

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zentralvenös – arterielle pCO₂ - Differenz bei
kardiochirurgischen Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marit Habicher

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

A	Abstrakt (deutsch und englisch)	4
B	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	11
1.1	<i>Inzidenz, Morbidität und Mortalität kardiochirurgischer Operationen</i>	11
1.2	<i>Besonderheiten der postoperativen Phase</i>	11
1.3	<i>Aktuelle Leitlinien zur postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten</i> ..	12
1.4	<i>Zentralvenöse Sauerstoffsättigung und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung</i>	14
1.5	<i>Zentralvenös- arterielle pCO₂-Differenz</i>	15
1.6	<i>Fragestellung</i>	15
2.	Methodik	17
2.1	<i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	17
2.2	<i>Einschlusskriterien</i>	18
2.3	<i>Ausschlusskriterien</i>	18
2.4	<i>Intraoperatives Management</i>	19
2.5	<i>Postoperatives Management</i>	20
2.6	<i>Studienrelevante Messwerte</i>	21
2.7	<i>Outcomeparameter und Definition von Komplikationen</i>	29
2.8	<i>Statistische Analyse</i>	38
3.	Ergebnisse	39
3.1	<i>Basischarakteristika und Gruppeneinteilung</i>	39
3.2	<i>Relevante OP- und Narkosedaten</i>	42
3.3	<i>Primäres Outcome: ITS-Aufenthaltsdauer</i>	44
3.4	<i>KH-Aufenthaltsdauer und Beatmungsdauer</i>	44
3.5	<i>Intensivmedizinische Scores</i>	46
3.6	<i>Komplikationen</i>	47
3.7	<i>Hämodynamische Parameter auf der Intensivstation</i>	50
3.8	<i>Zentralvenöse und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung</i>	52
3.9	<i>Sauerstoffangebot und –verbrauch</i>	56
3.10	<i>Laktatlevel und Säure-Basen-Haushalt</i>	62

Inhaltsverzeichnis

3.11. <i>Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün</i>	64
3.12. <i>Leberenzyme - Aspartat-Aminotransferase</i>	65
3.13. <i>Auswirkungen auf das Immunsystem</i>	66
4. Diskussion	69
4.1. <i>dCO₂ - Einfluss auf Herzindex und Laktat</i>	71
4.2. <i>dCO₂ - Einfluss auf die Oximetrieparameter</i>	73
4.3. <i>dCO₂ - Einfluss auf die Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün</i>	74
4.4. <i>dCO₂ - Einfluss auf das Immunsystem</i>	75
4.5. <i>dCO₂ - Einfluss auf postoperative Komplikationen und Outcome</i>	76
4.6. <i>Schlussfolgerung</i>	77
4.7. <i>Limitationen</i>	78
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis	80
C Eidesstattliche Versicherung	91
D Lebenslauf	93
E Publikationsliste	96
F Danksagung	97

A Abstrakt

Einleitung: Intensivmedizinische Betreuung, hämodynamische Überwachung und Optimierung ist heutzutage Standard nach herzchirurgischen Operationen. Eine Steuerung der Therapie anhand von Parametern, wie Schlagvolumenvariation (SVV), zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ScvO₂), Herzindex (HI) und mittlerem arteriellem Blutdruck (MAD) gehört heute zur Routine. Dennoch scheint es Patienten zu geben, die trotz scheinbar adäquater Therapie anhand oben genannter Parameter Makro- und Mikrozirkulationsstörungen aufweisen. Hier könnte die zentralvenös-arterielle pCO₂-Differenz (dCO₂) als ein wertvoller zusätzlicher Parameter dienen. Ziel der Untersuchung war es, anhand von klinischen Parametern und Scores, die Outcome-Relevanz der dCO₂ bei postkardiochirurgischen Patienten zu evaluieren.

Methodik: Nach Genehmigung der Ethikkommission wurde bei 59 Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff bei Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) die dCO₂ bestimmt und anhand dieser Messung in eine High-dCO₂-Gruppe (≥ 8 mmHg) und eine Low-dCO₂-Gruppe (< 8 mmHg) eingeteilt. Klinische Parameter und Scores wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen. Weiterhin wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer ScvO₂ $\geq 70\%$ bei Aufnahme auf die ITS durchgeführt. Die Daten sind als Median (25. Perzentile-75. Perzentile) angegeben.

Ergebnisse: Aufgrund der ersten Messung auf ITS wurden 29 Patienten der High-dCO₂-Gruppe zugeteilt. Insgesamt 25 Patienten hatten zum Zeitpunkt 1h ITS eine ScvO₂ $\geq 70\%$, von denen vier Patienten eine dCO₂ ≥ 8 mmHg aufwiesen. Zwischen den Basischarakteristika (Alter, BMI, OP Dauer, Klemmzeit, HLM-Zeit) gab es keine Unterschiede. Während im Gesamtkollektiv die ScvO₂ und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) zum Zeitpunkt 1h ITS signifikant unterschiedlich waren, zeigte sich bei den Patienten mit einer ScvO₂ $\geq 70\%$ nur die SvO₂ unterschiedlich (High vs. Low: 66,8%; 64,4-70,1 vs. 77,7%; 73,1-78,8; $p < 0,01^*$). Die High-dCO₂-Patienten der Subgruppe mit einer ScvO₂ $\geq 70\%$ zeigten eine signifikant niedrigere DO₂I, eine erhöhte OER und signifikant erhöhte Laktatlevel in den ersten 6 Stunden. Die PDR-ICG war nach 1 Stunde auf ITS (High vs. Low: 14,6%/min; 11,6-19,8 vs. 23,6%/min; 22,5-27,3; $p = 0,02^*$) signifikant niedriger und die Aspartat-Aminotransferase (AST) am ersten postoperativen Tag signifikant erhöht. Die Patienten der Subgruppe mit einer ScvO₂ $\geq 70\%$ und einer hohen dCO₂ zeigten im postoperativen Verlauf eine stärkere Aktivierung

Abstrakt

des Immunsystems, eine signifikant längere Beatmungszeit sowie eine verlängerte ITS-Behandlungsdauer (High vs. Low: 4d; 1-29 vs. 1d;-1-1; $p=0,02^*$).

Schlussfolgerung: Die dCO_2 wurde in dieser Analyse bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten als zusätzlicher Parameter zur Quantifizierung der Makro- und Mikrozirkulation evaluiert. High- dCO_2 -Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ zeigten Hinweise für eine splanchnische Hypoperfusion, im Sinne einer erniedrigten SvO_2 , PDR-ICG, erhöhte Laktatspiegel, einer stärkeren Aktivierung des Immunsystems und klinisch einer verlängerten Beatmungs- und ITS-Behandlungsdauer. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sind prospektive Therapiestudien notwendig um diesen Parameter weiter zu evaluieren.

Abstract: Centralvenous-arterial pCO₂-difference in cardiac surgical patients

Introduction: Intensive care medicine, hemodynamic monitoring and goal-directed therapy is standard of care after cardiac surgery. Parameters such as stroke volume variation (SVV), centralvenous oxygenation (ScvO₂), cardiac index (CI) and mean arterial pressure (MAP) have been used increasingly to monitor adequate hemodynamic treatment. However, it still remains challenging to identify patients with assumed adequate circulatory status quantified by the parameters above that suffer from macro- and microcirculatory hypoperfusion. The centralvenous-arterial pCO₂-difference (dCO₂) could serve as additional parameter to evaluate the adequacy of perfusion. The aim of the study was to evaluate the impact of dCO₂ on outcome in cardiac surgery patients based on clinical parameters and ICU scores.

Methods: After approval by the local ethics committee and informed consent, the dCO₂ was measured in 59 patients after cardiac surgery on arrival to intensive care unit (ICU). According to this measurement patients were divided into two groups, the high-dCO₂-group (≥ 8 mmHg) and the low-dCO₂-group (< 8 mmHg). Clinical Parameters and scores were compared between the two groups. In addition, a subgroup analysis was performed in patients with ScvO₂ $\geq 70\%$ at admission to the ICU. Data are presented as median (25th percentile-75th percentile).

Results: Based on the first postoperative measurement, 29 patients were assigned to the high-dCO₂-group. 25 patients had ScvO₂ $\geq 70\%$ on arrival to ICU, four patients of them were assigned to High-dCO₂-group. There were no differences between the basic characteristics (age, BMI, duration of surgery, clamping time, CPB time) in the two groups. While in all patients the ScvO₂ and mixed venous saturation (SvO₂) were significantly different between the groups at the time point 1h ICU, in the subgroup of patients with ScvO₂ $\geq 70\%$ only the SvO₂ was different (High vs. Low: 66.8%; 64.4-70.1 vs. 77.7%; 73.1-78.8; $p < 0.01^*$). The high-dCO₂-patients of the subgroup with ScvO₂ $\geq 70\%$ also showed significantly lower DO₂I, higher OER and lactate level in comparison with the low-dCO₂-group. Furthermore these patients had lower PDR-ICG at timepoint 1 hour ICU (High vs. Low: 14.6%/min; 11.6-19.8 vs. 23.6%/min; 22.5-27.3; $p = 0.02^*$), in accordance with that, aspartate transaminase (AST) increased significantly on the first postoperative day. Patients with ScvO₂ $\geq 70\%$ and a high dCO₂ showed a stronger activation of the immune system postoperatively. In the high-dCO₂-group significantly prolonged need for mechanical ventilation was observed in the overall population and in

Abstract

the subgroup analysis. Patients of the subgroup with $ScvO_2 \geq 70\%$ and high dCO_2 also had longer duration of ICU treatment (high- dCO_2 -group vs. low- dCO_2 -group: 4d; 1-29 vs. 1d;-1-1; $p=0.02^*$).

Discussion: This is a study describing dCO_2 as a measure of compromised macro- and microcirculation in cardiac surgical patients. Patients with a high gradient despite having higher $ScvO_2$ showed hints for splanchnic hypoperfusion with lower SvO_2 , PDR-ICG, higher lactate level, stronger activation of immune system and clinically longer need for mechanical ventilation and ICU treatment. This was a retrospective analysis, so further prospective studies are needed to further evaluate this parameter.

Abkürzungsverzeichnis

B Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
ANV	akutem Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BE	Base excess –Basenüberschuss o. defizit
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CABG	koronare Bypass-Operation
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPB	kardiopulmonarer Bypass
CvO ₂	Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
dCO ₂	zentralvenös-arterielle pCO ₂ -Differenz
DO ₂ I	Index des Sauerstoffangebot
EACTS	Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent Assay
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FEV1	forcierten Einsekundenkapazität
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
H ⁺	Wasserstoffionen
Hb	Hämoglobingehalt
HCO ₃	Bikarbonat
HI	Herzindex
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine

Abkürzungsverzeichnis

HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indozyaningrün
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
IQR	Interquartilen range
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
LV-EDAI	linksventrikulärer enddiastolischer Flächen-Index
m	Meter
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrid
NYHA	New York Health Association
OER	Sauerstoffextraktionsrate
paO ₂	arteriellen Sauerstoffpartialdruck
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pcvCO ₂	zentralvenöser Kohlendioxidpartialdruck
PDR	Plasmaverschwinderate
pvCO ₂	gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck
PMAD	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PTCA	transluminale Koronarangioplastie
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	systemisch inflammatorisches Response Syndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SOP	Standard Operating Procedure
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Abkürzungsverzeichnis

Tb	Bluttemperatur
Ti	Injektattemperatur
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Vi	Injektatvolumen
Vo ₂	aufgenommene Sauerstoffmenge pro Zeit
VO ₂ l	Index des Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

1.1. Inzidenz, Morbidität und Mortalität kardiochirurgischer Operationen

Der akute Myokardinfarkt und die chronisch ischämische Herzinsuffizienz gehören seit Jahren zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [1]. Mit über 51.000 Todesfällen (6,1%) im Jahre 2011 steht der akute Myokardinfarkt an zweiter Stelle der Todesursachen. An einer chronisch ischämischen Herzinsuffizienz versterben sogar über 70.000 Menschen jährlich in Deutschland [1]. Die koronare Bypassoperation ist neben der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stentimplantation eine der Therapiemöglichkeiten bei einer koronaren Herzerkrankung [2,3]. Jährlich werden in Deutschland ca. 40.000 aortokoronare Bypassoperationen durchgeführt [4]. Die Krankenhaussterblichkeit nach einer Bypassoperation ist in Deutschland mit ca. 3,1% angegeben [4]. Die European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) gibt in ihrer aktuellen Veröffentlichung über Outcomedaten aus Europa mit 2,2% Krankenhaussterblichkeit ähnliche Werte an [5].

Laut des Berichtes von 2012 des AQUA Institutes für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH sind die häufigsten Komplikationen nach einer koronaren Bypassoperation die respiratorische Insuffizienz (17,1%), gefolgt von Low-Cardiac-Output (7,4%), des Weiteren postoperatives Nierenversagen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (4,8%) und gastrointestinale Komplikationen (3,3%) wie z.B. Ischämien [4].

In der aktuellen Literatur ist die postoperative Komplikationsrate mit 17% angegeben [6]. In einer Untersuchung von Aikawa bei insgesamt 253 koronarchirurgischen Patienten waren die häufigsten postoperativen Komplikationen kardiale Komplikationen (8,3%), wie Arrhythmien, postoperativer Re-Infarkt, Angina pectoris Symptomatik, gefolgt von pulmonalen Infektionen (2,8%) und gastrointestinalen Komplikationen mit 1,2% [6].

1.2. Besonderheiten der postoperativen Phase

Der kardiopulmonale Bypass während einer herzchirurgischen Operation kann eine vorübergehende Schädigung und Dysfunktion des Endothels hervorrufen, welche unter anderem für das Auftreten des postoperativen systemisch inflammatorischen Response Syndroms (SIRS) verantwortlich gemacht werden kann [7]. Schon 1991 beschrieb

Einleitung

Kirklin nach einem kardiopulmonalen Bypass eine „whole body inflammatory response“ mit einer allgemeinen Aktivierung des Gerinnungssystems, der Fibrinolyse, des Kalikrein- und des Komplementsystems [8]. Boyle fasste 1997 das post-Herz-Lungen-Maschine (HLM)-SIRS-syndrom in seinem Review zusammen und konnte neben oben genannten Phänomenen noch aufzeigen, dass es neben einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen auch zu Endotoxinspiegeln kommen kann [9,10]. Eine vermehrte Ausschüttung von Zytokinen und eine erhöhte intestinale Permeabilität durch intraoperative Minderperfusion des Splanchnikusgebietes nach herzchirurgischen Operationen konnte Holland et al. in ihrer Studie nachweisen. Er zeigte, dass diese Patienten einen Anstieg von septischen Komplikationen postoperativ hatten [11].

Zur Detektion der Splanchnikusperfusion hat sich in den letzten Jahren die Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün (PDR-ICG) etabliert [12-15]. Sander et al konnten in ihrer Studie bei herzchirurgischen Patienten den Verlauf der PDR-ICG bei unkomplizierten CABG Operationen zeigen. Sie schlussfolgerten, dass eine erniedrigte PDR-ICG Patienten identifizieren könnte, die durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen eine Minderperfusion des Splanchnikusgebietes aufweisen könnten [14]. Eine andere Studie dieser Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass eine postoperative erniedrigte PDR-ICG bei herzchirurgischen Patienten mit einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer einhergeht [16]. Minderperfusionsen des Splanchnikusgebietes können mit einer erhöhten Permeabilität der Darmwände einhergehen. Bei herzchirurgischen Operationen kann die Barrierefunktion des Darmes beeinträchtigt sein, diese konnte 2004 in einer Studie von Braun et al. nachgewiesen werden [17]. Dass eine Beeinträchtigung der Darmbarriere mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann, konnte schon in den 80er Jahren gezeigt werden [18].

1.3. Aktuelle Leitlinien zur postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten

Aufgrund der besonderen postoperativen Begebenheiten nach einer herzchirurgischen Operation ist eine intensivmedizinische Betreuung die Standardversorgung dieser Patienten in Deutschland. Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) haben im Jahre 2007 erstmalig eine S3-Leitlinie zur

Einleitung

postoperativen Behandlung von herzchirurgischen Patienten, in Bezug auf hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauftherapie herausgegeben [19]. Eine aktualisierte Version der Leitlinie wurde 2010 publiziert [20]. In dieser Leitlinie wurden unter anderem verschiedene Zielparameter definiert, die im postoperativen Setting eine große Rolle spielen. Die Zielparameter sind nachfolgend aufgelistet.

- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) > 70% oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) > 65%
- Mittlerer arterieller Druck (MAD) > 65mmHg
- Herzindex (HI) > 2.0l/min/m²
- zentralvenöser Druck (ZVD) 8–12mmHg (abhängig von der maschinellen Beatmung)
- linksventrikulärer enddiastolischer Flächen-Index (LV-EDAI) 6–9cm²/m²
- Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) 640–800ml/m²
- Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) 12–15mmHg
- Diurese > 0.5ml/kgKG/h
- Laktat < 3mmol/l
-

Routinemäßig werden auf den Intensivstationen das Elektrokardiogramm (EKG), der MAD und ZVD überwacht. Ein Survey auf deutschen Intensivstationen zeigt auch eine zunehmende Überwachung erweiterter hämodynamischer Parameter bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten [21]. Intensivmediziner gaben zum Beispiel an, die $ScvO_2$ in 55,1% der Patienten regelmäßig zu kontrollieren, im Gegensatz dazu war dies 2005, nur bei 20,9% der Patienten der Fall. Andere Monitoringverfahren wiederum, wie zum Beispiel der Pulmonalarterienkatheter, mit dem unter anderem der PAOP und die SvO_2 gemessen werden können, werden heutzutage mit 47,5% im Vergleich zum Jahre 2005 immer weniger verwendet, als noch bei 58,2% der Patienten ein Pulmonalarterienkatheter gelegt worden ist [21]. Ein Grund könnte die relativ große Invasivität dieser Methode sein, ein anderer Grund wahrscheinlich auch die zunehmende Anzahl von weniger invasiven und minimalinvasiven hämodynamischen Überwachungsmethoden, wie z. B. die transpulmonale Thermodilution oder die Echokardiographie.

Einleitung

1.4. ScvO₂ und SvO₂

Postoperative kardiochirurgische Patienten können im Rahmen des SIRS einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (VO₂I) aufweisen und es kann somit zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot (DO₂I) und Sauerstoffverbrauch (VO₂I) kommen [22,23]. Mit der zunehmenden Verwendung der ScvO₂ kann möglicherweise weniger invasiv ebenfalls der Sauerstoffverbrauch dieser Patienten abgeschätzt werden. 2001 konnte Rivers bei Patienten im septischen Schock zeigen, dass eine hämodynamische Optimierung mit einer Ziel-ScvO₂ \geq 70% zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes bei diesen Patienten führt [24]. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, dass eine hohe ScvO₂ mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann [25,26]. Die Autoren begründeten dies mit dem Vorhandensein von Mikrozirkulationsstörungen, zum Beispiel bei Patienten im septischen Schock [25]. Zunehmend wird in der klinischen Routine trotz methodischer Einschränkungen die ScvO₂ als Ersatz für die SvO₂ verwendet. Allerdings ist dies nicht bei allen Patienten gerechtfertigt [27-30]. Mehrere Untersuchungen bei kardiochirurgischen [29,30], aber auch bei septischen Patienten [27,28] haben gezeigt, dass die ScvO₂ und SvO₂ nicht immer gut korrelierende Werte zeigen. So wird zum Beispiel die SvO₂ bei kardiochirurgischen Patienten sehr leicht anhand der ScvO₂ überschätzt. Dies begründeten Sander et al. durch eine unterschiedliche Sauerstoffextraktionsrate bei Patienten im SIRS oder Schock [30]. Hier kommt es zu einer Veränderung des Blutflusses zugunsten der oberen Körperhälfte und dadurch zu einem relativ erhöhten Sauerstoffverbrauch in der unteren Körperhälfte mit einer konsekutiven Abnahme der SvO₂ [31]. Durch die alleinige Verwendung der ScvO₂ könnten also gegebenenfalls Perfusionsstörungen der unteren Körperhälfte, z.B. insbesondere des Splanchnikusgebietes im Verborgenen bleiben [32], sodass einige Patienten mit einer angenommenen guten Perfusion anhand einer normalen ScvO₂ nicht diagnostizierte Minderperfusion aufweisen könnten. Hier könnte die zentralvenös-arterielle pCO₂-Differenz (dCO₂) zur Aufdeckung von Makro- und Mikrozirkulationsstörungen ein zusätzlicher, nichtinvasiver Parameter sein.

1.5. dCO_2

Die zentralvenöse-arterielle pCO_2 -Differenz (dCO_2) ist ein einfach zu bestimmender Parameter. Regelmäßige Blutgasanalysen gehören in der postoperativen Versorgung herzchirurgischer Patienten zur Routine. Wie oben erwähnt wird auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung anhand einer Blutgasanalyse zunehmend regelmäßig bestimmt [21].

Die dCO_2 ist direkt abhängig von der Kohlendioxid (CO_2)-Produktion im Gewebe und indirekt abhängig vom Herzzeitvolumen. Während einer Hypoperfusion kommt es durch vermehrten anaeroben Stoffwechsel zu einer vermehrten CO_2 -Produktion und durch die längere Durchflussgeschwindigkeit des Blutes im Gewebe (z.B. durch Schocksymptomatik) kommt es zu einer vermehrten Abgabe des CO_2 ins Blut [33]. Es gibt Untersuchungen bei septischen und auch bei kardiochirurgischen Patienten, in denen gezeigt werden konnte, dass eine erhöhte dCO_2 mit einem klinisch schlechteren Outcome einhergehen kann [34-39]. Die Grenzwerte für eine „normale“ dCO_2 sind unterschiedlich beschrieben in den verschiedenen Studien (zwischen 5-8mmHg). Futier et al. konnte zeigen, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen im Median eine dCO_2 7,7mmHg aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen (dCO_2 5,5mmHg) auch wenn die $ScvO_2 \geq 71\%$ war.

1.5. Fragestellung

In bisherigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei septischen Patienten, die eine erhöhte dCO_2 aufwiesen, dies mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann [34]. Auch im perioperativen Bereich konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit einer postoperativen Komplikation eine signifikant höhere CO_2 -Differenz hatten [37]. Eine höhere dCO_2 bei herzchirurgischen Patienten könnte mit einer postoperativen Verschlechterung einhergehen, insbesondere bei Patienten mit einer scheinbar adäquaten Perfusion, quantifiziert anhand einer $ScvO_2 \geq 70\%$. Dies herauszufinden war das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse.

Fragestellungen dieser Untersuchung waren:

- 1. Führt eine $dCO_2 \geq 8mmHg$ zu einer Verlängerung der Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung, der Notwendigkeit der maschinellen

Einleitung

Beatmung und der Notwendigkeit der Krankenhausbehandlung bei postkardiochirurgischen Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%?

- *2. Wie wird der Sauerstoffhaushalt, insbesondere Sauerstoffangebot und -verbrauch, beeinflusst in Zusammenhang mit einer dCO₂ ≥ 8mmHg bei postkardiochirurgischen Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%?*
- *3. Hat eine dCO₂ ≥ 8mmHg Einfluss auf eine Gewebeminderperfusion quantifiziert anhand der Laktatkonzentration bei postkardiochirurgischen Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%?*
- *4. Hat eine dCO₂ ≥ 8mmHg Einfluss auf die Leberperfusion und Splanchnikusperfusion quantifiziert anhand der PDR - ICG postkardiochirurgischer Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%?*
- *5. Beeinflusst eine dCO₂ ≥ 8mmHg das Immunsystem, quantifiziert anhand der Zytokine TNF α, Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) postoperativ bei kardiochirurgischen Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%?*

2. Methodik

Im Folgenden sind die Patienten, die für die Studie rekrutiert wurden, sowie der genaue Ablauf der Studie, die Auswertungen im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit und die angewandten Methoden im Detail beschrieben.

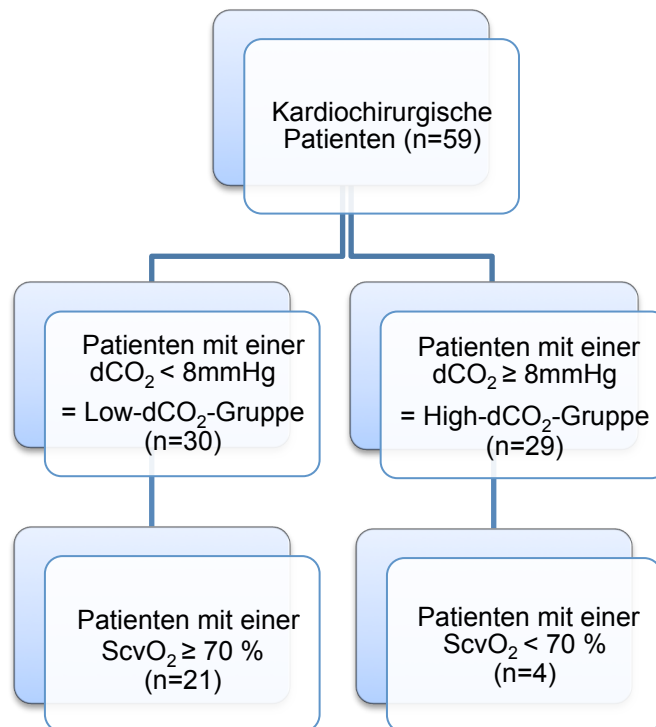
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Charité (Ethikantragsnummer 2035/Si 283) und schriftlichem Einverständnis der Patienten wurden insgesamt 58 männliche und 4 weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Charité Campus Mitte / Charité Virchow Klinikum am Campus Charité Mitte durchgeführt. Das Ziel der Studie war, bei Patienten, die sich einer geplanten koronaren Bypass-Operation (CABG) unterziehen mussten, den Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit (Hk) an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und dem Sauerstoffangebot (DO_2I) zu beschreiben, sowie weitere hämodynamische und immunologische Veränderungen zu identifizieren, die einen Einfluss auf den intensivstationären Behandlungsablauf haben. Die Patienten wurden hierfür in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Charité mittels einer Randomisierungsliste auf die beiden Behandlungsgruppen zufällig verteilt, eine Gruppe mit einem Hk von 20% versus einem Hk von 25% während der Dauer der extrakorporalen Zirkulation im Rahmen der kardiochirurgischen Operation.

In dieser retrospektiven Analyse (Ethikantragsnummer EA1/193/13) untersuchen wir als hämodynamischen Einflussfaktor den Zusammenhang der zentralvenösen zu arteriellen pCO_2 -Differenz $\geq 8\text{mmHg}$ als Marker einer Makro- und Mikrozirkulationsstörung bei dem gesamten Patientenkollektiv, sowie bei Patienten mit angenommener suffizienter Perfusion, quantifiziert anhand einer $ScvO_2 \geq 70\%$, und dessen Auswirkung auf das postoperative Outcome bei diesen Patienten (Abbildung 1).

Insgesamt wurden 3 Patienten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. In einem Fall konnte das Eigenblut nach der Operation nicht re-transfundiert werden. Ein zweiter Patient entschied sich unmittelbar vor der Operation gegen die Teilnahme an der Studie. Beim dritten Patienten fehlten die direkt postoperativen Blutgasanalysen, welche zur Einteilung der Patientengruppen dieser Analyse notwendig waren.

Abbildung 1: Flowchart Gruppeneinteilung High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe 1h nach Aufnahme auf die Intensivstation (ITS)



2.2. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Studie festgelegt.

- Patienten mit geplanter aortokoronarer Bypass-Operation
- Alter > 18 und < 75 Jahre
- Gewicht > 70kg
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) > 40%
- Präoperativer Hämatokrit > 36%

2.3. Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Studie festgelegt.

- Ablehnung durch den Patienten (auch nach primär erfolgter Einwilligung)
- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Re-Eingriff
- Mitglied bei den Zeugen Jehovas

Methodik

- Schlaganfall in der Anamnese mit oder ohne Residuen
- Einseitige Stenose der Arteria Carotis > 70% oder beidseitige Stenosen > 50%
- Multipler Sklerose oder Morbus Parkinson
- Vorhandensein einer symptomatischen Epilepsie
- Patienten mit einem Drogenabusus
- Kardiale Ausschlusskriterien: instabile Angina Pectoris, Herzinsuffizienz New York Health Association (NYHA) III-IV, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen >LOWN IVa, akuter Myokardinfarkt in den letzten 4 Wochen
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (> Fontaine IIa)
- Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) < 70% oder einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO₂) < 60mmHg
- Allergisches Asthma bronchiale
- Kompensierte chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5mg/dl) oder akutes Nierenversagen
- Patienten mit einer chronischen oder akuten Hepatitis oder Leberfunktionsstörung mit einer beeinträchtigten Synthese von Gerinnungsfaktoren oder einem Bilirubin > 2mg/dl
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Patienten mit einer Einnahme von ASS oder ADP-Antagonisten bis 3 Tage präoperativ oder GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bis 2 Tage präoperativ
- Intraoperativ: Notfallsituationen, wie Reanimationen oder akutes Links- oder Rechtsherzversagen vor Anschluss der HLM

2.4. Intraoperatives Management

Alle Patienten wurden nach den gültigen Standard Operating Procedures (SOP) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin versorgt. Am Vortag der geplanten Operation wurden die Patienten anästhesiologisch über das Vorgehen und die Risiken der Narkose sowie über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Am Vorabend erhielten die Patienten Flunitrazepam 0,5-2mg/kg Körpergewicht (KG) per os zur Anxiolyse.

Methodik

Am Operationstag erhielten die Patienten 0,1mg/kg/KG Midazolam zur Prämedikation. Alle Patienten erhielten unter Lokalanästhesie einen arteriellen Katheter in die Arteria femoralis mit einer 4-Fr-Kanüle (Pulsioath, Pulsion, München, Deutschland).

Danach wurde die Narkose standardmäßig mit Fentanyl (5µg/kg/KG), Etomidat (0,2mg/kg/KG) und Pancuronium (0,1mg/kg/KG) eingeleitet. Nach der endotrachealen Intubation wurde die Narkose mittels Isoflurane (0,6-1 Vol% endexpiratorisch), Fentanyl (kontinuierlich 5-10µg/kg/h) und wiederholter Gabe von Midazolam (0,05-0,1mg/kg/KG) und Pancuronium (0,03mg/kg/KG) vor Anschluss an die HLM aufrechterhalten. Nach der Narkoseeinleitung erfolgte die Anlage eines zentralvenösen (ZVK) und eines pulmonalarteriellen Katheters über die rechte Vena jugularis interna. Das Standardmonitoring beinhaltete ein 5-Kanal-EKG mit ST-Streckenanalyse, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, arterielle Blutdruckmessung, zentralvenöse Druckmessung und Temperaturmessung über den Blasenkatheter. Die Patienten wurden kontrolliert druckbasiert beatmet mit dem Ziel eines Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂) von 35-40mmHg.

Der normotherme kardiopulmonare Bypass (CPB) wurde nichtpulsatil mittels Zentrifugalpumpen (Jostra, Hirlingen, Deutschland) und Membranoxygenatoren (Jostra, Hirlingen, Deutschland) durchgeführt.

Das Standardfüllvolumen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) setzte sich zusammen aus 600ml Vollelektrolytlösung, 500ml 10% Hydroxyethylstärke, Aprotinin (50.000KIU entsprechend 5ml/kgKG) und 8.000I.E. Heparin. Zielparameter während der HLM waren ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von 55-60mmHg und ein Pumpenfluss von > 2,4l/min/m². Zur Aufrechterhaltung eines suffizienten MADs, wenn dies durch eine Anpassung des Pumpenflusses nicht möglich war, wurden bei Bedarf Noradrenalinboli von 5-10µg verabreicht.

Alle Patienten wurden postoperativ sediert und beatmet auf die Intensivstation (ITS) aufgenommen.

2.5. Postoperatives Management

Postoperativ blieben die Patienten sediert und beatmet, bis sie alle Extubationskriterien laut den SOPs der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin erfüllten. Diese waren im einzelnen:

Methodik

- Adäquate neurologische Wachreaktion
- Suffiziente Kraft
- Hämodynamisch stabil ohne Gabe von hohen Dosen von Inotropika und/oder Vasopressoren ($> 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
- Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2) $> 60\text{mmHg}$ mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 40% oder weniger

Die Patienten wurden am 1. postoperativen Tag von der Intensivstation auf die Intermediate Care Unit verlegt, wenn sie die Entlassungskriterien erfüllten. Die ITS-Entlassungskriterien nach den SOPs der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin beinhalteten einen wachen Patienten ohne neurologisches Defizit oder Agitation, keine Notwendigkeit der inotropen / vasoaktiven Unterstützung. Des Weiteren mussten die Patienten mindestens einen paO_2 von 60mmHg in der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) unter einer Sauerstoffzufuhr mit einer maximalen F_iO_2 40% aufweisen, sowie eine ausreichend suffiziente Atmung quantifiziert anhand einem normalen arteriellem pCO_2 ohne respiratorische oder metabolische Azidose und im postoperativen Röntgenthoraxbild keine Hinweise auf relevante Pathologien (Atelektasen, Erguss). Des Weiteren durfte kein akutes Nierenversagen bestehen mit der Notwendigkeit der kontinuierlichen Hämodialyse oder der kontinuierlichen Therapie mit Schleifendiuretika.

2.6. Studienrelevante Messwerte

2.6.1. Basischarakteristika und OP-relevante Parameter

Bei allen Patienten wurden die Basischarakteristika, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) und relevante Vorerkrankungen dokumentiert. Intraoperativ wurden die Operationsdauer, die Narkosedauer, die Klemmzeit während der HLM, die Ischämiezeit während der HLM, der Hämatokrit (Hk) und der Hämoglobingehalt (Hb) direkt nach der HLM und die Flüssigkeitsbilanz während der Operation festgehalten.

2.6.2. Hämodynamische Messwerte auf ITS

Folgende hämodynamische Parameter wurden auf der ITS an den Zeitpunkten 1 Stunde nach Aufnahme ITS, 6 Stunden nach ITS Aufnahme und 18 Stunden nach ITS-Aufnahme bestimmt.

- Mittlerer arterieller Druck (MAD)
- Zentralvenöser Druck (ZVD)
- Mittlerer pulmonal arterieller Druck (PMAD)
- Herzindex (HI)
- Index des Sauerstoffangebots (DO_2I)
- Index des Sauerstoffverbrauchs (VO_2I)
- Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)
- Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt (CvO_2)
- Sauerstoffextraktionsrate (OER)

Der mittlere arterielle Druck bzw. der zentralvenöse Druck wurden durch die kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung bzw. durch die Blutdruckmessung über den zentralvenösen Katheter ermittelt. Der mittlere pulmonal arterielle Druck wurde durch die Blutdruckmessung über den pulmonal arteriellen Katheter gemessen.

Der HI kann berechnet werden aus dem Herzminutenvolumen (HMV) und der Körperoberfläche des Patienten (Formel 1). Er stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Herz- und Kreislauffunktion des Patienten dar. Das Herzminutenvolumen wurde mittels transpulmonaler Thermodilutionsmessung nach dem Fick'schen Prinzip (Formel 2) ermittelt [40,41]. Hierfür wurde über den einliegenden zentralvenösen Katheter als Bolus 10ml 4°C kalte NaCl-Lösung verabreicht, ein Thermistor misst in der Spitze des arteriellen Katheters in der Arteria femoralis die Temperaturveränderungen im Gefäß und wandelt sie in elektrische Signale um, welche sich in einer Kurve (Abbildung 2) darstellen lassen. Aus der Fläche unter dieser Kurve lässt sich das Herzzeitvolumen (HZV) nach einer modifizierten Stewart-Hamilton-Formel berechnen (Formel 3) [42,43]. Die hierfür notwendige Technologie wird unter anderem von der Firma Pulsion Medical Systems unter dem

Namen PICCO® zur Verfügung gestellt (München, Deutschland) und im Rahmen dieser Untersuchung verwendet (Abbildung 3).

Formel 1: Berechnung des Herzindex

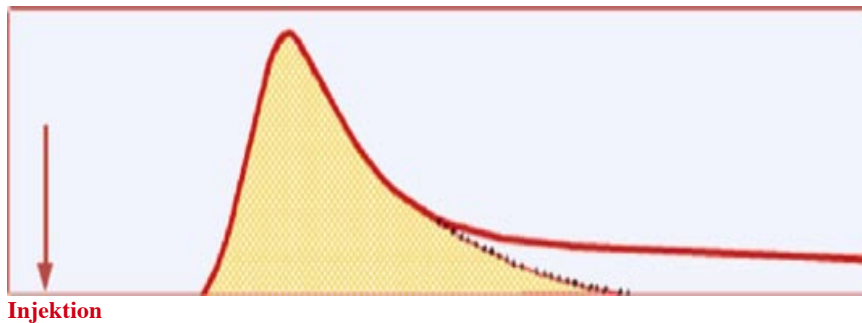
$$HI \text{ (l/min/m}^2\text{)} = \text{HZV} / \text{KÖF}$$

Formel 2: Fick'sches Prinzip

$$\text{HMV (l/min)} = \text{VO}_2 / \text{AVDO}_2$$

Legende: VO_2 : aufgenommene Sauerstoffmenge pro Zeit; AVDO_2 : arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Abbildung 2: Thermodilutionskurve



Legende: y-Achse: Bluttemperatur, x-Achse: zeitlicher Ablauf

Formel 3: Stewart-Hamilton-Formel zur Berechnung des HZV

$$\text{HZV}_{\text{TDa}} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \cdot dt}$$

Legende: T_b : Bluttemperatur; T_i : Injektattemperatur; V_i : Injektatvolumen; K : Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat; $\int \Delta T_b \cdot dt$: Fläche unter der Thermodilutionskurve.

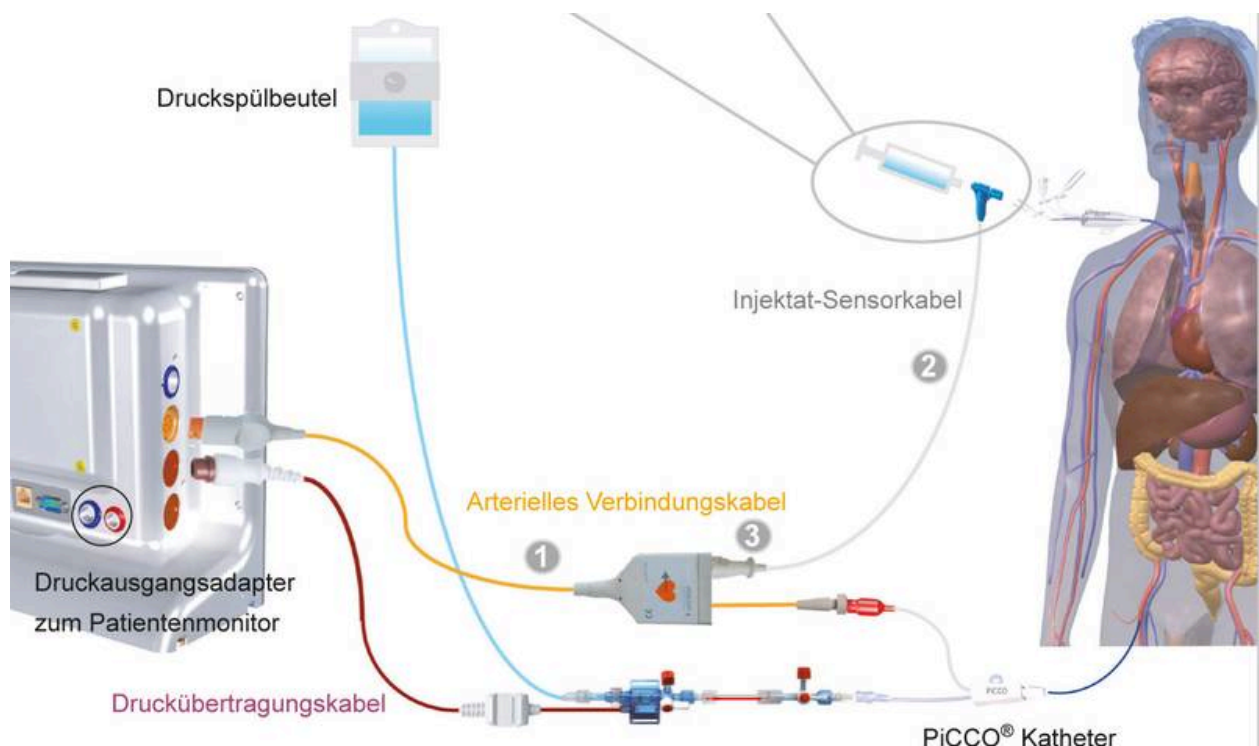
Methodik

Die Körperoberfläche (KÖF) kann nach verschiedenen Formeln berechnet werden. Die am meisten verwendete Formel ist die Gleichung nach Du Bois (Formel 4).

Formel 4: Berechnung der KÖF nach Du Bois

$$\text{KÖF(m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Gewicht}^{0,425} \times \text{Größe}^{0,725}$$

Abbildung 2: Aufbau des PiCCO®-Systems



Quelle: www.pulsion.com, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland

Die Berechnung der Oxymetrieparameter ist nachfolgend dargestellt.

Formel 6: Berechnung der Oxymetrieparameter

Arterieller O₂ - Gehalt (ml/dl): $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (0,0031 \times paO_2)$

Gemischtvenöser O₂ - Gehalt (ml/dl): $CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (0,0031 \times pvO_2)$

Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (ml/dl): $AVDO_2 = CaO_2 - CvO_2$

O₂ - Angebot (ml/min/m²): $DO_2I = CaO_2 \times HI \times 10$

O₂ - Verbrauch (ml/min/m²): $VO_2I = (CaO_2 - CvO_2) \times CI \times 10$

Sauerstoffextraktionsrate (%): $OER = VO_2I / DO_2I$

Legende: Hb: Hämoglobingehalt des Blutes; 1,39: Hüfner-Zahl = der Sauerstoff, der von 1 g Hämoglobin (Hb) maximal gebunden werden kann; SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; 0,0031: Konstante für den physikalisch gelösten Sauerstoff im Blut; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; pvO₂: gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck;

2.6.3. Laborchemische Messungen auf ITS

2.6.3.1. Blutgasanalysen

Bei allen Patienten wurde postoperativ zu den Zeitpunkten 1 Stunde ITS, 6 Stunden ITS und 18 Stunden ITS zeitgleich eine arterielle, zentralvenöse und gemischtvenöse Blutgasanalyse durchgeführt. Die Blutgasanalysen wurden mittels eines vor Ort befindlichen Blutgasanalysegerätes (ABL-700 series, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Für jeden Patienten wurden aus den Blutgasanalysen folgende Parameter bestimmt (Abbildung 4):

Abbildung 4: Blutgasparameter

ScvO₂, SvO₂, paO₂, PcvO₂, PvO₂, paCO₂, pcvCO₂, pvCO₂, arterieller pH-Wert, arterielles HCO₃, arterieller BE, Arterieller, gemischtvenöser und zentralvenöser Laktatgehalt

Methodik

Legende: ScvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; SvO₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; pcvO₂: zentralvenöser Sauerstoffpartialdruck; pvO₂: gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; pcvCO₂: zentralvenöser Kohlendioxidpartialdruck; pvCO₂: gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck, HCO₃: arterielles Bikarbonat; BE: arterieller Basenüberschuss (Base excess)

Aufgrund der ersten Blutgasanalyse auf der Intensivstation wurde die zentralvenös-arterielle Differenz des Kohlendioxidpartialdrucks (dCO₂) wie folgt berechnet (Formel 7):

Formel 7: Berechnung der arteriovenösen Differenz des Kohlendioxidpartialdrucks

$$dCO_2 = pcvCO_2 - paCO_2$$

Legende: pcvCO₂: zentralvenöser Kohlendioxidpartialdruck; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Die Datenlage bezüglich der pathologischen Grenzwerte für die zentralvenös-arterielle pCO₂-Differenz ist nicht eindeutig. Je nach Studie werden Werte zwischen 5-8 mmHg beschrieben [34,35,37-39]. In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2010 von Futier et al. konnte bei Patienten, die sich einer großen allgemein chirurgischen Operation unterziehen mussten, gezeigt werden, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen eine signifikant höhere dCO₂ aufwiesen (7,7mmHg) im Vergleich zu den Patienten ohne Komplikationen (5,5mmHg), auch wenn die ScvO₂ > 70 % lag. Aufgrund dieser Untersuchung wurde für diese retrospektive Analyse der Cutt-off ≥ 8mmHg ausgewählt [37].

2.6.3.2. Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) - als ein Marker der Leberfunktion - wurde zu den oben genannten Zeitpunkten im Zentrallabor bestimmt. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor der Universitätsmedizin Charité.

Für die Bestimmung der AST wurden 2,7ml arterielles Blut in ein EDTA-Röhrchen (Monovette, FA. Sarstedt, Nürnberg) gefüllt und für 10 Minuten bei 3000

Umdrehungen/min zentrifugiert (Allegra 21R Zentrifuge, Firma Beckmann Coulter, München). Danach wurden 500µl des Überstandes in ein Eppendorfgefäß pipettiert und bei -80°C eingefroren. Zur Bestimmung der Konzentration am Analysegerät (MODULAR® Analytics D2400, P800, Roche, Deutschland) wurden der Blutprobe Puffer, Enzym, Coenzym und α -Ketoglutarat nach Angaben des Herstellers zugefügt. Das Messprinzip beruht auf dem Transfer von Aminogruppen von L-Aspartat und α -Oxoglutarat auf Oxalacetat und L-Glutamat. Aus Oxalacetat und NADH (NAD reduzierte Form) wird Malat und NAD(Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid - oxidierte Form) gebildet unter Verbrauch des Enzyms (Malatdehydrogenase). Die Abnahme des NADH bzw. die Zunahme des NAD können photometrisch gemessen und korreliert mit der AST-Konzentration im Blut.

2.6.3.3. Bestimmung der PDR-ICG

Als weiterer Marker für die Leberfunktion und indirekt für die Splanchnikusperfusion wurde die Plasmaverschwinderate (PDR) des Farbstoffs Indozyaningrün (ICG) bestimmt. ICG ist ein fluoreszierender Farbstoff, der gelöst in Wasser intravasal injiziert werden kann und sich im Blut an Proteine bindet und dadurch vorwiegend intravasal bleibt [44]. Diese Proteine sind vorwiegend α 1-Lipoproteine [45] und Albumin [46]. ICG wird selektiv von den Hepatozyten aufgenommen und dann unverändert über die Gallenwege mit Hilfe eines Adenosintriphosphat- (ATP) abhängigen Transportwegs ausgeschieden [46,47]. Eine Metabolisierung und eine Rückresorption über den Darm, also ein enterohepatischer Kreislauf existiert für ICG nicht [46]. ICG wird in Abhängigkeit von der Leberleistung mit einer Halbwertszeit von ca. 3–4 Minuten aus dem Körper eliminiert [48]

Für die Bestimmung der PDR-ICG wurde bei den Patienten ein Ohrdensitrometer (PV50100 Limon, Pulsion Medical System AG, München) befestigt. Den Patienten wurde zu den jeweiligen Messungen jeweils 0,5mg/kg Indozyaningrün gelöst in aqua dest. intravasal über den ZVK injiziert. Die Bestimmung des ICG im Blut erfolgt nach dem Prinzip Pulsdensitometrie. Das Lambert-Beersche Gesetz (Formel 8) beschreibt physikalisch die qualitative und quantitative Absorption des Lichtes im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich. Die ICG-PDR wird über die quantitative Messung der Farbstoffmenge pro Flächeneinheit bestimmt. Das mit Farbstoff beladene Hämoglobin verändert die Absorption des Lichtes pulsatil durch die Blutvolumenänderung. Je mehr

Farbstoff vorhanden ist, desto mehr Licht wird absorbiert. Das Absorptionsmaximum des ICG Farbstoffes liegt in der Regel bei einer Wellenlänge von 805 nm, auch abhängig von der Menge des Lösungsmittels. Mittels eines speziellen Monitoringsystems (LIMON, Pulsion Medical AG, München, Germany) kann so die Extraktionsrate des Farbstoffs aufgezeichnet und berechnet werden. Dabei wird die ICG-Verschwinderate aus dem Blut in %/min kalkuliert. Ein Wert zwischen 18-25%/min wird als Normalwert angesehen [49].

Formel 8: Lambert-Beersche Gesetz

$$A = \epsilon \times c \times d$$

Legende: A: Absorption (nm); ϵ : molarer Extentionskoeffizient (l/mol/cm); c: Konzentration der zu messenden Substanz in der Probe; d: Schichtdicke (cm)

2.6.3.4. Bestimmung der Zytokine

Um die Auswirkungen einer hohen dCO_2 als mögliches Monitoring für eine Störung der Makro- und Mikrozirkulation auf das Immunsystem zu erfassen, haben wir die Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) bestimmt.

TNA- α

TNA- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches an lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen beteiligt ist. Es wird vorwiegend von Makrophagen ausgeschüttet und ist für die Aktivierung verschiedener Immunzellen verantwortlich [50].

IL-6

IL-6 ist ein multifunktionales Zytokin, es besitzt pro- und antiinflammatorische Eigenschaften. Es spielt einerseits bei der Bildung von Akute-Phase-Proteinen und bei der Differenzierung der B-Zellen zu antikörperbildenden Plasmazellen eine Rolle, andererseits indiziert es die Bildung von IL-10 und hemmt die Produktion von TNF- α [51,52].

IL- 10

Interleukin 10 ist ein anti-inflammatorisches Zytokin, es fördert die Phagozytose und hemmt die Antigenpräsentation bei Monozyten. Die Bildung des IL10 soll eine überschießende systemische Inflammation verhindern, kann aber bei einer überschießenden Produktion des IL10 zu einer Immunparalyse führen, vor allem im septischen Schock [53].

Die Bestimmung der Zytokine erfolgte mit Hilfe einer Methode nach dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion, dem sogenannten ELISA (enzyme-linked immunosorbent Assay). Spezifische, monoklonale, gegen das zu messende Zytokin gerichtete Antikörper sind auf einer Mikrotiterplatte aufgebracht. Die im Blutplasma befindlichen spezifischen Antigene binden an diese Antikörper und verbleiben dort auch während eines folgenden Waschvorgangs, während andere ungebundene Proteine ausgespült werden. Im nächsten Arbeitsschritt werden polyklonale spezifische Antikörper hinzugegeben, die wiederum das zu messende Zytokin binden. Der nächste Waschvorgang entfernt wiederum alle nicht gebundenen Proteine. Im letzten Arbeitsschritt wird eine Lösung zugegeben, die mit der Zytokin-Antigen-Antikörperlösung reagiert und dabei einen Farbstoff freisetzt. Die entstehende Färbung ist proportional zur Menge an vorhandenem Zytokin und wird mittels Spektrophotometer gemessen. Der Zytokingehalt im Blutplasma kann durch Vergleich mit einer Standardkurve berechnet werden.

2.7. Outcomeparameter und Definition von Komplikationen

Der primäre Outcomeparameter war die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes. Dieser wurde in Tagen angegeben. Sekundäre Outcomeparameter waren Zeit der maschinellen Beatmung, Krankenhausbehandlungsdauer, Parameter zur Quantifizierung einer adäquaten Perfusion (HI, SvO₂, Laktat, PDR-ICG), die Modulation der gemessenen Zytokine TNF- α , IL-6, IL-10, intensivmedizinische Scores (APACHE II, SOFA, SAPS II) und postoperative Komplikationen (kardiovaskulär, neurologisch, pulmonal, und renal).

Methodik

Kardiovaskuläre Komplikationen sind nachfolgend definiert:

- Niedriger Herzindex ($<2,5\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) oder
- Neu aufgetretene behandlungspflichtige Arrhythmien oder
- Neue myokardiale Ischämien, diagnostiziert anhand des Elektrokardiogramms (neue Q- Zacken, ST-Hebungen $>2\text{mm}$) oder ein Verhältnis der Creatin-Kinase zum myokardialen Subtyp der Creatin-Kinase $>10\%$

Neurologische Komplikationen sind wie folgt definiert:

- Auftreten einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)
- Auftreten eines Apoplexes
- Auftreten eines postoperativen Deliriums

Pulmonale Komplikationen sind nachfolgend definiert:

- Respiratorisches Versagen mit der Notwendigkeit der Re-Intubation und Beatmung oder
- Prolongierte Beatmung ($>24\text{h}$) oder
- Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung mit kontinuierlichem positivem endexpiratorischen Drucks (NIV-CPAP)

Renale Komplikationen wurden wie folgt dokumentiert:

- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder
- Kontinuierliche Gabe von Schleifendiuretika oder
- Anstieg des Serumkreatinins $>2\text{mg}/\text{dl}$

Weitere Outcomeparameter waren klinische Scores, wie der APACHE II, SOFA und SAPS im Verlauf der intensivstationären Behandlung. Die Berechnung der Scores ist in den folgenden Abbildungen dargestellt:

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Der APACHE-Score wurde erstmalig 1981 publiziert [54]. Er wurde in den Jahren darauf noch weiterentwickelt und beschreibt den Schweregrad der Erkrankung und das dazugehörige Letalitätsrisiko [55]. Der APACHE II beinhaltet drei Komponenten, 1. Acute Physiology Score (Abbildung 5), 2. Age Points (Abbildung 6), 3. Chronic health points (Abbildung 7)

1. Abbildung 5: Der Acute Physiology Score

		Abweichung nach oben					Abweichung nach unten			
Erhobene Werte	Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temp. rektal °C		≥41°	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Art. Mitteldruck mmHg		≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz /min		≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz ¹⁾ /min		≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenierung ²⁾		≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH		≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na+		≥180	160-179	155-59	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K+		≥7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Kreatinin ³⁾ mg/dl		≥3.5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit %		≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000)		≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punkte = 15 - aktueller GCS									

Legende: 1) Beatmung oder Spontanatmung; 2) Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ zu berücksichtigen. Diese berechnet sich aus $AaDO_2$ (mmHg) = $pAO_2 - paO_2$ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) alternativ kann der Wert auch beim BGA-Gerät abgelesen werden. Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO_2 mmHg) berücksichtigt. Der erste Wert entspricht dem $AaDO_2$, der zweite dem paO_2 ; 3) Bei akutem Nierenversagen (ANV) müssen die Punkte verdoppelt werden.

2. Age points

Abhängig vom Alter des Patienten werden zu der oben errechneten Punktzahl noch weitere Punkte hinzugerechnet(Abbildung 6).

Abbildung 6

Alter	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6

3. Als letztes werden noch patientenspezifische Vorerkrankungen und der aktuelle Aufnahmegrund auf die Intensivstation in der Berechnung des Scores berücksichtigt (Abbildung 7).

Abbildung 7

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Wahleingriff	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+2
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0

Die in der obigen Abbildung genannten Immunschwäche oder Organinsuffizienz muss vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und einer der folgenden Definitionen entsprechen:

- Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck
- Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck
- Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
- New York Health Association (NYHA) Class IV
- Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)
- bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung
- chronische Dialyse
- Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hoch dosierte Steroide)
- Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

Die maximal erreichbare Punktzahl beim APACHE II-Score beträgt 73.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score)

Der SOFA Score wurde 1994 von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in einer Konsensuskonferenz entwickelt. Dieser Score beschreibt den Schweregrad von Organdysfunktion bei Intensivpatienten und beinhaltet 6 verschiedene Subscores, jeder ausgerichtet auf ein Organsystem. Der SOFA-Score addiert sich aus den nachfolgend genannten einzelnen Punkten [56]

1. Respiratorisches System

PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	SOFA Score
< 400	1
< 300	2
< 200 und maschinell beatmet	3
< 100 und maschinell beatmet	4

2. ZNS

Glasgow Coma Scale	SOFA Score
13-14	1
10-12	2
6-9	3
< 6	4

3. Herzkreislaufsystem

mittlerer arterieller Druck oder die Gabe von Vasopressoren(µg/kg/min)	SOFA Score
MAD < 70mmHg	1
Dopamin≤5 oder Dobutamin	2
Dopamin > 5 o. Adrenalin ≤ 0,1 o. Noradrenalin ≤ 0,1	3
Dopamin > 15 o. Adrenalin > 0,1 o. Noradrenalin > 0,1	4

4. Leberfunktion

Bilirubin (mg/dl) [μ mol/L]	SOFA score
1.2 – 1.9 [$> 20 - 32$]	1
2.0 – 5.9 [33 - 101]	2
6.0 – 11.9 [102 - 204]	3
> 12.0 [> 204]	4

5. Gerinnungssystem

Thrombozyten /nl	SOFA score
< 150	1
< 100	2
< 50	3
< 20	4

6. Renale System

Kreatinin (mg/dl) [μ mol/L] (o. Urinproduktion)	SOFA score
1.2 – 1.9 [110 - 170]	1
2.0 – 3.4 [171 - 299]	2
3.5 – 4.9 [300 - 440] (o. < 500 ml/d)	3
> 5.0 [>440] (o. < 200 ml/d)	4

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

Der SAPS Score wurde erstmalig 1984 beschrieben und wurde 1993 nach einer multizentrischen Studie überarbeitet (SAPSII) [57]. Der Score umschreibt die wahrscheinliche Krankenhausmortalität. Initial wurde er als Aufnahmescore entwickelt, dient aber heutzutage auch der Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere und der Erfassung der intensivmedizinischen Leistungen. Er umfasst 17 verschiedene

Methodik

Parameter, die Berechnung des Scores ist nachfolgend dargestellt.

Die maximale Punktzahl des Scores beträgt 163.

Abbildung 8: Berechnung des SAPS II Scores

SAPS II		maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)								
		Punkte bei abnormal niedrigen Werten			„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
						7	12	15	16	18
Herzfrequenz (pro Min.)		<40	40-69	70-119	120-159	≥160				
		11	2		4	7				
Blutdruck (syst., mmHg)		<70	70-99	100-199	≥200					
		13	5		2					
Temperatur (°C)				<39.0	≥39.0					
					3					
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder PaO ₂ (mmHg) / FiO ₂	<100	100-199	≥200	-						
	11	9	6							
Urinausscheidung (L/Tag)		<0.5	0.5-0.99	≥1.0						
		11	4							
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)				<60	60-179	≥180				
				<28	28-83	≥84				
					6	10				
Leukozyten (10 ³ /mm ³)			<1.0	1.0-19.9	≥20					
			12		3					
Kalium (mmol/L)			<3	3.0-4.9	≥5.0					
			3		3					
Natrium (mmol/L)			<125	125-144	≥145					
			5		1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)		<15	15-19	≥20						
		6	3							
Bilirubin (mg/dl)				<4.0	4.0-5.9	≥6.0				
					4	9				
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6	6-8	9-10	11-13	14-15					
	26	13	7	5						
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom	maligne hämatolog. Erkr.	AIDS		
						9	10	17		
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP)	ungeplant chirurgisch			
						6	8			

Le Gall et al. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2957-63

Quelle: http://www.divi-org.de/fileadmin/pdfs/sektionen/saps_2.pdf

2.8. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Charité (ehemals: Univ.-Prof. Wernecke) und dem Sostana Institut Berlin (Inh.:Univ.-Prof. Dr. K.-D. Wernecke). Wir führten zunächst einen Test auf Normalverteilung (Lilliefors Test) durch, welcher keine Normalverteilung anzeigte. Aufgrund dessen führten wir nicht-parametrische statistische Tests durch. Die Ergebnisse wurden als Median und als Interquartilenabstände (Interquartilen range; IQR) angegeben. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels des exakten Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Für dichotom und nominal skalierte Merkmale wurden absolute oder relative Häufigkeiten angegeben und der exakte Test nach Fisher angewandt. Als zweiseitiges Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden in den Tabellen und Grafiken mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet. Da es sich aufgrund der begrenzten Fallzahl nur um eine exploratorische Analyse handelt, wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Die statistische Auswertung der Analyse wurde mittels SPSS für MacOS 19.0 (SPSS, Inc, Chicago, USA) durchgeführt.

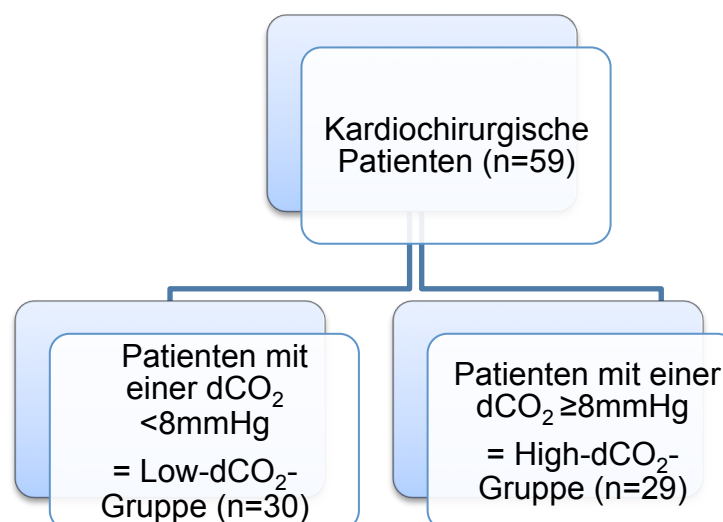
3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika

In die initiale prospektive randomisierte Studie wurden 60 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten mussten sich einer elektiven koronararteriellen Bypassoperation unterziehen. Ein Patient musste aufgrund von fehlenden Daten der Blutgasanalyse nach Aufnahme auf die Intensivstation von der retrospektiven Analyse ausgeschlossen werden. Die Mehrzahl der Patienten waren Männer (n=55).

3.1.1. Gruppeneinteilung und Basischarakteristika aller Patienten

Auf der Grundlage der ersten postoperativen Messung der $d\text{CO}_2$ wurden 29 Patienten, der High- $d\text{CO}_2$ - Gruppe zugeordnet (Abbildung 8).



Die Basischarakteristika aller Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 1: Basischarakteristika aller Patienten

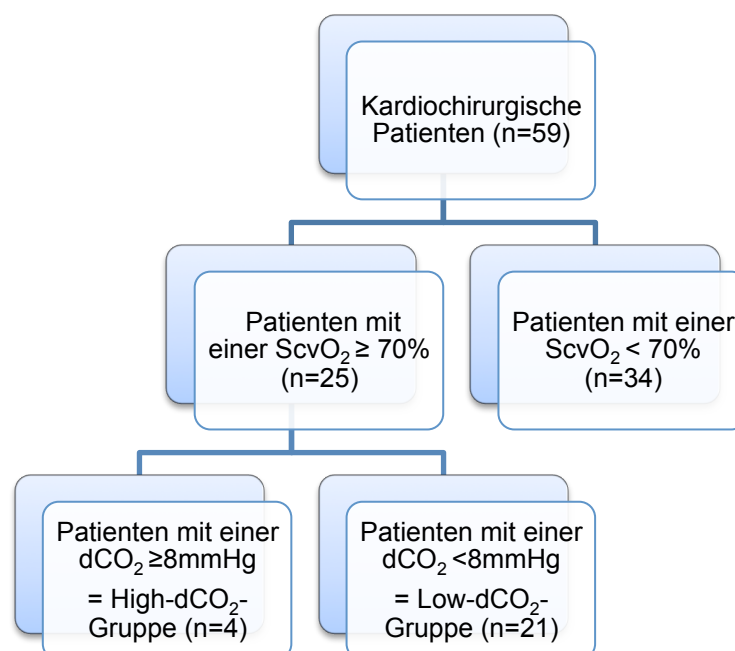
	High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Anzahl der Patienten	29	30	
Alter (Jahre)	64 (58-69)	63 (56-68)	0,42
Geschlecht (w/m)	1/28	3/27	0,61
Größe (m)	1,76 (1,73-1,79)	1,75 (1,70-1,83)	0,74
Gewicht (kg)	88 (80-101)	90 (80-95)	0,65
BMI (kg/m ²)	28,69 (25,83-33,30)	28,27 (27,40-29,90)	0,69

Legende: m: Meter; kg: Kilogramm; BMI: Body Mass Index

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Basisdaten der Patienten zwischen den beiden Gruppen.

3.1.2. Gruppeneinteilung und Basischarakteristika der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Bei Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ hatten 25 Patienten eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von ≥ 70%. 4 Patienten zählten zur High-dCO₂-Gruppe und 21 Patienten zur Low-dCO₂-Gruppe (Abbildung 9).



Ergebnisse

Die Basischarakteristika dieser Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

	High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Anzahl der Patienten	4	21	
Alter (Jahre)	67 (61-72)	60 (56-67)	0,26
Geschlecht (w/m)	0/4	1/20	1,00
Größe (m)	1,75 (1,72-1,81)	1,75 (1,72-1,84)	0,96
Gewicht (kg)	90 (80-103)	92 (85-95)	0,90
BMI (kg/m ²)	28,12 (26,58-32,00)	28,40 (27,68-29,54)	0,80

Legende: m: Meter; kg: Kilogramm; BMI: Body Mass Index

Auch bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70 % zeigten sich keine signifikanten Unterschieden in den Basisdaten zwischen der High-dCO₂- Gruppe und Low-dCO₂-Gruppe.

Ergebnisse

3.2. OP- und Narkosedaten

3.2.1. OP- und Anästhesiedaten aller Patienten

Tabelle 3: Narkose- und OP-Daten aller Patienten

	High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Anzahl der Bypässe	3 (2-3)	3 (2-3)	0,65
Anästhesie-dauer (min)	315 (295-345)	300 (280-325)	0,15
OP-Dauer (min)	200 (170-225)	200 (175-220)	0,89
HLM-Dauer (min)	74 (59-82)	70 (59-79)	0,45
Aortenklemmzeit (min)	44 (38-54)	45 (34-54)	0,78
Reperfusionzeit (min)	21 (18-27)	21 (16-23)	0,26
Hb nach ITS-Aufnahme (g/dl)	9,3 (8,6-9,8)	9,8 (8,9-10,5)	0,11
Hk nach ITS-Aufnahme (%)	28,8 (26,8-30,2)	30,0 (27,5-32,2)	0,12
HLM-Bilanz (ml)	34 (-564-535)	60 (-376-429)	0,92

Legende: Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; HLM: Herz-Lungen-Maschine

Bei allen Patienten gab es bezüglich der Anästhesiedauer und der Operationsdauer, der HLM-Dauer und der Aortenklemmzeit keine signifikanten Unterschiede. Bei der initialen prospektiven Untersuchung wurde der Einfluss des Hämatokrits während der HLM auf das Outcome untersucht. Somit haben wir den Hämatokrit nach Aufnahme auf die ITS und die Bilanz der HLM zwischen den Gruppen analysiert, um einen Einfluss der initialen Gruppenzugehörigkeit auf diese Analyse auszuschließen. Beim Hämatokrit zeigte sich zwischen der Low-dCO₂-Gruppe und der High-dCO₂-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,12). Auch die Bilanz der HLM war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (p=0,92).

Ergebnisse

3.2.2. OP- und Anästhesiedaten der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Tabelle 4: Narkose- und OP-Daten bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

	High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Anzahl der Bypässe	3 (2-3)	3 (2-3)	0,50
Anästhesie-dauer (min)	345 (308-415)	300 (280- 325)	0,11
OP-Dauer (min)	200 (165-275)	200 (180- 210)	0,90
HLM-Dauer (min)	64 (58-84)	72 (57-81)	0,79
Aortenklammzeit (min)	41 (32-49)	46 (36-54)	0,49
Reperfusionzeit (min)	24 (20-27)	21 (15-23)	0,22
Hb nach ITS-Aufnahme (g/dl)	9,3 (8,5-9,6)	9,8 (9,2-10,6)	0,16
Hk nach ITS-Aufnahme (%)	28,8 (26,3-29,7)	30,3 (28,6-32,6)	0,15
HLM-Bilanz (ml)	-153 (-846-32)	52 (-471-330)	0,35

Legende: Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; HLM: Herz-Lungen-Maschine

Oben in der Tabelle 4 dargestellt die Narkose- und OP-Daten der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%, auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insbesondere auch hier gezeigt in Zusammenhang mit der ursprünglichen Untersuchung gab es keinen Unterschied bezüglich des Hämatokrits zwischen der High-dCO₂-Gruppe und der Low-dCO₂-Gruppe (p=0,15).

Ergebnisse

3.3. Primäres Outcome: ITS-Behandlungsdauer

3.3.1. ITS- Behandlungsdauer aller Patienten

Bei der Analyse der Dauer der intensivstationären Behandlung bei allen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Beide Gruppen wurden im Median 1 Tag auf der Intensivstation behandelt (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 1d; 1-1 vs. 1d;-1-1; p=0,57).

3.3.2. ITS- Behandlungsdauer der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Bei der Auswertung der Intensivbehandlungsdauer bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten der High-dCO₂-Gruppe lagen im Median 4 Tage auf der ITS, während die Patienten der Low-dCO₂-Gruppe im Vergleich dazu nur 1 Tag intensivstationäre Behandlung benötigten (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 4d; 1-29 vs. 1d; -1-1; p=0,02*).

3.4. KH-Behandlungsdauer und Beatmungsdauer

3.4.1. KH-Behandlungsdauer und Beatmungsdauer aller Patienten

Wie bei der Intensivbehandlungsdauer zeigte sich im Gesamtkollektiv der Patienten auch bei der Krankenhausbehandlungsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (p=0,27). Allerdings waren die Patienten der High-dCO₂-Gruppe auf der Intensivstation signifikant länger maschinell beatmet im Vergleich zu den Patienten der Low-dCO₂-Gruppe (p=0,02*). Der Median und die Quartilen sind in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 5: Krankenhausliegezeit und Beatmungszeit aller Patienten

	High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	p
Beatmungsdauer (h)	12,0 (10,0-14,0)	10,0 (8,0-12,0)	0,02*
Krankenhaus- behandlungsdauer (d)	8 (6-11)	8 (6-10)	0,27

3.4.2. KH-Behandlungsdauer und Beatmungszeit der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Tabelle 6: Krankenhausbehandlungsdauer und Beatmungszeit der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

	High dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low dCO ₂ -Gruppe (n=21)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	p
Beatmungsdauer (h)	41,5 (11,0-263,5)	10,0 (7,0-11,0)	0,03*
Krankenhaus- behandlungsdauer (d)	10 (7-50)	8 (6-10)	0,50

Vergleichbar zum gesamten Patientenkollektiv, zeigten auch die Patienten der High-dCO₂-Gruppe mit einer ScvO₂ ≥ 70% eine signifikant längere Notwendigkeit zur Beatmung im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe (p=0,03*), währenddessen die Krankenhausbehandlungsdauer in beiden Gruppen vergleichbar war.

Ergebnisse

3.5. Intensivmedizinische Scores

3.5.1. Intensivmedizinische Scores aller Patienten

In beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in den intensivmedizinischen Scores am Op-Tag, am 1. postoperativen Tag und in den über die ersten 7 postoperativen Tage maximal erreichten Scores.

Tabelle 7: Intensivmedizinische Scores aller Patienten

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
APACHE II	ITS Tag 0	16 (12-20)	16 (12-17)	0,28
	ITS Tag 1	21 (14-25)	13 (10-16)	0,14
	maximal	16 (12-21)	15 (13-17)	0,22
SOFA-Score	ITS Tag 0	5 (3-6)	5 (4-6)	0,57
	ITS Tag 1	7 (5-8)	6 (4-7)	0,40
	maximal	5 (3-7)	5 (4-6)	0,40
SAPS-Score	ITS Tag 0	25 (21-31)	27 (18-31)	0,97
	ITS Tag 1	40 (32-43)	24 (20-29)	0,11
	maximal	27 (21-32)	27 (18-34)	0,86

3.5.2. Intensivmedizinische Scores der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigten sich bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% signifikante Unterschiede im APACHE II-Score am OP-Tag, dieser war in der High-dCO₂-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur anderen Gruppe, dargestellt in Tabelle 8., auch der maximal in den ersten 7 Tagen erreichte APACHE II-score war in der High-dCO₂-Gruppe signifikant erhöht (p<0,05*).

Ergebnisse

Tabelle 8: Intensivmedizinische Scores der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
APACHE II	ITS Tag 0	21 (16-23)	14 (11-17)	<0,05*
	ITS Tag 1	23 (18-27)	13 (10-16)	0,33
	maximal	27 (16-39)	14 (11-17)	<0,05*
SOFA-Score	ITS Tag 0	5 (3-9)	5 (4-6)	0,51
	ITS Tag 1	9 (8-10)	4 (3-5)	0,33
	maximal	9 (3-15)	5 (4-6)	0,50
SAPS-Score	ITS Tag 0	32 (23-43)	26 (18-34)	0,36
	ITS Tag 1	44 (43-45)	20 (18-22)	0,33
	maximal	51 (23-87)	26 (18-34)	0,27

3.6. Komplikationen

3.6.1. Komplikationen aller Patienten

Im Gesamtkollektiv der Patienten entwickelten insgesamt 44 der 59 Patienten eine postoperative Komplikation, nach den oben angegebenen Definitionen, dies entspricht einer Inzidenz von 74,6%.

Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, in der High-dCO₂-gruppe entwickelten 23 von 29 Patienten (79,3%) eine Komplikation, im Vergleich dazu gab es 21 von 30 Patienten (70,0%) in der Low-dCO₂-Gruppe (p=0,55).

In Tabelle 9 ist das Auftreten der postoperativen Komplikationen nach Organsystemen sortiert aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 9: Häufigkeit der Komplikationen aller Patienten nach Organsystemen

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)		Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)		p
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
neurologische Komplikationen	ja	6	20,7	4	13,3	0,51
	nein	23	79,3	26	86,7	
kardiale Komplikationen	ja	8	27,6	4	13,3	0,21
	nein	21	72,4	26	86,7	
pulmonale Komplikationen	ja	14	48,3	11	36,7	0,44
	nein	15	51,7	19	63,3	
renale Komplikationen	ja	11	37,9	9	30,0	0,59
	nein	18	62,1	21	70,0	
postoperative Infektionen	ja	5	17,2	5	16,7	1,00
	nein	24	82,8	25	83,3	

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der organspezifischen postoperativen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen.

3.6.2. Komplikationen der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

20 der 25 der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% entwickelten eine postoperative Komplikation, nach den oben angegebenen Definitionen, dies entspricht einer Inzidenz von 80%.

Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, in der High-dCO₂-gruppe entwickelten 3 von 4 Patienten (75%) eine Komplikation, im Vergleich dazu gab es 17 von 21 Patienten (81,0%) in der Low-dCO₂-Gruppe (p=1,00).

In Tabelle 10 ist das Auftreten der postoperativen Komplikationen nach Organsystemen sortiert aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 10: Häufigkeit der Komplikationen der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% nach Organsystemen

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)		Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)		p
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
neurologische Komplikationen	ja	0	0	4	19,0	1,00
	nein	4	100,0	17	81,0	
kardiale Komplikationen	ja	2	50,0	1	4,8	0,06
	nein	2	50,0	20	95,2	
pulmonale Komplikationen	ja	2	50,0	9	42,9	1,00
	nein	2	50,0	12	57,1	
renale Komplikationen	ja	3	75,0	5	23,8	0,08
	nein	1	25,0	16	76,2	
postoperative Infektionen	ja	2	50,0	4	19,0	0,23
	nein	2	50,0	17	81,0	

Aus der oben dargestellten Tabelle geht hervor, dass es bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70 % keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab, bezüglich des Auftretens von Komplikationen aufgeteilt nach Organsystemen. Bei den kardialen Komplikationen zeigte sich im Gegensatz zum Gesamtkollektiv ein deutlicher Trend zu mehr Komplikationen in der High-dCO₂-Gruppe (p=0,06). Auch in Bezug auf renale Komplikationen postoperativ gab es einen leichten Trend zu vermehrtem Auftreten dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten der Low-dCO₂-Gruppe (p=0,08). Beim Auftreten kardialen Komplikationen zeigte sich bezogen auf die ITS-Tage, von ITS-Tag 3-5 ein signifikant erhöhtes Auftreten in der High-dCO₂-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit einer niedrigen dCO₂ (High- dCO₂ vs. Low-dCO₂; 2/4 50% vs. 0/21 4,8%; p=0,02*). Auch bei den renalen Komplikationen gab es signifikante Unterschiede am Tag 4 und 5 auf der Intensivstation zwischen den beiden Gruppen (High-dCO₂ vs. Low-dCO₂; 2/4 50% vs. 0/21 0%; p=0,02*).

Ergebnisse

3.7. Hämodynamische Parameter auf der Intensivstation

3.7.1. Hämodynamische Parameter aller Patienten

In Tabelle 11 sind die hämodynamischen Parameter (HF, MAD, ZVD, PMAD, HI) zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Wie man dieser Darstellung entnehmen kann, unterscheiden sich die beiden Gruppen in Bezug auf Herzfrequenz, zentralvenöser Druck, pulmonal arterieller Mitteldruck und den Herzindex nicht signifikant. Einzig der arterielle Mitteldruck zum Messzeitpunkt 6 Stunden ITS ist signifikant niedriger in der High-dCO₂-Gruppe im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe (p<0,05*).

Tabelle 11: Hämodynamische Parameter aller Patienten

		High-dCO ₂ -Gruppe (n= 29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
HF (1/min)	1 Stunde ITS	77 (66-89)	75 (68-81)	0,81
	6 Stunden ITS	76 (60-89)	75 (68-80)	0,65
	18 Stunden ITS	86 (74-100)	84 (77-92)	0,62
MAD (mmHg)	1 Stunde ITS	79 (70-89)	85 (75-92)	0,07
	6 Stunden ITS	74 (68-80)	80 (71-87)	<0,05*
	18 Stunden ITS	83 (73-89)	79 (69-85)	0,32
ZVD (mmHg)	1 Stunde ITS	12 (9-14)	10 (7-12)	0,09
	6 Stunden ITS	11 (8-13)	10 (7-12)	0,46
	18 Stunden ITS	9 (7-11)	10 (6-12)	0,66
PMAD (mmHg)	1 Stunde ITS	22 (17-26)	20 (17-24)	0,40
	6 Stunden ITS	20 (16-23)	19 (16-21)	0,42
	18 Stunden ITS	19 (16-22)	17 (14-20)	0,13
HI (l/min/m ²)	1 Stunde ITS	2,94 (2,77-3,41)	3,24 (2,98-3,50)	0,18
	6 Stunden ITS	3,10 (2,57-3,49)	2,90 (2,59-3,80)	0,90
	18 Stunden ITS	3,51 (3,00-4,04)	3,30 (2,79-4,20)	0,47

Ergebnisse

3.7.2. Hämodynamische Parameter der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Tabelle 12 stellt die hämodynamischen Parameter der verschiedenen Messzeitpunkte bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% dar. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich zum Zeitpunkt 6 und 18 Stunden ITS in Bezug auf die Herzfrequenz, diese war signifikant erhöht bei den Patienten der High-dCO₂-Gruppe (p=<0,05)*. Im Gegensatz dazu war zum Zeitpunkt 6 Stunden ITS der mittlere arterielle Druck signifikant erniedrigt bei diesen Patienten (p<0,05*).

Dargestellt ist auch der signifikante Unterschied des pulmonal arteriellen Mitteldrucks zwischen den beiden Gruppen, welcher über die gesamten Messzeitpunkte signifikant erhöht war in der High-dCO₂-Gruppe im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe (p<0,05*; p=0,04*; p<0,01*).

Tabelle 12: Hämodynamische Parameter bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

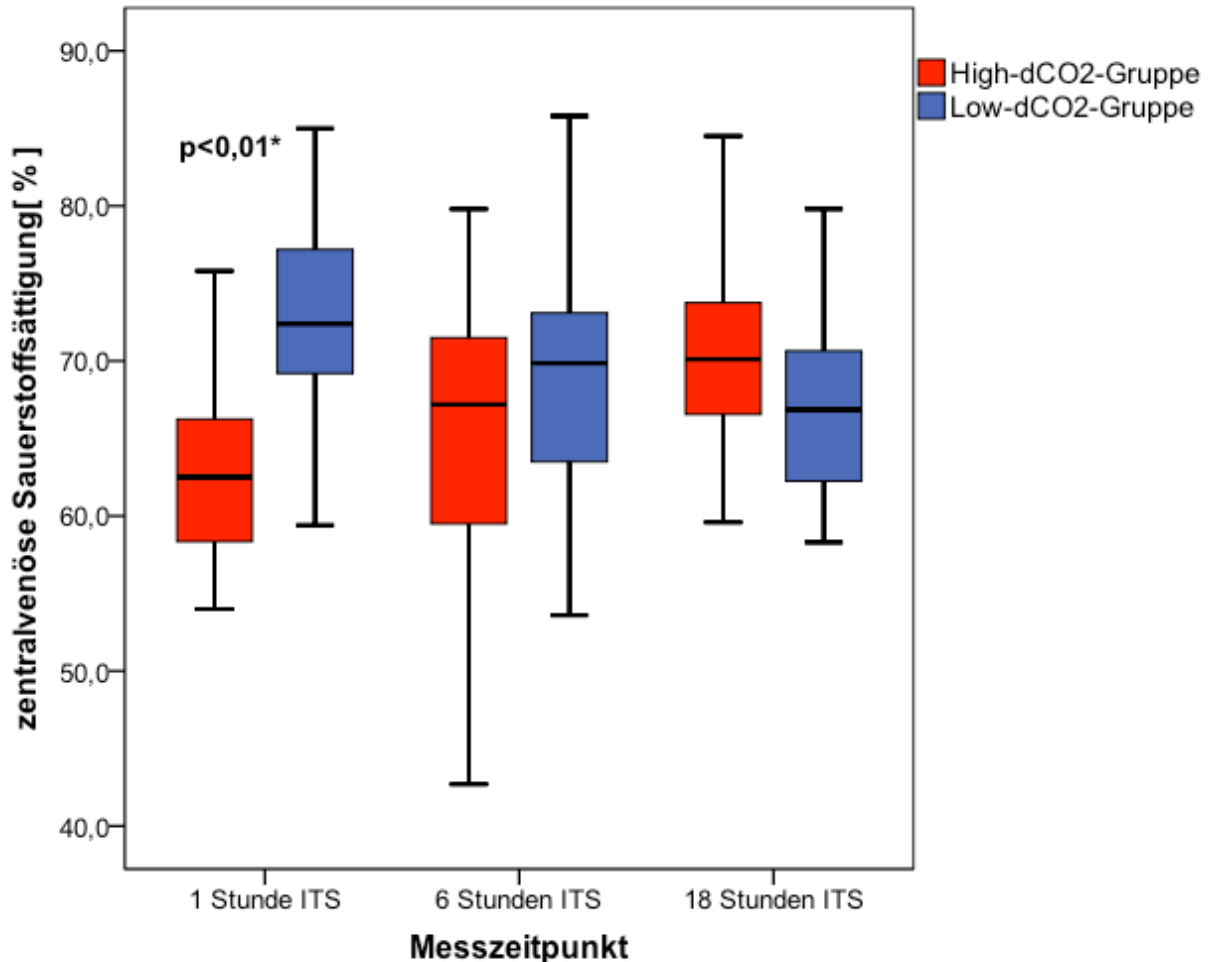
		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
HF (min)	1 Stunde ITS	103 (66-103)	74 (68-81)	0,32
	6 Stunden ITS	94 (76-105)	72 (65-79)	<0,05*
	18 Stunden ITS	104 (95-105)	88 (76-93)	<0,05*
MAD (mmHg)	1 Stunde ITS	75 (70-91)	85 (78-92)	0,39
	6 Stunden ITS	67 (65-73)	78 (71-83)	<0,05*
	18 Stunden ITS	82 (70-130)	79 (69-83)	0,49
ZVD (mmHg)	1 Stunde ITS	13 (10-14)	9 (7-12)	0,14
	6 Stunden ITS	10 (9-14)	10 (7-12)	0,59
	18 Stunden ITS	14 (7-22)	9 (8-12)	0,51
PMAD (mmHg)	1 Stunde ITS	26 (24-39)	19 (17-24)	<0,05*
	6 Stunden ITS	27 (20-32)	18 (16-20)	0,04*
	18 Stunden ITS	32 (25-34)	17 (14-20)	<0,01*
HI (l/min/m ²)	1 Stunde ITS	2,69 (2,62-2,84)	3,26 (3,02-3,68)	0,06
	6 Stunden ITS	3,07 (2,66-3,29)	2,98 (2,58-3,81)	0,79
	18 Stunden ITS	3,09 (3,02-3,58)	3,35 (2,84-4,21)	0,97

Ergebnisse

3.8. Zentralvenöse und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

3.8.1. Zentralvenöse und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung aller Patienten

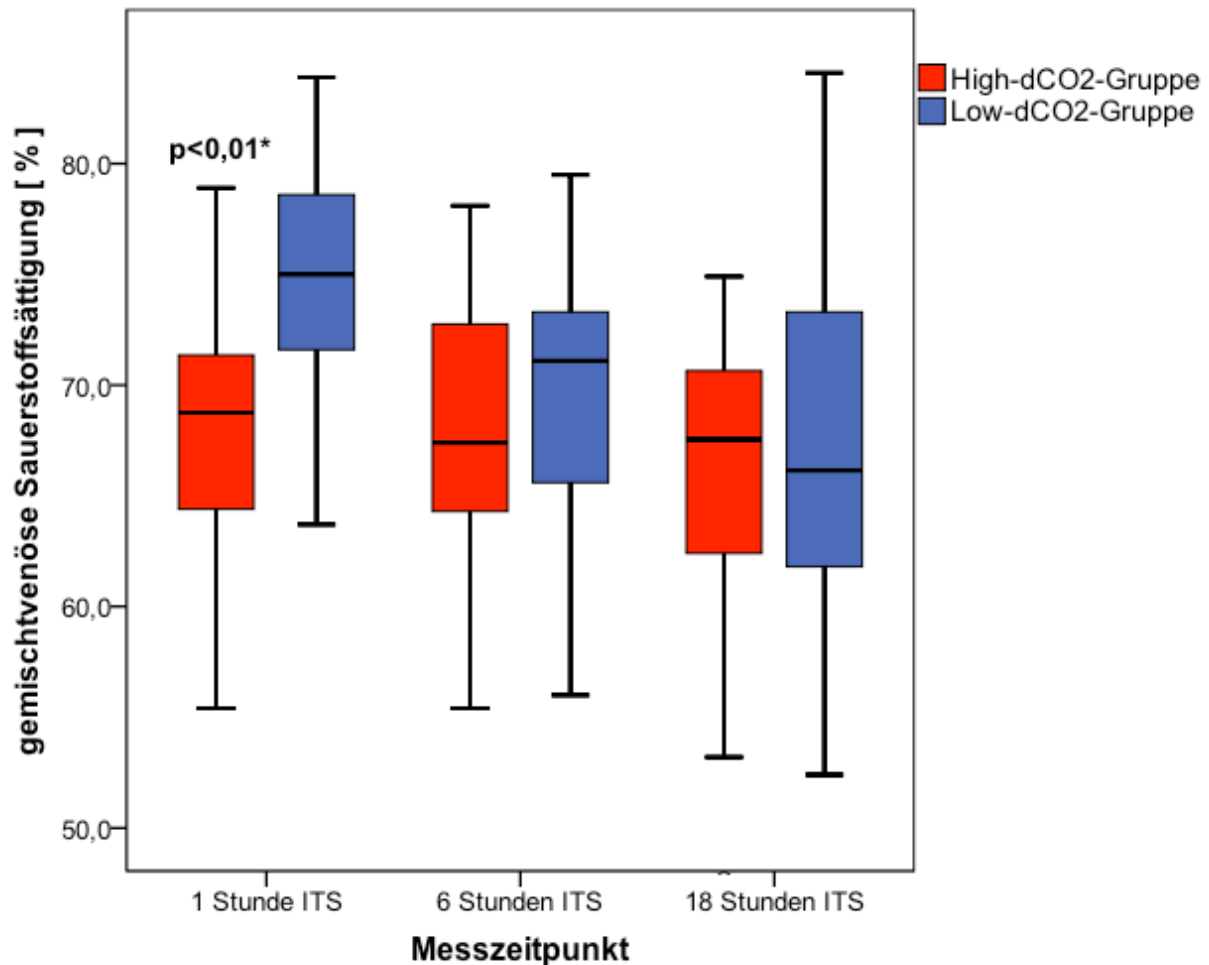
Graphik 1: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung aller Patienten auf ITS



In Graphik 1 dargestellt ist die zentralvenöse Sauerstoffsättigung aller Patienten im zeitlichen Verlauf zu den Messzeitpunkten 1 Stunde, 6 Stunden und 18 Stunden nach ITS Aufnahme. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere ScvO₂ bei den Patienten der High-dCO₂-Gruppe nach 1 Stunde auf der Intensivstation (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 62,9%; 58,4-67,0 vs. 72,6%; 69,2-78,5; $p < 0,01$). An den anderen beiden Messzeitpunkten gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 18 Stunden zeigte im Trend die High-dCO₂-Gruppe eine höhere ScvO₂ als die Patienten der Low-dCO₂-Gruppe (70,1%; 65,8-74,5 vs. 66,9%; 61,8-70,8; $p = 0,06$).

Ergebnisse

Graphik 2: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung aller Patienten auf ITS

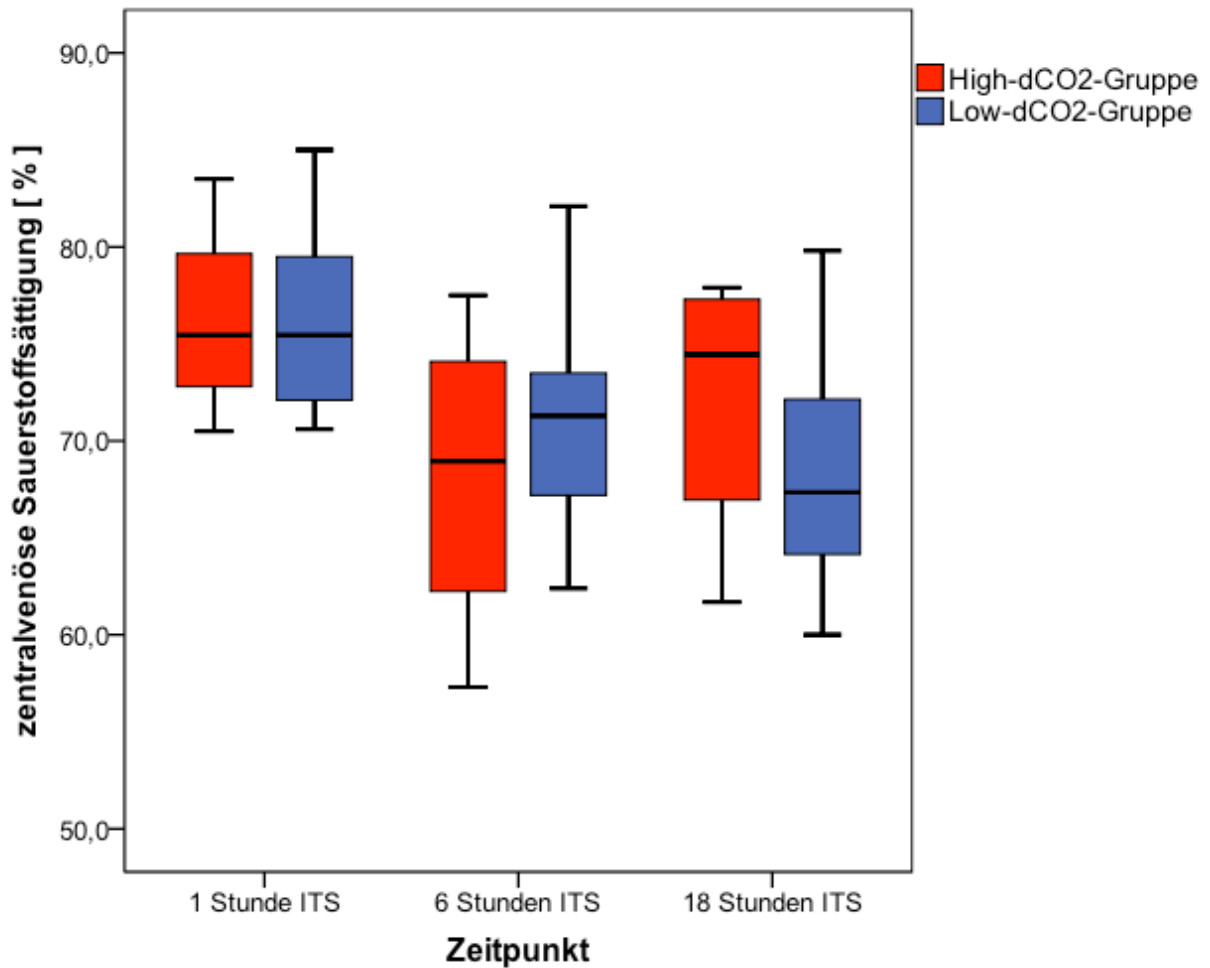


Auch die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung zeigte bei diesen Patienten einen ähnlichen Verlauf (Graphik 2). Zum Zeitpunkt 1 Stunde ITS war die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung bei den Patienten der High-dCO₂-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu den Patienten der anderen Gruppe (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 68,8%; 64,4-71,4 vs. 75%; 71,5-78,4; $p < 0,01$). In den darauf folgenden Stunden glichen sich die Sauerstoffsättigungen in den beiden Gruppen an. Zum Messzeitpunkt 18 Stunden ITS zeigte die High-dCO₂-Gruppe im Median eine SvO₂ 67,8% (62,4-71,6), im Vergleich dazu hatten die Patienten der Low-dCO₂-Gruppe eine SvO₂ von 66,2% (61,8-73,3). Es gab zu den Zeitpunkten 6 und 18 Stunden nach ITS-Aufnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr ($p = 0,69$).

Ergebnisse

3.8.2. zentralvenöse und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$

Graphik 3: zentralvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ auf ITS



Graphik 3 zeigt den Verlauf der zentralvenösen Sauerstoffsättigung bei den Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ auf ITS.

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den 3 Messzeitpunkten (Tabelle 13).

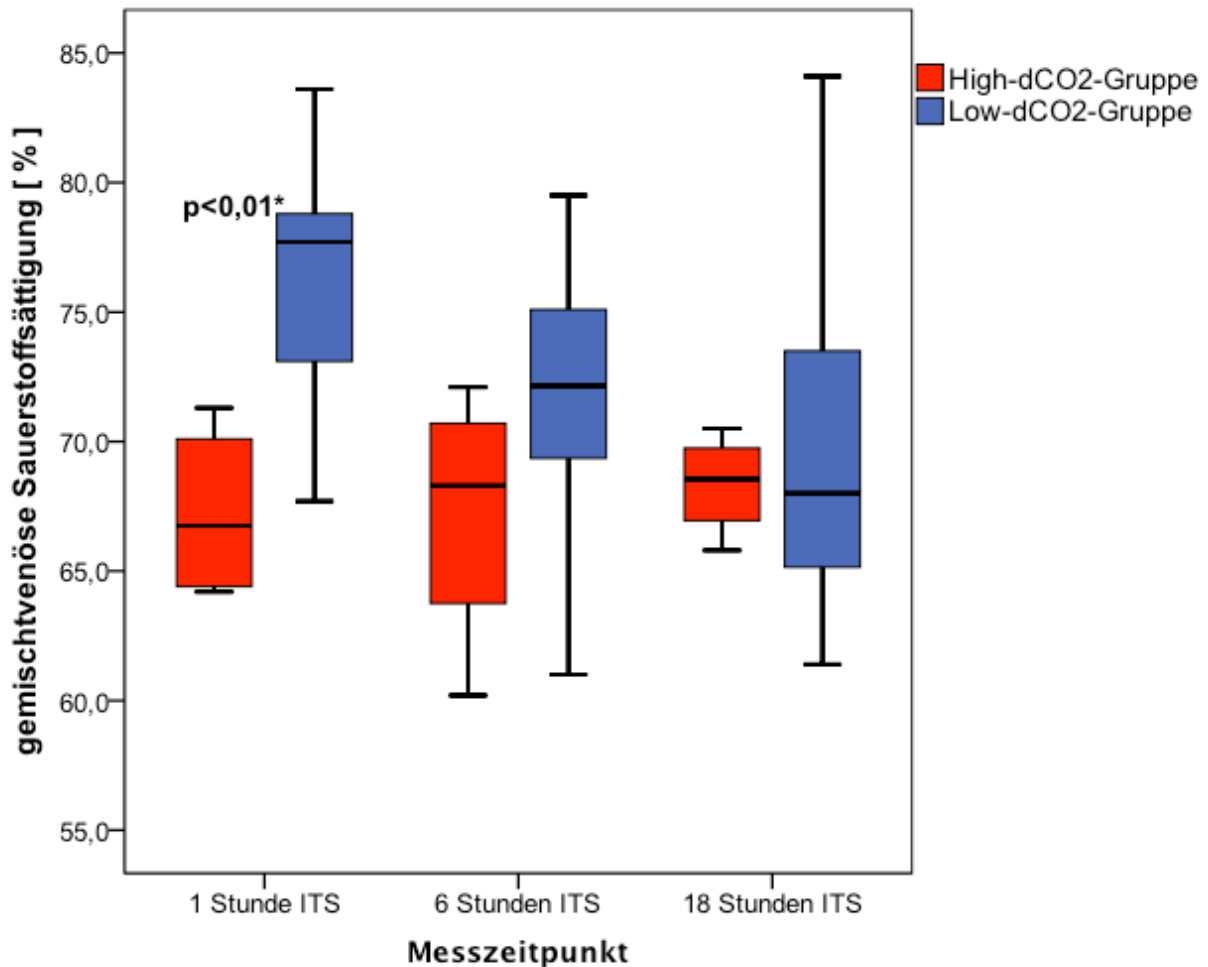
Ergebnisse

Tabelle 13: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ auf ITS

		High dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low dCO ₂ -Gruppe (n=21)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
ScvO₂ (%)	1 Stunde ITS	75,4 (72,8-79,7)	75,7 (72,4-79,7)	0,79
	6 Stunden ITS	69,0 (62,3-74,1)	70,9 (66,9-73,5)	0,74
	18 Stunden ITS	74,5 (67,0-77,3)	67,4 (64,3-73,5)	0,40

Die SvO₂ dagegen war zum Zeitpunkt 1 h ITS signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen, die High-dCO₂-Gruppe wies deutlich niedrigere Werte auf im Vergleich zur anderen Studiengruppe (Graphik 4).

Graphik 4: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ auf ITS



Ergebnisse

Wie in Graphik 4 und Tabelle 14 abgebildet ist, glichen sich im weiteren Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes die Werte zunehmend aneinander an, sodass sich kein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zeigte.

Tabelle 14: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% auf ITS

		High dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low dCO ₂ -Gruppe (n=21)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
SvO₂ (%)	1 Stunde ITS	66,8 (64,4-70,1)	77,7 (73,1-78,8)	<0,01*
	6 Stunden ITS	68,3 (63,8-70,7)	72,1 (68,9-75,0)	0,14
	18 Stunden ITS	68,6 (66,9-69,8)	68,0 (65,2-73,5)	0,96

3.9. Sauerstoffangebot und –verbrauch

3.9.1. Sauerstoffangebot und -verbrauch aller Patienten

Zu den Messzeitpunkten 1h, 6h und 18 Stunden ITS wurden die Oximetrieparameter arterieller und venöser Sauerstoffgehalt (CaO₂ CvO₂), Sauerstoffangebot (DO₂l) und –verbrauch (VO₂l), arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂) und Sauerstoffextraktionsrate (OER) für alle Patienten nach den oben beschriebenen Formeln bestimmt. In Tabelle 15 aufgelistet die CaO₂, CvO₂ DO₂l, VO₂l und AVDO₂.

Ergebnisse

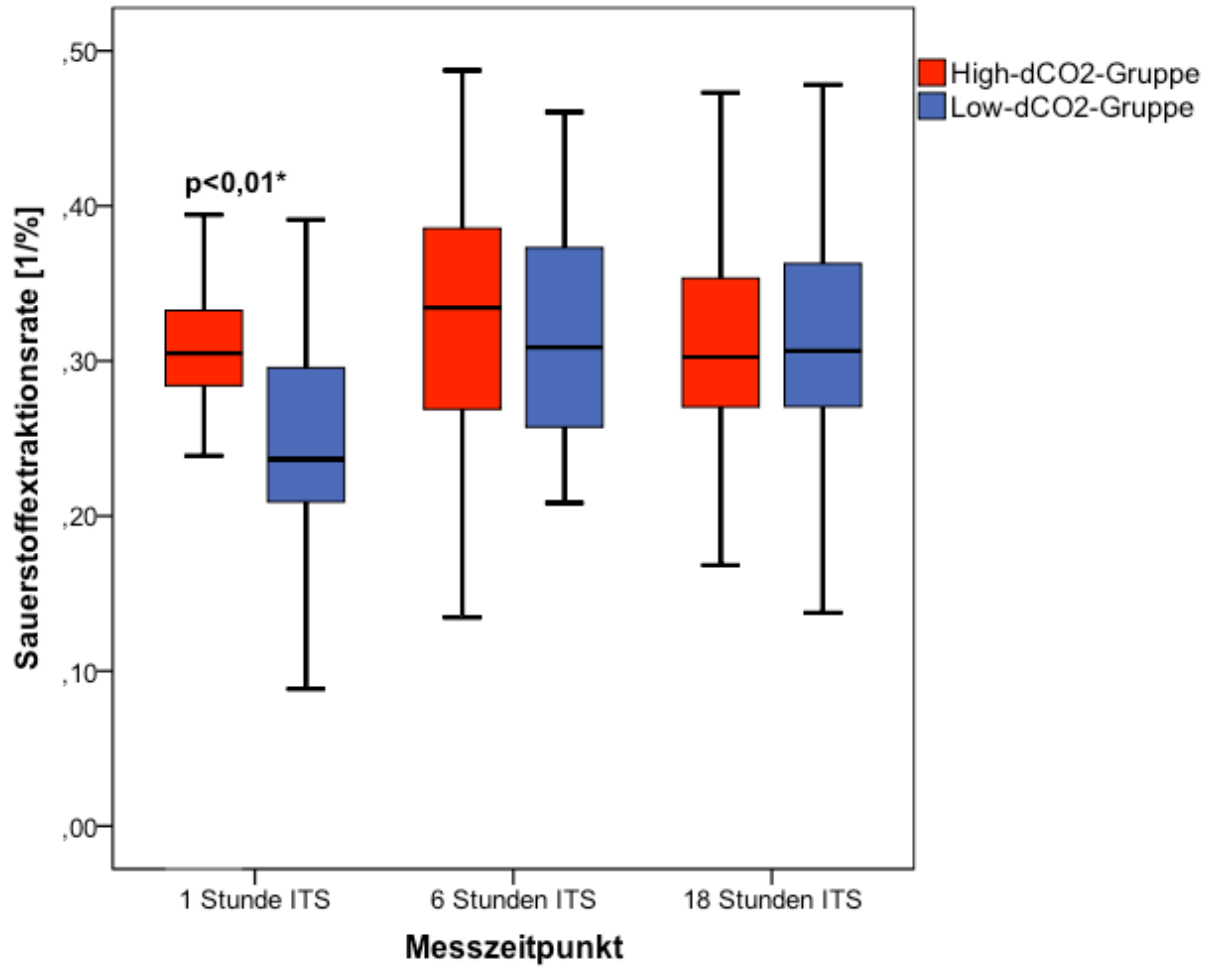
Tabelle 15: Oximetrieparameter aller Patienten

		High dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low dCO ₂ -Gruppe (n=30)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
CaO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	12,60 (11,69-13,44)	13,38 (12,31-14,29)	0,08
	6 Stunden ITS	13,78 (12,56-14,69)	13,69 (12,43-14,74)	0,99
	18 Stunden ITS	14,31 (12,53-15,27)	14,17 (12,66-15,15)	0,67
CvO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	8,98 (7,78-9,54)	10,19 (9,45-11,20)	<0,01*
	6 Stunden ITS	9,17 (8,28-10,00)	9,57 (8,90-10,57)	0,29
	18 Stunden ITS	9,88 (8,06-11,24)	10,04 (9,28-10,57)	0,93
DO₂I (ml/min/m ²)	1 Stunde ITS	369,89 (328,52-451,32)	431,21 (361,66-515,89)	0,16
	6 Stunden ITS	424,40 (339,60-486,78)	430,97 (346,22-502,72)	1,00
	18 Stunden ITS	489,05 (418,96-611,85)	459,36 (377,20-600,16)	0,39
VO₂I (ml/min/m ²)	1 Stunde ITS	119,99 (99,75-148,88)	105,28 (84,22-123,53)	0,07
	6 Stunden ITS	127,60 (110,09-151,91)	125,18 (110,07-150,62)	0,92
	18 Stunden ITS	148,06 (128,36-172,89)	153,04 (99,57-183,16)	0,98
AVDO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	3,93 (3,38-4,33)	3,23 (2,67-4,18)	0,03*
	6 Stunden ITS	4,43 (3,69-5,40)	4,28 (3,22-4,86)	0,57
	18 Stunden ITS	4,33 (3,71-5,12)	4,29 (3,70-5,02)	0,91

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich lediglich zum Zeitpunkt 1 h ITS im venösen Sauerstoffgehalt. Hier zeigte die High-dCO₂-Gruppe signifikant niedrigere Werte als die Low-dCO₂-Gruppe. Dies weist auf einen erhöhten nicht adäquat gedeckten Sauerstoffverbrauch hin, welcher sich im Trend auch so zeigte zwischen den beiden Gruppen (p=0,07), jedoch nicht statistisch signifikant. Passend dazu war die Sauerstoffextraktionsrate signifikant erhöht bei den Patienten der High-dCO₂-Gruppe (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 0,31/%; 0,28-0,33 vs. 0,23/%; 0,21-0,30; p<0,01*). Der Verlauf der OER ist in Graphik 5 dargestellt. Zu den weiteren Messzeitpunkten gab es keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Patientenkollektiven. Erwartungsgemäß war auch die arteriovenöse O₂-Differenz zum Zeitpunkt 1 h ITS signifikant erhöht in der High-dCO₂-Gruppe, wie in Abbildung 6 dargestellt (p=0,03*).

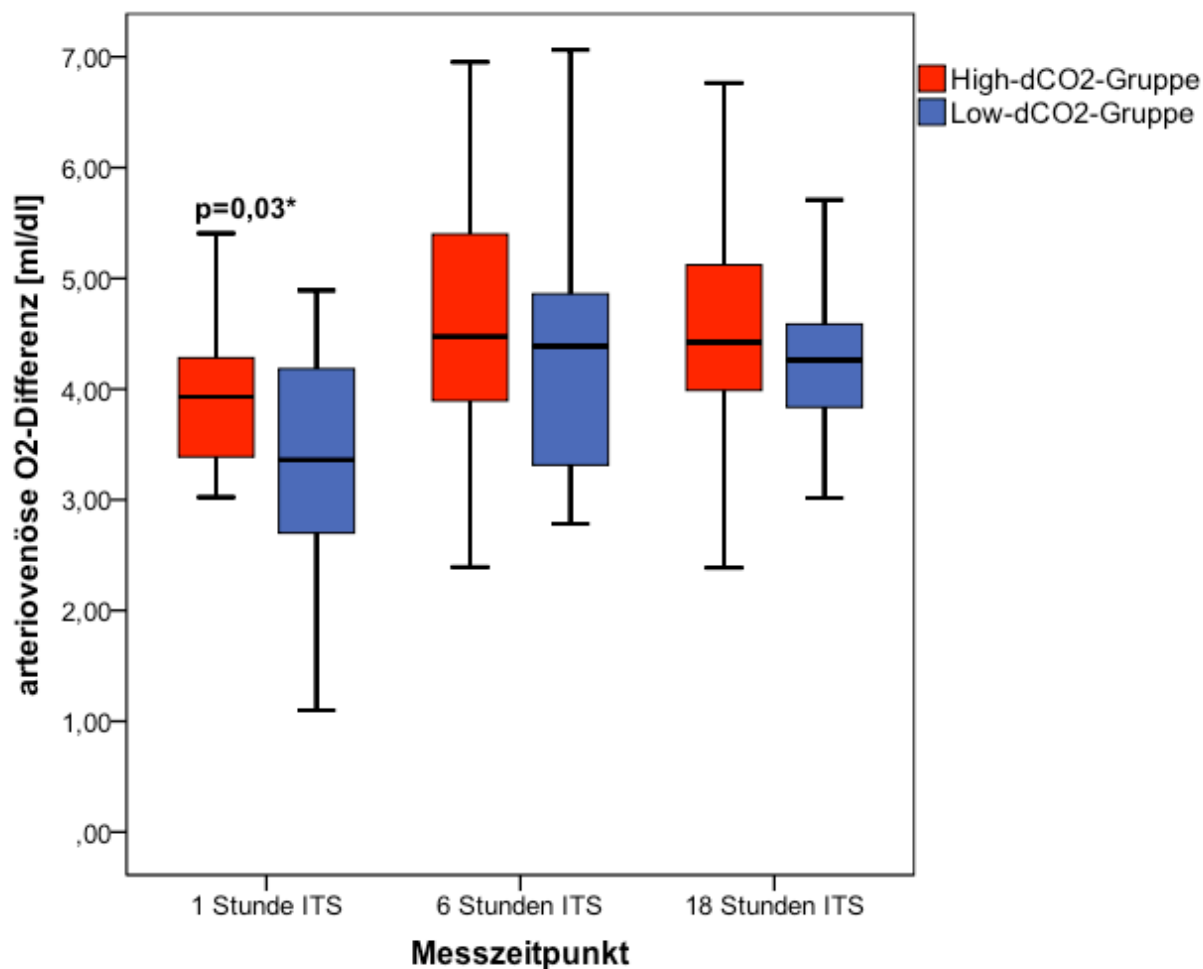
Ergebnisse

Graphik 5: OER aller Patienten



Ergebnisse

Graphik 6: AVDO₂ aller Patienten



3.9.2. Sauerstoffangebot und –verbrauch der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Vergleichbar mit den Patienten des Gesamtkollektivs zeigte sich auch in der Gruppe der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% ein signifikant niedrigerer venöser O₂-Gehalt bei der ersten Messung auf ITS. Anders als beim gesamten Kollektiv ergab sich in diesem Patientenkollektiv aber auch ein signifikanter Unterschied im O₂-Angebot (p=0,03), obwohl der arterielle O₂-Gehalt im Blut zwischen beiden Gruppen vergleichbar war (p=0,18). Die High-dCO₂-Gruppe hatte ein signifikant niedrigeres O₂-Angebot im Vergleich mit der Low-dCO₂-Gruppe. Die Sauerstoffextraktionsrate war bei den Patienten mit einer hohen CO₂-Differenz signifikant höher (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 0,30%; 0,29-0,35 vs. 0,22%; 0,21-0,25; p=0,02), wobei der VO₂l und der AVDO₂ nicht signifikant unterschiedlich waren. In Tabelle 16 sind alle Oximetrieparameter aufgelistet.

Ergebnisse

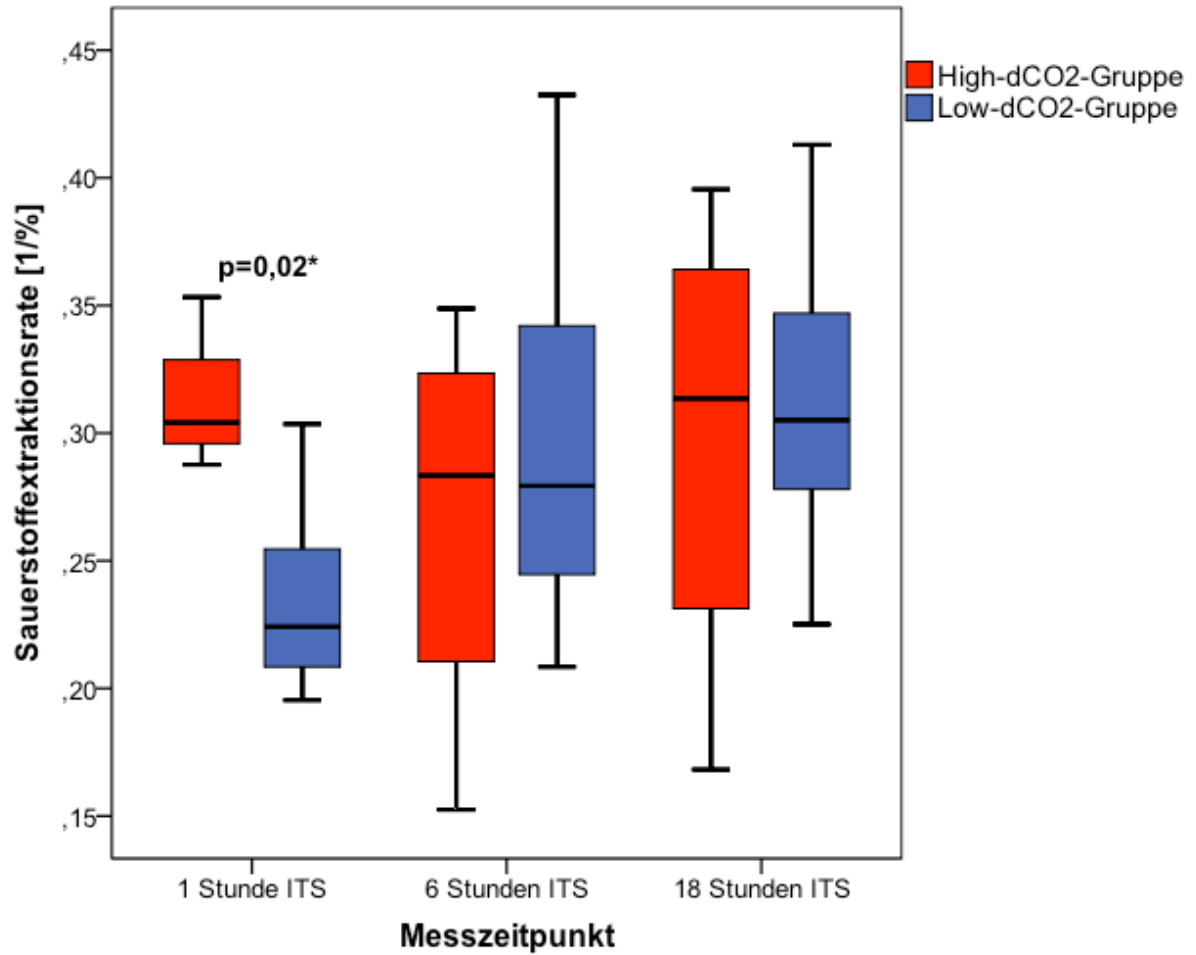
Tabelle 16: Oximetrieparameter der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
CaO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	12,68 (11,18-13,19)	13,43 (12,43-14,37)	0,18
	6 Stunden ITS	13,86 (12,70-15,17)	14,41 (13,35-15,05)	0,70
	18 Stunden ITS	14,44 (14,07-15,89)	14,31 (12,70-15,15)	0,59
CvO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	8,63 (7,47-9,30)	10,31 (9,65-11,33)	<0,01*
	6 Stunden ITS	9,95 (8,60-12,01)	10,34 (9,06-10,59)	0,92
	18 Stunden ITS	10,09 (9,82-11,07)	10,26 (9,66-10,88)	0,91
DO₂I (ml/min/m ²)	1 Stunde ITS	333,76 (282,62-338,91)	456,09 (373,21-537,87)	0,03*
	6 Stunden ITS	407,86 (365,46-458,68)	439,83 (363,13-520,12)	0,53
	18 Stunden ITS	482,39 (442,14-542,17)	485,21 (363,13-520,12)	0,97
VO₂I (ml/min/m ²)	1 Stunde ITS	97,48 (85,95-117,91)	98,12 (72,57-119,47)	0,97
	6 Stunden ITS	103,95 (83,19-132,33)	121,62 (105,92-151,11)	0,27
	18 Stunden ITS	156,20 (110,63-185,95)	137,38 (99,57-183,16)	0,77
AVDO₂ (ml/dl)	1 Stunde ITS	3,89 (3,37-4,22)	2,97 (2,57-3,73)	0,15
	6 Stunden ITS	3,92 (3,14-4,12)	3,96 (3,22-4,83)	0,45
	18 Stunden ITS	4,50 (3,25-5,83)	4,26 (3,70-4,72)	0,85

Graphik 7 zeigt den Verlauf der OER zwischen den Gruppen über den Beobachtungszeitraum, Graphik 8 stellt das Sauerstoffangebot der beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf dar.

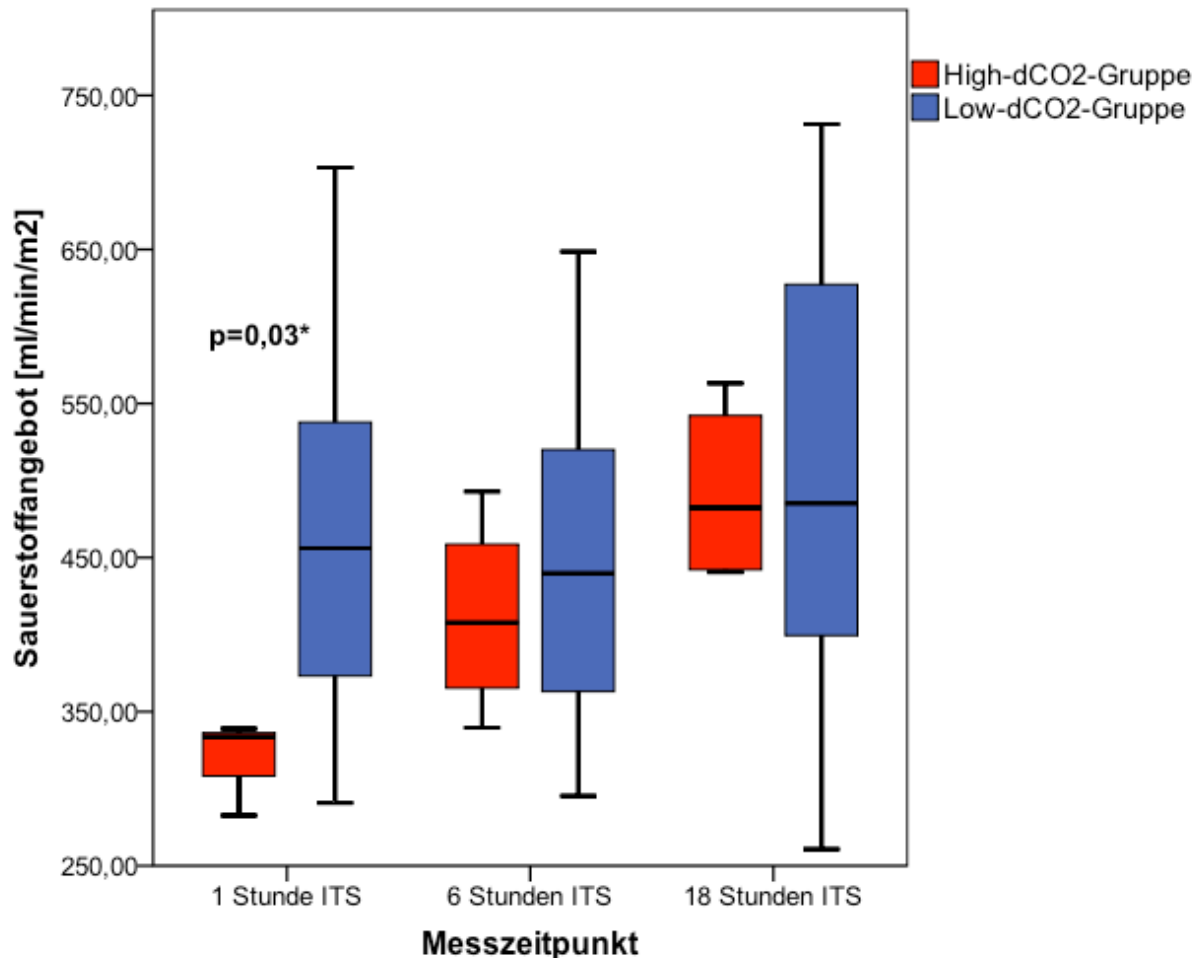
Ergebnisse

Graphik 7: OER der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%



Ergebnisse

Graphik 8: DO_2I der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$

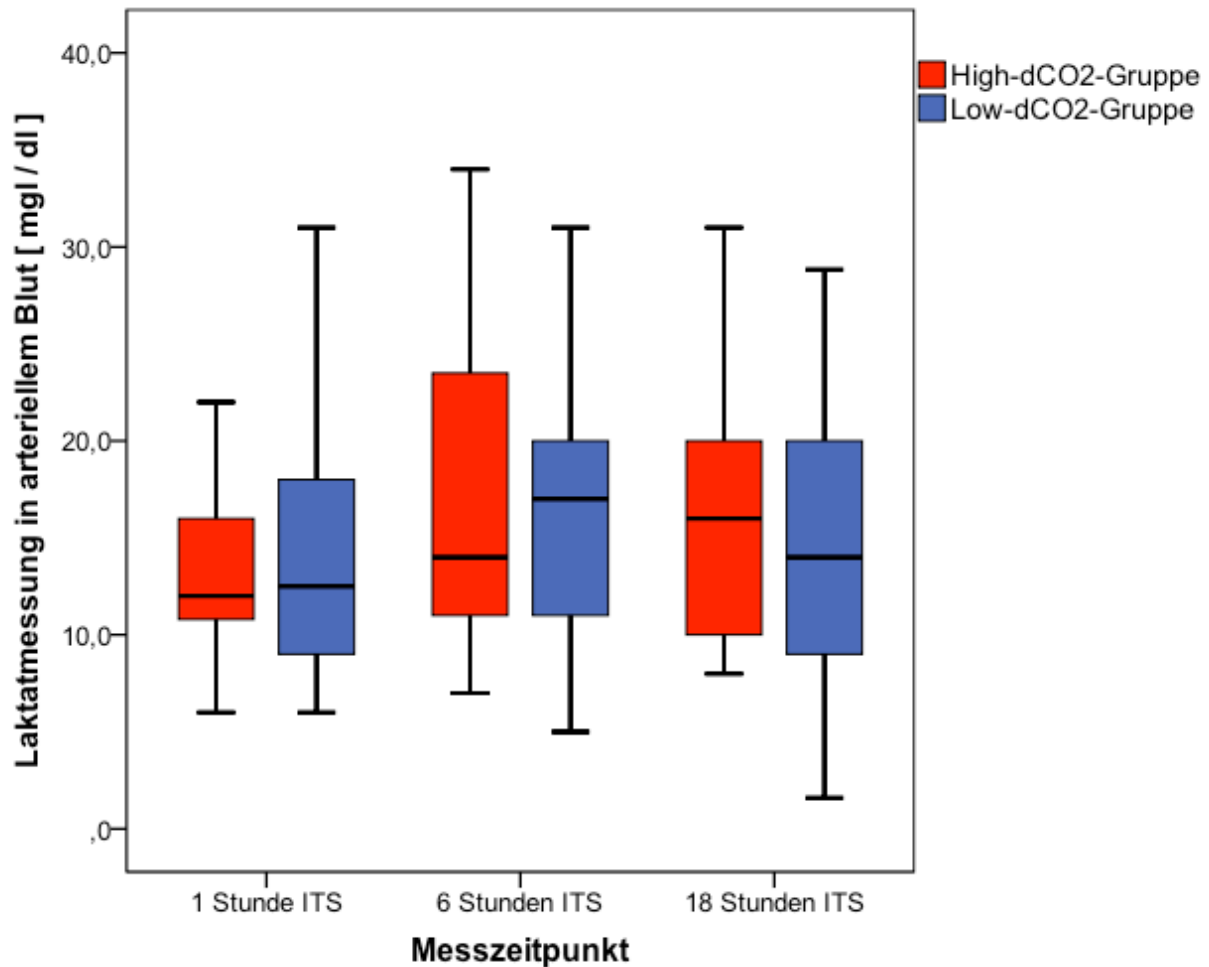


3.10. Laktatlevel und Säure-Basen-Haushalt

3.10.1. Laktatlevel und Säure-Basen-Haushalt aller Patienten

Das Laktat wurde im arteriellen Blut mittels der oben beschriebenen Blutgasanalysen bestimmt. In Graphik 9 ist der Verlauf des Laktats über die jeweiligen Messzeitpunkte aufgezeigt. Im Gesamtkollektiv konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen (1h ITS $p=0,50$; 6h ITS $p=0,40$; 18h ITS $p=0,66$). Im Säurebasenhaushalt gab es vergleichbare Werte zwischen den Gruppen. Der pH-Wert, HCO_3 und BE waren zu allen drei Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Graphik 9: Laktatlevel aller Patienten



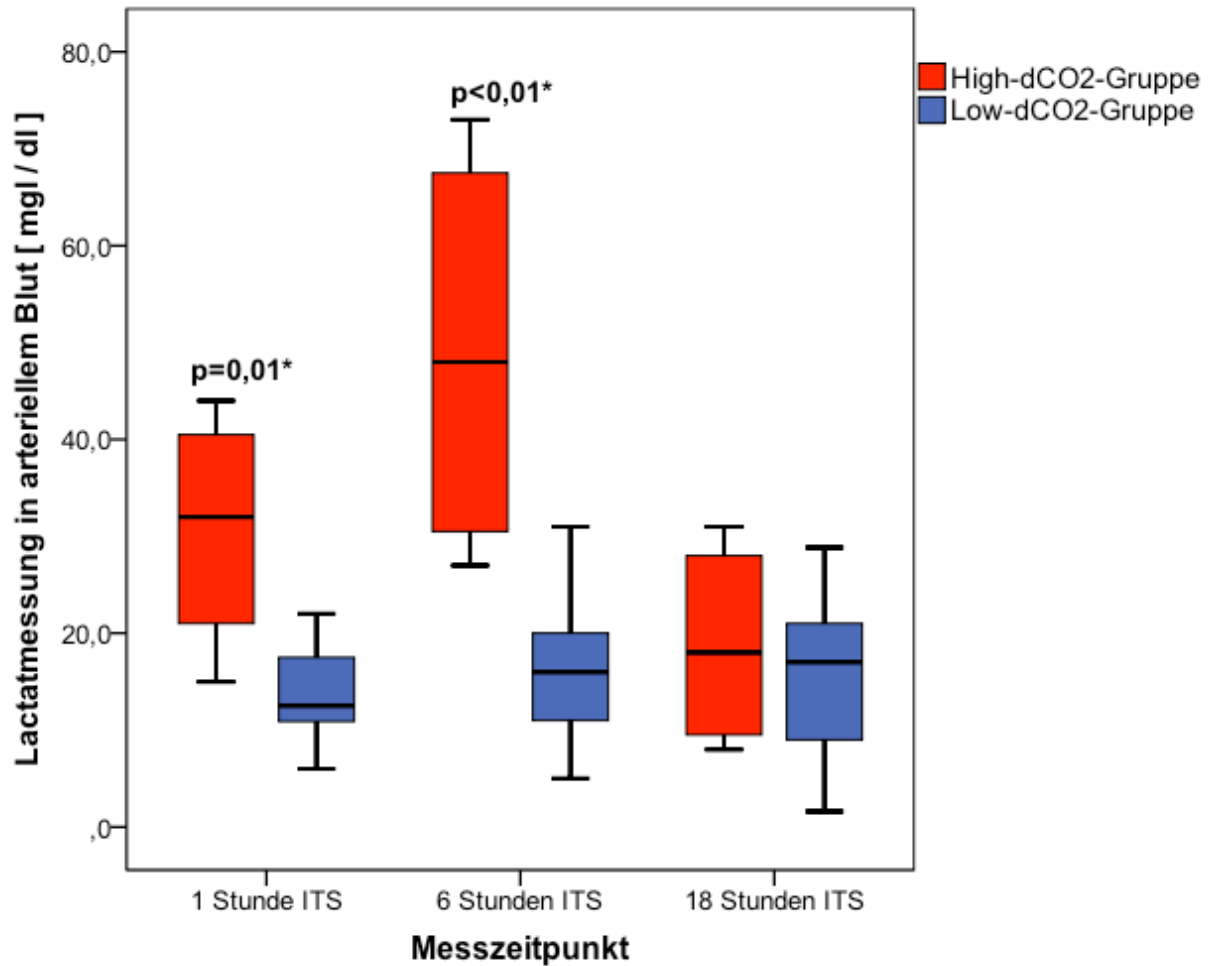
3.10.2. Laktatlevel und Säure-Basen-Haushalt der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% gab es im Gegensatz zum Gesamtkollektiv signifikante Unterschiede. So hatten die Patienten der High-dCO₂-Gruppe in den ersten 6 Stunden auf ITS signifikant höhere Laktatlevel als die Patienten der Vergleichsgruppe. Der Verlauf in den beiden Gruppen ist in Graphik 10 dargestellt. In Bezug auf den Säurebasenhaushalt gab es beim pH keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den Messzeitpunkten. Es zeigte sich jedoch ein leichter Trend zu einem niedrigeren HCO₃ zum Zeitpunkt 6 Stunde ITS in der High-dCO₂-Gruppe (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: 20,4mmol/l; 16,9-24,7 vs. 25,0mmol/l; 24,1-26,1; p=0,07). Der Base excess zu diesem Messzeitpunkt zeigte einen ähnlichen Verlauf,

Ergebnisse

auch hier gab es einen Trend zu einem niedrigeren BE in der High-dCO₂-Gruppe (High-dCO₂-Gruppe vs. Low-dCO₂-Gruppe: -4,8mmol/l; -9,5-0,9 vs. 0,7; -0,4-1,9; p=0,07).

Graphik 10: Laktatlevel der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%



3.11. Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün

3.11.1. Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün aller Patienten

Im Gesamtkollektiv der Patienten gab es keine Unterschiede in der PDR-ICG über den gesamten Zeitraum, dargestellt in Tabelle 17.

Ergebnisse

Tabelle 17: PDR-ICG aller Patienten

		High-dCO ₂ -Gruppe (n= 29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
PDR-ICG (%/min)	1 Stunde ITS	19,4 (15,9-25,2)	23,6 (21,0-27,3)	0,08
	6 Stunden ITS	21,9 (17,6-25,7)	22,4 (18,7-26,6)	0,91
	18 Stunden ITS	22,5 (20,1-25,0)	22,2 (20,0-26,0)	0,68

3.11.2. Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

In Tabelle 18 ist die PDR-ICG der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% dargestellt über den Zeitraum von 18 Stunden auf ITS. Die Patienten der High-dCO₂-Gruppe hatten nach Aufnahme auf ITS eine signifikant niedrigere PDR-ICG im Vergleich zu den Patienten der Low-dCO₂-Gruppe. An den anderen beiden Messzeitpunkten ergaben sich keine Unterschiede.

Tabelle 18: PDR-ICG der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
PDR-ICG (%/min)	1 Stunde ITS	14,6 (11,6-19,8)	23,6 (22,5-27,3)	0,02*
	6 Stunden ITS	18,6 (15,2-22,0)	23,2 (21,2-28,9)	0,23
	18 Stunden ITS	17,0 (11,7-22,3)	22,0 (21,3-25,8)	0,09

3.12. Leberenzyme - Aspartat-Aminotransferase

3.12.1 Leberenzyme - Aspartat-Aminotransferase aller Patienten

In Tabelle 19 ist der Verlauf der Aspartat-Aminotransferase bei allen Patienten bis 18 Stunden nach ITS-Aufnahme aufgelistet, es gab keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Ergebnisse

Tabelle 19: AST-Verlauf aller Patienten postoperativ

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
AST (U/l)	1 Stunde ITS	36 (26-44)	35 (28-48)	0,60
	6 Stunden ITS	48 (33-63)	43 (30-65)	0,89
	18 Stunden ITS	64 (37-86)	49 (31-63)	0,15

3.12.2. Leberenzyme - Aspartat-Aminotransferase der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70%

Im Unterschied zum Gesamtkollektiv der Patienten gab es bei den Patienten mit einer ScvO₂ ≥70% am 1.postoperativen Tag signifikante Unterschiede bei der AST-Konzentration im Blut. Die Patienten mit einer erhöhten pCO₂-Differenz hatten signifikant höhere Plasmawerte der AST im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe (p=0,03*), die Werte im postoperativen Verlauf sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: AST-Verlauf der Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% postoperativ

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	
		Median (IQR)	Median (IQR)	p
AST (U/l)	1 Stunde ITS	45 (41-50)	39 (28-50)	0,51
	6 Stunden ITS	63 (60-72)	44 (30-65)	0,22
	18 Stunden ITS	81 (68-100)	49 (31-63)	0,03*

3.13. Auswirkungen auf das Immunsystem

3.13.1. Auswirkungen auf das Immunsystem aller Patienten

Um die Auswirkungen einer hohen dCO₂-Differenz beurteilen zu können, haben wir die Zytokine TNF-α, IL-6, IL-10 zu den Messzeitpunkten 1h, 6h und 18 h ITS bestimmt und zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse

In Tabelle 21 sind die Immunparameter und ihre Ergebnisse dargelegt.

Tabelle 21: Zytokine im Verlauf aller Patienten

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=29)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=30)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
TNF-α (µg/ml)	1 Stunde ITS	8,201 (7,235-9,712)	7,573 (6,716-8,443)	0,17
	6 Stunden ITS	7,718 (6,355-9,753)	7,280 (6,595-7,875)	0,09
	18 Stunden ITS	7,620 (7,064-8,485)	7,470 (6,788-8,082)	0,36
IL-6 (µg/ml)	1 Stunde ITS	131,683 (108,898-197,075)	116,532 (86,311-180,650)	0,41
	6 Stunden ITS	60,355 (44,004-111,047)	64,772 (46,325-87,741)	0,55
	18 Stunden ITS	60,565 (43,411-96,514)	44,122 (30,642-61,414)	0,01*
IL-10 (µg/ml)	1 Stunde ITS	59,259 (47,332-90,104)	64,490 (49,618-82,517)	0,57
	6 Stunden ITS	20,274 (13,592-45,441)	17,070 (13,624-30,686)	0,53
	18 Stunden ITS	13,526 (9,237-18,724)	8,873 (6,847-14,937)	0,05

Die Konzentrationen von TNF-α und IL-10 im postoperativen Verlauf ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Gesamtpatientenkollektiv. In beiden Gruppen waren die Konzentrationen im Verlauf abnehmend. Auch die IL6-Bildung im Blut zeigte eine abnehmende Tendenz im postoperativen Verlauf, hier gab es signifikante Unterschiede 18 Stunden nach ITS-Aufnahme zwischen den beiden Gruppen, die IL-6 Konzentration ergab signifikant niedrigere Werte in der Low-dCO₂-Gruppe (p=0,01*).

Ergebnisse

3.13.2. Auswirkungen auf das Immunsystem der Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$

Tabelle 22: Zytokine im Verlauf bei Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$

		High-dCO ₂ -Gruppe (n=4)	Low-dCO ₂ -Gruppe (n=21)	p
		Median (IQR)	Median (IQR)	
TNF-α (μg/ml)	1 Stunde ITS	9,228 (8,748-10,851)	7,500 (6,304-8,246)	0,01*
	6 Stunden ITS	9,525 (8,767-10,380)	7,186 (6,578-7,760)	<0,01*
	18 Stunden ITS	7,993 (7,826-8,861)	7,155 (5,988-8,072)	0,08
IL-6 (μg/ml)	1 Stunde ITS	185,581 (113,521-268,767)	112,969 (86,311-180,650)	0,13
	6 Stunden ITS	103,685 (73,988-146,037)	67,424 (44,650-83,396)	0,06
	18 Stunden ITS	78,540 (57,990-113,029)	37,775 (30,642-60,375)	0,04*
IL-10 (μg/ml)	1 Stunde ITS	141,241 (85,233-239,507)	66,312 (53,759-89,517)	0,04*
	6 Stunden ITS	98,306 (59,483-115,166)	21,127 (14,864-31,440)	<0,01*
	18 Stunden ITS	16,331 (11,588-23,567)	9,041 (6,498-15,889)	0,14

In Tabelle 22 sind die Konzentrationen der Zytokine im Blut bei den Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ über den postoperativen Verlauf dargestellt. TNF-α war in der High-dCO₂-Gruppe in den ersten 6 Stunden nach ITS Aufnahme signifikant höher als in der Low-dCO₂-Gruppe, im Verlauf der ersten 6 Stunden stieg es in dieser Gruppe sogar noch an, währenddessen die Konzentration von TNF-α in der Low-dCO₂-Gruppe in dem Zeitfenster abnehmend war. Am 1. postoperativen Tag waren die Werte in beiden Gruppen wieder vergleichbar.

Wie in Tabelle 22 dargestellt zeigte auch die IL-10 Expression einen ähnlichen Verlauf, die High-dCO₂-Gruppe hatte direkt postoperativ signifikant höhere Werte ($p=0,04$) und fiel in den nächsten 6 Stunden im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe geringer ab, sodass die Konzentrationen 6 Stunden nach ITS-Aufnahme in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich waren ($p<0,01^*$). In den darauf folgenden Stunden glich sich die Zytokinkonzentration von IL-10 wieder an. IL-6 dagegen zeigte erst im Verlauf des 1. postoperativen Tages einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,04$). In der High-dCO₂-Gruppe war die Konzentration signifikant höher.

4. Diskussion

Intensivmedizinische Überwachung ist heutzutage Standard in der postoperativen Versorgung herzchirurgischer Patienten. In den letzten Jahren stand die hämodynamische Optimierung von schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation immer mehr im Mittelpunkt.

Auch im postoperativen kardiochirurgischen Bereich wurde dieses wachsende Interesse an hämodynamischer Überwachung und Therapie, durch die Entwicklung einer S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf, zum Ausdruck gebracht [19]. In dieser Leitlinie spielt unter anderem, wie auch in den Sepsis-Guidelines [58], die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (aber auch die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) eine große Rolle. Eine $ScvO_2 \geq 70\%$ ist eines der Ziele, die in der hämodynamischen Therapie angestrebt wird, da eine $ScvO_2 \geq 70\%$ nach Lehrmeinung für eine optimale hämodynamische Kreislauftsituation sprechen soll. Es gibt aber auch Untersuchungen, die gezeigt haben, dass eine $ScvO_2 \geq 70\%$ nicht immer für ein optimales Kreislaufverhalten sprechen [26]. Eine Untersuchung aus dem Jahre 2010 konnte bei septischen Patienten zeigen, dass neben einer erniedrigten $ScvO_2 (< 70\%)$, auch eine hohe $ScvO_2 (> 90\%)$ mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann. Die Autoren begründeten dies mit Vorhandensein von Mikrozirkulationsstörungen, wobei die Organe den Sauerstoff nicht mehr ausreichend ausschöpfen können.

In unserer aktuellen Untersuchung evaluieren wir die dCO_2 als zusätzlichen, nichtinvasiven Parameter der Makro- und Mikrozirkulation, bei postkardiochirurgischen Patienten und insbesondere bei Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$, und dessen Einfluss auf das postoperative Outcome.

Die wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Untersuchung:

Eine $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$ bei postkardiochirurgischen Patienten ist assoziiert mit einer erhöhten Sauerstoffextraktionsrate mit einem daraus folgenden verminderten venösen Sauerstoffgehalt und einer erhöhten arteriell-venösen Sauerstoffdifferenz. Des Weiteren sind im Gesamtkollektiv die $ScvO_2$ und SvO_2 initial niedriger in der Gruppe mit einer $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$. Klinisch spiegelt sich das in einer signifikant längeren Beatmungszeit der High- dCO_2 -Gruppe.

Diskussion

Bei postkardiochirurgischen Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ ist, wie auch im Gesamtkollektiv, die Sauerstoffextraktionsrate erhöht, aber zusätzlich auch das Sauerstoffangebot (DO_2I) erniedrigt bei den Patienten der High- dCO_2 -Gruppe im Vergleich zur Low- dCO_2 -Gruppe. Auch war bei diesen Patienten nur die SvO_2 signifikant niedriger direkt postoperativ. Laborchemisch spiegelt sich dies bei den Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ und einer $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$ in einem signifikant höheren Laktatlevel in den ersten 6 Stunden auf ITS wieder im Vergleich zur anderen Gruppe mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ und einer $dCO_2 < 8\text{mmHg}$ sowie in einer verminderten PDR-ICG bei ITS-Aufnahme, als möglichem Ausdruck einer splanchnischen Minderperfusion. Dies könnte möglicherweise auch ursächlich sein für den signifikanten Anstieg der AST am 1.postoperativen Tag in der High- dCO_2 -Gruppe. Wir konnten weiterhin den Einfluss einer hohen dCO_2 auf das Immunsystem nachweisen bei den Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$. Auch hier gab es signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen. Die Patienten der High- dCO_2 -Gruppe zeigten einer stärkere Aktivierung des Immunsystems im Vergleich zur anderen Gruppe. Klinisch spiegelt sich das in einer signifikant längeren Beatmungszeit der High- dCO_2 -Gruppe wieder. Weiterhin zeigten sich klinisch signifikante Unterschiede im APACHE II-Score, eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer und einen leichten Trend zu mehr postoperativen Komplikationen, wobei die renalen und kardialen Komplikationen tagesabhängig signifikant unterschiedlich waren.

In der Zusammenschau der Ergebnisse scheint eine erhöhte dCO_2 , insbesondere bei Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ möglicherweise auf eine Störung der Mikrozirkulation hinzudeuten. Passend hierzu war in dieser Patientengruppe dies mit einer erniedrigten PDR-ICG – als möglichen Indikator einer splanchnischen Minderperfusion – sowie erhöhten Leberenzymen wie AST assoziiert. Weiterhin konnte eine Immunmodulation beobachtet werden mit einer verstärkten Freisetzung an pro- und antiinflammatorischen Immunmediatoren sowie eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer und einen leichten Trend zu mehr postoperativen Komplikationen.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse ausführlich diskutiert.

4.1. $d\text{CO}_2$ - Einfluss auf Herzindex und Laktat

Martin et al. beschrieb in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1985 den Zusammenhang zwischen einem inadäquaten Blutfluss und einer erhöhten $d\text{CO}_2$. Die zentralvenös-arterielle $p\text{CO}_2$ -Differenz wurde bei 20 anästhesierten Hunden vor und während einer kardiopulmonalen Reanimation gemessen und zeigte eine Differenz von 5,17mmHg vor der Reanimation und 15,51mmHg während der Reanimation. Er begründete dies mit einem erhöhten anaeroben Stoffwechsel mit der Bildung von Milchsäure bei einem Herz-Kreislaufstillstand und unter Reanimation. Im anaeroben Stoffwechsel wird Glukose zu Milchsäure umgewandelt, welches in Laktat und Wasserstoffionen (H^+) zerfällt. Der Überschuss an H^+ wird durch das Bikarbonatpuffersystem abgefangen, wodurch es zu einem vermehrten Verbrauch von Bikarbonat kommt und dieses mit den H^+ -Ionen zu CO_2 und Wasser umgewandelt wird. Dadurch kommt es zu einem massiven Anstieg von CO_2 im Gewebe und somit auch im venösen System unter Reanimation. Der arterielle $p\text{CO}_2$ steigt im Gegensatz dazu nicht an, wenn eine adäquate Ventilation vorliegt, wie es meist unter Reanimationsbedingungen der Fall ist und dadurch das CO_2 aus der Lunge abgeatmet werden kann [59]. In unserer Studie zeigte sich auch bei den Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe und einer $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ nach 6 Stunden auf der Intensivstation im Trend ein niedrigeres Bikarbonat und niedrigeren BE ($p=0,07$). Bei Aufnahme auf die ITS jedoch zeigten beiden Gruppen vergleichbare Werte. Dies spricht dafür, dass bei diesen Patienten vermehrt Bikarbonat verbraucht wurde, aufgrund eines vermehrten anaeroben Stoffwechsels durch eine nicht adäquate Perfusion, so wie es Martin et al. beschrieben hatten [59].

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der erhöhten gemischtvenösen-arteriellen $p\text{CO}_2$ -Differenz unter Reanimation beim Menschen zeigte auch 1986 eine Untersuchung von Weil et al., allerdings konnte er keinen Unterschied beim pH und Bikarbonat zeigen [60]. Auch in unserer Studie zeigten die Patienten keinen Unterschied im pH.

Das, durch den anaeroben Stoffwechsel produzierte, Laktat konnte auch in einer Studie von Bakker et al. bei Patienten im septischen Schock nachgewiesen werden. Die Patienten mit einer hohen gemischtvenös-arteriellen $p\text{CO}_2$ -Differenz ($>6\text{mmHg}$) hatten ein signifikant höheres Laktatniveau und ein schlechteres Outcome [34].

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Ergebnissen unserer Studie wieder. Im Gesamtkollektiv der Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den

Diskussion

beiden Gruppen, aber bei den Patienten der High-dCO₂-Gruppe mit einer ScvO₂ ≥ 70% waren in den ersten 6 Stunden auf ITS signifikant höhere Laktatspiegel im Blut nachweisbar. Dies könnte ähnlich wie bei den Ergebnissen von Durkin, durch eine mikrozirkulatorische Minderperfusion z.B. im Splanchnikusgebiet verursacht sein. Somit wäre eine Erklärung für unsere Ergebnisse eine insuffiziente Gewebepерfusion mit Laktatazidose, verursacht durch einen anaeroben Metabolismus, wie dies schon 1993 von Durkin beschrieben wurde [61].

In weiteren Studien wurde von einer Korrelation zwischen HI und dCO₂ berichtet [62-64]. Im Gegensatz zu der Studie von Ariza bei herzchirurgischen Patienten konnten wir hier keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Herzindex im Gesamtkollektiv zwischen den beiden Gruppen nachweisen [64]. Dies konnten wir bei unseren Ergebnissen nur bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% zwischen den beiden dCO₂ Gruppen im Trend zeigen (p= 0,06).

Dass eine hohe dCO₂ mit einem erniedrigten Herzindex einhergehen kann, wurde außer von Ariza et al. ebenfalls in anderen Arbeiten berichtet. Durkin beschrieb eine erhöhte dCO₂ bei Patienten mit einem geringeren Blutfluss, wie bei Patienten im Schock. Hier begünstigt nach Aussage der Autoren die längere Durchflusszeit des Blutes im Gewebe die vermehrte Diffusion von Kohlendioxid ins venöse Blut [61].

Ähnliche Studien wurden auch bei septischen Patienten durchgeführt. Dort konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer ScvO₂ ≥ 70% eine hohe dCO₂ mit einem erniedrigten HI und Mikrozirkulationsstörungen einhergehen kann. Valle et al. konnten einen niedrigeren SOFA - Score nach 24 h ITS bei den Patienten mit einer niedrigen dCO₂ nachweisen, selbst wenn diese zuvor bei Aufnahme auf ITS einen höheren Score hatten. Außerdem konnte er in seinen Ergebnissen ein signifikant niedrigeres Laktatlevel bei Patienten mit einer niedrigen arteriovenösen CO₂-Differenz nachweisen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine hohe dCO₂ Patienten identifizieren kann, die trotz ScvO₂ im Zielbereich nach dem Rivers Protokoll und der Sepsis Guidelines, eine unzureichende Perfusion aufweisen [65].

Unsere Patienten wiesen zudem einen erhöhten PMAD auf. Ein erhöhter PMAD kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Bei dem herzchirurgischen Patientengut in unserer Studie ist eine wahrscheinliche Ursache eine Linksherzinsuffizienz, die durch einen Rückstau des Blutes vor dem linken Ventrikel ins pulmonale Gefäßsystem zu einem erhöhten Druck in den Pulmonalarterien führen kann [66]. Eher nachrangig bei den vorliegenden Ergebnissen wäre an eine

Lungenarterienembolie als Ursache einer akuten pulmonalen Hypertonie zu denken [67] sowie andere Ursachen, wie die primäre pulmonale Hypertonie oder sekundäre Formen aufgrund von Lungenfibrose oder anderen strukturellen Erkrankungen der Lunge. Die Patienten der High-dCO₂-Gruppe zeigten einen leichten Trend zu einem geringeren Herzindex ($p=0,06$) zum Zeitpunkt 1 Stunde ITS, was für eine leichte Linksherzinsuffizienz sprechen kann. Somit könnte der erhöhte PMAD zu diesem Zeitpunkt dadurch zu erklären sein.

4.2. dCO₂ - Einfluss auf die Oximetrieparameter

Die Gründe für eine hohe dCO₂ sind vielfältig. Es wurde beschrieben, dass die zentralvenös-arterielle pCO₂-Differenz direkt proportional von der CO₂ Produktion und indirekt proportional vom Herzzeitvolumen abhängig ist [68]. Die dCO₂ wird somit größer nach einer Phase einer Hypoperfusion und somit einer geringeren Ausscheidung über die Lungen [69]. Dadurch wurde die dCO₂ auch als Marker für eine vermutete Gewebehypoxie beschrieben [70,71].

Durkin beschreibt zwei verschiedene Mechanismen für eine erhöhte dCO₂ bei Patienten im Schock. Der erste Mechanismus beruht auf dem geringeren Blutfluss bei Patienten im Schock. Dadurch kommt es zu einer längeren Durchflusszeit des Blutes im Gewebe durch die verminderte Mikrozirkulation. Diese begünstigt die vermehrte Diffusion von Kohlendioxid ins venöse Blut. Zusätzlich kann es durch eine erhöhte Ventilation-Perfusion-Ratio zu einem Abfall des arteriellen pCO₂ kommen, was wiederum den Anstieg der dCO₂ begünstigt [61].

Das Ergebnis unserer Studie, dass die Patienten mit einer hohen dCO₂ eine signifikant höhere OER und eine niedrigere DO₂l ausweisen, steht auch im Einklang mit der Vermutung, dass eine Gewebeminderperfusion, z.B. des Splanchnikusgebietes, vorliegen könnte. Dies entspricht auch der signifikant niedrigeren SvO₂ bei den Patienten mit einer ScvO₂ $\geq 70\%$ zum gleichen Messzeitpunkt. Eine frühere Untersuchung unserer Arbeitsgruppe konnte signifikante Unterschiede zwischen der SvO₂ und der ScvO₂ nachweisen bei kardiochirurgischen Patienten.

In dieser Publikation von Sander et al. konnte gezeigt werden, dass die OER der Hauptgrund für eine Überschätzung der SvO₂ anhand der gemessenen ScvO₂ ist, vermutlich durch eine Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes [30].

Diskussion

Dies wurde auch in einer Untersuchung von Nygren untermauert. Er konnte bei kardiochirurgischen Patienten nachweisen, dass die Patienten mit einer intestinalen Vasokonstriktion und somit Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes eine signifikant niedrigere SvO₂ hatten, als Patienten mit einer normalen Perfusion des Darms [32].

Beim gesunden Menschen ist die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung physiologisch höher als die zentralvenöse Sauerstoffsättigung [72]. Im Schockzustand kommt es dagegen zu einer relativen Zunahme des Blutflusses im Gehirn und dadurch kompensatorisch zu einer Abnahme des Blutflusses in den unteren Körperteilen wie dem Splanchnikusgebiet [31]. Dies führt zu einer kompensatorisch höheren Sauerstoffausschöpfung in den abdominalen Organen, sodass die SvO₂ mehr sinkt als die ScvO₂ [73-75]. Somit ist die Annahme, dass die Patienten mit einer hohen pCO₂ Differenz, die eine niedrige SvO₂, aber eine ScvO₂ ≥ 70% haben, vermutlich eine splanchnische Hypoperfusion haben, sehr wahrscheinlich. Eine weitere Untersuchung konnte zeigen, dass der splanchnische Sauerstoffverbrauch während der HLM und in der ersten postoperativen Phase erhöht ist, während der systemische Sauerstoffverbrauch während der HLM vermindert ist und erst in den ersten postoperativen Stunden danach ansteigt. Dies könnte erklären, warum es Patienten gibt, die trotz initialer hoher ScvO₂ ≥ 70% dennoch eine relative Minderperfusion haben könnten. Bei diesen Patienten wäre eine Erklärung, dass der systemische Sauerstoffverbrauch erst in den ersten Stunden nach der OP deutlich ansteigt, jedoch schon vor dem Absinken der systemischen ScvO₂ bei diesen Patienten eine splanchnische Minderperfusion vorliegt mit erniedrigten hepatovenösen Sättigungswerten, wie bereits von Braun et al berichtet [17].

4.3. dCO₂ – Einfluss auf die PDR-ICG

Die Annahme, dass bei Patienten mit einer hohen dCO₂ und einer ScvO₂ ≥ 70% eine Minderperfusion des Splanchnikusgebietes vorliegt, wird noch unterstützt durch das Ergebnis, dass diese Patienten postoperativ eine signifikant niedrigere PDR-ICG aufwiesen im Vergleich mit den Patienten der Low-dCO₂-Gruppe.

Die PDR-ICG ist ein gut validierter Parameter, der schon in den 80er Jahren im Zusammenhang mit der Leberfunktion und dem Outcome bei kritisch kranken Patienten untersucht wurde [76,77]. 1984 konnten Kholoussy et al. bei postoperativen

Intensivpatienten zeigen, dass die Überlebenden im Vergleich zu den Patienten, die im Verlauf verstorben sind, signifikant höhere PDR-ICG Werte aufwiesen [76]. Es folgten ebenso Untersuchungen bei septischen Patienten, die erneut zeigen konnten, dass die PDR-ICG ein prädiktiver Marker zur Beurteilung der hepato-splanchnischen Funktion und Perfusion bei kritisch kranken Patienten darstellt [78,79].

Auch in unserer Studie konnten wir einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen. In der High-dCO₂-Gruppe mit einer ScvO₂ ≥ 70% war die PDR-ICG zum Zeitpunkt 1h ITS, signifikant niedriger als in der Low-dCO₂-Gruppe, was auf eine Minderperfusion des hepato-splanchnischen Gebietes hinweist. Dies korreliert auch mit dem Ergebnis, dass die AST am 1.postoperativen Tag in der High-dCO₂-Gruppe signifikant ansteigt und könnte so auf einen beginnenden strukturellen Leberschaden hinweisen.

Im Gesamtkollektiv war die PDR-ICG in der High-dCO₂-Gruppe zwar auch im Trend etwas geringer, aber nicht signifikant. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass zu dieser Low-dCO₂-Gruppe auch Patienten gehörten, die eine niedrige ScvO₂ wahrscheinlich aufgrund einer globalen Minderperfusion hatten und somit auch die splanchnische Perfusion beeinträchtigt ist. Dies könnte dazu geführt haben, dass der Unterschied zwischen den Gruppen im Gesamtkollektiv der Patienten nur noch tendenziell unterschiedlich war.

4.4. dCO₂ – Einfluss auf das Immunsystem

Während einer herzchirurgischen Operation kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems. Dabei konnte gezeigt werden, dass während und nach der HLM die antiinflammatorische Immunantwort überwiegen kann. Eine Studie bei herzchirurgischen Patienten zeigte nach Einleitung der Narkose zunächst einen signifikanten Anstieg der proinflammatorischen Zytokine, aber nach Beginn der HLM einen Abfall dieser und einen deutlichen Anstieg von IL-10, welcher auch nach der HLM noch bis zu 24 h persistierte [80]. Auch in den Ergebnissen unserer Studie zeigten sich signifikant höhere postoperative Blutspiegel des antiinflammatorische Zytokins IL-10 in der High-dCO₂-Gruppe mit einer ScvO₂ ≥ 70% im Vergleich zur Low-dCO₂-Gruppe mit einer ScvO₂ ≥ 70%. Erst nach 18 Stunden kam es zu einem Angleich zwischen den Gruppen. Dies könnte ein Hinweis auf eine postoperative Immunsuppression sein, bei den Patienten, die trotz guter systemischer Oxygenierung (ScvO₂ ≥ 70%) dennoch eine

Minderperfusion, am ehesten des Splanchnikusgebietes haben. Dass eine reduzierte intraoperative Perfusion des Splanchnikusgebietes mit einer überschießenden lokalen und systemischen Immunreaktion und erhöhten intestinalen Permeabilität einhergehen kann, konnte in einer Studie von Holland et al. gezeigt werden. Diese Patienten hatten in seiner Untersuchung einen deutlichen Anstieg von septischen Komplikationen [11]. Passend zu diesen Ergebnissen, wurden in unserer Studie nicht nur erhöhte Spiegel der antiinflammatorischen Zytokine (IL-10) gefunden, sondern es konnte bei den Patienten mit einer hohen dCO_2 auch ein signifikanter Anstieg des TNF α unmittelbar postoperativ nachgewiesen werden. Diese Patienten hatten, wie oben beschrieben, mit einer erniedrigten PDR-ICG Hinweise auf eine Minderperfusion des Splanchnikusgebietes. Herzchirurgische Operationen unter HLM können die gastroduodenale und intestinale Barrierefunktion beeinträchtigen. Eine Untersuchung aus dem Jahre 2004 von Braun et al. konnte zeigen, dass die intestinale Barrierefunktion während und nach dem Einsatz einer HLM bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zu der präoperativen Funktion signifikant gestört war [17]. Schon in den 80er Jahren wurde der gastrointestinale Trakt als „der Motor des Multiorganversagens“ beschrieben. Auch dafür wurde vor allem eine erhöhte Permeabilität der Darmwände für Bakterien verantwortlich gemacht [18].

Unsere Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse aus vorangegangenen Studien, die gezeigt haben, dass auch die proinflammatorischen Zytokine, wie z.B. TNF α und IL-6, nach einem herzchirurgischen Eingriff signifikant ansteigen [81]. In einer weiteren Untersuchung wurde beschrieben, dass erhöhte Plasmaspiegel von proinflammatorischen Zytokinen zu postoperativen myokardialen Ischämien und regionalen Wandbewegungsstörungen beitragen können [82]. Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für die im Trend erhöhten kardialen Komplikationen in der High- dCO_2 -Gruppe mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ darstellen.

4.5. dCO_2 - Einfluss auf postoperative Komplikationen und Outcome

Einige Studien konnten nachweisen, dass eine hohe dCO_2 mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergehen kann [34,37,39,61,62]. Eine aktuelle Studie von Futier et al. konnte bei allgemeinchirurgischem Patientengut zeigen, dass die Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten und eine durchschnittliche $ScvO_2 \geq 70\%$ hatten, mit 7,7mmHg eine signifikant höhere intraoperative dCO_2 aufwiesen im

Diskussion

Vergleich zu den Patienten ohne Komplikationen (7,7mmHg vs. 5,5 mmHg) [37]. Eine ältere Untersuchung aus dem Jahre 1992 fand heraus, dass bei Patienten im septischen Schock, die diese Erkrankung nicht überlebt hatten, eine signifikant höhere dCO_2 nachweisbar war, als bei den Patienten, die überlebt hatten. Hier war der Cut-off eine dCO_2 von $>6\text{mmHg}$, wobei hier die gemischt-venöse pCO_2 -Differenz verwendet wurde [34]. Ähnliche Ergebnisse bezogen auf die gemischtvenös-arterielle pCO_2 -Differenz lieferte eine aktuellere Studie von 2010, hier konnte gezeigt werden, dass septische, nicht beatmete Patienten eine signifikant bessere Überlebensrate in den ersten 40 Tagen hatten, wenn die $dCO_2 < 6\text{mmHg}$ betrug [83].

Eine aktuellere Studie aus dem Jahre 2011 beschreibt den Zusammenhang zwischen einer zentralvenös-arteriellen pCO_2 (dCO_2) $>5\text{mmHg}$ präoperativ und einer erhöhten Prävalenz eines postoperativen Kreislaufschocks und einer höheren Krankenhausmortalität (36,4% vs. 4,5%) bei allgemeinchirurgischen Hochrisikoeingriffen. Des Weiteren hatten die Patienten postoperativ eine höhere Inzidenz eines akuten Nierenversagens und eine um 6,5 Tage längere Krankenhausverweildauer [39]. Auch in den Ergebnissen unserer Studie zeichnet sich eine Verschlechterung des Outcomes ab. Die Patienten mit einer $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$ waren signifikant länger maschinell beatmet und die Patienten, die zusätzlich eine $ScvO_2 \geq 70\%$ aufwiesen, hatten eine längere ITS-Behandlungsdauer. Die Krankenhausverweildauer war wiederum nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen in unserer aktuellen Studie. Ähnlich zu den genannten Ergebnissen von Silva et al. konnten wir einen leichten Trend zu mehr kardialen und renalen Komplikationen postoperativ finden, jedoch nur bei den Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ und einer $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$ im Vergleich zur Low- dCO_2 -Gruppe.

4.6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse der Beurteilung der dCO_2 bei 59 kardiochirurgischen Patienten zeigen, dass vor allem bei Patienten mit einer scheinbar suffizienten Perfusion, quantifiziert an einer $ScvO_2 \geq 70\%$ die dCO_2 , als ein zusätzlicher nichtinvasiver Parameter zur Beurteilung einer suffizienten Hämodynamik verwendet werden kann. Die Patienten mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ und $dCO_2 \geq 8\text{mmHg}$ zeigten unter anderem eine höhere OER, eine verminderte DO_2I . Es gibt Anzeichen

Diskussion

einer splanchnischen Minderperfusion anhand einer initial signifikant niedrigeren SvO₂ und einer erniedrigten PDR-ICG mit nachfolgendem Anstieg der AST am 1. postoperativen Tag. Des Weiteren wiesen die Patienten eine stärkere Aktivierung des Immunsystems auf, quantifiziert anhand initial deutlich erhöhten Plasmaspiegeln der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha und IL-6 sowie einer darauf folgenden prolongierten antiinflammatorischen Antwort, quantifiziert anhand bis mindestens 18 Stunden nach Aufnahme auf die ITS signifikant erhöhten Plasmaspiegeln des antiinflammatorischen Zytokins IL-10. Klinisch wurden die Patienten signifikant länger maschinell beatmet und hatten eine längere ITS-Verweildauer. Weiterhin zeigte sich ein Trend zu vermehrten postoperativen Komplikationen, die aber wahrscheinlich aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung und der geringen Fallzahl nicht signifikant ausfielen.

4.7. Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten einer prospektiv durchgeführten Studie.

Aufgrund der geringen Fallzahl, insbesondere in der Subgruppenanalyse und dem retrospektiven Charakter der Untersuchung, kann nicht beurteilt werden, ob bei Patienten mit einer hohen dCO₂ durch eine intensivierete hämodynamische Therapie mit dem Ziel der Optimierung der globalen und mikrozirkulatorischen Perfusion die erhöhte dCO₂ normalisiert werden kann und parallel dadurch das Outcome verbessert werden kann. Dies könnte nur in einer prospektiven Interventionsstudie mit einer suffizienten Patientenanzahl untersucht werden.

Eine weitere Limitation stellt das betrachtete Patientengut dar. Aufgrund des Designs der Studie wurden keine Patienten mit hohem operativen Risiko eingeschlossen. Weder Patienten mit hochgradig eingeschränkter myokardialer Pumpfunktion noch Patienten mit komplexeren herzchirurgischen Eingriffen, wie Klappenchirurgie und Kombinationseingriffen, wurden für diese Studie rekrutiert. Somit kann aus den vorliegenden Daten auch nur sehr begrenzt auf dieses Patientenkollektiv rückgeschlossen werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde der Einfluss der zentralvenös-arteriellen $p\text{CO}_2$ -Differenz ($d\text{CO}_2 \geq 8\text{mmHg}$ vs. $d\text{CO}_2 < 8\text{mmHg}$) auf das postoperative Outcome bei kardiochirurgischen Patienten untersucht. Hierfür wurden von 59 Patienten die $d\text{CO}_2$ bei Aufnahme auf die ITS postoperativ bestimmt und 29 Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe zugeteilt ($d\text{CO}_2 \geq 8\text{mmHg}$). Basischarakteristika und relevante hämodynamische Parameter sowie Laborparameter (PDR-ICG, AST, IL-6, IL-10, TNF α) wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen. Es erfolgte auch eine Subgruppenanalyse der Patienten mit einer $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$, hier waren von 25 Patienten mit einer $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ nach Aufnahme auf die ITS 4 Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe zugeteilt worden. Auch hier wurden die oben genannten Parameter bestimmt.

Im Gesamtkollektiv der Patienten zeigten sich Unterschiede in der ScvO_2 und SvO_2 zum Zeitpunkt 1 h ITS. Die Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe zeigten signifikant niedrigere Werte, passend dazu war die OER zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöht bei diesen Patienten. Laborchemisch zeigten sich nur bei der IL-6 Konzentration im Blut nach 18 Stunden ITS Unterschiede zwischen den Gruppen. Klinisch waren die Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe signifikant länger maschinell beatmet. Bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit einer $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ gab es deutlich mehr signifikante Unterschiede. Hier zeigten die Patienten der High- $d\text{CO}_2$ -Gruppe signifikant niedrigere Werte in der SvO_2 und dazu passend eine erniedrigte DO_2I sowie erhöhte OER. Des Weiteren gab es signifikant höhere Laktatlevel bei diesen Patienten in den ersten 6 Stunden auf ITS. Diese Patienten zeigten Anzeichen für eine splanchnische Minderperfusion, im Sinne einer erniedrigten PDR-ICG nach Aufnahme auf ITS und einer stärkeren Aktivierung des Immunsystems. Klinisch spiegelte sich dies in einer längeren Beatmungszeit und Intensivbehandlungsdauer wieder.

Wir konnten zeigen, dass die $d\text{CO}_2$ ein wertvoller, zusätzlicher Parameter bei Patienten mit einer scheinbar suffizienten Hämodynamik, quantifiziert an einer $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$, zur Evaluierung einer makro- oder mikrozirkulatorischen Minderperfusion, insbesondere der Splanchnikusregion, sein kann.

Dies war eine retrospektive Analyse, dementsprechend müssen prospektive Beobachtungs- und Interventionsstudien durchgeführt werden, um diesen Parameter weiter zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Wiesbaden; Häufigste Todesursachen 2011, (accessed August 10, 2013 at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.)
2. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Zeitschrift für Kardiologie. 2004 Apr 1;93(4):324–41.
3. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers, Hasdai D, Astin F, Astrom-Olsson K, Budaj A, Clemmensen P, Collet JP, Fox KA, Fuat A, Gustiene O, Hamm CW, Kala P, Lancellotti P, Maggioni AP, Merkely B, Neumann FJ, Piepoli MF, Van de Werf F, Verheugt F, Wallentin L. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2012 Oct 14;33(20):2569–619.
4. AQUA-Benchmarkreport, 2012 HCH-KCH – Koronarchirurgie, isoliert AQUA Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH Maschmühlenweg 8-10 , 37073 Göttingen, 2013 May 15:1–56. (accessed August 3, 2013 at http://www.herzzentrum-lahr.de/Portaldata/20/Resources/pdfs/qualitaet/2012_Koronarchirurgie_isoliert_2012.pdf)
5. Head SJ, Howell NJ, Osnabrugge RLJ, Bridgewater B, Keogh BE, Kinsman

Literaturverzeichnis

- R, Walton P, Gummert JF, Pagano D, Kappetein AP. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) database: an introduction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jun 19 (Epub ahead of print)
6. Aikawa P, Cintra ARS, Leite CA, Marques RH, Silva CTMD, Afonso MDS, Paulitsch FDS, Oss EA. Impact of coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013. 2013;28(1):22–8.
 7. Panagiotopoulos I, Palatianos G, Michalopoulos A, Chatzigeorgiou A, Prapas S, Kamper EF. Alterations in biomarkers of endothelial function following on-pump coronary artery revascularization. *J. Clin. Lab. Anal.* 2010 Nov 18;24(6):389–98.
 8. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg. The Society of Thoracic Surgeons*; 1991 Apr 1;51(4):529–31.
 9. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 1997 Jan;63(1):277–84.
 10. Nilsson L, Kulander L, Nyström SO, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 Nov;100(5):777–80.
 11. Holland J, Carey M, Hughes N, Sweeney K, Byrne PJ, Healy M, Ravi N, Reynolds JV. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *Am J Surg*. 2005 Sep 1;190(3):393–400.
 12. Thümer O, Hüttemann E, Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate. Marker of partial hepato-splanchnic ischemia. *Anästhesist*. 2007 Apr 1;56(4):339–44.
 13. Seibel A, Müller A, Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate for monitoring hepatosplanchnic blood flow. *Intensive Care Med*. 2010

Literaturverzeichnis

Oct 28;37(2):357–9.

14. Sander M, Spies CD, Foer A, Syn D-Y, Grubitzsch H, Heymann Von C. Perioperative plasma disappearance rate of indocyanine green after coronary artery bypass surgery. *Cardiovascular journal of Africa*. 2007;18(6):375–9.
15. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J. Clin. Invest.* 1962 May 1;41(5):1169–79.
16. Sander M, Spies CD, Berger K, Schröder T, Grubitzsch H, Wernecke KD, Heymann Von C. Perioperative indocyanine green clearance is predictive for prolonged intensive care unit stay after coronary artery bypass grafting - an observational study. *Crit Care*. 2009;13(5):R149 (1-11)
17. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J, Streit F, Schlaefke A, Armstrong VW, Oellerich M, Lochs H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Jul;48(6):697–703.
18. Carrico CJ, Meakins MJL, MD, DSc, FRCSC, Marshall FJC, MD, Fry FD, Maier MRV, MD. Multiple-Organ-Failure Syndrome. *Arch Surg*. 1986 Feb 19;121:196–208.
19. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Göpfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kröner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt D, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. Die intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Mar;55(2):130–48.
20. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C,

Literaturverzeichnis

- Zwissler B, Spies C. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci.* 2010; Vol. 8:1-25.
21. Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Jan 7;57(2):206–13.
22. Hartl W. *Pathophysiologie des operativen Traumas.* Berlin, Heidelberg: Chirurgie Basisweiterbildung, Springer Berlin Heidelberg; 2012. pages 5–13.
23. Hess PJ. Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2005 Sep 15; 62 (18_Supplement_4):S6–S9.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
25. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Critical Care. BioMed Central Ltd;* 2011 Jul 26;15(4):R176.
26. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI, Emergency Medicine Shock Research Network EMShockNet Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010;55(1):40–1.
27. van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, Spronk PE, Kuiper MA. No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Critical Care.* 2010 Nov 29;14(6):R219.
28. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen

Literaturverzeichnis

- saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Jul 7;32(9):1336–43.
29. Soussi M, Jebali M, Le Manach Y, Nasri M, Zouari B, Chenik S, Ferjani M. Central venous saturation is not an alternative to mixed venous saturation during cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery patients. *Perfusion.* 2012 Jun 22;27(4):300–6.
 30. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, Grubitzsch H, Heymann Von C. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007 May 25;33(10):1719–25.
 31. Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L. Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology.* 1972 May;36(5):472–8.
 32. Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: a clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 May;53(5):581–8.
 33. Groeneveld AB. Interpreting the venous-arterial PCO₂ difference. *Crit Care Med.* 1998 Jun;26(6):979–80.
 34. Bakker J, Vincent J, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn R. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992 Feb 1;101(2):509–15.
 35. Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, Vincent JL. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO₂ and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg.* 1995 Feb 1;80(2):269–75.
 36. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, Teboul J-L. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002 Mar 1;28(3):272–7.

Literaturverzeichnis

37. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, Constantin J-M, Vallet B. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care*. 2010 Oct 29;14(5):R193.
38. Takami Y, Masumoto H. Mixed venous-arterial CO₂ tension gradient after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005 Sep 1;13(3):255–60.
39. Silva JM, Oliveira AMRR, Segura JL, Ribeiro MH, Sposito CN, Toledo DO, Rezende E, Malbouisson LMS. A large Venous-Arterial PCO₂ Is Associated with Poor Outcomes in Surgical Patients. *Anesthesiology Research and Practice*. 2011;(6): Article ID 759792.
40. Fick A. Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinische Gesellschaft zu Würzburg*. 1870 Jul 9;22(6):16.
41. Hoeft A. Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: List WF, Mezler H, Pasch T.: *Monitoring in Anaesthesie und Intensivmedizin*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-NewYork-Barcelona- Budapest-Hongkong-London-Mailand-Paris-Singapur-Tokio.: 1995 Sep 4:250–291.
42. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*. 2012 Jul 18;26(5):347–53.
43. Reuter DA, Goetz AE. Measurement of cardiac output. *Anaesthesist*. 2005 Nov;54(11):1135–53.
44. Fox IJ, Wood EH. Indocyanine green: physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1960 Dec 7;35:732–44.
45. Baker KJ. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1966 Aug;122(4):957–63.
46. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green:

Literaturverzeichnis

observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J. Clin. Invest.* 1960 Apr;39:592–600.

47. Chijiwa Atsushi Mizuta Junji Ued K. Relation of Biliary Bile Acid Output to Hepatic Adenosine Triphosphate Level and Biliary Indocyanine Green Excretion in Humans. *World J. Surg.* 2002 Jun 15;26(4):457–61.
48. Ott P. Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol. Toxicol.* 1998;83 Suppl 2:1–48.
49. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest.* 2002 Nov 1;122(5):1715–20.
50. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology.* 2005 May;115(1):1–20.
51. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994 Jan 1;83(1):113–8.
52. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg.* 1994 Nov;129(11):1172–8.
53. Volk HD, Reinke P, Döcke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis'. *Chem. Immunol.* 2000;74:162–77.
54. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):591–7.
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity

Literaturverzeichnis

- of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.
56. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–10.
57. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec;270(24):2957–63.
58. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580–637.
59. Martin GB, Carden DL, Nowak RM, Tomlanovich MC. Comparison of central venous and arterial pH and PCO₂ during open-chest CPR in the canine model. *Ann Emerg Med.* 1985 Jun;14(6):529–33.
60. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1986 Jul 17;315(3):153–6.
61. Durkin R, Gergits MA, Reed JF, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care.* 1993 Dec;8(4):217–21.
62. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, Pamukov N, Horst HM. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005 Jun 1;31(6):818–22.
63. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med.* 1989 May 18;320(20):1312–6.

Literaturverzeichnis

64. Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med.* 1991;17(6):320–4.
65. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008 Jul 8;34(12):2218–25.
66. Hansdottir S. WHO's in Second? A Practical Review of World Health Organization Group 2 Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2013 Aug 1;144(2):638-50.
67. Kiely DG, Elliot CA, Sabroe I, Condliffe R. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *BMJ.* 2013 Apr 16;346:f2028.
68. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jun 1;72(6):597–604.
69. Schlichtig R, Bowles SA. Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO₂ in intestine during low flow. *J Appl Physiol.* 1994 Jun;76(6):2443–51.
70. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation.* 1986 Nov 1;74(5):1071–4.
71. Johnson BA, Weil MH. Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med.* 1991 Nov;19(11):1432–8.
72. Barrat-Boyes BG, Wood EH. The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1957 Jul;50(1):93–106.
73. Bloos F, Reinhart K. The value of central venous O₂ saturation for assessment of tissue oxygenation. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004

Literaturverzeichnis

- Nov;129(48):2601–4.
74. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 1997 Mar;25(3):399–404.
 75. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest.* 1989 Jun;95(6):1216–21.
 76. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1984 Feb;12(2):115–6.
 77. Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM. Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg.* 1984 Mar;119(3):264–8.
 78. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med.* 2001 Jun;29(6):1159–63.
 79. Birnbaum J, Lehmann C, Taymoorian K, Krausch D, Wauer H, Gründling M, Spies C, Kox WJ. Einfluss von Dopexamin und Iloprost auf die Plasma-Disappearance-Rate von Indozyaningrün bei Patienten im septischen Schock. *Anaesthesist.* 2003 Nov 1;52(11):1014–9.
 80. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *British Journal of Anaesthesia.* 1995 Dec;75(6):724–33.
 81. Wei M, Kuukasjärvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Inflammatory Cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine.* 2001 Aug;15(4):223–8.

Literaturverzeichnis

82. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Oct;108(4):626–35.
83. Troškot R, Šimurina T, Žižak M, Majstorović K, Marinac I, Mrakovčić-Šutić I. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat. Med. J.* 2010 Dec;51(6):501–8.

C Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marit Habicher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zentralvenöse – arterielle pCO₂ Differenz bei kardiochirurgischen Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 14.08.2013

Marit Habicher

Ausführliche Anteilserklärung an der geplanten Publikation

Publikation :

Marit Habicher, Christian von Heymann, Claudia D. Spies, Klaus-Dieter Wernecke,
Michael Sander

**Central venous-arterial pCO₂-difference identifies microcirculatory hypoperfusion
in cardiac surgical patients with normal central venous oxygen saturation- a
retrospective analysis,**

Zeitschrift: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

Beitrag im Einzelnen:

Entwicklung der Fragestellung und Retrospektive Aufarbeitung und Analyse der
Datenbank unter der genannten Fragestellung

Selbstständige statistische Analyse nach Beratung durch statistisches Institut und
selbstständige Auswertung der Daten

Selbstständiges Verfassen der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden
Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

D Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

E Publikationsliste

Originalarbeiten als Erstautor (in peer reviewed journals)

- 1 Habicher M, Ocken M, Birnbaum J, Volk T. Elektrische Nervenstimulation bei peripheren Nervenblockaden. Sonographisch gesicherte Kanülenlage und Einfluss einer G5%- Injektion. *Der Anästhesist* 58(10):986-991, 2009

Originalarbeiten als Co-Autor (in peer reviewed journals)

- 1 Hinrichs C, Kotsch K, Buchwald S, Habicher M, Saak N, Gerlach H, Volk HD, Keh D. Perioperative gene expression analysis for prediction of postoperative sepsis. *Clin Chem.* 56(4):613-22, 2010
- 2 Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoefft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012 Sep 22; 380(9847):1059-65.

Review als Erstautor (in peer reviewed journals)

- 1 Habicher M, Perrino A Jr, Spies CD, von Heymann C, Wittkowski U, Sander M. Contemporary fluid management in cardiac anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Dec;25(6):1141-53.
- 2 Retractions lead to revision of review article "Contemporary fluid management in cardiac anesthesia". Habicher M, Perrino AC Jr, Spies C, von Heymann C, Wittkowski U, Sander M. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Dec;25(6)

Review als Co-Autor (in peer reviewed journals)

- 1 Perel A, Habicher M, Sander M. Bench-to-bedside review: Functional hemodynamics during surgery - should it be used for all high-risk cases? *Crit Care.* 2013 Jan 28;17(1):203.

F Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen:

Mein erster Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte/Campus Virchow Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, für die Konzeption der Studie, der Ermöglichung und Förderung dieser Arbeit sowie die kontinuierliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung meiner Forschungsprojekte.

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Christian von Heymann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die kontinuierliche gute Betreuung und die aufmerksame und kritische Durchsicht des Manuskripts. Ein weiterer Dank geht an Univ.-Prof. Dr. Michael Sander für seine Unterstützung und konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Wolfgang F. Konertz, Klinikdirektor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Campus Charité Mitte und seinen Mitarbeitern für die freundliche, interdisziplinäre Zusammenarbeit, den Mitarbeitern des Institutes für Labormedizin und Pathobiochemie der Charité, Campus Charité Mitte für die tatkräftige Mitarbeit bei der Bestimmung der AST, Herrn Univ. Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, ehemaliger Direktor des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie für die statische Beratung und Analyse der erhobenen Messwerte sowie die Begutachtung bereits durchgeführter Auswertungen, sowie in ganz besonderem Maße den an der Studie beteiligten Patienten und ihren Angehörigen, da sie diese Untersuchung erst ermöglichten.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern ganz besonders danken, für alles, insbesondere auch für die Ermöglichung des Studiums und die rückhaltlose Unterstützung währenddessen.