

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

DISSERTATION

**Klinische Validität des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$
hinsichtlich der Prädiktion von Outcome bei
kardiochirurgischen Patienten als Marker
für anaeroben Metabolismus**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Stier

aus Barcelona

Datum der Promotion: 14. September 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Akronymverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Formelverzeichnis	8
1 Abstrakt.....	9
2 Einleitung	13
2.1 Surrogatparameter Gewebehypoxie	15
2.2 Ziel der Studie / Fragestellung	21
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Patientenkollektiv	24
3.3 Datenerhebung	24
3.4 Berechnung des Quotienten	29
3.5 Gruppenbildung mittels Cut-Off.....	30
3.6 Outcomeparameter	31
3.7 Statistische Analyse	32
4 Ergebnisse	35
4.1 Patientenkollektiv	35
4.2 Basischarakteristika und Operationsdaten.....	36
4.3 Präoperative Risikostratifizierung.....	38
4.4 Klinische Scores postoperativ auf der Intensivstation.....	39
4.5 Blutgasanalysen und errechneter Quotient.....	40
4.6 Outcome.....	41
4.7 Univariate Betrachtungen.....	43
4.8 Multiple Regressionsanalyse	45
4.9 Fehlende Werte.....	48

5	Diskussion	49
5.1	Haupterkenntnisse der Studie.....	49
5.2	Primärer Studienendpunkt Krankenhausmortalität	50
5.3	Auswertung sekundärer Studienendpunkte	56
5.4	Limitationen	58
5.5	Schlussfolgerung.....	60
	Literaturverzeichnis	61
	Eidesstattliche Erklärung.....	70
	Lebenslauf.....	71
	Danksagung	73

Abkürzungs- und Akronymverzeichnis

ACEF	Age, Creatinine and Ejection Fraction
AHTN	Arterielle Hypertonie
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiological And Chronic Health Evaluation II
AUC	Area under the curve
avDO ₂	Arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (Synonym: C _(a-v) O ₂)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CABG	Koronararterien-Bypass
C _a O ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CCO ₂	Kohlenstoffdioxidgehalt
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
C _v O ₂	Venöser Sauerstoffgehalt
deltaPCO ₂	Veno-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz
DM	Diabetes mellitus
DO ₂	Sauerstoffangebot
EF	Ejektionsfraktion
EGDT	Early Goal-Directed Therapy

eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	Et alii (lat. und andere, and others)
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLP	Hyperlipoproteinämie
HMV	Herzminutenvolumen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit
IQR	Interquartile range
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kaplan-Meier
O ₂	Sauerstoff
O ₂ ER	Sauerstoffextraktionsrate
OR	Odds-Ratio
P _a CO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PACU	Post Anesthesia Care Unit
PAK	Pulmonalarterienkatheter
P _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PHTN	Pulmonale Hypertonie
P _v CO ₂	Venöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck

P_vO_2	Venöser Sauerstoffpartialdruck
RIFLE	Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease
ROC	Receiver Operating Characteristic
S_aO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
$S_{cv}O_2$	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SV	Schlagvolumen
S_vO_2	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
VCO_2	Produktion von Kohlenstoffdioxid
VHF	Vorhofflimmern
VO_2	Sauerstoffverbrauch
ZVK	Zentralvenenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch
Abbildung 2	Studienpopulation
Abbildung 3	Aufteilung der Studienpopulation in Gruppe L (low) und Gruppe H (high)
Abbildung 4	Primärer Endpunkt der Studie: Krankenhausmortalität
Abbildung 5	Inzidenz des postoperativen akuten Nierenversagens nach KDIGO
Abbildung 6	Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes
Abbildung 7	ROC-Kurve: $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ als Prädiktor für postoperative Krankenhausmortalität

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vergleich bisheriger Studienergebnisse zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ als Prädiktorvariable verschiedener Outcomeparameter
Tabelle 2	Extrahierte Messwerte der Blutgasanalysen (BGA)
Tabelle 3	Schweregrade des akuten Nierenversagens nach KDIGO
Tabelle 4	Demographische Patientendaten
Tabelle 5	Daten zur kardiochirurgischen Operation
Tabelle 6	Vorerkrankungen nach ICD-10 und ACEF-Score
Tabelle 7	Klinische Scores postoperativ auf der Intensivstation
Tabelle 8	Extrahierte Werte der Blutgasanalysen und errechneter Quotient

Tabelle 9	Sekundäre Endpunkte der Studie
Tabelle 10a	Binäre logistische Regression - abhängige Variable postoperative Krankenhausmortalität, Schritt 1
Tabelle 10b	Binäre logistische Regression - abhängige Variable postoperative Krankenhausmortalität, Schritt 9
Tabelle 11	Übersicht der verwendeten Sättigungsparameter in Studien zu $\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$

Formelverzeichnis

Formel 1	Umstellung des Fickschen Prinzips nach C_vO_2
Formel 2	Herleitung von $\text{C}_{(v-a)}\text{CO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ anhand des respiratorischen Quotienten (VCO_2/VO_2)
Formel 3	Berechnung des ACEF-Scores
Formel 4	Berechnung des Quotienten $\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$

1 Abstrakt

Einleitung: Adäquate Gewebeoxygenierung ist in der Therapie kritisch kranker Patienten elementarer Bestandteil der Intensivmedizin. Da eine direkte Beurteilung der Sauerstoffverhältnisse auf zellulärer Ebene bis heute nicht möglich ist, nähert man sich der Problematik mittels Surrogatparametern, die eine indirekte Einschätzung erlauben. Diesbezüglich ist der Quotient $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als möglicher Indikator des anaeroben Metabolismus beschrieben worden. Das Ziel dieser Studie war es, den Quotienten erstmalig auf seine prognostischen Eigenschaften zur Prädiktion der postoperativen Krankenhausmortalität von kardiochirurgischen Intensivpatienten zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen dieser retrospektiv angelegten Studie wurden nach Genehmigung der Ethikkommission und des behördlichen Datenbeauftragten an der Charité Daten von 2990 kardiochirurgischen Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem extrahiert. Es wurden Patienten mit hohem versus niedrigem Quotienten bezüglich der Basischarakteristika, prä-, intra- und postoperativen Parameter sowie definierten Studienendpunkten verglichen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Krankenhausmortalität nach herzchirurgischem Eingriff definiert. Der deskriptiven Statistik folgte die Einschätzung des prognostischen Nutzens von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ mithilfe einer ROC-Analyse. Überlebenszeitanalysen mithilfe der Kaplan-Meier Methode und Log-rank Test erwiesen sich bei Verletzung der vorausgesetzten Proportionalitätsannahme als ungeeignetes Testverfahren zur Einschätzung der Überlebensraten. Im Rahmen einer multiplen Regressionsanalyse wurde der Quotient als unabhängiger Risikofaktor für die postoperative Krankenhausmortalität untersucht.

Ergebnisse: Patienten mit erhöhtem Quotienten ($\geq 1,68$ mmHg/ml) zeigten postoperativ eine signifikant höhere Mortalitätsrate ($p = 0,006$), eine längere Verweildauer auf der Intensivstation ($p = 0,020$), entwickelten postoperativ häufiger eine Hyperlaktatämie ($p < 0,001$) und erhielten häufiger Erythrozytenkonzentrate ($p < 0,001$). Der prognostische Nutzen des Quotienten zur Prädiktion der postoperativen Krankenhausmortalität stellte sich als unzureichend heraus ($\text{AUC} = 0,578$). Ferner konnte mithilfe der multiplen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass im Gegensatz zum postoperativen ANV ($\text{OR} > 3$, $p < 0,001$) der Einfluss des Quotienten als unabhängige

Risikovvariable auf die postoperative Krankenhaussterblichkeit nicht signifikant war ($p = 0,724$).

Schlussfolgerung: Insgesamt konnte die Studie zeigen, dass trotz signifikantem Unterschied in den Mortalitätsraten der prognostische Nutzen des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ bei kardiochirurgischen Patienten gering war.

Diese Studie soll eine kritische Auseinandersetzung mit der Herleitung, der Berechnung und der Anwendung von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ im klinischen Kontext initiieren. Dabei spielen sowohl die Beziehung zwischen PCO_2 und CCO_2 als auch die differenzierte Verwendung gemischt- versus zentralvenöser Sauerstoffsättigung zur Berechnung des Quotienten eine essentielle Rolle. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, bedarf es prospektiver Beobachtungs- und Interventionsstudien, um den klinischen Einsatz des Quotienten, insbesondere unter Rücksichtnahme der Ergebnisse der sekundären Studienendpunkte, weiter zu evaluieren und zu validieren.

Schlagworte: $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$, Intensivstation, Krankenhausmortalität, Herzchirurgie

Abstract: Prognostic value of $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ after cardiac surgery as surrogate of anaerobic metabolism

Introduction: Adequate tissue oxygenation plays a crucial role in the management of critically ill patients. Since the early identification of tissue hypoxia is an unsolved problem nowadays, further approaches to detect inadequate tissue oxygenation are needed. The common use of hemodynamic parameters such as central venous saturation, lactate and ΔPCO_2 are controversially discussed as the specificity of the mentioned parameters remains low. Recent studies have shown, that the $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio can be used as a reliable surrogate of anaerobic metabolism. The present study aims to evaluate the prognostic value of the $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio to predict in-hospital mortality of postoperative cardiac surgery patients.

Methods: After approval by the local ethics committee and informed consent a total of 2,990 patients who had undergone cardiac surgery were included retrospectively. Patients were classified into two groups according to $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio, calculated from arterial and central venous blood samples. Primary and secondary outcomes were compared. Crossing Kaplan-Meier curves were interpreted as disproof of proportional hazards assumption and the log-rank test was considered inappropriate. Area under the receiver operating curves were determined to assess the prognostic value of the $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio for in-hospital mortality after cardiac surgery. Multiple regression analyses were performed in order to explore its influence on postoperative in-hospital mortality.

Results: Elevated $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio (≥ 1.68 mmHg/ml) was associated with higher postoperative mortality rates ($p = 0.006$), higher incidence of postoperative hyperlactatemia ($p < 0.001$), prolonged length of stay in the ICU ($p = 0.020$) and higher rate of transfusion of red blood cells ($p < 0.001$). As the ROC-analysis showed an AUC 0.578 the predictive value for postoperative mortality should be regarded as insufficient. The multiple regression analyses revealed that unlike postoperative acute renal failure as major risk factor ($\text{OR} > 3$, $p < 0.001$) the $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio could not serve as an independent risk factor for in-hospital mortality after cardiac surgery ($p = 0.724$).

Discussion: Despite higher mortality rates in patients with elevated $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio its prognostic value to predict in-hospital mortality after cardiac surgery seems

insufficient. Secondary outcome criteria, such as hyperlactatemia, length of stay in the ICU and transfusion of red blood cells have shown that there are clinical endpoints which require further investigation. As this was a retrospective analysis further studies are needed to validate the clinical value of $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ ratio.

Keywords: $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$, intensive care unit, in-hospital mortality, cardiac surgery

2 Einleitung

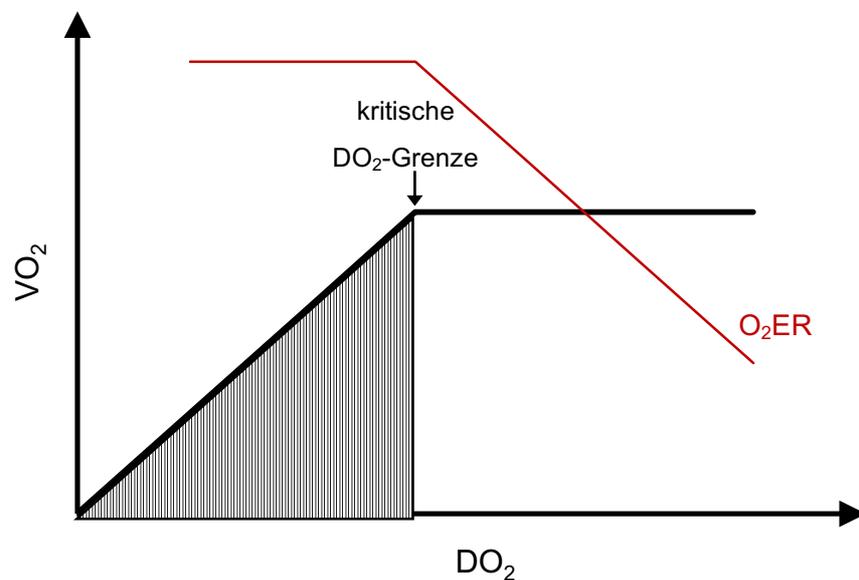
Die adäquate Versorgung aller Organsysteme mit Sauerstoff ist eine der zentralen Funktionen des kardiorespiratorischen Systems. Um die ausreichende Oxygenierung aller Organsysteme zu gewährleisten, muss das Sauerstoffangebot (DO_2) stets an den Sauerstoffbedarf angepasst werden. Die wesentliche Determinante des Sauerstoffangebots ist, neben dem arteriellen Sauerstoffgehalt, die Auswurfleistung des Herzens, zusammengefasst als Herzminutenvolumen (HMV) [1].

Das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch definiert die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER), welche unter physiologischen Bedingungen circa 20-30% beträgt [2]. Kann das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot nicht mehr aufrechterhalten werden, wird kompensatorisch die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) erhöht, um einer Gewebhypoxie vorzubeugen. Ein Anstieg der O_2ER ist Ausdruck der erhöhten Ausschöpfung des im arteriellen Blut vorhandenen Sauerstoffgehalts und geht mit einer Erniedrigung der venösen Sauerstoffsättigung einher. Diese Kompensationsmechanismen gewährleisten einen konstanten Sauerstoffverbrauch (VO_2) unter bestimmten Bedingungen (siehe Abbildung 1). Fällt das Sauerstoffangebot unter eine kritische Grenze, sodass der Sauerstoffbedarf auch durch maximale Sauerstoffextraktion nicht gedeckt werden kann, kommt es zu Sauerstoffmangelversorgung und Ausbildung einer Gewebhypoxie [3,4]. Je nach Ursache der Gewebhypoxie kann zwischen hypoxämischer, anämischer und ischämischer Gewebhypoxie unterschieden werden [1]. Unterschreitet das Sauerstoffangebot eine kritische Grenze, entsteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch (siehe Abbildung 1: schraffierter Bereich) [5]. Störungen der Oxygenierung führen zunächst zu einer Funktionseinschränkung der Zelle und münden bei fehlender Wiederherstellung des Sauerstoffdefizites in strukturellen Gewebeschäden [6].

Ausreichende Gewebeoxygenierung spielt in der Intensivmedizin eine entscheidende Rolle für den postoperativen Verlauf sowohl kardiochirurgischer als auch septischer Patienten [7,8]. Die frühzeitige Detektion und Therapie defizitärer Sauerstoffverhältnisse ist seit Jahren Bestandteil der Early Goal-Directed Therapy (EGDT) in der Behandlung septischer und kardiochirurgischer Patienten [7,9]. Bei der frühen zielorientierten Therapie (EGDT) handelt es sich um ein protokollbasiertes Behandlungskonzept, das

sich an festen Zielparametern orientiert und der frühzeitigen Erkennung und Behandlung hämodynamischer Defizite dient [7,10]. Neben weiteren Parametern wie arteriellem Mitteldruck, zentralem Venendruck und Diurese sind Laktat und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als Surrogatparameter adäquater Sauerstoffversorgung in der EGDT etabliert [7].

Abbildung 1: Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch in Anlehnung an Rocha et al. [5]. Sauerstoffabhängigkeit gekennzeichnet durch schraffierten Bereich.



$$DO_2 = HMV \times C_aO_2$$

$$VO_2 = HMV \times avDO_2$$

$$O_2ER = (VO_2/DO_2) \times 100$$

$$HMV = HF \times SV$$

$$C_aO_2 = Hb \text{ (arteriell)} \times 1,34 \times S_aO_2 + [P_aO_2 \times 0,003]$$

$$C_vO_2 = Hb \text{ (venös)} \times 1,34 \times S_vO_2 + [P_vO_2 \times 0,003]$$

$$avDO_2 = C_aO_2 - C_vO_2$$

Legende: DO_2 : Sauerstoffangebot; VO_2 : Sauerstoffverbrauch; O_2ER :

Sauerstoffextraktionsrate; HMV : Herzminutenvolumen; HF : Herzfrequenz; SV :

Schlagvolumen; C_aO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt; C_vO_2 : venöser Sauerstoffgehalt; Hb :

Hämoglobin; 1,34: Hüfner-Zahl = maximales Sauerstoffvolumen, welches von 1g Hämoglobin gebunden werden kann; S_aO_2 : Sauerstoffsättigung arteriell; S_vO_2 : Sauerstoffsättigung venös; P_aO_2 : Sauerstoffpartialdruck arteriell; P_vO_2 : Sauerstoffpartialdruck venös; 0,003: Konstante für physikalisch gelösten Sauerstoff im Blut; $avDO_2$: arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

Ungleichgewichte zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot sind in der Intensivmedizin von hoher Relevanz [7,11,12]. Sauerstoffmangel auf zellulärer Ebene verschlechtert das Outcome postoperativer Patienten und erhöht das Mortalitätsrisiko [13,14]. Insbesondere bei Patienten im septischen Schock [8,15,16], aber auch bei Patienten nach großen Operationen ohne Sepsis [17] sind Veränderungen auf Ebene der Mikro- und Makrozirkulation als Ätiologie unzureichender Gewebeoxygenierung zu beobachten [18,19] und mit höheren Raten an Organversagen und erhöhter Mortalität assoziiert [8,20].

Trotz des umfangreichen Kreislaufmonitorings auf der Intensivstation mangelt es bis heute an diagnostischen Mitteln zur adäquaten Früherkennung von Gewebehypoxie [21]. Weder durch die kontinuierliche Messung der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder des zentralen Venendrucks können Rückschlüsse auf die Gewebeoxygenierung gezogen werden [22]. Vor dem Hintergrund der klinischen Bedeutung von Gewebehypoxie für das Outcome intensivmedizinischer Patienten gibt es seit Jahrzehnten das Bestreben, Surrogatparameter zu identifizieren, die als Indikatoren von Gewebehypoxie dienen können [7,9,23].

2.1 Surrogatparameter Gewebehypoxie

Nelson et al. postulierten 1986, dass mithilfe der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (S_vO_2) das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot abgeschätzt werden kann [24]. Nach Umstellung des Fickschen Prinzips nach Adolf Fick zur Ermittlung des Herzminutenvolumens (siehe Formel 1) entspricht der venöse Sauerstoffgehalt (C_vO_2) dem Verhältnis von Sauerstoffverbrauch und Herzminutenvolumen [1]. Bei konstanter Hämoglobinkonzentration wird der venöse Sauerstoffgehalt maßgeblich durch die venöse Sauerstoffsättigung bestimmt (siehe

Abbildung 1). Auf Grundlage dieser Beziehungen können über die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung indirekt Rückschlüsse auf das Verhältnis zwischen Verbrauch und Angebot von Sauerstoff gezogen und so mögliche Defizite aufgedeckt werden [22,24].

Formel 1: Umstellung des Fickschen Prinzips nach C_vO_2 in Anlehnung an Klinke et al. [1] und Bloos et al. [22]

$$\begin{aligned} \text{HMV} &= \frac{\text{VO}_2}{(C_aO_2 - C_vO_2)} \\ \Leftrightarrow \text{VO}_2 &= \text{HMV} \times (C_aO_2 - C_vO_2) \\ \Leftrightarrow C_vO_2 &= C_aO_2 - \frac{\text{VO}_2}{\text{HMV}} \end{aligned}$$

Legende: HMV: Herzminutenvolumen; VO_2 : Sauerstoffverbrauch; C_aO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt; C_vO_2 : venöser Sauerstoffgehalt

Die Messung der gemischtvenösen Sättigung bedarf der Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PAK). Gegenwärtig werden Pulmonalarterienkatheter aufgrund der hohen Invasivität und bisher nicht nachgewiesener Outcomerelevanz eher zurückhaltend eingesetzt, sodass die zentralvenöse Sättigung ($S_{cv}O_2$) als Surrogat der gemischtvenösen Sättigung (S_vO_2) zunehmend als hämodynamischer Zielparameter Anwendung findet [7,9,25]. Der Vorteil der mittels Zentralvenenkatheter (ZVK) messbaren zentralvenösen Sättigung liegt in der hohen Verfügbarkeit und geringen Invasivität. Derzeit liegen divergierende Studienergebnisse zu der Frage vor, inwiefern die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als Surrogatparameter der gemischtvenösen Sättigung eingesetzt werden kann. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten wird die S_vO_2 mithilfe der $S_{cv}O_2$ adäquat abgebildet, sodass für den Einsatz beider Sättigungsparameter der Empfehlungsgrad 0 („kann“) ausgesprochen wurde [7]. Demgegenüber wiesen sowohl Studien an septischen Patienten [26,27] als auch eine Studie von Sander et al., durchgeführt an kardiochirurgischen Patienten [28], auf schlechte Korrelationswerte der beiden O_2 -Sättigungsparameter hin. Einen möglichen Erklärungsansatz für diskrepante S_vO_2 - bzw. $S_{cv}O_2$ -Werte bieten unterschiedliche

Sauerstoffextraktionsraten in den verschiedenen Organsystemen bei Minderperfusion [28]. Unter physiologischen Bedingungen ist die Sauerstoffsättigung der Vena cava superior niedriger als die Sauerstoffsättigung der Vena cava inferior. Da die über einen ZVK gemessene $S_{cv}O_2$ die obere Körperhälfte überproportional abbildet, ist die $S_{cv}O_2$ unter physiologischen Bedingungen circa 5% niedriger als die S_vO_2 . Bei globalem Sauerstoffmangel kommt es jedoch zu einer Differenzumkehr zwischen $S_{cv}O_2$ und S_vO_2 . Grund hierfür ist in erster Linie die Priorisierung des zerebralen Blutflusses zulasten einer reduzierten Durchblutung der unteren Körperhälfte, insbesondere des mesenterialen und renalen Stromgebietes. Durch das erniedrigte Sauerstoffangebot und konsekutiver Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate kommt es zu einer zunehmenden Desaturierung der Vena cava inferior [22]. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, dass sich die Beziehung der beiden Sättigungsparameter unter bestimmten Bedingungen verändert und mögliche Sauerstoffdefizite der unteren Körperhälfte bei Messung der $S_{cv}O_2$ unterrepräsentiert bleiben [4,22]. Dennoch konnte in Studien durch die Hinzunahme der zentralvenösen Sauerstoffsättigung als zusätzlichen Zielparameter zur hämodynamischen Kreislauftherapie eine Reduktion der Mortalität im Rahmen dieser Therapieoptimierung beobachtet werden [10,29]. Aufgrund der klinischen Bedeutsamkeit sind sowohl die gemischtvenöse, als auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung Bestandteil der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten [7].

Trotz des hohen Stellenwertes von $S_{cv}O_2$ und S_vO_2 als Hinweis auf veränderte Sauerstoffverhältnisse ist die Aussagekraft einer normwertigen venösen Sauerstoffsättigung limitiert [30,31]. Es konnte gezeigt werden, dass trotz normaler Sättigungswerte ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf vorliegen kann [32,33]. Insbesondere bei septischen Patienten kann es im Rahmen einer Minderperfusion zu Mikrozirkulationsstörungen und arterio-venösem Shunt kommen. Folglich lassen sich im venösen System normale bis hochnormale Sauerstoffsättigungswerte messen, obwohl auf zellulärer Ebene ein ausgedehnter Sauerstoffmangel vorherrscht [33]. Balzer et al. konnten an kardiochirurgischen Patienten zeigen, dass Werte zentralvenöser Sättigung $> 80\%$ mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und verlängertem Krankenhausaufenthalt einhergehen [34]. Supranormale Werte zentralvenöser Sauerstoffsättigung sind ferner mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [33–35].

Neben Veränderungen in den beschriebenen Sättigungsparametern sind bei hypoxischen Zuständen häufig erhöhte Laktatwerte zu beobachten [36,37]. Aufgrund des starken Einflusses von Hyperlaktatämie auf das Patientenoutcome [38,39] ist Laktat fester Bestandteil der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten und nimmt weiterhin in der Intensivmedizin einen hohen Stellenwert im erweiterten hämodynamischen Monitoring ein [7]. Aufgrund der multifaktoriellen Genese erhöhter Laktatwerte und der daraus resultierenden geringen Spezifität ist der Einsatz von Laktat zur Detektion anaerober Verhältnisse gegenwärtig jedoch sehr umstritten [40–43].

Um eine hämodynamische Optimierung der intensivmedizinischen Therapie gewährleisten zu können, sind neben der Bestimmung der venösen Sättigung und Laktat weitere Parameter nötig. Insbesondere bei Sättigungswerten im Normbereich können zusätzliche Marker nützlich sein, um die Sensitivität für Gewebhypoxie zu erhöhen.

Als weiterer potentieller Marker zellulärer Hypoxie gilt die veno-arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz (ΔPCO_2) [44]. Infolge der Hypoxie ist die aerobe CO_2 -Produktion reduziert, jedoch steigt durch vermehrten anaeroben Metabolismus die zelluläre CO_2 -Produktion um ein Vielfaches. Demzufolge ist bei zellulärer Hypoxie insgesamt ein erhöhter venöser Kohlenstoffpartialdruck zu erwarten, der mit einem Anstieg von ΔPCO_2 einhergeht [45].

Habicher et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Patienten mit normwertiger S_{cvO_2} (definiert als $\text{S}_{\text{cvO}_2} \geq 70\%$) ΔPCO_2 als zusätzlicher hämodynamischer Parameter dienen kann, um Hinweise auf Makro- und Mikrozirkulationsstörungen zu erhalten. Weiterhin konnte die Studie zeigen, dass eine Erhöhung von ΔPCO_2 (≥ 8 mmHg) mit einer verlängerten Beatmungsdauer und einer längeren Intensivverweildauer assoziiert war [46].

Weitere Studien kamen ebenfalls zu den Ergebnis, dass ΔPCO_2 im perioperativen Setting als zusätzlicher Parameter zur S_{cvO_2} eingesetzt werden kann, um die Prädiktion von Mortalität zu verbessern [47–49]. Futier et al. kamen zu den Resultat, dass eine Kombination von S_{cvO_2} und ΔPCO_2 in der frühen zielorientierten Therapie (EGDT) Anwendung finden könnte, um das Outcome von Patienten zu verbessern [50]. Lamia et al. zeigten in ihrer Studie, dass ΔPCO_2 weniger als globaler Marker für Hypoxie, sondern vielmehr als Marker für inadäquates Herzminutenvolumen dienen kann [51]. Diese Erkenntnis wurde durch weitere experimentelle Studien gestützt in denen

deltaPCO₂ bei ischämischer Hypoxie durch reduziertes Herzminutenvolumen anstieg, bei adäquatem Herzminutenvolumen trotz hypoxämischer Hypoxie jedoch kein Anstieg von deltaPCO₂ zu beobachten war [52–54].

In den letzten Jahren wurde die Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz (deltaPCO₂) in mehreren Studien um die arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (C_(a-v)O₂ oder avDO₂) erweitert (deltaPCO₂/C_(a-v)O₂), um die Qualität als Marker anaerober Verhältnisse zu verbessern [43,55–60]. In dem Modell stellt der Quotient deltaPCO₂/C_(a-v)O₂ ein Abbild des respiratorischen Quotienten dar, welcher das Verhältnis zwischen produziertem Kohlenstoffdioxid (VCO₂) und verbrauchtem Sauerstoff (VO₂) widerspiegelt.

Formel 2: Herleitung von C_(v-a)CO₂/C_(a-v)O₂ anhand des respiratorischen Quotienten (VCO₂/VO₂) in Anlehnung an Ospina-Tascón et al. [61]

$$\frac{VCO_2}{VO_2} = \frac{HMV \times C_{(v-a)}CO_2}{HMV \times C_{(a-v)}O_2}$$

Legende: VCO₂: Produktion von Kohlenstoffdioxid; VO₂: Sauerstoffverbrauch; HMV: Herzminutenvolumen

Ein hoher respiratorischer Quotient kann als Marker anaerober Verhältnisse dienen [62]. Entsprechend des Fickschen Prinzips ist der Sauerstoffverbrauch definiert durch das Produkt aus Herzminutenvolumen und C_(a-v)O₂ (siehe Formel 1). Nach Anwendung des Fickschen Prinzips auf Kohlenstoffdioxid ist die CO₂-Produktion gleich dem Produkt aus Herzminutenvolumen und C_(v-a)CO₂ [63]. Anhand dieser Formel lässt sich auch das beschriebene reziproke Verhältnis zwischen erhöhter deltaPCO₂ und reduziertem Herzminutenvolumen erklären (deltaPCO₂ = VCO₂ / HMV). Unter der Voraussetzung, dass die Beziehung zwischen Kohlenstoffdioxidpartialdruck und Kohlenstoffdioxidgehalt unter physiologischen Bedingungen annähernd linear ist [43,55,64–66], kann P_(v-a)CO₂ (= deltaPCO₂) als Surrogat für C_(v-a)CO₂ dienen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der bisherigen Studien, die sich mit dem Quotienten deltaPCO₂/C_(a-v)O₂ als Indikator für anaeroben Metabolismus auseinandergesetzt haben.

Tabelle 1: Vergleich bisheriger Studienergebnisse zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als Prädiktorvariable verschiedener Outcomeparameter in Anlehnung an He et Liu [67]

Studie	Patientenzahl / Patienten- population	Area under the curve (AUC)	Cut-Off [mmHg/ml]	Outcome- parameter
Mekontso- Dessap et al. [55]	89 / Patienten mit akutem Lungenversagen, septischem oder kardiogenem Schock	0,85	1,4	Hyperlaktatämie (Laktat arteriell ≥ 2 mmol/l)
Mesquida et al. [56]	35 / Sepsis-Patienten	0,82	1,4	Laktatabfall $\geq 10\%$
He et al. [57]	168 / Sepsis-Patienten	0,72	1,23	Laktatabfall $\geq 10\%$ binnen 8 Stunden
Monnet et al. [58]	51 / Sepsis-Patienten	0,94	1,8	Anstieg VO_2 $\geq 15\%$ nach Volumentherapie
Mallat et al. [43]	98 / Sepsis-Patienten	0,96	1,68	Anstieg VO_2 $\geq 15\%$ nach Volumentherapie
Du et al. [59]	72 / kardiochirurgische Patienten	0,77	1,6	Anstieg VO_2 nach Steigerung DO_2 $\geq 10\%$
Ospina- Tascón et al. [60]	155 / Sepsis-Patienten	0,85 ^{a)}	1,0	28-Tage- Mortalität

^{a)} Kombination von Laktat und $\text{C}_{(\text{v-a})}\text{CO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$

Legende: VO_2 : Sauerstoffverbrauch; DO_2 : Sauerstoffangebot

Nach Betrachtung der bisherigen Studienergebnisse zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ scheint der klinische Nutzen des Quotienten evident. Die Anwendung des Quotienten als Qualitätsmaß zur Prädiktion verschiedener Outcomekriterien erfolgte mittels ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) und AUC (Area under the curve) (siehe Abschnitt 3.7.3). Die ermittelten AUC-Werte weisen auf den hohen prognostischen Stellenwert des Quotienten hin. Die Vorhersagekraft eines erhöhten Quotienten für die Entwicklung einer Hyperlaktatämie sowie einer gestörten Laktatclearance scheint insgesamt hoch, sodass der Quotient als Indikator gestörter metabolischer Prozesse dienen kann [55–57]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Quotient gute prädiktive Eigenschaften zur Detektion einer VO_2/DO_2 -Abhängigkeit als Marker für Gewebehypoxie hat (vergleiche Abbildung 1) [43,58,59]. Unter der Annahme, dass ein erhöhter Quotient als Detektor derangierter Stoffwechselverhältnisse dienen kann, implementierten Mallat et al. den Quotienten als Entscheidungshilfe zur zielorientierten Therapie bei septischen Patienten in ein entsprechendes Therapieprotokoll [49]. Diesbezügliche Studienergebnisse zu einem zusätzlichen Nutzen des Quotienten stehen bisher aus. Die klinische Relevanz konnte jedoch durch eine Studie von Ospina-Tascón et al. untermauert werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Laktat und $\text{C}_{(\text{v-a})}\text{CO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ zur Prädiktion der 28-Tages-Mortalität dienen kann [60]. Den Ansatz, dass ein Einsatz des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ nicht nur bei septischen, sondern auch bei kardiochirurgischen Patienten einen zusätzlichen Nutzen bringen könnte, verfolgte die Studie von Du et al. aus dem Jahr 2015. In der Studie untersuchte die Arbeitsgruppe Patienten nach Herzoperationen und stellte fest, dass der Quotient als Prädiktor einer entstehenden VO_2/DO_2 -Abhängigkeit und somit als Surrogatparameter für Gewebehypoxie dienen kann [59].

2.2 Ziel der Studie / Fragestellung

Anaerober Metabolismus gilt seit Jahren als unabhängiger Risikofaktor für den postoperativen Verlauf intensivmedizinischer Patienten [13,14,68]. Unter der Annahme, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als geeigneter Marker zur Detektion von anaerobem Metabolismus dienen kann, war es das Ziel dieser Studie, den Surrogatparameter hinsichtlich seines prognostischen Nutzens zur Prädiktion von Outcome bei

postoperativen kardiochirurgischen Patienten klinisch zu validieren.

Folgende Fragestellungen wurden im Rahmen unserer Studie adressiert:

1. Welchen Einfluss hat $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ auf die Sterblichkeit intensivmedizinischer Patienten nach kardiochirurgischer Operation und ist die Bestimmung des Quotienten auch hinsichtlich anderer Outcome-Kriterien relevant?
2. Gibt es Einflussfaktoren, die sich im Rahmen unserer Studie als wesentliche Determinanten der postoperativen Krankenhaussterblichkeit für Patienten nach herzchirurgischer Operation herausgestellt haben?
3. Ist der klinische Einsatz von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$, basierend auf den Ergebnissen unserer Studie, zur Detektion von Hochrisikopatienten in anaerober Stoffwechsellage geeignet?

3 Material und Methoden

Der folgende Abschnitt beschreibt den Aufbau der Studie zur Beantwortung der Fragestellung. Es wird dabei auf das Design der Studie, die Auswahl der Patienten und die Erstellung des Datensatzes eingegangen. Anschließend werden die statistischen Verfahren zur Auswertung des Datensatzes erläutert.

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Charité Campus Mitte durchgeführt.

Nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission der Charité (Ethikantragsnummer EA1/034/13) wurden Patientendaten aller kardiochirurgischen Patienten mit postoperativer Aufnahme auf die anästhesiologische Intensivstation (ICU) oder auf die Post Anesthesia Care Unit (PACU) der Charité Campus Mitte im Zeitraum 2006 bis 2013 extrahiert. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der die Daten aus dem elektronischen PDMS der Charité (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland und SAP, Walldorf, Deutschland) extrahiert wurden.

Ziel der Studie war es, den Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als Indikator anaerober Stoffwechsellage auf seinen klinischen Nutzen zur Prädiktion von Mortalität zu untersuchen und Zusammenhänge mit weiteren Einflussgrößen aufzudecken. Neben der postoperativen Krankenhausmortalität als primärer Studienendpunkt wurden sekundäre Studienendpunkte definiert, um die klinische Relevanz des Quotienten unter weiteren Gesichtspunkten einzuschätzen. Zu den sekundären Studienendpunkten zählten die Krankenhausverweildauer und die Verweildauer auf der Intensivstation. Weiterhin war der postoperative Verlauf in Hinblick auf die Beatmungsdauer, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, dem Auftreten von akutem Nierenversagen und der Entwicklung einer postoperativen Hyperlaktatämie von Interesse.

Nach Erfassung der nötigen Blutgasanalyse-Werte für die Berechnung des Quotienten wurde die Studienpopulation mittels Cut-Off in zwei Gruppen aufgeteilt: niedriger Quotient versus hoher Quotient (siehe Abschnitt 3.5). Die Basischarakteristika der beiden Subpopulationen wurden verglichen, Outcomeparameter auf signifikante Unterschiede

geprüft und Überlebenszeitanalysen anhand des Kaplan-Meier Schätzers durchgeführt. Um den Quotienten hinsichtlich seiner prädiktiven Eigenschaften zu testen, erfolgte eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic). Abschließend wurde eine multiple Regressionsanalyse zur genauen Betrachtung und Gewichtung der unabhängigen Variablen durchgeführt.

3.2 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Daten von kardiochirurgischen Patienten mit postoperativer Aufnahme auf einer der anästhesiologischen Intensivstationen der Charité Campus Mitte (ICU oder PACU) extrahiert.

Als kardiochirurgisch wurden all jene Patienten definiert, die sich entweder einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG), einer Herzklappen-Operation oder einer Kombination beider Eingriffe unterzogen. Sowohl elektive, dringliche als auch Notfall-Operationen wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden Patienten eingeschlossen, deren Operation innerhalb der Jahre 2006 bis 2013 erfolgte. Ziel des definierten Zeitintervalls war es, eine ausreichende Studienkohorte mit entsprechender Studienpower zu erhalten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die die Volljährigkeit noch nicht erreicht hatten (unter 18 Jahren) sowie Patienten mit fehlenden oder unvollständigen Blutgasanalysen in den Jahren 2006 bis 2013. Ferner wurden Patienten ohne Zentralvenenkatheter von der Studie ausgeschlossen, da zur Berechnung des Quotienten einheitlich zentralvenöse Blutgasparameter Anwendung fanden.

3.3 Datenerhebung

Die aus SAP und COPRA extrahierten Daten werden nachfolgend systematisch beschrieben. Die Patientendaten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisiert und anschließend in SPSS übertragen.

3.3.1 Basischarakteristika und Operationsdaten

Zur Beschreibung der Studienpopulation und Identifikation möglicher Störgrößen wurden von allen Patienten Basischarakteristika erhoben. Neben Alter und Geschlecht zählten dazu auch Gewicht, Größe und der entsprechende Body Mass Index (BMI). Der BMI ist definiert als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2). Es wurde beschrieben, welcher Operation sich die kardiochirurgischen Patienten unterzogen und intraoperative Daten wie Dauer der Anästhesie, Dauer der Operation und Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden in die Datenbank übernommen. Außerdem wurde die intraoperative und postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) dokumentiert. Des Weiteren wurden die herzchirurgischen Eingriffe nach ihrer Dringlichkeit in elektive Operation, dringliche Operation und Notfalloperation eingeteilt. Als elektive Operationen werden Eingriffe bezeichnet, die nach optimaler Vorbereitung des Patienten und umfassender Planung erfolgen. Dringliche Operationen sollten innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls (zum Beispiel 24 Stunden) durchgeführt werden, damit der Patient keinen Schaden erleidet. Notfalloperationen müssen unverzüglich erfolgen, da andernfalls das Leben des Patienten gefährdet wäre [69].

3.3.2 Präoperative Risikostratifizierung

Um das individuelle Risikoprofil der Patienten möglichst umfassend zu beschreiben, wurden folgende ICD-10 kodierte Vorerkrankungen aus dem PDMS übernommen.

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Vorhofflimmern (VHF)
- Hyperlipoproteinämie (HLP)
- Chronische Niereninsuffizienz (CNI)
- Arterielle Hypertonie (AHTN)
- Pulmonale Hypertonie (PHT)
- Diabetes mellitus (DM)

Als zusätzlicher Parameter zur präoperativen Risikoabschätzung wurde der ACEF-Score (Age, Creatinine and Ejection Fraction) bestimmt, welcher einen hohen prädiktiven Wert für Krankenhausmortalität besitzt [70].

Formel 3: Berechnung des ACEF-Scores (Age, Creatinine and Ejection Fraction)

$$\text{ACEF} = \frac{\text{Alter}}{\text{EF}} (+1)$$

Beschreibung: Zusatzpunkt (+1) wird vergeben, wenn Serumkreatinin präoperativ $\geq 2,0$ mg/dl liegt; EF: Ejektionsfraktion

3.3.3 Klinische Scores auf der Intensivstation

Zur postoperativen Verlaufseinschätzung und Abschätzung der Prognose finden heute in der Routineversorgung intensivmedizinischer Patienten eine Vielzahl von Scoringssystemen Anwendung. Im Rahmen der Studie wurden einige der Scores aus dem PDMS extrahiert, die bei Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wurden. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt:

Acute Physiological And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Knaus et al. entwickelten 1981 mit dem APACHE den ersten Score mit intensivmedizinischer Relevanz [71]. Vier Jahre später wurde mit dem APACHE II eine überarbeitete Version vorgestellt, die bis heute zu den etablierten Scoringssystemen auf der Intensivstation gehört [72]. Der APACHE-Score ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung im Hinblick auf das resultierende Mortalitätsrisiko. In drei Elementen werden Punkte vergeben, welche schlussendlich summiert werden: 1. Acute Physiology Score: für zwölf physiologische Parameter werden je 0 bis 4 Punkte vergeben, 2. Altersbezogener Score: Punktevergabe in Abhängigkeit des Patientenalters, 3. Chronic Health Score: Score zur Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes. Ein hoher Summenscore (maximal 71 Punkte) geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Validiert ist sowohl die alte als auch die neue Version des APACHE nur für die ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation [71,72].

Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

Ähnlich wie der APACHE-Score dient der SAPS II einer Risikoeinschätzung von Patienten anhand des aktuellen physiologischen Zustandes [73]. Neben seiner initialen Funktion als Aufnahmescore wird der Score inzwischen auch als Verlaufparameter genutzt. In Deutschland wird er außerdem zur Berechnung der Aufwandspunkte intensivmedizinischer Komplexbehandlung eingesetzt und trägt somit eine ökonomische Funktion [74].

Der SAPS II setzt sich aus insgesamt 17 Parametern zusammen, bestehend aus zwölf physiologischen Elementen, Alter des Patienten, Aufnahmezustand und drei Vorerkrankungen. Jedem Parameter sind zwischen 0 bis 26 Punkte zugeordnet. Innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden werden jeweils die schlechtesten Werte erfasst. Durch Addition der Parameter kann ähnlich dem APACHE-Score ein Summenscore (0 bis 163 Punkte) errechnet werden, der eine Abschätzung des Mortalitätsrisikos erlaubt. Wie auch der APACHE-Score ist der SAPS-Score lediglich für die ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation validiert [73].

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Während der SAPS und der APACHE-Score ihren Fokus auf das Mortalitätsrisiko setzen, liegt der Schwerpunkt des SOFA-Scores auf der Beschreibung von Patientenmorbidity [75]. Mitte der 90er Jahre zur Einschätzung von septischen Patienten entwickelt, wird der SOFA-Score heute auch bei nicht-septischen Intensivpatienten zur Verlaufsbeobachtung und Beurteilung des Krankheitsschweregrads verwendet [76]. Der Score graduiert die Dysfunktion sechs verschiedener Organsysteme: respiratorisches, neurologisches, hepatisches, renales, kardiovaskuläres sowie Gerinnungssystem. Für jedes Organsystem werden 0 Punkte (normale Organfunktion) bis 4 Punkte (maximale Funktionseinschränkung) vergeben, die durch Addition in einem Summenscore münden (0 bis 24 Punkte). Ziel des SOFA-Scores ist es, eine möglichst objektive Beschreibung der Organfunktion bzw. Organdysfunktion zu gewährleisten.

3.3.4 Relevante Messwerte aus Blutgasanalysen und Ausschlusskriterien

Zur Berechnung des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ wurden die nötigen Parameter der Blutgasanalysen aus COPRA extrahiert und mit Datum und Abnahmezeitpunkt in SPSS übertragen. Außerdem wurde der arterielle Laktatwert in die Datenbank aufgenommen, um einen möglichen Einfluss auf das Outcome der Patienten zu detektieren. Folgende Messwerte wurden extrahiert:

Tabelle 2: Extrahierte Messwerte der Blutgasanalysen (BGA)

Arterielle BGA	Zentralvenöse BGA
pCO ₂	pCO ₂
pO ₂	pO ₂
Hb	Hb
sO ₂	sO ₂
Laktat	

Legende: BGA: Blutgasanalyse; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; Hb: Hämoglobin; sO₂: Sauerstoffsättigung

Um die Aussagekraft der einzelnen Parameter und somit auch die Validität des Quotienten zu erhöhen, wurden verschiedene Qualitätsmerkmale definiert. Konnten die Qualitätskriterien nicht erfüllt werden, führte dies zum Ausschluss der Blutgasanalyse (vergleiche Abbildung 2). Zusätzlich wurden auffällige Werte in COPRA kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Es wurden lediglich die Blutgasanalysen in die Datenanalyse aufgenommen, die klar als arteriell oder venös dokumentiert wurden. Venöse Blutentnahmen erfolgten auf der Intensivstation standardmäßig zentralvenös [7]. Blutgasanalysen, bei denen die Entnahmestelle nicht eindeutig dokumentiert war, wurden nicht verwendet (Bedingung 1).

Die Autoren der vorliegenden Studie sehen in der Bestimmung des Quotienten die Möglichkeit, bereits zeitnah zur stationären Aufnahme des Patienten einen prädiktiven Wert für das Outcome erfassen zu können. Um die Fragestellung unter diesem Aspekt zu bearbeiten, mussten die Blutgasanalysen möglichst zeitnah nach postoperativer Aufnahme erfolgen. Es wurde festgelegt, dass arterielle und venöse Blutgasanalysen

maximal 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bzw. PACU abgenommen wurden (Bedingung 2).

Venöse und arterielle Blutgasanalysen wurden stets separat entnommen. Um den Einfluss äußerer Faktoren, wie die Änderung der Beatmung und ihren Effekt auf die Blutgase, möglichst niedrig zu halten, wurde eine maximale Zeitspanne zwischen den korrespondierenden Blutgasanalysen eines Patienten definiert. Die Zeitspanne zwischen der Abnahme der venösen und arteriellen Blutgasanalyse durfte 30 Minuten nicht überschreiten (Bedingung 3).

Um die Validität des Quotienten weiter zu erhöhen und Messfehler zu detektieren, wurden Fälle, in denen der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck höher war als der venöse Kohlenstoffdioxidpartialdruck, gelöscht. Diese Befundkonstellation wurde als unphysiologisch definiert und war somit ein Ausschlusskriterium. Als fehlerhaft galten auch Paare von Blutgasanalysen, deren arterieller und venöser Sauerstoffgehalt identisch waren (Bedingung 4).

Außerdem wurde der Hämoglobin-Wert zwischen der arteriellen und venösen Blutgasanalyse verglichen. Ab einem Unterschied von über 1,0 g/dl wurde eine der beiden Blutgasanalysen als fehlerhaft gewertet und das Paar wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen (Bedingung 5).

3.4 Berechnung des Quotienten

Ziel unserer Studie war es, den in der Einleitung beschriebenen Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ auf seine klinische Relevanz zu untersuchen und den prädiktiven Wert hinsichtlich klinischer Outcomeparameter wie Mortalität zu untersuchen. Der Quotient setzt sich aus Messwerten arterieller und zentralvenöser Blutgasanalysen zusammen und lässt sich wie folgt berechnen:

Formel 4: Berechnung des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$

$$\frac{\Delta\text{PCO}_2}{\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2}$$

$$\Delta\text{PCO}_2 = \text{P}_v\text{CO}_2 - \text{P}_a\text{CO}_2$$

$$\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2 = \text{C}_a\text{O}_2 - \text{C}_v\text{O}_2$$

$$\text{C}_a\text{O}_2 = \text{Hb (arteriell)} \times 1,34 \times \text{S}_a\text{O}_2 + [\text{P}_a\text{O}_2 \times 0,003]$$

$$\text{C}_v\text{O}_2 = \text{Hb (venös)} \times 1,34 \times \text{S}_v\text{O}_2 + [\text{P}_v\text{O}_2 \times 0,003]$$

Legende: P_vCO_2 : venöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck; P_aCO_2 : arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, C_aO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt; C_vO_2 : venöser Sauerstoffgehalt; Hb: Hämoglobin; 1,34: Hüfner-Zahl = maximales Sauerstoffvolumen, das von 1g Hämoglobin gebunden werden kann; S_aO_2 : Sauerstoffsättigung arteriell; S_vO_2 : Sauerstoffsättigung venös; P_aO_2 : Sauerstoffpartialdruck arteriell; P_vO_2 : Sauerstoffpartialdruck venös; 0,003: Konstante für physikalisch gelösten Sauerstoff im Blut

3.5 Gruppenbildung mittels Cut-Off

Um sich der Fragestellung zu nähern, welchen Einfluss der Quotient $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ auf das Outcome der Patienten hat, wurde die Studienpopulation zunächst in Gruppen eingeteilt, die in einem zweiten Schritt auf signifikante Unterschiede geprüft wurden. Voraussetzung der Gruppenbildung war die Definition eines Grenzwertes (Cut-Off). Nach Berücksichtigung der bisherigen Studienergebnisse von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ zur Prädiktion anaerober Verhältnisse konnte für einen Cut-Off von 1,68 mmHg/ml der beste prognostische Nutzen (AUC = 0,96) ermittelt werden (siehe Abschnitt 2.1, Tabelle 1) [43]. Aufgrund der exzellenten prädiktiven Eigenschaft erfolgte eine Aufteilung der Studienpopulation in Gruppe L (low) < 1,68 mmHg/ml und Gruppe H (high) \geq 1,68 mmHg/ml.

3.6 Outcomeparameter

Der Fokus unserer Studie lag auf dem Vergleich von Outcome zwischen Patienten mit niedrigem versus hohem Quotienten. Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Krankenhausmortalität als primärer Endpunkt der Studie festgelegt. Dabei wurde Krankenhausmortalität definiert als die Sterblichkeit der kardiochirurgischen Patienten im Rahmen des postoperativen Krankenhausaufenthaltes bis zur Entlassung. Sekundäre Endpunkte waren die postoperative Gesamtverweildauer dieser Patienten im Krankenhaus, die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation und die postoperative Beatmungsdauer. Die Beatmungsdauer umfasste neben der invasiven Beatmung auch die Zeit der nichtinvasiven Beatmung (CPAP über eine Beatmungsmaske). Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs), das Vorliegen postoperativer Hyperlaktatämie (definiert als Laktat (arteriell) ≥ 2 mmol/l [55,60]) und das Auftreten eines postoperativen Nierenversagens nach KDIGO festgelegt. Die KDIGO-Klassifikation bemüht sich um eine einheitliche Definition des akuten Nierenversagens und versucht, bestehende Klassifikationen (RIFLE-Kriterien und AKIN-Kriterien) zu vereinen [77]. Die Einteilung des akuten Nierenversagens erfolgt in drei Stadien:

Tabelle 3: Schweregrade des akuten Nierenversagens nach KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg des Ausgangswerts um den Faktor 1,5 bis 1,9 oder Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	< 0,5 ml/kg KG/h für 6 - 12 h
2	Anstieg des Ausgangswerts um den Faktor 2,0 bis 2,9	< 0,5 ml/kg KG/h für ≥ 12 h
3	Anstieg des Ausgangswerts um den Faktor $\geq 3,0$ oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten < 18 Jahren: Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg KG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

Legende: KG: Körpergewicht; h: Stunde; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS Charité). Zur statistischen Datenauswertung fand das Programm SPSS (Version 23.0) für Windows 7 Anwendung. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die zu analysierenden Variablen auf Normalverteilung geprüft, um eine Entscheidung für parametrische oder nicht-parametrische Testverfahren treffen zu können. Nominale Daten wurden mittels Fallzahl und Prozentzahlen abgebildet, die Darstellung von metrischen Variablen dagegen erfolgte als Median und Interquartilsabstand (IQR = Interquartile range).

3.7.1 Signifikanzanalyse

Zum Vergleich zweier Gruppen (niedriger Quotient versus hoher Quotient) wurde in Abhängigkeit der Fallzahl ($n = 2990$) und der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Chi-Quadrat Test für nominale Daten und der Mann-Whitney-U Test für metrische Daten angewandt [78].

Für alle Analysen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden in allen Abbildungen mit Stern gekennzeichnet. Auf eine Alphafehler-Korrektur im Sinne einer Adjustierung für multiples Testen wurde verzichtet, da es sich bei den beschriebenen Tests um eine explorative Datenanalyse handelte [79].

3.7.2 Überlebenszeitanalyse

Die Schätzung der Überlebensraten erfolgte nach Kaplan-Meier. Mithilfe des Kaplan-Meier Verfahrens kann die bedingte Eintrittswahrscheinlichkeit von Ereignissen (zum Beispiel Tod des Patienten) in einem Beobachtungsintervall errechnet werden. Das Beobachtungsintervall ist nicht fest vorgegeben, sondern wird durch das Ereignis definiert. Das Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten ergibt die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben [80]. Wir verglichen die Gruppen niedriger versus hoher Quotient hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Zum Vergleich der Überlebensraten zweier Stichproben wurde der nicht-parametrische Log-rank Test angewandt. Grundvoraussetzung einer validen Aussage des Log-rank Tests ist die Bestätigung der Proportionalitätsannahme. Das bedeutet, dass der Einfluss der Variablen $\Delta PCO_2 / C_{(a-v)}O_2$ über die Zeit konstant sein muss. Visuell lässt sich die Proportionalitätsannahme anhand der Kaplan-Meier Kurven einschätzen. Kreuzen sich die Graphen der beiden Gruppen an einem Punkt, so ist die Proportionalitätsannahme zu verwerfen [81].

3.7.3 ROC-Analyse

Mithilfe von ROC-Analysen kann die prognostische Bedeutung von Risikovariablen eingeschätzt werden [82,83]. Wir führten eine ROC-Analyse mit der Risikovariablen „Quotient“ ($\Delta PCO_2 / C_{(a-v)}O_2$) durch, um den prognostischen Nutzen des Quotienten

hinsichtlich der Prädiktion von Mortalität zu evaluieren. In einem ROC-Diagramm kann die richtig positiv Rate (Sensitivität) auf der Ordinate und die falsch positiv Rate ($1 - \text{Spezifität}$) auf der Abszisse dargestellt werden. Jeder Quotienten-Wert erhält durch die ROC-Analyse Werte für diese zwei Parameter und wird entsprechend im ROC-Diagramm graphisch dargestellt, es entsteht eine Kurve. Je größer die Fläche unter der Kurve (AUC, Area under the curve) ist, umso stärker ist der prognostische Nutzen der Risikovariablen. Diese Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert mit einer besseren Güte des Tests einhergeht [82,84]. Zur Einschätzung der Genauigkeit des Tests kann die AUC mithilfe des traditionellen Punktesystems in Klassen eingeteilt werden: 1,00 = perfekt, 0,99 - 0,90 = exzellent, 0,89 - 0,80 = gut, 0,79 - 0,70 = ausreichend, 0,69 - 0,60 = schlecht, $\leq 0,59$ = ungenügend [84,85].

3.7.4 Multiple Regressionsanalyse

Anhand der multiplen Regression wurden Einflussgrößen auf die abhängige Variable Mortalität untersucht. Als multiple Regressionsanalyse wird ein Regressionsmodell mit mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen Variablen bezeichnet. Da es sich bei der abhängigen Variablen Krankenhausmortalität um eine binäre Variable (verstorben; nicht verstorben) handelt, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt [86]. Als Selektionsverfahren wurde die Rückwärtsselektion gewählt, bei der schrittweise diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt wurden, die den geringsten Einfluss auf die abhängige Variable aufwiesen. In die logistische Regression wurden neben dem Quotienten diejenigen Einflussfaktoren eingeschlossen, für die im klinischen Kontext ein kausaler Zusammenhang plausibel erschien. Ziel der Regressionsanalyse war es, die Einflussgrößen entsprechend zu gewichten, um Zusammenhänge quantitativ beschreiben zu können. Dabei wurden die Einflussgrößen zum einen auf Signifikanz getestet, wobei das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ beibehalten wurde. Zum anderen wurden für die jeweiligen Risikofaktoren Odds-Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet, um den Effekt der Einflussgrößen zu charakterisieren. Eine OR = 1 impliziert die unveränderte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der abhängigen Variablen Mortalität. Nimmt die OR Werte unter 1 an, so spricht dies für eine reduzierte Wahrscheinlichkeit. Im Gegensatz dazu sind Werte über 1 als erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der abhängigen Variablen (= postoperatives Versterben des Patienten im Krankenhaus) zu interpretieren [86].

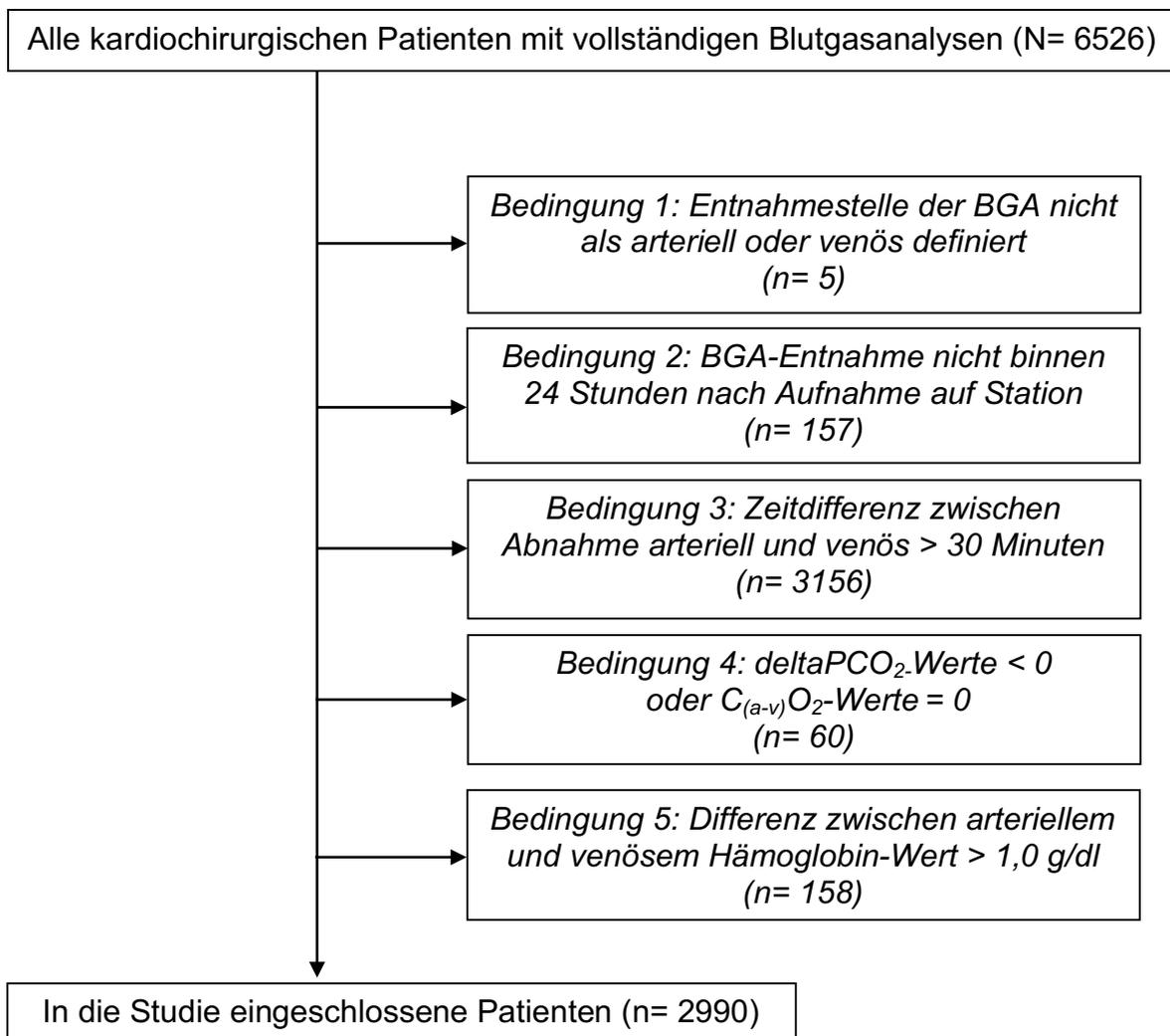
4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2013 wurden insgesamt 6526 kardiochirurgische Patienten in die Studie eingeschlossen.

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 3.3.4) reduzierte sich die Studienpopulation auf 2990 Patienten (siehe Abbildung 2).

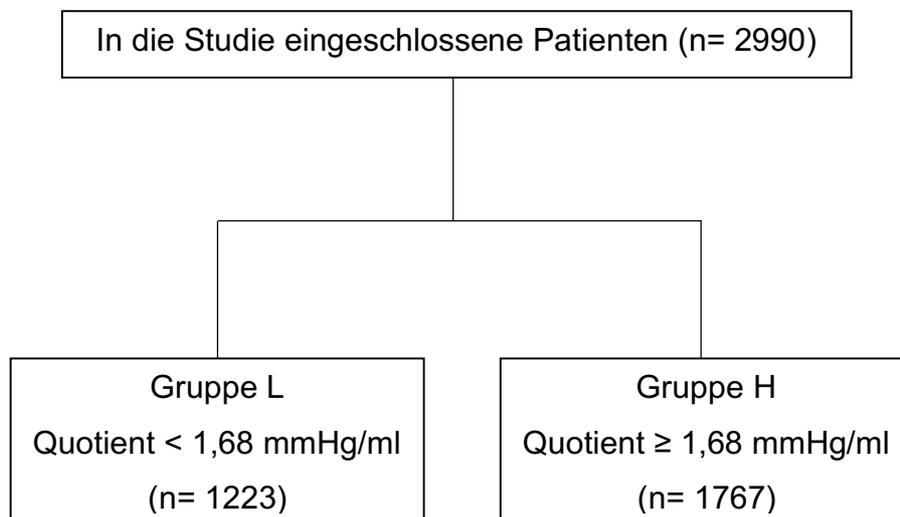
Abbildung 2: Studienpopulation



Legende: BGA: Blutgasanalyse; deltaPCO₂: veno-arterielle Kohlenstoffdioxid-partialdruckdifferenz; C_(a-v)O₂: arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

Alle eingeschlossenen Patienten wurden anhand ihres Quotienten ($\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$) in Gruppen aufgeteilt. Die Gruppeneinteilung erfolgte mittels Cut-Off, welcher unter Berücksichtigung der bisherigen Studienergebnisse zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ auf 1,68 mmHg/ml festgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.1). Ab einem Quotienten $\geq 1,68$ mmHg/ml wurde der Patient der Gruppe H (high) zugeteilt. Lag der gebildete Quotient aus arterieller und venöser Blutgasanalyse unter dem Cut-Off ($< 1,68$ mmHg/ml), wurde der Patient der Gruppe L (low) zugeteilt (siehe Abbildung 3). Die Basischarakteristika und Studienendpunkte wurden unter den Gruppen verglichen und der prognostische Nutzen des Quotienten zur Prädiktion von Mortalität wurde evaluiert.

Abbildung 3: Aufteilung der Studienpopulation in Gruppe L (low) und Gruppe H (high)



Bei Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigte sich, dass die Annahme einer Normalverteilung bei allen Variablen zu verwerfen sei (zweiseitige Signifikanz aller Variablen $p < 0,001$), sodass für alle statistischen Analysen nicht-parametrische Tests angewandt wurden.

4.2 Basischarakteristika und Operationsdaten

Insgesamt wurden 2990 Patienten untersucht, wobei das mediane Alter 70 Jahre betrug. In beiden Gruppen war der prozentuale Anteil männlicher Patienten höher (insgesamt 72,6% männlich). Der mediane BMI aller Patienten betrug 26,9, was im Rahmen eines

altersadaptierten Body Mass Index als normwertig zu bewerten ist [87]. Das Gewicht und der daraus resultierende BMI waren in Gruppe L signifikant höher als in Gruppe H (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Patientendaten

	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
Alter [Jahre]	70 (62-75)	70 (62-75)	2990	0,842
Geschlecht (w)	340 (27,8%)	480 (27,2%)	2990	0,702
Gewicht [kg]	80 (71-91)	80 (70-90)	2965	<0,001*
Größe [m]	1,72 (1,65-1,78)	1,72 (1,65-1,78)	2122	0,565
BMI [kg/m ²]	27,3 (24,6-30,5)	26,6 (24,2-30,0)	2106	0,001*

Legende: w: weiblich; kg: Kilogramm; m: Meter; Angaben als absolute Werte (Häufigkeit in %) oder Median (Interquartilsabstand)

Die häufigste Prozedur der kardiochirurgischen Patienten war eine Bypass-Operation (55,9%). Die Operation an Herzklappen erfolgte bei 30,0% der Patienten. Eine Kombination der beiden Eingriffe wurde bei 14,1% aller eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die mediane Dauer der Anästhesie betrug pro Eingriff vier Stunden und 55 Minuten. Der Median aller Operationen lag bei drei Stunden und 25 Minuten. Dabei waren die Patienten im Median eine Stunde und 32 Minuten an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und erhielten während der Operation im Median null, maximal neun Erythrozytenkonzentrate.

Der größte Anteil der Operationen wurde als elektiver Eingriff durchgeführt (77,5%). Bei 8,5% aller Operationen handelte es sich um einen dringlichen Eingriff. 14,0% der Eingriffe wurden als Notfalloperation eingestuft.

Tabelle 5: Daten zur kardiochirurgischen Operation

	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
Bypass-Operation	683 (55,8%)	988 (55,9%)	2990	0,971
Herzklappen-Operation	379 (31,0%)	517 (29,3%)	2990	0,310
kombinierte Operation ^{a)}	161 (13,2%)	262 (14,8%)	2990	0,200
Dauer der Anästhesie [min]	295 (250-345)	295 (245-340)	2217	0,887
Dauer der Operation [min]	205 (170-245)	205 (165-245)	2391	0,819
Zeit an der Herz-Lungen- Maschine [min]	92 (71-121)	92 (70-121)	2698	0,837
Anzahl Erythrozyten- konzentrate intraoperativ	0 (0-1)	0 (0-1)	2765	0,280
Elektive Operation	749 (78,4%)	1093 (76,9%)	2376	0,387
Dringliche Operation	88 (9,2%)	114 (8,0%)	2376	0,307
Notfall-Operation	118 (12,4%)	214 (15,1%)	2376	0,062

Angaben als absolute Werte (Häufigkeit in %) oder Median (Interquartilsabstand)

^{a)} Kombination von Bypass- und Herzklappen-Operation

4.3 Präoperative Risikostratifizierung

Zur Einschätzung der präoperativen Morbidität wurden Vorerkrankungen anhand der ICD-10 Klassifikation dokumentiert (siehe Tabelle 6). Die Vorerkrankung mit der höchsten präoperativ dokumentierten Prävalenz war eine koronare Herzerkrankung (Gesamtprävalenz aller Patienten präoperativ 78,8%). Bei 74,0% aller Patienten wurde präoperativ die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt. An einer Hyperlipoproteinämie litten insgesamt 1209 der 2990 Patienten (40,4%). Die Rate an Hyperlipoproteinämie war in Gruppe L signifikant höher als in Gruppe H ($p = 0,037$). Bei 43,5% der Patienten war präoperativ ein Diabetes mellitus bekannt. Circa ein Drittel der Patienten (33,4%) hatte Vorhofflimmern. Entsprechend der ICD-10 Klassifikation wurde

bei 26,4% der Patienten präoperativ eine chronische Niereninsuffizienz attestiert. 18,8% aller kardiochirurgischen Patienten hatten anamnestisch vor der Operation eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie aller kardiochirurgischen Patienten lag bei 13,9%.

Im Hinblick auf den errechneten ACEF-Score als Risikomarker kardiochirurgischer Patienten [70] lag der Median aller Patienten bei 1,30.

Tabelle 6: Vorerkrankungen nach ICD-10 und ACEF-Score

	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
Koronare Herzkrankheit	946 (77,4%)	1409 (79,7%)	2990	0,116
Arterielle Hypertonie	924 (75,6%)	1290 (73,0%)	2990	0,118
Hyperlipoproteinämie	522 (42,7%)	687 (38,9%)	2990	0,037*
Diabetes mellitus	518 (42,4%)	783 (44,3%)	2990	0,288
Vorhofflimmern	391 (32,0%)	606 (34,3%)	2990	0,185
Chronische Niereninsuffizienz	325 (26,6%)	463 (26,2%)	2990	0,821
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	229 (18,7%)	332 (18,8%)	2990	0,965
Pulmonale Hypertonie	163 (13,3)	253 (14,3%)	2990	0,442
ACEF-Score ^{a)}	1,30 (1,15-1,60)	1,33 (1,15-1,70)	2189	0,114

Angaben als absolute Werte (Häufigkeit in %) oder Median (Interquartilsabstand)

^{a)} ACEF-Score: Alter / Ejektionsfraktion (+1, wenn Serumkreatinin präoperativ $\geq 2,0$ mg/dl)

4.4 Klinische Scores postoperativ auf der Intensivstation

Die in Tabelle 7 dargestellten Scores wurden bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation ermittelt. Weder im erhobenen APACHE-Score, noch im SAPS-Score oder SOFA-Score konnten signifikante Unterschiede in den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 7: Klinische Scores postoperativ auf der Intensivstation

	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
APACHE II	19 (14-25)	19 (15-25)	2729	0,238
SAPS II	38 (29-52)	38 (29-52)	2729	0,952
SOFA	7 (5-9)	7 (5-9)	2729	0,887

Angaben als Median (Interquartilsabstand)

4.5 Blutgasanalysen und errechneter Quotient

In Tabelle 8 sind die extrahierten Werte der arteriellen und venösen Blutgasanalysen dargestellt. Beim Vergleich der Gruppen zeigte sich, dass sowohl arterielle als auch venöse Blutgasparameter ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und $s\text{O}_2$) in Gruppe H signifikant höher waren. Arteriell Laktat und $\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ wiesen in Gruppe H signifikant höhere Werte auf. Hämoglobin-Werte waren arteriell wie auch venös in Gruppe L höher.

Tabelle 8: Extrahierte Werte der Blutgasanalysen und errechneter Quotient

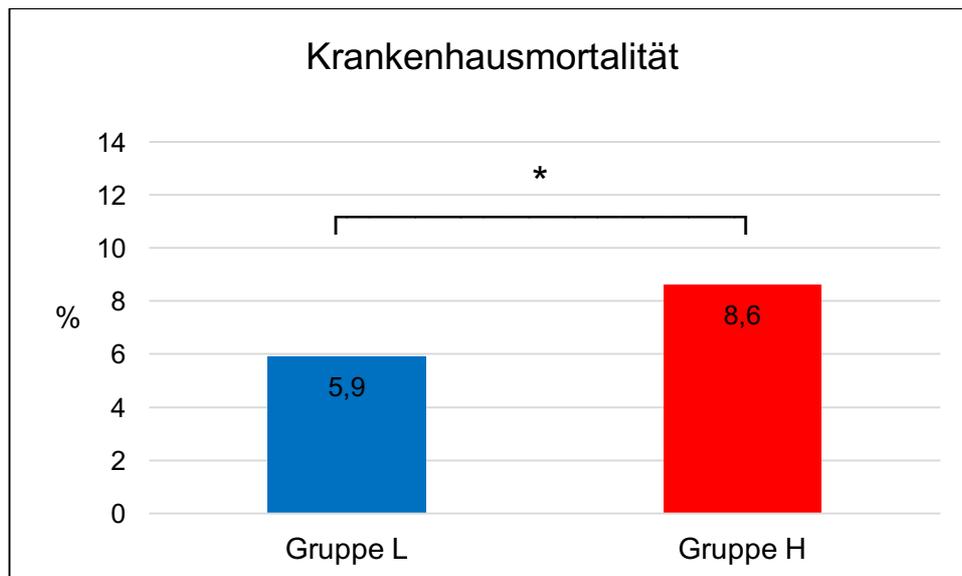
	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
P_aCO_2 [mmHg]	40 (35-44)	41 (37-45)	2990	<0,001*
P_vCO_2 [mmHg]	45 (42-50)	49 (45-53)	2990	<0,001*
P_aO_2 [mmHg]	112 (91-138)	121 (99-151)	2990	<0,001*
P_vO_2 [mmHg]	39 (34-44)	42 (37-49)	2990	<0,001*
Hb (arteriell) [g/dl]	10,5 (9,7-11,4)	10,2 (9,3-11,1)	2990	<0,001*
Hb (venös) [g/dl]	10,4 (9,6-11,3)	10,2 (9,3-11,2)	2990	0,002*
S_aO_2 [%]	98 (97-99)	99 (98-99)	2990	<0,001*
S_{cv}O_2 [%]	70 (63-76)	74 (67-80)	2990	<0,001*
Laktat (arteriell) [mmol/l]	1,44 (1,00-2,55)	1,67 (1,11-3,66)	2990	<0,001*
$\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$	1,39 (1,11-1,55)	2,20 (1,91-2,71)	2990	<0,001*

Legende: P_aCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck arteriell; P_vCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck venös; P_aO_2 : Sauerstoffpartialdruck arteriell; P_vO_2 : Sauerstoffpartialdruck venös; Hb: Hämoglobin; S_aO_2 : Sauerstoffsättigung arteriell; $S_{cv}O_2$: Sauerstoffsättigung zentralvenös; Angaben als Median (Interquartilsabstand)

4.6 Outcome

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die postoperative Krankenhausmortalität definiert. Von 2990 kardiochirurgischen Patienten verstarben insgesamt 224 Patienten (7,5%) während ihres postoperativen Krankenhausaufenthaltes. Während in Gruppe L 72 Patienten verstarben, war die Mortalitätsrate in Gruppe H mit 152 postoperativ verstorbenen Patienten signifikant höher (5,9% vs. 8,6%, $p = 0,006$).

Abbildung 4: Primärer Endpunkt der Studie: Krankenhausmortalität



Neben der Krankenhausmortalität wurde geprüft, ob sich die Gruppen auch in weiteren Outcomeparametern unterschieden. Sowohl die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation als auch die Inzidenz postoperativer Hyperlaktatämie und Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate nach der Operation war bei Patienten der Gruppe H signifikant höher (siehe Tabelle 9). Keinen signifikanten Unterschied wiesen

sekundäre Outcomeparameter wie die postoperative Krankenhausverweildauer und die postoperative Beatmungsdauer auf.

Tabelle 9: Sekundäre Endpunkte der Studie

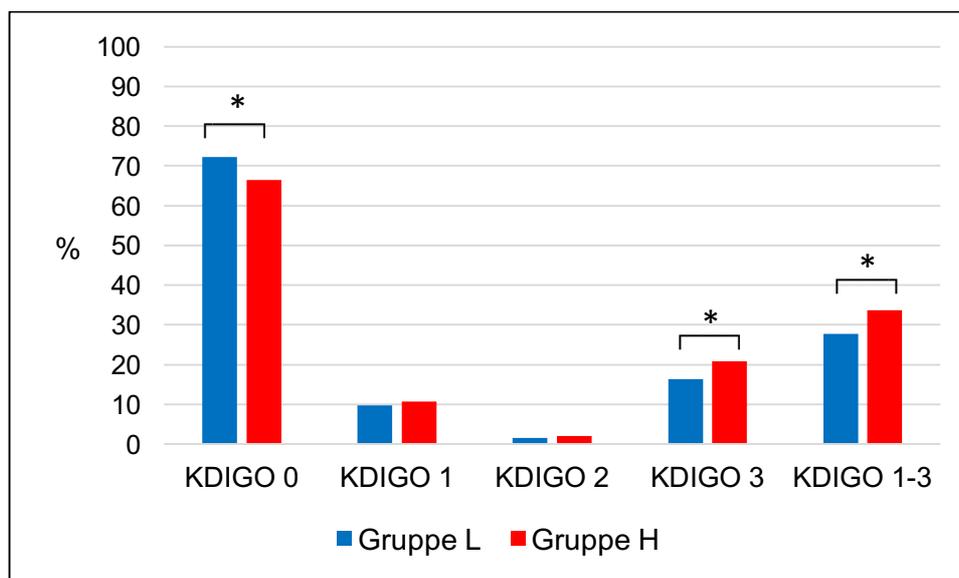
	Gruppe L (n= 1223)	Gruppe H (n= 1767)	Anzahl der Patienten	p-Wert
Krankenhausverweildauer postoperativ [Tage]	13 (9-21)	13 (9-22)	2766	0,066
Verweildauer auf der Intensivstation postoperativ [Tage]	5 (4-9)	6 (4-10)	2758	0,020*
Beatmungsdauer postoperativ [Std]	31 (16-65)	33 (16-74)	2764	0,108
Inzidenz postoperativer Hyperlaktatämie ^{a)}	398 (32,5%)	726 (41,1%)	2990	<0,001*
Anzahl Erythrozyten- konzentrate postoperativ	0 (0-2)	1 (0-2)	2986	<0,001*

Angaben als absolute Werte (Häufigkeit in %) oder Median (Interquartilsabstand)

^{a)} *Hyperlaktatämie = Laktat (arteriell) ≥ 2 mmol/l*

Weiterhin wurde geprüft, ob Patienten postoperativ ein akutes Nierenversagen erlitten. In Abbildung 5 sind die Häufigkeiten der verschiedenen KDIGO-Stadien prozentual dargestellt. Patienten der Gruppe H erlitten signifikant häufiger ein postoperatives akutes Nierenversagen als Patienten der Gruppe L ($p < 0,001$). Die Gesamtinzidenz des akuten Nierenversagens wurde hierbei durch die KDIGO-Stadien 1-3 definiert (siehe Abschnitt 3.6). Neben der Gesamtinzidenz war die Rate an KDIGO-Stadium 3 in der Patientengruppe H signifikant höher ($p = 0,002$). Das KDIGO-Stadium 0 (normale Nierenfunktion) lag signifikant häufiger in der Patientengruppe L vor ($p < 0,001$).

Abbildung 5: Inzidenz des postoperativen akuten Nierenversagens nach KDIGO



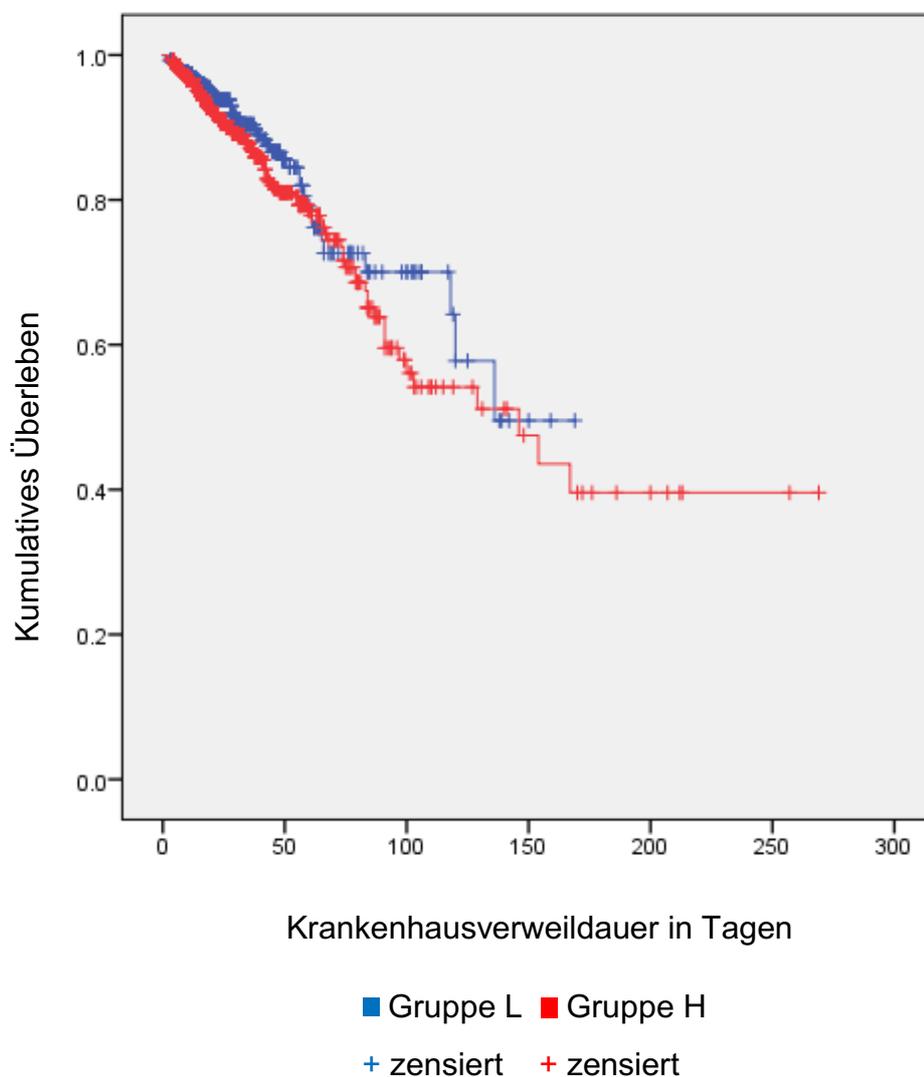
4.7 Univariate Betrachtungen

Um den Einfluss des Quotienten auf die Krankenhausmortalität genauer beschreiben zu können, wurden weitere statistische Verfahren angewandt, deren Ergebnisse in den folgenden Abschnitten dargestellt werden.

4.7.1 Überlebenszeitanalyse

Anhand der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurden die Gruppen L und H auf Unterschiede in den zu erwartenden Überlebensraten während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes geprüft. Abbildung 6 zeigt die visuelle Darstellung der Kaplan-Meier Kurven der Gruppen L und H. Als „zensiert“ galten Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebt haben oder sich der Beobachtung durch konkurrierende Ereignisse (zum Beispiel Verlegung auf eine andere Station) entzogen haben. Mittels des Log-rank Tests konnte kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen Gruppe L und Gruppe H ermittelt werden ($p = 0,081$). Da sich die Kaplan-Meier Kurven der beiden Gruppen kreuzten, konnte die Proportionalitätsannahme nicht bestätigt werden (siehe Abschnitt 3.7.2).

Abbildung 6: Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes

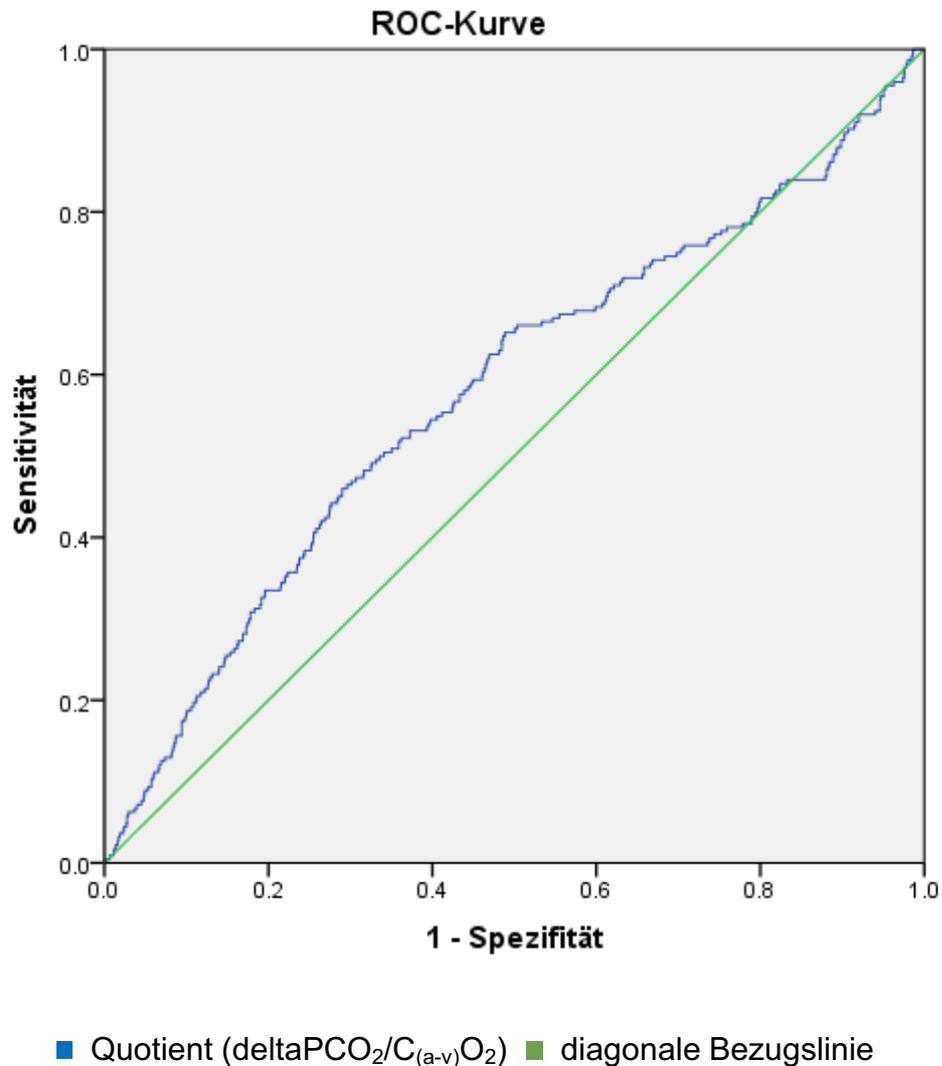


4.7.2 ROC-Analyse

Zur Einschätzung des prognostischen Nutzens des Quotienten hinsichtlich der Krankenhausmortalität wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) durchgeführt. Es wurden Quotienten-Werte der 2990 Patienten analysiert und die Ergebnisse der Analyse wurden als entsprechende ROC-Kurve dargestellt (siehe Abbildung 7). Als Maß für die Qualität der Analyse wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, Area under the curve) berechnet (siehe Abschnitt 3.7.3). Mit einer AUC von 0,578 wurde der prädiktive Nutzen des Quotienten zur Vorhersage der postoperativen Krankenhausmortalität als unzureichend eingestuft. Vor diesem Hintergrund wurde auf

weitere Analysen im Sinne einer Bestimmung des optimalen Grenzwertes mittels Youden-Index verzichtet [88,89].

Abbildung 7: ROC-Kurve: $\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ als Prädiktor für postoperative Krankenhausmortalität



4.8 Multiple Regressionsanalyse

Um den Einfluss des Quotienten als unabhängigen Risikofaktor für die Krankenhausmortalität beschreiben zu können, wurde eine multiple Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion durchgeführt. Die dargestellten Ergebnisse des binär logistischen Regressionsmodells zeigen Schritt 1 und Schritt 9 der Rückwärtsselektion. In Schritt 1 wurden alle potentiellen Einflussgrößen in das Regressionsmodell eingeschlossen und

anhand ihres Signifikanzwertes interpretiert (siehe Tabelle 10a). Bei einem Signifikanzniveau $< 0,05$ zeigte sich in Schritt 1 des Regressionsmodells, dass der unabhängige Einfluss des Quotienten $\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ auf die abhängige Variable Krankenhausmortalität nicht signifikant war ($p = 0,724$).

Tabelle 10a: Binäre logistische Regression - abhängige Variable postoperative Krankenhausmortalität, Schritt 1

	B	SE	Signifikanz	Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall)
BMI	0,039	0,028	0,162	1,040 (0,984 - 1,099)
Notfall-Operation	0,284	0,557	0,610	1,328 (0,446 - 3,961)
Hyperlipoproteinämie	-0,062	0,323	0,847	0,940 (0,499 - 1,769)
ACEF-Score	0,445	0,258	0,085	1,561 (0,941 - 2,590)
APACHE II	0,022	0,032	0,494	1,022 (0,960 - 1,089)
SOFA	-0,086	0,077	0,261	0,917 (0,789 - 1,066)
SAPS II	0,018	0,018	0,323	1,018 (0,983 - 1,054)
Laktat (arteriell)	0,014	0,004	0,001*	1,014 (1,006 - 1,022)
Krankenhaus- verweildauer postoperativ	-0,079	0,020	<0,001*	0,924 (0,889 - 0,960)
Verweildauer auf der Intensivstation postoperativ	0,060	0,028	0,032*	1,061 (1,005 - 1,120)
postoperative Beatmungsdauer	0,001	0,001	0,504	1,001 (0,999 - 1,002)
Anzahl Erythrozyten- konzentrate postoperativ	0,064	0,031	0,041*	1,067 (1,003 - 1,134)
KDIGO-Stadium	1,128	0,165	<0,001*	3,090 (2,237 - 4,268)
$\text{deltaPCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$	0,034	0,097	0,724	1,035 (0,856 - 1,251)

Legende: B: Regressionskoeffizient B; SE: Standardfehler

In Schritt 9 lässt sich erkennen, welche Variablen einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausmortalität der kardiochirurgischen Patienten ausübten (siehe Tabelle 10b). Die postoperative Krankenhausverweildauer wies als einzige unabhängige Variable eine Odds-Ratio (OR) < 1 auf. Im Gegensatz dazu ging ein Anstieg folgender Variablen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einher, im Krankenhaus zu versterben (Odds-Ratio > 1): postoperative Verweildauer auf der Intensivstation, SAPS-Score, transfundierte Erythrozytenkonzentrate nach der Operation, postoperativer Laktatwert und KDIGO-Stadium. Mit einer OR > 3 konnte der ordinalen Variablen KDIGO-Stadium (Stadium 0 - 3) der stärkste Effekt auf die Krankenhausmortalität zugesprochen werden. Der unabhängige Einfluss des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ war nicht signifikant.

Tabelle 10b: Binäre logistische Regression - abhängige Variable postoperative Krankenhausmortalität, Schritt 9

	B	SE	Signifikanz	Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall)
SAPS II	0,020	0,010	0,049*	1,021 (1,000 - 1,042)
Laktat (arteriell)	0,013	0,004	<0,001*	1,013 (1,006 - 1,021)
Krankenhaus- verweildauer postoperativ	-0,079	0,019	<0,001*	0,924 (0,890 - 0,960)
Verweildauer auf der Intensivstation postoperativ	0,067	0,021	0,001*	1,070 (1,027 - 1,114)
Anzahl Erythrozyten- konzentrate postoperativ	0,068	0,030	0,024*	1,070 (1,009 - 1,135)
KDIGO-Stadium	1,188	0,159	<0,001*	3,281 (2,401 - 4,483)

Legende: B: Regressionskoeffizient B; SE: Standardfehler

4.9 Fehlende Werte

Durch unvollständige präoperative Visitenprotokolle sowie Lücken bei der intra- und postoperativen Dokumentation entstanden unterschiedliche Fallzahlen in den einzelnen Parametern. Zur adäquaten Interpretation und Diskussion der untersuchten Parameter wurden Fallzahlen in die Tabellen mit aufgenommen. Zu den Parametern mit der niedrigsten Stichprobengröße zählten die Patientengröße (n= 2122) und der BMI (n= 2106).

5 Diskussion

Der Gesundheitszustand kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation kann sich schnell ändern und Veränderungen sind oft schwer vorherzusagen. Vor dem Hintergrund dieser diagnostischen Herausforderung haben standardisierte Überwachungsmaßnahmen in der Intensivmedizin einen festen Stellenwert. Durch die Anwendung hämodynamischer Monitoringverfahren kann der Zustand des Patienten besser eingeschätzt werden und Abweichungen des physiologischen Gleichgewichts können frühzeitig detektiert werden [22]. Neben weiteren Schwerpunkten ist die adäquate Sauerstoffversorgung der Patienten ein essentieller Aspekt in der intensivmedizinischen Versorgung, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der frühen zielorientierten Therapie (Early Goal-Directed Therapy, EGDT) [7].

Aufgrund der klinischen Bedeutsamkeit für das Outcome intensivmedizinischer Patienten [13,14,68] spielt die Detektion von anaerobem Stoffwechsel in der klinischen Forschung seit Jahren eine wichtige Rolle. Viele Jahre galt die venöse Sauerstoffsättigung als Indikator gestörter Sauerstoffverhältnisse und ist sowohl in Guidelines der Sepsistherapie als auch in der Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten als Zielparameter verankert [7,9]. Da die venöse Sauerstoffsättigung die Sauerstoffverhältnisse auf zellulärer Ebene jedoch nur unzureichend widerspiegeln kann [30–33], sind zusätzliche hämodynamische Verlaufsparemeter nötig, um die Detektion derangierter Sauerstoffverhältnisse und die entsprechende Therapieoptimierung im Setting der EGDT zu optimieren. Die Intention unserer Studie lag in der klinischen Validierung von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als zusätzlicher Surrogatparameter für Gewebhypoxie.

5.1 Haupterkenntnisse der Studie

Primäres Ziel dieser retrospektiven Studie war die Evaluation des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ bezüglich des prognostischen Nutzens zur Prädiktion von Krankenhausmortalität bei kardiochirurgischen Patienten.

Trotz signifikantem Unterschied in den Mortalitätsraten der Patienten mit hohem versus niedrigem $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ konnte der klinische Nutzen des Quotienten als Risikovariablen für die postoperative Krankenhausmortalität kardiochirurgischer Patienten in unserer Studie nicht bestätigt werden. Zum einen zeigte die ROC-Analyse, dass der prädiktive Nutzen des Quotienten zur Vorhersage der postoperativen Krankenhausmortalität als unzureichend einzuschätzen war. Zum anderen führte die multiple Regressionsanalyse zu dem Ergebnis, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Sterblichkeit der Patienten nach ihrer kardiochirurgischen Operation ausübte. Im Rahmen der Regressionsanalyse zur Detektion möglicher Risikovariablen für die postoperative Mortalität konnte die Entwicklung eines akuten Nierenversagens als Hauptrisikofaktor identifiziert werden. Durch die Auswertung der sekundären Studienendpunkte konnte unsere Studie zeigen, dass Patienten mit hohem Quotienten signifikant häufiger eine postoperative Hyperlaktatämie entwickelten und die Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten signifikant höher war. Bei Patienten mit erhöhten Werten von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ konnte zudem eine signifikant längere postoperative Verweildauer auf der Intensivstation beobachtet werden.

5.2 Primärer Studienendpunkt Krankenhausmortalität

Es konnte gezeigt werden, dass die postoperative Krankenhausmortalität der untersuchten kardiochirurgischen Patienten mit hohem Quotienten deutlich höher war als die postoperative Krankenhausmortalität von Patienten mit niedrigem Quotienten (5,9% versus 8,6%, $p = 0,006$). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Vorstellung, dass ein erhöhter Quotient als Surrogatparameter für anaeroben Metabolismus dienen kann [43,55–59] und anaerobe Verhältnisse einen negativen Einfluss auf das Patientenoutcome im Sinne einer höheren Mortalitätsrate haben [13,14,19]. Mekontso-Dessap et al. führten 2002 in ihrer Studie an intensivpflichtigen Patienten Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier Schätzer durch. Es gilt dabei zu beachten, dass die Gesamtmortalität der Studienpopulation im ersten Monat deutlich höher war (71%) als die Krankenhausmortalität in unserer Studie (7,5%). Die hohen Mortalitätsraten in der Studie von Mekontso-Dessap et al. sind Ausdruck der Studienpopulation, wobei Krankheitsbilder wie akutes Lungenversagen, septischer Schock oder kardiogener

Schock als Einschlusskriterien definiert wurden. Beim Vergleich der Patientengruppen „niedriger Quotient“ versus „hoher Quotient“ konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die 1-Monats-Mortalität der Patienten mit hohem Quotienten signifikant höher war als die 1-Monats-Mortalität von Patienten mit niedrigem Quotienten [55]. Die in unserer Arbeit durchgeführte Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier konnte die beschriebenen Ergebnisse von Mekontso-Dessap et al. nicht bestätigen. Es zeigte sich bei der Analyse des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, dass sich die Kaplan-Meier Kurven der Patienten mit hohem versus niedrigem Quotienten kreuzen. Bei Verwerfen der Proportionalitätsannahme wurde das Testverfahren als ungeeignet eingestuft. Ferner wurde auf eine Interpretation des durchgeführten Log-rank Tests verzichtet, da die Aussagekraft vor dem Hintergrund fehlender Proportionalität mangelhaft ist [81].

Neben dem rein deskriptiven Vergleich der Mortalitätsraten war die prädiktive Eigenschaft des Quotienten zur Vorhersage von Outcome zentraler Bestandteil unserer Studie. Die Intention der Studie lag im möglichen Einsatz des Quotienten als am Patientenbett einfach zu bestimmender Parameter zur Identifikation von Risikopatienten in anaerober Stoffwechsellage. Der Quotient könnte neben der venösen Sauerstoffsättigung und Laktat als zusätzlicher Zielparamester zur zielorientierten Therapie (EGDT) herangezogen werden. Bisherige Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ untersuchten den Quotienten auf die Anwendbarkeit als Prädiktorvariable für unterschiedliche Outcomeparameter (siehe Tabelle 1). Mekontso-Dessap et al. beschrieben im Jahr 2002 gute prognostische Eigenschaften von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ zur Prädiktion von Hyperlaktatämie [55]. Mesquida et al. und He et al. untersuchten in ihren Studien an Sepsis-Patienten den Zusammenhang zwischen erhöhtem Quotienten und gestörter Laktat-Clearance. Ein gestörter Laktatabfall kann als unspezifischer Indikator unzureichender Sauerstoffversorgung dienen [57]. Beide Studien konnten zeigen, dass ein hoher Quotient mit einer unzureichenden Laktat-Clearance assoziiert ist und folgerten daraus, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als Indikator gestörter Sauerstoffverhältnisse eingesetzt werden kann [56,57]. Aufgrund der multifaktoriellen Genese hoher Laktatwerte bedienten sich Monnet et al. eines anderen Studienendpunktes. Wie einleitend beschrieben (siehe Abbildung 1), kann ein direktes Abhängigkeitsverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot als Indikator für Gewebehypoxie dienen [5]. Monnet et al. zeigten, dass sich $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ zur Prädiktion einer VO_2/DO_2 -Abhängigkeit eignet [58].

Dieses Ergebnis konnte in einer Studie von Mallat et al. reproduziert werden. Bei einem Cut-Off von 1,68 mmHg/ml zeigte sich eine Area under the curve (AUC) als Maßstab der prädiktiven Eigenschaft von 0,96 [43]. Dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ neben septischen Patienten auch bei kardiochirurgischen Patienten zur Prädiktion einer VO_2/DO_2 -Abhängigkeit dienen kann, konnte in der Studie von Du et al. gezeigt werden [59]. Unter der Vorstellung, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als Surrogat von anaerobem Metabolismus auch Einfluss auf das Outcome von intensivmedizinischen Patienten hat, wurde der Quotient in unserer Studie auf seinen klinischen Nutzen zur Prädiktion der postoperativen Krankenhausmortalität untersucht.

Entgegen der Vorstellung, dass anaerober Metabolismus mit schlechtem Outcome und erhöhter Mortalität assoziiert sei [13,14,19], zeigten die Ergebnisse unserer ROC-Analyse insgesamt schlechte prädiktive Eigenschaften des untersuchten Quotienten bezüglich postoperativer Patientensterblichkeit. Die vorliegende Studie konnte demonstrieren, dass sich der Quotient bei kardiochirurgischen Patienten nicht zur Prädiktion von Krankenhausmortalität eignet. Der Quotient scheint somit zwar ein adäquates Abbild der pathophysiologischen Defizite darzustellen, jedoch war die Erhöhung des Quotienten nicht mit schlechtem Outcome assoziiert. Es stellt sich somit die Frage, ob ein am Quotienten orientiertes Therapieschema einen zusätzlichen positiven Nutzen für intensivpflichtige Patienten im Sinne einer Verbesserung des Outcomes mit sich bringen kann.

Die fragliche Outcome-Relevanz ist in den letzten Jahren zunehmend auch als Hauptkritikpunkt der Early Goal-Directed Therapy (EGDT) diskutiert worden. Unter der EGDT werden Protokoll-basierte Behandlungsstrategien zusammengefasst, die den gemeinsamen Endpunkt einer frühen zielgerichteten Therapie verfolgen. Die initiale Studie, die zur Einführung der EGDT in der Sepsistherapie führte, wurde von Rivers et al. im Jahr 2001 verfasst. Aus der prospektiven randomisierten Studie ging hervor, dass mit dem frühzeitigen Erreichen hämodynamischer Zielparameter (insbesondere der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$) die Reduktion der Krankenhausmortalität einherging [10]. Die Rivers-Studie erfuhr große Akzeptanz und hämodynamische Zielparameter wie die $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$ sind seitdem in entsprechenden Leitlinien zur Sepsistherapie und Therapie kardiochirurgischer Intensivpatienten implementiert [7,9,25]. In den letzten Jahren wurde die EGDT zunehmend auch mit kritischen Augen betrachtet. Häufig zitierte Publikationen wie die ARISE- und ProCESS-Studie zeigten, dass das strikte Erreichen

hämodynamischer Zielparameter im Rahmen der EGDT die Sterblichkeit der untersuchten Patienten nicht reduzierte [90,91]. Intensivmediziner stehen somit vor dem Dilemma widersprüchlicher Studienergebnisse zum klinischen Nutzen der EGDT. Bei genauer Betrachtung der Studien lassen sich jedoch mögliche Ursachen der diskrepanten Ergebnisse finden. Vergleicht man die Mortalitätsraten der Kontrollgruppen der Studien, fällt auf, dass die Sterblichkeit in der Studie von Rivers et al. mit 46,5% deutlich höher als die Sterblichkeit der ARISE-Studie (18,8%) und der ProCESS-Studie (18,9%) war [10,90,91]. Angesichts dieser Unterschiede stellt sich die Frage, ob die EGDT nur bei Patienten einen Überlebensvorteil bieten kann, deren Gesundheitszustand als sehr kritisch im Sinne hoher Sterberaten einzuschätzen ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kern et al., die in einer Metaanalyse den Benefit zielgerichteter Therapie an kritisch kranken Patienten untersuchten. Auch sie stellten fest, dass ein signifikanter Überlebensvorteil nur in den Studien zu beobachten war, deren Kontrollgruppen Mortalitätsraten von über 20% aufwiesen [92]. Patientenkollektive mit niedrigen Mortalitätsraten scheinen von einer EGDT hingegen nur geringfügig zu profitieren. Unsere Studie untersuchte den Verlauf kardiochirurgischer Patienten während ihres postoperativen Aufenthaltes. Dabei lag die Krankenhaussterblichkeit aller eingeschlossenen Patienten bei 7,5% und somit deutlich unter den Sterberaten der Studien von Rivers et al. [10] oder Mekontso-Dessap et al. [55]. Unsere Studie an kardiochirurgischen Patienten zeigte, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ als Surrogatparameter für anaeroben Stoffwechsel keine guten Eigenschaften zur Vorhersage der Krankenhausmortalität hatte. Surrogatparameter für anaeroben Stoffwechsel sind seit Einsatz der EGDT fester Bestandteil der zielgerichteten intensivmedizinischen Therapie in der Annahme, dass abnorme Werte der Zielparameter mit einem schlechten Patientenoutcome assoziiert sind. Der fehlende Einfluss des Quotienten auf die postoperative Sterblichkeit in unserer Studie lässt Zweifel aufkommen, ob der Einsatz von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ als zusätzlicher Parameter in der EGDT bei kardiochirurgischen Patienten zu einem verbesserten Patientenoutcome führen kann. Diese Frage kann im Rahmen unserer retrospektiven Untersuchung jedoch nicht abschließend beantwortet werden und bedarf weiterer prospektiver klinischer Studien.

In einer weiteren Studie untersuchten Ospina-Tascón et al. im Jahr 2015, inwiefern eine Kombination von Hyperlaktatämie und $\text{C}_{(v-a)}\text{CO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ zur Vorhersage der 28-Tage-Mortalität dienen kann. Der kombinierte Parameter zeigte in der Studie an Patienten mit

septischem Schock gute prädiktive Eigenschaften zur Vorhersage der 28-Tage-Mortalität (AUC = 0,85). Der alleinige prognostische Nutzen des Quotienten $C_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ wurde nicht veröffentlicht. Es bleibt somit die Frage offen, inwiefern sich $C_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ ohne die Kombination mit Laktat zur Prädiktion von Mortalität eignet. Um den unabhängigen Einfluss von $C_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ auf die 28-Tage-Mortalität zu eruieren, führte die Arbeitsgruppe multivariate Regressionsanalysen durch. Das Ergebnis der Regressionsanalyse zeigte, dass $C_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$, gemessen bei Anlage des Pulmonalarterienkatheters und sechs Stunden nach Anlage, einen großen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität hatte (relatives Risiko 3,85, $p = 0,003$ bzw. 3,97, $p = 0,004$). Demgegenüber stellten Ospina-Tascón et al. fest, dass $\Delta PCO_2/C_{(a-v)}O_2$ nicht signifikant mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert war und in der multivariaten Regressionsanalyse nicht zu den unabhängigen Risikofaktoren zählte [60].

Dieses Ergebnis ließ sich in unserer Studie reproduzieren, bei der der unabhängige Einfluss von $\Delta PCO_2/C_{(a-v)}O_2$ auf die Krankenhaussterblichkeit untersucht wurde. Auch hier zählte der Quotient in der multiplen Regressionsanalyse nicht zu den signifikanten unabhängigen Risikofaktoren für die postoperative Mortalität kardiochirurgischer Patienten.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, basiert die pathophysiologische Herleitung von $\Delta PCO_2/C_{(a-v)}O_2$ auf der Vorstellung, dass die Beziehung zwischen Kohlenstoffdioxidpartialdruck und Kohlenstoffdioxidgehalt annähernd linear ist (vergleiche Abschnitt 2.1) [43,55,64–66]. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen $C_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ und $\Delta PCO_2/C_{(a-v)}O_2 (= P_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2)$ deuten darauf hin, dass die Annahme einer linearen Beziehung zwischen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO_2) und Kohlenstoffdioxidgehalt (CCO_2) möglicherweise nicht immer zutrifft. Erste Hinweise auf die non-lineare Beziehung der beiden Blutgasparameter liefert die Arbeit von Jakob et al., die den Haldane-Effekt als mögliche Ursache der Dissoziation zwischen Gehalt und Partialdruck von Kohlenstoffdioxid sieht. Der Haldane-Effekt beschreibt den Einfluss von sauerstoffarmem Blut auf die Kohlenstoffdioxid-Aufnahmekapazität des Hämoglobinmoleküls. Bei niedriger Sauerstoffsättigung ist die Aufnahmekapazität erhöht und es steigt der chemisch gebundene Anteil von Kohlenstoffdioxid im Blut. Da sich der chemisch gebundene Anteil im CO_2 -Gehalt nicht jedoch im CO_2 -Partialdruck widerspiegelt, verändert sich die Beziehung der beiden Parameter in Abhängigkeit der Sauerstoffverhältnisse [93]. Eine annähernd lineare Beziehung der beiden Größen ist

somit nicht immer gegeben und kann insbesondere bei kritisch kranken Patienten durch ständige Veränderungen des Sauerstoffgleichgewichts in Frage gestellt werden [44,94]. Die Autoren der vorliegenden Studie bevorzugten den Einsatz von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ gegenüber $\text{C}_{(\text{v-a})}\text{CO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$, da die Berechnung von $\text{C}_{(\text{v-a})}\text{CO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ sehr komplex ist [60]. Der Nachteil der komplexen Berechnung liegt zum einen in der unzureichenden Praktikabilität beim Einsatz als Bedside-Tool auf der Intensivstation. Zum anderen steigt mit Zunahme der Einzelparameter einer Formel die Fehleranfälligkeit bei der Berechnung [43,95].

Unter Berücksichtigung der bisherigen Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ stellt neben der umstrittenen Outcome-Relevanz auch die Festlegung eines einheitlichen Cut-Offs ein Problem dar. Der Einsatz des Quotienten als Entscheidungshilfe zur adäquaten Therapie intensivpflichtiger Patienten bedarf einer eindeutigen Empfehlung, welche Maßnahmen in Abhängigkeit des berechneten Quotienten zu ergreifen sind. So hat sich in der Intensivmedizin und der damit verbundenen EGDT die Verwendung Protokoll-basierter Behandlungsstrategien etabliert. Damit verbunden sind Grenzwerte der jeweiligen Zielparameter, die die Entscheidung zur Therapieoptimierung bestimmen. In der klinischen Medizin werden Grenzwerte meist im Rahmen von klinischen Studien durch ROC-Analysen ermittelt [96]. Bei Betrachtung der bisherigen Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ (siehe Tabelle 1) wird deutlich, dass in der Literatur bislang kein einheitlicher Grenzwert beschrieben ist, dessen klinischer Nutzen bestätigt werden konnte.

Die einheitliche Berechnung des Quotienten ist Grundvoraussetzung einer Anwendung von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ im klinischen Kontext. Eine der Variablen in der Berechnung von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ stellt die venöse Sauerstoffsättigung dar. Seit Einführung der venösen Sättigung als Element der zielorientierten Therapie wird ein großes Augenmerk auf den Unterschied zwischen gemischtvenöser ($\text{S}_{\text{v}}\text{O}_2$) und zentralvenöser Sauerstoffsättigung ($\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$) gelegt [7]. Leider wurden in klinischen Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ bislang sowohl zentral- als auch gemischtvenöse Sättigungswerte untersucht (siehe Tabelle 11), was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und damit verbunden auch die Definition eines einheitlichen Cut-Offs erschwert. Insbesondere bei Patienten, die unter inadäquater Sauerstoffversorgung leiden, ist die Verwendung zentralvenöser Sättigung als Surrogat der gemischtvenösen Sättigung nur eingeschränkt möglich (vergleiche Abschnitt 2.1) [4,22].

Tabelle 11: Übersicht der verwendeten Sättigungsparameter in Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$

Gemischtvenöse Sättigung (S_vO_2)	Zentralvenöse Sättigung ($\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$)
Mekontso-Dessap et al. [55] ^{a)} Ospina-Tascón et al. [60] ^{a)}	Mesquida et al. [56] ^{a)} He et al. [57] ^{a)} Monnet et al. [58] ^{a)} Mallat et al. [43] ^{a)} Du et al. [59] ^{b)}

^{a)} Sepsis-Patienten

^{b)} Kardiochirurgische Patienten

5.3 Auswertung sekundärer Studienendpunkte

Neben dem primären Studienendpunkt Krankenhausmortalität wurde die klinische Relevanz des Quotienten auch im Rahmen sekundärer Studienendpunkte untersucht. In der Studie zeigte sich, dass sowohl arterielle als auch venöse Hämoglobinwerte bei Patienten mit hohem Quotienten signifikant niedriger waren. Dieser Zusammenhang erscheint durchaus plausibel in der Annahme, dass niedrige Hämoglobinwerte im Sinne einer Anämie eine pathophysiologische Rolle für die Entwicklung von Gewebhypoxie spielen. Bei der anämischen Hypoxie kann durch den verminderten Hämoglobingehalt im Blut nicht genügend Sauerstoff zum Gewebe transportiert werden und es entsteht ein Sauerstoffmangel auf zellulärer Ebene (Gewebehypoxie).

Aufgrund der niedrigen Hämoglobinwerte der Patienten mit hohem Quotienten scheint es schlüssig, dass diese Patienten als Ausgleich der Anämie postoperativ signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten. In einer Studie von Taha et al. wurde der Quotient als zusätzlicher Trigger zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten untersucht. Die Studie stellte fest, dass $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ Defizite in der Sauerstoffversorgung durch Abfall der Hämoglobinkonzentration widerspiegeln und somit zu einer Verbesserung der Indikationsstellung von Erythrozytentransfusionen beitragen kann [97].

Neben der postoperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zählte die Inzidenz einer Hyperlaktämie (definiert als Laktat arteriell ≥ 2 mmol/l) zu den sekundären Studienendpunkten. In einer Studie von Mekontso-Dessap et al. konnte gezeigt werden, dass ein hoher Quotient zur Vorhersage einer Hyperlaktämie dienen kann [55]. In der vorliegenden Studie bestätigte sich diese Tendenz. Patienten mit hohem $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ entwickelten nach ihrer Operation signifikant höhere arterielle Laktatwerte. Zudem war die Rate an Hyperlaktämie signifikant höher als bei Patienten mit niedrigem Quotienten. Unsere Studie liefert somit weitere Hinweise auf eine positive Assoziation erhöhter Werte von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ und arteriellem Laktat.

Als weiterer sekundärer Studienendpunkt zur Einschätzung der klinischen Relevanz des Quotienten wurde die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation definiert. Ospina-Tascón et al. verglichen in ihrer Studie Patienten mit hohem versus niedrigem $\text{C}_{(\text{v-a})}\text{CO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$, kombiniert mit Laktat, und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Gruppen bezüglich der postoperativen Intensivverweildauer nicht signifikant unterschieden ($p = 0,44$) [60]. In unserer Studie zeigte sich jedoch, dass Patienten mit hohem Quotienten eine signifikant längere postoperative Verweildauer auf der Intensivstation aufwiesen als Patienten mit niedrigem Quotienten ($p = 0,020$). Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte weiterhin gezeigt werden, dass mit zunehmender Verweildauer auf der Intensivstation die postoperative Mortalität anstieg. Trotz des signifikanten Einflusses der Intensivverweildauer auf die Mortalität ($p = 0,001$) war der unabhängige Einfluss gering (Odds-Ratio = 1,1; 95%-Konfidenzintervall: 1,03-1,11). Ein möglicher Einfluss des Quotienten als Indikator gestörter hämodynamischer Verhältnisse auf die Intensivverweildauer scheint plausibel. Hämodynamische Instabilität nach kardiochirurgischer Operation gilt als Risikofaktor einer verlängerten postoperativen Intensivverweildauer [98]. An dieser Stelle kann jedoch nicht ausreichend beurteilt werden, ob ein erhöhter Quotient als Ausdruck hämodynamischer Instabilität in kausalem Zusammenhang mit der postoperativen Verweildauer auf der Intensivstation steht. Neben dem Quotienten ist es möglich, dass weitere Parameter einen Einfluss auf die postoperative Intensivverweildauer ausüben.

In unserer Studie entwickelten Patienten mit hohem Quotienten signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen nach ihrer Operation als Patienten mit niedrigem Quotienten (siehe Abbildung 5). Diverse Studien konnten zeigen, dass das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach kardiochirurgischer Operation als geeigneter Prädiktor

verlängerter postoperativer Intensivverweildauer fungieren kann [99,100]. Weiterhin ist das ANV nach kardiochirurgischem Eingriff mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert [100–102], gilt als unabhängiger Risikofaktor für Patientenmortalität [101] und hat prognostische Eigenschaften zur Vorhersage der 30-Tage-Mortalität [100]. Pathophysiologisch spielt dabei die renale Ischämie eine zentrale Rolle. Als Ursachen der renalen Ischämie kommen bei kardiochirurgischen Patienten Herzinsuffizienz, zirkulatorische Störungen auf renaler Ebene oder anhaltende Hypotonie in Betracht [100,102]. Weiterhin spielen Entzündungsprozesse, Reperfusionsschäden, Hämolyse, oxidativer Stress, embolische Ereignisse und Toxine eine Rolle in der Genese des postoperativen akuten Nierenversagens [100,103].

Die Ergebnisse unserer Regressionsanalyse stehen im Einklang mit der beschriebenen Literatur. Es konnte bestätigt werden, dass das postoperative akute Nierenversagen, eingeteilt nach KDIGO-Stadien, einen großen unabhängigen Einfluss auf die Krankenhausmortalität von kardiochirurgischen Patienten ausübt (Odds-Ratio 3,3; 95%-Konfidenzintervall: 2,40-4,48). Da der Fokus unserer Studie auf der klinischen Validierung des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ lag, wurde auf weitere Untersuchungen zur Evaluation des ANV verzichtet. Bei intensivpflichtigen Patienten ist das akute Nierenversagen jedoch eine häufige Komplikation [104,105]. Die Studienergebnisse, die erneut die klinische Relevanz dieses Krankheitsbildes unterstreichen, sollten als Aufruf zu weiteren Studien bezüglich der Detektion, Prävention und Therapie des akuten Nierenversagens verstanden werden.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit hohem versus niedrigem Quotienten konnten für die postoperative Gesamt-Krankenhausverweildauer (kumulative Verweildauer auf der Intensivstation und Normalstation) sowie für die postoperative Beatmungsdauer festgestellt werden.

5.4 Limitationen

Bei unserer Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Studie auf der Grundlage von elektronisch dokumentierten Patientendaten. Der klinische Nutzen des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als Entscheidungshilfe zur Therapieoptimierung im Rahmen der EGDT sollte im Rahmen prospektiver Studien reevaluiert werden.

Vor Einsatz des Quotienten als hämodynamischer Zielparameter muss eine einheitliche Definition des Grenzwertes erfolgen. Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie stellt die Gruppenaufteilung zum Vergleich der primären und sekundären Outcomeparameter dar. Hierfür wurde der Grenzwert mit der höchsten in der Literatur beschriebenen prädiktiven Validität für die Entwicklung anaerober Sauerstoffverhältnisse übernommen. Unter Berücksichtigung der bisherigen Studienergebnisse zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ ist eine hohe Variabilität in der Definition optimaler Grenzwerte zu beobachten. Vor dem Hintergrund divergierender Grenzwerte in den bisherigen Studien bleibt die Frage unbeantwortet, inwiefern der verwendete Grenzwert zum Vergleich der Gruppen geeignet war. Es wurden daher zusätzlich Grenzwert-unabhängige univariate und multivariate Analysemethoden angewandt, um eine umfassende Beleuchtung der Fragestellung zu gewährleisten.

Als weitere Limitation kann die Reliabilität von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ diskutiert werden. Mallat et al. untersuchten in einer Studie die Reproduzierbarkeit von Blutgasparametern. Sie testeten hintereinander entnommene Blutproben auf Unterschiede in den jeweils gemessenen Blutgasparametern. Dabei stellten sie fest, dass die Re-Test-Reliabilität von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ vergleichsweise gering war [106]. Es muss auch beachtet werden, dass zur Beantwortung der Fragestellung einmalig Blutgasanalysen durchgeführt wurden, sodass es sich bei dem errechneten Quotienten um eine Momentaufnahme der hämodynamischen Verhältnisse handelt. Es gilt durch weitere Studien zu prüfen, inwiefern eine Verlaufsbestimmung die Aussagekraft bei etwaigem Anstieg oder Abfall des Quotienten erweitern könnte.

Wie bereits in der Diskussion erläutert stellt die mangelnde Vergleichbarkeit bisheriger Studien zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ ein großes Problem dar. Die Heterogenität an klinischen Endpunkten auf der einen Seite sowie die Verwendung sowohl gemischtvenöser als auch zentralvenöser Sauerstoffsättigung auf der anderen Seite erschweren eine valide Einschätzung des klinischen Nutzens des Quotienten. Vor dem Hintergrund der pathophysiologischen Differenzumkehr zwischen S_vO_2 und $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2$ (vergleiche Abschnitt 2.1) wurden Zielwerte der beiden Sättigungsparameter in den Leitlinien zur Therapie intensivpflichtiger Patienten differenziert formuliert [7,9]. Diesen Bemühungen sollte auch in der klinischen Forschung zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ Rechnung getragen werden, um die Vergleichbarkeit zwischen Studien mit gemischtvenöser und zentralvenöser Sauerstoffsättigung als Parameter des Quotienten zu gewährleisten.

5.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der retrospektiven Studie zu $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$, dass ein hoher Quotient mit einer erhöhten postoperativen Krankenhausmortalität assoziiert ist. Weiterhin konnte die Studie erstmalig zeigen, dass der Quotient bei kardiochirurgischen Patienten nicht als unabhängiger Risikofaktor für die postoperative Krankenhausmortalität dienen kann. Im Gegensatz dazu wurde das postoperative akute Nierenversagen als wesentlicher Einflussfaktor auf die postoperative Krankenhausmortalität identifiziert. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien an kardiochirurgischen Patienten, die postoperativ ein akutes Nierenversagen entwickelten [99,100].

Die Studie erfolgte mit dem übergeordneten Ziel, den Einfluss von $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ auf die Krankenhaussterblichkeit von Patienten nach herzchirurgischer Operation zu untersuchen. Bei entsprechendem Impact könnte $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ als hämodynamischer Parameter fungieren, der als spezifisches Surrogat von anaerobem Metabolismus Hochrisikopatienten identifizieren könnte. Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse unserer Studie erscheint der klinische Einsatz des Quotienten als Risikomarker im Setting postoperativer Intensivmedizin zur Identifikation von Hochrisikopatienten aufgrund mangelnder Validität jedoch nicht geeignet. Weitere prospektive Studien sind nötig, um den klinischen Nutzen des Surrogatparameters $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(\text{a-v})}\text{O}_2$ im Rahmen des hämodynamischen Monitorings auf der Intensivstation zu evaluieren. Als mögliche Studienansätze können neben dem Einfluss auf die Patientenmortalität die im Rahmen unserer Studie herausgearbeiteten sekundären Endpunkte wie postoperative Hyperlaktatämie, Intensivverweildauer und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten dienen.

Literaturverzeichnis

1. Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S. Physiologie. In: Physiologie. 5th ed. Georg Thieme Verlag; 2005. p. 278, 301–5.
2. Am Esch JS. Anästhesie. In: Anästhesie. 3rd ed. Georg Thieme Verlag; 2006. p. 440–2.
3. Vincent JL. DO₂/VO₂ relationships. In: Michael R. Pinsky MD, CM, FCCM, FCCP, Dr, MD DP, editors. Functional Hemodynamic Monitoring. Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 251–8. (Update in Intensive Care and Emergency Medicine).
4. Mezger V, Balzer F, Habicher M, Sander M. Venöse Sättigung. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2016 Mar 1;1–7.
5. Rocha LL, Pessoa CMS, Corrêa TD, Pereira AJ, de Assunção MSC, Silva E. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition). 2015 Sep;65(5):395–402.
6. Rothhammer A. Gewebsoxygenierung: Physiologische und pathophysiologische Aspekte in der Intensivmedizin. AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie. 1998 Jun;33(S 2):S54–9.
7. 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, Zwissler B, Spies C. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. Ger Med Sci [Internet]. 2010 Jun 15 [cited 2016 Aug 9];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890209/>
8. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Critical Care Medicine. 2004 Sep;32(9):1825–31.
9. 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 S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013 Feb;39(2):165–228.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.

11. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2005 Jun 14;31(8):1017–9.
12. Bihari DJ. Mismatch of the Oxygen Supply and Demand in Septic Shock. In: Vincent DJL, Thijs DLG, editors. *Septic Shock* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1987 [cited 2016 Aug 10]. p. 148–60. (Update in *Intensive Care and Emergency Medicine*). Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-83108-9_13
13. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High-Risk Surgical Patients. *Chest.* 1992 Jul;102(1):208–15.
14. SHOEMAKER WC, APPEL PL, KRAM HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Critical Care Medicine.* 1988;16(11):1117–20.
15. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):73–9.
16. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):98–104.
17. De Backer D, Dubois M-J, Schartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent J-L. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2009 Nov;88(5):1396–403.
18. Tripodaki E-S, Tasoulis A, Koliopoulou A, Vasileiadis I, Vastardis L, Giannis G, Argiriou M, Charitos C, Nanas S. Microcirculation and Macrocirculation in Cardiac Surgical Patients. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 8];2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374942/>
19. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care.* 2005;9(4):1–7.
20. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM, Investigators on behalf of the MA in R and S (MARS). Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Jul 2;34(12):2210–7.
21. Danin P-E, Siegenthaler N, Levraut J, Bernardin G, Dellamonica J, Bendjelid K. Monitoring CO₂ in shock states. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2015 Oct;29(5):591–600.
22. Bloos F, Reinhart K. The value of central venous O₂ saturation for assessment of tissue oxygenation. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2004 Nov;129(48):2601–4.
23. van Beest PA, Spronk PE. Early hemodynamic resuscitation in septic shock: understanding and modifying oxygen delivery. *Crit Care.* 2014;18(1):111.

24. Nelson LD. Continuous venous oximetry in surgical patients. *Ann Surg.* 1986 Mar;203(3):329–33.
25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933–89.
26. 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. *Crit Care.* 2010;14(6):R219.
27. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Sep 1;32(9):1336–43.
28. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, Grubitzsch H, Heymann C von. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007 Oct 1;33(10):1719–25.
29. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4):1036–43.
30. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Crit Care.* 2011;15(5):232.
31. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care.* 2008;12(2):130.
32. 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. *Crit Care.* 2011;15(4):R176.
33. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO₂) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine.* 2010 Jan;55(1):40–6.e1.
34. Balzer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch S, Mezger V, Schirmer U, Heringlake M, Wernecke K-D, Grubitzsch H, von Heymann C. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care*

- [Internet]. 2015 [cited 2016 Aug 11];19(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415351/>
35. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A. Low and “supranormal” central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37(1):52–9.
 36. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, Falk JL, Weil MH. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 1988 Jul;16(7):655–8.
 37. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child.* 1999 Oct 1;81(4):343–50.
 38. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011 Dec 28;19:74.
 39. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, Davies A, Stachowski E, Reade MC, Bailey M, Cooper DJ. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care.* 2010;14(1):R25.
 40. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia.* 2008 Apr;63(4):396–411.
 41. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert P-E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005 Mar 5;365(9462):871–5.
 42. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Aug;12(4):315–21.
 43. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, Durville E, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care [Internet].* 2016 Feb 3 [cited 2016 Aug 8];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740480/>
 44. Groeneveld AB. Interpreting the venous-arterial PCO₂ difference. *Crit Care Med.* 1998 Jun;26(6):979–80.
 45. H M Randall JJC. Effect of renal ischemia on anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY).* 1967;125(3):947–53.
 46. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke K-D, Sander M. Central Venous-Arterial pCO₂ Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):646–55.

47. Du W, Liu D-W, Wang X-T, Long Y, Chai W-Z, Zhou X, Rui X. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care*. 2013 Dec;28(6):1110.e1–5.
48. 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. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:759792.
49. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med*. 2016 Feb 4;5(1):47–56.
50. 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;14(5):R193.
51. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Jun;72(6):597–604.
52. Vallet B, Teboul J-L, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2000 Oct 1;89(4):1317–21.
53. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, Sottile JP, Barán M, Pálizas F, Laporte M. Intramucosal–arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care*. 2002;6(6):514–20.
54. Nevière R, Chagnon J-L, Teboul J-L, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):379–84.
55. 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;28(3):272–7.
56. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care [Internet]*. 2015 [cited 2016 Feb 15];19(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384363/>
57. He H, Liu D, Long Y, Wang X. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care*. 2016 Feb;31(1):76–81.
58. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul J-L. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen

- saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013 Jun;41(6):1412–20.
59. Du W, Long Y, Wang X-T, Liu D-W. The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chin Med J (Engl).* 2015 May 20;128(10):1306–13.
60. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, Granados M, Salazar B, Arango-Dávila C, De Backer D. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):796–805.
61. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med.* 2016 Nov 1;42(11):1801–4.
62. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med.* 1995 Mar;23(3):545–52.
63. Bersten AD, Soni N. Oh's Intensive Care Manual. In Elsevier Health Sciences; 2009. p. 119.
64. Cavaliere F, Giovannini I, Chiarla C, Conti G, Pennisi MA, Montini L, Gaspari R, Proietti R. Comparison of two methods to assess blood CO₂ equilibration curve in mechanically ventilated patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2005 Mar;146(1):77–83.
65. Vincent JL. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. In Springer Science & Business Media; 2011. p. 367.
66. West JB. Gas transport to the periphery: how gases are moved to the peripheral tissues? In: West JB editor *Respiratory physiology The essentials 4th ed* Baltimore (MD): Williams & Wilkins. 1990. p. 69–85.
67. He H-W, Liu D-W. Central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio: An experimental model or a bedside clinical tool? *Journal of Critical Care* [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 15]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944116300818>
68. Zikria BA, Bascom JU. Multiple organ failure syndrome. *JAMA.* 1994 Jul 20;272(3):202–3.
69. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J. Guidelines on myocardial revascularization. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2010 Sep;38:S1–52.
70. Ranucci M, Castelvechio S, Conte M, Megliola G, Speziale G, Fiore F, Guarracino F, Scolletta S, Escobar RM, Falco M, Bignami E, Landoni G. The easier, the better:

- Age, creatinine, ejection fraction score for operative mortality risk stratification in a series of 29,659 patients undergoing elective cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Sep;142(3):581–6.
71. 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.
72. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.
73. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
74. Röhrig R, Wrede C. Patientendatenmanagementsysteme. *Intensivmed*. 2011 May 13;48(5):411–6.
75. 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 Jul;22(7):707–10.
76. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. SErial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
77. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):179–84.
78. Prel J-B du, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(19):343–8.
79. Krummenauer F, Al-Nawas B, Baulig C. Primäre klinische Endpunkte: Es sollte nur einen geben. *Z Zahnärztl Imp*. 2008;24:215–7.
80. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(S 01):e36–8.
81. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(S 01):e39–41.
82. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36.
83. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993 Apr;39(4):561–77.
84. Jiang J. Large Sample Techniques for Statistics. In *Springer Science & Business Media*; 2010. p. 235.

85. Bartolucci A, Singh KP, Bae S. Introduction to Statistical Analysis of Laboratory Data. In John Wiley & Sons; 2015. p. 73.
86. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression - - Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW - -. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2002 Jul;127(Suppl. Statistik):T 11 – T 13.
87. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i – xii, 1–253.
88. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950 Jan 1;3(1):32–5.
89. Hilden J, Glasziou P. Regret Graphs, Diagnostic Uncertainty and Youden's Index. Statist Med. 1996 May 30;15(10):969–86.
90. Investigators TA, Group the ACT. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.
91. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2014 May;370(18):1683–93.
92. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med. 2002 Aug;30(8):1686–92.
93. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect--an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? Br J Anaesth. 1999 Nov 1;83(5):740–6.
94. Hurley R, Mythen MG. The Haldane effect--an explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):167–9.
95. White GH, Farrance I. Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing. Clin Biochem Rev. 2004 Nov;25(4):S1–24.
96. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. Prev Vet Med. 2000 May 30;45(1-2):23–41.
97. Taha A, Shafie A, Mostafa M, Syed N, Hon H, Marktanner R. Evaluation of the quotient of the venoarterial carbon dioxide gradient and the arteriovenous oxygen content difference as a transfusion trigger parameter in hemodynamically stable patients with significant anemia. Crit Care. 2015;19(Suppl 1):P331.
98. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy R, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2008 Jan 1;11(1):27.
99. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jun 1;23(6):1970–4.

100. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e98028.
101. Chertow MD M Glenn M, Levy MD EM, Hammermeister MD KE, Grover MD F, Daley MD J. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery 12. *The American Journal of Medicine*. 1998 Apr;104(4):343–8.
102. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012 Sep;8(3):31–6.
103. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care [Internet]*. 2016 [cited 2016 Aug 8];20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931708/>
104. Lagny M-G, Jouret F, Koch J-N, Blaffart F, Donneau A-F, Albert A, Roediger L, Krzesinski J-M, Defraigne J-O. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol [Internet]*. 2015 May 30 [cited 2016 Oct 17];16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448315/>
105. Bellomo R. Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Oct;32(5):639–50.
106. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Thevenin D. Repeatability of Blood Gas Parameters, Pco2 Gap, and Pco2 Gap to Arterial-to-Venous Oxygen Content Difference in Critically Ill Adult Patients. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2015 Jan 26 [cited 2016 Aug 8];94(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602629/>

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Maximilian Stier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Validität des Quotienten $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}_{(a-v)}\text{O}_2$ hinsichtlich der Prädiktion von Outcome bei kardiochirurgischen Patienten als Marker für anaeroben Metabolismus“ 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den

Maximilian Stier

Lebenslauf

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

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

Berlin, den

Maximilian Stier

Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei der Bearbeitung meiner Dissertation meinen herzlichen Dank aussprechen:

Mein erster und besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dr. rer. nat. Felix Balzer für die Konzeption der Studie, das Überlassen des Dissertationsthemas und die sehr gute Betreuung. Insbesondere möchte ich mich für die ständige Ansprechbarkeit, die konstruktive Kritik und das Vertrauen in meine Arbeit bedanken.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. Michael Sander für die initiale Idee zur Konzeption der Studie.

Ein herzliches Dankeschön gebührt Dr. med. Marit Habicher, die mir in fachlichen wie auch inhaltlichen Angelegenheiten stets zur Seite stand und meine Arbeit durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet hat.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten. Bedanken möchte ich mich insbesondere für die uneingeschränkte Unterstützung, den enormen Rückhalt und das Vertrauen in mich.