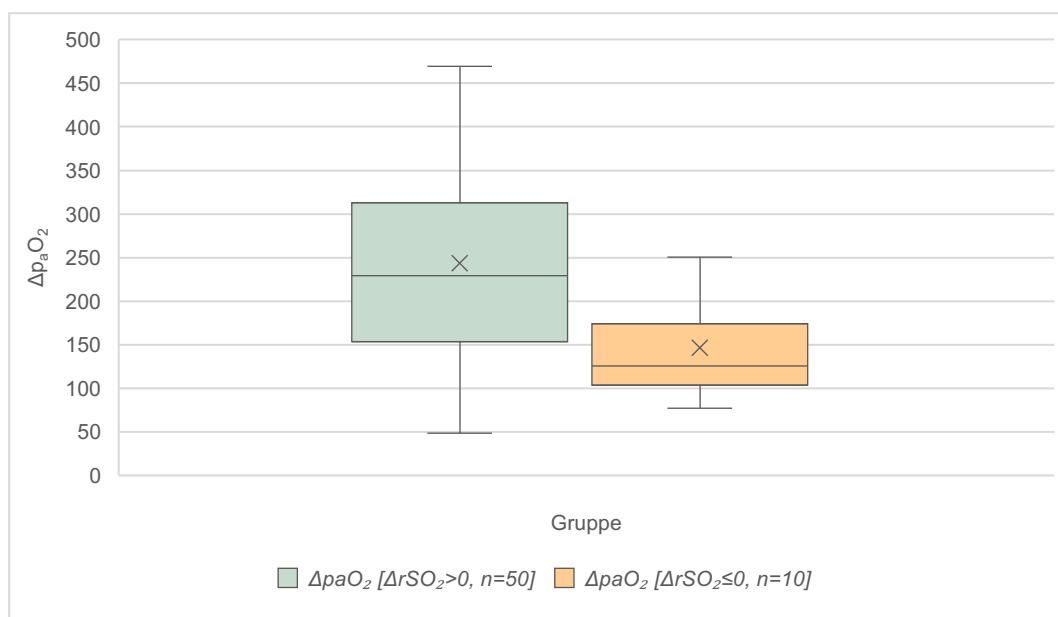


Abbildung 20 Vergleich der Δp_aO_2 -Werte zwischen den Gruppen $\Delta rS_cO_2 > 0$ und $\Delta rS_cO_2 \leq 0$
Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzwerte des p_aO_2 vor- und nach Präoxygenierung. In grün sind die Werte der Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$ ($n = 50$) dargestellt, in orange die der Gruppe $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ ($n = 10$). Die Grenzen der Boxen markieren das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Es werden außerdem der Median (Linie), Mittelwert (Kreuz), 1,5-facher Interquartilsabstand dargestellt.
Legende: p_aO_2 – Sauerstoffpartialdruck; rS_cO_2 – regionale zerebrale Sauerstoffsättigung

Anhand der metrischen Parameter Ausgangs- rS_cO_2 , Alter, BMI, PI, S_aO_2 , MAP und ctHb sowie der kategorialen Variablen Geschlecht, Eingriff, Diagnose, Barträger, Zahnstatus, COPD und Gold-Grad konnten keine weiteren statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden.

4.5 Sauerstoffsättigung und Kreislaufparameter zum Zeitpunkt t_1 und t_2

Die gemessenen Werte der S_pO_2 und S_aO_2 sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Veränderung von S_pO_2 und S_aO_2 zwischen t_1 und t_2 waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die peripher gemessene Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt t_1 betrug 96% und stimmte damit mit der in der Blutgasanalyse erhobenen arteriellen Sauerstoffsättigung von 96,1% nach Rundung überein. Zum Zeitpunkt t_2 lagen S_pO_2 und S_aO_2 bei 100% bzw. 99,9%.

Tabelle 10 *Oxygenierungsparameter vor- und nach dreiminütiger Präoxygenierung*

Parameter	Median	IQR	Min – Max	Mittelwertsdifferenz	95% - KI	p-Wert
S _p O ₂ t ₁ (%)	96	4	87 – 100			
S _p O ₂ t ₂ (%)	100	0	97 – 100	-4,19	-4,83 bis -3,55	p<0,001
S _a O ₂ t ₁ (%)	96,1	3,25	86,3 – 100			
S _a O ₂ t ₂ (%)	99,9	0,4	98,1 – 100,5	-4,24	-4,86 bis -3,62	p<0,001

Legende: IQR – Interquartilsabstand, Min – Minimum, Max – Maximum, S_aO₂ – arterielle Sauerstoffsättigung, S_pO₂ - periphere nichtinvasive Sauerstoffsättigung, t₁: Zeitpunkt unmittelbar vor Präoxygenierung, t₂ – Zeitpunkt unmittelbar nach dreiminütiger Präoxygenierung

Die Kreislaufparameter sind in Tabelle 11 aufgeführt. Invasiver systolischer Blutdruck (IABD_{sys}), invasiver diastolischer Blutdruck (IABD_{diast}), mittlerer arterieller Druck (MAP), Pulsindex (PI), und Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb) zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen t₁ und t₂. Zum Zeitpunkt t₁ betrug der mittlere arterielle Druck 100 mmHg (Md, IQR 19) bei einem Blutdruck von 167 / 68 mmHg (Md, IQR 44/16). Der mittlere PI betrug 4,3 (Md, IQR 3,9) und der ctHb 13,9 g/dl (Md, IQR 2,6).

Tabelle 11 *Kreislaufparameter vor- und nach dreiminütiger Präoxygenierung*

Parameter	Median	IQR	Min – Max	Mittelwertsdifferenz	95% - KI	p-Wert
MAP t ₁ (mmHg)	100	19	62 – 140			
MAP t ₂ (mmHg)	100	21	67 – 144	-0,273	-2,62 bis 2,15	p = 0,843
IABD _{sys} t ₁ (mmHg)	167	44	92 – 239			
IABD _{sys} t ₂ (mmHg)	166	50	96 – 232	1,28	-2,40 bis 4,96	p = 0,489
IABD _{diast} t ₁ (mmHg)	68	16	36 – 98			
IABD _{diast} t ₂ (mmHg)	68	19	41 – 97	0,88	-0,97 bis 2,72	p = 0,345
PI t ₁	4,3	3,9	0,16 – 15			
PI t ₂	4,0	3,6	0,21 – 16	0,28	-0,34 bis 0,60	p = 0,79
ctHb t ₁ (g/dl)	13,3	2,6	8,3 – 17,1			
ctHb t ₂ (g/dl)	13,1	2,7	5,4 – 16,9	0,13	-0,05 bis 0,32	p = 0,154

Legende: Hb – Hämoglobin, IABD_{sys} – invasiver arterieller systolischer Blutdruck, IABD_{diast} – invasiver arterieller diastolischer Blutdruck, IQR – Interquartilsabstand, MAP – mittlerer arterieller Blutdruck, Min – Minimum, Max – Maximum, PI – Pulsindex, t₁: Zeitpunkt unmittelbar vor Präoxygenierung, t₂ – Zeitpunkt unmittelbar nach dreiminütiger Präoxygenierung

5 Diskussion

5.1 Einordnung der Hauptergebnisse

5.1.1 Ziel der Untersuchung und Hauptergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der standardisierten dreiminütigen Präoxygenierung auf die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung zu untersuchen – insbesondere im Hinblick auf potenzielle Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ und dessen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung. Die Analyse zeigte, dass es bei einem Großteil der Patient:innen während der Präoxygenierung zu einer leichten Hypokapnie kam, die mit einer gleichzeitig Hyperoxie einherging. Die statistische Auswertung ergab dabei eine stärkere Assoziation von $r\text{ScO}_2$ mit $p_a\text{CO}_2$ als mit $p_a\text{O}_2$. Diese Befunde legen nahe, dass die zerebrale Oxygenierung während der Präoxygenierung maßgeblich von CO_2 -abhängigen Perfusionseffekten beeinflusst wird. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse im Kontext bestehender Literatur und physiologischer Mechanismen eingeordnet werden.

5.1.2 Die Dynamik des $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung

Während zahlreiche Studien die Effektivität der Präoxygenierung hinsichtlich des $p_a\text{O}_2$ untersucht haben, ist die gleichzeitige Beeinflussung des $p_a\text{CO}_2$ kaum systematisch untersucht worden.

Die Analyse der erhobenen Daten zeigte, dass es bei 62,7 % der Patient:innen zu einer Abnahme des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks während der Präoxygenierung kam. Die mittlere Abnahme des $p_a\text{CO}_2$ war statistisch signifikant, mit - 1,8 mmHg (Md) jedoch gering. Der mittlere $p_a\text{CO}_2$ lag mit 36,6 mmHg (Md) vor und 35,5 mmHg (Md) nach der Präoxygenierung zu beiden Zeitpunkten im unteren Normbereich.

Studien, die die Veränderungen von $p_a\text{CO}_2$ oder etCO_2 während der Präoxygenierung bei wachen Patient:innen unter Spontanatmung und unter klinischen Routinebedingungen als primären Endpunkt untersucht haben, konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht identifiziert werden. Mehrere Studien, die verschiedene Präoxygenierungstechniken verglichen, liefern jedoch $p_a\text{CO}_2$ -Werte vor und nach der Präoxygenierung wacher Patient:innen über eine dichtsitzende Maske, jedoch bei uneinheitlicher Methodik und heterogenen Patient:innenkollektiven.

In der Untersuchung von Nimmagadda et al. (23) zeigte sich bei normalgewichtigen, jungen Proband:innen mit ASA-I-Klassifikation während einer fünfminütigen Präoxygenierung kein signifikanter Einfluss auf den $p_a\text{CO}_2$ -Wert. Choinière et al. (24) untersuchten ein älteres und

kränkeres Kollektiv (überwiegend ASA II, mittleres Alter 53 Jahre) bei einer Präoxygenierungsdauer von drei Minuten. Auch hier war die beobachtete Veränderung statistisch nicht signifikant, jedoch war ein Trend zu sinkenden $p_a\text{CO}_2$ -Werten erkennbar.

Eine statistisch signifikante Veränderung des $p_a\text{CO}_2$ wurde lediglich in zwei der identifizierten Arbeiten nachgewiesen, die jeweils mit adipösen Patient:innen durchgeführt wurden. Delay et al. (21) beschrieb bei stark adipösen Patient:innen ($\text{BMI} > 48 \text{ kg/m}^2$), die in flacher Rückenlage über fünf Minuten präoxygeniert wurden, einen signifikanten Anstieg des $p_a\text{CO}_2$ um 3,8 mmHg. Futier et al. (79) untersuchten ein vergleichbares Kollektiv, lagerten die Patient:innen während der Präoxygenierung jedoch mit erhöhtem Oberkörper. Die Präoxygenierungsdauer betrug ebenfalls fünf Minuten. Unter diesen Bedingungen kam es zu einem signifikanten Abfall des $p_a\text{CO}_2$ um 5 mmHg.

Die Unterschiede zwischen den Studien und unseren Daten lassen sich am ehesten auf die Dauer der Präoxygenierung, die Körperposition und die Patientencharakteristika, insbesondere den BMI, zurückführen. Bei stark adipösen Patient:innen kann eine flache Rückenlage zu einer Einschränkung der Atemmechanik mit konsekutiver CO_2 -Retention führen, während bei einer aufrechten Körperlagerung die Atemmechanik wenig beeinträchtigt ist. Die Dauer der Präoxygenierung ist dabei ein weiterer entscheidender Einflussfaktor: Je länger der Abfalltrend des $p_a\text{CO}_2$ anhält, desto niedriger fällt der erreichte Endwert aus. Der im Vergleich zu den genannten Studien geringere mittlere BMI von 27 kg/m^2 und die im Vergleich um zwei Minuten kürzere Präoxygenierungszeit können die moderaten aber signifikanten Veränderungen des $p_a\text{CO}_2$ bei unserer Untersuchung erklären, die die zwischen den deutlich ausgeprägten Veränderungen bei Futier et al. und den gegenläufigen Ergebnissen von Delay et al. lagen.

Der Abfall des $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung kann zum Teil durch eine leichte Hyperventilation erklärt werden, die durch eine erhöhte Sauerstoffkonzentration verursacht wird. Eine Hyperoxie verringert die CO_2 -Bindungsaffinität des Hämoglobins (Haldane Effekt), was durch eine lokale CO_2 -Retention zu einer Stimulation des Atemzentrums führt (siehe Abschnitt 2.1.1 und 2.2.4). Vermutlich spielt auch eine unbewusste Hyperventilation als eine Reaktion auf psychischen Stress eine Rolle (320, 321). Viele Patientinnen und Patienten atmen unter der Sauerstoffmaske tiefer oder schneller, sei es aufgrund psychischer Anspannung im präoperativen Setting, eines subjektiv erhöhten Atemwiderstands durch die Maske oder der veränderten Atemmechanik. Auch technische Faktoren wie ein positiver Druck im Maskensystem oder die Anleitung zur vertieften Atmung durch das medizinische Personal können zu einer gesteigerten alveolären Ventilation führen. Die Summe dieser Effekte kann somit die beobachtete, wenn auch geringe, Reduktion des $p_a\text{CO}_2$ während der Präoxygenierung erklären.

5.1.3 p_aO_2 und p_aCO_2 sind Determinanten der zerebralen Sauerstoffsättigung

Während der Präoxygenierung kann es neben einem gewollten Anstieg des p_aO_2 zu Veränderungen der p_aCO_2 -Werte kommen. Ein Abfall des p_aCO_2 sowie im geringeren Maße ein Anstieg des p_aO_2 führen dabei physiologisch betrachtet zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses und reduziert damit auch die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn (siehe Abschnitt 2.3.4). Gleichzeitig besteht durch die Präoxygenierung ein deutlich erhöhtes Sauerstoffangebot. Welche Auswirkungen das Zusammenspiel dieser gegenläufigen Faktoren auf die zerebrale Oxygenierung hat, wurde unter klinischen Routinebedingungen bislang nur unzureichend untersucht.

In der Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich bei der Mehrheit der Patient:innen (83 %) eine Zunahme der rS_cO_2 während der Präoxygenierung. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass sowohl p_aCO_2 als auch p_aO_2 relevante Einflussfaktoren auf die rS_cO_2 darstellten. Dabei war die Korrelation mit dem p_aCO_2 stärker ($\rho = 0,524$) als mit dem p_aO_2 ($\rho = 0,428$). Die anschließende multiple Regressionsanalyse bestätigte, dass beide Blutgasparameter unabhängige Prädiktoren der rS_cO_2 darstellen. Demnach tragen sowohl p_aCO_2 als auch p_aO_2 jeweils eigenständig zur Veränderung der rS_cO_2 bei, selbst wenn der Einfluss des jeweils anderen Faktors statistisch berücksichtigt wird.

Der Regressionskoeffizient β beschreibt dabei die Stärke des Effekts eines Prädiktors auf die Zielvariable unter Kontrolle der anderen Variablen. Ein höherer β -Wert zeigt an, dass eine Veränderung dieser Variablen mit einer stärkeren Veränderung der rS_cO_2 verknüpft ist. In der vorliegenden Analyse war der Effekt des p_aCO_2 ($\beta = 0,477$) ausgeprägter als jener des p_aO_2 ($\beta = 0,261$), was darauf hinweist, dass Schwankungen des p_aCO_2 einen stärkeren Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung hatten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die rS_cO_2 nicht ausschließlich vom erhöhten Sauerstoffangebot während der Präoxygenierung abhing. Auch die Kontrolle des p_aCO_2 spielt eine zentrale Rolle, da schon moderate Veränderungen die zerebrale Durchblutung und damit die zerebrale Oxygenierung relevant beeinflussen können.

Hinweise zu den tatsächlichen Auswirkungen einer Abnahme des p_aCO_2 auf die zerebrale Durchblutung finden sich in der Literatur: Veränderungen im hyperkapnischen Bereich sind deutlich ausgeprägter als im hypokapnischen Bereich (siehe Abschnitt 2.3.4). Da sich die Medianwerte des p_aCO_2 in der vorliegenden Untersuchung mit 36,4 mmHg (t_1) bzw. 35,5 mmHg (t_2) im unteren Normbereich bewegten, ist für die Interpretation vom hypokapnischen Bereich auszugehen. Klinische Studien konnten hier eine Reduktion des zerebralen Blutflusses um etwa 1 – 2 ml/100 g/min pro Abfall des p_aCO_2 um 1 mmHg nachweisen (107, 111-113).

Bezogen auf die in der vorliegenden Untersuchung gemessene mittlere p_aCO_2 -Abnahme von 1,8 mmHg ergibt sich daraus eine rechnerische Reduktion der zerebralen Durchblutung um

ca. 1,8 – 3,6 ml/100 g/min. Auch wenn dieser Effekt bei einem durchschnittlichen globalen zerebralen Blutfluss von 50 – 60 ml/100 g/min bei Erwachsenen in Ruhe (322) quantitativ eher gering erscheint, könnte er bei Patient:innen mit eingeschränkten zerebrovaskulären Kompensationsmechanismen oder erhöhter Vulnerabilität durchaus klinisch bedeutsam sein. Die Beobachtung, dass dennoch bei der Mehrheit der untersuchten Personen ein Anstieg der rS_cO_2 erfolgte, spricht dafür, dass das gesteigerte Sauerstoffangebot der Präoxygenierung diesen potenziell negativen Effekt überwiegend kompensieren kann.

5.1.4 Ausgeprägte Hypokapnien können während der Präoxygenierung zu einer Abnahme der rS_cO_2 führen

Es ist bemerkenswert, dass in der vorliegenden Untersuchung das erhöhte Sauerstoffangebot nicht in allen Fällen zu einer erhöhten rS_cO_2 am Ende der Präoxygenierung führte. So zeigte sich bei 10 Patient:innen (17 %) zum Zeitpunkt t_2 eine gesunkene oder gleichgebliebene rS_cO_2 ($\Delta rS_cO_2 \leq 0$). Die mittlere Veränderung betrug in dieser Gruppe - 2 % (Md). Ein Vergleich der Parameter Ausgangs- rS_cO_2 , Alter, BMI, PI, S_aO_2 , MAP und Hb sowie der Variablen Geschlecht, Eingriff, Diagnose, Bartträger, Zahnstatus, COPD und Gold-Grad ergaben keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe $\Delta rS_cO_2 > 0$ und boten damit keine Erklärung für diesen zum überwiegenden Teil des Patient:innenkollektivs gegenläufigen Trend.

Bei der weiteren Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich in der $\Delta rS_cO_2 \leq 0$ - Gruppe eine deutliche Abnahme des p_aCO_2 um 8,3 mmHg. Am Ende der Präoxygenierung lag der mittlere p_aCO_2 -Wert mit 29,7 mmHg deutlich im hypokapnischen Bereich. Ausgehend von der Veränderung des p_aCO_2 als Hauptfaktor für die Abnahme des rS_cO_2 berechnet sich aus den vorliegenden Daten eine Sensitivität der rS_cO_2 auf p_aCO_2 -Veränderungen von - 0,24 % pro mmHg p_aCO_2 -Abfall.

Um die klinische Relevanz der in der beschriebenen Subgruppe beobachteten Hypokapnie einordnen zu können, ist zu betrachten, welche Auswirkungen sie auf die zerebrale Perfusion hat und in welchem Ausmaß der Blutfluss tatsächlich reduziert wird.

Unter Berücksichtigung der im vorherigen Abschnitt dargestellten Literatur zur p_aCO_2 -abhängigen Regulation der zerebralen Durchblutung lässt sich durch die beobachtete Abnahme des p_aCO_2 um 8,3 mmHg eine Reduktion des zerebralen Blutflusses um 13,8 – 33,2 % kalkulieren. Diese Annahme wird durch Daten von Willie et al. (117) gestützt: In ihrer Arbeit wurde der Blutfluss in verschiedenen hirnersorgenden Arterien bei konstantem Sauerstoffangebot und variierenden p_aCO_2 -Werten untersucht. Die Referenzwerte wurden bei einem p_aCO_2 von 40 mmHg festgelegt. Eine Abnahme auf 30 mmHg – und damit einen ähnlichen Wert wie in der

hier beschriebenen Subgruppe – führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Flussgeschwindigkeit in den untersuchten Gefäßen um durchschnittlich 25,3 – 35,0 %. Darüber hinaus berechneten die Autoren auf Grundlage von Hb, S_aO_2 , p_aO_2 und der Hüfner-Zahl die Veränderungen des arteriellen Sauerstoffgehalts. Auch wenn diese keine statistische Signifikanz erreichten, zeigte sich ein klarer Trend zu sinkenden Werten mit abnehmendem p_aCO_2 .

Die klinischen Daten von Willie et al. zeigen eine Reduktion des zerebralen Blutflusses bei sinkendem p_aCO_2 , die quantitativ unserer rechnerischen Ableitung aus den vorliegenden Daten der Subgruppenanalyse entspricht. Zudem lässt sich ein Trend einer entsprechenden Abnahme der zerebralen Oxygenierung erkennen, der in unserer untersuchten Subgruppe tatsächlich nachgewiesen werden konnte.

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Hypokapnie und reduzierter zerebraler Oxygenierung wurde von Sanborn et al. (323) und Tisdall et al. (108) unter normoxischen Bedingungen bei einem gesunden Patient:innenkollektiv beschrieben. Beide Arbeiten zeigten übereinstimmend, dass eine Absenkung des p_aCO_2 durch Hyperventilation eine signifikante Reduktion der zerebralen Gewebssauerstoffsättigung bewirkt.

Die Stärke des Effekts unterschied sich jedoch zwischen den Studien. Sanborn et al. reduzierten das endtidale CO_2 von etwa 34 mmHg auf 17 mmHg (– 50 %) und beobachteten dabei einen Abfall der rS_cO_2 um – 5,3 %, entsprechend einer relativen Veränderung von etwa – 0,31 % pro mmHg p_aCO_2 -Abnahme. Tisdall et al. senkten den p_aCO_2 um einen geringeren Betrag von etwa 39 mmHg auf 28 mmHg (– 28 %) und dokumentierten eine mediane Abnahme der TOI (Tissue Oxygenation Index, als rS_cO_2 -Äquivalent) um 2,1 %, entsprechend rund – 0,19 % pro mmHg p_aCO_2 -Abfall.

Damit zeigen beide Arbeiten zwar eine konsistente Richtung des Effekts, der sich jedoch quantitativ unterschied. Dies ist durch methodische Unterschiede zwischen den Untersuchungen erklärbar. Zum einen kamen verschiedene NIRS-Systeme zum Einsatz (Fore-Sight vs. NIRO-300), die sich technisch unterscheiden, was die Vergleichbarkeit der Messwerte einschränkt. Zum anderen variierte das Hyperventilationsprotokoll: Sanborn reduzierte den p_aCO_2 in kurzer Zeit um 50 % (34 → 17 mmHg, 3 Minuten), während Tisdall den p_aCO_2 moderater um 11 mmHg und über eine längere Zeit (39 → 28 mmHg, ca. 5 Minuten) absenkte. Dadurch ergaben sich weniger extreme Bedingungen, die den zerebralen Regulationsmechanismen möglicherweise mehr Zeit für eine partielle Kompensation boten.

Im Vergleich zu unseren Daten fällt auf, dass offenbar auch unter hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ($F_iO_2 = 1,0$) eine moderate Hypokapnie mit einem mittleren p_aCO_2 von knapp 30 mmHg zu einer Abnahme der rS_cO_2 führen kann. Während die absolute Größenordnung des Effekts geringer ist als bei Sanborn et al., entspricht die Richtung des

Zusammenhangs den publizierten Ergebnissen. Die unseren Daten berechnete Sensitivität der rS_cO_2 auf p_aCO_2 -Veränderungen von - 0,24 % pro mmHg p_aCO_2 -Abfall reiht sich konsistent in die publizierten Ergebnisse von Tisdall et al und Sanborn et al. ein.

Die leichten Abweichungen zu den Ergebnissen von Tisdall und Sanborn lassen sich durch das in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich ältere und kränkere Patient:innenkollektiv erklären, bei dem die zerebralen Kompensationsmechanismen gegenüber einer CO_2 -bedingten Vasokonstriktion eingeschränkt sein könnten. Zudem erfolgten die Messungen unserer Daten unter Hyperoxie, was den durch Vasokonstriktion verursachten Abfall der rS_cO_2 vermutlich teilweise abgeschwächt hat. Zudem wurden die vorliegenden Daten mit einem abweichenden NIRS-System erhoben, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt.

Der Vergleich unserer Daten mit der Literatur zeigt, dass die Sensitivität der rS_cO_2 gegenüber p_aCO_2 -Veränderungen auch im klinischen Setting während der Präoxygenierung nachweisbar und mit publizierten Werten konsistent ist. Für die Präoxygenierung im klinischen Alltag bedeutet dies, dass eine bereits moderate Hyperventilation die zerebrale Oxygenierung beeinträchtigen kann – selbst bei einem erhöhten Sauerstoffangebot.

Die bisher dargestellten Studien untersuchten jedoch ausschließlich die Auswirkungen einer isolierten Hypokapnie auf die zerebrale Durchblutung und Oxygenierung.

In unserer Untersuchung traten hingegen gleichzeitig eine ausgeprägte Hyperoxie und eine Hypokapnie auf. Mehrere Tier- und Humanstudien zeigen, dass auch Hyperoxie – wenn auch in geringerem Ausmaß als Hypokapnie – den zerebralen Blutfluss reduziert (117, 324-326). Liegen beide Faktoren gemeinsam vor, könnten die additiven negativen Effekt auf die zerebrale Perfusion den positiven Einfluss der Hyperoxie auf die zerebrale Oxygenierung erheblich abschwächen oder sogar aufheben. Um die Befunde der vorliegenden Arbeit adäquat einordnen zu können, muss folglich neben dem p_aCO_2 auch der Einfluss des p_aO_2 und das Zusammenspiel beider Variablen berücksichtigt werden.

Willie et al. zeigten einen eigenständigen vasokonstriktiven Einfluss eines erhöhten p_aO_2 in der oben bereits beschriebenen klinischen Humanstudie, in der die Flussgeschwindigkeiten hirnversorgender Arterien bei verschiedenen p_aO_2 -Werten (320 mmHg und 430 mmHg) aber konstantem p_aCO_2 gemessen wurden. Bei steigendem p_aO_2 kam es dabei in intrazerebralen Gefäßen zu einer signifikanten Verringerung der Flussgeschwindigkeit um ca. 5 - 10 %. (117)

Matta et al. (167) sind der Frage nachgegangen, ob eine Kombination von Hyperoxie und Hypokapnie trotz des erhöhten Sauerstoffangebots durch die zerebrale Vasokonstriktion zu einer Reduktion der zerebralen Oxygenierung führen kann. Es wurden dafür unterschiedliche Konstellationen aus p_aCO_2 25 und 30 mmHg) und p_aO_2 (100 - > 400 mmHg) getestet. Nach

Anpassung eines Parameters wurden jeweils nach 15 Minuten Stabilisierung Blutgasanalysen von arteriellen und jugularvenösen Proben durchgeführt.

Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass für einen gegebenen p_aO_2 -Wert die venöse Sauerstoffsättigung bei einem p_aCO_2 von 25 mmHg geringer war als bei einem p_aCO_2 von 30 mmHg. Die zerebrale Sauerstoffsättigung stieg jedoch bei allen Konstellationen an, eine verstärkte vasokonstriktive Antwort trat nicht auf. Allerdings war der Umfang der Untersuchung klein ($n = 12$) und es wurden technische und methodologische Schwächen (z.B. Messung Flussgeschwindigkeit anstatt Fluss, berechnete Sauerstoffsättigung anstatt gemessene, keine kontinuierliche Messung der Sättigung) von anderen Autoren kritisiert. (327)

Floyd et al. (147) untersuchten diesen Zusammenhang systematisch an gesunden Proband:innen, indem sie den zerebralen Blutfluss mittels Perfusions-MRT unter verschiedenen O_2 und CO_2 - Konzentrationen der Atemluft bestimmten. Es konnten dabei additiv wirkende vasokonstriktorische Effekte von Hyperoxie und Hypokapnie nachgewiesen werden. Unter hyperoxischen Bedingungen in Kombination mit einer leichten Hypokapnie (ca. - 3 mmHg) kam es zu einer deutlichen Abnahme des globalen zerebralen Blutflusses um rund ein Drittel.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Hyperoxie isoliert bereits eine erhebliche Reduktion des zerebralen Blutflusses bewirkt und eine gleichzeitig bestehende Hypokapnie diesen Effekt zusätzlich verstärkt. Die Veränderungen der rS_cO_2 während der Präoxygenierung müssen als Zusammenspiel beider Mechanismen verstanden werden. In Bezug auf die von uns erhobenen Daten ist anzunehmen, dass während der Präoxygenierung die Effekte von Hypokapnie und Hyperoxie nicht nur gleichzeitig, sondern additiv wirken. In den meisten Fällen resultiert zwar eine Netto-Zunahme der zerebralen Sauerstoffsättigung. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem Sinken der regionalen zerebralen Oxygenierung kommen.

Vor dem Hintergrund der beobachteten CO_2 -Abnahme erscheint es sinnvoll, im klinischen Setting Maßnahmen zu ergreifen, die einer ungewollten Hypokapnie während der Präoxygenierung entgegenwirken. Ein zentraler Ansatzpunkt liegt in der bewussten Anleitung der Patient:innen: Anstatt zur tiefen Atmung aufzufordern, sollte vielmehr auf eine ruhige, gleichmäßige Spontanatmung hingewirkt werden. Verbale Hinweise wie „atmen Sie ganz normal weiter“ können dabei helfen, eine übermäßige Ventilation zu vermeiden. Gleichzeitig trägt eine ruhige Atmosphäre zur Reduktion präoperativer Anspannung bei, wodurch atemregulatorische Stressreaktionen abgeschwächt werden können. Auch technische Aspekte der Präoxygenierung spielen eine Rolle: Eine gut sitzende, aber nicht übermäßig dicht abschließende Maske sowie der Verzicht auf druckunterstützte Beatmung bei wach spontan atmenden Patient:innen können dazu beitragen, eine CO_2 -Abatmung über das physiologische Maß hinaus zu vermeiden. In ausgewählten Fällen kann zudem eine engmaschige Überwachung mittels kapnografischer $etCO_2$ -Messung sinnvoll sein, um frühzeitig Hinweise auf eine beginnende Hypokapnie

zu erhalten. Insgesamt sollte die Präoxygenierung nicht allein als Maßnahme zur Oxygenierung betrachtet werden, sondern als komplexe Intervention, die auch die Atemregulation und die zerebrale Perfusion beeinflussen kann.

5.1.5 Die rS_cO_2 unter Raumluft unter Beachtung relevanter Einflussfaktoren

Zahlreiche klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die rS_cO_2 neben den bereits ausführlich diskutierten Einflüssen von arteriellen Blutgaskonzentrationen mit dem Hämoglobinwert (Hb), Body-Mass-Index (BMI), dem mittlerem arteriellen Druck (MAP) der Herzfunktion sowie dem Lebensalter in Zusammenhang stehen. Vor diesem Hintergrund sollen im Folgenden die in der vorliegenden Untersuchung unter Raumluft erhobenen rS_cO_2 -Werte unter Einbezug der Literaturdaten diskutiert werden.

Der mittlere Ausgangswert der rS_cO_2 unter Spontanatmung von Raumluft betrug in unseren Daten 68 %. In unserer Kohorte lag das mittlere Alter bei 71 Jahren, der mittlere BMI bei 27,1 kg/m², der Hb-Wert bei 13,9 g/dl und der mittlere MAP bei 100 mmHg. Die mediane ASA-Kategorie war ASA III.

Rokamp et al. (328) berichteten in einer ähnlichen Kohorte von 100 Patient:innen, bei denen vergleichbare gefäßchirurgische Eingriffe durchgeführt wurden, einen mittleren rS_cO_2 -Wert von 65 % unter Spontanatmung von Raumluft. Das mittlere Alter von 71 Jahren und der mittlere BMI von 26,1 kg/m² war mit unserer Population gut vergleichbar. Die Messungen erfolgten zudem ebenfalls mit einem INVOS™ NIRS-System. Die geringe Abweichung von unseren Daten lässt sich aufgrund fehlender Angaben weiterer Einflussfaktoren auf die rS_cO_2 zwar nicht im Detail erklären, insgesamt liegt der von Rokamp et al. angegebene Wert jedoch nah an den von uns erhobenen Daten.

In einer umfangreichen Untersuchung von Heringlake et al. (279) an 1178 Patientinnen, die sich kardiopulmonalen Bypassoperationen unterzogen, lag die mittlere rS_cO_2 mit 62 % unter Raumluft niedriger als in unserer Erhebung. Auch hier wurde ein INVOS™-System eingesetzt. Die Kohorte war hinsichtlich Alter (68 Jahre), BMI (27 kg/m²) und der mittleren ASA-Kategorie III mit unserer vergleichbar. Dabei konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer niedrigen rS_cO_2 und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 30 % sowie den erhöhten kardialen Biomarkern NTproBNP und hsTNT gezeigt werden. Die in dieser Untersuchung im Vergleich zu unserer Kohorte niedrigeren rS_cO_2 -Werte lassen sich durch den niedrigeren mittleren Hb-Wert von 11,2 g/dl sowie die eingeschränkte kardiale Funktion der Patient:innen plausibel erklären.

Heringlake et al. fanden in ihrer Datenanalyse außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen rS_cO_2 und BMI. Ein erhöhter BMI war dabei mit höheren rS_cO_2 -Werten assoziiert. In unseren Daten ließ sich ebenfalls ein entsprechend gerichteter Zusammenhang erkennen: Patient:innen mit einem erhöhten BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) wiesen mit 70 % eine signifikant höhere rS_cO_2 auf als Patient:innen mit normwertigem BMI (63 %). Sonstige statistische signifikante Gruppenunterschieden konnten wir in unseren Daten nicht zeigen, jedoch ließ sich in der Gruppe mit BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ ein Trend zu höheren p_aCO_2 -Werten unter Raumluft erkennen ($p = 0,061$). Eine in Rückenlage eingeschränkte Atemmechanik bei erhöhtem BMI bietet eine schlüssige physiologische Erklärung für eine CO_2 -Retention, die wiederum zu einer gesteigerten zerebralen Perfusion und Sauerstoffversorgung führt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse, dass die von uns unter Raumluft erhobenen mittleren rS_cO_2 -Werte im Bereich publizierter Literaturwerte liegen und eine gute Vergleichbarkeit mit anderen gefäßchirurgischen Kohorten besteht. Unterschiede zwischen den Studien lassen sich vor allem durch unterschiedliche Hb-Werte, die kardiale Funktion der untersuchten Patient:innen sowie durch eine respiratorische Beeinflussung durch Adipositas erklären. Es wird deutlich, dass Absolutwerte der rS_cO_2 stets im Kontext mit den zusammenhängenden Faktoren interpretiert werden müssen.

5.2 Limitationen, Stärken und Perspektiven der Untersuchung

Die vorliegende Arbeit konnte durch die Untersuchung der Veränderung des arteriellen p_aCO_2 während einer standardisierten Präoxygenierung und deren Einfluss auf die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rS_cO_2) eine im klinischen Kontext bislang unzureichend untersuchte Fragestellung adressieren.

Die Größe der Kohorte von $n = 60$ erlaubt belastbare Aussagen zur primären Fragestellung, wenngleich differenzierte Subgruppenanalysen durch die Stichprobenzahl limitiert waren. Dennoch konnten in unserer Untersuchung relevante und statistisch belastbare Aussagen bezüglich der Blutgasveränderungen durch die Analyse von Subgruppen getroffen werden.

Aufgrund der Durchführung der Untersuchung in einem Gefäßchirurgischen OP lag ein Patient:innenkollektiv vor, bei der eine Häufung bestimmter Erkrankungen und Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen wahrscheinlich ist. Somit kann nicht von einer uneingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden. Gleichzeitig stellt ein Patient:innenkollektiv mit Gefäßvorerkrankungen eine besonders vulnerable Gruppe bezüglich einer peri- und intraoperativen zerebralen

Minderperfusion dar, weshalb durch die vorliegende Untersuchung wertvolle Erkenntnisse über Risikofaktoren für eine abnehmende zerebrale Sauerstoffsättigung im Kontext der Präoxygenierung erlangt werden konnten. Damit liefert die Arbeit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Einflüsse auf die zerebrale Oxygenierung im Rahmen der Anästhesie.

Für zukünftige Studien zur Untersuchung von $p_a\text{CO}_2$ -Veränderungen während der Präoxygenierung wäre es wünschenswert, zu standardisieren, ob und in welcher Form den Patient:innen während der Präoxygenierung Atemkommandos gegeben werden. Dies lag bei unserer Untersuchung im Ermessen der verantwortlichen Anästhesist:in. Unterschiede bei den Ateminstruktion könnte erhebliche Abweichungen im resultierenden $p_a\text{CO}_2$ und damit in der zerebralen Oxygenierung hervorrufen und somit eine weitere Erklärung für die beobachteten Unterschiede zwischen den Patient:innen darstellen. Auch eine standardisierte Befragung der Patient:innen über das subjektive Stresslevel während der Präoxygenierung könnte in zukünftigen Untersuchungen erhoben werden, um psychisch bedingte Faktoren für eine Hyperventilation identifizieren zu können.

Perspektivisch eröffnen die Befunde die Möglichkeit, Strategien der Präoxygenierung gezielter an individuelle patient:innenbezogene Faktoren wie eine reduzierte Kompensationsfähigkeit der zerebralen Durchblutung anzupassen. Die Untersuchung schafft somit eine wissenschaftlich fundierte Grundlage sowohl für zukünftige Studien als auch für die klinische Praxis.

5.3 Schlussfolgerung

Während der Präoxygenierung sollte der Fokus des Behandlungsteams nicht ausschließlich auf einer möglichst effizienten Denitrogenisierung liegen, sondern gleichzeitig auf einer Einhaltung einer Normokapnie. Unsere Daten konnten zeigen, dass bereits eine moderate Hypokapnie die zerebrale Oxygenierung beeinträchtigen kann.

Die Präoxygenierung von spontanatmenden Patient:innen unter klinischen Routinebedingungen führte in der überwiegenden Anzahl der Fälle zu einem Anstieg der $r\text{S}_c\text{O}_2$, obwohl die Maßnahme mit einer geringgradigen Abnahme des $p_a\text{CO}_2$ einherging. Dennoch konnte bei einem relevanten Anteil der Patient:innen im Rahmen der Präoxygenierung trotz eines erhöhten Sauerstoffangebots eine abnehmende zerebrale Oxygenierung beobachtet werden, die in diesen Fällen mit einer deutlichen Hypokapnie einherging. Da bereits eine moderate Hypokapnie die zerebrale Oxygenierung beeinträchtigen kann, sollte besonders bei vulnerablen Patient:innengruppen mit eingeschränkter zerebraler Kompensationsfähigkeit während der Präoxygenierung ein Monitoring des endtidalen CO_2 erfolgen. So können frühzeitig Tendenzen

zu einer Hyperventilation erkannt werden. Da eine druckunterstützte Beatmung zu einer Reduktion des $p_a\text{CO}_2$ führen kann, sollte der Einsatz zur Präoxygenierung in diesen Fällen sorgfältig abgewogen werden, um einen assoziierten Abfall der $r\text{S}_c\text{O}_2$ zu vermeiden. Auch Instruktionen zu „tiefen Atemzügen“ können zu einer ungewollten Hypokapnie führen. Um eine stressinduzierte Hyperventilation zu vermeiden, sollte eine ruhige Atmosphäre geschaffen werden, sowie eine patient:innengerechte Vorbereitung auf die ungewohnte Atemsituation über eine dichtsitzende Maske erfolgen.

Verschiedene klinische Untersuchungen, die $p_a\text{CO}_2$ Werte über die Präoxygenierung hinaus nach erfolgter Narkoseinduktion beobachten, konnten zeigen, dass durch die darauffolgende Apnoephase die $p_a\text{CO}_2$ -Werte rasch auf ein normwertiges Niveau oder darüber hinaus anstiegen. Zukünftige Untersuchungen könnten die Frage beantworten, ob es zu einem konsekutiven Anstieg der $r\text{S}_c\text{O}_2$ in dieser Phase kommt und die genaue Zeitdauer einer reduzierten zerebralen Sauerstoffversorgung quantifizieren. Auch die Untersuchung eines Zusammenhangs mit postoperativen Komplikationen wäre von Interesse.

Abschließend ist festzuhalten, dass die erhobenen Daten den engen Zusammenhang von $p_a\text{CO}_2$ und zerebraler Sauerstoffversorgung im Rahmen der Präoxygenierung unter klinischen Routinebedingungen aufzeigen konnten. Eine engmaschige Kontrolle der CO_2 -Werte während der Präoxygenierung und während einer artifiziellen Beatmung ist in jedem Fall empfehlenswert, um eine adäquate Oxygenierung des Hirngewebes sicherzustellen. Besonders bei Nichtverfügbarkeit einer NIRS-Messung sollte auf das Monitoring der endtidalen Kohlenstoffdioxidkonzentration ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

6 Zusammenfassung

Die Präoxygenierung vor einer Allgemeinanästhesie stellt eine essenzielle Maßnahme zur Erhöhung der Patient:innensicherheit dar, da sie die Apnoetoleranz verlängert und so die Zeitspanne bis zum Eintreten einer kritischen Hypoxie deutlich vergrößert. Während der Nutzen dieser Maßnahme hinsichtlich des Sauerstoffpartialdrucks (p_aO_2) umfassend untersucht wurde, ist unklar, wie sich der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2) während der Präoxygenierung unter klinischen Routinebedingungen verhält und in welchem Ausmaß Veränderungen des p_aCO_2 die zerebrale Sauerstoffsättigung (rS_cO_2) beeinflussen. Da der p_aCO_2 den zerebralen Gefäßdurchmesser relevant beeinflusst, können selbst moderate Schwankungen potenziell die zerebrale Perfusion und Oxygenierung verändern.

In der vorliegenden prospektiven monozentrischen Studie wurde untersucht, inwieweit eine standardisierte dreiminütige Präoxygenierung über eine dichtsitzende Maske unter Verwendung von 100% Sauerstoff Einfluss auf die rS_cO_2 sowie auf den p_aCO_2 und p_aO_2 nimmt. Ziel war es, das Zusammenspiel dieser Parameter zu charakterisieren und mögliche hypokapnisch bedingte Effekte auf die zerebrale Oxygenierung während der Präoxygenierungsphase zu erfassen. Es wurden hierfür unmittelbar vor (Zeitpunkt t_1) und unmittelbar nach (Zeitpunkt t_2) der Präoxygenierung arterielle Blutproben abgenommen und eine Blutgasanalyse durchgeführt, sowie mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen.

Die Studie umfasste 60 Patientinnen und Patienten. Wir konnten zeigen, dass es während der Präoxygenierung zu einer verbesserten regionalen zerebralen Oxygenierung kommt: Es wurde eine signifikante mittlere Zunahme der rS_cO_2 ($Md = + 3,00 \%$, $p < 0,001$) gemessen. In der Blutgasanalyse zeigte sich neben der gewollten Hyperoxie eine Hypokapnie: Es wurde eine hochsignifikante Zunahme des p_aO_2 ($Md = + 194,90 \text{ mmHg}$, $p < 0,001$) sowie eine statistisch signifikante Abnahme des p_aCO_2 ($Md = - 1,80 \text{ mmHg}$, $p = 0,033$) gemessen, wobei Letzterer im Median zum Zeitpunkt t_2 nach der Präoxygenierung dennoch im unteren Normbereich verblieb ($Md = 35,5 \text{ mmHg}$, IQR 8,7).

Korrelationsanalysen ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der rS_cO_2 und den Veränderungen von p_aCO_2 ($\rho = 0,524$) sowie p_aO_2 ($\rho = 0,428$). Eine multiple lineare Regressionsanalyse bestätigte den dominierenden Einfluss der p_aCO_2 -Veränderung auf die rS_cO_2 ($\beta = 0,477$ gegenüber $\beta = 0,261$ für p_aO_2 , jeweils $p < 0,05$).

Bei einem Teil der Patient:innen ($n = 10$) kam es zwischen t_1 und t_2 zu einer unveränderten oder sinkenden rS_cO_2 . In dieser Subgruppe war die mittlere Abnahme des p_aCO_2 signifikant stärker ausgeprägt als in der übrigen Kohorte ($- 8,3$ vs. $- 0,9 \text{ mmHg}$; Md , $p = 0,006$), was auf

eine hypokapnisch induzierte zerebrale Vasokonstriktion mit konsekutiver Einschränkung der zerebralen Oxygenierung hinweist.

Diese Befunde bestätigen die in der Literatur beschriebene Sensitivität der zerebralen Perfusion und Oxygenierung gegenüber Änderungen des $p_a\text{CO}_2$ und zeigen, dass im Rahmen der Präoxygenierung unter klinischen Routinebedingungen bei einer Hyperoxie mit gleichzeitig ausgeprägter Hypokapnie eine Verminderung der zerebralen Sauerstoffversorgung auftreten kann.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz eines normokapnischen Zielbereichs während der Präoxygenierung sowie der künstlichen Beatmung zur Optimierung der zerebralen Oxygenierung. Eine adäquate Atemführung oder kontrollierte Ventilation könnte helfen, unerwünschte hypokapnische Effekte zu vermeiden. Ob eine kurzzeitige Hypokapnie während der Präoxygenierung mit möglicherweise verringerter zerebraler Oxygenierung das postoperative Outcome bestimmter Patient:innengruppen beeinflusst, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Piepho T, Kriege M, Byhahn C, Cavus E, Döriges V, Ilper H, et al. German guidelines for airway management 2023. *Anaesthesiologie*. 2024.
2. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyan K, Warenits AM, Arrich J, et al. Bedside tests for predicting difficult airways: an abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review. *Anaesthesia*. 2019;74(7):915-28.
3. Nørskov AK, Wetterslev J, Rosenstock CV, Afshari A, Astrup G, Jakobsen JC, et al. Prediction of difficult mask ventilation using a systematic assessment of risk factors vs. existing practice - a cluster randomised clinical trial in 94,006 patients. *Anaesthesia*. 2017;72(3):296-308.
4. Kheterpal S, Healy D, Aziz MF, Shanks AM, Freundlich RE, Linton F, et al. Incidence, predictors, and outcome of difficult mask ventilation combined with difficult laryngoscopy: a report from the multicenter perioperative outcomes group. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1360-9.
5. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ. Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. *Anesth Analg*. 2017;124(2):507-17.
6. Rocha MP, Mattos JD, Campos MO, Mansur DE, Ojikutu QA, Secher NH, et al. Modulation of the human brain oxygen extraction fraction and metabolic rate in response to hyperoxia: the role of hypocapnia. *J Appl Physiol* (1985). 2025;139(1):287-95.
7. Lambertsen CJ, Semple SJ, Smyth MG, Gelfand R. H and pCO₂ as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. *J Appl Physiol*. 1961;16:473-84.
8. Lambertsen CJ, Dough RH, Cooper DY, Emmel GL, Loeschcke HH, Schmidt CF. Oxygen toxicity; effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Appl Physiol*. 1953;5(9):471-86.
9. Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia*. 2007;55(12):1263-71.
10. Persson P. Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 535-50.
11. Quastel JH, Wheatley AH. Oxidations by the brain. *Biochem J*. 1932;26(3):725-44.
12. Claassen J, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487-559.
13. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg*. 1982;56(4):482-97.
14. Siesjo BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med*. 1988;16(10):954-63.
15. Ritter AM, Robertson CS. Cerebral metabolism. *Neurosurg Clin N Am*. 1994;5(4):633-45.
16. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg*. 1992;77(3):360-8.
17. Schroder ML, Muizelaar JP, Kuta AJ, Choi SC. Thresholds for cerebral ischemia after severe head injury: relationship with late CT findings and outcome. *J Neurotrauma*. 1996;13(1):17-23.
18. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592(5):841-59.
19. Schön J, Paarmann H, Heringlake M. [Cerebral oximetry: clinical importance for cardiac surgery patients]. *Anaesthesist*. 2012;61(11):934-40.
20. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):36-44; discussion -5.
21. Delay JM, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1707-13.

22. Harbut P, Gozdzik W, Stjernfalt E, Marsk R, Hesselvik JF. Continuous positive airway pressure/pressure support pre-oxygenation of morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(6):675-80.
23. Nimmagadda U, Chiravuri SD, Salem MR, Joseph NJ, Wafai Y, Crystal GJ, et al. Preoxygenation with tidal volume and deep breathing techniques: the impact of duration of breathing and fresh gas flow. *Anesth Analg.* 2001;92(5):1337-41.
24. Choiniere A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Girard DC. Voluntary hyperventilation before a rapid-sequence induction of anesthesia does not decrease postintubation PaCO₂. *Anesth Analg.* 2001;93(5):1277-80.
25. Chiang TL, Tam KW, Chen JT, Wong CS, Yeh CT, Huang TY, et al. Non-invasive ventilation for preoxygenation before general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):306.
26. von der Saal K. *Biochemie.* 1st ed. 2020 ed. Berlin, Heidelberg 2020.
27. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie.* In: Schmidt RF, Lang F, Brandes R, editors. Springer-Lehrbuch. 32. Auflage ed. Berlin 2019.
28. Wilhelm W. *Praxis der Anästhesiologie : konkret - kompakt - leitlinienorientiert.* 1st ed. 2018 ed. Berlin, Heidelberg Cham: Springer Berlin Heidelberg; 2018. 1 Online-Ressource (XL, 1228 Seiten) p.
29. Eger EI, Severinghaus JW. The rate of rise of PaCO₂ in the apneic anesthetized patient. *Anesthesiology.* 1961;22:419-25.
30. Mathews AM, Wysham NG, Xie J, Qin X, Giovacchini CX, Ekström M, et al. Hypercapnia in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(4):336-45.
31. Wang HL, Wei CY, Lü YH, Dong XS, Li J, An P, et al. [Daytime hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013;36(7):490-2.
32. Kretz F-J, Schäffer J, Terboven T. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* Springer-Lehrbuch. 6., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin 2016.
33. Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for blood pO₂ and pCO₂ determination. *J Appl Physiol.* 1958;13(3):515-20.
34. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e V, Berufsverband Deutscher Anästhesisten e V. Mindestanforderungen an den anästhesiologischen Arbeitsplatz*. *Anästhesiologie & Intensivmedizin.* 2013;54:39-42.
35. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, Delph Y. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1992;39(6):617-32.
36. Weinger MB, Brimm JE. End-tidal carbon dioxide as a measure of arterial carbon dioxide during intermittent mandatory ventilation. *J Clin Monit.* 1987;3(2):73-9.
37. Fujimoto S, Suzuki M, Sakamoto K, Ibusuki R, Tamura K, Shiozawa A, et al. Comparison of End-Tidal, Arterial, Venous, and Transcutaneous P(CO₂). *Respir Care.* 2019;64(10):1208-14.
38. Barton CW, Wang ES. Correlation of end-tidal CO₂ measurements to arterial PaCO₂ in nonintubated patients. *Ann Emerg Med.* 1994;23(3):560-3.
39. Clark LC, Jr., Wolf R, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J Appl Physiol.* 1953;6(3):189-93.
40. Jehle R. *Physiologie, Pharmakologie, Physik und Messtechnik für Anästhesie und Intensivmedizin : Für die Facharztprüfung, die Zusatz-Weiterbildung und die europäischen Diplome.* 1st ed. 2023 ed. Berlin, Heidelberg Cham: Springer Berlin Heidelberg; 2023. 1 Online-Ressource (X, 479 Seiten) p.
41. Radiometer Medical Ap S. *ABL90 FLEX Reference Manual.* 2021.
42. Kim SM, Park HD. Performance Evaluation of the i-SmartCare 10 Analyzer and Method Comparison of Six Point-of-Care Blood Gas Analyzers. *Ann Lab Med.* 2022;42(3):234-40.
43. Zander R. [Pulmonal oxygen reservoir-physiology and clinical benefit]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;37(1):34-8.
44. Campbell IT, Beatty PC. Monitoring preoxygenation. *Br J Anaesth.* 1994;72(1):3-4.

45. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):827-48.
46. Dorsch JA, Dorsch SE. *Understanding Anesthesia Equipment.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 269-73 p.
47. Fowler WS, Comroe JH, Jr. Lung function studies; the rate of increase of arterial oxygen saturation during the inhalation of 100 per cent O₂. *J Clin Invest.* 1948;27(3 Pt 1):327-34.
48. Stept WJ, Safar P. Rapid induction-intubation for prevention of gastric-content aspiration. *Anesth Analg.* 1970;49(4):633-6.
49. Leal-Martín J, Muñoz-Muñoz M, Keadle SK, Amaro-Gahete F, Alegre LM, Mañas A, et al. Resting Oxygen Uptake Value of 1 Metabolic Equivalent of Task in Older Adults: A Systematic Review and Descriptive Analysis. *Sports Medicine.* 2022;52(2):331-48.
50. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology: Elsevier Health Sciences;* 1993.
51. Baraka AS, Taha SK, Aouad MT, El-Khatib MF, Kawkabani NI. Preoxygenation: comparison of maximal breathing and tidal volume breathing techniques. *Anesthesiology.* 1999;91(3):612-6.
52. Gold MI, Duarte I, Muravchick S. Arterial oxygenation in conscious patients after 5 minutes and after 30 seconds of oxygen breathing. *Anesth Analg.* 1981;60(5):313-5.
53. Gambia AM, Hertzka RE, Fisher DM. Preoxygenation techniques: comparison of three minutes and four breaths. *Anesth Analg.* 1987;66(5):468-70.
54. Pandit JJ, Duncan T, Robbins PA. Total oxygen uptake with two maximal breathing techniques and the tidal volume breathing technique: a physiologic study of preoxygenation. *Anesthesiology.* 2003;99(4):841-6.
55. Berry CB, Myles PS. Preoxygenation in healthy volunteers: a graph of oxygen "washin" using end-tidal oxygraphy. *Br J Anaesth.* 1994;72(1):116-8.
56. Machlin HA, Myles PS, Berry CB, Butler PJ, Story DA, Heath BJ. End-tidal oxygen measurement compared with patient factor assessment for determining preoxygenation time. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(4):409-13.
57. Wahba WM. Influence of aging on lung function--clinical significance of changes from age twenty. *Anesth Analg.* 1983;62(8):764-76.
58. McCarthy G, Elliott P, Mirakhur RK, McLoughlin C. A comparison of different pre-oxygenation techniques in the elderly. *Anaesthesia.* 1991;46(10):824-7.
59. Valentine SJ, Marjot R, Monk CR. Preoxygenation in the elderly: a comparison of the four-maximal-breath and three-minute techniques. *Anesth Analg.* 1990;71(5):516-9.
60. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. *Br J Anaesth.* 1991;67(4):464-6.
61. Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary-Escolas U. Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth Analg.* 1991;72(1):89-93.
62. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, Burn AJ, Schachter LM, Playfair JM, et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1110-5; discussion 5A.
63. Tarhan S, Moffitt EA, Sessler AD, Douglas WW, Taylor WF. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery.* 1973;74(5):720-6.
64. Samain E, Biard M, Farah E, Holtzer S, Delefosse D, Marty J. [Monitoring expired oxygen fraction in preoxygenation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21(1):14-9.
65. Byrne F, Oduro-Dominah A, Kipling R. The effect of pregnancy on pulmonary nitrogen washout. A study of pre-oxygenation. *Anaesthesia.* 1987;42(2):148-50.
66. Baraka AS, Hanna MT, Jabbour SI, Nawfal MF, Sibai AA, Yazbeck VG, et al. Preoxygenation of pregnant and nonpregnant women in the head-up versus supine position. *Anesth Analg.* 1992;75(5):757-9.
67. Norris MC, Dewan DM. Preoxygenation for cesarean section: a comparison of two techniques. *Anesthesiology.* 1985;62(6):827-9.

68. Kinouchi K, Fukumitsu K, Tashiro C, Takauchi Y, Ohashi Y, Nishida T. Duration of apnoea in anaesthetized children required for desaturation of haemoglobin to 95%: comparison of three different breathing gases. *Paediatr Anaesth.* 1995;5(2):115-9.
69. Laycock GJ, McNicol LR. Hypoxaemia during induction of anaesthesia--an audit of children who underwent general anaesthesia for routine elective surgery. *Anaesthesia.* 1988;43(11):981-4.
70. Xue FS, Tong SY, Wang XL, Deng XM, An G. Study of the optimal duration of preoxygenation in children. *J Clin Anesth.* 1995;7(2):93-6.
71. Patel R, Lenczyk M, Hannallah RS, McGill WA. Age and the onset of desaturation in apnoeic children. *Can J Anaesth.* 1994;41(9):771-4.
72. Morrison JE, Jr., Collier E, Friesen RH, Logan L. Preoxygenation before laryngoscopy in children: how long is enough? *Paediatr Anaesth.* 1998;8(4):293-8.
73. Bouroche G, Bourgain JL. Preoxygenation and general anesthesia: a review. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(8):910-20.
74. Lyons C, Callaghan M. Uses and mechanisms of apnoeic oxygenation: a narrative review. *Anaesthesia.* 2019;74(4):497-507.
75. Ahmad I, El-Boghdadly K, Bhagrath R, Hodzovic I, McNarry AF, Mir F, et al. Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. *Anaesthesia.* 2020;75(4):509-28.
76. Patel A, Nouraei SA. Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. *Anaesthesia.* 2015;70(3):323-9.
77. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(6):1103-10.
78. Rajan S, Joseph N, Tosh P, Kadapamannil D, Paul J, Kumar L. Effectiveness of transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange versus traditional preoxygenation followed by apnoeic oxygenation in delaying desaturation during apnoea: A preliminary study. *Indian J Anaesth.* 2018;62(3):202-7.
79. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Massone A, Petit A, et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1354-63.
80. Booth AWG, Vidhani K, Lee PK, Coman SH, Pelecanos AM, Dimeski G, et al. The Effect of High-Flow Nasal Oxygen on Carbon Dioxide Accumulation in Apneic or Spontaneously Breathing Adults During Airway Surgery: A Randomized-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2021;133(1):133-41.
81. Amunts K, Bechmann I, Nitsch R, Paulsen F, Schmitt O, Wree A, et al. Nervensystem und Sinnesorgane. In: Zilles K, Tillmann BN, editors. *Anatomie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 599-764.
82. Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, Knutsen PM, Suhl H, Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):889-97.
83. Jones EG. On the mode of entry of blood vessels into the cerebral cortex. *J Anat.* 1970;106(Pt 3):507-20.
84. Roggendorf W, Cervós-Navarro J. Ultrastructure of arterioles in the cat brain. *Cell Tissue Res.* 1977;178(4):495-515.
85. Sekiguchi Y, Takuwa H, Kawaguchi H, Kikuchi T, Okada E, Kanno I, et al. Pial arteries respond earlier than penetrating arterioles to neural activation in the somatosensory cortex in awake mice exposed to chronic hypoxia: an additional mechanism to proximal integration signaling? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(11):1761-70.
86. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990;170:111-23.
87. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Critical Care.* 2016;20(1):129.

88. Brandes R. Makrozirkulation. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 223-40.
89. Nakagawa Y, Tsuru M, Yada K. Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 1974;41(4):427-34.
90. Pilge S, Schneider G. Intensivtherapie nach neurochirurgischen Eingriffen: elektive Kraniotomie, intrakranielle Blutung, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkverletzung. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S, editors. Die Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 1-29.
91. Conrad WA. Pressure--flow relationships in collapsible tubes. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1969;16(4):284-95.
92. Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN. Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol.* 2019;9(3):1101-54.
93. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017;96(1):17-42.
94. Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol.* 2008;586(21):5047-61.
95. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):476-532.
96. Hattori N, Bergsneider M, Wu HM, Glenn TC, Vespa PM, Hovda DA, et al. Accuracy of a method using short inhalation of (15)O-O(2) for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans. *J Nucl Med.* 2004;45(5):765-70.
97. Ibaraki M, Miura S, Shimosegawa E, Sugawara S, Mizuta T, Ishikawa A, et al. Quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism with 3-dimensional PET and 15O: validation by comparison with 2-dimensional PET. *J Nucl Med.* 2008;49(1):50-9.
98. Xu F, Ge Y, Lu H. Noninvasive quantification of whole-brain cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO2) by MRI. *Magn Reson Med.* 2009;62(1):141-8.
99. Jain V, Langham MC, Wehrli FW. MRI estimation of global brain oxygen consumption rate. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(9):1598-607.
100. Hartmann P, Ramseier A, Gudat F, Mihatsch MJ, Polasek W, Geisenhoff C. Das Normgewicht des Gehirns beim Erwachsenen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. *Der Pathologe.* 1994;15(3):165-70.
101. Lassen NA. Normal average value of cerebral blood flow in younger adults is 50 ml/100 g/min. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5(3):347-9.
102. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin SGfAuR, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) und Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2014;28(6):18.
103. Lennox WG, Gibbs EL. THE BLOOD FLOW IN THE BRAIN AND THE LEG OF MAN, AND THE CHANGES INDUCED BY ALTERATION OF BLOOD GASES. *J Clin Invest.* 1932;11(6):1155-77.
104. Kety SS, Schmidt CF. The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. *J Clin Invest.* 1948;27(4):484-92.
105. Poulin MJ, Liang PJ, Robbins PA. Dynamics of the cerebral blood flow response to step changes in end-tidal PCO2 and PO2 in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(3):1084-95.
106. Ellingsen I, Hauge A, Nicolaysen G, Thoresen M, Walløe L. Changes in human cerebral blood flow due to step changes in PAO2 and PACO2. *Acta Physiol Scand.* 1987;129(2):157-63.

107. Brian JE, Jr. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1365-86.
108. Tisdall MM, Taylor C, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M. The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers. *Anesth Analg*. 2009;109(3):906-13.
109. Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ. Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO₂ in the hypocapnic-hypercapnic range in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(1):129-37.
110. Reivich M. Arterial Pco₂ and Cerebral Hemodynamics. *Am J Physiol*. 1964;206:25-35.
111. Wollman H, Alexander C, Cohen PJ, Smith TC, Chase PE, Vandermolen R. Cerebral Circulation during General Anesthesia and Hyperventilation in Man.: Thiopental Induction to Nitrous Oxide and D-Tubocurarine. *Anesthesiology*. 1965;26:329-34.
112. McHenry LC, Jr., Slocum HC, Bivens HE, Mayes HA, Hayes GJ. Hyperventilation in Awake and Anesthetized Man. Effects on Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolism. *Arch Neurol*. 1965;12:270-7.
113. Tominaga S, Strandgaard S, Uemura K, Ito K, Kutsuzawa T. Cerebrovascular CO₂ reactivity in normotensive and hypertensive man. *Stroke*. 1976;7(5):507-10.
114. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol*. 2011;589(Pt 12):3039-48.
115. Skow RJ, MacKay CM, Tymko MM, Willie CK, Smith KJ, Ainslie PN, et al. Differential cerebrovascular CO₂ reactivity in anterior and posterior cerebral circulations. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):76-86.
116. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol*. 2012;590(14):3277-90.
117. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*. 2012;590(14):3261-75.
118. Harper AM, Glass HI. Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965;28(5):449-52.
119. Shapiro W, Wasserman AJ, Patterson JL, Jr. Mechanism and pattern of human cerebrovascular regulation after rapid changes in blood CO₂ tension. *J Clin Invest*. 1966;45(6):913-22.
120. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. 1977;8(3):358-60.
121. Betz E, Enzenrobb HG, Vlahov V. Interaction of H⁺ and Ca⁺⁺ in the regulation of local pial vascular resistance. *Pflugers Arch*. 1973;343(1):79-88.
122. Liu X, Li C, Falck JR, Harder DR, Koehler RC. Relative contribution of cyclooxygenases, epoxyeicosatrienoic acids, and pH to the cerebral blood flow response to vibrissal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(5):H1075-85.
123. Wahl M, Deetjen P, Thurau K, Ingvar DH, Lassen NA. Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. *Pflugers Arch*. 1970;316(2):152-63.
124. Harper AM, Bell RA. THE EFFECT OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS ON THE BLOOD FLOW THROUGH THE CEREBRAL CORTEX. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963;26(4):341-4.
125. Boedtker E, Hansen KB, Boedtker DMB, Aalkjaer C, Boron WF. Extracellular HCO₃⁻ is sensed by mouse cerebral arteries: Regulation of tone by receptor protein tyrosine phosphatase γ . *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(5):965-80.
126. Klöckner U, Isenberg G. Calcium channel current of vascular smooth muscle cells: extracellular protons modulate gating and single channel conductance. *J Gen Physiol*. 1994;103(4):665-78.
127. Peng HL, Ivarsen A, Nilsson H, Aalkjaer C. On the cellular mechanism for the effect of acidosis on vascular tone. *Acta Physiol Scand*. 1998;164(4):517-25.

128. Fleming I, Hecker M, Busse R. Intracellular alkalinization induced by bradykinin sustains activation of the constitutive nitric oxide synthase in endothelial cells. *Circ Res.* 1994;74(6):1220-6.
129. Faraci FM, Taugher RJ, Lynch C, Fan R, Gupta S, Wemmie JA. Acid-Sensing Ion Channels: Novel Mediators of Cerebral Vascular Responses. *Circ Res.* 2019;125(10):907-20.
130. Ramsay SC, Murphy K, Shea SA, Friston KJ, Lammertsma AA, Clark JC, et al. Changes in global cerebral blood flow in humans: effect on regional cerebral blood flow during a neural activation task. *J Physiol.* 1993;471:521-34.
131. Thomas BP, Liu P, Park DC, van Osch MJ, Lu H. Cerebrovascular reactivity in the brain white matter: magnitude, temporal characteristics, and age effects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):242-7.
132. Faraci FM, Brian JE, Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke.* 1994;25(3):692-703.
133. Wei EP, Kontos HA, Patterson JL, Jr. Dependence of pial arteriolar response to hypercapnia on vessel size. *Am J Physiol.* 1980;238(5):697-703.
134. Oizumi XS, Akisaki T, Kouta Y, Song XZ, Takata T, Kondoh T, et al. Impaired response of perforating arteries to hypercapnia in chronic hyperglycemia. *Kobe J Med Sci.* 2006;52(1-2):27-35.
135. Poublanc J, Crawley AP, Sobczyk O, Montandon G, Sam K, Mandell DM, et al. Measuring cerebrovascular reactivity: the dynamic response to a step hypercapnic stimulus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1746-56.
136. Carter HH, Atkinson CL, Heinonen IH, Haynes A, Robey E, Smith KJ, et al. Evidence for Shear Stress-Mediated Dilation of the Internal Carotid Artery in Humans. *Hypertension.* 2016;68(5):1217-24.
137. Hoiland RL, Smith KJ, Carter HH, Lewis NCS, Tymko MM, Wildfong KW, et al. Shear-mediated dilation of the internal carotid artery occurs independent of hypercapnia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(1):H24-h31.
138. Ainslie PN, Poulin MJ. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(1):149-59.
139. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52.
140. Massik J, Jones MD, Jr., Miyabe M, Tang YL, Hudak ML, Koehler RC, et al. Hypercapnia and response of cerebral blood flow to hypoxia in newborn lambs. *J Appl Physiol (1985).* 1989;66(3):1065-70.
141. Fortune JB, Feustel PJ, deLuna C, Graca L, Hasselbarth J, Kupinski AM. Cerebral blood flow and blood volume in response to O₂ and CO₂ changes in normal humans. *J Trauma.* 1995;39(3):463-71; discussion 71-2.
142. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):R398-413.
143. Hudetz AG. Regulation of oxygen supply in the cerebral circulation. *Adv Exp Med Biol.* 1997;428:513-20.
144. Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, Miyamoto T. The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(3):538-43.
145. Rosenberg AA, Narayanan V, Jones MD, Jr. Comparison of anterior cerebral artery blood flow velocity and cerebral blood flow during hypoxia. *Pediatr Res.* 1985;19(1):67-70.
146. Mardimae A, Balaban DY, Machina MA, Battisti-Charbonney A, Han JS, Katznelson R, et al. The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflugers Arch.* 2012;464(4):345-51.
147. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, Detre JA, Ratcliffe S, Guvakov D, et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol (1985).* 2003;95(6):2453-61.

148. Binks AP, Cunningham VJ, Adams L, Banzett RB. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(1):212-7.
149. Kogure K, Scheinberg P, Reinmuth OM, Fujishima M, Busto R. Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia. *J Appl Physiol*. 1970;29(2):223-9.
150. Nolan WF, Houck PC, Thomas JL, Davies DG. Ventral medullary extracellular fluid pH and blood flow during hypoxia. *Am J Physiol*. 1982;242(3):R195-8.
151. Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1369-76.
152. Leithner C, Royl G. The oxygen paradox of neurovascular coupling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(1):19-29.
153. Pelligrino DA, Koenig HM, Albrecht RF. Nitric oxide synthesis and regional cerebral blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(1):80-7.
154. Thompson JK, Peterson MR, Freeman RD. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science*. 2003;299(5609):1070-2.
155. Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol*. 1981;241(2):H235-42.
156. Meno JR, Ngai AC, Winn HR. Changes in pial arteriolar diameter and CSF adenosine concentrations during hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(2):214-20.
157. Gordon GR, Choi HB, Rungta RL, Ellis-Davies GC, MacVicar BA. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*. 2008;456(7223):745-9.
158. Magnussen I, Hoedt-Rasmussen K. The effect of intraarterial administered aminophylline on cerebral hemodynamics in man. *Acta Neurol Scand*. 1977;55(2):131-6.
159. Gottstein U, Paulson OB. The effect of intracarotid aminophylline infusion on the cerebral circulation. *Stroke*. 1972;3(5):560-5.
160. Wechsler RL, Kleiss LM, Kety SS. The effects of intravenously administered aminophylline on cerebral circulation and metabolism in man. *J Clin Invest*. 1950;29(1):28-30.
161. Ide K, Worthley M, Anderson T, Poulin MJ. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *J Physiol*. 2007;584(Pt 1):321-32.
162. Van Mil AH, Spilt A, Van Buchem MA, Bollen EL, Teppema L, Westendorp RG, et al. Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(3):962-6.
163. Hudetz AG, Shen H, Kampine JP. Nitric oxide from neuronal NOS plays critical role in cerebral capillary flow response to hypoxia. *Am J Physiol*. 1998;274(3):H982-9.
164. Humphrey PR, Michael J, Pearson TC. Management of relative polycythaemia: studies of cerebral blood flow and viscosity. *Br J Haematol*. 1980;46(3):427-33.
165. Milledge JS, Sorensen SC. Cerebral arteriovenous oxygen difference in man native to high altitude. *J Appl Physiol*. 1972;32(5):687-9.
166. Kennealy JA, McLennan JE, Loudon RG, McLaurin RL. Hyperventilation-induced cerebral hypoxia. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(3):407-12.
167. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS. The influence of arterial oxygenation on cerebral venous oxygen saturation during hyperventilation. *Can J Anaesth*. 1994;41(11):1041-6.
168. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.
169. Lassen NA. Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res*. 1974;34(6):749-60.
170. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1998;19(3):305-38.
171. Payne SJ. *Cerebral blood flow and metabolism: a quantitative approach*: World Scientific; 2018.

172. van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(6):1071-85.
173. Faraci FM, Heistad DD, Mayhan WG. Role of large arteries in regulation of blood flow to brain stem in cats. *J Physiol.* 1987;387:115-23.
174. Harper SL, Bohlen HG, Rubin MJ. Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am J Physiol.* 1984;246(1 Pt 2):H17-24.
175. Heistad DD, Marcus ML, Abboud FM. Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest.* 1978;62(4):761-8.
176. Heistad DD, Marcus ML, Piegors DJ, Armstrong ML. Regulation of cerebral blood flow in atherosclerotic monkeys. *Am J Physiol.* 1980;239(4):H539-h44.
177. Hoffman WE, Edelman G, Kochs E, Werner C, Segil L, Albrecht RF. Cerebral autoregulation in awake versus isoflurane-anesthetized rats. *Anesth Analg.* 1991;73(6):753-7.
178. Marcus ML, Heistad DD. Effects of sympathetic nerves on cerebral blood flow in awake dogs. *Am J Physiol.* 1979;236(4):H549-53.
179. Strandgaard S, MacKenzie ET, Sengupta D, Rowan JO, Lassen NA, Harper AM. Upper limit of autoregulation of cerebral blood flow in the baboon. *Circ Res.* 1974;34(4):435-40.
180. Dalkara T, Irikura K, Huang Z, Panahian N, Moskowitz MA. Cerebrovascular responses under controlled and monitored physiological conditions in the anesthetized mouse. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15(4):631-8.
181. Jones JV, Fitch W, MacKenzie ET, Strandgaard S, Harper AM. Lower limit of cerebral blood flow autoregulation in experimental renovascular hypertension in the baboon. *Circ Res.* 1976;39(4):555-7.
182. Tuor UI, Farrar JK. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am J Physiol.* 1984;247(1 Pt 2):H40-51.
183. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke.* 1990;21(5):777-84.
184. Fitch W, Ferguson GG, Sengupta D, Garibi J, Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow during controlled hypotension in baboons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(10):1014-22.
185. Fitch W, Jones JV, MacKenzie ET, Harper AM. Proceedings: Autoregulation of cerebral blood flow in chronically hypertensive baboons. *Br J Surg.* 1976;63(8):663.
186. Harper AM, Lassen NA, MacKenzie ET, Rowan JO, Sengupta D, Strandgaard S. Proceedings: The upper limit of 'autoregulation' of cerebral blood flow in the baboon. *J Physiol.* 1973;234(2):61p-2p.
187. Harper SL, Bohlen HG. Microvascular adaptation in the cerebral cortex of adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1984;6(3):408-19.
188. Claassen JA. The plateau phase is a slippery slope: raising blood pressure may lower brain perfusion. *J Physiol.* 2016;594(11):2783.
189. Liu J, Tseng BY, Khan MA, Tarumi T, Hill C, Mirshams N, et al. Individual variability of cerebral autoregulation, posterior cerebral circulation and white matter hyperintensity. *J Physiol.* 2016;594(11):3141-55.
190. Numan T, Bain AR, Hoiland RL, Smirl JD, Lewis NC, Ainslie PN. Static autoregulation in humans: a review and reanalysis. *Med Eng Phys.* 2014;36(11):1487-95.
191. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke.* 1995;26(6):1014-9.
192. Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications. *Cardiovasc Eng.* 2008;8(1):42-59.
193. Panerai RB, Carey BJ, Potter JF. Short-term variability of cerebral blood flow velocity responses to arterial blood pressure transients. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(1):31-8.
194. Panerai RB, Dawson SL, Eames PJ, Potter JF. Cerebral blood flow velocity response to induced and spontaneous sudden changes in arterial blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(5):H2162-74.
195. Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Variability of time-domain indices of dynamic cerebral autoregulation. *Physiol Meas.* 2003;24(2):367-81.

196. Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, Iannotti F, Neil-Dwyer G. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke*. 1995;26(5):834-7.
197. Aaslid R, Blaha M, Svirid G, Douville CM, Newell DW. Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. *Stroke*. 2007;38(5):1465-9.
198. Schmidt B, Klingelhöfer J, Perkes I, Czosnyka M. Cerebral autoregulatory response depends on the direction of change in perfusion pressure. *J Neurotrauma*. 2009;26(5):651-6.
199. Tzeng YC, Chan GS, Willie CK, Ainslie PN. Determinants of human cerebral pressure-flow velocity relationships: new insights from vascular modelling and Ca²⁺ channel blockade. *J Physiol*. 2011;589(Pt 13):3263-74.
200. Meng L GAW. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015;122(1):196-205.
201. McCulloch Tj VELAM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1205-9.
202. Oudegeest-Sander MH, van Beek AH, Abbink K, Olde Rikkert MG, Hopman MT, Claassen JA. Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular CO₂ reactivity in ageing by measurements of cerebral blood flow and cortical oxygenation. *Exp Physiol*. 2014;99(3):586-98.
203. McCarron JG, Osol G, Halpern W. Myogenic responses are independent of the endothelium in rat pressurized posterior cerebral arteries. *Blood Vessels*. 1989;26(5):315-9.
204. Wallis SJ, Firth J, Dunn WR. Pressure-induced myogenic responses in human isolated cerebral resistance arteries. *Stroke*. 1996;27(12):2287-90; discussion 91.
205. Ward ME, Yan L, Kelly S, Angle MR. Flow modulation of pressure-sensitive tone in rat pial arterioles: role of the endothelium. *Anesthesiology*. 2000;93(6):1456-64.
206. Fog M. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BLOOD PRESSURE AND THE TONIC REGULATION OF THE PIAL ARTERIES. *J Neurol Psychiatry*. 1938;1(3):187-97.
207. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol*. 1978;234(4):H371-83.
208. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J Hypertens Suppl*. 1989;7(4):S61-4; discussion S5.
209. Harraz OF, Hill-Eubanks D, Nelson MT. PIP(2): A critical regulator of vascular ion channels hiding in plain sight. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(34):20378-89.
210. Knot HJ, Nelson MT. Regulation of arterial diameter and wall [Ca²⁺] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J Physiol*. 1998;508 (Pt 1)(Pt 1):199-209.
211. Nelson MT, Cheng H, Rubart M, Santana LF, Bonev AD, Knot HJ, et al. Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks. *Science*. 1995;270(5236):633-7.
212. Lidington D, Kroetsch JT, Bolz SS. Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(1):17-37.
213. Brayden JE, Li Y, Tavares MJ. Purinergic receptors regulate myogenic tone in cerebral parenchymal arterioles. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(2):293-9.
214. Chennupati R, Wirth A, Favre J, Li R, Bonnavion R, Jin YJ, et al. Myogenic vasoconstriction requires G(12)/G(13) and LARG to maintain local and systemic vascular resistance. *Elife*. 2019;8.
215. Earley S, Waldron BJ, Brayden JE. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries. *Circ Res*. 2004;95(9):922-9.
216. Lim M, Choi SK, Cho YE, Yeon SI, Kim EC, Ahn DS, et al. The role of sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate pathway in the myogenic tone of posterior cerebral arteries. *PLoS One*. 2012;7(4):e35177.
217. VanLandingham LG, Gannon KP, Drummond HA. Pressure-induced constriction is inhibited in a mouse model of reduced betaENaC. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(3):R723-8.

218. Welsh DG, Morielli AD, Nelson MT, Brayden JE. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries. *Circ Res*. 2002;90(3):248-50.
219. Zeiler FA, Thelin EP, Donnelly J, Stevens AR, Smielewski P, Czosnyka M, et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: a speculative synthesis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):25-39.
220. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*. 1998;78(1):53-97.
221. Huang Z, Huang PL, Ma J, Meng W, Ayata C, Fishman MC, et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):981-7.
222. Kusano Y, Echeverry G, Miekisiak G, Kulik TB, Aronhime SN, Chen JF, et al. Role of adenosine A2 receptors in regulation of cerebral blood flow during induced hypotension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(4):808-15.
223. Rocha MP, Campos MO, Mattos JD, Mansur DE, Rocha HNM, Secher NH, et al. K(ATP) channels modulate cerebral blood flow and oxygen delivery during isocapnic hypoxia in humans. *J Physiol*. 2020;598(16):3343-56.
224. Shin HK, Hong KW. Importance of calcitonin gene-related peptide, adenosine and reactive oxygen species in cerebral autoregulation under normal and diseased conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(1-2):1-7.
225. Toyoda K, Fujii K, Ibayashi S, Kitazono T, Nagao T, Fujishima M. Role of ATP-sensitive potassium channels in brain stem circulation during hypotension. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):H1342-6.
226. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:449-76.
227. Chaigneau E, Oheim M, Audinat E, Charpak S. Two-photon imaging of capillary blood flow in olfactory bulb glomeruli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(22):13081-6.
228. Cox SB, Woolsey TA, Rovainen CM. Localized Dynamic Changes in Cortical Blood Flow with Whisker Stimulation Corresponds to Matched Vascular and Neuronal Architecture of Rat Barrels. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1993;13(6):899-913.
229. Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends Neurosci*. 1993;16(6):206-14.
230. LeDoux JE, Thompson ME, Iadecola C, Tucker LW, Reis DJ. Local cerebral blood flow increases during auditory and emotional processing in the conscious rat. *Science*. 1983;221(4610):576-8.
231. Harrison RV, Harel N, Panesar J, Mount RJ. Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2002;12(3):225-33.
232. Iadecola C, Yang G, Ebner TJ, Chen G. Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex. *J Neurophysiol*. 1997;78(2):651-9.
233. O'Herron P, Chhatbar PY, Levy M, Shen Z, Schramm AE, Lu Z, et al. Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo. *Nature*. 2016;534(7607):378-82.
234. Freeman RD, Li B. Neural-metabolic coupling in the central visual pathway. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1705).
235. Ko KR, Ngai AC, Winn HR. Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex. *Am J Physiol*. 1990;259(6 Pt 2):H1703-8.
236. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*. 2002;25(12):621-5.
237. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232-43.
238. Drake CT, Iadecola C. The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang*. 2007;102(2):141-52.
239. Cauli B, Hamel E. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling. *Front Neuroenergetics*. 2010;2:9.
240. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(3):1059-64.

241. Biesecker KR, Srienc AI, Shimoda AM, Agarwal A, Bergles DE, Kofuji P, et al. Glial Cell Calcium Signaling Mediates Capillary Regulation of Blood Flow in the Retina. *J Neurosci*. 2016;36(36):9435-45.
242. Mishra A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature. *J Physiol*. 2017;595(6):1885-902.
243. Filosa JA, Bonev AD, Straub SV, Meredith AL, Wilkerson MK, Aldrich RW, et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci*. 2006;9(11):1397-403.
244. Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D. Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(20):8473-8.
245. Ngai AC, Ko KR, Morii S, Winn HR. Effect of sciatic nerve stimulation on pial arterioles in rats. *Am J Physiol*. 1988;254(1 Pt 2):H133-9.
246. Bleys RL, Cowen T, Groen GJ, Hillen B, Ibrahim NB. Perivascular nerves of the human basal cerebral arteries: I. Topographical distribution. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):1034-47.
247. Ide K, Boushel R, Sørensen HM, Fernandes A, Cai Y, Pott F, et al. Middle cerebral artery blood velocity during exercise with beta-1 adrenergic and unilateral stellate ganglion blockade in humans. *Acta Physiol Scand*. 2000;170(1):33-8.
248. Jeng JS, Yip PK, Huang SJ, Kao MC. Changes in hemodynamics of the carotid and middle cerebral arteries before and after endoscopic sympathectomy in patients with palmar hyperhidrosis: preliminary results. *J Neurosurg*. 1999;90(3):463-7.
249. Linden L. The effect of stellate ganglion block on cerebral circulation in cerebrovascular accidents. *Acta Med Scand Suppl*. 1955;301:1-110.
250. Shenkin HA. Cervical sympathectomy on patients with occlusive cerebrovascular disease. *Arch Surg*. 1969;98(3):317-20.
251. Shenkin HA, Cabieses F, Van Den Noordt G. The effect of bilateral stellectomy upon the cerebral circulation of man. *J Clin Invest*. 1951;30(1):90-3.
252. Suzuki J, Iwabuchi T, Hori S. Cervical sympathectomy for cerebral vasospasm after aneurysm rupture. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1975;15 pt 1:41-50.
253. Treggiari MM, Romand JA, Martin JB, Reverdin A, Rüfenacht DA, de Tribolet N. Cervical sympathetic block to reverse delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(4):961-7.
254. Umeyama T, Kugimiya T, Ogawa T, Kandori Y, Ishizuka A, Hanaoka K. Changes in cerebral blood flow estimated after stellate ganglion block by single photon emission computed tomography. *J Auton Nerv Syst*. 1995;50(3):339-46.
255. Yokoyama K, Kishida T, Sugiyama K. Stellate ganglion block and regional cerebral blood volume and oxygenation. *Can J Anaesth*. 2004;51(5):515-6.
256. Mayhan WG, Werber AH, Heistad DD. Protection of cerebral vessels by sympathetic nerves and vascular hypertrophy. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):1107-12.
257. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM. Sympathetic nerve activity in the superior cervical ganglia increases in response to imposed increases in arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1255-61.
258. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM. Cerebral sympathetic nerve activity has a major regulatory role in the cerebral circulation in REM sleep. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(4):1050-6.
259. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*. 2010;56(2):268-73.
260. Ainslie PN, Brassard P. Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000Prime Rep*. 2014;6:14.
261. Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*. 2012;590(24):6343-52.
262. Serrador JM, Freeman R. Enhanced Cholinergic Activity Improves Cerebral Blood Flow during Orthostatic Stress. *Front Neurol*. 2017;8:103.
263. Bolkenius D, Dumps C, Rupprecht B. Near-infrared spectroscopy : Technique, development, current use and perspectives. *Anaesthesist*. 2021;70(3):190-203.

264. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;11(4):274-81.
265. Bickler P, Feiner J, Rollins M, Meng L. Tissue Oximetry and Clinical Outcomes. *Anesth Analg.* 2017;124(1):72-82.
266. Thewissen L, Caicedo A, Lemmers P, Van Bel F, Van Huffel S, Naulaers G. Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring. *Front Pediatr.* 2018;6:117.
267. Piantadosi CA. Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University. *J Biomed Opt.* 2007;12(6):062102.
268. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-7.
269. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin RG, Healy RJ, Ziai W, Mirski MA. Cerebral Autoregulation-oriented Therapy at the Bedside: A Comprehensive Review. *Anesthesiology.* 2017;126(6):1187-99.
270. Schneider A, Minnich B, Hofstätter E, Weisser C, Hattinger-Jürgenssen E, Wald M. Comparison of four near-infrared spectroscopy devices shows that they are only suitable for monitoring cerebral oxygenation trends in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(9):934-8.
271. la Cour A, Greisen G, Hyttel-Sorensen S. In vivo validation of cerebral near-infrared spectroscopy: a review. *Neurophotonics.* 2018;5(4):040901.
272. Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8(2):147-66.
273. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 2007;107(4):563-9.
274. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 2000;93(4):964-70.
275. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007;104(1):51-8.
276. Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys M, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg.* 2019;128(2):265-77.
277. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(3):191-9.
278. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg.* 2005;101(3):740-7.
279. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(1):58-69.
280. Evans KM, Rubarth LB. Investigating the Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Medicine. *Neonatal Netw.* 2017;36(4):189-95.
281. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):164-72.
282. Weber F, Scoones GP. A practical approach to cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) directed hemodynamic management in noncardiac pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia.* 2019;29(10):993-1001.
283. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S, et al. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas.* 2007;28(10):1251-65.

284. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):840-50.
285. Robu CB, Koninckx A, Docquier M-A, Grosu I, De Kerchove L, Mastrobuoni S, et al. Advanced Age and Sex Influence Baseline Regional Cerebral Oxygen Saturation as Measured by Near-Infrared Spectroscopy: Subanalysis of a Prospective Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(12):3282-9.
286. Hood R, Budd A, Sorond FA, Hogue CW. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia*. 2018;73 Suppl 1:67-75.
287. Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, Maekawa K, Miyawaki H, Tanaka S, et al. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). *J Anesth*. 2019;33(2):167-96.
288. Harvey RE. Neurological Outcomes and Neuromonitoring in Cardiac Surgery. *Int Anesthesiol Clin*. 2018;56(4):21-46.
289. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122(3):245-54.
290. Orihashi K, Sueda T, Okada K, Imai K. Malposition of selective cerebral perfusion catheter is not a rare event. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(4):644-8.
291. Harrer M, Waldenberger FR, Weiss G, Folkmann S, Grolitzner M, Moidl R, et al. Aortic arch surgery using bilateral antegrade selective cerebral perfusion in combination with near-infrared spectroscopy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(5):561-7.
292. Jenni H, Basciani R, Eberle B, Gyax E, Erdös G, Czerny M, et al. Selective antegrade perfusion: effect of increasing flow rate on cerebral oxygen saturation and transcranial Doppler flow velocity. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013;17(suppl_2):S69-S70.
293. Dix LM, van Bel F, Lemmers PM. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr*. 2017;5:46.
294. St Peter D, Gandy C, Hoffman SB. Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions. *Neonatology*. 2017;111(3):228-33.
295. McCann ME, Schouten AN. Beyond survival; influences of blood pressure, cerebral perfusion and anesthesia on neurodevelopment. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(1):68-73.
296. McCann ME, Schouten AN, Dobija N, Munoz C, Stephenson L, Poussaint TY, et al. Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern. *Pediatrics*. 2014;133(3):e751-7.
297. Turner NM. Intraoperative hypotension in neonates: when and how should we intervene? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(3):308-13.
298. Weber F, Scoones GP. A practical approach to cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) directed hemodynamic management in noncardiac pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(10):993-1001.
299. Garvey AA, Kooi EMW, Smith A, Dempsey EM. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant. *Children (Basel)*. 2018;5(7).
300. Garvey AA, Kooi EMW, Smith A, Dempsey EM. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant. *Children*. 2018;5(7):94.
301. Alderliesten T, van Bel F, van der Aa NE, Steendijk P, van Haastert IC, de Vries LS, et al. Low Cerebral Oxygenation in Preterm Infants Is Associated with Adverse Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*. 2019;207:109-16.e2.
302. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;158(5):752-8.e1.
303. Dani C, Pratesi S, Fontanelli G, Barp J, Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. *Transfusion*. 2010;50(6):1220-6.

304. van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(5):F352-8.
305. Lubián López SP, Zuazo Ojeda A, Jimenez Gómez G, Benavente Fernández I. Monitoring of Blood Pressure is not Enough to Avoid Neonatal Postoperative Encephalopathy. *AJP Rep.* 2018;8(3):e192-e4.
306. Ali J, Cody J, Maldonado Y, Ramakrishna H. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for Cerebral and Tissue Oximetry: Analysis of Evolving Applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8 Pt A):2758-66.
307. Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology.* 2012;116(4):834-40.
308. Bruns AR, Norwood BR, Bosworth GA, Hill L. Update for nurse anesthetists--Part 1--The cerebral oximeter: what is the efficacy? *Aana j.* 2009;77(2):137-44.
309. Medtronic. INVOS™ 7100 Patientenmonitor Bedienungshandbuch. Covidien LLC, Mansfield, MA, USA2019.
310. Tsai HI, Chung PC, Lee CW, Yu HP. Cerebral perfusion monitoring in acute care surgery: current and perspective use. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(9):865-75.
311. Gomez A, Dian J, Froese L. Near-infrared cerebrovascular reactivity for monitoring cerebral autoregulation and predicting outcomes in moderate to severe traumatic brain injury. *JMIR Research Protocols.* 2020.
312. Medtronic. INVOS™ 7100 Cerebral/Somatic Oximetry Gains Pediatric FDA Nod. *MPO-Mag.* 2021.
313. Lehmann F, Weller J. The effect of extracerebral contamination on near infrared spectroscopy as revealed during organ donation. *ResearchGate.* 2023.
314. García-Payá ME, Fernández-González M. Performance of the radiometer ABL-90 FLEX blood gas analyzer compared with similar analyzers. *Lab Med.* 2013;44(1):e52-e60.
315. Zander R. CO-oximetry: Principles and applications. *Int J Clin Monit Comput.* 1991;8(4):257-70.
316. Cohen J, Cohen JW. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2. ed. Hillsdale, NJ [u.a.]: Erlbaum; 1988.
317. Bender R, Ziegler A, Lange S. *Varianzanalyse.* - Artikel Nr 21 der Statistik-Serie in der DMW -. 2007;132(S 01):e57-e60.
318. World Health O. *Obesity and Overweight.* 2023.
319. Böhmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwißler B, et al. Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation. *Anästhesiologie & Intensivmedizin.* 2021;62:223-7.
320. Kilgour JM. The hyperventilation syndrome. *Can Med Assoc J.* 1958;78(11):848-51.
321. Azam Danish M. Preoxygenation and Anesthesia: A Detailed Review. *Cureus.* 2021;13(2):e13240.
322. Zhang Z, Riley E, Chen S, Zhao L, Anderson AK, DeRosa E, et al. Age and gender-related patterns of arterial transit time and cerebral blood flow in healthy adults. *NeuroImage.* 2025;309:121098.
323. Sanborn MR, Edsell ME, Kim MN, Mesquita R, Putt ME, Imray C, et al. Cerebral hemodynamics at altitude: effects of hyperventilation and acclimatization on cerebral blood flow and oxygenation. *Wilderness Environ Med.* 2015;26(2):133-41.
324. Nakajima S, Meyer JS, Amano T, Shaw T, Okabe T, Mortel KF. Cerebral vasomotor responsiveness during 100% oxygen inhalation in cerebral ischemia. *Arch Neurol.* 1983;40(5):271-6.
325. Bergofsky EH, Bertun P. Response of regional circulations to hyperoxia. *J Appl Physiol.* 1966;21(2):567-72.
326. Xu F, Liu P, Pascual JM, Xiao G, Lu H. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(10):1909-18.
327. Murkin JM. Monitoring cerebral oxygenation. *Can J Anaesth.* 1994;41(11):1027-32.

328. Rokamp KZ, Secher NH, Eiberg J, Lonn L, Nielsen HB. O₂ supplementation to secure the near-infrared spectroscopy determined brain and muscle oxygenation in vascular surgical patients: a presentation of 100 cases. *Front Physiol.* 2014;5:66.

8 Anhang

8.1 Datenerhebungsbögen der durchgeführten Studie



CRF Baseline

□□ . □□ . 20 □□

□□□

Heutiges Datum

Code (wird von Studienleitung vergeben)

Patientenetikett		Geplante OP:	
		Geplantes OP-Datum:	
1. Einschlusskriterien (alle Punkte müssen mit <u>ja</u> beantwortet sein)	E1: Indikation für einen elektiven Eingriff in Allgemeinanästhesie mit „Wacharterie“	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	E2: Alter ≥ 18 Jahre	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	E3: Schriftliche Einwilligungserklärung der Patientin / des Patienten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
2. Ausschlusskriterien (alle Punkte müssen mit <u>nein</u> beantwortet sein)	A1: Alter < 18 Jahre	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	A2: Notfallpatienten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	A3: Patienten, mit der Indikation für eine fiberoptische Wachintubation, die somit nicht mit einer dicht sitzenden Maske präoxygeniert werden	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	A4: Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	A5: fehlende Einwilligungsfähigkeit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3.	Patienteninformation ausgehändigt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
4.	Einwilligungserklärung unterschreiben (Datum und Name nicht vorausfüllen!)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
5.	CRF Baseline und Einwilligungserklärung einscannen durch Personal des ASS (SAP: ans Narkoseprotokoll hängen)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
6.	Studienunterlagen in der ASS hinterlegen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Name des Studienarztes	Unterschrift des Studienarztes

. . 20

Heutiges Datum

Code (wird von Studienleitung vergeben)

1 – Patientenstammdaten

Verdacht auf OSAS	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	BMI	kg/m ²		
Gesicherte OSAS-Diagnose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Barträger	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Mallampati-Score	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Zahnstatus	<input type="checkbox"/> Eigen und fest		
	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> Teilprothese		
Thyreomentaler Abstand < 6 cm			<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
EF	% Vitium:	EKG	SR <input type="checkbox"/>	AA/VHF <input type="checkbox"/>	SM <input type="checkbox"/>
				gehäuft ES <input type="checkbox"/>	
COPD		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Gold Grad <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	

ggf. Sufentanil zur Anlage der „Wacharterie“: µg

2 – Baseline unter Raumluft

Oxygenierungsdaten (Zeitpunkt der Messung: __:__:__ Uhr)

SpO ₂ (Philips Monitor)	%	SpO ₂ (Radical 97)	%
PI (Philips Monitor)		ORI (Radical 97)	
Applikationsort Sensor		PI (Radical 97)	
SpO ₂ (Nellcor)	%	Applikationsort Sensor	
Applikationsort Sensor		Invasive Blutdruckmessung	
s _a O ₂ (aus art. BGA)	%	p _a O ₂ (aus art. BGA)	mmHg
Hb (aus art. BGA)	g/dl	p _a CO ₂ (aus art. BGA)	mmHg
etO ₂ (Narkosegerät)		etCO ₂ (Narkosegerät)	

Herz-Kreislaufparameter

MAP (Philips Monitor)	mmHg	EKG:
PI (Philips Monitor)		SR <input type="checkbox"/> AA/VHF <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> gehäuft ES <input type="checkbox"/>

Zerebrale Parameter

NIRS	L	R	BIS
------	---	---	-----

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt [REDACTED] und [REDACTED] für die Geduld, die fachliche Begleitung und für die wichtigen Impulse, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

[REDACTED] danke ich für die statistischen Beratungen.

Vielen Dank an [REDACTED] und [REDACTED] für die unermüdliche Durchsicht der Arbeit und ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Außerdem möchte ich mich bei allen Teilnehmer:innen der Studie sowie allen Mitarbeiter:innen der Klinik für Anästhesiologie der Universität Mainz bedanken, ohne deren Mitarbeit und Geduld unsere Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

10 Tabellarischer Lebenslauf

