

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Präoperative cerebrale Sauerstoffsättigung
und Risikostratifizierung in der Herzchirurgie.**

**Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
Aus der Medizinischen Fakultät**

vorgelegt von
Christof-Rudolf Immanuel Garbers
aus Bremen

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Heringlake

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Bechtel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.01.2012

-DEKAN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT-

“In ancient Greek, the Delphi Oracle used to declare sentences that could be oppositely interpreted according to the position of a comma. The most famous sentence is the verdict given to a soldier who asked the Oracle if he would come back from the war: ‘Come back you won’t die in war’. The meaning of the sentence completely changes if you put the comma after ‘back’ or after ‘won’t’. After more than 2000 years with more sophisticated statistical methods, wider databases, and fast computation instruments, we still cannot tell whether the patient will survive or die a surgical operation.” (Pinna-Pintor et al., 2002)



In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	6
<i>Risikostratifizierung in der Herzchirurgie</i>	<i>6</i>
<i>Bisherige Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie</i>	<i>8</i>
<i>Zielsetzung und Fragestellung der Studie</i>	<i>10</i>
Material und Methoden	10
<i>Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie</i>	<i>10</i>
<i>Technische Umsetzung für die Messung der Sauerstoffkonzentration.....</i>	<i>13</i>
<i>Verfügbare Nahinfrarot-Spektrometer.....</i>	<i>14</i>
<i>Das INVOS Spektrometer und was es misst</i>	<i>17</i>
<i>Validierung und Einflussvariablen der Nahinfrarotspektroskopie.....</i>	<i>18</i>
<i>Der Euroscore zur Risikoabschätzung postoperativer Mortalität.....</i>	<i>19</i>
<i>Der MaC-Score zur Erfassung postoperativer Morbidität</i>	<i>21</i>
<i>Die Studiendurchführung</i>	<i>22</i>
Rechtliche Aspekte.....	22
Patientenkollektiv.....	22
Datenerhebung und präoperative ScO ₂ -Messung	22
Anästhesie und Operationsverfahren	24
Erfassung der klinischen Endpunkte	25
<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>25</i>
Ergebnisse	28
<i>Demographische Daten und perioperative Variablen</i>	<i>28</i>
Die klinischen Endpunkte.....	29
Euroscore und Operationsrisiko.....	30
<i>Nahinfrarotspektroskopisch gemessene cerebrale Sauerstoffsättigung</i>	<i>31</i>
Präoperative cerebrale und arterielle Sauerstoffsättigung	31

Einflussvariablen der ScO ₂	32
<i>Analyse univariater Prädiktoren von Morbidität und Mortalität.....</i>	<i>33</i>
<i>ROC-Analysen</i>	<i>34</i>
ScO ₂ und klinische Endpunkte	34
Prädiktive Genauigkeit der ScO ₂ im Vergleich mit anderen Variablen.....	35
<i>Logistische Regression.....</i>	<i>36</i>
<i>Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse.....</i>	<i>38</i>
Überlebenszeitanalyse nach Operationsart und Geschlecht	38
ScO ₂ und Euroscore in der Überlebenszeitanalyse	39
Diskussion.....	40
<i>Kontext der Studie.....</i>	<i>40</i>
<i>Der Euroscore für die Risikostratifizierung.....</i>	<i>42</i>
<i>Die Nahinfrarotspektroskopie für die Risikostratifizierung.....</i>	<i>43</i>
<i>Limitationen der Studie</i>	<i>46</i>
Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	50
Tabellen und Abbildungsverzeichnis	70
Abkürzungsverzeichnis.....	72
Anhang	74
<i>Flow-chart und Tabellen.....</i>	<i>74</i>
<i>Publikationen.....</i>	<i>86</i>
<i>Lebenslauf.....</i>	<i>87</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>88</i>

Einleitung

Risikostratifizierung in der Herzchirurgie

Herzchirurgische Operationen beinhalten zahlreiche und oft schwer vorhersehbare Risiken. Zunehmend werden Patienten in fortgeschrittenem Alter (Zacek *et al.*, 2001; Mortasawi *et al.*, 2003; Collart *et al.*, 2005a; Collart *et al.*, 2005b; Naughton *et al.*, 2009; Rohde *et al.*, 2010) sowie mit hohem Risiko operiert (Ferguson *et al.*, 2002). Aufgrund der Fortschritte von Operationstechnik und Intensivmedizin haben sich die *Überlebenschancen* jedoch verbessert (Ivanov *et al.*, 1998; Ferguson *et al.*, 2002). Dennoch sind schwerwiegende Komplikationen nicht selten. Hierzu zählen Nierenversagen, Reintubation bei respiratorischer Dekompensation, linksführendes Herzversagen (Low-Output-Syndrom) und Gehirnfarkte mit den entsprechenden persönlichen, gesellschaftlichen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen (Goldman *et al.*, 2006).

Primär gründet sich die Vorhersage des Operationsrisikos auf klinische und physiologische Faktoren: fortgeschrittenes Alter, Geschlecht, hohe Dringlichkeit und Art der Operation, vorangegangene Herzoperationen, kardiale Funktion und Nachweis chronischer Erkrankungen (Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, schwere Arteriosklerose mit peripheren und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen, etc.) (Paiement *et al.*, 1983; Parsonnet *et al.*, 1989; Higgins *et al.*, 1992; O'Connor *et al.*, 1992; Tuman *et al.*, 1992; Tu *et al.*, 1995; Jones *et al.*, 1996; Magovern *et al.*, 1996; Albert und Antman, 2003; Rohde *et al.*, 2010). Aufgrund sehr unterschiedlicher Risikoprofile ist eine unmittelbare Risikoabschätzung schwierig. Die Risikoprognosen werden mithilfe von Risiko-Modellen erstellt, in welchen Risikofaktoren gewichtet zu einem „Score“ zusammengefasst werden.

Diese Scores werden bei der Operationsindikation *individueller* Patienten zu Hilfe genommen (Loop *et al.*, 1975; Higgins, 1998), weisen jedoch einige Einschränkungen auf. Anhand der gebräuchlichen Modelle in der Herzchirurgie (Euroscore, Parsonnet Score, Cleveland Clinic Foundation Score und French Score) wurde gezeigt, dass sie zwar für bestimmte Patientengruppen eine relativ gute Trennschärfe (Diskriminierungsfähigkeit) bezüglich der Todesrate aufweisen, bei den tatsächlich verstorbenen Patienten aber das Risiko falsch eingeschätzt hatten (Sudkamp *et al.*, 2000; Pinna-Pintor *et al.*, 2002). Dies erklärt sich dadurch, dass in der Statistik der positive Vorhersagewert ungenau ist, wenn die Ereignisprävalenz (z.B. Todesrate bei Herzoperationen) niedrig ist (Bayes Theorem).

Niemand würde sich einer Operation unterziehen und kein Chirurg diese verantworten, wenn sie mit 100%-iger Wahrscheinlichkeit tödlich ausginge. Wenn jedoch Warnzeichen für komplizierte Verläufe besser erkannt würden, könnten alternative Therapiekonzepte (minimal-invasive Operationsmethoden, kardiologische Interventionen) oder gezielte prophylaktische Maßnahmen (Gabe des Calciumsensitizers Levosimendan (Simdax®) (Landoni *et al.*, 2010; Takagi und Umemoto, 2010), Optimierung des Volumenstatus, präoperative Aufnahme auf der Intensivstation) eingesetzt werden. Je nach Studie und Definition gelten 3% bis 15% der herzchirurgischen Patienten als Hochrisikopatienten (Tuman *et al.*, 1992; Tu *et al.*, 1995; Magovern *et al.*, 1996; Dupuis *et al.*, 2001). Ihr Risiko wird aufgrund der Unzuverlässigkeit der Risikomodelle bisher überwiegend subjektiv beurteilt (Pons *et al.*, 1999).

Der additive Euroscore wurde 1999 von Roques *et al.* publiziert (Roques *et al.*, 1999). Er ist das in Europa am meisten verbreitete Instrument zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie und wurde bereits in vielen herzchirurgischen Zentren rund um die Welt erprobt und validiert (Dupuis, 2008). Allerdings tendiert der Euroscore zur Risikoüberschätzung, besonders bei Hochrisikopatienten (Sudkamp *et al.*, 2000; Kötting, 2009).

Vier Jahre nach der ursprünglichen Publikation veröffentlichten Roques *et al.* eine logistische Version des Euroscores, in welcher die Risikofaktoren mit einem sogenannten beta-Koeffizienten multipliziert werden. Durch die logarithmische Gewichtung der Risikofaktoren sollte das Risiko auch von Nicht-Bypassoperationen sowie von Hochrisikopatienten besser abgebildet werden (Roques *et al.*, 2003; Wendt *et al.*, 2009). Vergleichende Untersuchungen des logistischen gegenüber dem additiven Euroscore fanden für den logistischen jedoch keinen wesentlichen Vorteil (Toumpoulis *et al.*, 2005), auch nicht bei Hochrisikopatienten (Shanmugam *et al.*, 2005). Michel *et al.* wiesen für das logistische Modell einen leichten Vorteil in der Hochrisikogruppe nach, wobei die Diskriminierungsfähigkeit mit der des additiven Euroscores (für sie der „Goldstandard“) gleichwertig war (Michel *et al.*, 2003). Ähnliche Ergebnisse wurden von Karthik *et al.* für ein gemischtes Patientenkollektiv von bypass- und klappenchirurgischen Patienten gefunden (Karthik *et al.*, 2004).

Die relative Unzuverlässigkeit des Euroscores besteht zum einen darin, dass eine Reihe der einfließenden Variablen untersucherabhängig variieren. Beispielsweise ist das errechnete

Risiko um den Faktor 2 von der ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) abhängig. Die Ergebnisse der LVEF-Messungen stimmen jedoch nur in 20 % bei verschiedenen Untersuchern überein (Jakobsen *et al.*, 2006). Zum anderen werden Risikomodelle in der Regel an großen Patientenkollektiven entwickelt. Neben den Hauptrisikofaktoren, auch „core“ Variablen genannt, erreichen dabei auch weniger relevante Variablen statistische Signifikanz, wodurch sich das Bestimmtheitsmaß des Modells jedoch nur geringfügig erhöht. Auf kleinere Populationen angewandt, neigen diese Modelle zur Überanpassung. Würde man sich auf die wichtigsten Variablen beschränken, ließen sich die Ergebnisse besser vergleichen (Tu *et al.*, 1997). In diesem Sinne gelang es Ranucci *et al.* mit dem „ACEF-Modell“ aus den Variablen Alter, Kreatinin und LVEF, eine mit dem Euroscore vergleichbar gute Risikostratifizierung vorzunehmen (Ranucci *et al.*, 2009). In Anbetracht der skizzierten Limitationen komplizierter Modelle sowie dem Einfluss der sehr relevanten, aber nicht immer genau zu bestimmenden LVEF, stellt sich die Frage nach weiteren, einfach zu erhebenden, physiologischen Parametern für die herzchirurgische Risikobewertung.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob die mittels Nahinfrarotspektroskopie zu bestimmende cerebrale Sauerstoffsättigung (ScO_2) als Surrogatparameter für das cerebrale und das globale Verhältnis von Sauerstoffangebot und Bedarf, neben den kardialen Markern NTproBNP und Troponin T (deren prognostische Bedeutung Gegenstand anderer Arbeiten ist), zur präoperativen Risikoabschätzung bei herzchirurgischen Patienten geeignet ist.

Bisherige Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur nicht invasiven Darstellung von Gewebeeigenschaften nahm ihren Ursprung in den 1970er Jahren. Jöbsis zeigte zuerst an anästhesierten Katzen und dann am Menschen, dass die cerebrale Oxygenierung durch den intakten Schädel hindurch mit nahinfrarotem Licht gemessen werden kann. Er prägte den Begriff „transkranielle Spektroskopie“ (Jobsis, 1977).

Erste Studien am Menschen wurden 1985 veröffentlicht (Ferrari *et al.*, 1985). Die cerebrale NIRS diente zunächst der Erfassung globaler Schwankungen der Blutoxygenierung im Gehirn von Neugeborenen, da deren Kopf für Nahinfrarotlicht durchlässig genug

war (Delpy *et al.*, 1987; Brazy, 1991; Benaron *et al.*, 1992; Kurth *et al.*, 1992; Adcock *et al.*, 1999; Fortune *et al.*, 2001; Kurth *et al.*, 2001; Schulz *et al.*, 2002; Nelson *et al.*, 2008). Bei Erwachsenen wurde die Methode unter operativen und intensivmedizinischen Bedingungen zur Darstellung cerebro-vaskulärer Veränderungen angewandt, wobei hier wegen des größeren Schäeldurchmessers das vom Gewebe reflektierte Licht gemessen wurde (Takatani, 1989; Hampson *et al.*, 1990; Elwell *et al.*, 1992; Elwell *et al.*, 1994). Beispielsweise wurden Studien zur Feststellbarkeit intrakranieller Hämatomme (Gopinath *et al.*, 1993), zur Erfassung der cerebro-vaskulären Reservekapazität (Smielewski *et al.*, 1995) sowie zur Aufzeichnung globaler Veränderungen der cerebralen Oxygenierung bei Karotisendarterektomie (Kirkpatrick *et al.*, 1995; Williams *et al.*, 1995; Samra *et al.*, 1996; Samra *et al.*, 2000; Moritz *et al.*, 2007) durchgeführt. Die NIRS fand Eingang in die Neurochirurgie (Kashiwazaki *et al.*, 2007) und in die Herzchirurgie (Levy *et al.*, 1995; Nollert *et al.*, 1995; Abdul-Khaliq *et al.*, 2002; Sakamoto *et al.*, 2004; Gottlieb *et al.*, 2006; Kirshbom *et al.*, 2007). Kardiochirurgische Eingriffe schienen besonders geeignet, um mittels NIRS-Monitoring überwacht zu werden, da Veränderungen der Oxygenierung in der Regel das gesamte Gehirn gleichermaßen betreffen. Neben der Früherkennung potenziell gehirnschädigender Zwischenfälle haben viele Studien gezeigt, dass das klinische Ergebnis (outcome) von Patienten verbessert werden konnte, wenn mittels NIRS-Monitoring intraoperative Abfälle der cerebralen Sauerstoffsättigung (ScO₂) detektiert und sofort korrigiert wurden (Edmonds, 2002; Janelle *et al.*, 2002; Goldman *et al.*, 2004; Yao *et al.*, 2004b; Casati *et al.*, 2005; Edmonds, 2005; Taillefer und Denault, 2005; Muehlschlegel und Lobato, 2006; Olsson und Thelin, 2006; Casati *et al.*, 2007; Murkin *et al.*, 2007; Hong *et al.*, 2008; Slater *et al.*, 2009; Fedorow und Grocott, 2010). Drei der Studien waren randomisiert und kontrolliert (Casati *et al.*, 2005; Murkin *et al.*, 2007; Slater *et al.*, 2009). Murkin und Mitarbeiter beobachteten, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen (Major Organ Morbidity and Mortality Score: MOMM \geq 1) während der Operation tiefere Sättigungsabfälle und längere Phasen von geringer Sauerstoffsättigung durchlaufen hatten und auch der erste Messwert zu Beginn der Operation (baseline-ScO₂) geringer war als bei Patienten ohne Komplikationen (ScO₂ durchschnittlich 64,66 % vs. 70,04 %; P= 0,008) (Murkin *et al.*, 2007). Für das intraoperative Monitoring mit NIRS entwickelten sie eine Interventionsstrategie für kritische Sättigungsabfälle, welche von Denault *et al.* weiterentwickelt wurde (Denault *et al.*, 2007). So kann z.B. durch gezieltes Erhöhen des Pumpflusses die cerebrale Oxygenierung verbessert werden (Murkin *et al.*, 2007). Weitere Anwendungsgebiete sind die nicht-kardiale Chirurgie (Samra *et al.*, 2000;

Vernieri *et al.*, 2004), Kardiologie (Madsen *et al.*, 2000), Reanimation (Nemoto *et al.*, 2000), Traumatologie (Dunham *et al.*, 2004; Gracias *et al.*, 2004), Neurologie (Sokol *et al.*, 2000) und Neurochirurgie (Shojima *et al.*, 2004).

Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die präoperativen Messungen der cerebralen Sauerstoffsättigung (ScO₂) mit NIRS eine bessere Vorhersage der 30-Tage-Mortalität ermöglichen als der Euroscore. Ferner sollen, in sekundären Fragestellungen, die Vorteile hinsichtlich der Risikostratifizierung der 1-Jahres-Mortalität und der Morbidität untersucht werden.

Material und Methoden

Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Da die Verwendung der Nahinfrarotspektroskopie zur besseren Risikostratifizierung in der Herzchirurgie bei dieser Arbeit im Vordergrund steht, soll zunächst näher auf deren physikalische und technische Grundlagen eingegangen werden.

Wie bei der Pulsoxymetrie liegt der NIRS das Lambert-Beer'sche Gesetz zugrunde. Die Lichtquellen (Emitter) und Empfängerpaare (Detektoren) werden am Patienten in einigen Zentimetern Abstand nebeneinander auf der Stirn angebracht. Das Infrarotlicht wird nach mehreren Streueignissen auf seinem „bananenförmigen“ Verlauf durch das Gewebe wieder an die Oberfläche reflektiert (Bonner *et al.*, 1987). Die **Abbildung 1** (siehe unten) zeigt ein Kopfmodell mit unterschiedlichen Kompartimenten (Haut, Kalotte, Liquorspalt und Kortex). Die Lichtquelle (I_0) ist im Abstand l vom Empfänger (I_x) auf der Kopfhaut angebracht. Die Pfeile markieren den Pfad der Photonen beim Durchlaufen des Gewebes.

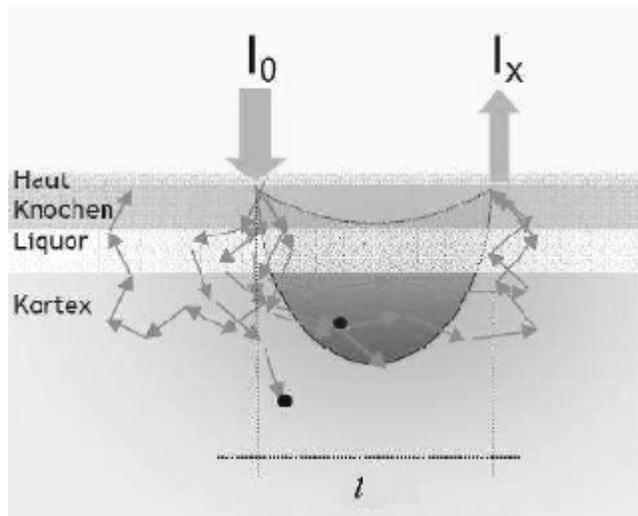


Abbildung 1: Kopfmodell mit Lichtquelle (I_0) und Empfänger (I_x) im Abstand (l)¹.

Unter der Annahme, dass sich die Geometrie des Gewebes während der Messung nicht ändert, wird die verlängerte Wegstrecke zwischen Sender und Empfänger („differential path length factor“) und der Verlust von Photonen durch Absorption und Streuung (Gewebeverluste) in einer Gleichung berücksichtigt (Owen-Reece *et al.*, 1999; Coyle, 2005). Eine genaue Berechnung der absoluten Konzentration des Absorbers ist bei einer begrenzten Vorhersehbarkeit der Streueignisse und damit der tatsächlichen Wegstrecke nur annähernd möglich. Aussagen über die Konzentrationsänderungen eines Absorbers können zuverlässig gemacht werden. Die Unterschiede von NIRS und Pulsoxymetrie zeigt **Tabelle 1**.

Tabelle 1: Vergleich von Pulsoxymetrie und NIRS².

	Pulsoxymeter	Cerebrale NIRS (INVOS)
Pulsartigkeit	pulsatil	nicht-pulsatil
Licht-Transmission	Durchleuchtung	Reflexion
Wellenlängen	660/940 nm	730/810 nm
Art./Ven. Mischverhältnis	Überwiegend arteriell	25% arteriell/75% venös
Sauerstoffsättigung	arteriell	cerebral gemischt-venös
LED (light emitting diode)	1 Emitter / 1 Sensor	1 Emitter / 2 Sensoren

¹ Abbildung (modifiziert) aus Obrig H: Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns. Berlin, 2002.

² In Anlehnung an Tan ST: Cerebral oximetry in cardiac surgery. Hong Kong Med J 14:220-225 (2008).

Das Spektrum des sichtbaren Lichts liegt im Frequenzbereich von ca. 400 bis 800 nm. Es wird im biologischen Gewebe fast vollständig absorbiert. Das nahinfrarote Licht mit Wellenlängen im Bereich zwischen 630 und 1350 nm kann Haut-, Muskel- und Knochengewebe gut durchdringen. Dieser Bereich wird als „optisches Fenster“ des biologischen Gewebes bezeichnet.

Im Gewebe wird das Licht von verschiedenen Substanzen absorbiert. Zu den Absorbieren zählen Wasser, Melanin, oxygeniertes (HbO_2) und desoxygeniertes Hämoglobin (Hb) sowie die Cytochromoxidase, jeder mit einem spezifischen Absorptionsspektrum. Dieses ist wellenlängenabhängig und charakteristisch für die jeweilige Substanz. Die Absorptionseigenschaften von HbO_2 , Hb, Melanin, Cytochromeoxidase (Caa3) und Wasser (H_2O) im nahinfraroten (NIR-) Bereich sind in **Abbildung 2** (siehe unten) dargestellt.

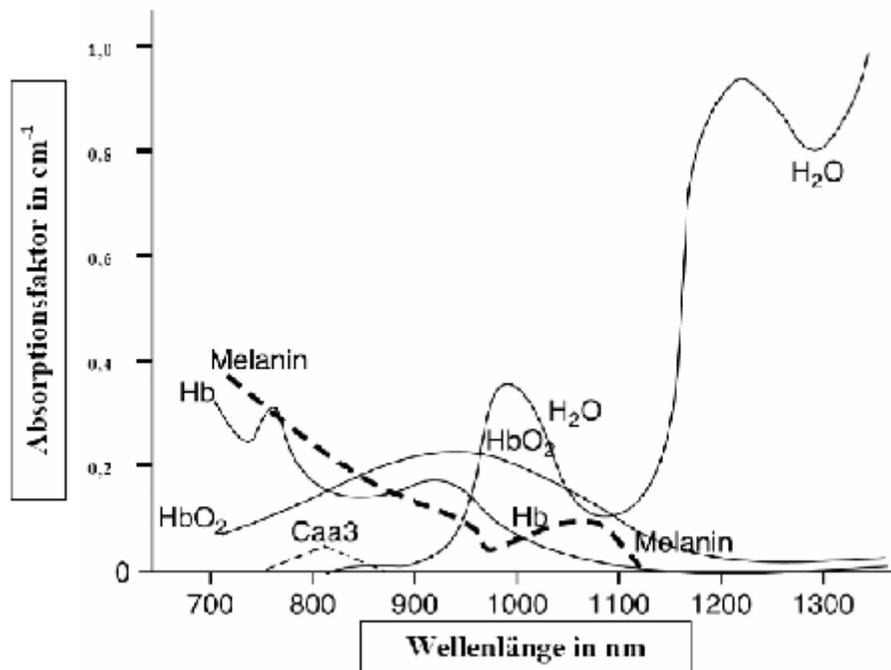


Abbildung 2: Extinktionswerte relevanter Absorber im NIR-Bereich. Hb: desoxygeniertes Hämoglobin; HbO_2 : oxygeniertes Hämoglobin; Caa3: Cytochromoxidase; H_2O : Wasser.³

³ Aus Murkin JM: NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? J Extra Corpor Technol 41:P11-14 (2009).

Der mengenmäßig vorherrschende, „fixe“ Absorber des Gehirngewebes ist Wasser (die Konzentration ist in der kurzen Zeitspanne einer NIRS Messung konstant) mit einem Anteil von 75-80 %. „Dynamisch“ hingegen ist das Verhältnis von HbO₂ und Hb. Beide Hauptformen des Hämoglobins besitzen unterschiedliche Absorptionsspektren, die sich in „isobestischen“ Punkten überschneiden. HbO₂ absorbiert weniger im Bereich des roten Lichtes (600-750 nm), dafür mehr im infraroten Bereich (850-1000 nm) als Hb (Smythe und Samra, 2002; Edmonds *et al.*, 2004). Hb hat einen charakteristischen peak bei 740 nm (Casati *et al.*, 2006). Nach oben (im Bereich von 1300 nm) wird das optische Fenster durch die hohe Absorption von Wasser begrenzt (Hale und Querry, 1973). Nach unten (unterhalb von 600 nm) begrenzt eine starke Hämoglobinabsorption das optische Fenster.

Technische Umsetzung für die Messung der Sauerstoffkonzentration

Es gibt drei verschiedene Techniken der Nahinfrarotspektroskopie: die zeitauflösende, die frequenzauflösende und die „continuous wave“ Methode. Bei der **zeitauflösenden Methode** wird die Zeit gemessen, welche die Photonen für den Durchtritt durch das Gewebe benötigen (Chance *et al.*, 1988). Über die Photonenlaufzeit ist der Effekt der Streuung zu messen. Kurze Lichtimpulse werden auf das Gewebe aufgebracht und die zeitliche Verteilung des Signals nach dem Gewebedurchtritt mittels Detektor aufgezeichnet.

Auch der **frequenzauflösende Ansatz** bietet die Möglichkeit, die Streuung und Absorption zu bestimmen. Die Intensität der Lichtquelle wird bei konstanter Frequenz moduliert und Licht in das Gewebe eingestrahlt. Beim Durchtritt durch das Gewebe werden Intensität und Phase des Signals durch Absorption und Streuung verändert. Bei bekannter Phasenverschiebung – diese findet im Frequenzbereich unter 200 MHz linear zur optischen Weglänge statt (Duncan *et al.*, 1996) – kann durch die Abschwächung der Lichtintensität eine direkte Aussage über die Konzentrationsänderung des Absorbers gemacht werden.

Die am häufigsten verwendete Technik basiert auf einem nicht-zeitauflösenden (**continuous wave**) **Ansatz**. Hier wird Licht einer konstanten Intensität durch eine Light Emitting Diode (LED) oder Laserdiode in das Medium eingestrahlt. Die Streuung wird als konstant angenommen. Nach dem Durchtritt durch das Gewebe wird das abgeschwächte Licht mittels Photomultiplier (PMD), Photodiode oder Lawinenphotodiode aufgezeichnet (Delpy

und Cope, 1997). Es sind so viele Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlänge nötig wie Chromophore betrachtet werden sollen. Bei der cerebralen Sauerstoffsättigung sind daher zwei Wellenlängen nötig: eine für HbO₂ und eine für Hb. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass *absolute* Absorberkonzentrationen nur indirekt festgestellt werden können, da die Schichtdicke (differenzieller Weglängenfaktor) gemittelt werden muss, die für die Lambert Beer'sche Gleichung benötigt wird. Die Konzentrationsänderungen der Chromophore Hb und HbO₂ sind hingegen genau zu berechnen (Delpy und Cope, 1997). Die Bestimmung der Cytochrom-c-Oxidase ist relativ schwierig, da sie in niedriger Konzentration vorliegt und von den Absorptionsspektren von Hb und HbO₂ überdeckt sein kann (cross-talk effect). Ohne dieses Problem wäre die Messung der Cytochrom-c-Oxidase ein guter Marker für die zelluläre Oxygenierung.

Verfügbare Nahinfrarot-Spektrometer

Der erste, 1993 der von der Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (FDA: Food and Drug Administration) für den klinischen Gebrauch zugelassene cerebrale Oxymeter war der **INVOS 3100®** der Firma Somanetics (Somanetics corporation, Troy, MI). Das von uns verwendete Nachfolgermodell INVOS 4100® für Erwachsene ist neben dem INVOS 5100® für Kinder und Erwachsene das am häufigsten verwendete Gerät. Diese sind flächenauflösende continuous-wave Spektrometer und waren zu Studienbeginn lediglich zur Messung von *Veränderungen* der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung zugelassen. Im Jahr 2009 zertifizierte die FDA dem Hersteller, dass mit dem INVOS für Patienten über 2,5 kg *absolute* ScO₂-Werte erfasst werden können (Somanetics, 2009). Die großen Zahlen (**Abbildung 3**, siehe unten) stehen für die aktuell gemessene Sauerstoffsättigung der linken (L) und rechten (R) Stirnseite. Der Anfangswert (baseline) ist darunter angezeigt.

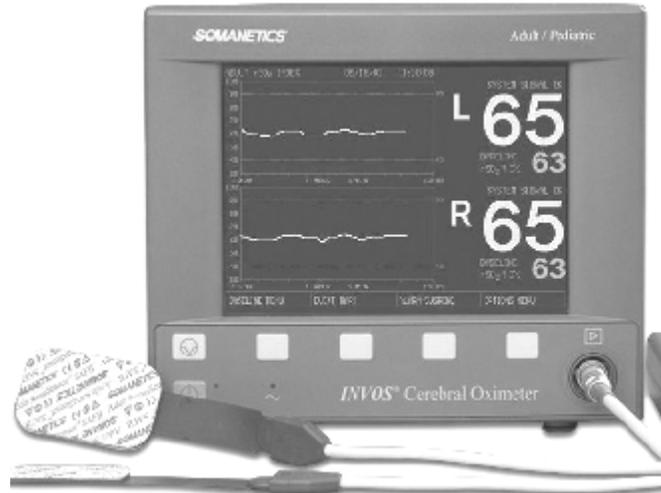


Abbildung 3: Der von uns verwendete INVOS 4100 Monitor von Somanetics.⁴

Bei den Sensoren der INVOS 4100 und 5100 erzeugen die Dioden (LED) Licht zweier konstanter Wellenlängen: die eine bei 730 nm, deren Absorption von dem Verhältnis von HbO₂ zu Hb abhängt, die andere bei 810 nm als Frequenz des isobestischen Punktes, also unabhängig von den relativen Mengen von HbO₂ und Hb, wodurch die Gesamlichtdurchlässigkeit des Gewebes gemessen wird (Denault *et al.*, 2007). Zwei Lichtmesser (Optoden) sind unterschiedlich weit von der Lichtquelle entfernt und ermöglichen eine Flächenauflösung in Bezug auf die Eindringtiefe ins Gewebe. Die reflektierten Photonen durchlaufen einen umso tieferen Bogen im Gewebe je weiter der Emitter-Detektor-Abstand ist. Das Signal dringt etwa 15-17 mm tief in das Gewebe unter der Stirn ein – die Eindringtiefe entspricht ca. 1/3 der Entfernung zwischen den Optoden (Germon *et al.*, 1999) – sodass überwiegend cerebrales Gewebe mitsamt vorderer und mittlerer Cerebralarterie erfasst werden (McCormick *et al.*, 1991; Ohmae *et al.*, 2006). So kann die Absorption des extracerebralen Gewebes (oberflächlicher Lichtbogen) von dem intracerebralen (tiefer Lichtbogen) abgezogen werden (**Abbildung 4**, siehe unten) (Wahr *et al.*, 1996; Edmonds *et al.*, 2004). Ein Computerprogramm prozessiert die Information mit einem Algorithmus und errechnet die fronto-kortikale Sauerstoffsättigung (Edmonds, 2001; Smythe und Samra, 2002).

⁴ Quelle: Somanetics, Troy, MI, USA.

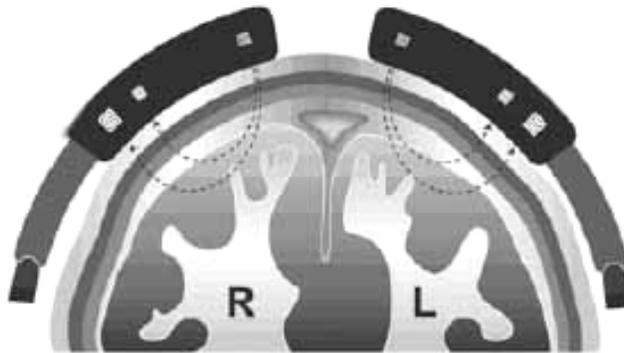


Abbildung 4: Kopfmodell mit NIRS-Sensoren und Lichtbögen im Gewebe. L: linke Stirnhälfte; R: rechte Stirnhälfte.⁵

Neben dem INVOS der Firma Somanetics hat die Firma Hamamatsu Photonics, Japan, einen Monitor entwickelt, der vier Lichtquellen (775, 825, 850 und 904 nm) nutzt (Yoshitani *et al.*, 2002). Der **NIRO**® 300 macht sich die sog. SRS-Methode (spatially resolved spectroscopy, SRS) zunutze, die von Matcher *et al.* beschrieben wurde (Matcher *et al.*, 1995). Durch Bestimmung eines cerebralen Oxygenierungsindex (tissue oxygen index, TOI), der sich aus dem Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin zum Gesamthämoglobin (tissue hemoglobin index, THI) errechnet (Nagdyman, 2008), kann die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung ermittelt werden (Matcher und Cooper, 1994; Yoshitani *et al.*, 2002; Yoshitani *et al.*, 2007). Studien zum Vergleich der gemessenen ScO₂ von NIRO und INVOS, der Sättigung im Bulbus jugularis und in der oberen Hohlvene wurden durchgeführt (Lovell *et al.*, 1999; Quaresima *et al.*, 2000; Ali *et al.*, 2001; McLeod *et al.*, 2003; Macnab und Gagnon, 2005). Wir haben INVOS dem NIRO vorgezogen, da die Sensoren besser für den klinischen Gebrauch geeignet sind. Zwei weitere Oxymeter waren zum Zeitpunkt dieser Studie nicht hinreichend validiert: das **Imagent**® des Herstellers ISS (Champaign, IL, USA) zur Darstellung funktioneller kognitiver Prozesse, wie z.B. bei Patienten mit Locked-in-Syndrom (Tai und Chau, 2009) und der **Multiscan**® OS 30 (NIOS, Esseen), welcher eine direkte Messung der Gewebsoxygenierung über Cytochromoxydase aa3 ermöglichen soll (Nollert, 1997; Asgari *et al.*, 2002; Asgari *et al.*, 2003).

⁵ Aus Denault A, Deschamps A, Murkin JM: A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11:274-281 (2007).

Neu auf dem Markt ist das cerebrale Oxymeter **FORE-SIGHT®** (CASMED, Branford, MT, USA), welches laut Firmenangaben die absolute cerebrale Sauerstoffsättigung messen kann. Im Gegensatz zu INVOS und NIRO verwendet dieser Laserstrahlen vier verschiedener Wellenlängen. Das reflektierte Licht wird von fiberoptischen Sensoren detektiert und die Interferenzen von nicht-cerebralem Gewebe subtrahiert. Zu FORE-SIGHT gibt es bisher ebenfalls nur wenige publizierte Validierungs- (Benni *et al.*, 2005; Hemmerling *et al.*, 2008) und Outcomestudien (Rais-Bahrami *et al.*, 2006; Kazan *et al.*, 2009). Zu nennen ist auch das Cerebraloxymeter **Equanox 7600®** der Firma Nonin (Nonin Medical Inc., Plymouth MN, USA), welches im Juli 2009 von der FDA zugelassen wurde. Die Geräte waren bei Studienbeginn nicht verfügbar.

Das INVOS Spektrometer und was es misst

Die Nahinfrarotspektroskopie reagiert sowohl auf Änderungen der relativen Oxygenierung von Hämoglobin als auch auf Änderungen des korpuskulären Blutvolumens. Über die von vielen Studien postulierte cerebrovaskuläre Kopplung bedingt eine Zunahme der Hirnaktivität einerseits einen erhöhten Blutfluss (desoxygeniertes Blut wird abtransportiert, oxygeniertes fließt nach), andererseits eine lokale Volumenzunahme im aktivierten Areal (Sakai *et al.*, 2001; Schroeter *et al.*, 2002; Tanosaki *et al.*, 2003). So kommt es bei kortikaler Aktivierung zu leichten **intra-individuellen** Schwankungen der NIRS-Antwort. Die **inter-individuellen** Unterschiede erklären sich durch uneinheitliche Streueigenschaften von Gehirngewebe und Liquor verschiedener Menschen (Okada und Delpy, 2003) und die variable relative Sauerstoffsättigung. Das erschwert die Interpretation der absoluten Werte. Nicht gänzlich geklärt ist zudem das Volumen des jeweils erfassten Gewebeanteils (Edmonds *et al.*, 2004). Konsequenterweise wurde der INVOS bis 2009 nur als trendmonitoring empfohlen.

Die ScO₂-Werte spiegeln das Gleichgewicht von cerebraler Sauerstoffzufuhr und -verbrauch in einem dicht von Venolen und Arteriolen durchzogenen Gewebe wider (Kurth *et al.*, 1996). Der Berechnung der ScO₂ basiert auf der Annahme, dass gemischt-venöses Blut in dem Verhältnis 25% arteriell zu 75% venös in dem Gewebeausschnitt vorliegt. Untersuchungen haben auch hier erhebliche interindividuelle Unterschiede gefunden (Watzman *et al.*, 2000) die sich allerdings nur sehr gering auf das Messergebnis auswirkten (Edmonds *et al.*, 2004).

Die seitengetrennte, parallele Aufzeichnung der ScO₂ auf der rechten *und* linken Stirnhälfte hat klinisch folgende Bedeutung: globale Veränderungen (Sättigungsabfälle, systemischer Blutdruckabfall, Temperaturveränderungen) betreffen die Messwerte beider Seiten, unilaterale NIRS-Veränderungen hingegen lassen eine lokale oder einseitige Perfusionsstörung annehmen (Nagdyman, 2008).

Validierung und Einflussvariablen der Nahinfrarotspektroskopie

Die Validierung der NIRS-Geräte war problematisch. Die Genauigkeit der Messergebnisse konnte mangels Goldstandard nicht endgültig überprüft werden. Die Messwerte der ScO₂ mit INVOS wichen um +10 bis +15 % von den Werten der gewichteten Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis und in der oberen Hohlvene ab. Die Erfassung der Konzentrationsveränderungen der ScO₂ war auf 5 % genau (Daubeney *et al.*, 1996; Pollard *et al.*, 1996; Henson *et al.*, 1998; Tortoriello *et al.*, 2005).

Laut einer Studie von Kishi *et al.* sind die Messergebnisse unabhängig von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Geschlecht (Kishi *et al.*, 2003). Sie konnten jedoch durch die Position der Sensoren sowie auch von anderen Häm-haltigen Molekülen (Methämoglobin, Carboxyhämoglobin, foetales Hämoglobin) und nicht Häm-haltigen Molekülen (Bilirubin, Biliverdin) beeinflusst werden (Edmonds *et al.*, 2004). Da sich unter der Hämodilution in herzchirurgischen Operationen auch die optische Weglängendifferenz ändert (Kurth und Uher, 1997), ergaben die Sättigungsmessungen um das 1,2- bis 1,3-Fache zu hohe Werte (Yoshitani *et al.*, 2007). Ein weiterer Einflussfaktor war Lichtabsorption durch Haarfollikel (auch auf rasierter Haut), weswegen die Sensoren auf der unbehaarten Stirn platziert werden müssen (Muehlschlegel und Lobato, 2006). Liegt der Sensorstreifen schlecht an der Haut an, kann wie bei der Pulsoxymetrie das ausgestrahlte Licht durch die Luft zum Detektor gelangen (durch sog. optical shunting) und ein falsch-hoher oder falsch-niedriger Wert angezeigt werden (Mannheimer, 2007). Gelegentlich wird eine deutliche Asymmetrie zwischen links- und rechtsseitiger NIRS-Messung festgestellt. In diesem Falle sollten pathologische Ursachen ausgeschlossen werden, da sie ein Hinweis auf eine Karotisstenose oder Stenosen intrakranieller Arterien, intra- oder extrakranielle Raumforderungen oder alte cerebrale Infarkte sein kann. Die Seitendifferenzen können auch Ausdruck anatomischer Besonderheiten sein (atypisch angelegte Stirnhöhle) sowie von einer Flüssigkeits-

bildung im Sinus frontalis und von Schädelknochendefekten herrühren (Edmonds *et al.*, 2004; Murkin, 2009). Der Algorithmus zur Errechnung der NIRS-Werte kann den anatomischen Unterschieden des Kopfes nicht Rechnung tragen (Kurth und Thayer, 1999; Edmonds *et al.*, 2004).

Der Euroscore zur Risikoabschätzung postoperativer Mortalität

Die bisherige Grundlage zur Risikostratifizierung in der Herzchirurgie bilden verschiedene Modelle, die aus Korrelationsanalysen von präoperativ erfassten Variablen mit der Patientensterblichkeit oder Morbidität entwickelt wurden. Auf den Euroscore soll kurz eingegangen werden.

Der Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein sehr verbreiteter Risikoscore. Er wurde von dem Euro-Score-Projekt entworfen, in welchem von September bis November 1995 an 128 Kliniken in 8 europäischen Ländern prospektiv Daten von Patienten gesammelt wurden, die sich einer aortokoronaren *Bypassoperation* unterziehen mussten. Nach Objektivität, Glaubwürdigkeit, Verfügbarkeit und Unbeeinflussbarkeit wurden 68 präoperative und 29 operative Risikofaktoren ausgewählt und in Relation zur postoperativen Mortalität gesetzt. Eine retrospektive univariate Analyse der Daten von 13302 Patienten führte zur Erstellung eines vorläufigen Risikoscores mit 17 Faktoren, die mit 1-5 Punkten gewichtet wurden. Risikofaktoren, die nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert waren, wurden ausgeschlossen. Durch multivariate logistische Regressionsanalysen wurde ein Modell entwickelt, das dann prospektiv an weiteren 1479 Patienten validiert wurde (Roques *et al.*, 1999). Sowol der additive wie auch der nachfolgend publizierte logistische Euroscore wurden vielfach validiert und mit anderen Risikoscores verglichen (Geissler *et al.*, 2000; Kawachi *et al.*, 2001; Roques *et al.*, 2001; Sergeant *et al.*, 2001; Nashef *et al.*, 2002; Stoica *et al.*, 2002). Entsprechend umfangreich ist die Anzahl der Veröffentlichungen: eine pubmed-Recherche am 29.05.2010 ergab 686 Treffer für „Euroscore“.

Zum Jahre 2002 wurde der Datensatz der Qualitätssicherung Herzchirurgie so modifiziert, dass alle 17 Risikofaktoren des Euroscores erfasst werden (BQS, 2002).

Tabelle 2: Die Variablen des additiven Euroscores.

Patientenabhängige Faktoren	Gewichtung	Kriterien
Alter	1	Pro 5 Jahre über dem Alter von 60 Jahren
Geschlecht	1	Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	1	Längerer Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Periphere Arteriosklerose	2	Claudicatio, Karotis-Stenose > 50% oder Verschluss, geplante Gefäßeingriffe
Neurologische Erkrankungen	2	Jede schwere Bewegungseinschränkung oder Bewegungseinschränkung im Alltag
Voroperationen am Herzen	3	Jede frühere Perikarderöffnung
Serumkreatinin	2	> 200 µmol/l präoperativ
Aktive Endokarditis	3	Patient zum Zeitpunkt der OP noch unter Antibiotika
Kritischer präoperativer Zustand	3	Einer oder mehrere der folgenden Punkte: ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, präoperative Herzdruckmassage oder Beatmung oder Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe oder präoperativ akutes Nierenversagen mit Oligurie < 10ml/h oder Anurie
Kardiale Faktoren	Gewichtung	Kriterien
Instabile Angina pectoris	2	Nitrate intravenös bis zur Operation
Linksventrikuläre Funktion	1	Auswurffraktion 30-50 %
	3	Auswurffraktion < 30 %
Vorangegangener Myokardinfarkt	2	Vor weniger als 90 Tagen
Pulmonaler Hochdruck	2	> 60 mmHg
Notfall-Operation	2	OP vor Beginn des nächsten Arbeitstages nach Aufnahme im Krankenhaus
Eingriffe außer isolierter Bypassoperation	2	Wesentlicher anderer Eingriff am Herzen alleine oder in Kombination mit Bypass
Eingriffe an der thorakalen Aorta	3	Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens
Septumruptur nach Myokardinfarkt	4	

Die Punktwerte der für die zutreffenden Risikofaktoren des jeweiligen Patienten werden summiert. Der maximale Punktwert beträgt 43 Punkte. Nach dem erreichten Score werden

die Patienten in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt (**Tabelle 3**) (Roques *et al.*, 1999)

Tabelle 3: Euroscore-Risikogruppen und erwartete 30-Tage-Mortalität.

Punktwert	Risikogruppe	Mortalität (%)
0-2	Niedriges Risiko	0,56-1,1
3-5	Mäßiges Risiko	2,62-3,51
≥ 6	Hohes Risiko	10,25-12,16

Der MaC-Score zur Erfassung postoperativer Morbidität

Es gibt zahlreiche Ansätze, postoperative Komplikationen quantitativ zu erfassen (Huijskes *et al.*, 2003; Shroyer *et al.*, 2003; Murkin *et al.*, 2007). Zum Teil werden jedoch Faktoren einbezogen, die nicht direkt mit der präoperativen Gesundheit des Patienten zusammenhängen: zum Beispiel fließt die oft durch operationsbedingte Komplikationen nötige Reoperation in den MOMM-Score ein (Murkin *et al.*, 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde der Major Complication Score (MaCS) verwendet, der seit einigen Jahren an der Universität zu Lübeck angewandt wird (Schön *et al.*, 2009). Für die Ereignisse Reintubation, postoperativer Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, Kreislaufdysfunktion (Low Output Syndrom) und cerebraler Insult wird jeweils 1 Punkt verteilt und diese Punkte werden summiert. Der MaC-Score kann 0-4 Punkte betragen. Die Reintubation ist nötig bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Das durch die Operation bedingte akute Nierenversagen ist definiert als Notwendigkeit einer vorher nicht indizierten Nierenersatztherapie (Hämodialyse oder Hämofiltration). Das Low-Output-Syndrom umfasst das Post-Cardiotomie-Syndrom sowie das Herzversagen nach einem neuen akuten Myokardinfarkt gemäß der aktuellen Leitlinie der AWMF (Reg.-Nr. 001/016) (Carl *et al.*, 2006). Ein cerebraler Insult wird definiert als eine neu hinzugetretene, symptomatische (Rankin ≥ 1) fokale Gehirnläsion.

Die Studiendurchführung

Rechtliche Aspekte

Die prospektive klinische Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen: 07-146). Nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung der Patienten wurde das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich fixiert. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde die Einwilligung zur Studienteilnahme von dem nächsten Angehörigen eingeholt und von Patientenseite nach der Operation bestätigt. Die Untersuchungen wurden gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Patientenkollektiv

Alle Patienten, die vom 1.1.2008 bis 31.12.2008 an der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck operiert werden sollten, wurden gebeten an der Studie teilzunehmen. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme ab. Nicht operiert wurden 48 Patienten. Ausgewertet wurden so die Daten von 1178 Patienten, wobei in 194 Fällen aus logistischen Gründen das Troponin T und/oder das NTproBNP nicht bestimmt wurde. Eine Kontrollgruppe war nicht vorgesehen. Im Anhang befindet sich ein flow-chart über die Patientenselektion und den Behandlungsverlauf (**Abbildung 18**, Seite 74). Ein Patient wurde innerhalb des Studienjahres nach zwischenzeitlicher Entlassung erneut operiert. Die zweite Operation wurde als getrennter Fall in die Studiauswertung eingeschlossen.

Für den Teilaspekt NIRS der klinischen Studie, mit der sich diese Arbeit befasst, konnte keine Power-Analyse erstellt werden, da keine Studien mit einer Fragestellung: *präoperative ScO₂* vs. *outcome* bekannt waren. Die benötigte Fallzahl orientierte sich an vergleichbaren Studien (Cuthbertson *et al.*, 2009) und konnte pragmatisch in dem Einjahreszeitraum erreicht werden.

Datenerhebung und präoperative ScO₂-Messung

Bei Aufnahme wurden im Zuge der Anamnese relevante Vitalparameter, Labordaten und Risikofaktoren erhoben. Im Speziellen wurden folgende Blutwerte aufgezeichnet: Kreatinin, Hämoglobin und Hämatokrit. Zusätzlich zu den routinemäßig abgenommenen Laborwerten wurden das Herzpeptid NTproBNP und das hoch-sensitive Troponin T bestimmt.

Die aktuelle Medikation der Patienten wurde klassifiziert nach Antiarrhythmika, Amiodaron, Diuretika, Inotropika/Vasopressoren, RAAS-Antagonisten, Nitrate oral, Nitrate intravenös, Digitalispräparate, fettsenkende Mittel, Heparine / niedermolekulare Heparine, Phenprocoumon, Aspirin, Clopidogrel, Beta-Blocker, Clonidin, Kalzium-Antagonisten und direkte Vasodilatoren.

Neben den allgemeinen, in der Aufnahmeuntersuchung erhobenen Vitalparametern wurde mit dem INVOS 4100 (Somanetics corporation, Troy, MI) die cerebrale Sauerstoffsättigung und pulsoxymetrisch die transkutane arterielle Sauerstoffsättigung gemessen. Dabei wurde wie folgt vorgegangen.

Am Vorabend der Operation wurde mit dem cerebralen Oxymer INVOS 4100 die transkraniale ScO₂ gemessen. Nach gründlicher Reinigung der Optoden und der Haut des Patienten wurden die Sensoren (Adult SomaSensor®, Modell SABF-SM) gemäß der Anleitung des Herstellers auf der Stirn platziert (**Abbildung 5**, siehe unten). Die Sensoren wurden ca. 3 cm von der Mittellinie entfernt angebracht, um eine eventuelle Signaldistorsion durch den Sinus frontalis zu verhindern. Die Patienten saßen einige Minuten an der Bettkante oder im Bett mit aufgerichtetem Oberkörper, um eine vergleichbare cerebrale Durchblutungssituation zu schaffen. Gleichzeitig zur ScO₂-Messung wurde mit einem Pulsoxymeter (Siemens MicrO₂⁺® E554U; Siemens Medical Systems, EMG, Danvers, MA, USA) die arterielle Sauerstoffsättigung an einem Finger gemessen sowie die Herzfrequenz und Blutdruckwerte erhoben.

Nach Stabilisierung der ScO₂-Messwerte wurden diese getrennt für links und rechts erhoben und gemeinsam mit der aktuellen arteriellen Sauerstoffsättigung notiert. Die erste Messung erfolgte spontan, bei *Raumluft* und normaler Atmung der Patienten. Um vergleichbare Voraussetzungen zu schaffen, wurde den Patienten anschließend über eine Nasensonde Sauerstoff (4 Liter / Minute) gegeben und gewartet, bis die maximale arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) erreicht war (angestrebt war eine SaO₂ von 100 %). Sobald sich die ScO₂-Werte stabilisierten, wurden diese erhoben. Bei Notfalloperationen wurden die ScO₂ und die SaO₂ in vergleichbarer Form unmittelbar vor Operationsbeginn aufgezeichnet.



Abbildung 5: Platzierung der Sensoren auf der Stirn⁶.

Anästhesie und Operationsverfahren

Die Vollnarkose wurde mit Etomidate und Sufentanil eingeleitet und mit Sevofluran und Remifentanyl vor und nach dem kardopulmonalen Bypass fortgeführt. Während der eigentlichen Bypassoperation wurden Propofol und Remifentanyl zur Narkoseaufrechterhaltung verwendet. Bei Bedarf wurde Midazolam hinzugezogen, um die gewünschte Narkosetiefe zu erreichen. Neben dem anästhesiologischen Standardmonitoring mit Elektrokardiographie, invasiv-arterieller und zentral-venöser Blutdruckaufzeichnung wurden alle Patienten routinemäßig mit zwei frontalen ScO₂-Sensoren ausgestattet und die cerebrale Sauerstoffsättigung kontinuierlich registriert.

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde der Blutfluss so eingestellt, dass die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung – gemessen am Zufluss des Bypasses – über 70 % betrug, und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde zwischen 50 und 70 mmHg gehalten. Wenn nötig, kamen Norepinephrin und Nitroglycerin als Bolus oder kontinuierliche Infusion zur Verwendung. Der Hämatokrit wurde zwischen 26 % und 29 % gehalten und der Säure-Basen-Haushalt nach den alpha-stat Blutgasprinzipien reguliert (Patel *et al.*, 1996).

⁶ Quelle: Somanetics, Troy, MI, USA.

Nach der Operation wurden die Patienten intensivmedizinisch (Intensivstation und Intermediate-Care-Bereich) überwacht und im Verlauf auf eine periphere Station verlegt, bis sie in eine spezialisierte Reha-Klinik überwiesen werden konnten.

Erfassung der klinischen Endpunkte

Die Verweildauer auf der Intensivstation und/oder IMC wurde als „high dependency unit“ (HDU)-Zeit zusammengefasst. HDU ist eine Bezeichnung, die im angloamerikanischen Sprachraum für eine Einheit intensivmedizinischer Betreuung und Überwachung, die auf einer peripheren Station nicht geleistet werden kann angewandt wird. Zusammen mit dem oben beschriebenen MaC-Score (Reintubation, postoperatives Nierenersatzverfahren, Low-Output-Syndrom und cerebraler Insult) soll die HDU-Zeit die Morbidität abbilden. Die Patientenmortalität wurde der Krankenhausdokumentation entnommen (siehe unten).

Statistische Auswertung

Diese prospektive (einarmige) nicht randomisierte klinische Kohortenstudie fokussierte drei Endpunkte: als primären Endpunkt die **30-Tage-Mortalität** jeglicher Ursache nach der herzchirurgischen Operation; als sekundäre Endpunkte die **1-Jahres-Mortalität** und die **Morbidität**, definiert durch MaC-Score ≥ 2 und/oder eine HDU-Zeit von ≥ 10 Tagen (Bashour *et al.*, 2000). Im Verlauf wurde eine explorative Analyse der Hochrisikopatienten vorgenommen. Als Hochrisikogruppe wurden Patienten mit einem Euroscore >10 definiert (Shanmugam *et al.*, 2005).

Die gemessenen und aus den Krankenakten erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingegeben (Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Diese wurde mit der Krankenhausdokumentation für die BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH) von 2008 abgeglichen und ergänzt. Die BQS-Datenbank enthält neben patientenbezogenen Daten präoperative, operative und postoperative Variablen sowie die 30-Tage-Mortalität. Ferner wurden Risiko- und Morbiditätsscores errechnet. Die Nachverfolgung der Patienten einschließlich der 1-Jahres-Mortalität konnte lückenlos durch die Krankenhausdokumentation erfolgen.

Die Statistik wurde mit dem Statistikprogramm MedCalc 11.0 (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgien) gerechnet. Kategorische Variablen wurden nach ihrer Anzahl und

ihrem prozentuaem Vorkommen dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet und entsprechend als Mittelwert \pm Standardfehler oder Median mit 25 / 75 %-Perzentilen (bei nicht Normalverteilung) aufgeföhrt.

In einer **univariaten Analyse** wurden Patientencharakteristika in ihrer Assoziation zur 30-Tage-Mortalität und Morbidität untersucht (**Tabelle 16**, Seite 80). Hierzu wurden der zweiseitige Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates für dichotome Variablen (hohe Fallzahlen) und der Kruskal-Wallis-Test, ein Äquivalent des Mann-Whitney-U-Tests, für kontinuierliche Variablen verwendet. Eine Überzufälligkeit von $P \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Die Punktwerte des additiven Euroscores wurden nach den Kriterien von Roques et al. (Roques *et al.*, 1999) errechnet. Ebenfalls wurde der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists, 1963) erhoben und in die Auswertung einbezogen. Der Euroscore und der ASA-Score sind ordinalskaliert und wurden gemäß dem in der Literatur üblichen Verfahren (Kim *et al.*, 2006; Diez *et al.*, 2008) für die univariate Analyse gleich den kontinuierlichen Variablen ausgewertet.

Zur Analyse der Beeinflussung der ScO₂ durch andere Variablen der Risikostratifizierung wurde eine **Korrelationsanalyse** mit Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant mit den Endpunkten assoziiert waren, durchgeführt. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test gegen die \geq bzw. $<$ Median dichotomisierten ScO₂ gerechnet. Für kontinuierliche, nicht-parametrisch verteilte Variablen wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient rho (für äquidistante Skalenwerte) oder Kenndalls tau (bei ordinalskalierten Werten) verwendet. Diese Koeffizienten können Werte zwischen -1 und +1 (jeweils perfekte negative oder positive Korrelation) einnehmen. Ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ definiert signifikant mit der ScO₂ assoziierte Variablen.

Die **Receiver-Operating-Characteristics Analyse** ist ein etabliertes Verfahren, um die Diskriminierungsfähigkeit klinischer Risikomodelle zu beurteilen (Hanley und McNeil, 1982; Hanley, 1989). Hier werden bei unterschiedlichen cut-off-Werten die Sensitivität gegen 1 minus die Spezifität in ein Koordinatensystem eingetragen und die Punkte zu einer Kurve verbunden. Je größer die Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve), desto

größer ist die Diskriminierungsfähigkeit des Risikomodells oder des Parameters, welcher zur Risikostratifizierung herangezogen wurde. Somit wird die AUC Gütemaß für die Diskriminanz des Parameters. Bei einer AUC von 0,5 wird von einer zufälligen Zuordnung gesprochen: der Parameter oder das Modell ist nicht fähig zwischen verstorbenen (bzw. morbiden) und überlebenden (bzw. nicht-morbidem) Patienten zu unterscheiden. Eine AUC von 0,7 oder mehr wird üblicherweise als ausreichend für eine gute Diskriminierungsfähigkeit angesehen (Swets, 1988).

Unter Verwendung von **logistischen Regressionsanalysen** lassen sich nicht nur Aussagen darüber treffen, ob ein bestimmtes Merkmal überhaupt mit einem binären Endpunkt (z.B. lebendig / tot) zusammenhängt, sondern auch dessen Gewicht neben anderen Risikofaktoren quantifizieren (Kötting, 2009). In der *einfachen* logistischen Regression stellen die Regressionskoeffizienten bei der Zusammenschau der Risikofaktoren die Gewichtung der Vorhersagekraft dieser dar, mit dem Standardfehler als Maß der Variation. Im zweiten Schritt wurde eine *schrittweise* logistische Regression durchgeführt, welche die Variablen auf ihre gegenseitige Unabhängigkeit hin abgrenzt. Zur Überprüfung der Modellgültigkeit wurde ein Modellgütetest, der Log-Likelihood-Test, verwendet, der mittels Chi-Quadrat-Test die Treffsicherheit des Modells beschreibt. Zur Vermeidung einer Überanpassung wurden wegen der geringen Fallzahl von Todesereignissen lediglich der Euroscore (unterteilt in vier Risikokategorien) als Zusammenfassung herkömmlicher Risikofaktoren, die präoperative cerebrale Sauerstoffsättigung und die kardiopulmonale Bypasszeit als Marker für die Schwere des operativen Eingriffs entsprechend aktuellen Empfehlungen (Staat *et al.*, 1999; Stoica *et al.*, 2002) in das Modell mit einbezogen. Die Analyse wurde in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität wiederholt.

Es wurden **Kaplan-Meier-Überlebenskurven** (Kaplan und Meier, 1958) mit den Todesereignissen bis zu einem Jahr nach der Operation unter Berücksichtigung verschiedener Ausgangssituationen erstellt.

Ergebnisse

Demographische Daten und perioperative Variablen

Die Patienten waren überwiegend männlich (70,5 %). Das mediane Alter betrug 68 Jahre (59-74 Jahre), die Größe 172 cm (166-178 cm), das Gewicht 81 kg (72-91 kg) und damit der BMI 27 (24-32). Der mediane American Society of Anesthesiology (ASA) Wert war 3 (3-3) und der mediane Punktwert des additiven Euroscores lag bei 5 (3-8). Nach der Klassifikation der New York Heart Association für Herzinsuffizienz wurden 484 Patienten (41 %) in Grad III oder IV eingestuft, 694 (59 %) in Grad I oder II.

Den prozentualen Anteil verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren des Patientenkollektivs zeigt **Abbildung 6** (siehe unten). Hämodynamische sowie laborchemische Parameter (Hämatokrit, Hämoglobin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, hochsensitives Troponin T und NTproBNP) und die präoperative Medikation sind im Zusammenhang mit der univariaten Analyse in **Tabelle 16** (Seite 80) aufgelistet.

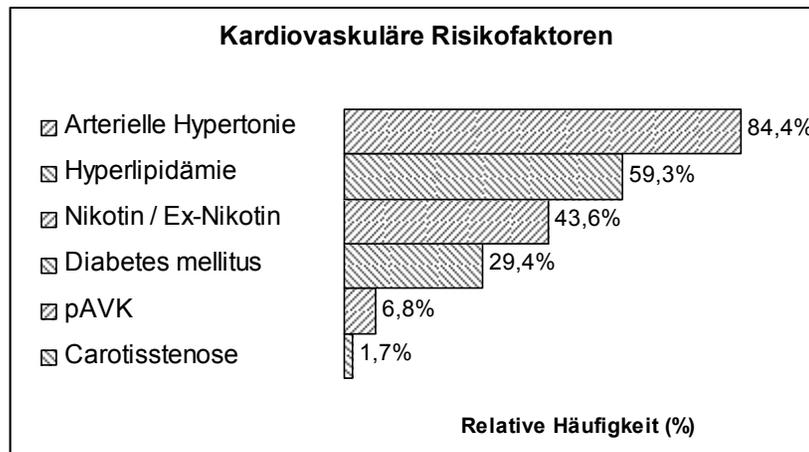


Abbildung 6: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv.
(pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit)

Eine elektive Operation konnte bei 1058 Patienten (90 %) durchgeführt werden, für weitere 120 Patienten (10 %) war eine Notfalloperation nötig. Angina pectoris war bei 635 Patienten (54 %) vorhanden, 215 (18 %) hatten einen Verschluss der linken Koronararterie, 295 (25 %) hatten einen vorangegangenen Myokardinfarkt, 108 (9 %) waren am Herzen voroperiert, zudem lag eine aktive Endokarditis bei 33 Patienten (2 %) vor. Kreislaufunter-

stützende Maßnahmen in Form von Inotropika- oder Vasopressorengabe und/oder intra-aortaler Ballongegenpulsation waren bei 61 Patienten (5 %) nötig. Die mediane Operationsdauer betrug 249 Minuten (209-300 Minuten), die mediane Bypasszeit 109 Minuten (88-142 Minuten) und die mediane Aortenklemmzeit 85 Minuten (68-110 Minuten). Insgesamt waren die Operationen zu 68 % Bypass-Operationen. Die übrigen 32 % wurden als Nicht-Bypass-Operationen klassifiziert.

Zu der Hochrisikountergruppe des Patientenkollektivs mit einem Euroscore größer 10 zählten 102 Patienten. Sie waren im Median 74 Jahre alt (67-78 Jahre) und damit älter, das mediane Gewicht von 75 kg (67-97 kg) und die mediane Größe von 170 cm (160-178 cm) geringer verglichen mit dem Gesamtkollektiv (alle $P < 0,05$). 57,8 % dieser Patienten wurden als Notfall operiert. Das Hochrisikokollektiv zeigte eine vergleichbare Verteilung der verschiedenen operativen Eingriffe. Die mediane Operationsdauer betrug bei diesem Kollektiv 308 Minuten (261-410 Minuten), die mediane Bypasszeit 150 Minuten (116-200 Minuten) und die mediane Aortenklemmzeit 111 Minuten (78-145 Minuten).

Die klinischen Endpunkte

Die 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität lagen bei 3,4 % respektive 7,7 %. Insgesamt erfüllten 13,3 % der Patienten das Kriterium für erhöhte Morbidität (MaC-Score ≥ 2 und/oder eine HDU-Zeit von ≥ 10 Tage). In der Hochrisikogruppe wichen die Sterblichkeit mit 15,7 % für die 30-Tage- und 27,5 % für die 1-Jahres-Mortalität und die Morbidität mit 40,2 % signifikant von denen des Gesamtkollektivs ab ($P < 0,05$) (**Abbildung 7**, siehe unten).

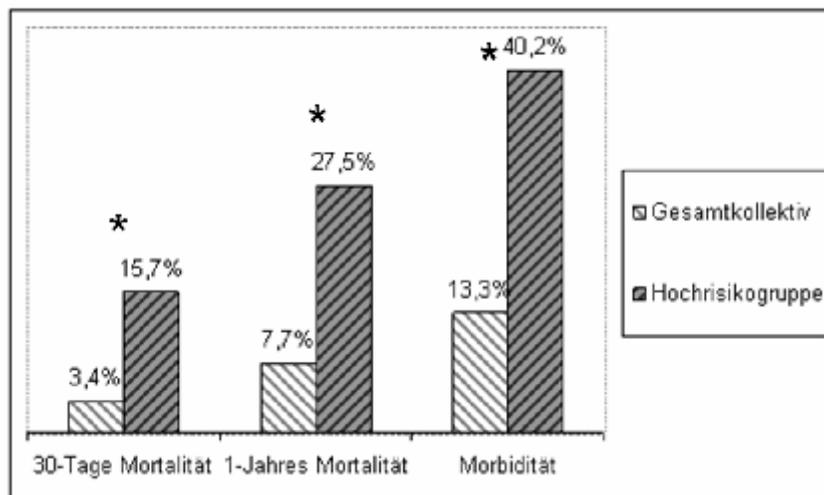


Abbildung 7: Mortalität und Morbidität von Gesamtkollektiv und Hochrisikogruppe.

Euroscore und Operationsrisiko

Die Häufigkeit verschiedener Euroscorewerte in dem Patientenkollektiv verbildlicht **Abbildung 8** (siehe unten). In den gängigen Risikokategorien nach dem Euroscore betrug die 30-Tage-Mortalität 0,3 % (Euroscore 0-2), 1,3 % (Euroscore 3-5), 5,2 % (Euroscore 6-10) und 16,7 % (Euroscore > 10). Wir verglichen die nach Risikokategorie zu erwartende (Nashef *et al.*, 1999) mit der beobachteten 30-Tage-Mortalität: die Erfahrungswerte aus den Ursprungspublikationen ließen eine viel höhere Mortalität erwarten als in dieser Studie beobachtet (**Abbildung 9**, siehe unten).

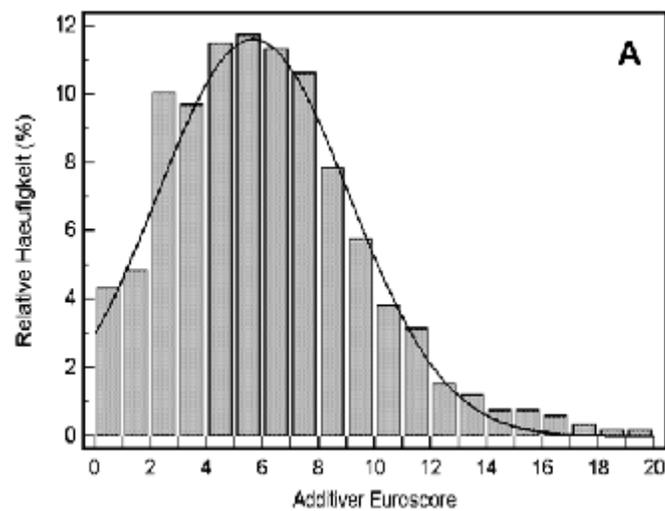


Abbildung 8: Häufigkeit verschiedener Euroscorewerte im Patientenkollektiv.

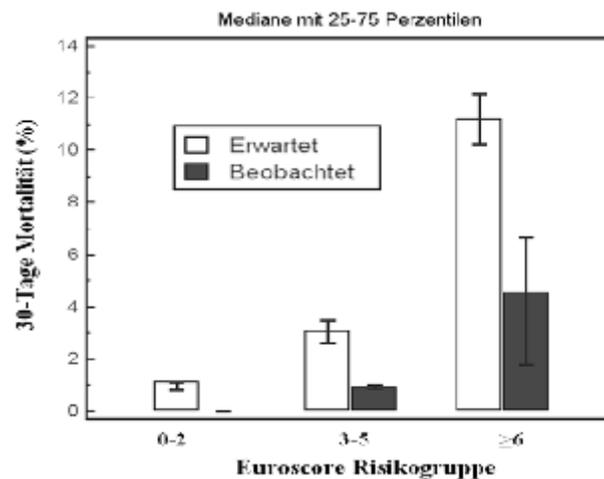


Abbildung 9: Erwartete und beobachtete 30-Tage-Mortalität.

Nahinfrarotspektroskopisch gemessene cerebrale Sauerstoffsättigung

Präoperative cerebrale und arterielle Sauerstoffsättigung

Die präoperative gemischt-venöse cerebrale Sauerstoffsättigung (ScO_2) konnte für 1123 Patienten unter Raumluft und bei 1109 Patienten unter mit Sauerstoff angereicherter Atemluft erhoben werden. Unter Raumluft war die ScO_2 im Median links 62 % (57-67 %) und rechts 62 % (56-67 %) bei pulsoxymetrisch gemessener arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2) von 97 % (95-98 %). Unter Sauerstoffgabe war die ScO_2 im Median links wie rechts 66 % (61-71 %) bei einer SaO_2 von 100 % (100-100 %). In der Hochrisikogruppe (Euroscore > 10) lag die mediane ScO_2 bei 54 % (49-60 %) und die SaO_2 bei 96 % (94-97 %) unter Raumluft. Unter Sauerstoffgabe betrug die mediane ScO_2 60 % (53-65 %) und die SaO_2 100 % (99-100 %). Alle gemessenen ScO_2 - und SaO_2 -Werte in der Hochrisikogruppe waren signifikant niedriger als die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv.

Um für alle Patienten ein vergleichbares Maß der cerebralen Sauerstoffsättigung zu erstellen, wurde für spätere Rechenschritte eine neue Variable (ScO_{2-MIN}) generiert. Diese beinhaltet die jeweils niedrigsten ScO_2 -Werte der Messungen unter Sauerstoffgabe von 1109 Patienten und die minimalen ScO_2 -Werte bei Raumluft von 69 Patienten, für die kein Messwert unter Sauerstoffgabe erhoben werden konnte. Das Histogramm in **Abbildung 10** (siehe unten) zeigt die relative Häufigkeit der ScO_2 -Werte im Gesamtkollektiv.

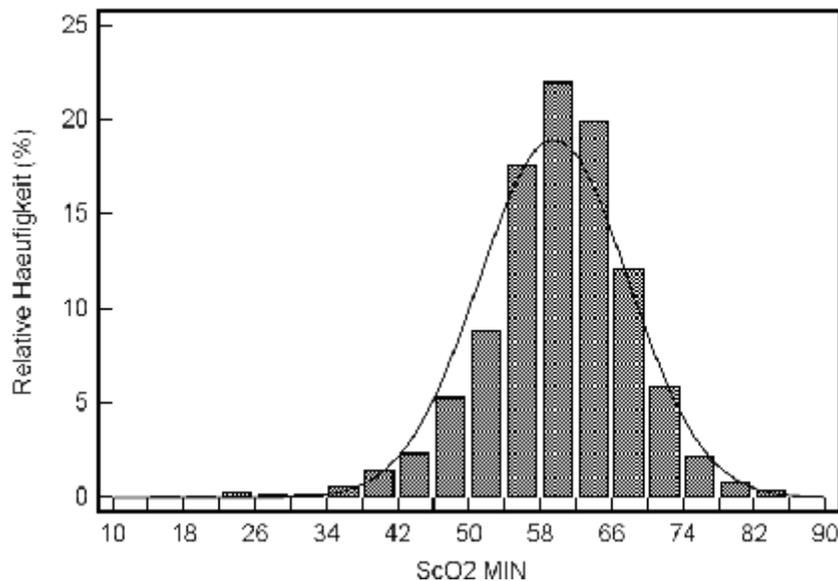


Abbildung 10: Relative Häufigkeit präoperativer ScO_2 -Werte (ScO_{2-MIN}).

Einflussvariablen der ScO₂

Die Korrelationsanalyse der ScO₂ mit anderen demographischen und physiologischen Variablen ist in **Tabelle 4** (Seite 75) aufgeführt. Für die Berechnungen wurden die oben eingeführten ScO_{2-MIN} Werte verwendet. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von niedrigeren ScO₂-Werten mit höherem Alter, höheren Serumkreatininwerten und einer geringeren glomerulären Filtrationsrate (GFR), einer geringeren Hämoglobinkonzentration und niedrigerem Hämatokrit. Die kardialen Stressmarker NTproBNP und Troponin T waren bei Patienten mit niedrigerem ScO₂ entsprechend erhöht, so auch die ASA-Klasse und der Euroscorewert. Frauen hatten signifikant häufiger ScO₂-Werte unter dem Median als Männer (55 % der Frauen gegenüber 42 % der Männer). Eine LVEF <30 % war ebenfalls assoziiert mit ScO₂-Werten unter dem Median (76 % der Patienten mit einer LVEF <30 % gegen 44 % der Patienten mit einer LVEF ≥30 %).

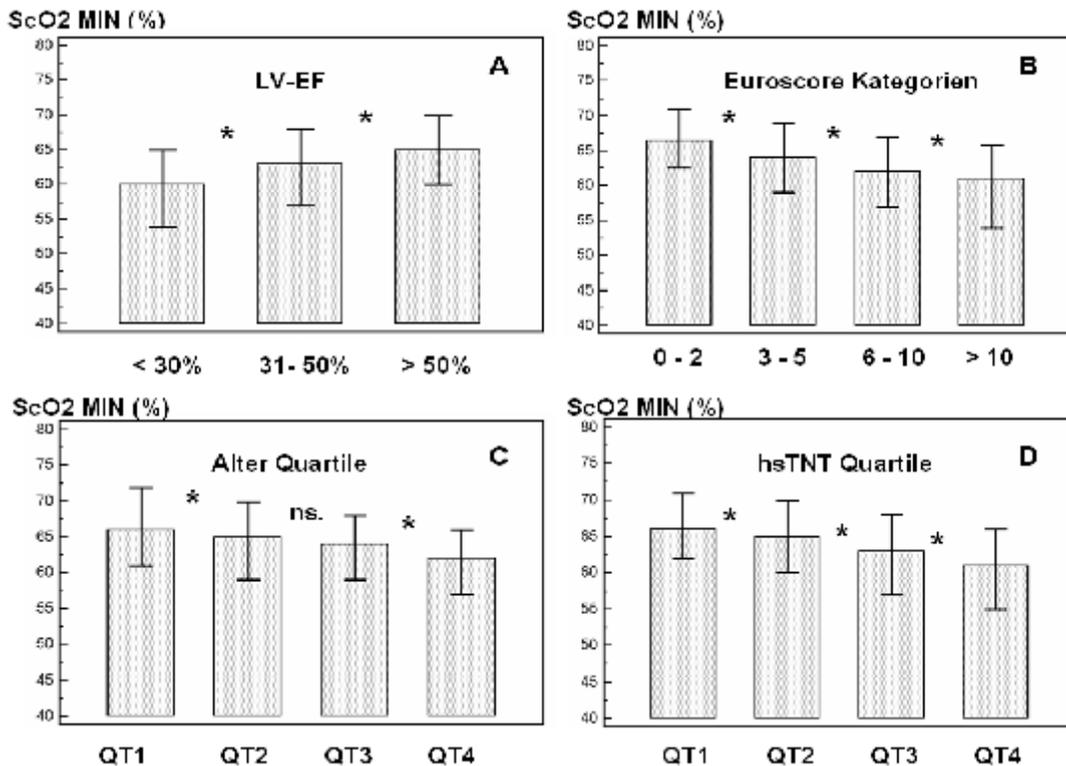


Abbildung 11: Präoperative ScO₂-Werte (ScO_{2-MIN}) in Bezug auf Kategorien der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF; Graphik A), der Euroscore-Kategorien (Graphik B), des Patientenalters in Quartilen (Graphik C) und auf das hochsensitiven Troponin T (hsTNT; Graphik D). * signifikanter Unterschied zur Nachbarkategorie ($P < 0,05$); ns. nicht signifikanter Unterschied (Kruskall-Wallis Test). Dargestellt sind Mediane und Quartile der ScO₂.

Analyse univariater Prädiktoren von Morbidität und Mortalität

In der univariaten Korrelationsanalyse wurden präoperativer Euroscore, cerebrale Sauerstoffsättigungswerte, Patientencharakteristika und andere perioperative Risikofaktoren in ihrer Assoziation zur Mortalität und Morbidität betrachtet. Eine zusammenfassende Darstellung, geordnet nach klinischen Gesichtspunkten, befindet sich in **Tabelle 16** (Seite 80).

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren Sterblichkeit und schwerwiegenderen Komplikationen einen höheren Euroscorewert (jeweils $P < 0,001$) und eine höhere ASA-Klasse (jeweils $P < 0,001$) hatten. Hiernach waren die Patienten zwischen ASA 1: gesunder Patient und ASA 4: Patient mit schwerer und lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung, der Median war ASA 3: Schwere systemische Erkrankung. Patienten, welche verstarben, waren älter, hatten niedrigere ScO_2 -Werte (jeweils $P < 0,001$), einen geringeren Hämatokrit und eine längere Operationsdauer, um nur einige Variablen herauszunehmen. **Abbildung 12** (siehe unten) zeigt die medianen ScO_2 -Werte von Patienten, welche 30 Tage postoperativ überlebten vs. jener, welche innerhalb 30 Tagen verstarben.

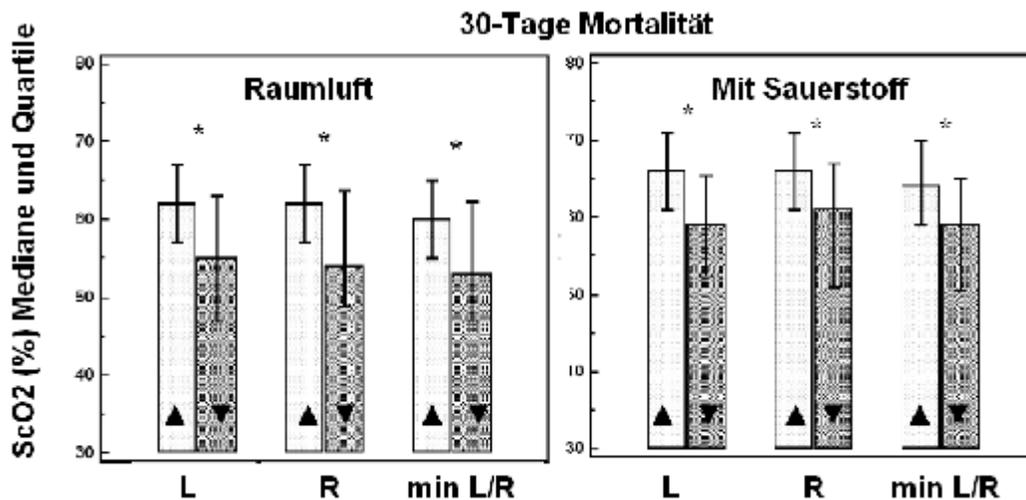


Abbildung 12: Präoperative ScO_2 -Werte bei Raumluft und bei Sauerstoffgabe in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität. (L: linke Stirnhälfte; R: rechte Stirnhälfte; min L/R: geringster Wert von links oder rechts). ▲ Am Leben, ▼ Gestorben. *signifikanter Unterschied ($P > 0,05$) (Kruskall-Wallis-Test).

Bei Patienten mit niedrigen ScO_2 -Werten bei Raumluft wurde hinsichtlich der Auswirkungen auf Sterblichkeit und Komplikationen folgender Vergleich angestellt: Patienten mit einer ScO_2 bei Raumluft von ≤ 51 %, welche unter Sauerstoffgabe eine ScO_2

von über 51 % erreichten (Responder), wurden bezüglich der Endpunkte verglichen mit Patienten, die unter Sauerstoff keinen ScO₂-Anstieg über 51 % aufwiesen (Nonresponder). Von 142 Patienten zeigten 81 mit Ausgangswerten von ≤ 51 % einen Anstieg der ScO₂ über 51 %, wohingegen 61 durch die Sauerstoffgabe ScO₂-Werte von 51 % oder weniger beibehielten. Die Mortalität und Morbidität war bei Nonrespondern signifikant höher als bei Respondern (30-Tage-Mortalität: 16,4 % vs. 2,5 %; P = 0,008; erhöhte Morbidität: MaC-Score größer 2 und/oder HDU-Zeit über 10 Tage: 37,7 % vs. 14,8 %; P = 0,003).

Der Risikofaktor Nikotin / Ex-Nikotin war mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert (30-Tage-Mortalität: P = 0,012). Er wies jedoch eine starke Assoziation zum Alter auf (P < 0,001), welches bedeutet, dass die rauchenden Patienten deutlich häufiger in jüngerem Alter operiert wurden als Nichtraucher.

ROC-Analysen

Analysiert wurde die Diskriminierungsfähigkeit der ScO₂ (ScO_{2-MIN}) hinsichtlich der Zielvariablen für das Gesamtkollektiv, die Untergruppen Koronarchirurgie und Nicht-Koronarchirurgie sowie die Hochrisikogruppe. Zur Darstellung einer möglichen Verzerrung durch Messwerte von Notfallpatienten wurden diese gegenüber Elektivpatienten getrennt analysiert. Ferner wurde die ScO₂ verglichen mit den Variablen Euroscore, Alter, Hämoglobin, GFR und linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

ScO₂ und klinische Endpunkte

Die ScO_{2-MIN} zeigte in den ROC-Analysen Flächen unter der Kurve (AUC) zwischen 0,665 (nur Bypasschirurgie, Zielvariable Morbidität) und 0,786 (Hochrisikokollektiv, 30-Tage-Mortalität). Für die *30-Tage-Mortalität* lag der cut-off-Wert bei ≤ 51 % für das Gesamtkollektiv (P < 0,001) und bei ≤ 53 % für die Hochrisikogruppe (P < 0,001). Die Sensitivität und Spezifität waren 41,5 % und 93,6 % im Gesamtkollektiv bzw. 75,0 % und 79,1 % in der Hochrisikogruppe. Damit war der positiv prädiktive Wert der ScO_{2-MIN} hinsichtlich der 30-Tage Mortalität im Gesamtkollektiv relativ gering, der negativ prädiktive Wert jedoch hoch. Bei Patienten der Hochrisikogruppe war die Diskriminierungsfähigkeit niedriger ScO_{2-MIN} -Werte bezogen auf die 30-Tage Mortalität gut. Weitere Ergebnisse in **Tabellen 5 bis 8** (Seite 76).

Die ROC-Analyse der ScO_2 -MIN bei Notfallpatienten (teilweise bei der ScO_2 -Messung bereits intubiert und kontrolliert beatmet) zeigte eine AUC von 0,774 (95 % KI: 0,69 – 0,85; $P < 0,001$), einen cut-off von ≤ 50 % und eine Sensitivität und Spezifität von 53,3 % und 90,5 %. Die Analyse bei Elektivpatienten zeigte eine AUC von 0,665 (95 % KI: 0,64 – 0,69; $P < 0,001$), einen cut-off von ≤ 53 % und eine Sensitivität und Spezifität von 38,5 % und 90,5 %.

Prädiktive Genauigkeit der ScO_2 im Vergleich mit anderen Variablen

Die vergleichende ROC-Analyse der ScO_2 mit dem Euroscore (**Abbildung 13**, siehe unten) zeigte eine signifikante Überlegenheit des Euroscores für das Gesamtkollektiv ($P = 0,015$). In der Hochrisikogruppe hingegen war die Diskriminierungsfähigkeit der ScO_2 der des Euroscores deutlich überlegen ($P = 0,004$) (**Tabellen 9 und 10**, Seite 77).

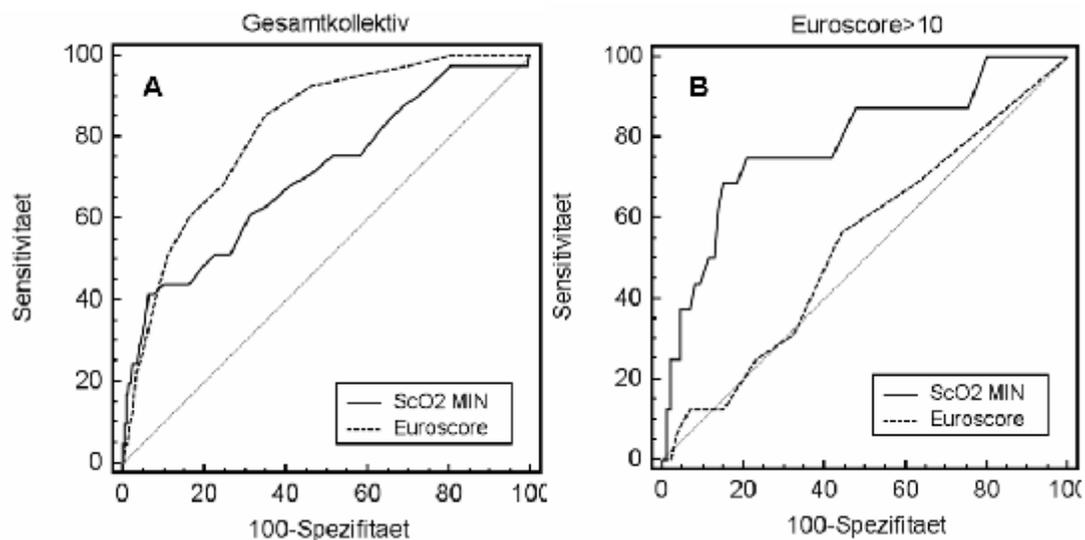


Abbildung 13: ROC-Vergleich von Euroscore und ScO_2 in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität, A für das Gesamtkollektiv, B für die Hochrisikogruppe.

Die Diskriminierungsfähigkeit der ScO_2 im Vergleich mit der Risikodiskriminierung durch Alter, Hämoglobin, GFR und linksventrikulärer Auswurfraction zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität für das Gesamtkollektiv (**Abbildung 14-A**). Bei der Hochrisikogruppe (**Abbildung 14-B**) war die Fläche unter der Kurve der ScO_2 signifikant größer als jene von Hämoglobin ($P = 0,042$), GFR ($P = 0,035$) und linksventrikulärer Ejektionsfraction ($P = 0,042$), nicht jedoch gegenüber der AUC von Alter ($P = 0,225$).

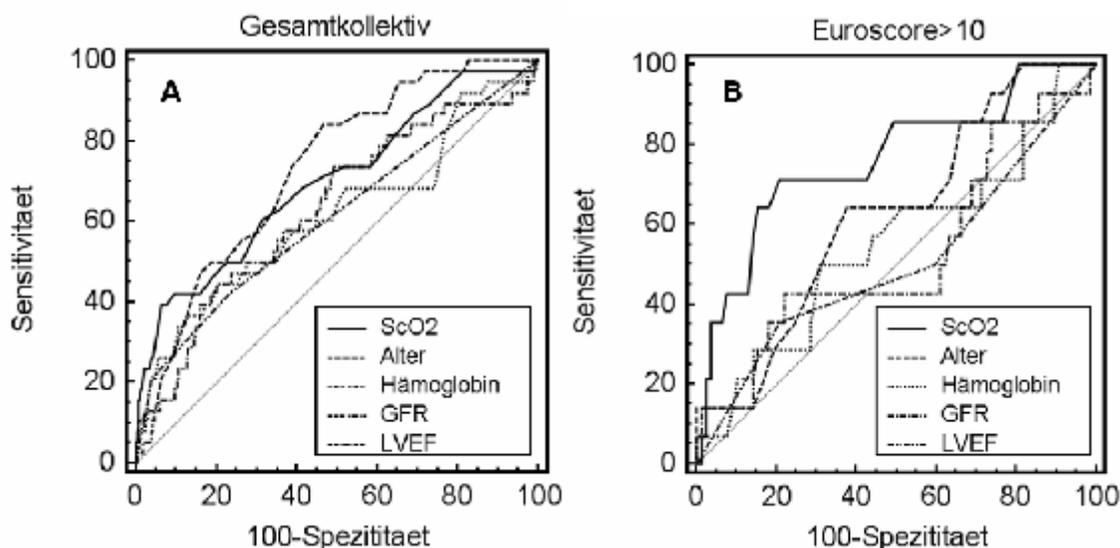


Abbildung 14: ROC-Vergleich von ScO₂ (durchgezogene Linie) mit Alter, Hämoglobin, GFR und linksventrikulärer Ejektionsfraktion in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität, A für das Gesamtkollektiv, B für die Hochrisikogruppe.

Logistische Regression

In der folgenden Regressionsanalyse konzentriert sich diese Arbeit auf die 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität. Analysiert wurde ein Modell aus den präoperativen ScO₂-Werten (ScO_{2-MIN}), dem präoperativen Euroscore und der kardiopulmonalen Bypasszeit. Die Dichotomisierung der ScO_{2-MIN} erfolgte nach dem geringsten berechneten cut-off Wert der ROC-Analysen ($\leq 50\%$ bei Notfallpatienten). Der additive Euroscore wurde, wie zuvor, in folgende Risikokategorien eingeteilt: 0 bis 2; 3 bis 5; 6 bis 10 und > 10 Punkte. Die kardiopulmonale Bypasszeit zeigte in der ROC-Analyse der 30-Tage-Mortalität einen cut-off-Wert von > 114 Minuten (AUC 0,76; 82,9 % Sensitivität; 57,2 % Spezifität; $P < 0,001$). Zur besseren Vergleichbarkeit mit zukünftigen Studien wählten wir für die Bypasszeit einen cut-off-Wert von > 120 Minuten. Die Zielvariablen waren mit „0“ für Überleben und mit „1“ für Gestorben kodiert. So kann dem Vorzeichen der Regressionskoeffizienten die Wirkrichtung der jeweiligen Einflussvariablen entnommen werden. Kriterien mit positivem Koeffizienten erhöhen die Wahrscheinlichkeit, nach der Operation zu versterben. Die Wirkstärke ergibt sich aus den Odds ratio-Werten und errechnet sich mittels Exponentialfunktion des Regressionskoeffizienten (auch „exp(β)“ genannt).

Nach Dichotomisierung der Einflussvariablen wurde zunächst die nicht-stufenweise logistische Regression dieser Variablen vorgenommen. Das Signifikanzniveau für das Modell aus ScO₂, Euroscore-Kategorien und kardiopulmonaler Bypasszeit gemessen an der 30-Tage-Mortalität (**Tabelle 11**, Seite 77) war nach dem Log-Likelihood-Test $P < 0,001$, die Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse war 0,827 (95% KI: 0,80 - 0,85). Gemessen an der 1-Jahres-Mortalität (**Tabelle 12**, Seite 78) war das Signifikanzniveau nach dem Log-Likelihood-Test $P < 0,001$, die Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse war 0,783 (95% KI: 0,76 - 0,81). Es zeigte sich, dass die Euroscore-Kategorie 1 weder hinsichtlich der 30-Tage- noch der 1-Jahres-Mortalität eine signifikante Risikodifferenzierung für die Mortalität zuließ. Sie scheidet daher bei der nachfolgenden stufenweisen logistischen Regression als Referenz und fiel aus dem Modell heraus.

Eine stufenweise logistische Regression (hier „backward logistic regression“) ermöglicht die Analyse der Variablen hinsichtlich ihrer unabhängigen Vorhersage postoperativer Mortalität. Das Signifikanzniveau für dieses Modell hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität (**Tabelle 13**, Seite 78) war nach dem Log-Likelihood-Test $P < 0,001$, die Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse war 0,818 (95% KI: 0,795 - 0,840). Das Signifikanzniveau hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität (**Tabelle 14**, Seite 78) war nach dem Log-Likelihood-Test $P < 0,001$, die AUC in der ROC-Analyse war 0,872 (95% KI: 0,758 - 0,806). Beide Analysen haben die 2. Euroscore-Kategorie als nicht unabhängige Variable ausgeschlossen. Das relative Gewicht der betrachteten Variablen zeigt **Abbildung 15** (siehe unten). So hat beispielsweise ein Patient mit einem ScO₂-Wert unter 50 % eine 4,64-fach höhere Chance, 30 Tage postoperativ nicht zu überleben, als ein vergleichbarer Patient mit einer ScO₂ über diesem Wert, unabhängig von der Schwere des operativen Eingriffs.

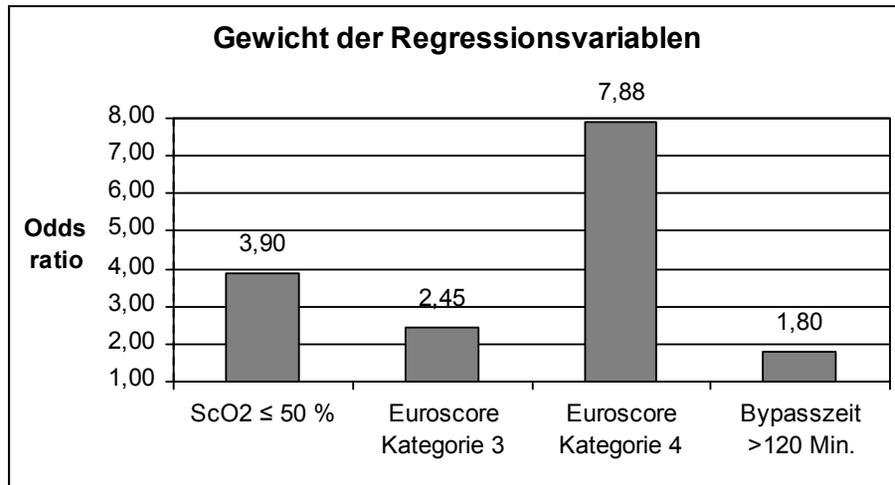


Abbildung 15: Odds Ratio der unabhängigen Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität. Definition Euroscore Kategorie 3 (6-10 Punkte) und 4 (> 10 Punkte).

Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse

Überlebenszeitanalyse nach Operationsart und Geschlecht

Die folgenden Analysen beziehen sich auf die 1-Jahres-Mortalität. Der Vergleich der Überlebenskurven nach Bypasschirurgie und nach Nicht-Bypasschirurgie zeigte nach dem Logrank-Test keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen Sterblichkeit ($P = 0,479$). Ebenfalls konnte keine signifikante geschlechtsspezifische Übersterblichkeit beobachtet werden ($P = 0,084$).

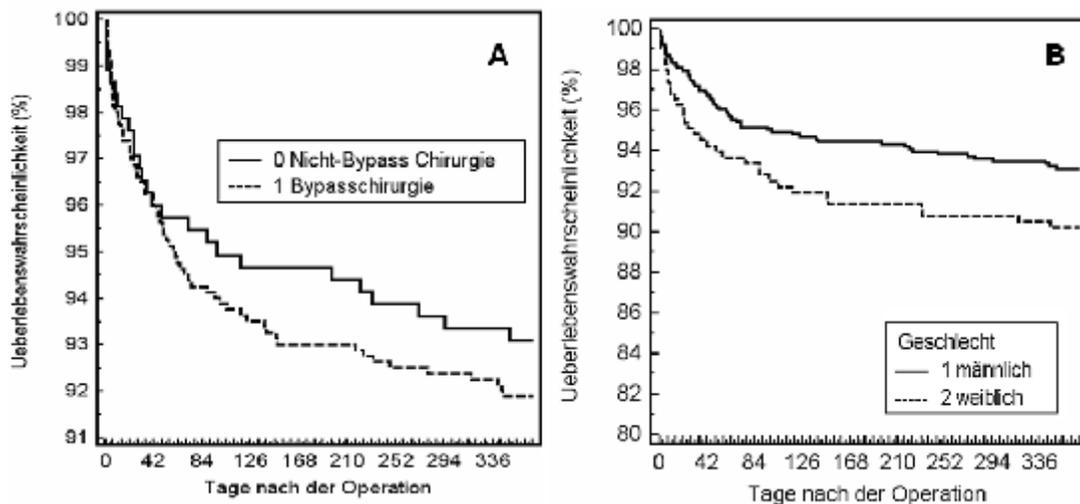


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Nicht-Bypasschirurgie vs. Bypasschirurgie (A) und für Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts (B).

ScO₂ und Euroscore in der Überlebenszeitanalyse

In der Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für die ScO₂ zeigte sich zwischen dem 1. und 2. (P = 0,875) und zwischen dem 3. und 4. Quartil (P = 0,073) mittels Logrank-Test kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Ein signifikanter Unterschied war zwischen dem 2. und 3. Quartil (P = 0,017) zu beobachten. Die Quartile entsprechen den ScO₂-Werten von 92-70 % (1), 69-65 % (2), 64-56 % (3) und 55-15 % (4). Die Graphik in **Abbildung 17-A** verbildlicht eine deutliche Zunahme der Mortalität ab dem 3. Quartil und somit ScO₂-Werten ≤ 64 %.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von präoperativen Euroscore-Quartilen zeigt **Abbildung 17-B**. Nach dem Logrank-Test unterschieden sich die Kurven 1 und 2 nicht signifikant (P = 0,218), wohingegen die Kurven 2 und 3 (P = 0,005) sowie 3 und 4 (P = 0,001) einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Die Graphik verbildlicht eine deutliche Zunahme der Mortalität ab Euroscorewerten über 6.

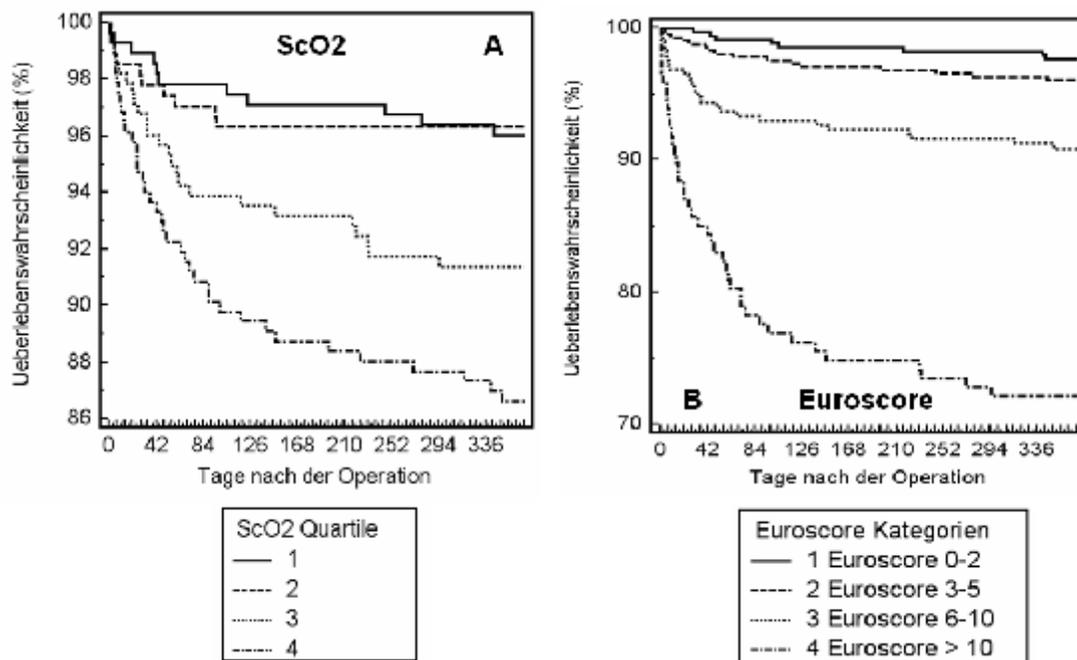


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten nach ScO₂-Quartilen (A) und nach Euroscore-Kategorien (B).

Die Überlebenszeitanalysen, bezogen auf die ScO₂, anhand der für die logistische Regression verwendeten Kategorien (> 50 % und ≤ 50 %), zeigten im Gesamtkollektiv sowie in der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem Euroscore > 10 signifikant unterschiedliche Verläufe (P < 0,0001 bzw. P = 0,0001 nach dem Logrank-Test).

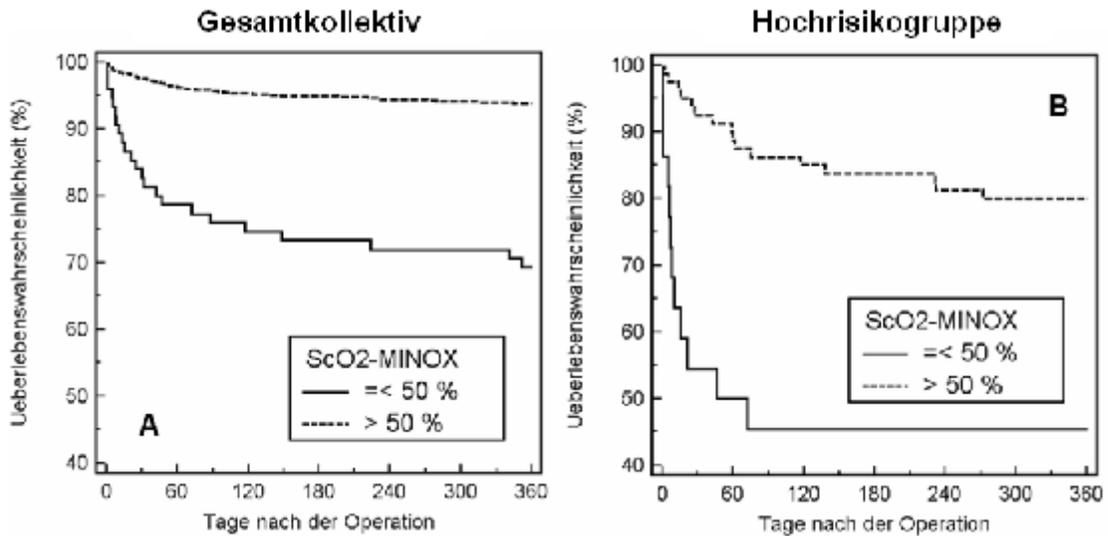


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach ScO₂-Werten > 50 % und ≤ 50 % unter Sauerstoffgabe für das Gesamtkollektiv (A) sowie in der Subgruppenanalyse der Hochrisikopatienten (B).

Diskussion

Kontext der Studie

Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war zu untersuchen, ob die präoperativ gemessene cerebrale Sauerstoffsättigung (ScO₂) für die Risikostratifizierung kardiochirurgischer Patienten nützlich ist. Intraoperative Sättigungsabfälle der ScO₂ sind mit neurologischen Komplikationen und schwereren postoperativen Verläufen assoziiert (Orihashi *et al.*, 2004; Fischer, 2008; Murkin, 2009). Nicht bekannt ist, ob unterdurchschnittliche ScO₂-Werte im Vorfeld der Operation bereits ein Warnzeichen für eine höhere postoperative Komplikationsrate sind. Die prognostische Relevanz der ScO₂ in dieser Studie wurde hinsichtlich der Zielvariablen 30-Tage-Mortalität für die primäre Fragestellung sowie 1-

Jahres-Mortalität und Morbidität als sekundäre Fragestellungen evaluiert. Im Verlauf wurden Teilaspekte der Fragestellungen explorativ in einer Untergruppe von Patienten mit besonders hohem Risiko (Euroscore > 10 Punkten) untersucht.

Als Referenz für die Risikostratifizierung wurde der additive Euroscore in die Analyse miteinbezogen und steht der Bewertung des Nutzens nahinfrarotspektroskopischer ScO₂-Messungen gegenüber. Dieser besteht aus 17 Variablen, welche je nach Ausprägung zu einem Punktwert addiert werden. Der Zusammenhang aus errechnetem Euroscorewert und der daraus zu folgernden Risikobewertung gründet sich auf Studienergebnisse und variiert je nach Publikation. Die logistische Gewichtung der Euroscorevariablen erfordert eine rechnergestützte Auswertung nach dem entsprechenden Algorithmus. Aufgrund der statistischen Häufigkeitsverteilung von Patienten gewisser Risikomerkmale nimmt die Güte der Risikostratifizierung bei über- oder unterdurchschnittlich schwer erkrankten Patienten ab (Pons *et al.*, 1999) und verlangt damit eine kritische Beurteilung seitens des behandelnden Arztes (Higgins, 1998).

Die Entwicklung des in der Einleitung beschriebenen ACEF-Scores (ein Modell mit nur den Variablen Alter, Kreatinin und Ejektionsfraktion) erfolgte im Bestreben, mit wenigen relevanten physiologischen Variablen eine Risikostratifizierung vorzunehmen. Ranucci und seinen Mitarbeitern gelang eine ebenso gute Risikovorhersage wie mittels Euroscore (additiv oder logistisch) (Ranucci *et al.*, 2009). Alternativ zu den herkömmlichen Risikomodellen wurde auch der CARE-Score (The Cardiac Anesthesia Risk Evaluation Score) eingeführt. Dieser umfasst Variablen, zu denen die ärztliche, unmittelbare klinische Einschätzung des Patienten, das Ausmaß von Begleiterkrankungen und die Komplexität des geplanten, chirurgischen Eingriffs gehören (Dupuis *et al.*, 2001; Dupuis, 2005). Die Vorteile einfacherer Modelle, wie der genannten, wurden bereits 1997 von Tu *et al.* betont (Tu *et al.*, 1997).

Die Zielvariable 30-Tage-Mortalität war mit 3,5 % vergleichbar mit Ergebnissen ähnlicher Studien (Pitkanen *et al.*, 2000; Toumpoulis *et al.*, 2005). Auch Frühmortalität genannt, diente diese als Endpunkt bei der Entwicklung der meisten kardiochirurgischen Risikomodelle (Osswald *et al.*, 1999). Wie bereits betont wurde (Osswald *et al.*, 1999), sind auch über diesen Zeitraum hinaus viele Todesfälle zu verzeichnen. Entsprechend haben wir die 1-Jahres-Mortalität als Endpunkt miteinbezogen, welche bei 7,7 % lag. Zu

berücksichtigen ist, dass die Diskriminierungsfähigkeit eines Modells hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität durch einen höheren Anteil anderweitig bedingter Todesfälle meist geringer ist (Nilsson *et al.*, 2006a). Des Weiteren haben wir postoperative Komplikationen einbezogen. Diese wurden nach dem MaC-Score (Schön *et al.*, 2009) in zwei Gruppen – geringe und hohe Morbidität – zusammengefasst. In unserer Studie lag eine hohe Morbidität bei 13,3 % der Patienten vor. Je nach Studie und Definition liegen hier die Erfahrungswerte zwischen 16 % (Toumpoulis *et al.*, 2005) und 22 % (Tuman *et al.*, 1992).

Der Euroscore für die Risikostratifizierung

In diversen Studien (**Tabelle 15**, Seite 79) erreichte der Euroscore eine gute Diskriminierungsfähigkeit für die *Mortalität* (AUC zwischen 0,70 und 0,84) und eine schwache bis mäßige für die *Morbidität* (AUC zwischen 0,63 und 0,75) (Roques *et al.*, 1999; Geissler *et al.*, 2000; Pitkanen *et al.*, 2000; Kawachi *et al.*, 2001; Nashef *et al.*, 2002; Michel *et al.*, 2003; Karthik *et al.*, 2004; Ouattara *et al.*, 2004; Zingone *et al.*, 2004; Jin und Grunkemeier, 2005; Shanmugam *et al.*, 2005; Toumpoulis *et al.*, 2005; Nilsson *et al.*, 2006b; Yap *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2007). Im Speziellen eignete er sich auch zur Vorhersage von verlängerter Intensivliegedauer (Messaoudi *et al.*, 2009), von Nierenversagen, Sepsis, Atemversagen, jedoch nicht von Schlaganfällen und Myokardinfarkten (Toumpoulis *et al.*, 2005). In unserer Studie war dessen Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität (AUC 0,82) und der Morbidität (AUC 0,79) überdurchschnittlich gut.

Bezüglich des erwarteten Risikos wurde sowohl bei Bypass- (Pierri *et al.*, 2004; Shanmugam *et al.*, 2005; Dewey *et al.*, 2008; Grossi *et al.*, 2008; Nissinen *et al.*, 2009) als auch bei klappenchirurgischer Herzchirurgie (Collart *et al.*, 2005a; Collart *et al.*, 2005b; Grossi *et al.*, 2008; Kalavrouziotis *et al.*, 2009) und besonders bei den Hochrisikopatienten (Karthik *et al.*, 2004; Zingone *et al.*, 2004; Collart *et al.*, 2005a; Collart *et al.*, 2005b; Wendt *et al.*, 2009) eine Risikoüberschätzung durch den Euroscore beobachtet. Dem widersprechen Ergebnisse von Gogbashian *et al.*, wonach bei geringen Euroscorewerten (≤ 6) ein Überschätzen und bei höheren Werten (>13) ein Unterschätzen des Mortalitätsrisikos vorlag (Gogbashian *et al.*, 2004). Dieses spiegelt die zweifelhafte Zuverlässigkeit des Euroscores in den statistischen Randbereichen, zu denen Patienten mit überdurchschnittlich hohem oder sehr geringem Risiko zählen wider. Bei Nicht-

Bypassoperationen war die Diskriminierungsfähigkeit des Euroscores erwartungsgemäß schlechter als bei Bypassoperationen, anhand welcher er entwickelt wurde (Ghazy *et al.*, 2010).

Die Nahinfrarotspektroskopie für die Risikostratifizierung

Die Methode der nicht-invasiven Abschätzung der cerebralen Durchblutungssituation mittels NIRS hat sich in den letzten Jahren etabliert (Vohra *et al.*, 2009; Fedorow und Grocott, 2010). Es besteht ein Zusammenhang von ScO₂ mit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) und der cerebralen Durchblutung (Kim *et al.*, 2000; Kurth *et al.*, 2002) sowie auch mit der jugularvenösen Sauerstoffsättigung (SjO₂) (Nagdyman *et al.*, 2008). Das Maß der Korrelation der ScO₂ mit der SvO₂ und SjO₂ wurde dennoch als nicht ausreichend gewertet, um auf die invasive venöse Sauerstoffsättigung zu verzichten (Dullenkopf *et al.*, 2007). Inwiefern die präoperative ScO₂ als Globalparameter einen Beitrag zur Risikostratifizierung zu leisten vermag, wurde bisher nicht untersucht.

Diverse Beobachtungen legten nahe, dass die cerebrale Sauerstoffsättigung Abbild der systemischen Durchblutungssituation sowie der kardiopulmonalen Leistung ist. Die ScO₂ zeigte sich eng mit Mortalität und Morbidität korreliert. In fortgeschrittenem Alter sind geringere ScO₂-Werte zu erwarten (Kishi *et al.*, 2003). Dies könnte auf eine geringere physiologische Reserve hinweisen, zumal fortgeschrittenes Alter zu den gewichtigsten Risikomerkmale in der Herzchirurgie gehört (Tu *et al.*, 1997; Aldea *et al.*, 1999; Yau *et al.*, 1999; Naughton und Feneck, 2007; Naughton *et al.*, 2009). Geringe Hämoglobin- bzw. Hämatokritwerte sind mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert (Carson *et al.*, 1996; DeFoe *et al.*, 2001; Habib *et al.*, 2003). Sie gehen mit niedrigeren ScO₂-Werten einher (Kishi *et al.*, 2003; Yao *et al.*, 2004a; Yoshitani *et al.*, 2005; Yoshitani *et al.*, 2007). Geringe ScO₂-Werte sind ferner Abbild einer geschwächten Pumpfunktion des Herzens (Skhirtladze *et al.*, 2009). So wurde die ScO₂ in Studien (Madsen *et al.*, 2000) sowie zu diagnostischen Zwecken bei Herzversagen herangezogen (Paquet *et al.*, 2008). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zählt mit dem Patientenalter zu den am stärksten ausschlaggebenden Variablen für die Vorhersage postoperativer Mortalität (Yau *et al.*, 1999). Unsere Studie zeigte weiter einen Zusammenhang geringer ScO₂-Werte mit erhöhten Retentionsparametern, welche auch mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Tuman *et al.*, 1992; Nowicki *et al.*, 2004; Ramakrishna *et al.*, 2008; Litmathe

et al., 2009; Rohde *et al.*, 2010). Gefunden wurde, dass eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung häufig zu postoperativem Nierenversagen führt, welches das Mortalitätsrisiko von durchschnittlich 4,3 % auf 64 % erhöht (Chertow *et al.*, 1997). In der Zusammenschau untermauern die Ergebnisse das Konzept, dass die ScO₂ neben dem Patientenalter die Herzkreislauffunktion, die Hämoglobinkonzentration und die Nierenfunktion abbildet. Dies legt nahe, dass es sich hierbei um einen Surrogatparameter handelt, der in synergistischer Form einzelne, partiell outcome-relevante Variablen zusammenfasst.

Insgesamt waren die von uns gemessenen ScO₂-Werte vergleichbar mit baseline-Messungen in anderen Studien, welche sich auf intraoperative ScO₂-Schwankungen konzentrierten (Takeda *et al.*, 2000; Horie *et al.*, 2005; Taillefer und Denault, 2005; Nauphal *et al.*, 2007; Tan, 2008). Aufgrund der diskutablen Kalibrierungslage wurden die Messungen mit dem INVOS Monitor in der Vergangenheit vorwiegend verwendet, um den Trend, d.h. die Sättigungsveränderung relativ zu den baseline-Werten, zu beobachten. Unterschiedlich definiert wurden hierbei „bedrohliche“ intraoperative Sättigungsabfälle (Olsson und Thelin, 2006). Gegenmaßnahmen wurden ab -10 % (Cho *et al.*, 1998; Takeda *et al.*, 2000) bzw. -20 % gegenüber baseline-Sättigung oder einem Abfall der absoluten Sättigung unter 50 % empfohlen (Cho *et al.*, 1998; Samra *et al.*, 2000; Edmonds, 2001; Yao *et al.*, 2004b; Taillefer und Denault, 2005). Eine andere Studie zeigte, dass Patienten mit intraoperativem ScO₂-Abfall unter 55 % postoperativ deutlich häufiger an neurologischen Komplikationen litten (Orihashi *et al.*, 2004). Die Studienlänge ist uneinheitlich hinsichtlich der Frage, ob gemessene Absolutwerte für sich genommen werden können oder lediglich relative ScO₂-Veränderungen von Bedeutung sind (Davies und Janelle, 2006). Da die verwendeten NIRS-Monitore von Somanetics bisher nur als Trendmonitore empfohlen wurden, wurde auch keine Interventionsstrategie für Patienten mit geringer *absoluter* präoperativer ScO₂ erarbeitet. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass diese Werte durchaus eine Vorhersagekraft für die Folgen einer Herzoperation haben. Möglicherweise gelten Beobachtungen eines intraoperativen Abfalls der ScO₂-Werte und damit die Erfassung einer Trendveränderung als Alarmzeichen für Patienten mit einem präoperativen ScO₂ im durchschnittlichen Bereich. Die vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Patienten mit einem hohen Risikoprofil und zusätzlich geringen präoperativen ScO₂-Werten mit erheblicher Sorgfalt behandelt werden müssen.

Neben den in der Einleitung genannten Validierungsproblemen werden die Resultate der NIRS-Studien kontrovers diskutiert (Litscher und Schwarz, 1997; Young *et al.*, 2000; Pattinson *et al.*, 2005; Davies und Janelle, 2006; Edmonds, 2006; Muehlschlegel und Lobato, 2006; Hirsch *et al.*). Es gibt nur wenige randomisierte und kontrollierte Studien mit hohem Evidenzgrad, viele andere weisen methodische Schwachpunkte auf (Taillefer und Denault, 2005) oder sind unterpower (Reents *et al.*, 2002), welches die uneinheitlichen Ergebnisse begründen kann (Wolf *et al.*, 2007). Der Diskussion fehlt es nicht an Polemik: bei Toten lägen ScO₂-Werte teilweise über denen von Gesunden (Schwarz *et al.*, 1996). Da im leblosen Gewebe auch kein Sauerstoffverbrauch mehr stattfindet, kann die gemessene Sauerstoffsättigung zwischen 0,3 % bis 95,1 %, je nach Aufbewahrungsart und Todesursache, variieren (Maeda *et al.*, 1997). Bei Messungen an Kürbissen wurden vergleichbare Werte gefunden wie beim Menschen (Litscher und Schwarz, 1997), was als Einwand gegen diese Messmethode vorgetragen wurde. Dabei sei darauf hingewiesen, dass jegliche Messergebnisse nie für sich alleine beurteilt werden sollten. Ein Nachteil der cerebralen Oxymetrie ist jedoch, dass sie nur einen geringen Teil des Gehirns erfasst, was gestörte Durchblutungsverhältnisse an anderen Orten nicht ausschließt (Davies und Janelle, 2006). So werden z.B. embolische Ereignisse oder eine schlechte Durchblutung der Basilarisregion nicht erfasst (Orihashi *et al.*, 2004). Zudem weisen Messergebnisse, aufgrund der individuellen anatomischen Unterschiede, eine relative Ungenauigkeit auf (Germon *et al.*, 1995; Hopton *et al.*, 1996; Owen-Reece *et al.*, 1996; Young *et al.*, 2000; Okada *et al.*, 2010). Die Genauigkeit kann jedoch durch einen größeren Emitter-Detektor-Abstand (Germon *et al.*, 1999) sowie die sorgfältige Platzierung der Sensoren verbessert werden (Kishi *et al.*, 2003).

Durch die Kombination moderner Monitorsysteme können die perioperative Versorgung von Hochrisikopatienten und deren Behandlungserfolg deutlich verbessert werden (Green und Paklet, 2010). Die ScO₂ stellte sich als gewichtiger Risikoprädiktor bei Patienten mit einem hohen Euroscorewert heraus. Anderweitig wurde bereits versucht, die ungenaue Risikoabschätzung des Euroscores bei Hochrisikopatienten zu verbessern (Nissinen *et al.*, 2009). Die präoperative ScO₂ ist eine ernstzunehmende Variable, die als Surrogatwert für diverse physiologische Parameter in die Entwicklung eines einfachen Risikomodells aufgenommen werden kann. Neben der besseren Handhabbarkeit bei wenigen Variablen ist auch die Gefahr der Überanpassung geringer. Dazu hat die NIRS keine verfahrensbedingten Nebenwirkungen und Risiken (Andropoulos *et al.*, 2004).

Limitationen der Studie

Die prospektive Studie bediente sich einer genauen Untersuchungsanleitung für den speziellen Part der Datenerhebung (NIRS, Vitalparameter, anamnestiche Daten) sowie einer standardisierten Krankenhausdokumentation (BQS-Datenbank). Zusätzlich wurden die Daten auf Plausibilität geprüft und stichprobenweise verifiziert. Dennoch können Eingabefehler sowie untersucherbedingte Abweichungen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auch unterschieden sich die Messbedingungen der ScO₂-Messung zwischen den Elektivpatienten und einigen Notfallpatienten, bei welchen erst direkt vor Beginn der Operation die Werte erhoben wurden. Es wurden zudem nur herzchirurgische Patienten der Universitätsklinik zu Lübeck untersucht. Die gefundenen Zusammenhänge sollten an anderen Institutionen verifiziert werden, bevor sich daraus Empfehlungen ableiten lassen.

In 69 Fällen konnte aus verschiedenen Gründen kein ScO₂-Wert unter Sauerstoffgabe erhoben werden. Um jedoch mit der maximalen Patientenzahl Berechnungen anstellen zu können, beinhaltet die Variable „ScO_{2-MIN}“ für die fehlenden Fälle die Messwerte bei Raumluft (im Median 4 % niedriger als unter Sauerstoffgabe), wodurch die Ergebnisse einer geringen Approximation unterliegen. Zur besseren klinischen Handhabbarkeit und Vergleichbarkeit in Bezug auf künftige Studien wurden für die Regressionsanalyse cut-off-Werte ab- bzw. aufgerundet. Die ScO_{2-MIN} wurde bei ≤ 50 % statt ≤ 53 % dichotomisiert. Die kardiopulmonale Bypasszeit wurde bei > 120 Minuten statt bei dem errechneten cut-off von > 114 Minuten dichotomisiert.

Es stellte sich heraus, dass die Euroscorewerte der Originaltabelle teilweise nicht alle risikorelevanten Daten berücksichtigt hatten. Die verwendeten Euroscorewerte wurden nachträglich aus den erhobenen Daten berechnet und stellen eine optimale Zusammenschau der Befunde dar, die allein aus der BQS-Tabelle nicht so gut möglich war. Diese Beobachtung unterstreicht die zusätzliche praktische Limitation einer Risikostratifizierung mittels Euroscore durch den Umfang der einfließenden Variablen. Da die Risikovorhersage mit den erstgenannten Euroscorewerten deutlich schlechter war (nicht aufgeführte Ergebnisse), wäre der Vorteil der ScO₂ fälschlicherweise viel erheblicher ausgefallen.

Aufgrund der für die Statistik geringen Fallzahl an Verstorbenen war wenig Spielraum für multivariate Analysen. Zur Vermeidung der Überanpassung beschränkte sich die Regressionsanalyse auf drei Faktoren, wobei der Euroscore eine Zusammenfassung relevanter Risikofaktoren ist. Zur Erstellung eines Risikomodells mit der ScO_2 neben weiteren bekannten risikorelevanten Variablen bedarf es einer umfangreicheren prospektiven Studie. Zudem verleihen der explorative Ansatz dieser Studie und die damit einhergehenden vielfältigen Testungen den Ergebnissen einen eher deskriptiven Charakter (Abt, 1987).

Neben dem Euroscore sind weitere Risikomodelle mit einer z.T. höheren prädiktiven Genauigkeit in Verwendung. Die von uns gefundene Bedeutung der NIRS könnte mit diesen verglichen geringer ausfallen. Doch diese Scores haben auch ihre Nachteile: so ist der amerikanische Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score dem Euroscore zwar überlegen (Pierri *et al.*, 2004; Dewey *et al.*, 2008; Wendt *et al.*, 2009), er beruht jedoch auf einem nicht publizierten Algorithmus (als Software zu erwerben). Der von der BQS verwendete KCH-Score scheint gut auf das beobachtete Patientenkollektiv deutscher Kliniken abgestimmt (Kötting, 2009). Dieser beruht jedoch ebenfalls auf einer logistischen Formel (Computerprogramm) und ist bislang kaum in Studien publiziert. So sind beide aufwendig und für eine einfache Risikoevaluation am Krankenbett nicht geeignet.

Zusammenfassung

Die cerebrale Oxymetrie mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erlaubt nichtinvasiv die Bestimmung der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung (ScO_2) als Maß für das Verhältnis von cerebralem Sauerstoffangebot und -bedarf. Das Verfahren wird gegenwärtig insbesondere zur Überwachung der cerebralen Perfusion im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe eingesetzt. Klinische Beobachtungen nach Einführung der Cerebraloxymentrie an der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck legten nahe, dass herzchirurgische Patienten mit einer niedrigen präoperativen ScO_2 oft ein schlechtes klinisches outcome zeigten. Da die gegenwärtig zur präoperativen Risikostratifizierung herzchirurgischer Patienten eingesetzten Instrumente wie z.B. der Euroscore relevante Limitationen aufweisen, war es Zielsetzung der vorliegenden prospektiven Observationsstudie, zu untersuchen, ob die präoperativ erhobene ScO_2 eine verbesserte Risikostratifizierung im Vergleich zum Euroscore ermöglicht.

Primäre Fragestellung war dabei der Zusammenhang zwischen präoperativer ScO_2 und der 30-Tage-Mortalität; als sekundäre Endpunkte wurden die 1-Jahres-Mortalität und die anhand eines Komplikationsscores und einer verlängerten Verweildauer im Intensiv- und Intermediate-Care-Bereich ermittelte Morbidität betrachtet. Neben Analysen der gesamten Kohorte wurde eine Subgruppenanalyse der Hochrisikopatienten (Euroscore > 10) vorgenommen.

Von den Patienten, die 2008 in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck operiert wurden, konnten 1178 in die Studie eingeschlossen werden. Am Vorabend der Operation (bzw. bei Notfallpatienten unmittelbar präoperativ) wurde mit dem INVOS 4100 der Firma Somanetics die ScO_2 ohne und mit zusätzlicher Sauerstoffgabe gemessen. Parallel wurde pulsoxymetrisch die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) bestimmt sowie Vitalparameter, demographische Daten, Risikofaktoren, Blutwerte und die aktuelle Medikation erhoben. Der intra- und postoperative Verlauf wurde anhand der Qualitätssicherungsdatei der Klinik für Herzchirurgie erfasst.

Alle Variablen wurden hinsichtlich ihrer univariaten Assoziation mit den Endpunkten untersucht. Ferner wurden Korrelationen der signifikant mit der 30-Tage-Mortalität assozi-

ierten Variablen mit der ScO₂ analysiert und die Diskriminierungsfähigkeit mittels Receiver-operating-curve (ROC)-Analysen berechnet. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden unabhängige Risikoprädiktoren der 30-Tage-Mortalität herausgearbeitet. Schließlich wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit bis ein Jahr nach der Operation in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Die Ergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass die postoperative Mortalität und Morbidität mit ähnlichen Studien vergleichbar und geringer als durch die Vorhersage des Euroscores zu erwarten waren. Bei den Hochrisikopatienten war die Risikoüberschätzung durch den Euroscore am stärksten. Die ScO₂ korrelierte eng mit dem Patientenalter sowie Parametern der Herzkreislauf- und Nierenfunktion. Geringe ScO₂-Werte ($\leq 50\%$) waren signifikant mit schlechterem outcome assoziiert und ein unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität. In der Gesamtpopulation war die ScO₂ der Diskriminierungsfähigkeit des Euroscores jedoch unterlegen. In der Hochrisikogruppe war die Diskriminierungsfähigkeit der ScO₂ signifikant besser als die des Euroscores.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die ScO₂ einen Surrogatparameter der kardiopulmonalen Funktion darstellt und dass die Bestimmung der präoperativen ScO₂ geeignet ist, das perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko herzchirurgischer Patienten abzubilden. Die Beobachtungen in der Hochrisikogruppe zeigten darüber hinaus eine besondere Relevanz der ScO₂ für die Prognose von Hochrisikopatienten. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe müssen die letztgenannten Ergebnisse jedoch mit Vorbehalt betrachtet werden und bedürfen prospektiver Validierung in einer größeren Studienpopulation.

Literaturverzeichnis

1. **Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, Bottcher W, Gutsch E, Hubler M, Hetzer R, Lange PE:** Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 50:77-81 (2002).
2. **Abt K:** Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods Inf Med* 26:77-88 (1987).
3. **Adcock LM, Wafelman LS, Hegemier S, Moise AA, Speer ME, Contant CF, Goddard-Finegold J:** Neonatal intensive care applications of near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol* 26:893-903, ix (1999).
4. **Albert M, Antman E:** Cardiac Surgery in the Adult 235-248, New York: McGraw-Hill (2003).
5. **Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL, Lazar HL, Shemin RJ:** Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 67:1097-1103 (1999).
6. **Ali MS, Harmer M, Vaughan RS, Dunne JA, Latto IP:** Spatially resolved spectroscopy (NIRO-300) does not agree with jugular bulb oxygen saturation in patients undergoing warm bypass surgery. *Can J Anaesth* 48:497-501 (2001).
7. **Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, Ramamoorthy C:** Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg* 99:1365-1375; table of contents (2004).
8. **Asgari S, Doerfler A, Engelhorn T, Rohrborn HJ, Stolke D:** In-vivo measurement of cytochrome using NIRS during acute focal cerebral ischaemia and reperfusion in rats. *Zentralbl Neurochir* 63:146-152 (2002).
9. **Asgari S, Rohrborn HJ, Engelhorn T, Fauser B, Stolke D:** Intraoperative measurement of cortical oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral arteriovenous malformations using near-infrared spectroscopy. *Neurosurgery* 52:1298-1304; discussion 1304-1296 (2003).
10. **Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, Rady MY, Mascha E, Leventhal MJ, Starr NJ:** Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med* 28:3847-3853 (2000).

11. **Benaron DA, Benitz WE, Ariagno RL, Stevenson DK:** Noninvasive methods for estimating in vivo oxygenation. *Clin Pediatr (Phila)* 31:258-273 (1992).
12. **Benni PB, Chen B, Dykes FD, Wagoner SF, Heard M, Tanner AJ, Young TL, Rais-Bahrami K, Rivera O, Short BL:** Validation of the CAS neonatal NIRS system by monitoring vv-ECMO patients: preliminary results. *Adv Exp Med Biol* 566:195-201 (2005).
13. **Bonner RF, Nossal R, Havlin S, Weiss GH:** Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am A* 4:423-432 (1987).
14. **BQS:** Risikoadjustierung in der Herzchirurgie. 2002 [Tag des Zugriffs 08.03.2010]; Zu finden unter: <http://info.bqs-online.de/outcome/MKL/Risiko.pdf>.
15. **Brazy JE:** Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy: clinical application to neonates. *J Clin Monit* 7:325-334 (1991).
16. **Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Göpfert M, Gogarten W, Große J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kröner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt D, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C:** Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie, Abschnitt 6. AWMF online 2006 [Tag des Zugriffs 08.03.2010]; Zu finden unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/>.
17. **Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL:** Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348:1055-1060 (1996).
18. **Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G:** Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 101:740-747, table of contents (2005).
19. **Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S, Danelli G, Nuzzi M, Mentegazzi F, Torri G, Martani C, Spreafico E, Fierro G, Pugliese F, De Cosmo G, Aceto P, Servillo G, Monaco F:** Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 24:59-65 (2007).
20. **Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G:** New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol* 72:605-625 (2006).
21. **Chance B, Leigh JS, Miyake H, Smith DS, Nioka S, Greenfield R, Finander M, Kaufmann K, Levy W, Young M, et al.:** Comparison of time-resolved and -

unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:4971-4975 (1988).

22. **Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J:** Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95:878-884 (1997).
23. **Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Sciabassi RJ:** Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 89:533-538 (1998).
24. **Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Di Stephano E, Seree Y, Mesana TG, Metras D:** Primary valvular surgery in octogenarians: perioperative outcome. *J Heart Valve Dis* 14:238-242; discussion 242 (2005a).
25. **Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, Metras D:** Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:276-280 (2005b).
26. **Coyle SM:** Near-infrared Spectroscopy for Brain Computer Interfacing. Maynooth, 2005
27. **Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS:** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* (2009).
28. **Daubney PE, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DC, Webber SA:** Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. *Ann Thorac Surg* 61:930-934 (1996).
29. **Davies LK, Janelle GM:** Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:450-455 (2006).
30. **DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT:** Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 71:769-776 (2001).
31. **Delpy DT, Cope M:** Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*:649-659 (1997).

32. **Delpy DT, Cope MC, Cady EB, Wyatt JS, Hamilton PA, Hope PL, Wray S, Reynolds EO:** Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 188:9-17 (1987).
33. **Denault A, Deschamps A, Murkin JM:** A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11:274-281 (2007).
34. **Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ:** Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:180-187 (2008).
35. **Diez C, Silber RE, Wachner M, Stiller M, Hofmann HS:** EuroSCORE directed intraaortic balloon pump placement in high-risk patients undergoing cardiac surgery--retrospective analysis of 267 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:389-395 (2008).
36. **Dullenkopf A, Baulig W, Weiss M, Schmid ER:** Cerebral near-infrared spectroscopy in adult patients after cardiac surgery is not useful for monitoring absolute values but may reflect trends in venous oxygenation under clinical conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:535-539 (2007).
37. **Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT:** Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39:889-894 (1996).
38. **Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM:** Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J Trauma* 56:482-489; discussion 489-491 (2004).
39. **Dupuis JY:** Clinical predictions and decisions to perform cardiac surgery on high-risk patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9:179-186 (2005).
40. **Dupuis JY:** Predicting outcomes in cardiac surgery: risk stratification matters? *Curr Opin Cardiol* 23:560-567 (2008).
41. **Dupuis JY, Wang F, Nathan H, Lam M, Grimes S, Bourke M:** The cardiac anesthesia risk evaluation score: a clinically useful predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery. *Anesthesiology* 94:194-204 (2001).
42. **Edmonds HL, Jr.:** Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:241-250 (2001).
43. **Edmonds HL, Jr.:** Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 5:225-228 (2002).

44. **Edmonds HL, Jr.:** Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:445-449 (2006).
45. **Edmonds HL, Jr.:** Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1053:12-19 (2005).
46. **Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd:** Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8:147-166 (2004).
47. **Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO:** Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 77:2753-2760 (1994).
48. **Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds EO, Delpy DT:** Measurement of cerebral blood flow in adult humans using near infrared spectroscopy--methodology and possible errors. *Adv Exp Med Biol* 317:235-245 (1992).
49. **Fedorow C, Grocott HP:** Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 23:89-94 (2010).
50. **Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL:** A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 73:480-489; discussion 489-490 (2002).
51. **Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E:** Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 191:873-882 (1985).
52. **Fischer GW:** Recent advances in application of cerebral oximetry in adult cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 12:60-69 (2008).
53. **Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ:** Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med* 27:1401-1407 (2001).
54. **Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, de Vivie ER:** Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:400-406 (2000).
55. **Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ:** Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth* 82:831-837 (1999).

56. **Germon TJ, Young AE, Manara AR, Nelson RJ:** Extracerebral absorption of near infrared light influences the detection of increased cerebral oxygenation monitored by near infrared spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:477-479 (1995).
57. **Ghazy T, Kappert U, Ouda A, Conen D, Matschke K:** A question of clinical reliability: observed versus EuroSCORE-predicted mortality after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 19:16-20 (2010).
58. **Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T:** EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:695-700 (2004).
59. **Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C:** Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 7:E376-381 (2004).
60. **Goldman SM, Sutter FP, Wertan MA, Ferdinand FD, Trace CL, Samuels LE:** Outcome improvement and cost reduction in an increasingly morbid cardiac surgery population. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 10:171-175 (2006).
61. **Gopinath SP, Robertson CS, Grossman RG, Chance B:** Near-infrared spectroscopic localization of intracranial hematomas. *J Neurosurg* 79:43-47 (1993).
62. **Gottlieb EA, Fraser CD, Jr., Andropoulos DB, Diaz LK:** Bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation results in recognition of aortic cannula malposition during pediatric congenital heart surgery. *Paediatr Anaesth* 16:787-789 (2006).
63. **Gracias VH, Guillamondegui OD, Stiefel MF, Wilensky EM, Bloom S, Gupta R, Pryor JP, Reilly PM, Leroux PD, Schwab CW:** Cerebral cortical oxygenation: a pilot study. *J Trauma* 56:469-472; discussion 472-464 (2004).
64. **Green D, Paklet L:** Latest developments in peri-operative monitoring of the high-risk major surgery patient. *Int J Surg* 8:90-99 (2010).
65. **Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, Ribakove GH, Baumann FG, Ursumanno P, Culliford AT, Colvin SB, Galloway AC:** High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg* 85:102-106; discussion 107 (2008).
66. **Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A:** Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1438-1450 (2003).
67. **Hale GM, Querry MR:** Optical Constants of Water in the 200-nm to 200- μ m Wavelength Region. *Appl. Opt* 12:555-563 (1973).

68. **Hampson NB, Camporesi EM, Stolp BW, Moon RE, Shook JE, Griebel JA, Piantadosi CA:** Cerebral oxygen availability by NIR spectroscopy during transient hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 69:907-913 (1990).
69. **Hanley JA:** Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev Diagn Imaging* 29:307-335 (1989).
70. **Hanley JA, McNeil BJ:** The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36 (1982).
71. **Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, Bracco D:** Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth* 101:870-875 (2008).
72. **Henson LC, Calalang C, Temp JA, Ward DS:** Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. *Anesthesiology* 88:58-65 (1998).
73. **Higgins TL:** Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:330-340 (1998).
74. **Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L:** Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 267:2344-2348 (1992).
75. **Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG:** Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 13:51-54 (2010).
76. **Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL:** Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:560-565 (2008).
77. **Hopton P, Walsh TS, Lee A:** CBF in adults using near infrared spectroscopy (NIRS): potential for bedside measurement? *Br J Anaesth* 77:131 (1996).
78. **Horie N, Kitagawa N, Morikawa M, Kaminogo M, Nagata I:** Monitoring of regional cerebral oxygenation by near-infrared spectroscopy in carotid arterial stenting: preliminary study. *Neuroradiology* 47:375-379 (2005).
79. **Huijskes RV, Rosseel PM, Tijssen JG:** Outcome prediction in coronary artery bypass grafting and valve surgery in the Netherlands: development of the Amphiascore and its comparison with the Euroscore. *Eur J Cardiothorac Surg* 24:741-749 (2003).

80. **Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD:** Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 97:673-680 (1998).
81. **Jakobsen CJ, Torp P, Sloth E:** Assessment of left ventricular ejection fraction may invalidate the reliability of EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:978-982 (2006).
82. **Janelle GM, Mnookin S, Gravenstein N, Martin TD, Urdaneta F:** Unilateral cerebral oxygen desaturation during emergent repair of a DeBakey type 1 aortic dissection: potential aversion of a major catastrophe. *Anesthesiology* 96:1263-1265 (2002).
83. **Jin R, Grunkemeier GL:** Additive vs. logistic risk models for cardiac surgery mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:240-243 (2005).
84. **Jobsis FF:** Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1264-1267 (1977).
85. **Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, Parsonnet V, Pryor DB:** Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol* 28:1478-1487 (1996).
86. **Kalavrouziotis D, Li D, Buth KJ, Legare JF:** The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 4:32 (2009).
87. **Kaplan EL, Meier P:** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481 (1958).
88. **Karthik S, Srinivasan AK, Grayson AD, Jackson M, Sharpe DA, Keenan DJ, Bridgewater B, Fabri BM:** Limitations of additive EuroSCORE for measuring risk stratified mortality in combined coronary and valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:318-322 (2004).
89. **Kashiwazaki D, Kuroda S, Terasaka S, Iwasaki Y:** Detection of hemodynamic transient ischemic attack during hemodialysis with near-infrared monitoring in a patient with internal carotid artery occlusion. *Surg Neurol* 68:292-294; discussion 294-295 (2007).
90. **Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H:** Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:961-966 (2001).

91. **Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM:** Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth* 103:811-816 (2009).
92. **Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC:** Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 16:191-199 (2000).
93. **Kim YH, Ahn JM, Park DW, Lee BK, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ:** EuroSCORE as a predictor of death and myocardial infarction after unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol* 98:1567-1570 (2006).
94. **Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Whitfield PC, Czosnyka M, Menon D, Pickard JD:** An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 82:756-763 (1995).
95. **Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE, Simsic JM, Kim DW, Raviele AA, Kanter KR, Vincent RN:** Cerebral near infrared spectroscopy is a reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children. *Pediatr Cardiol* 28:42-45 (2007).
96. **Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H:** Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 15:302-306 (2003).
97. **Kötting J:** Risikoadjustierung der In-Hospital-Letalität mit dem logistischen Regressionsmodell: KCH-SCORE 3.0, AKL-SCORE, KBA-SCORE. BQS-Bundesauswertung 2008, (2009)
98. **Kurth C, Steven J, Swedlow D:** New frontiers in oximetry *Am J Anesthesiol* 23:169-175 (1996).
99. **Kurth CD, Levy WJ, McCann J:** Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:335-341 (2002).
100. **Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, Watzman HM, Gaynor JW, Spray TL, Nicolson SC:** Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 72:187-192 (2001).
101. **Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, Chance B, Delivoria-Papadopoulos M:** Kinetics of cerebral deoxygenation during deep hypothermic circulatory arrest in neonates. *Anesthesiology* 77:656-661 (1992).
102. **Kurth CD, Thayer WS:** A multiwavelength frequency-domain near-infrared cerebral oximeter. *Phys Med Biol* 44:727-740 (1999).

103. **Kurth CD, Uher B:** Cerebral hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. *Anesth Analg* 84:1297-1305 (1997).
104. **Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, Zambon M, Gerli C, Zangrillo A:** Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24:51-57 (2010).
105. **Levy WJ, Levin S, Chance B:** Near-infrared measurement of cerebral oxygenation. Correlation with electroencephalographic ischemia during ventricular fibrillation. *Anesthesiology* 83:738-746 (1995).
106. **Litmathe J, Kurt M, Feindt P, Gams E, Boeken U:** The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Thorac Cardiovasc Surg* 57:460-463 (2009).
107. **Litscher G, Schwarz G:** Transcranial cerebral oximetry--is it clinically useless at this moment to interpret absolute values obtained by the INVOS 3100 cerebral oximeter? *Biomed Tech (Berl)* 42:74-77 (1997).
108. **Loop FD, Berrettoni JN, Pichard A, Siegel W, Razavi M, Effler DB:** Selection of the candidate for myocardial revascularization; a profile of high risk based on multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:40-51 (1975).
109. **Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC:** Continuous measurement of cerebral oxygenation by near infrared spectroscopy during induction of anesthesia. *Anesth Analg* 88:554-558 (1999).
110. **Macnab AJ, Gagnon RE:** Phantom testing of two clinical spatially-resolved NIRS instruments. *IOS Press* 19:165-169 (2005).
111. **Madsen PL, Nielsen HB, Christiansen P:** Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. *Clin Physiol* 20:158-164 (2000).
112. **Maeda H, Fukita K, Oritani S, Ishida K, Zhu BL:** Evaluation of post-mortem oxymetry with reference to the causes of death. *Forensic Sci Int* 87:201-210 (1997).
113. **Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr.:** A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 28:1147-1153 (1996).
114. **Mannheimer PD:** The light-tissue interaction of pulse oximetry. *Anesth Analg* 105:S10-17 (2007).

115. **Matcher SJ, Cooper CE:** Absolute quantification of deoxyhaemoglobin concentration in tissue near infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 39:1295-1312 (1994).
116. **Matcher SJ, Elwell CE, Cooper CE, Cope M, Delpy DT:** Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem* 227:54-68 (1995).
117. **McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI:** Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 19:89-97 (1991).
118. **McLeod AD, Igielman F, Elwell C, Cope M, Smith M:** Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg* 97:851-856 (2003).
119. **Messaoudi N, De Cocker J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE:** Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 36:35-39 (2009).
120. **Michel P, Roques F, Nashef SA:** Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 23:684-687; discussion 687 (2003).
121. **Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C:** Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 107:563-569 (2007).
122. **Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, Florath I, Rosendahl U, Albert A, Ennker J:** [Impact of age on postoperative events and mortality in cardiac surgery]. *Herz* 28:429-436 (2003).
123. **Muehlschlegel S, Lobato EB:** Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:613-615 (2006).
124. **Murkin JM:** NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *J Extra Corpor Technol* 41:P11-14 (2009).
125. **Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S:** Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 104:51-58 (2007).

126. **Nagdyman N:** Neuromonitoring mittels Nahinfrarotspektroskopie und biochemischer Parameter im Kindesalter. 2008
127. **Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F:** Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 18:160-166 (2008).
128. **Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB:** Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 22:101-105 (2002).
129. **Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R:** European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16:9-13 (1999).
130. **Naughton C, Feneck RO:** The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery. *Int J Clin Pract* 61:768-776 (2007).
131. **Naughton C, Feneck RO, Roxburgh J:** Early and late predictors of mortality following on-pump coronary artery bypass graft surgery in the elderly as compared to a younger population. *Eur J Cardiothorac Surg* 36:621-627 (2009).
132. **Nauphal M, El-Khatib M, Taha S, Haroun-Bizri S, Alameddine M, Baraka A:** Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 24:15-19 (2007).
133. **Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD, Jr.:** Perioperative neuroprotective strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 49-56 (2008).
134. **Nemoto EM, Yonas H, Kassam A:** Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med* 28:1052-1054 (2000).
135. **Nilsson J, Algotsson L, Høglund P, Luhrs C, Brandt J:** Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J* 27:867-874 (2006a).
136. **Nilsson J, Ohlsson M, Thulin L, Høglund P, Nashef SA, Brandt J:** Risk factor identification and mortality prediction in cardiac surgery using artificial neural networks. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:12-19 (2006b).
137. **Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Løponen P, Teittinen K, Tarkiainen P, Koivisto SP, Tarkka M:** Is it possible to improve the accuracy of EuroSCORE? *Eur J Cardiothorac Surg* 36:799-804 (2009).

138. **Nollert G:** Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy. *Ann Thorac Surg* 63:291-292; author reply 292-293 (1997).
139. **Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, Reichart B:** Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 92:II327-333 (1995).
140. **Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, Clough RA, Quinn RD, Charlesworth DC, Sisto DA, Uhlig PN, Olmstead EM, O'Connor GT:** Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg* 77:1966-1977 (2004).
141. **O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F, et al.:** Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 85:2110-2118 (1992).
142. **Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y:** Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 29:697-705 (2006).
143. **Okada E, Delpy DT:** Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 42:2915-2922 (2003).
144. **Okada E, Yamamoto D, Kiryu N, Katagiri A, Yokose N, Awano T, Igarashi K, Nakamura S, Hoshino T, Murata Y, Kano T, Sakatani K, Katayama Y:** Theoretical and Experimental Investigation of the Influence of Frontal Sinus on the Sensitivity of the NIRS Signal in the Adult Head. *Adv Exp Med Biol* 662:231-236 (2010).
145. **Olsson C, Thelin S:** Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:371-379 (2006).
146. **Orihashi K, Sueda T, Okada K, Imai K:** Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:907-911 (2004).
147. **Osswald BR, Blackstone EH, Tochtermann U, Thomas G, Vahl CF, Hagl S:** The meaning of early mortality after CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:401-407 (1999).

148. **Ouattara A, Niculescu M, Ghazouani S, Babolian A, Landi M, Lecomte P, Boccara G, Varnous S, Leprince P, Riou B, Coriat P:** Predictive performance and variability of the cardiac anesthesia risk evaluation score. *Anesthesiology* 100:1405-1410 (2004).
149. **Owen-Reece H, Elwell CE, Harkness W, Goldstone J, Delpy DT, Wyatt JS, Smith M:** Use of near infrared spectroscopy to estimate cerebral blood flow in conscious and anaesthetized adult subjects. *Br J Anaesth* 76:43-48 (1996).
150. **Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC:** Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 82:418-426 (1999).
151. **Paiement B, Pelletier C, Dyrda I, Maille JG, Boulanger M, Taillefer J, Sahab P, Delorme M, Dupont E:** A simple classification of the risk in cardiac surgery. *Can Anaesth Soc J* 30:61-68 (1983).
152. **Paquet C, Deschamps A, Denault AY, Couture P, Carrier M, Babin D, Levesque S, Piquette D, Lambert J, Tardif JC:** Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22:840-846 (2008).
153. **Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD:** A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 79:13-12 (1989).
154. **Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE:** Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1267-1279 (1996).
155. **Pattinson KT, Imray CH, Wright AD:** What does cerebral oximetry measure? *Br J Anaesth* 94:863; author reply 863-864 (2005).
156. **Pierri MD, Borioni M, Iacobone G, Piccoli GP, Di Eusanio M, Bianchini F, Di Eusanio G:** Mortality risk estimation in cardiac surgery. *Ital Heart J Suppl* 5:137-141 (2004).
157. **Pinna-Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Giammaria M, Cuni D, Maisano F, Alfieri O:** Inaccuracy of four coronary surgery risk-adjusted models to predict mortality in individual patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:199-204 (2002).
158. **Pitkanen O, Niskanen M, Rehnberg S, Hippelainen M, Hynynen M:** Intra-institutional prediction of outcome after cardiac surgery: comparison between a locally derived model and the EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:703-710 (2000).

159. **Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Widman R:** The influence of carbon dioxide and body position on near-infrared spectroscopic assessment of cerebral hemoglobin oxygen saturation. *Anesth Analg* 82:278-287 (1996).
160. **Pons JM, Borrás JM, Espinas JA, Moreno V, Cardona M, Granados A:** Subjective versus statistical model assessment of mortality risk in open heart surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67:635-640 (1999).
161. **Quaresima V, Sacco S, Totaro R, Ferrari M:** Noninvasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches. *J Biomed Opt* 5:201-205 (2000).
162. **Rais-Bahrami K, Rivera O, Short BL:** Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter. *J Perinatol* 26:628-635 (2006).
163. **Ramakrishna MN, Hegde VD, Kumarswamy GN, Gupta R, Moola NS, Suresh KP:** Impact of preoperative mild renal dysfunction on short term outcome in isolated Coronary Artery Bypass (CABG) patients. *Indian J Crit Care Med* 12:158-162 (2008).
164. **Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G:** Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 119:3053-3061 (2009).
165. **Reents W, Muellges W, Franke D, Babin-Ebell J, Elert O:** Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function. *Ann Thorac Surg* 74:109-114 (2002).
166. **Rohde SL, Baker RA, Tully PJ, Graham S, Cullen H, Knight JL:** Preoperative and intraoperative factors associated with long-term survival in octogenarian cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 89:105-111 (2010).
167. **Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA:** The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24:881-882 (2003).
168. **Roques F, Nashef SA, Michel P:** Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 10:572-577; discussion 577-578 (2001).
169. **Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L:** Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:816-822; discussion 822-813 (1999).

170. **Sakai KL, Hashimoto R, Homae F:** Sentence processing in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 39:1-10 (2001).
171. **Sakamoto T, Duebener LF, Laussen PC, Jonas RA:** Cerebral ischemia caused by obstructed superior vena cava cannula is detected by near-infrared spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:293-303 (2004).
172. **Samra SK, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC:** Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Stroke* 27:49-55 (1996).
173. **Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC:** Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 93:964-970 (2000).
174. **Schön J, Serien V, Hanke T, Bechtel M, Heinze H, Groesdonk HV:** Cerebral oxygen saturation monitoring in on-pump cardiac surgery - A 1 year experience. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 13:243-252 (2009).
175. **Schroeter ML, Zysset S, Kupka T, Kruggel F, Yves von Cramon D:** Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp* 17:61-71 (2002).
176. **Schulz G, Weiss M, Bauersfeld U, Teller J, Haensse D, Bucher HU, Baenziger O:** Liver tissue oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill child in correlation with central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 28:184-189 (2002).
177. **Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R:** Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 8:189-193 (1996).
178. **Sergeant P, de Worm E, Meyns B:** Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:1176-1182 (2001).
179. **Shanmugam G, West M, Berg G:** Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 4:299-303 (2005).
180. **Shojima M, Watanabe E, Mayanagi Y:** Cerebral blood oxygenation after cerebrospinal fluid removal in hydrocephalus measured by near infrared spectroscopy. *Surg Neurol* 62:312-318; discussion 318 (2004).
181. **Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB, Jr., Grover FL, Edwards FH:** The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 75:1856-1864; discussion 1864-1855 (2003).

182. **Skhirtladze K, Birkenberg B, Mora B, Moritz A, Ince I, Ankersmit HJ, Steinlechner B, Dworschak M:** Cerebral desaturation during cardiac arrest: its relation to arrest duration and left ventricular pump function. *Crit Care Med* 37:471-475 (2009).
183. **Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV:** Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 87:36-44; discussion 44-35 (2009).
184. **Smielewski P, Kirkpatrick P, Minhas P, Pickard JD, Czosnyka M:** Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke* 26:2285-2292 (1995).
185. **Smythe PR, Samra SK:** Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiol Clin North America* 20:293-313 (2002).
186. **Sokol DK, Markand ON, Daly EC, Luerssen TG, Malkoff MD:** Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure* 9:323-327 (2000).
187. **Somanetics:** Company Release - Labeling expanded to include improved patient outcomes and real-time measurement accuracy. 2009 [Tag des Zugriffs 2011 23/05]; Zu finden unter: <http://www.somanetics.com/images/stories/pdfs/PR20090416SOMANETICS.pdf>.
188. **Staat P, Cucherat M, George M, Lehot JJ, Jegaden O, Andre-Fouet X, Beaune J:** Severe morbidity after coronary artery surgery: development and validation of a simple predictive clinical score. *Eur Heart J* 20:960-966 (1999).
189. **Stoica SC, Sharples LD, Ahmed I, Roques F, Large SR, Nashef SA:** Preoperative risk prediction and intraoperative events in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:41-46 (2002).
190. **Sudkamp M, Geissler HJ, Holzl P, de Vivie ER:** [Risk stratification in heart surgery: do risk scores facilitate the determination of indications?]. *Z Kardiol* 89:667-673 (2000).
191. **Swets JA:** Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240:1285-1293 (1988).
192. **Tai K, Chau T:** Single-trial classification of NIRS signals during emotional induction tasks: towards a corporeal machine interface. *J Neuroeng Rehabil* 6:39 (2009).
193. **Taillefer MC, Denault AY:** Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 52:79-87 (2005).

194. **Takagi H, Umemoto T:** Levosimendan Does Not Reduce Mortality in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (2010).
195. **Takatani S:** Toward absolute reflectance oximetry: I. Theoretical consideration for noninvasive tissue reflectance oximetry. *Adv Exp Med Biol* 248:91-102 (1989).
196. **Takeda N, Fujita K, Katayama S, Tamaki N:** Cerebral oximetry for the detection of cerebral ischemia during temporary carotid artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40:557-562; discussion 562-553 (2000).
197. **Tan ST:** Cerebral oximetry in cardiac surgery. *Hong Kong Med J* 14:220-225 (2008).
198. **Tanosaki M, Sato C, Shimada M, Iguchi Y, Hoshi Y:** Effect of stimulus frequency on human cerebral hemodynamic responses to electric median nerve stimulation: a near-infrared spectroscopic study. *Neurosci Lett* 352:1-4 (2003).
199. **Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB, Chang AC:** A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatr Anaesth* 15:495-503 (2005).
200. **Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ, Jr.:** Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 27:128-133 (2005).
201. **Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD:** Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 91:677-684 (1995).
202. **Tu JV, Sykora K, Naylor CD:** Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol* 30:1317-1323 (1997).
203. **Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD:** Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest* 102:36-44 (1992).
204. **Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Rosato N, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M:** Transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy can evaluate the hemodynamic effect of carotid artery occlusion. *Stroke* 35:64-70 (2004).
205. **Vohra HA, Modi A, Ohri SK:** Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9:318-322 (2009).

206. **Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT:** Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:406-418 (1996).
207. **Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC:** Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 93:947-953 (2000).
208. **Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H:** Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 88:468-474; discussion 474-465 (2009).
209. **Williams IM, Mead G, Picton AJ, Farrell A, Mortimer AJ, McCollum CN:** The influence of contralateral carotid stenosis and occlusion on cerebral oxygen saturation during carotid artery surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 10:198-206 (1995).
210. **Wolf M, Ferrari M, Quaresima V:** Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt* 12:062104 (2007).
211. **Xu J, Ge Y, Hu S, Song Y, Sun H, Liu P:** A simple predictive model of prolonged intensive care unit stay after surgery for acquired heart valve disease. *J Heart Valve Dis* 16:109-115 (2007).
212. **Yao F, Yao D, Jin J:** Age and gender differences in cerebral oxygen saturations. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. Las Vegas, Nevada, *Anesthesiology*. **101:** A193. (2004a)
213. **Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P:** Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:552-558 (2004b).
214. **Yap CH, Reid C, Yui M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, Seevanayagam S, Smith JA:** Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:441-446; discussion 446 (2006).
215. **Yau TM, Fedak PW, Weisel RD, Teng C, Ivanov J:** Predictors of operative risk for coronary bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:1006-1013 (1999).
216. **Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, Sasaoka N, Inoue S, Kurumatani N, Furuya H:** Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 94:341-346 (2005).

217. **Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M:** Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 106:458-462 (2007).
218. **Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H:** A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesth Analg* 94:586-590; table of contents (2002).
219. **Young AE, Germon TJ, Barnett NJ, Manara AR, Nelson RJ:** Behaviour of near-infrared light in the adult human head: implications for clinical near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 84:38-42 (2000).
220. **Zacek P, Dominik J, Harrer J, Lonsky V, Mand'ak J, Kunes P, Solar M:** Morbidity and mortality in patients 70 years of age and over undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 44:109-114 (2001).
221. **Zingone B, Pappalardo A, Dreass L:** Logistic versus additive EuroSCORE. A comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:1134-1140 (2004).

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kopfmodell mit Lichtquelle (I_0) und Empfänger (I_x) im Abstand (l)	11
Abbildung 2: Extinktionswerte relevanter Absorber im NIR-Bereich. Hb: desoxygeniertes Hämoglobin; HbO ₂ : oxygeniertes Hämoglobin; Caa3: Cytochromoxidase; H ₂ O: Wasser.	12
Abbildung 3: Der von uns verwendete INVOS 4100 Monitor von Somanetics.	15
Abbildung 4: Kopfmodell mit NIRS-Sensoren und Lichtbögen im Gewebe. L: linke Stirnhälfte; R: rechte Stirnhälfte.	16
Abbildung 5: Platzierung der Sensoren auf der Stirn	24
Abbildung 6: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren im Gesamtkollektiv. (pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit).....	28
Abbildung 7: Mortalität und Morbidität von Gesamtkollektiv und Hochrisikogruppe.	29
Abbildung 8: Häufigkeit verschiedener Euroscorewerte im Patientenkollektiv.	30
Abbildung 9: Erwartete und beobachtete 30-Tage-Mortalität.	30
Abbildung 10: Relative Häufigkeit präoperativer ScO ₂ -Werte (ScO _{2-MIN})	31
Abbildung 11: Präoperative ScO ₂ -Werte (ScO _{2-MIN}) in Bezug auf Kategorien der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF; Graphik A), der Euroscore-Kategorien (Graphik B), des Patientenalters in Quartilen (Graphik C) und auf das hochsensitiven Troponin T (hsTNT; Graphik D). * signifikanter Unterschied zur Nachbarkategorie ($P < 0,05$); ns. nicht signifikanter Unterschied (Kruskall-Wallis Test). Dargestellt sind Mediane und Quartile der ScO ₂	32
Abbildung 12: Präoperative ScO ₂ -Werte bei Raumluft und bei Sauerstoffgabe in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität. (L: linke Stirnhälfte; R: rechte Stirnhälfte; min L/R: geringster Wert von links oder rechts). ▲ Am Leben, ▼ Gestorben. *signifikanter Unterschied ($P > 0,05$) (Kruskall-Wallis-Test).....	33
Abbildung 13: ROC-Vergleich von Euroscore und ScO ₂ in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität, A für das Gesamtkollektiv, B für die Hochrisikogruppe.	35
Abbildung 14: ROC-Vergleich von ScO ₂ (durchgezogene Linie) mit Alter, Hämoglobin, GFR und linksventrikulärer Ejektionsfraktion in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität, A für das Gesamtkollektiv, B für die Hochrisikogruppe.	36
Abbildung 15: Odds Ratio der unabhängigen Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität. Definition Euroscore Kategorie 3 (6-10 Punkte) und 4 (> 10 Punkte).	38

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Nicht-Bypasschirurgie vs. Bypasschirurgie (A) und für Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts (B).	39
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten nach ScO ₂ -Quartilen (A) und nach Euroscore-Kategorien (B).	39
Abbildung 18: Patientenauswahl und Flow-chart für diese Studie.	74

Tabelle 1: Vergleich von Pulsoxymetrie und NIRS	11
Tabelle 2: Die Variablen des additiven Euroscores	20
Tabelle 3: Euroscore-Risikogruppen und erwartete 30-Tage-Mortalität	21
Tabelle 4: Korrelation der ScO ₂ mit möglichen Einflussvariablen	75
Tabelle 5: ROC-Analyse der ScO ₂ für das Gesamtkollektiv	76
Tabelle 6: ROC-Analyse der ScO ₂ bei Bypasschirurgie	76
Tabelle 7: ROC-Analyse der ScO ₂ bei Nicht-Bypasschirurgie	76
Tabelle 8: ROC-Analyse der ScO ₂ bei Hochrisikopatienten (Euroscore > 10)	76
Tabelle 9: Vergleichende ROC-Analyse der ScO ₂ mit dem Euroscore für die Gesamtpopulation	77
Tabelle 10: Vergleichende ROC-Analyse der ScO ₂ mit dem Euroscore für die Hochrisikogruppe	77
Tabelle 11: Multiple logistische Regression des Risikomodells aus ScO ₂ , Euroscore und Bypasszeit für die 30-Tage-Mortalität	77
Tabelle 12: Multiple logistische Regression des Risikomodells aus ScO ₂ , Euroscore und Bypasszeit für die 1-Jahres-Mortalität	78
Tabelle 13: Schrittweise logistische Regression des Risikomodells aus ScO ₂ , Euroscore und Bypasszeit für die 30-Tage-Mortalität	78
Tabelle 14: Schrittweise logistische Regression des Risikomodells aus ScO ₂ , Euroscore und Bypasszeit für die 1-Jahres-Mortalität	78
Tabelle 15: Diskriminierungsfähigkeit des additiven Euroscores verschiedener Studien hinsichtlich Mortalität und Morbidität nach Herzchirurgischen Operationen sowie unsere Ergebnisse (jeweils auf die 30-Tage-Mortalität bezogen)	79
Tabelle 16: Patientencharakteristika hinsichtlich Mortalität und Morbidität: Absolute Anzahl mit prozentuaalem Anteil pro Gruppe für kategorische Variablen bzw. Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen	80

Abkürzungsverzeichnis

ACEF-Score	Risikomodell aus Alter, Kreatinin und Ejektionsfraktion
AK	Aortenklappe
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-mass-index, Körpermassenzahl
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GGmbH
Caa3	Cytochromoxidase aa3
CARE-Score	The Cardiac Anesthesia Risk Evaluation Score
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Erythrozytenkonzentrate
Euroscore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	US Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde USA
FFP	Fresh-frozen-plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Desoxyhämoglobin
HbO2	Oxygeniertes Hämoglobin
HDU	High-dependency-unit
H2O	Wasser
hsTNT	Hoch sensitives Troponin T
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMC	Intermediate-care, Überwachungsstation
KCH-Score	Koronarchirurgie Score der BQS
KI	Konfidenzintervall
LED	Light emitting diode
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Formel für die GFR
MK	Mitralklappe
MOMM-Score	Major Organ Morbidity and Mortality Score

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NMH	Niedermolekulare Heparine
NTproBNP	N-terminales brainlike natriuretisches Propeptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PK	Pulmonalklappe
PMD	Photomultiplier diode
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
„ROC“	Receiver operating curves, auch C-Statistik genannt
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
ScO ₂	Cerebrale Sauerstoffsättigung
SjO ₂	Jugularvenöse Sauerstoffsättigung
SvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SRS	Spatially resolved spectroscopy
STS-Score	The Society of Thoracic Surgeons Score
TK	Trikuspidalklappe bzw. Thrombozytenkonzentrate
TOI	Tissue oxygen index

Anhang

Flow-chart und Tabellen

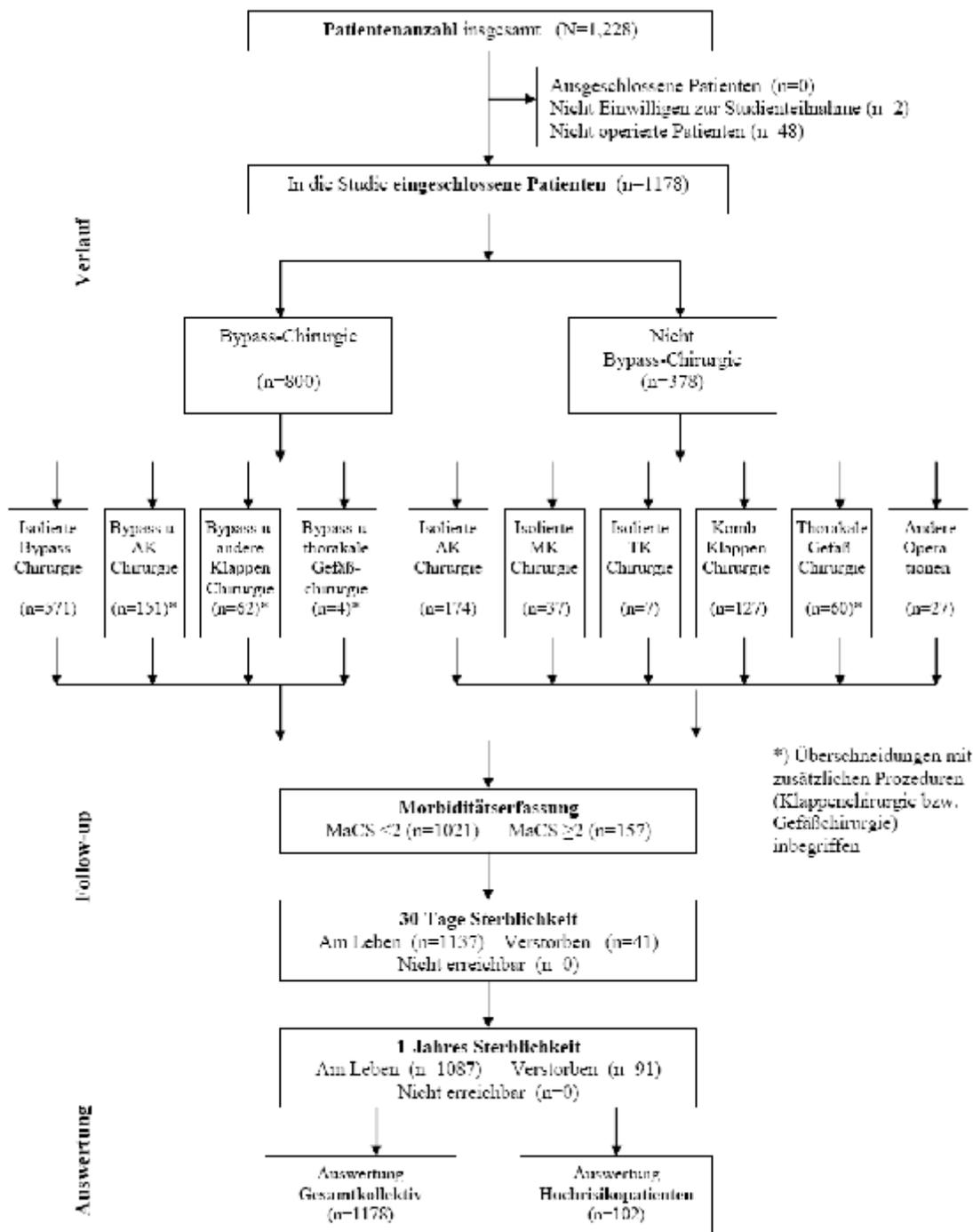


Abbildung 18: Patientenauswahl und Flow-chart für diese Studie.

Tabelle 4: Korrelation der ScO₂ mit möglichen Einflussvariablen.

Variable	Spearman's rho / Kendalls tau / Korrelationskoeffizient (r)	95 % Konfidenzintervall	P-Wert
Alter	-0,208 (rho)	- 0,262 - (-)0,152	P<0,001
Geschlecht	-0,130 (r)	-0,185 - (-)0,073	P<0,001
BMI	0,188 (rho)	0,132 - 0,242	P<0,001
Herzfrequenz	-0,029 (rho)	- 0,087 - 0,030	P=0,342
LVEF < 30%	-0,100 (r)	-0,156 - (-)0,043	P<0,001
Serum-Kreatinin	-0,119 (rho)	-0,175 - (-)0,062	P<0,001
GFR*	0,189 (rho)	0,134 - 0,244	P<0,001
NTproBNP	-0,346 (rho)	-0,399 - (-)0,290	P<0,001
hs Troponin T	-0,276 (rho)	-0,333 - (-)0,217	P<0,001
Hämoglobin	0,373 (rho)	0,322 - 0,422	P<0,001
Hämatokrit	0,342 (rho)	0,290 - 0,393	P<0,001
Heparine/NMH	- 0,062 (r)	-0,121 - (-)0,002	P=0,043
Hohe Dringlichkeit**	-0,074 (r)	-0,131 - (-)0,017	P=0,011
Bypass/Nicht- Bypassoperation	-0,009 (r)	-0,067 - 0,048	P=0,749
Kreislaufunterstützung (IABP, Inotropika, Vasopressoren)	-0,114 (r)	-0,170 - (-)0,057	P<0,001
ASA	-0,103 (tau)	-0,151 - (-)0,048	P<0,001
Euroscore	-0,195 (tau)	-0,233 - (-) 0,157	P<0,001

*Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit der MDRD-Formel errechnet. ** Als hohe Dringlichkeit gilt Notfall und OP innerhalb 12 Stunden.

Tabelle 5: ROC-Analyse der ScO₂ für das Gesamtkollektiv.

Kriterium	AUC	95% KI	P-Wert	cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
30-Tage Mortalität	0,709	0,68-0,74	P<0,001	≤ 51 %	41,5	93,6
1-Jahres-Mortalität	0,675	0,65-0,70	P<0,001	≤ 57 %	45,1	81,0
Morbidität	0,677	0,65-0,70	P<0,001	≤ 60 %	56,1	71,4

Tabelle 6: ROC-Analyse der ScO₂ bei Bypasschirurgie.

Kriterium	AUC	95% KI	P-Wert	cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
30-Tage-Mortalität	0,739	0,71-0,77	P<0,001	≤ 60 %	67,9	69,6
1-Jahres-Mortalität	0,676	0,64-0,71	P<0,001	≤ 62 %	69,2	60,8
Morbidität	0,665	0,63-0,70	P<0,001	≤ 63 %	70,0	55,9

Tabelle 7: ROC-Analyse der ScO₂ bei Nicht-Bypasschirurgie.

Kriterium	AUC	95% KI	P-Wert	cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
30-Tage-Mortalität	0,739	0,71-0,77	P<0,001	≤ 53 %	46,2	88,7
1-Jahres-Mortalität	0,677	0,63-0,72	P<0,001	≤ 56 %	46,2	82,9
Morbidität	0,699	0,65-0,75	P<0,001	≤ 60 %	68,1	71,4

Tabelle 8: ROC-Analyse der ScO₂ bei Hochrisikopatienten (Euroscore > 10).

Kriterium	AUC	95% KI	P-Wert	cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
30-Tage-Mortalität	0,786	0,70-0,86	P<0,001	≤ 53 %	75,0	79,1
1-Jahres-Mortalität	0,682	0,58-0,77	P<0,001	≤ 51 %	50,0	86,5
Morbidität	0,671	0,57-0,76	P<0,001	≤ 51 %	43,9	92,2

Tabelle 9: Vergleichende ROC-Analyse der ScO₂ mit dem Euroscore für die Gesamtpopulation.

Kriterium	ScO ₂	Euroscore	Differenz	P-Wert
AUC	0,709	0,819	0,110	P = 0,015
95% KI	0,68 - 0,74	0,80 - 0,84	0,02 - 0,20	

Tabelle 10: Vergleichende ROC-Analyse der ScO₂ mit dem Euroscore für die Hochrisikogruppe.

Kriterium	ScO ₂	Euroscore	Differenz	P-Wert
AUC	0,787	0,536	0,251	P = 0,004
95% KI	0,70 - 0,86	0,44 - 0,64	0,08 - 0,42	

Tabelle 11: Multiple logistische Regression des Risikomodells aus ScO₂, Euroscore und Bypasszeit für die 30-Tage-Mortalität.

Variable	Regressions-Koeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
ScO ₂ -MIN ≤ 50 %	1,508	0,38	< 0,001	4,52	2,14 - 9,56
Euroscore Kat. 1	-1,197	1,10	0,278	0,30	0,03 - 2,62
Euroscore Kat. 3	1,276	0,53	0,017	3,58	1,26 - 10,17
Euroscore Kat. 4	2,175	0,53	< 0,001	8,81	3,14 - 24,66
Kardiopulmonale Bypasszeit > 120 Min.	0,679	0,38	0,075	1,97	0,93 - 4,16

Tabelle 12: Multiple logistische Regression des Risikomodells aus ScO₂, Euroscore und Bypasszeit für die 1-Jahres-Mortalität.

Variable	Regressions-Koeffizient	Standard-fehler	P-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz-intervall
ScO ₂ -MIN ≤ 50 %	1,344	0,31	< 0,001	3,83	2,09 - 7,02
Euroscore Kat. 1	-0,342	0,44	0,442	0,71	0,30 - 1,70
Euroscore Kat. 3	0,773	0,33	0,020	2,17	1,13 - 4,16
Euroscore Kat. 4	1,943	0,33	< 0,001	6,98	3,68 - 13,24
Kardiopulmonale Bypasszeit > 120 Min.	0,567	0,25	0,024	1,76	1,080 - 2,88

Tabelle 13: Schrittweise logistische Regression des Risikomodells aus ScO₂, Euroscore und Bypasszeit für die 30-Tage-Mortalität.

Variable	Regressions-Koeffizient	Standard-fehler	P-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz-intervall
ScO ₂ -MIN ≤ 50 %	1,535	0,38	< 0,001	4,64	2,19 - 9,86
Euroscore Kat. 3	1,594	0,50	0,002	4,92	1,84 - 13,17
Euroscore Kat. 4	2,485	0,50	< 0,001	11,99	4,50 - 31,95
Kardiopulmonale Bypasszeit > 120 Min.	0,718	0,38	0,061	2,05	0,97 - 4,34

Tabelle 14: Schrittweise logistische Regression des Risikomodells aus ScO₂, Euroscore und Bypasszeit für die 1-Jahres-Mortalität.

Variable	Regressions-Koeffizient	Standard-fehler	P-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz-intervall
ScO ₂ -MIN ≤ 50 %	1,362	0,31	< 0,001	3,90	2,13 - 7,15
Euroscore Kat. 3	0,896	0,30	0,003	2,45	1,36 - 4,41
Euroscore Kat. 4	2,064	0,30	< 0,001	7,88	4,41 - 14,05
Kardiopulmonale Bypasszeit > 120 Min.	0,588	0,25	0,019	1,80	1,10 - 2,94

Table 15: Diskriminierungsfähigkeit des additiven Euroscores verschiedener Studien hinsichtlich Mortalität und Morbidität nach Herzchirurgischen Operationen sowie unsere Ergebnisse (jeweils auf die 30-Tage-Mortalität bezogen).

Studie (Autoren)	AUC für Mortalität	AUC für Morbidität*
Outcomestudie 2008 Lübeck	0,82	0,79
Nashef et al. (Nashef <i>et al.</i> , 1999)	0,788	---
Geissler et al. (Geissler <i>et al.</i> , 2000)	0,786	0,638
Ouattara et al. (Ouattara <i>et al.</i> , 2004)	0,78	0,73
Nashef et al. (Nashef <i>et al.</i> , 2002)	0,77	---
Toumpoulis et al. (Toumpoulis <i>et al.</i> , 2005)	0,76	0,65
Xu et al. (Xu <i>et al.</i> , 2007)	0,69	---
Jin et al. (Jin und Grunkemeier, 2005)	0,794	---
Nilsson et al. (Nilsson <i>et al.</i> , 2006a)	0,84	---
Yap et al. (Yap <i>et al.</i> , 2006)	0,82	---
Shanmugam et al. (Shanmugam <i>et al.</i> , 2005)	0,749	---
Michel et al. (Michel <i>et al.</i> , 2003)	0,783	---
Kawachi et al. (Kawachi <i>et al.</i> , 2001)	0,82	---
Karthik et al. (Karthik <i>et al.</i> , 2004)	0,82	---
Pitkänen et al. (Pitkanen <i>et al.</i> , 2000)	0,77	0,74

*Anmerkung: die Modelle zur Definition von Mortalität sind unterschiedlich und nur bedingt vergleichbar.

Tabelle 16: Patientencharakteristika hinsichtlich Mortalität und Morbidität: Absolute Anzahl mit prozentualem Anteil pro Gruppe für kategoriale Variablen bzw. Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen.

Patientengruppe	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
		Merkmal	Am Leben	Gestorben	P-Wert	Niedrig	Hoch
Gesamtkollektiv	1178	1137 (96,5 %)	41 (3,5 %)		1021 (86,7 %)	157 (13,3 %)	
Demographische Daten							
- Weiblich	348 (29,5 %)	330 (29,0 %)	18 (43,9 %)	P = 0,061	290 (28,4 %)	58 (36,9 %)	P = 0,037
- Männlich	830 (71,5 %)	807 (71,0 %)	23 (56,1 %)		731 (71,6 %)	99 (63,1 %)	
Alter (Jahre)	68 (59 / 74)	68 (59 / 74)	74 (70 / 78)	P < 0,001	67 (58 / 74)	72 (67 / 77)	P < 0,001
BMI (kg/m ²)	27 (24 / 32)	27 (25/31)	26 (23/29)	P = 0,098	27 (25/30)	26 (24/31)	P = 0,013
Risikofaktoren							
Raucher*	513 (43,5 %)	503 (44,2 %)	10 (24,3 %)	P = 0,018	451 (44,2 %)	62 (39,5 %)	P = 0,310
Hyperlipidämie	699 (59,3 %)	680 (59,8 %)	19 (46,3 %)	P = 0,163	608 (59,5 %)	91 (57,9 %)	P = 0,764
Hypertonie	995 (84,5%)	961 (84,5 %)	34 (82,9 %)	P = 0,902	855 (83,7 %)	140 (89,2 %)	P = 0,131
Diabetes mellitus	346 (29,4 %)	330 (29,0 %)	14 (34,1 %)	P = 0,229	283 (27,7 %)	63 (40,1 %)	P = 0,002
Karotisstenose	20 (1,7 %)	18 (1,6 %)	2 (4,9 %)	P = 0,323	17 (1,7 %)	3 (1,9 %)	P = 0,913

Fortsetzung Tabelle 16	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
<i>Forts. Risikofaktoren</i>	<i>Merkmal</i>	<i>Am Leben</i>	<i>Gestorben</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>P-Wert</i>
pAVK	80 (6,8 %)	76 (6,7 %)	4 (9,8 %)	P = 0,651	61 (6,0 %)	19 (12,1 %)	P = 0,008
Angina pectoris	635 (53,9 %)	617 (54,3 %)	18 (43,9 %)	P = 0,248	547 (53,6 %)	88 (56,1 %)	P = 0,630
Apoplex **	41 (3,5 %)	38 (3,3 %)	3 (7,3 %)	P = 0,352	35 (3,4 %)	6 (3,8 %)	P = 0,986
<i>Präoperative Medikation</i>							
Beta-Blocker	685 (58,1 %)	662 (58,2 %)	23 (56,1 %)	P = 0,648	596 (58,4 %)	89 (56,7 %)	P = 0,588
Amiodaron	22 (1,9 %)	21 (1,8 %)	1 (2,4 %)	P = 0,815	20 (1,9 %)	1 (0,6 %)	P = 0,434
Antiarrhythmika	18 (1,5 %)	17 (1,5 %)	1 (2,4 %)	P = 0,935	18 (1,8 %)	0 (0 %)	P = 0,207
Diuretika	542 (46,0 %)	521 (45,8 %)	21 (51,8 %)	P = 0,194	459 (44,9 %)	83 (52,9 %)	P = 0,009
RAAS Antagonisten	753 (63,9 %)	733 (64,5 %)	20 (48,7 %)	P = 0,259	658 (64,4 %)	95 (60,5 %)	P = 0,968
Nitrate p.o.	138 (11,7 %)	133 (11,7 %)	5 (12,2 %)	P = 0,915	116 (11,4 %)	22 (14,0 %)	P = 0,249
Nitrate i.v.	67 (5,7 %)	64 (5,6 %)	3 (7,3 %)	P = 0,858	50 (4,9 %)	17 (10,8 %)	P = 0,003
Digitalis	102 (8,6 %)	96 (8,4 %)	6 (14,6 %)	P = 0,163	83 (8,1 %)	19 (12,1 %)	P = 0,072
Fettsenkende Mittel	585 (49,7 %)	568 (49,9 %)	17 (41,4 %)	P = 0,805	525 (51,4 %)	60 (38,2 %)	P = 0,017
...							

Fortsetzung Tabelle 16	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
<i>Forts. Medikation</i>	<i>Merkmal</i>	<i>Am Leben</i>	<i>Gestorben</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>P-Wert</i>
Heparine / NMH	364 (30,9 %)	348 (30,6 %)	16 (39,0 %)	P = 0,116	307 (30,1 %)	57 (36,3 %)	P = 0,027
Phenprocoumon	75 (6,4 %)	72 (6,3 %)	3 (7,3 %)	P = 0,908	60 (5,9 %)	15 (9,6 %)	P = 0,065
Clopidogrel	147 (12,5 %)	143 (12,6 %)	4 (9,8 %)	P = 0,972	128 (12,5 %)	19 (12,1 %)	P = 0,981
Aspirin	623 (52,9 %)	613 (53,9 %)	19 (46,3 %)	P = 0,976	561 (54,9 %)	71 (45,2 %)	P = 0,161
Clonidin	12 (1,0 %)	12 (1,0 %)	0 (0 %)	P = 0,832	11(1,1 %)	1 (0,6 %)	P = 0,997
Kalzium Antagonisten	223 (18,9 %)	219 (19,3 %)	4 (9,8 %)	P = 0,292	198 (19,4 %)	25 (15,9 %)	P = 0,581
Direkte Vasodilatoren	40 (3,4 %)	39 (3,4 %)	1 (2,4 %)	P = 0,812	38 (3,7 %)	2 (1,3 %)	P = 0,221
<i>Risikostratifizierung</i>							
- NYHA III / IV	484 (41,1 %)	461 (40,5 %)	23 (56,1 %)	P = 0,051	398 (39,0 %)	86 (54,7 %)	P < 0,001
- NYHA I / II	687 (58,9 %)	670 (59,5 %)	17 (43,9 %)		618 (60,5 %)	69 (43,9 %)	
- LVEF < 30 %	54 (4,6 %)	46 (4,0 %)	8 (119,5 %)	P < 0,001	39 (3,8 %)	15 (9,6 %)	P = 0,003
- LVEF < 50 %	277 (23,5 %)	261 (22,9 %)	16 (39,0 %)	P = 0,022	244 (23,9 %)	53 (33,7 %)	P = 0,002
ASA	3 (3 / 3)	3 (3 / 3)	3 (3 / 4)	P < 0,001	3 (3 / 3)	3 (3 / 4)	P < 0,001
...							

Fortsetzung Tabelle 16	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
<i>Forts.Risikostratifizierung</i>	<i>Merkmal</i>	<i>Am Leben</i>	<i>Gestorben</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>P-Wert</i>
Additiver Euroscore	5 (3 / 8)	5 (3 / 7)	10 (7 / 12)	P < 0,001	5 (3 / 7)	8 (6 / 11)	P < 0,001
Vorangegangener Infarkt	295 (25,0 %)	280 (24,6 %)	15 (36,6 %)	P = 0,098	243 (23,8 %)	52 (33,1 %)	P = 0,012
Voroperation am Herzen	108 (9,2 %)	103 (9,0 %)	5 (12,2 %)	P = 0,683	86 (8,4 %)	22 (14,0 %)	P = 0,035
Hauptstammstenose	215 (18,2 %)	211 (18,5 %)	4 (9,7 %)	P = 0,219	190 (18,6 %)	25 (15,9 %)	P = 0,505
Aktive Endokarditis	33 (2,8 %)	31 (2,7 %)	2 (4,9 %)	P = 0,735	21 (2,0 %)	12 (7,6 %)	P < 0,001
Kreislaufunterstützung***	61 (5,2 %)	49 (4,3 %)	12 (29,3 %)	P < 0,001	38 (3,7 %)	23 (14,6 %)	P < 0,001
<i>OP-Art</i>							
- Bypasschirurgie	802 (67,9 %)	774 (67,9 %)	28 (68,3 %)	P = 0,888	692 (67,8 %)	110 (70,1 %)	P = 0,631
- Nicht-Bypasschirurgie	376 (32,1 %)	363 (33,1 %)	13 (31,7 %)		329 (32,2 %)	47 (29,8 %)	
<i>Operative Dringlichkeit</i>							
- Elektiv	1058 (90%)	1032 (98%)	26 (2%)	P<0,001	943 (89%)	115 (11%)	P<0,001
- < 12 h und Notfall	120 (10%)	105 (88%)	15 (12%)		78 (65%)	42 (35%)	
...							

Fortsetzung Tabelle 16	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
	<i>Merkmal</i>	<i>Am Leben</i>	<i>Gestorben</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>P-Wert</i>
<i>Physiologischer Status</i>							
MAD (mmHg)	95 (87 / 103)	95 (87 / 103)	94 (80 / 100)	P = 0,276	95 (87 / 103)	93 (83 / 103)	P = 0,058
Herzfrequenz (/min)	69 (63 / 81)	69 (62 / 80)	84 (75 / 93)	P < 0,001	69 (62 / 78)	76 (65 / 87)	P < 0,001
SaO ₂ Initial (%)	97 (95 / 98)	97 (95 / 98)	96 (95 / 97)	P = 0,058	97 (95 / 98)	96 (95 / 97)	P < 0,001
<i>NIRS bei Raumluft</i>							
	n = 1123						
Rechts (%)	62 (57 / 67)	62 (57 / 67)	55 (47 / 62)	P < 0,001	62 (58 / 67)	57 (52 / 62)	P < 0,001
Links (%)	62 (56 / 67)	62 (57 / 67)	55 (49 / 65)	P = 0,002	62 (57 / 67)	57 (51 / 62)	P < 0,001
Minimalwert Re/Li (%)	60 (55 / 64)	60 (55 / 65)	54 (47 / 61)	P < 0,001	61 (56 / 65)	56 (49 / 60)	P < 0,001
<i>NIRS mit Sauerstoff</i>							
	n = 1109						
Rechts (%)	66 (61 / 71)	66 (61 / 71)	60 (50 / 68)	P < 0,001	66 (62 / 72)	62 (56 / 67)	P < 0,001
Links (%)	66 (61 / 71)	66 (61 / 71)	61 (51 / 67)	P = 0,001	67 (62 / 72)	61 (55 / 67)	P < 0,001
Minimalwert Re/Li (%)	64 (59 / 69)	65 (60 / 70)	60 (50 / 66)	P < 0,001	65 (60 / 70)	60 (53 / 65)	P < 0,001
<i>NIRS Min. ****</i>							
	n = 1178						
ScO _{2-MIN} (%)	64 (59 / 69)	64 (59 / 69)	58 (48 / 66)	P < 0,001	65 (60 / 70)	60 (53 / 65)	P < 0,001
...							

Fortsetzung Tabelle 16	Anzahl	30-Tage-Mortalität			Morbidität		
	<i>Merkmal</i>	<i>Am Leben</i>	<i>Gestorben</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>P-Wert</i>
Laboranalysen							
	NTproBNP (pg/ml) n = 1011	463 (151 / 1309)	2330 (1567 / 9474)	P < 0,001	427 (137 / 1143)	1459 (419 / 4882)	P < 0,001
	hsTNT (ng/ml) n = 985	13 (7 / 30)	54 (30 / 582)	P < 0,001	12 (7 / 26)	35 (15 / 124)	P < 0,001
	Kreatinin (mg/dl) n = 1175	0,92 (0,78 / 1,12)	1,06 (0,83 / 1,31)	P = 0,029	0,92 (0,78 / 1,01)	1,02 (0,80 / 1,33)	P < 0,001
	GFR ***** (ml/min/1,73m ²) n = 1175	81 (64 / 99)	66 (51 / 82)	P = 0,002	82 (66 / 100)	67 (50 / 87)	P < 0,001
	Hämoglobin (g/l) n = 1132	135 (123 / 146)	129 (104 / 146)	P = 0,017	136 (125 / 146)	129 (115 / 141)	P < 0,001
	Hämatokrit (%) n = 1132	39 (36 / 42)	37 (31 / 42)	P = 0,033	39 (36 / 42)	37 (34 / 42)	P < 0,001
Intraoperative Variablen							
	OP-Dauer (Min)	246 (208 / 295)	342 (267 / 426)	P < 0,001	243 (207 / 290)	306 (241 / 383)	P < 0,001
	Bypasszeit (Min)	108 (88 / 139)	169 (117 / 226)	P < 0,001	107 (87 / 136)	138 (105 / 191)	P < 0,001
	Aortenklemmzeit (Min)	85 (67 / 109)	103 (84 / 137)	P = 0,005	84 (67 / 107)	102 (78 / 138)	P < 0,001

(* Aktive und ehemalige Raucher zusammengefasst. ** Apoplex ist definiert als symptomatischer cerebraler Infarkt / Blutung in der Anamnese mit einem Wert >1 auf der Rankin-Skala. *** Kreislaufunterstützung umfasst Inotropika, Vasopressoren und IABP. **** NIRS Minimalwerte sind die jeweiligen geringsten Werte eines Patienten mit oder ohne Sauerstoffgabe. ***** Die GFR wurde mit der MDRD-Formel errechnet).

Publikationen

a) Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie mit Pflegesymposium (HAI 2009), 12. – 14. November 2009 in Ulm, Deutschland (Poster).

The relation between preoperative cerebral oxygen saturation and variables of cardiopulmonary function in cardiac surgery patients.

M. Heringlake (1), J. Käbler (1), I. Andersson (1), C. Garbers (1), J. Schön (1), K.-U. Berger (1), T. Hanke (2). Depts. of Anesthesiology (1) and Cardiac and Thoracic Vascular Surgery (2), University of Lübeck.

b) 25th annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA 2010), 9. – 11. Juni 2010 in Edinburgh, UK. (2 Abstracts).

(Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 5/2010: Vol 24, NO 3S, supplement)

A physiological risk profile in comparison with the additive EuroSCORE for risk stratification in high risk cardiac surgery patients (0-67; S 26).

Matthias Heringlake, Jan Käbler, Ingrid Anderson, Christof Garbers, Hermann Heinze, Leif Dibbelt, Julika Schön, Klaus-Ulrich Berger, Frank Eberhardt, Thorsten

sowie:

Cerebral oxygen saturation for risk stratification in cardiac surgery: a prospective pilot study (O-88; S. 34)

Matthias Heringlake, Christof Garbers, Ingrid Anderson, Jan Käbler, Hermann Heinze, Julika Schön, Klaus-Ulrich Berger, Thorsten Hanke

c) In der Fachzeitschrift Anesthesiology, Januar 2011, Volume 114, Ausgabe 1 (S. 58-69)

Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical Outcomes in Cardiac Surgery

Matthias Heringlake, MD; Christof Garbers, cand.med.; Jan-Hendrik Käbler, cand.med.; Ingrid Anderson, cand.med.; Hermann Heinze, M.D.; Julika Schön, M.D.; Klaus-Ulrich Berger, M.D.; Leif Dibbelt, M.D.; Hans-Hinrich Sievers, M.D.; Thorsten Hanke, M.D.

Lebenslauf

Christof Garbers

Geburtsdatum: 28.01.1983
Geburtsort: Diepholz
Familienstand: ledig
Wohnhaft: Vor Mönchsgarten 4, 21339 Lüneburg

Schulen:

1989-1991 Waldorfschule in Ottersberg bei Bremen.
1991-1993 Grundschule Nyköping / Schweden
1993-1996 Perry Court School Canterbury / England
1996-2001 Lycée Th. de Banville in Moulins s. Allier / Frankreich
2001 Schulabschluss: Baccalauréat général scientifique (S)

Zivildienst:

2001-2002 Johannishag bei Bremen (Heilpädagogische Einrichtung)

Studium:

2002-2004 Freie Hochschule der Christengemeinschaft Stuttgart
2004 Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
09 / 2006 1. Staatsexamen
2008 Beginn Datenerhebung in der Klinik für Herzchirurgie der
Universität zu Lübeck.
01 / 2011 Veröffentlichung der Studienergebnisse in *Anesthesiology* mit dem
Titel: *Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical
Outcomes in Cardiac Surgery*
05 / 2011 2. Staatsexamen

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heringlake für die Überlassung des Dissertationsthemas und der engmaschigen, ausdauernden und stets ermutigenden Betreuung der Arbeit ganz herzlich danken.

Dazu sei Herrn Prof. Dr. med. P. Schmucker, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck, gedankt für die Zustimmung zur Durchführung der Studie und für seine freundliche und interessierte Aufmerksamkeit gegenüber den Doktoranden seiner Abteilung.

Für die Beratung zur Planung und statistischen Auswertung möchte ich Herrn Prof. Dr. phil. M. Hüppe danken. Herrn Dr. Dibbelt danke ich für seine Hilfe bei der laborchemischen Datenerhebung. Auch danke ich dem Team der medizinischen Dokumentation, Frau Jana Engelmann und Frau Anja Paap für die Erstellung der Qualitätssicherungsdatei welche wir benutzen durften, sowie Frau Richter für ihre logistische Unterstützung in Sachen Arbeitraum und Material. Der Firma Covidien, Neustadt, sei gedankt für die Überlassung des mobilen INVOS® 4100 Monitors. Die Hormonanalysen wurden freundlicherweise von Roche Diagnostics, Grenzach-Wyhlen, durchgeführt.

Den Anästhesist(inn)en möchte ich für das entgegengebrachte Interesse und der Unterstützung bei der Datenerhebung im OP sowie der nach Möglichkeit durchgeführten Patientenaufklärungen zur Studienteilnahme auf Station danken.

Für die gute Zusammenarbeit im Jahr der Messungen und Datenerhebung sowie in der Datenaufbereitung möchte ich meinen Mitdoktoranden Frau Ingrid Andersson und Herrn Jan Käbler herzliche danken.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter und Freundin für die geduldige Begleitung und Unterstützung sowie allen Menschen meines Umkreises, die in irgendeiner Form dieses Vorhaben mitgetragen haben.