

**Aus dem Zentrum für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Universität zu Köln**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. Wahlers

**Laktatkonzentration und zentralvenöse Sauerstoffsättigung als
prognostische Marker in der herzchirurgischen Intensivmedizin**

Inaugural- Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Alaaddin Dogan

aus Köln

Promoviert am 24. Februar 2010

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. K. Hekmat

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Wahlers

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts habe ich keine Unterstützungsleistung erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 24.08.2009

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten wurden von Februar 2004 bis August 2004 von Holger Schlag sowie von September 2004 bis Februar 2005 von mir erhoben und anschließend ausgewertet. Die Durchführung erfolgte für alle Zeiträume nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Khosro Hekmat.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Khosro Hekmat, Stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie in Jena bedanken, denn er brachte mir sehr viel Geduld und Verständnis entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. E. R. de Vivie, dem ehemaligem Direktor der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln, danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit. Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers Direktor der Klinik und Poliklinik für Herz- Thoraxchirurgie danke ich ebenfalls für die Möglichkeit zur Fortsetzung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Dipl. math. H. Stützer, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, danke ich für die fachkundige Beratung bezüglich der statistischen Fragestellungen.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, Elif Dogan und Nagi Dogan, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, herzlich danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	3
2	Material und Methode	5
2.1	Patientengut	5
2.2	Datenerhebung.....	5
2.3	Erhobene Parameter.....	6
2.3.1	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	6
2.3.2	Laktatkonzentration.....	6
2.3.3	Statistische Methoden.....	7
2.3.3.1	Binär logistische Regression und Hosmer-Lemeshow-Statistik	8
2.3.3.2	Receiver Operating Characteristic (ROC) – Analyse.....	8
3	Ergebnisse.....	10
3.1	Binär logistische Regression für einzelne Tage	13
3.2	Binär logistische Regression für kumulierte Werte.....	18
3.3	Letalität in Abhängigkeit von der Veränderung der Messwerte während der ersten Intensivtage	21
4	Diskussion	23
4.1	Schwierigkeiten des Einsatzes prognostischer Parameter und Scores bei Patienten nach Herzchirurgischen Eingriffen.....	23
4.2	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	26
4.3	Laktatkonzentration im Serum	30

4.4	Beurteilung der getesteten Parameter im Vergleich zu anderen prognostischen Scores bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen	34
5	Zusammenfassung	39
6	Literaturverzeichnis	40
7	Anhang	56
7.1	Tabellenverzeichnis	56
7.2	Abbildungsverzeichnis	57

1 Einleitung und Fragestellung

Die Intensivmedizin ist eine vergleichsweise junge Disziplin. Erste Intensivstationen wurden in den USA in den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts geschaffen [34, 65, 143]. Im Laufe der Zeit entstand mit ihrer weiteren Ausbreitung das Bedürfnis, die Einschätzung von Zuständen und Prognosen kritisch Kranker nicht mehr nur der subjektiven Beurteilung des Klinikers zu überlassen, sondern anhand objektiver Kriterien eine reproduzierbare Einordnung zu ermöglichen. Hierzu wurden einzelne Parameter geprüft und als Zusammenfassung seit den achtziger Jahren Scoresysteme entwickelt, die zumeist über ein Punktesystem einen bestimmten Wert generierten, der möglichst genau Zustand und Prognose des Kranken wiedergeben sollte [138].

Prototyp der intensivmedizinischen Scores ist der APACHE-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), der 1981 von Knaus und Mitarbeitern publiziert wurde [58] und seither zwei Überarbeitungen erfuhr [57, 59]. Aus nur 6 Parametern wird der 1995 entwickelte MODS (Multi Organ Function Score) errechnet [73]. Als Score mit Schwerpunkt auf dem pflegerischen und ärztlichen Aufwand wurden der TISS erarbeitet [21, 78]. Neben diesen allgemeinen, krankheitsübergreifenden Scores gibt es heutzutage eine Vielzahl von spezifischen Scores im Rahmen der Intensivmedizin, die auf bestimmte Patientengruppen anwendbar sind. Beispiele sind Scores für Trauma, ARDS und Sepsis [17, 81, 142].

In der Herzchirurgie können diese Scores nur begrenzt angewendet werden [57, 72]. Vorübergehende Veränderungen, die durch die Herz-Lungen-Maschine verursacht sind, können die Score-Werte falsch erhöhen, eine Hämodialyse kann die Score-Werte falsch erniedrigen [15, 111, 137].

Als prognostische Parameter für Patienten nach Herzchirurgie liegen Parameter der Sauerstoffversorgung nahe. Die aktuelle Sauerstoffversorgung kann unter anderem über die zentralvenöse Sauerstoffsättigung erfasst werden. Laktat, das Salz bzw. Anion der Milchsäure, ist ein Endprodukt des anaeroben Zellstoffwechsels der Glucose und kann damit als Parameter der zellulären Sauerstoffversorgung herangezogen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich und die Beurteilung der Qualität der venösen Laktatkonzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung hinsichtlich der prognostischen Aussage für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen. Die prognostische Aussagekraft sollte für den Operationstag sowie für den weiteren Verlauf untersucht werden. Die Prognose erfolgte bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

In diese prospektive Studie wurden alle Patienten ≥ 18 Jahre eingeschlossen, die zwischen dem 01.02.2004 und dem 31.01.2005 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums zu Köln operiert wurden und postoperativ mindestens 12 Stunden auf der Intensivstation versorgt wurden.

Erfasst wurden nur Patienten mit postoperativem Aufenthalt auf der Intensivstation. Patienten, die aus anderen Gründen oder aus anderen Abteilungen ohne herzchirurgischen Eingriff auf die Intensivstation verlegt wurden, wurden nicht berücksichtigt. Bei erneuten Operationen im Erfassungszeitraum wurden die Patienten mit jeder Operation als eigener Fall in die Studie eingeschlossen.

Die herzchirurgische Intensivstation der Universitätsklinik zu Köln verfügt über 13 Betten und war zum angegebenen Zeitraum mit herzchirurgischen Assistenzärzten unter der Aufsicht eines herzchirurgischen Oberarztes besetzt. Die Bestimmung von Laktatkonzentration und zentralvenöser Sauerstoffsättigung erfolgte mindestens vierstündlich. Eine Einverständniserklärung der Patienten war nach Absprache mit der Ethik-Kommission nicht nötig, da es sich um routinemäßig auf der Station erfasste Parameter handelt und keine Eingriffe am Patienten durchgeführt wurden.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde auf der Intensivstation der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln durchgeführt. Grundlage der Datenerhebung und Dateneingabe war das Intensivdokumentationssystem Sunrise Critical Care (Eclipsys ®, Boca Raton, Fl., USA). Durch dieses System werden die Parameter der Patientenmonitore (Hewlett-Packard ®, USA), die Parameter der Respiratoren (Draeger ® Evita II und IV, Siemens ® Servo 300 und 900, Siemens Elma, Solna, Schweden), die Parameter des Blutgasanalysegerätes (Radiometer ®, Kopenhagen, Dänemark) und die im Zentrallabor der Universitätsklinik Köln bestimmten Laborparameter erfasst und gespeichert.

Am Patientenbett überprüfen das Pflegepersonal sowie das ärztliche Personal die gespeicherten Daten auf Plausibilität und korrigierten bzw. entfernten offensichtliche Fehlbestimmungen aus dem Informationssystem.

2.3 Erhobene Parameter

Als Parameter einer Gewebshypoxie wurden die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und die Laktatkonzentration bestimmt.

2.3.1 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Der Begriff Sauerstoffsättigung beschreibt den Quotienten von im Blut vorhandenem Sauerstoff und maximaler Sauerstoffkapazität des Blutes in Prozent. In der Vena cava superior liegt die Sauerstoffsättigung des gesunden Erwachsenen bei etwa 75 % [75]. Der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) verhält sich proportional zur Sauerstoffsättigung. Dieses Verhältnis ist an der Sauerstoffsättigungskurve des Hämoglobins abzulesen, welche einen sigmoiden Verlauf hat. Für venöses Blut ergibt sich bei einer Sauerstoffsättigung von 75 % ein pO_2 von 40 mmHg.

Durch die Bestimmung der Sauerstoffsättigung kann eine respiratorische Insuffizienz diagnostiziert werden. Eine mangelnde Belüftung der Lunge kann unter anderem eine verringerte Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes zur Folge haben. Der Blutsauerstoff ist zum größten Teil an Hämoglobin gebunden. Lediglich ein sehr geringer Anteil ist physikalisch gelöst.

2.3.2 Laktatkonzentration

Laktat, das Salz bzw. Anion der Milchsäure, ist ein Endprodukt des anaeroben Zellstoffwechsels der Glukose. Es wird ausschließlich aus Pyruvat im Rahmen der anaero-

ben Glykolyse gebildet. Dabei wird Wasserstoff von NADH auf Pyruvat übertragen, das resultierende NAD⁺ steht dann wieder zur Oxidierung in der Glykolyse zur Verfügung.

Dieser anaerobe Stoffwechselweg wird in Geweben mit schlechter Sauerstoffversorgung genutzt und ist gleichzeitig Energielieferant bei kurzen starken Muskelbeanspruchungen, bei denen die Sauerstoffversorgung nicht gewährleistet werden kann.

Die Laktatbildung der Zellen wird durch die Produktion von Pyruvat, den Redoxstatus und den pH-Wert des Blutes bestimmt. Der Normbereich liegt bei 0,6 – 2,4 mmol/l Laktat im Serum. Die Laktatkonzentration steigt bei allen Formen der Gewebsischämie an [69, 118, 119].

Der Abbau des Laktats erfolgt in der Leber. Die Leber hat eine hohe Stoffwechselkapazität für die Umsetzung von Laktat. Daher kann der Abbau von Laktat bei intakter Leberfunktion so schnell erfolgen, dass lokale hypoxische Schädigungen nicht zu einer Erhöhung der Laktatkonzentration im Serum führen [60].

2.3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der aus der Datenbank entnommenen Parameter erfolgte mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 12.0 für MS Windows (Chicago, IL, USA). Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel und Sigma Plot graphisch dargestellt.

Für die Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung erfolgte die statistische Auswertung vom Tag der Operation bis zum elften postoperativen Tag.

Die Performance der beiden Prognoseparameter wurde mit Hilfe der statistischen Maße der Kalibration und der Diskrimination beurteilt. Die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin nennt Kalibration und Diskrimination die wichtigsten Maße zur Scorebeurteilung [1], die auch zur Beurteilung einzelner prognostischer Parameter herangezogen werden können. Die Kalibration der Parameter wurde mittels binär logistischer Regression und Hosmer-Lemeshow-Statistik, die Diskrimination mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven evaluiert.

2.3.3.1 Binär logistische Regression und Hosmer-Lemeshow-Statistik

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde der Einfluss der beiden Parameter auf die Variable Letalität getestet. Dies wurde mittels binär logistischer Regression realisiert.

Die Ergebnisse, zusammengefasst in Klassifikationstabellen, enthalten die OCC-Werte (Overall correct classification), die eine Aussage über die „Prozent der richtig Vorhergesagten“ der Variable Letalität (verstorben: ja/nein) machen. Der bei der binär logistischen Regression ebenfalls berechnete Exp (b)-Wert entspricht in etwa der Odds Ratio. Man kann ihn nicht zu einem Vergleich der beiden gemessenen Parameter verwenden, da diese verschiedene Wertebereiche beschreiben. Daher ist eine Beurteilung der Performance mit der Exp (b) nicht sinnvoll. Im Rahmen der binär logistischen Regression wurde außerdem ein von Hosmer und Lemeshow entwickelter Anpassungstest (goodness of fit test) durchgeführt. Er überprüft ebenfalls den Übereinstimmungsgrad zwischen der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit zu versterben und der tatsächlich beobachteten Letalität [45].

Eine gute Kalibrierung zeigt sich hier durch einen niedrigen χ^2 -Wert und einen dazu gehörenden hohen p-Wert. Das Signifikanzniveau soll hier mindestens bei $p > 0,05$ liegen [44].

2.3.3.2 Receiver Operating Characteristic (ROC) – Analyse

Des Weiteren wurde die Diskriminationsfähigkeit überprüft, d.h. die Fähigkeit der gemessenen Parameter Laktatkonzentration und zentralvenöse Sauerstoffsättigung zwischen Überlebenden und Verstorbenen der Patientengruppe zu unterscheiden.

Dazu wurde die Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve nach Hanley herangezogen [37]. In der ROC-Kurve wird die Sensitivität (Anteil der richtig positiven Fäl-

le) gegen die eins minus Spezifität (Anteil der falsch positiven Fälle) aufgetragen. Die Fläche unter der ermittelten Kurve, AUC (Area Under the Curve), dient als Maß für die Diskriminationsfähigkeit der getesteten Laborparameter.

Je höher die Sensitivität im Vergleich zu der Rate der falsch Positiven, desto größer ist auch die AUC. Bei einer AUC von 0,5 bildet die Kurve eine Diagonale. Die Diagonale entspricht dem durch Zufall erwarteten Ergebnis, die Diskriminationsfähigkeit des getesteten Parameters wäre damit nicht besser als ein Zufallsergebnis [8]. Bei einer AUC $> 0,7$ spricht man von einem moderaten prognostischen Modell, bei einer AUC $> 0,8$ von einem guten prognostischen Modell. Idealerweise sollte sich die AUC an den Wert von 1,0 annähern [25]. Das bei der Berechnung der AUC angegebene Signifikanzniveau p gibt an, ob die AUC signifikant von 0,5, dem Wert der Diagonale, abweicht. Des Weiteren wurde für die AUC das 95 %-Konfidenzintervall ermittelt, um das Signifikanzniveau einem Vertrauensbereich zuordnen zu können.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 1083 Patienten in die Studie einbezogen. Davon waren 300 Frauen (27,7 %) und 783 Männer (72,3 %). Die Patienten waren zwischen 18 und 89 Jahren alt, das mittlere Alter wurde zu $65,9 \pm 11,1$ Jahre ermittelt. Die weiblichen Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation mit durchschnittlich $67,5 \pm 12,4$ Jahre im Mittel geringfügig älter als die männlichen Patienten, deren mittleres Operationsalter $65,3 \pm 10,5$ Jahre betrug.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der verschiedenen Operationen in der Stichprobe. Häufigste Operation war eine Bypass-OP in 702 Fällen, gefolgt von einem Aortenklappenersatz und einer Kombination aus beiden. Alle anderen Operationen wurden in weniger als 10 % der Fälle vorgenommen.

Tabelle 1: Häufigkeit der unterschiedlichen kardialen Operationen

Art der Operation	Anzahl (Anteil %)
ACVB	702 (64,8 %)
Aortenklappenersatz	169 (15,6 %)
ACVB und Aortenklappenersatz	116 (10,7 %)
Aortenaneurysma	50 (4,6 %)
Herztransplantation	7 (0,6 %)
Sonstige	39 (3,6 %)
Summe	1083

Die Patienten verbrachten postoperativ zwischen 0 und 81 Tage auf der Intensivstation. Die mittlere Intensivdauer lag bei $3,0 \pm 6,4$ Tagen. Für mehr als die Hälfte der Patienten wurde eine Intensivdauer von einem Tag erforderlich (579 von 1083, entspricht 53,5 %; Abbildung 1). Weniger als 3 % der Patienten (31 von 1083, entspricht 2,9 %) verbrachten postoperativ dagegen mehr als 2 Wochen auf der Intensivstation (Abbildung 1). Die Messwerte der Patienten wurden täglich erhoben, so dass für die Auswertung im Rahmen dieser Studie insgesamt Daten von 4382 Intensiv-Tagen zur Verfügung standen.

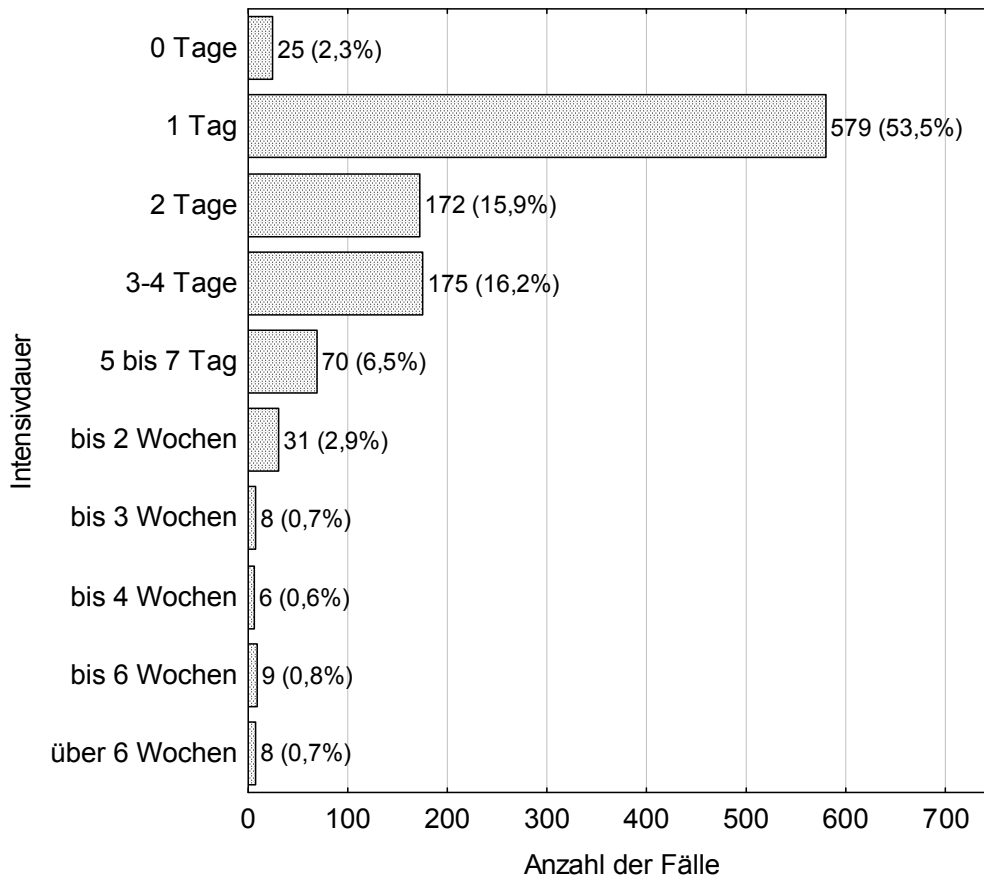


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Intensivdauern für 1083 Patienten.

Von den 1083 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes 36 (3,3 %). Die Todesfälle traten zwischen dem Operationstag selbst und dem 55. postoperativen Tag auf. Im Mittel überlebten diese Patienten die Operation um $11,2 \pm 13,6$ Tage. In der Abbildung 2 ist die Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeiten in der gleichen Abstufung wie in Abbildung 1 dargestellt. Ein deutliches Maximum der Todesfälle war für die erste Woche nach der Operation gegeben (20 von 36, entspricht 55,5 %). Allerdings traten auch in der 2. Woche (7 von 36, entspricht 19,4 %) und in der 4. Woche (5 von 36, entspricht 13,9 %) Todesfälle im nennenswerten Umfang auf.

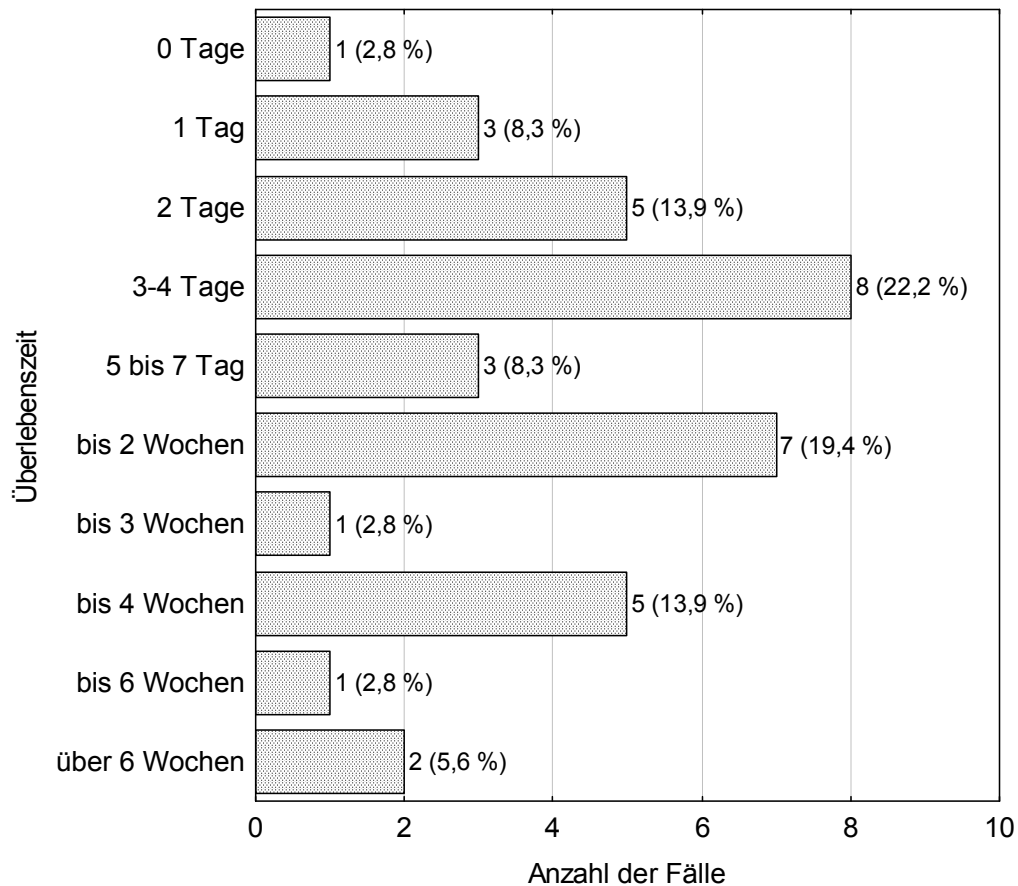


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Überlebenszeiten der 36 verstorbenen Patienten.

Die Einteilung der Laktat- sowie der Sauerstoffsättigungswerte erfolgte auf einer 5-stufigen Skala nach Tabelle 2. Diese Einteilung wurde für die logistische Regressionsuntersuchung herangezogen.

Tabelle 2: Kodierung der Laktat- und SVO₂-Messwerte im Rahmen dieser Studie.

Skalen-Code	Wertebereich Laktat (mmol/l)	Wertebereich SVO ₂ (%)
0	< 2,1	> 65
1	2,1 – 4,0	60 – 64
2	4,1 - 8,0	55 – 59
3	8,1 – 12,0	50 – 54
4	>12,0	< 50

3.1 Binär logistische Regression für einzelne Tage

Die folgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Auswertungen zur prognostischen Qualität der Laktat- und SVO₂-Werte im Hinblick auf die Letalität der Patienten für den Operationstag (Tag 0) sowie die ersten 5 postoperativen Tage. Angegeben ist der Anteil der korrekt vorhergesagten Ausgänge hinsichtlich des Überlebens (OCC), das Ergebnis des Anpassungstests nach Hosmer und Lemeshow (Chi-Quadrat sowie p-Wert), die rechnerische OddsRatio für das Letalitäts-Risiko bei Erhöhung des Skalen-Codes um eine Einheit (Exp (B)) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert sowie die Fläche unter der ROC-Kurve samt Signifikanz zur Beurteilung der Abweichung von einem Zufallswert von 0,5.

Der Anteil der korrekt prognostizierten Fälle lag für das Laktat zwischen 66,6 % (Tag 5) und 83,9 % (Tag 1). Dabei wurde eine à priori-Wahrscheinlichkeit von 50 % für die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen (überlebt / verstirbt) vorausgesetzt und der jeweils optimale Trennungspunkt mit dem höchsten Wert für die Summe aus Sensitivität und Spezifität für die Bewertung herangezogen. Bei der Verwendung des SVO₂-Messwertes ergaben sich dagegen Anteile korrekt prognostizierter Fälle zwischen 48,6 % (Tag 5) und 53,4 % (Tag 4). Diese Werte liegen in der Nähe des durch eine Zufallszuordnung erzielbaren Wertes von 50 %.

In Tabelle 4 (Laktat) und Tabelle 5 (SVO₂) sind Sensitivitäten und Spezifitäten für die einzelnen Trennungspunkte sowie der Anteil korrekter Klassifizierungen enthalten. Mit zunehmenden Werten für den Trennungspunkt sanken die Sensitivitäten und stiegen die Spezifitäten.

Für das Laktat (Tabelle 4) ergaben sich die höchsten Anteile korrekt klassifizierter Fälle für einen Trennungspunkt bei 1,5 (Tage 0, 1 und 2) bzw. 0,5 (Tage 3, 4 und 5). Wurden also Patienten mit einem Laktatwert der Kategorien 0 oder 1 als voraussichtlich überlebend und solche mit einem Laktatwert der Kategorien 2, 3 oder 4 als voraussichtlich versterbend klassifiziert, dann war diese Prognose denen mit anderen Trennungspunkten überlegen. Dabei erwies sich die Spezifität, also die korrekte Vorhersage der nicht versterbenden Patienten dieses Modells in der Regel besser als die Sensitivität. An den jeweils optimalen Trennungspunkten lag die Spezifität zwischen 67,1 % und 89,1 %,

die Sensitivität, also der Anteil korrekt vorhergesagter Todesfälle, zwischen 57,9 % und 88,9 %.

Der Parameter SVO₂ lieferte die höchsten Anteile korrekt klassifizierter Fälle für Trennungspunkte von 3,5 (Tage 0, 1, 4 und 5), und 0,5 (Tag 2 und 3). Auch für dieses Modell waren die Spezifitäten in der Regel deutlich höher als die Sensitivitäten (Tabelle 5). Sie lagen für die jeweiligen optimalen Trennungspunkte zwischen 40,0 % und 97,5 % (Sensitivität zwischen 2,8 % und 59,3 %). Auch das SVO₂ erwies sich damit also eher für die korrekte Prognose des Überlebens als für eine Letalitätprognose geeignet.

Die Hosmer-Lemeshow-Statistik deutete für beide Parameter und alle Untersuchungstage eine akzeptable Anpassung des Logit-Modells an die vorliegenden Daten an.

Für das Laktat lieferte die logistische Regression Werte der OddsRatio zwischen 2,66 und 7,16, die für alle Tage statistisch signifikant waren. Mit zunehmenden Laktat-Werten war also eine deutliche Zunahme des Versterbensrisikos assoziiert. Demgegenüber lagen die Odds Ratios bei Verwendung des Parameters SVO₂ in der logistischen Regression zwischen 0,68 und 1,08, hier waren statistisch signifikante Einflüsse nicht nachzuweisen (alle $p > 0,05$).

Tabelle 3: Statistische Kenngrößen für die Letalitätprognose der Laktat- und SVO₂-messwerte am Operationstag und den postoperativen Tagen 1 bis 5.

	Anteil der korrekten Prognosen	Hosmer-Lemeshow-Test		Logistische Regression			ROC-Analyse	
	OCC (%) mit Trennungspunkt	Chi-Quadrat	p-Wert	Exp (B) (OddsRatio)	95%-CI	p-Wert für Exp (B)	Fläche unter der Kurve	p-Wert
Tag 0 N = 1083								
Laktat	76,5 (1,5)	0,034	0,85	2,66	2,12 – 3,33	<0,001	0,81	<0,001
SVO₂	50,1 (3,5)	0,48	0,79	0,68	0,42 – 1,09	0,11	0,43	0,14
Tag 1 N = 1058								
Laktat	83,9 (1,5)	8,29	0,32	3,05	2,35 - 3,95	<0,001	0,85	<0,001
SVO₂	51,4 (3,5)	0,77	0,68	0,77	0,52 – 1,13	0,18	0,42	0,12

	Anteil der korrekten Prognosen	Hosmer-Lemeshow-Test		Logistische Regression			ROC-Analyse	
	OCC (%) mit Trennungspunkt	Chi-Quadrat	p-Wert	Exp (B) (OddsRatio)	95%-CI	p-Wert für Exp (B)	Fläche unter der Kurve	p-Wert
Tag 2 N = 480								
Laktat	82,0 (1,5)	2,15	0,34	4,40	3,01 – 6,44	<0,001	0,89	<0,001
SVO ₂	54,5 (0,5)	3,55	0,17	1,08	0,79 – 1,49	0,63	0,53	0,53
Tag 3 N = 307								
Laktat	78,0 (0,5)	2,70	0,10	4,34	2,77 – 7,09	<0,001	0,84	<0,001
SVO ₂	49,6 (0,5)	0,51	0,92	0,92	0,66 – 1,28	0,62	0,48	0,71
Tag 4 N = 192								
Laktat	78,4 (0,5)	0,004	0,95	7,16	3,29 – 15,6	<0,001	0,82	<0,001
SVO ₂	53,4 (3,5)	5,46	0,14	0,84	0,59 – 1,21	0,36	0,42	0,25
Tag 5 N = 132								
Laktat	66,6 (0,5)	1,19	0,28	3,67	1,81 - 7,45	<0,001	0,70	0,006
SVO ₂	48,6 (3,5)	2,36	0,50	0,68	0,45 – 1,02	0,060	0,35	0,042

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität und Anteil korrekt klassifizierter Fälle hinsichtlich der Letalität durch den Laktatwert am OP-Tag sowie an den postoperativen Tagen 1 bis 5 (%) für verschiedene Trennungspunkte.

Tag	Parameter	Trennungspunkt			
		0,5	1,5	2,5	3,5
0	Spezifität	75,6	89,1	94,2	98,2
	Sensitivität	75,0	63,9	47,2	41,7
	Anteil korrekt	75,3	76,5	70,7	69,9
1	Spezifität	62,8	84,9	92,3	97,4
	Sensitivität	85,7	82,9	57,1	48,6
	Anteil korrekt	74,2	83,9	74,7	73,0
2	Spezifität	44,4	82,8	96,4	98,9
	Sensitivität	100,0	81,3	50,0	34,4
	Anteil korrekt	72,2	82,0	73,2	66,6
3	Spezifität	67,1	93,6	99,3	100,0
	Sensitivität	88,9	48,1	37,0	25,9
	Anteil korrekt	78,0	70,9	68,2	63,0
4	Spezifität	76,7	97,7	100,0	100,0
	Sensitivität	80,0	40,0	10,0	10,0
	Anteil korrekt	78,4	68,8	55,0	55,0
5	Spezifität	75,2	97,3	100,0	100,0
	Sensitivität	57,9	31,6	5,3	5,3
	Anteil korrekt	66,6	64,5	52,6	52,6

Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität und Anteil korrekt klassifizierter Fälle hinsichtlich der Letalität durch den SVO₂-Wert am OP-Tag sowie an den postoperativen Tagen 1 bis 5 (%) für verschiedene Trennungspunkte.

Tag	Parameter	Trennungspunkt			
		0,5	1,5	2,5	3,5
0	Spezifität	67,1	84,0	93,5	97,5
	Sensitivität	19,4	5,6	2,8	2,8
	Anteil korrekt	43,3	44,8	48,1	50,1
1	Spezifität	56,3	79,4	91,2	97,1
	Sensitivität	28,6	11,4	5,7	5,7
	Anteil korrekt	42,4	45,4	48,5	51,4
2	Spezifität	55,8	78,1	91,5	96,7
	Sensitivität	53,1	18,8	12,5	3,1
	Anteil korrekt	54,5	48,4	52,0	49,9
3	Spezifität	40,0	62,9	82,9	94,6
	Sensitivität	59,3	33,3	11,1	3,7
	Anteil korrekt	49,6	48,1	47,0	49,2
4	Spezifität	36,0	59,3	72,7	91,9
	Sensitivität	45,0	30,0	20,0	15,0
	Anteil korrekt	40,5	44,7	46,3	53,4
5	Spezifität	31,9	54,0	69,0	86,7
	Sensitivität	42,1	21,1	15,8	10,5
	Anteil korrekt	37,0	37,5	42,4	48,6

Die ROC-Analyse zeigte für das Laktat eine Fläche unter der Kurve zwischen 0,70 und 0,89. Diese Fläche war für alle Untersuchungstage statistisch signifikant größer als 0,50, so dass aus dieser Analyse auf eine Eignung des Parameters zur Diskriminierung geschlossen werden kann. In Abbildung 3 ist beispielhaft die ROC-Kurve für den Operationstag dargestellt. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,85 und war damit statistisch signifikant ($p < 0,001$) größer als diejenige unter der ebenfalls eingezeichneten Diagonale, unter der der Flächenanteil definitionsgemäß 0,5 beträgt.

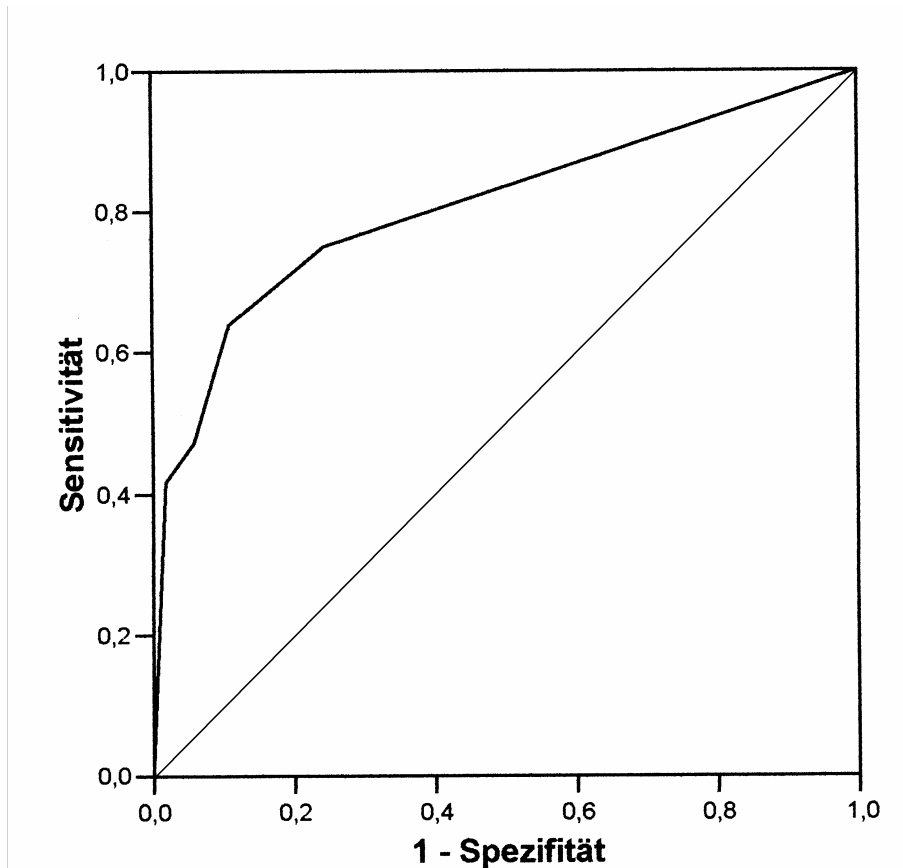


Abbildung 3: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Laktat-Werte am Operationstag.

Die ROC-Flächenberechnung für das SVO_2 ergab dagegen Werte zwischen lediglich 0,35 und 0,52. Hier war eine über den Wert von 0,5 hinaus gehende Flächengröße nicht statistisch nachzuweisen. Die Abbildung 4 zeigt als Beispiel die ROC-Kurve für den Operationstag. Die Kurve verlief im gesamten Bereich unterhalb der Diagonale. Dies deutet darauf hin, dass eine Umkehrung der Prognosekriterien eine bessere Prognose ermöglichen würde. Allerdings wich die ROC-Kurve von der Diagonale nur geringfügig ab, so dass ein statistisch nachweisbarer Diskriminierungseffekt zwischen überlebenden und versterbenden Patienten nicht nachgewiesen werden konnte ($p = 0,14$).

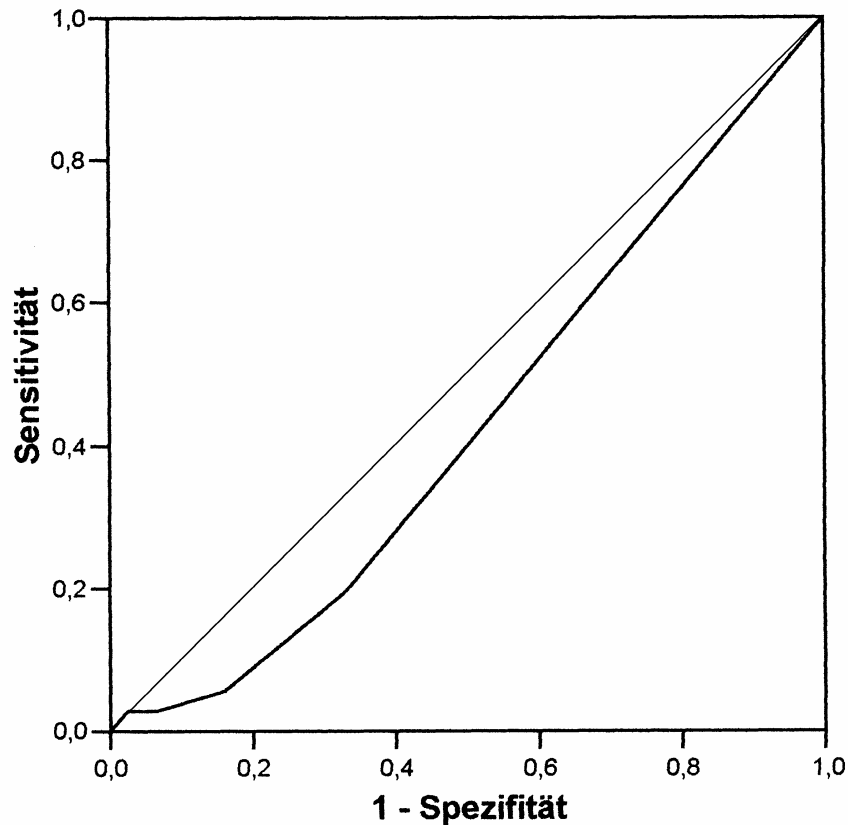


Abbildung 4: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der SVO₂-Werte am Operationstag.

3.2 Binär logistische Regression für kumulierte Werte

Zusätzlich zur Auswertung der einzelnen Tage wurden im Rahmen dieser Studie kumulierte Werte aus den Laktat- und SVO₂-Messungen gebildet und im Hinblick auf ihre Eignung zur Letalitätsprognose untersucht. Dies waren einerseits der aus den Kategoriencodes der einzelnen Tage gebildete Mittelwert sowie der Maximalwert. Die Tabelle 6 zeigt die Kenngrößen zur Charakterisierung dieser Parameter im Hinblick auf ihre Eignung als Prognoseinstrument. Auch hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Laktatparameter. Sowohl für den Mittelwert als auch für den Maximalwert war der Anteil korrekter Prognosen am optimalen Trennungspunkt mit 82,7 % bzw. 91,3 % deutlich höher als für das SVO₂ mit 61,7 % bzw. 50,3 %.

Tabelle 6: Statistische Kenngrößen für die Letalitätsprognose von kumulierten Laktat- und SVO₂-Messwerten.

	Anteil der korrekten Prognosen	Hosmer-Lemeshow- Test		Logistische Regression			ROC-Analyse	
	OCC (%) mit Tren- nungs- punkt	Chi- Quadrat	p-Wert	Exp (B) (OddsRa- tio)	95%-CI	p-Wert für Exp (B)	Fläche unter der Kurve	p-Wert
Mittelwert N = 1083								
Laktat	82,7 (1,05)	4,91	0,18	4,76	3,46 – 6,55	<0,001	0,91	<0,001
SVO₂	61,7 (0,77)	50,8	<0,001	0,77	0,50 – 1,19	0,24	0,48	0,72
Maximal- wert N = 1083								
Laktat	91,3 (4,5)	6,24	0,18	1,16	1,12 – 1,21	<0,001	0,96	<0,001
SVO₂	50,3 (32,5)	24,8	<0,001	1,04	1,01 – 1,08	0,025	0,64	0,006

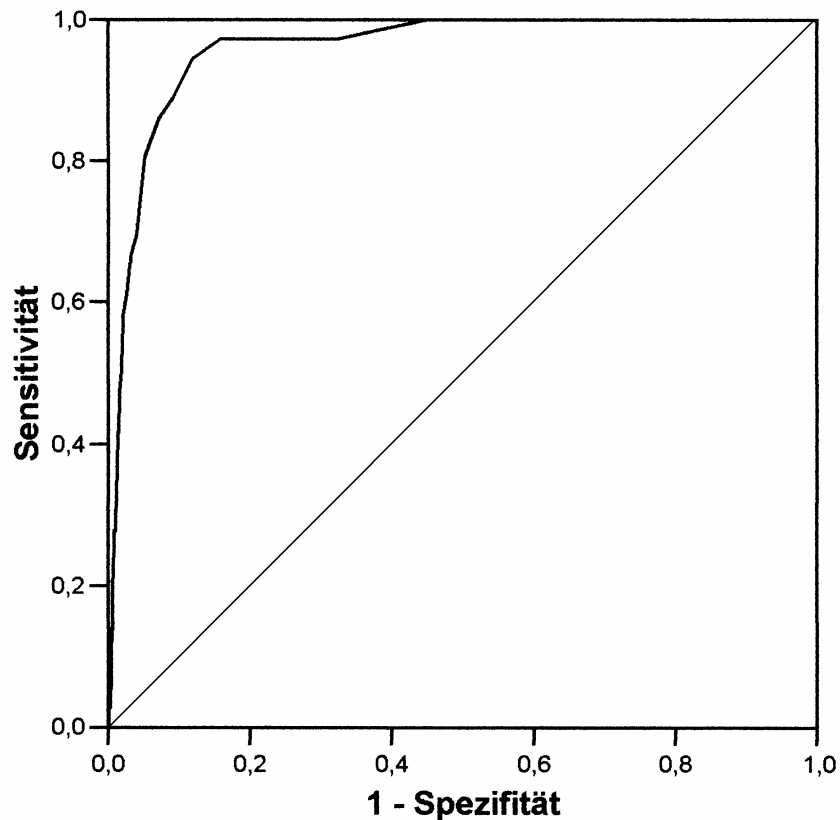


Abbildung 5: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Maximal-Laktat-Werte.

Die mittels logistischer Regression berechneten Odds Ratios zeigten für die Laktatparameter ein mit zunehmenden Messwerten ebenfalls zunehmendes Letalitätsrisiko. Dieser Zusammenhang war bei den Laktatparametern statistisch hoch signifikant, für die

SVO₂-Parameter konnte dagegen in der logistischen Regression nur ein schwacher Zusammenhang gezeigt werden, der nur im Fall des Maximalwertes knapp statistisch signifikant war ($p = 0,025$). Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde für den Laktat-Mittelwert mit 0,91 und für den Maximalwert mit 0,96 gemessen. Beide Flächen waren statistisch nachweisbar größer als 0,5. Dagegen wichen die aus den SVO₂-Werten bestimmten Flächen mit 0,48 bzw. 0,64 nur wenig und nur im Falle der mittels Maximalwert berechneten Fläche statistisch signifikant von der durch die Diagonale gegebenen Fläche ab. Die Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen den Verlauf der ROC-Kurven beispielhaft für die Maximalwerte des Laktat und des SVO₂.

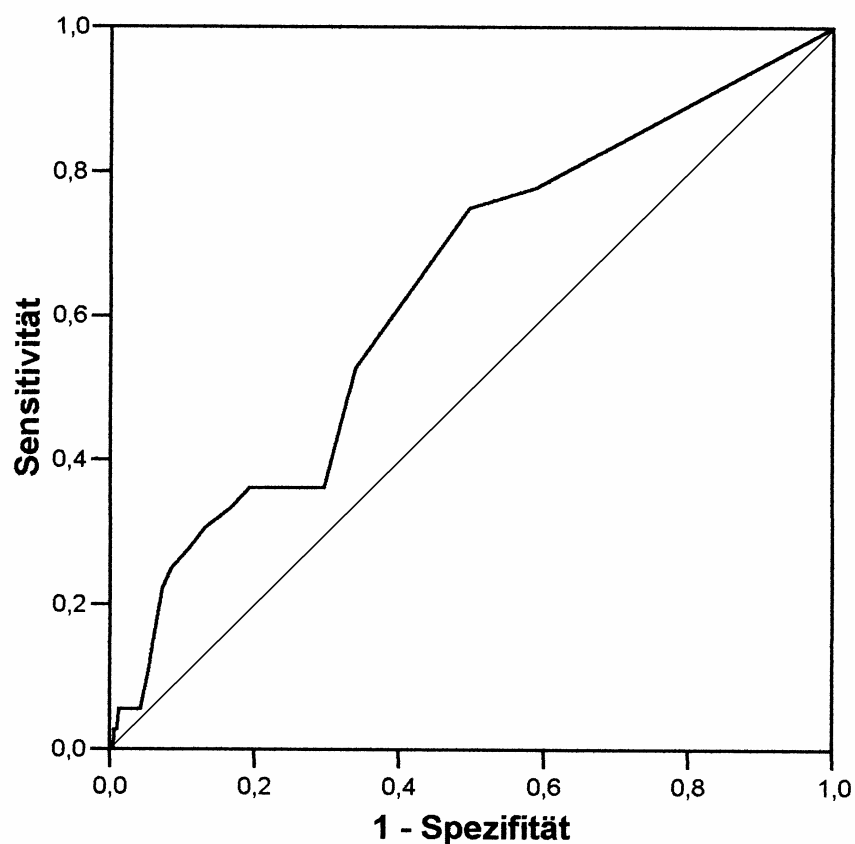


Abbildung 6: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Maximal-SVO₂-Werte.

3.3 Letalität in Abhängigkeit von der Veränderung der Messwerte während der ersten Intensivtage

Neben der absoluten Höhe der Messwerte des Laktat und des SVO₂ kommt als zusätzliches Prognosekriterium auch deren Veränderung gegenüber einem Ausgangswert in Betracht. In diesem Fall wurde für die postoperativen Tage 1 bis 10 untersucht, in wie weit eine Verschlechterung der Scores des Laktat- und des SVO₂-Messwertes gegenüber dem Operationstag um eine oder mehrere Stufen mit einer erhöhten Letalität in Zusammenhang zu bringen war.

Dazu wurde für jeden dieser Tage der Anteil verstorbener Patienten mit gegenüber dem Operationstage verschlechtertem bzw. nicht verschlechtertem Laktat- und SVO₂-Wert berechnet. Die Abbildung 7 zeigt diesen Zusammenhang für das Laktat. Generell stieg sowohl bei den Patienten mit Verschlechterung des Laktat-Werte gegenüber dem OP-Tag als auch bei denen, für die keine Verschlechterung dokumentiert war, der Anteil verstorbener Patienten mit zunehmendem Abstand von der Operation an. Dieser Anstieg war bei denen mit Verschlechterung jedoch wesentlich ausgeprägter als bei denen, deren Laktatwert sich nicht verschlechterte. So nahm die Letalität bei den Patienten ohne Verschlechterung von 3 % am Tag 1 auf maximal 23 % am 9. postoperativen Tag zu. In der Gruppe mit Verschlechterung betrug die Letalität am Tag 1 dagegen bereits 6 % und stieg dann bis zum Tag 8 auf 100 %. Zwischen dem 4. und 10. postoperativen Tag sank die Letalität in dieser Gruppe nicht unter 25 % (Ausnahme: Tag 6 mit 0 %).

Deutlich anders war dagegen der Einfluss eines gegenüber dem Ausgangszustand verschlechterten SVO₂-Scores zu bewerten (Abbildung 8). Auch hier nahm mit zunehmendem Abstand zur Operation der Anteil der verstorbenen Patienten in beiden Gruppen zu. Allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen mit / ohne Verschlechterung nur gering und tendenziell in der Gruppe ohne Verschlechterung des SVO₂-Scores höher als in der Gruppe mit Verschlechterung.

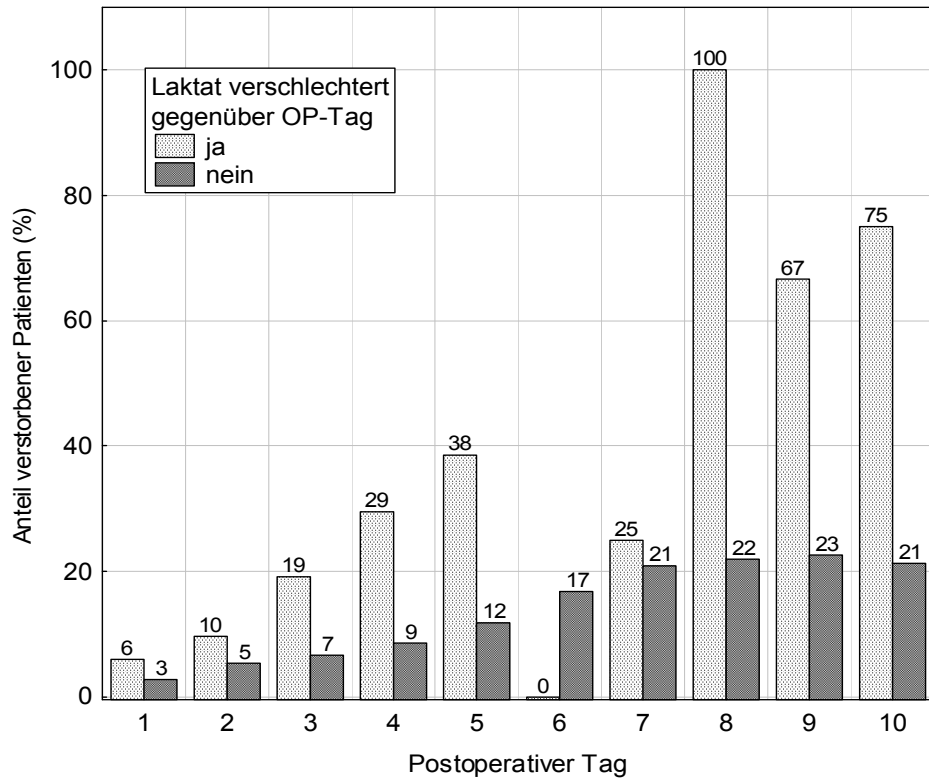


Abbildung 7: Anteil verstorbenen Patienten an den postoperativen Tagen 1 - 10 mit seit dem Operationstag verschlechtertem / nicht verschlechtertem Laktatwert.

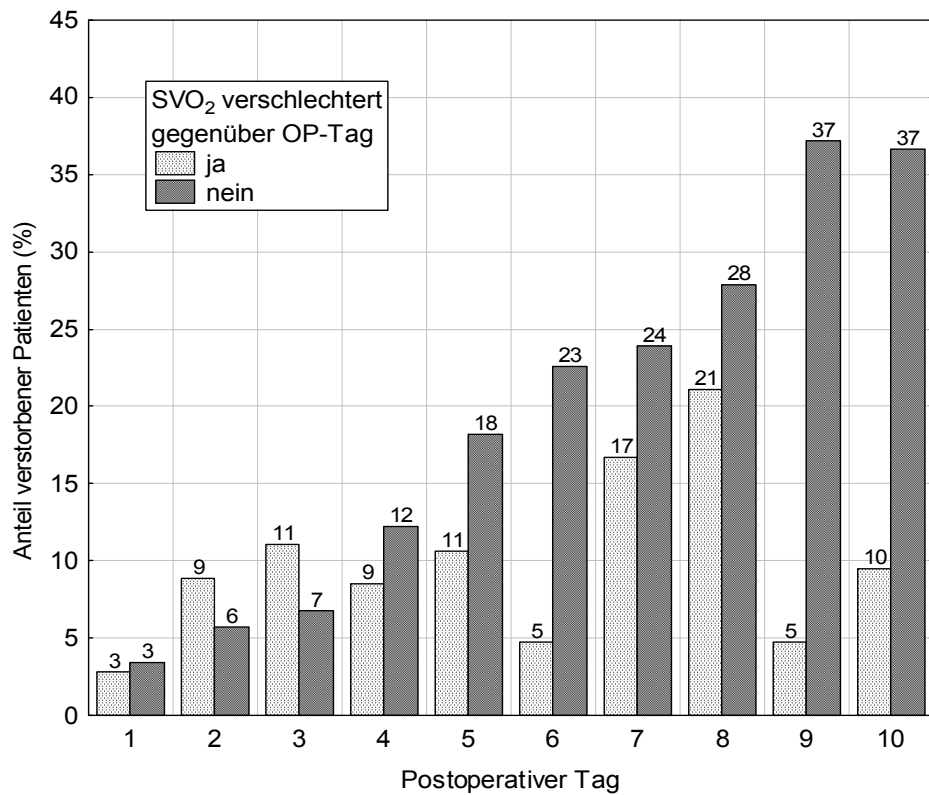


Abbildung 8: Anteil verstorbenen Patienten an den postoperativen Tagen 1 - 10 mit seit dem Operationstag verschlechtertem / nicht verschlechtertem SVO₂-Wert.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden zwei Parameter der Gewebshypoxie, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und die Laktatkonzentration, auf ihre prognostische Aussagekraft bei 1083 intensivpflichtigen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht. Die Dokumentation der beiden getesteten Parameter erfolgte jeweils auf einer fünfstufigen Skala. Die beiden getesteten Parameter wurden während des Aufenthaltes auf der Intensivstation täglich auf ihre Aussagekraft geprüft. Es sollte die prognostische Validität der beiden Parameter bezüglich der Letalität in dieser speziellen Patientengruppe untersucht werden. Die Vorhersagefähigkeit der beiden Parameter wurde anhand der Kalibration und der Diskrimination beurteilt (siehe Kapitel 2.3.3) [14, 68, 130].

Von einer guten Kalibration wird bei einem statistisch nicht signifikanten „goodness of fit test“ ($p > 0,05$) bei einem entsprechend niedrigen Chi-Quadrat-Wert ausgegangen (siehe 2.3.3.1). Die Güte der Diskrimination wird mit der Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC) nach Hanley getestet [37, 38]. Eine gute Trennschärfe wird bei einer area under the curve (AUC) von größer 0,8 erreicht. Für die Beurteilung von prognostischen Einzelparametern ebenso wie von Scores ist die Diskrimination isoliert nicht ausreichend, die Kalibration muss zwingend mit beurteilt werden [25, 99].

4.1 Schwierigkeiten des Einsatzes prognostischer Parameter und Scores bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen

Die Anwendung von in der Intensivmedizin üblichen Scores und Prognoseparametern ist bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nur begrenzt möglich. Bei einigen Scores wurde dieses Patientengut explizit ausgeschlossen [57, 73].

Ein Grund für die Unzuverlässigkeit der Scores sind die pathophysiologischen Veränderungen nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine. Es kann zu Hypotonien kommen, die es nötig machen, die Patienten mittels Katecholaminen hämodynamisch zu stabilisieren. Die Therapiebedürftigkeit in dieser Phase ist ohne Einfluss auf das Outcome der Patienten [40, 111, 137]. Katecholamingaben werden in einigen Scores dagegen als ne-

gativer prognostischer Faktor erfasst, z.B. im SOFA-Score [142] und im modifizierten MODS [20].

Durch die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine kann es zu Atelektasen in der Lunge kommen. Trotz moderner Geräte und Techniken wie dem Blähen bei Ende des Eingriffes können Atelektasen nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine zurückbleiben. In der Folge kommt es zu einer Hypoxämie mit erniedrigtem arteriellem Sauerstoffpartialdruck [117]. Die Atelektasen bilden sich in den ersten Tagen nach der Operation zurück und haben keine eigene prognostische Aussage [145]. Dadurch ergeben sich Probleme mit Scores, die die respiratorische Funktion über den arteriellen Sauerstoffpartialdruck erfassen, wie z.B. der APACHE II-Score. Auch bei der Erfassung über den Oxygenierungsindex, d.h. dem Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischem Sauerstofffluss, kann es nach Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu falsch erhöhten Werten kommen. Die speziellen Gegebenheiten der Patienten in der postoperativen Phase nach herzchirurgischen Eingriffen müssen daher zumindest über die Grenzwertsetzung der respiratorischen Parameter berücksichtigt werden.

Veränderungen des Elektrolythaushaltes und der Blutzuckerkonzentration treten postoperativ häufig auf und sind in dieser Phase meist kurzfristig und selbstlimitiert oder werden von den betreuenden Ärzten rasch korrigiert. Daher eignen sich diese Parameter, die z.B. im APACHE II-Score eingeschlossen sind, nicht für die Risikoabschätzung nach herzchirurgischen Eingriffen [40].

Auch die Dauer der maschinellen Beatmung postoperativ oder die Notwendigkeit der Reintubation im postoperativen Verlauf wiesen bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen keinen Zusammenhang mit der Letalität auf [61, 96, 97]. Daher muss bei Scores, die die Dauer der maschinellen Beatmung einbeziehen, mit einer schlechteren prognostischen Aussage in diesem speziellen Patientengut gerechnet werden.

Die Berücksichtigung der Glasgow Koma Skala in prognostische Scores, wie z.B. bei APACHE II oder MODS, ist bei herzchirurgischen Patienten in der postoperativen Phase nicht uneingeschränkt geeignet. Zum Einen ist für die Glasgow Koma Skala eine klinische Untersuchung notwendig, die für die betreuenden Ärzte und Pfleger einen zusätzlichen Zeitaufwand bedeutet. Zum Anderen ist das Ergebnis durch die Anästhesie

bzw. Analogsedierung sowie durch mögliche postoperative Paralyse beeinträchtigt, ohne dass diese Befunde eine Aussage hinsichtlich der Prognose der Patienten aufweisen [71, 73, 137].

In einige Scores, wie z.B. den APACHE II-Score, wird das Alter der Patienten einbezogen. Das Alter der Patienten hat bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen in mehreren Studien einen Zusammenhang mit der postoperativen Mortalität und Morbidität gezeigt [41, 82]. In einer vorausgegangenen Studie an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums zu Köln hatte sich für das Alter kein Zusammenhang mit der Prognose der Patienten nach herzchirurgischen Operationen ergeben [40]. Der Einfluss des Alters auf die Prognose kann möglicherweise durch eine geeignete, selektive Indikationsstellung bei Patienten über 65 Jahren zurückgedrängt werden [97].

Auch Scores, die auf den pflegerischen Aufwand abzielen, wie z.B. der TISS-76 [21] oder der inzwischen gebräuchlichere TISS-28 [66, 78, 115], sind nur dort einsetzbar, wo der pflegerische Aufwand eng mit der Erkrankungsschwere korreliert [35], [116]. Für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen sind solche Scores nicht uneingeschränkt geeignet. Gerade in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff ergibt sich ein hoher pflegerischer Aufwand, insbesondere durch die notwendige engmaschige Überwachung, der nicht mit dem Outcome der Patienten korreliert [111, 137].

Andererseits werden spezielle Probleme in der postoperativen Phase nach Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine in den üblichen Scores nicht ausreichend berücksichtigt. Ein Beispiel ist das akute Herzversagen mit geringer Auswurfleistung (low cardiac output syndrome), dass bei Auftreten den Einsatz mechanischer kardiovaskulärer Unterstützungssysteme notwendig macht. Der Bedarf an kardiovaskulären Unterstützungssystemen postoperativ geht bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit einer schlechteren Prognose einher [43, 61, 111, 137].

Die üblichen intensivmedizinischen Scores sind daher besonders in den ersten Stunden bzw. Tagen nach herzchirurgischen Eingriffen nicht ausreichend aussagefähig. Aus diesem Grund wurde ein spezieller Score für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen entwickelt, der CASUS Score [40]. Die Anwendung von Scores ist im klinischen Alltag immer mit einem gewissen zusätzlichen Aufwand verbunden. Daher ist es wünschenswert, einen möglichst wenig aufwendig zu erhebenden, aber prognostisch aussagefähigen

gen Parameter zu finden. Aus diesem Grund wurden in der hier vorgestellten Studie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und die Laktatkonzentration im Serum als prognostische Parameter für Patienten nach herzchirurgischen Operationen geprüft.

4.2 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

In der Intensivmedizin ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten zellulären Sauerstoffversorgung von zentraler Bedeutung. Trotz unauffälliger globaler Kreislaufparameter wie mittlerem arteriellem Blutdruck und zentralem Venendruck kann aufgrund kompensatorischer neurohumoraler Mechanismen bereits eine manifeste Gewebshypoxie vorliegen.

Die frühzeitige Diagnose und Therapie einer latenten Sauerstoffschuld ist von wesentlicher Bedeutung. Entsprechende Parameter zum direkten Monitoring von Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung stehen für den klinischen Routineeinsatz allerdings nicht zur Verfügung. Hier kann die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als ein effektiver und einfach zu messender physiologischer Parameter herangezogen werden [9, 75, 126]. Neuere Entwicklungen haben zu Kathetern geführt, die eine kontinuierliche fiberoptische Bestimmung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ermöglichen [47, 67, 123]. In einer Gruppe von 20 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen wurden diese Katheter getestet. Dabei kam es bei 38 % der Patienten allerdings zu Abweichungen zwischen fiberoptisch und konventionell bestimmter zentralvenöser Sauerstoffsättigung von mehr als einer Standardabweichung [7].

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ist nicht mit der Sauerstoffsättigung in der Arteria pulmonalis identisch. Trotz unterschiedlicher Absolutwerte korreliert der Verlauf der zentralvenösen Sauerstoffsättigung in mehreren Studien an unterschiedlichen Gruppen von Intensivpatienten, auch bei postoperativen Patienten, gut mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung [27, 62, 107, 113]. Allerdings lagen die Korrelationskoeffizienten zum Teil nur bei 0,755 [27]. Ähnliche Korrelationskoeffizienten wurden von Martin et al. [74] 1992 als ungenügend eingeschätzt.

In neueren Veröffentlichungen wird die Korrelation zwischen der zentralvenösen und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung kritischer beurteilt. Bei Patienten mit septischem Schock fanden Varpula et al. [140] deutliche Unterschiede zwischen gemischt-venöser und zentralvenöser Sauerstoffsättigung, wobei in der Studie nicht eruiert wurde, welcher der beiden Parameter die Gewebshypoxie besser abbildete. Yazigi et al. [149] fanden bei Patienten mit kardiogenem Schock für den Verlauf der Werte lediglich einen Korrelationskoeffizienten von 0,6 und schlossen, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in diesem Patientenkollektiv die Bestimmung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung nicht ersetzen kann.

Die Ursache der schlechteren Korrelation zwischen der gemischt-venösen und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung untersuchten Sander et al. [112] von der Charité Berlin an 60 Patienten nach ACVB. Sie stellten zu verschiedenen intra- und postoperativen Zeitpunkten Korrelationen zwischen 0,38 und 0,52 fest. Der einzige Parameter, der mit der Differenz zwischen gemischt-venöser und zentralvenöser Sauerstoffsättigung korrelierte, war die Sauerstoffaufnahme. Die Autoren schlossen, dass in bestimmten Situationen, z.B. nach herzchirurgischen Eingriffen, sowohl die gemischt-venöse als auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bestimmt werden sollte.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung hat sich dagegen bei Patienten mit Sepsis als geeigneter zusätzlicher Parameter zur Kontrolle der Therapie erwiesen. In einer Studie von Rivers et. al. [109] wurde die Therapie des septischen Schocks in den ersten 6 Stunden evaluiert. Die Standardtherapie (Volumengabe, Katecholamine) wurde in der Kontrollgruppe über den arteriellen Mitteldruck, den zentralen Venendruck und die Urinausscheidung kontrolliert. In der Vergleichsgruppe wurde zusätzlich eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von über 70 %, ggf. auch durch Anhebung des Hämatokrit auf 30 %, angestrebt. Nach 6 Stunden wiesen 39,8 % der Kontrollgruppe, aber nur 5,1 % der Interventionsgruppe Zeichen einer Gewebshypoxie auf, definiert als zentralvenöse Sauerstoffsättigung < 70 % und Laktaterhöhung. Die 28-Tage-Letalität war mit 30,5 % in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Studie führte zur Erarbeitung neuer Zielwerte für die Behandlung des septischen Schocks [83, 84]. Außerdem wurde in der Folge dieser Studie die Kreislaufsteuerung unter Einbeziehung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung auch bei postoperativen Patienten geprüft und zeigte auch hier Vorteile [12, 56, 76, 93, 95, 106].

In verschiedenen Studien wurde bereits vor Jahren die prognostische Aussagekraft des Abfalls der zentralvenösen Sauerstoffsättigung unter 65 % bei Patienten mit Trauma [114], mit septischem Schock [98], mit Herzinfarkt [49] und mit akutem Herzversagen [2] festgestellt. Aktuell wiesen Bracht et al. [13] bei 98 unselektierten Patienten mit Aufnahme auf die Intensivstation einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten zentralvenösen Sauerstoffsättigung und dem Überleben nach. Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung < 60 % bei Aufnahme hatten eine Letalität von 29 % gegenüber 17 % bei Patienten mit einer höheren zentralvenösen Sauerstoffsättigung.

Pearse et al. [92] zeigten 2005, dass postoperativ die niedrigste gemessene zentralvenöse Sauerstoffsättigung ein unabhängiger Prognosefaktor für Komplikationen war. Bei den meisten der eingeschlossenen 117 Patienten fanden sich in den ersten Stunden nach dem Eingriff deutliche Schwankungen in der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Die Autoren schlossen, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung möglicherweise ein geeigneter Parameter zur Abschätzung der Prognose postoperativ sei. Die Ergebnisse wurden in einer multizentrischen europäischen Studie mit 60 Patienten bestätigt [19]. Allerdings wies auch in dieser Studie die mittlere zentralvenöse Sauerstoffsättigung hinsichtlich der Prognose von postoperativen Komplikationen in der ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von nur 0,72 auf. Der beste Cut-off Wert lag in dieser Studie bei 73 %.

An erwachsenen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen wurde die prognostische Aussage der zentralvenösen Sauerstoffsättigung hinsichtlich der Mortalität bisher nicht untersucht. Bei Kindern unter 3 Jahren zeigte sich unmittelbar nach Operation eines angeborenen Herzfehlers ein gewisser Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der zerebralen Sauerstoffsättigung, dieser Zusammenhang war aber nicht eng genug, um individuell aus der zentralvenösen Sauerstoffsättigung auf die Sauerstoffversorgung des Gehirns zurückzuschließen [77].

In der eigenen Studie wies die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bei 1083 Patienten am Tag der Operation einen Anteil korrekter Prognosen (OCC) hinsichtlich der Letalität von 50,1 % auf, in den folgenden 5 Tagen schwankte der OCC zwischen 48,6 % und 54,5 %. Der OCC lag damit im Zufallsbereich. Auch in der ROC-Analyse waren die Ergebnisse schlecht. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung wies AUC-Werte zwischen 0,35 (Tag 5) und maximal 0,53 (Tag 2) auf. Für die kumulierten Messwerte über alle

Intensivtage ergab sich für den Mittelwert eine AUC von 0,48, für den Maximalwert eine AUC von 0,64. Auch diese Werte lagen in der Nähe des Zufallsbereichs, der durch eine AUC von 0,5 beschrieben wird. Insgesamt lässt sich schließen, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen keine prognostische Aussage zulässt. Auch der Verlauf der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, berechnet als Differenz zwischen dem aktuellen Wert und dem Ausgangswert unmittelbar nach der Operation, zeigte keine prognostische Aussage hinsichtlich der Letalität.

Die Ursachen der mangelnden prognostischen Aussagefähigkeit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen lassen sich aus der hier vorgestellten Untersuchung nicht direkt ableiten. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung hängt neben der Gewebshypoxie auch unmittelbar von dem Sauerstoffverbrauch, dem Herzzeitvolumen und dem Sauerstoffangebot ab. Bei Änderungen der Kreislaufparameter, insbesondere bei Änderungen der Sauerstoffaufnahme, kommt es aber bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen zu einer deutlichen Diskrepanz zwischen der zentralvenösen und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung [112]. In einer vorausgegangenen Studie an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums zu Köln hatte sich auch für die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung kein Zusammenhang mit der Prognose der Patienten nach herzchirurgischen Operationen ergeben [40].

In der postoperativen Phase nach Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kommt es kardiopulmonal zu zahlreichen Veränderungen. Diese Veränderungen ziehen einerseits Schwankungen in der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, andererseits therapeutische Konsequenzen nach sich. So kann zum Beispiel eine Hypotonie auftreten, die Katecholamingaben notwendig macht. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung kann zudem durch Atelektasen beeinträchtigt sein. Weder die vorübergehenden Hypotonie noch das Vorliegen von Atelektasen zeigen aber einen Zusammenhang mit der langfristigen Prognose bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen [40, 111, 137, 145]. Die vielen Faktoren, die neben der Gewebshypoxie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung beeinflussen, sind möglicherweise die Ursache dafür, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in den ersten postoperativen Tagen nach herzchirurgischen Eingriffen keinen Zusammenhang mit der Prognose aufweist.

4.3 Laktatkonzentration im Serum

Eine erhöhte Laktatkonzentration im Serum kann bei Intensivpatienten Zeichen eines Kreislaufversagens sein. Schon seit den siebziger Jahren wurde nachgewiesen, dass die Laktatkonzentration bei verschiedenen Erkrankungen einen Zusammenhang mit der Mortalität zeigt [104, 105, 144]. Bei unselektierten Patienten hat sich die Laktatkonzentration ebenso wie der Basenexzess bei Aufnahme als wertvoller prognostischer Parameter erwiesen [118].

Bei Patienten mit septischem Schock erwies sich die erhöhte Laktatkonzentration als frühester prognostischer Parameter [29]. Die erhöhte Laktatkonzentration war aussagekräftiger als der pH der Magenschleimhaut [33, 52].

Bei Patienten mit Trauma zeigt die Laktatkonzentration 12 Stunden nach Aufnahme einen Zusammenhang mit dem Überleben [16]. Der positive Vorhersagewert eines erhöhten Laktatspiegels bei Aufnahme auf die Intensivstation lag dagegen bei Patienten mit Trauma nur bei 5,4 % [90]. Auch Kaplan und Kellum [55] fanden bei 42 % der verstorbenen Traumapatienten normale, bei 33 % der Überlebenden dagegen erhöhte Laktatwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Zu diesem Zeitpunkt ist möglicherweise die „strong ion gap“ ein besserer prognostischer Parameter [54, 55]. Auch die bei Aufnahme bestimmte Blutzuckerkonzentration ist aufgrund der engen Korrelation mit Laktat für diese Patientengruppe als alternativer prognostischer Parameter vorgeschlagen worden [26].

Nach herzchirurgischen Eingriffen ist die Laktatkonzentration häufig erhöht [70, 129]. Dabei weist die Laktatkonzentration bei diesen Patienten einen Zusammenhang mit der postoperativen Morbidität und Mortalität auf [5, 28, 70]. Daneben weisen auch erhöhte Laktatkonzentrationen während des herzchirurgischen Eingriffes einen Zusammenhang mit der postoperativen Morbidität und Mortalität auf [24, 80, 88, 127]. Ranucci et al. [100] wiesen dagegen kürzlich nur für die postoperative Morbidität, nicht aber für die postoperative Mortalität einen Zusammenhang mit der intraoperativen Laktatkonzentration nach. Eine Laktatausschüttung aus dem Myokard, die über 5 Minuten nach Reperfusion persistierte, ging mit einem höheren Risiko für ein postoperatives Pumpversagen des Herzens einher [103]. Im Gegensatz zu den Gegebenheiten bei Patienten, die nach einem Trauma auf der Intensivstation aufgenommen werden, fanden Maillet et

al. [70] bei Patienten nach Operationen unter Herz-Lungen-Maschine in Normothermie (n = 325) für die Laktatwerte unmittelbar bei Aufnahme auf der Intensivstation eine bessere prognostische Aussagekraft für die Mortalität während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (AUC = 0,84) als für die Laktatwerte im weiteren postoperativen Verlauf (AUC = 0,72). Für Kinder erwies sich die Zeit bis zum Erreichen von Laktatkonzentrationen unter 2 mmol/l nach herzchirurgischen Eingriffen als der beste und gegenüber den absoluten Laktatkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten geeignetere Parameter für die Prognose der Mortalität. Laktatkonzentrationen über 2 mmol/l, die über 48 Stunden hinaus persistierten, hatten einen positiven Vorhersagewert von 60 % und waren bei Überlebenden mit der Dauer der Beatmung und mit der Dauer des Intensivaufenthaltes korreliert [53].

Die Ursache der erhöhten Laktatwerte wird bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen in einer Gewebshypoxie gesehen [10, 63, 70, 131]. Wesentliche Faktoren, die zu einer Gewebshypoxie während einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führen können, sind zum einen das Ausmaß der Hämodilution [36, 128], zum Anderen eine geringe periphere Sauerstoffzufuhr [100, 102]. Das Konzept der geringen peripheren Sauerstoffzufuhr basiert dabei auf der Annahme, dass ab einer kritischen peripheren Sauerstoffzufuhr die Sauerstoffaufnahme der Gewebe von der Zufuhr abhängt [94, 122, 124] und die Energiegewinnung bei mangelnder Sauerstoffaufnahme auf anaerobem Weg erfolgt. Als Folge der zunehmenden anaeroben Energiegewinnung steigt die Laktatproduktion und damit die Laktatkonzentration im Serum an [4, 141]. Es handelt sich bei der peri- und postoperativen Laktatazidose bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen also um eine Typ-A-Laktatazidose [18, 100]. Die Laktatazidose geht bei diesen Patienten weit überwiegend mit einer Hyperglykämie einher, die wahrscheinlich auf einer Ausschüttung von Stresshormonen und Zytokinen beruht [18, 85]. Insbesondere Adrenalin kann über seine β_2 -artige Wirkung zu einer Laktatazidose führen [110] und steigert zusätzlich die Blutzuckerkonzentration [125]. Die Glukose kann aufgrund des Sauerstoffmangels nicht oxidativ abgebaut werden. Sie wird in den glykolytischen Stoffwechselweg eingeschleust, was zu einer weiteren Steigerung der Laktatproduktion führt [100, 108]. Allerdings fanden Inoue et al. [50] daneben nach herzchirurgischen Operationen bei Patienten mit erhöhten Laktatkonzentrationen trotz einer gut erhaltenen peripheren Sauerstoffzufuhr Hinweise auf eine Störung in der Sauerstoffaufnahme des

Gewebes, die schon während der Operation einsetzte. Auch Raper et al. [104] hatten bereits 1997 Hinweise auf eine Typ-B-Laktazidose nach Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gesehen.

Als Grenzwert für den Normbereich der Laktatkonzentration im Serum unter Herz-Lungen-Maschine ermittelten Svenmarker et al. [127] anhand der 90. Perzentile bei 5121 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen einen Wert von 2,0 mmol/l. Maillet et al. [70] hatten dagegen einen Grenzwert von 3 mmol/l für eine Hyperlaktatämie gewählt, der sich in der ROC-Analyse als bester Trennwert bestätigte. Bei Patienten, die nach herzchirurgischen Eingriffen mit einer intraaortalen Ballonpumpe versorgt werden mussten, wiesen Davies et al. [23] eine gute prognostische Aussagekraft von sehr hohen Laktatkonzentration nach. Alle Patienten mit Laktatkonzentrationen von 10 mmol/l und höher innerhalb der ersten 8 Stunden mit intraaortaler Ballonpumpe verstarben. Insgesamt sollten also schon geringfügig erhöhte Laktatwerte unmittelbar postoperativ als möglicher Hinweis auf eine schlechtere Prognose aufgefasst werden, während im weiteren postoperativen Verlauf nur deutlich erhöhte Laktatwerte eine sichere prognostische Aussage haben.

In der eigenen Studie wies die Laktatkonzentration im Serum bei 1083 Patienten am Tag der Operation einen Anteil korrekter Prognosen (OCC) hinsichtlich der Letalität von 76,5 % auf und war damit nicht befriedigend. Am ersten und zweiten postoperativen Tag lag die OCC über 80 % (Tag 1: 83,9 %, Tag 2: 82,0 %) und war damit gut. In den Tagen 3 bis 5 fiel die OCC allerdings wieder unter 80 % ab (Tag 3: 78,0 %, Tag 4: 78,4 %, Tag 5: 66,6 %). Insgesamt war damit der Anteil der korrekt vorhergesagten Patientenverläufe nur am 1. und 2. postoperativen Tag gut. Die Kalibration war bis auf den ersten postoperativen Tag mit einem Chi-Quadrat von 8,29 gut, die Chi-Quadrat-Werte lagen an den übrigen Tagen zwischen 0,004 und 2,7.

In der ROC-Analyse ergaben sich für den Operationstag bis zum Tag 4 gute Ergebnisse mit $AUC > 0,80$. Am besten war die AUC am Tag 2 mit einer AUC von 0,89. Am Tag 5 betrug die AUC dagegen nur 0,70. Für die kumulierten Messwerte über alle Intensivtage ergab sich für den Mittelwert eine AUC von 0,91, für den Maximalwert eine AUC von 0,96. Damit ist die Diskriminierung der Laktatkonzentration in den ersten 4 Tagen gut. Zusätzlich wurde die Differenz der Laktatkonzentration zum Ausgangswert an den spä-

teren Tagen betrachtet. Bei Patienten mit einer Verschlechterung der Laktatkonzentration nahm die Letalität überdurchschnittlich zu.

Die gefundenen AUC-Werte stimmten im Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Maillet et al. [70] fanden bei 325 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, die alle in Normothermie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert worden waren, für die Laktatkonzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation eine AUC von 0,84 (95 %-Konfidenzintervall 0,73 – 0,95) bezogen auf die Mortalität. Am Tag der Operation wurde in der eigenen Studie für die Laktatkonzentration bei 1083 Patienten eine AUC von 0.81 ermittelt. Da Maillet et al. [70] die weiteren postoperativ erhobenen Laktatwerte zusammenfassten, lassen sich diese Ergebnisse nicht mit der eigenen Studie vergleichen.

In der hier vorgestellten Untersuchung nahm die Spezifität von erhöhten Laktatwerten ab dem 1. postoperativen Tag zu. Ab dem 3. postoperativen Tag erreichte die Spezifität von Laktatwerten $> 3,5$ mmol/l 100 %, ab dem 4. postoperativen Tag auch die Spezifität von Laktatwerten $> 2,5$ mmol/l. Dies steht im Einklang mit der Untersuchung von Kalyanaraman et al. [53]. Sie wiesen bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen nach, dass die Zeit bis zum Erreichen von Laktatkonzentrationen unter 2 mmol/l der beste und gegenüber den absoluten Laktatkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten geeignetere Parameter für die Prognose der Mortalität war.

Bei erniedrigter Sauerstoffzufuhr sollte die Sauerstoffextraktion im Gewebe ansteigen. In der Folge sollte die venöse Sauerstoffsättigung abfallen. Es wäre daher zu vermuten, dass mit steigender Laktatkonzentration die venöse Sauerstoffsättigung abnimmt. Bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen konnten Ranucci et al. [101] aber nachweisen, dass keine Korrelation zwischen der Laktatkonzentration und der venösen Sauerstoffsättigung besteht. Dies kann mit eine Ursache dafür sein, dass in der eigenen Studie lediglich für die Laktatkonzentration, nicht aber für die venöse Sauerstoffsättigung, hier gemessen als zentralvenöse Sauerstoffsättigung, ein Zusammenhang mit der Prognose der Patienten nachgewiesen werden konnte.

4.4 Beurteilung der getesteten Parameter im Vergleich zu anderen prognostischen Scores bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen

Für Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen sind zahlreiche Scores entwickelt worden, um die Prognose eines Eingriffes aus präoperativ erfassten Daten abzuleiten [30, 42, 48, 91, 135, 136, 147]. Diese Scores werden für die Indikationsstellung mit herangezogen. Am häufigsten wird der von Nashef et al. [82] entwickelte EuroSCORE eingesetzt [148]. Für diese Scores aus präoperativen Daten und Befunden wurden AUC-Werte von 0,66 bis 0,84 für die Prognose der Letalität sowie einzelner Komplikationen errechnet [48, 86, 132-134, 146-148]

Nach der erfolgten Operation ist es wichtig, die individuelle Prognose bestimmen zu können, um ggf. frühzeitig therapeutisch einzugreifen. Dazu müssen postoperative Daten herangezogen werden. Für einzelne Parameter ist bereits ein Zusammenhang mit der Prognose nach herzchirurgischen Eingriffen nachgewiesen worden. Daneben werden Scores eingesetzt, um die postoperative Prognose bei diesen Patienten abzuschätzen. Die Problematik der Anwendung intensivmedizinischer Scores auf Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ist in Kapitel 4.1 dargestellt.

Einer dieser in der Intensivmedizin gebräuchlichen Scores ist der SOFA-Score, der für die Beurteilung der Erkrankungsschwere bei Patienten mit Multiorganversagen entwickelt wurde [142], und erfolgreich bei der Beurteilung von gemischten Gruppen von Intensivpatienten [32], bei Patienten mit Sepsis [79], Trauma [3] sowie von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [51] eingesetzt wurde. Ceriani et al. [15] prüften den SOFA-Score an einer Gruppe von 218 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen jeweils für die ersten 10 postoperativen Tage. Dabei wurden Patienten mit ungünstigen Verläufen (Einsatz kardiovaskulärer Unterstützungssysteme, deutliche Verschlechterung in den ersten 96 postoperativen Stunden) nicht in die Studie eingeschlossen. In diesem Patientengut erreichte der SOFA-Score am ersten postoperativen Tag eine AUC von 0,71. Die Autoren schlossen, dass der SOFA-Score zwar die Erkrankungsschwere in Gruppen, wie z.B. im Rahmen von Studien, abschätzen kann, im klinischen Alltag im Einzelfall aber wenig zur Entscheidungsfindung beiträgt. Im Rahmen der externen Qualitätssicherung wurde der SOFA auch bereits für alle Patienten von Intensivstationen, darunter auch Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, erfolgreich eingesetzt [31]. Der SOFA-Score brachte bei diesen Patienten damit einen geringeren prognostischen

Aussagewert als die Laktatkonzentration allein, die in der hier vorgestellten Studie am ersten postoperativen Tag eine AUC von 0,85 erreichte.

In einer Vorläuferstudie wurden an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln verschiedene etablierte Scores mit einem neu entwickelten Score für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, dem CASUS, verglichen [40]. Zum Vergleich herangezogen wurden die Scores TISS-76, APACHE II und MODS.

Der TISS-76 wurde erstmals 1974 von Cullen et al. [21] als einer der ersten intensivmedizinischen Scoring-Systeme vorgestellt. Er erfasst den pflegerischen und therapeutischen Aufwand im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung. Ein Folgescore, der im Umfang reduzierte TISS-28 [66, 78], wird zur Evaluation von sozio-ökonomischen Fragestellungen angewendet [89, 120, 121]. Ein Nachteil des TISS ist, dass er nicht maschinell generiert werden kann, sondern manuell erstellt werden muss.

Im Einsatz als prognostischer Score zur Abschätzung der Erkrankungsschwere wurde der TISS-28 zunehmend durch einfachere Scoresysteme wie den APACHE II-Score [57] ersetzt. Er umfasst die Körpertemperatur, den arteriellen Mitteldruck und die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, die Oxygenierung und den pH sowie von den Laborwerten die Elektrolyte, die Kreatininkonzentration, den Hämatokrit und die Leukozytenzahl. Daneben gehen die Glasgow Koma Skala, das Alter und die Anamnese hinsichtlich Operation und bereits stattgehabtem Organversagen ein. Ursprünglich waren Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen explizit von diesem Score ausgeschlossen [57]. Inzwischen wird der APACHE II-Score aber auch bei diesen Patienten in Studien eingesetzt [22, 39, 64].

Der Multi Organ Dysfunction Score, MODS, wurde von Marshal et al. [73] 1995 entwickelt. Auch bei diesem Score wurden Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ursprünglich nicht berücksichtigt. Der MODS umfasst den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), als Laborwerte die Kreatinin- und Bilirubinkonzentrationen im Serum sowie die Thrombozytenzahl und die Glasgow Koma Skala. In der ersten Version war als Parameter der kardiovaskulären Funktion die druckkorrigierte Herzfrequenz ($\text{PAR} = \text{pressure adjusted heart rate}$) als Herzfrequenz multipliziert mit dem Quotienten des zentralen

Venendruckes und des mittleren arteriellen Blutdrucks eingeschlossen. In der überarbeiteten Fassung des MODS wurde sie durch eine Kombination aus Herzfrequenz, Katecholamingaben und der Laktatkonzentration im Serum ersetzt [20]. Auch dieser Score wird in Studien bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt. Er wird überwiegend dann gewählt, wenn die Patienten bereits vor der Operation schwer erkrankt waren, wie z.B. bei der Beurteilung von Transplantationen [46, 139] oder Operationen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt [6, 87].

Der CASUS Score wurde an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln speziell für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen entwickelt. Er wurde so gestaltet, dass die einzelnen Parameter des Scores einfach zu erheben sind, üblicherweise routinemäßig erhoben werden und gut reproduzierbar sind [40]. Nur so sind die Voraussetzungen für einen routinemäßigen Einsatz eines Scores gegeben [11, 71, 73]. Eingeschlossen wurden der Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), die Kreatininkonzentration im Serum, die Bilirubinkonzentration im Serum, die druckkorrigierte Herzfrequenz ($\text{PAR} = \text{pressure adjusted heart rate}$) als Herzfrequenz multipliziert mit dem Quotienten des zentralen Venendruckes und des mittleren arteriellen Blutdrucks, die Laktatkonzentration, die Thrombozytenzahl, der neurologische Status, der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe, der Einsatz von anderen ventrikulären Unterstützungssystemen sowie der Einsatz von Hämodialyse [40]. Bei der Auswahl der Parameter wurde besonders darauf geachtet, dass der Score schnell und größtenteils computergestützt erhoben werden kann. Daher wurde z.B. auf die Glasgow Koma Skala zugunsten einer zusammenfassenden einfachen Beurteilung des neurologischen Status verzichtet. In der Studie [40] wurde damit ein Zeitbedarf von unter einer Minute pro Tag für die Ermittlung des CASUS-Scores festgestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analyse (area under the curve) für die Anwendung verschiedener Scores bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nach Hekmat et al. [40], verglichen mit den eigenen Ergebnissen der Laktatkonzentration zur Prognose der Mortalität.

	APACHE II [§]	MODS [§]	TISS-76 [§]	CASUS [§]	Laktat ^{&}
Operationstag	0,75	0,63	0,85	0,85	0,81
1. Tag po	0,82	0,81	0,87	0,87	0,85
2. Tag po	0,87	0,89	0,89	0,90	0,89
3. Tag po	0,92	0,91	0,87	0,95	0,84
4. Tag po	0,89	0,92	0,92	0,92	0,82
5. Tag po	0,93	0,88	0,90	0,94	0,70

po = postoperativ, § = nach Hekmat et al. [40], & = eigene Studie

Am Tag der Operation und am ersten postoperativen Tag war die prognostische Aussagekraft des Laktatwertes dem APACHE II-Score und dem MODS überlegen und nur wenig schlechter als die Aussagekraft des TISS-76 und des neu entwickelten CASUS. Am zweiten postoperativen Tag war die Aussagekraft fast aller Scores ausgeglichen und gut, nur der APACHE II-Score schnitt etwas schlechter ab. In den folgenden Tagen, dem 3. bis 5. postoperativen Tag, nahm die Diskrimination der Laktatmessung ab, während die Diskrimination der Scores, insbesondere des CASUS, weiter zunahm oder zumindest auf hohem Niveau blieb. Insgesamt war der eigens für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen entwickelte CASUS-Score über alle 5 postoperativen Tage gesehen der am besten geeignete Parameter, um die individuelle Prognose der Patienten abzuschätzen. Besonders bis zum 2. Tag nach der Operation trug die in diesen Score eingeschlossene Laktatkonzentration wesentlich zur Aussagefähigkeit des Scores bei, in den folgenden Tagen schienen andere Parameter des Scores stärker an Bedeutung zu gewinnen.

Die tägliche Bestimmung eines prognostischen Parameters oder Scores ist wichtig, da für alle Therapieentscheidungen eine Beurteilung der Prognose bzw. des Mortalitätsrisikos notwendig ist. Hohe Scorewerte bereiten Ärzte und Pfleger auf möglicherweise auftretende Komplikationen vor und zeigen den individuellen Bedarf an besonders engmaschiger Überwachung an. Auch den Patienten und Angehörigen kann der postoperative Verlauf über die Scorewerte nahe gebracht werden.

Prognostische Scores müssen sich im Alltag bewähren. Dazu gehört neben der prognostischen Aussagekraft auch die einfache Handhabung. Gerade die Einfachheit der Handhabung ist bei einem einzelnen Prognosefaktor wie der Laktatkonzentration bestechend. Trotzdem kann die Ermittlung des CASUS-Scores nicht durch die Beurteilung der routinemäßig postoperativ bestimmten Laktatkonzentration ersetzt werden, ohne an prognostischer Aussagekraft einzubüßen.

5 Zusammenfassung

In diese prospektive Studie wurden 1083 konsekutive Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.02.2004 und 31.01.2005 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums zu Köln operiert wurden und postoperativ mindestens 12 Stunden auf der Intensivstation versorgt wurden. Postoperativ wurden die Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung mindestens 4stündliche bestimmt und die jeweils schlechtesten Werte für den Operationstag und jeden der ersten 5 postoperativen Tage erfasst. Es wurde die prognostische Aussagekraft beider Parameter für die Mortalität auf der Intensivstation ermittelt. Die Kalibration der Parameter wurde mittels binär logistischer Regression und Hosmer-Lemeshow-Statistik, die Diskrimination mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven evaluiert.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung wies an den 6 untersuchten Tagen Anteile korrekter Prognosen (OCC) von 48,6 % bis 54,5 % auf, die AUC-Werte lagen zwischen 0,35 (Tag 5) und maximal 0,53 (Tag 2). Kalibration und Diskrimination waren schlecht und lagen im Zufallsbereich. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung lässt bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen keine prognostische Aussage zu.

Die Laktatkonzentration wies am Tag der Operation eine unbefriedigende OCC von 76,5 % auf. Am ersten und zweiten postoperativen Tag lag die OCC über 80 %, fiel aber in den folgenden Tagen wieder unter 80 % ab. Die Kalibration war bis auf den ersten postoperativen Tag gut. In der ROC-Analyse war die Diskrimination bis zum Tag 4 gut ($AUC > 0,80$), am besten am Tag 2 (0,89). Bei Patienten mit einer Verschlechterung der Laktatkonzentration nahm die Letalität überdurchschnittlich zu.

Im Vergleich zu Scores, die in einer vorherigen Studie an der Klinik evaluiert worden waren [40], war der Laktatwert an den ersten beiden Untersuchungstagen dem APACHE II und dem MODS überlegen und nur wenig schlechter als der TISS-76 und der CASUS. Am Tag 2 war die Aussagekraft fast aller Scores ausgeglichen und gut. In den folgenden Tagen nahm die Diskrimination der Laktatmessung ab, während die Diskrimination der Scores weiter zunahm. Gerade die Einfachheit der Handhabung ist bei einem einzelnen Prognosefaktor wie der Laktatkonzentration bestechend. Trotzdem kann bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nicht auf die Ermittlung eines prognostischen Scores verzichtet werden, ohne an prognostischer Aussagekraft einzubüßen.

6 Literaturverzeichnis

1. 2ND EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE IN INTENSIVE CARE MEDICINE (1994): *Predicting outcome in icu patients*. Intensive Care Med., **20**, Seite 390-397.
2. ANDERS DS, JAGGI M, RIVERS EP, RADY MY, LEVINE TB, LEVINE AB, MASURA J, GRYZBOWSKI M (1998): *Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department*. Am J Cardiol, **82**, Seite 888-891.
3. ANTONELLI M, MORENO R, VINCENT JL, SPRUNG CL, MENDOÇA A, PASSARIELLO M, RICCIONI L, OSBORN J (1999): *Application of sofa score to trauma patients. Sequential organ failure assessment*. Intensive Care Med, **25**, Seite 389-394.
4. BAKKER J, COFFERNILS M, LEON M, GRIS P, VINCENT JL (1991): *Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock*. Chest, **99**, Seite 956-962.
5. BASARAN M, SEVER K, KAFALI E, UGURLUCAN M, SAYIN OA, TANSEL T, ALPAGUT U, DAYIOGLU E, ONURSAL E (2006): *Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, **20**, Seite 43-47.
6. BATTALOGLU B, ERDIL N, NISANOGLU V (2007): *Left ventricular aneurysmal repair within 30 days after acute myocardial infarction: Early and mid-term outcomes*. Tex Heart Inst J, **34**, Seite 154-159.
7. BAULIG W, DULLENKOPF A, KOBLER A, BAULIG B, ROTH HR, SCHMID ER (2008): *Accuracy of continuous central venous oxygen saturation monitoring in patients undergoing cardiac surgery*. J Clin Monit Comput, **Apr.** **29**, Seite Epub ahead of print.
8. BEWICK V, CHEEK L, BALL J (2004): *Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves*. Crit Care, **8**, Seite 508-512.
9. BLASCO V, LEONE M, TEXTORIS J, VISINTINI P, ALBANÈSE J, MARTIN C (2008): *[venous oximetry: Physiology and therapeutic implications]*. Ann Fr Anesth Reanim, **27**, Seite 74-82.

10. BOLDT J, PIPER S, MURRAY P, LEHMANN A (1999): *Case2-1999. Severe lactic acidosis after cardiac surgery: Sign of perfusion deficits*. J Cardiothorac Vasc Anesth, **13**, Seite 220-224.
11. BOSMAN RJ, OUDEMANE VAN STRAATEN HM, ZANDSTRA DF (1998): *The use of intensive care information systems alters outcome prediction*. Intensive Care Med, **24**, Seite 953-958.
12. BOYD O, GROUNDS RM, BENNETT ED (1993): *A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients*. JAMA, **270**, Seite 2699-2707.
13. BRACHT H, HÄNGGI M, JEKER B, WEGMÜLLER N, PORTA F, TÜLLER D, TAKALA J, JAKOB SM (2007): *Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: An observational study*. Crit Care, **11**, Seite R2.
14. CASTELLA X, ARTIGAS A, BION J, KARI A (1995): *A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. The european/north american severity study group*. Crit Care Med, **23**, Seite 1327-1335.
15. CERIANI R, MAZZONI M, BORTONE F, GANDINI S, SOLINAS C, SUSINI G, PARODI O (2003): *Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients*. Chest, **123**, Seite 1229-1239.
16. CEROVIC O, GOLUBOVIC V, SPEC-MARN A, KREMZAR B, VIDMAR G (2003): *Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients*. Intensive Care Med, **29**, Seite 1300-1305.
17. CHAMPION HR, SACCO WJ, CARNAZZO AJ, COPES W, FOUTY WJ (1981): *Trauma score*. Crit Care Med, **9**, Seite 672-676.
18. CHIOLÉRO RL, REVELLY JP, LEVERVE X, GERSBACH P, CAYEUX MC, BERGER MM, TAPPY L (2000): *Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery*. Crit Care Med, **28**, Seite 3784-3791.

19. COLLABORATIVE STUDY GROUP ON PERIOPERATIVE SCVO₂ MONITORING (2006): *Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients*. Crit Care, **10**, Seite R158.
20. COOK R, COOK D, TILLEY J, LEE K, MARSHALL J (2001): *Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores*. Crit Care Med, **29**, Seite 2046-2050.
21. CULLEN DJ, CIVETTA JM, BRIGGS BA, FERRARA LC (1974): *Therapeutic intervention scoring system: A method for quantitative comparison of patient care*. Crit Care Med, **2**, Seite 57-60.
22. DASTA JF, KANE-GILL SL, DURTSCHI AJ, PATHAK DS, KELLUM JA (2008): *Costs and outcomes of acute kidney injury (aki) following cardiac surgery*. Nephrol Dial Transplant, **23**, Seite 1970-1974.
23. DAVIES AR, BELLOMO R, RAMAN JS, GUTTERIDGE GA, BUXTON BF (2001): *High lactate predicts the failure of intraaortic balloon pumping after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, **71**, Seite 1415-1420.
24. DEMERS P, ELKOURI S, MARTINEAU R, COUTURIER A, CARTIER R (2000): *Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation*. Ann Thorac Surg, **70**, Seite 2082-2086.
25. DEN BOER S, DE KEIZER NF, DE JONGE E (2005): *Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review*. Crit Care, **9**, Seite R458-463.
26. DUANE TM, DECHERT T, DALESIO N, WOLFE LG, ABOUTANOS MB, MALHOTRA AK, IVATURY RR (2006): *Is blood sugar the next lactate?* Am Surg, **72**, Seite 613-618.
27. DUECK MH, KLIMEK M, APPENRODT S, WEIGAND C, BOERNER U (2005): *Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions*. Anesthesiology, **103**, Seite 249-257.
28. DUKE T, BUTT W, SOUTH M, KARL TR (1997): *Early markers of major adverse events in children after cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, **114**, Seite 1042-1052.

29. DUKE TD, BUTT W, SOUTH M (1997): *Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis*. Intensive Care Med, **23**, Seite 684-692.
30. DUPUIS JY, WANG F, NATHAN H, LAM M, GRIMES S, BOURKE M (2001): *The cardiac anesthesia risk evaluation score: A clinically useful predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery*. Anesthesiology, **94**, Seite 194-204.
31. EICHLER I, FINKEMEIER H, GÖB J (2002): *Das nationale register zum externen qualitätsvergleich in der intensivmedizin- erste erfahrungen einer thorax-, herz und gefäßchirurgischen intensivstation*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie., **16**, Seite 282-285.
32. FERREIRA FL, BOTA DP, BROSS A, MÉLOT C, VINCENT JL (2001): *Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients*. JAMA, **286**, Seite 1754-1758.
33. FRIEDMAN G, BERLOT G, KAHN RJ, VINCENT JL (1995): *Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal ph in patients with severe sepsis*. Crit Care Med, **23**, Seite 1184-1193.
34. GORDON IJ, JONES ES (1998): *The evolution and nursing history of a general intensive care unit (1962-1983)*. Intensive Crit Care Nurs, **14**, Seite 252-257.
35. GRAF J, GRAF C, KOCH KC, HANRATH P, JANSSENS U (2003): *[cost analysis and outcome prediction with the therapeutic intervention scoring system (tiss and tiss-28)]*. Med Klin (Munich)., **98**, Seite 123-132.
36. HABIB RH, ZACHARIAS A, SCHWANN TA, RIORDAN CJ, DURHAM SJ, SHAH A (2003): *Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed?* J Thorac Cardiovasc Surg, **125**, Seite 1438-1450.
37. HANLEY JA, MCNEIL BJ (1982): *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (roc) curve*. Radiology, **143**, Seite 29-36.
38. HANLEY JA, MCNEIL BJ (1983): *A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases*. Radiology, **148**, Seite 839-843.

39. HEIN OV, BIRNBAUM J, WERNECKE K, ENGLAND M, KONERTZ W, SPIES C (2006): *Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: Risk factors and long-term-survival*. Ann Thorac Surg, **81**, Seite 880-885.
40. HEKMAT K, KROENER A, STUETZER H, SCHWINGER RH, KAMPE S, BENNINK GB, MEHLHORN U (2005): *Daily assessment of organ dysfunction and survival in intensive care unit cardiac surgical patients*. Ann Thorac Surg., **79**, Seite 1555-1562.
41. HIGGINS TL, STARR NJ (1991): *Risk stratification and outcome assessment of the adult cardiac surgical patient*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, **3**, Seite 88-94.
42. HIGGINS TL, ESTAFANOUS FG, LOOP FD, BECK GJ, BLUM JM, PARANANDI L (1992): *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score*. Jama, **267**, Seite 2344-2348.
43. HIGGINS TL, ESTAFANOUS FG, LOOP FD, BECK GJ, LEE JC, STARR NJ, KNAUS WA, COSGROVE DM, 3RD (1997): *Icu admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, **64**, Seite 1050-1058.
44. HOSMER DW, LEMESHOW S, *Applied logistic regression.*, in *Wiley series in probability and statistics. Texts and references section*. 2000. p. 373.
45. HOSMER DW, HOSMER T, LE CESSIE S, LEMESHOW S (1997): *A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model*. Stat Med, **16**, Seite 965-980.
46. HSU RB (2007): *Heart transplantation in patients with end-stage heart failure and cardiac ascites*. Circ J, **71**, Seite 1744-1748.
47. HUBER D, OSTHAUS WA, OPTENHÖFEL J, BREYMAN T, MARX G, PIEPENBROCK S, SÜMPELMANN R (2006): *Continuous monitoring of central venous oxygen saturation in neonates and small infants: In vitro evaluation of two different oximetry catheters*. Paediatr Anaesth, **16**, Seite 1257-1261.

48. HUIJSKES RV, ROSSEEL PM, TIJSSSEN JG (2003): *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**, Seite 741-749.
49. HUTTER AMJ, MOSS AJ (1970): *Central venous oxygen saturations. Value of serial determinations in patients with acute myocardial infarction*. JAMA, **212**, Seite 299-303.
50. INOUE S, KURO M, FURUYA H (2001): *What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study*. Eur J Anaesthesiol, **18**, Seite 576-584.
51. JANSSENS U, GRAF C, GRAF J, RADKE PW, KONIGS B, KOCH KC, LEPPER W, VOM DAHL J, HANRATH P (2000): *Evaluation of the sofa score: A single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential organ failure assessment*. Intensive Care Med, **26**, Seite 1037-1045.
52. JOYNT GM, LIPMAN J, GOMERSALL CD, TAN I, SCRIBANTE J (1997): *Gastric intramucosal ph and blood lactate in severe sepsis*. Anaesthesia, **52**, Seite 726-732.
53. KALYANARAMAN M, DECAMPLI WM, CAMPBELL AI, BHALALA U, HARMON TG, SANDIFORD P, MCMAHON CK, SHORE S, YEH TS (2008): *Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery*. Pediatr Crit Care Med, **9**, Seite 285-288.
54. KAPLAN LJ, KELLUM JA (2004): *Initial ph, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury*. Crit Care Med, **32**, Seite 1120-1124.
55. KAPLAN LJ, KELLUM JA (2007): *Initial ph, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury*. Shock, Seite Dec 20 [Epub ahead of print].
56. KAPOOR PM, KAKANI M, CHOWDHURY U, CHOUDHURY M, U K (2008): *Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients*. Ann Card Anaesth, **11**, Seite 27-34.

57. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE (1985): *Apache ii: A severity of disease classification system*. Crit Care Med, **13**, Seite 818-829.
58. KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, DRAPER EA, LAWRENCE DE (1981): *Apache-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system*. Crit Care Med, **9**, Seite 591-597.
59. KNAUS WA, WAGNER DP, DRAPER EA, ZIMMERMAN JE, BERGNER M, BASTOS PG, SIRIO CA, MURPHY DJ, LOTRING T, DAMIANO A, ET AL. (1991): *The apache iii prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. Chest, **100**, Seite 1619-1636.
60. KNICHWITZ G, ROTKER J, MOLLHOFF T (1998): *Continuous intramucosal pco2 measurement allows the early detection of intestinal malperfusion*. Crit Care Med, **26**, Seite 1550-1557.
61. KOLLEF MH, WRAGGE T, PASQUE C (1995): *Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation*. Chest, **107**, Seite 1395-1401.
62. LADAKIS C, MYRIANTHEFS P, KARABINIS A, KARATZAS G, DOSIOS T, FILDISSIS G, GOGAS J, BALTOPOULOS G (2001): *Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients*. Respiration, **68**, Seite 279-285.
63. LANDOW L (1993): *Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients*. Crit Care Med, **21**, Seite S84-91.
64. LASSNIGG A, SCHMID ER, HIESMAYR M, FALK C, DRUML W, BAUER P, SCHMIDLIN D (2008): *Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure?* Crit Care Med, **36**, Seite 1370-1372.
65. LAWIN P, OPDERBECKE HW, SCHUSTER H-P (1999): *Die geschichtliche entwicklung der intensivmedizin - zeitgenössische betrachtungen*. Anästhesist, **48**, Seite 26-35.

66. LEFERING R, ZART M, NEUGEBAUER EA (2000): *Retrospective evaluation of the simplified therapeutic intervention scoring system (tiss-28) in a surgical intensive care unit*. Intensive Care Med., **26**, Seite 1794-1802.
67. LIAKOPOULOS OJ, HO JK, YEZBICK A, SANCHEZ E, NADDELL C, BUCKBERG GD, CROWLEY R, MAHAJAN A (2007): *An experimental and clinical evaluation of a novel central venous catheter with integrated oximetry for pediatric patients undergoing cardiac surgery*. Anesth Analg, **105**, Seite 1598-1604.
68. LINS RL, ELSEVIERS M, DAELEMANS R, DE BROE ME (2001): *Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure*. Nephrol Dial Transplant., **16**, Seite 1098-1101.
69. MACDONALD PH (2002): *Ischaemic colitis*. Best Pract Clin Gastroenterol, **16**, Seite 51-61.
70. MAILLET JM, LE BESNERAIS P, CANTONI M, NATAF P, RUFFENACH A, LESSANA A, BRODATY D (2003): *Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery*. Chest, **123**, Seite 1361-1366.
71. MARIK PE, VARON J (1999): *Severity scoring and outcome assessment. Computerized predictive models and scoring systems*. Crit Care Clin, **15**, Seite 633-646, viii.
72. MARSHALL J, NATHENS A, *Clinical epidemiology and biostatistics for the intensive care physician*, in *The high risk patient: Management of the critically ill*, SIVAK, Editor. 1995, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 1739 - 1752.
73. MARSHALL JC, COOK DJ, CHRISTOU NV, BERNARD GR, SPRUNG CL, SIBBALD WJ (1995): *Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Crit Care Med, **23**, Seite 1638-1652.
74. MARTIN C, AUFFRAY JP, BADETTI C, PERRIN G, PAPAIZIAN L, GOUIN F (1992): *Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients*. Intensive Care Med, **18**, Seite 101-104.
75. MARX G, REINHART K (2006): *Venous oximetry*. Curr Opin Crit Care, **12**, Seite 263-268.

76. MCKENDRY M, MCGLOIN H, SABERI D, CAUDWELL L, BRADY AR, SINGER M (2004): *Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery*. BMJ, **329**, Seite 258.
77. MCQUILLEN PS, NISHIMOTO MS, BOTTRELL CL, FINEMAN LD, HAMRICK SE, GLIDDEN DV, AZAKIE A, ADATIA I, MILLER SP (2007): *Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: Concordance and association with clinical variables*. Pediatr Crit Care Med, **8**, Seite 154-160.
78. MIRANDA DR, DE RIJK A, SCHAUFELI W (1996): *Simplified therapeutic intervention scoring system: The tiss-28 items--results from a multicenter study*. Crit Care Med., **24**, Seite 64-73.
79. MORENO R, VINCENT JL, MATOS R, MENDONÇA A, CANTRAINED F, THIJS L, TAKALA J, SPRUNG C, ANTONELLI M, BRUINING H, WILLATTS S (1999): *The use of maximum sofa score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working group on sepsis related problems of the esicm*. Intensive Care Med, **686-96**.
80. MUNOZ R, LAUSSEN PC, PALACIO G, ZIENKO L, PIERCEY G, WESSEL DL (2000): *Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: An early indicator of morbidity and mortality*. J Thorac Cardiovasc Surg, **119**, Seite 155-162.
81. MURRAY JF, MATTHAY MA, LUCE JM, FLICK MR (1988): *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, **138**, Seite 720-723.
82. NASHEF SA, ROQUES F, MICHEL P, GAUDUCHEAU E, LEMESHOW S, SALAMON R (1999): *European system for cardiac operative risk evaluation (euroscore)*. Eur J Cardiothorac Surg, **16**, Seite 9-13.
83. NGUYEN HB, CORBETT SW, MENES K, CHO T, DAUGHARTHY J, KLEIN W, WITTLAKE WA (2006): *Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein c for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department*. Acad Emerg Med, **13**, Seite 109-113.

84. NGUYEN HB, CORBETT SW, STEELE R, BANTA J, CLARK RT, HAYES SR, EDWARDS J, CHO TW, WITTLAKE WA (2007): *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality*. Crit Care Med., **35**, Seite 1210-1212.
85. NILSSON A, PERSSON MP, HARTVIG P, WIDE L (1988): *Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, **32**, Seite 379-382.
86. NILSSON J, ALGOTSSON L, HÖGLUND P, LÜHRS C, BRANDT J (2004): *Euroscore predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery*. Ann Thorac Surg, **78**, Seite 1528-1534.
87. OKADA K, YAMASHITA T, MATSUMORI M, HINO Y, HANAFUSA Y, OZAKI N, TSUJI Y, OKITA Y (2005): *Surgical treatment for rupture of left ventricular free wall after acute myocardial infarction*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, **4**, Seite 203-206.
88. ONORATI F, CRISTODORO L, CAROLEO S, ESPOSITO A, AMANTEA B, SANTANGELO E, RENZULLI A (2007): *Troponin i and lactate from coronary sinus predict cardiac complications after myocardial revascularization*. Ann Thorac Surg, **83**, Seite 1016-1023.
89. PADILHA KG, DE SOUSA RM, QUEIJO AF, MENDES AM, REIS MIRANDA D (2008): *Nursing activities score in the intensive care unit: Analysis of the related factors*. Intensive Crit Care Nurs, **24**, Seite 197-204.
90. PAL JD, VICTORINO GP, TWOMEY P, LIU TH, BULLARD MK, HARKEN AH (2006): *Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient*. J Trauma, **60**, Seite 583-589.
91. PARSONNET V, DEAN D, BERNSTEIN AD (1989): *A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease*. Circulation, **79**, Seite I3-12.
92. PEARSE R, DAWSON D, FAWCETT J, RHODES A, GROUNDS RM, BENNETT D (2005): *Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome*. Crit Care, **9**, Seite R694-699.

93. PEARSE R, DAWSON D, FAWCETT J, RHODES A, GROUNDS RM, BENNETT ED (2005): *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [isrctn38797445]*. Crit Care, **9**, Seite R687-693.
94. PINSKY MR (1994): *Beyond global oxygen supply-demand relations: In search of measures of dysoxia*. Intensive Care Med, **20**, Seite 1-3.
95. PÖLÖNEN P, RUOKONEN E, HIPPELÄINEN M, PÖYHÖNEN M, TAKALA J (2000): *A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients*. Anesth Analg, **90**, Seite 1052-1059.
96. RADY MY, RYAN T (1999): *Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery*. Crit Care Med, **27**, Seite 340-347.
97. RADY MY, RYAN T, STARR NJ (1998): *Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery*. Crit Care Med, **26**, Seite 225-235.
98. RADY MY, RIVERS EP, MARTIN GB, SMITHLINE H, APPELTON T, NOWAK RM (1992): *Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: Use in the evaluation of clinical shock*. Am J Emerg Med, **1992**, Seite 538-541.
99. RANDOLPH AG, GUYATT GH, RICHARDSON WS (1998): *Prognosis in the intensive care unit: Finding accurate and useful estimates for counseling patients*. Crit Care Med., **26**, Seite 767-772.
100. RANUCCI M, DE TOFFOL B, ISGRÒ G, ROMITTI F, CONTI D, VICENTINI M (2006): *Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: Determinants and impact on postoperative outcome*. Crit Care, **10**, Seite R167.
101. RANUCCI M, ISGRÒ G, ROMITTI F, MELE S, BIAGIOLI B, GIOMARELLI P (2006): *Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: Predictive value of carbon dioxide derived parameters*. Ann Thorac Surg, **81**, Seite 2189-2195.
102. RANUCCI M, ROMITTI F, ISGRÒ G, COTZA M, BROZZI S, BONCILLI A, DITTA A (2005): *Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations*. Ann Thorac Surg, **80**, Seite 2213-2220.

103. RAO V, IVANOV J, WEISEL RD, COHEN G, BORGER MA, MICKLE DA (2001): *Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery*. Ann Thorac Surg, **71**, Seite 1925-1930.
104. RAPER RF, CAMERON G, WALKER D, BOWEY CJ (1997): *Type b lactic acidosis following cardiopulmonary bypass*. Crit Care Med, **25**, Seite 45-51.
105. RASHKIN MC, BOSKEN C, BAUGHMAN RP (1985): *Oxygen delivery in critically ill patients. Relationship to blood lactate and survival*. Chest, **87**, Seite 580-584.
106. REINHART K, BLOOS F (2005): *The value of venous oximetry*. Curr Opin Crit Care, **11**, Seite 259-263.
107. REINHART K, RUDOLPH T, BREDLE DL, HANNEMANN L, CAIN SM (1989): *Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand*. Chest, **95**, Seite 1216-1221.
108. REVELLY JP, TAPPY L, MARTINEZ A, BOLLMANN M, CAYEUX MC, BERGER MM, CHIOLÉRO RL (2005): *Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock*. Crit Care Med, **33**, Seite 2235-2240.
109. RIVERS EP, ANDER DS, POWELL D (2001): *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient*. Curr Opin Crit Care, **7**, Seite 204-211.
110. RIZZA RA, CRYER PE, HAYMOND MW, GERICH JE (1980): *Adrenergic mechanisms of catecholamine action on glucose homeostasis in man*. Metabolism, **29**, Seite 1155-1163.
111. RYAN TA, RADY MY, BASHOUR CA, LEVENTHAL M, LYTLE B, STARR NJ (1997): *Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay*. Chest, **112**, Seite 1035-1042.
112. SANDER M, SPIES CD, FOER A, WEYMANN L, BRAUN J, VOLK T, GRUBITZSCH H, VON HEYMAN C (2008): *Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients*. Intensive Care Med, **33**, Seite 1719-1725.

113. SCALEA TM, HOLMAN M, FUORTES M, BARON BJ, PHILIPS TF, GOLDSTEIN AS, SCLAFANI SJ, SHAFTAN GW (1988): *Central venous blood oxygen saturation: An early, accurate measurement of volume during hemorrhage*. J Trauma, **28**, Seite 725-732.
114. SCALEA TM, HARTNETT RW, DUNCAN AO, ATWEH NA, PHILIPS TF, SCLAFANI SJ, FUORTES M, SHAFTAN GW (1990): *Central venous oxygen saturation: A useful clinical tool in trauma patients*. J Trauma, **30**, Seite 1539-1543.
115. SCHÖNHOFER B, HARMS W, LEFERING R, SUCHI S, KÖHLER D (2008): *Tiss-28 bei patienten mit schwieriger entwöhnung nach langfristiger maschineller beatmung*. Med Klin (Munich), **103**, Seite 275-281.
116. SCHUSTER HP, ASSEL RJ, WEILEMANN LS (1986): *[value of the "therapeutic intervention scoring system" (tiss) in critically ill patients of an internal medicine unit]*. Med Klin, **81**, Seite 117-121.
117. SHENKMAN Z, SHIR Y, WEISS YG, BLEIBERG B, GROSS D (1997): *The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions*. Acta Anaesthesiol Scand., **41**, Seite 1193-1199.
118. SMITH I, KUMAR T, MOLLOY S (2001): *Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care*. Intensive Care Med, **27**, Seite 74-83.
119. SMITH SM (1989): *D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections*. J Clin Microbiol, **29**, Seite 385-388.
120. SOGAYAR AM, MACHADO FR, REA-NETO A, DORNAS A, GRION CM, LOBO SM, TURA BR, SILVA CL, CAL RG, BEER I, MICHELS V, SAFI J, KAYATH M, SILVA E, FOR THE COSTS STUDY GROUP – LATIN AMERICAN SEPSIS INSTITUTE (2008): *A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in brazilian intensive care units*. Pharmacoeconomics, **26**, Seite 425-434.
121. SOLBERG BC, DIRKSEN CD, NIEMAN FH, VAN MERODE G, POEZE M, RAMSAY G (2008): *Changes in hospital costs after introducing an intermediate care unit: A comparative observational study*. Crit Care, **12**, Seite R68.

122. SONI N, FAWCETT WJ, HALLIDAY FC (1993): *Beyond the lung: Oxygen delivery and tissue oxygenation*. Anaesthesia, **48**, Seite 704-711.
123. SPENCELEY N, SKIPPEN P, KRAHN G, KISSOON N (2008): *Continuous central venous saturation monitoring in pediatrics: A case report*. Pediatr Crit Care Med, **9**, Seite e13-16.
124. STELZER H, HIESMAYR M, MAYER N, KRAFT P, HAMMERLE AF (1994): *The relationship between oxygen delivery and uptake in the critically ill: Is there a critical optimal therapeutic value?* Anaesthesia, **49**, Seite 229-236.
125. STEVENSON RW, STEINER KE, CONNOLLY CC, FUCHS H, ALBERTI KG, WILLIAMS PE, CHERRINGTON AD (1991): *Dose-related effects of epinephrine on glucose production in conscious dogs*. Am J Physiol, **260**, Seite E363-370.
126. STUBBE H, SCHMIDT C, HINDER F (2006): *Invasives kresilaufmonitoring. Vier methoden im vergleich*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, **41**, Seite 550-555.
127. SVENMARKER S, HÄGGMARK S, OSTMAN M (2006): *What is a normal lactate level during cardiopulmonary bypass?* Scand Cardiovasc J, **40**, Seite 305-311.
128. SWAMINATHAN M, PHILLIPS-BUTE BG, CONLON PJ, SMITH PK, NEWMAN MF, STAFFORD-SMITH M (2003): *The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg, **76**, Seite 784-792.
129. TAKALA J, UUSARO A, PARVIAINEN I, RUOKONEN E (1996): *Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery*. New Horiz, **4**, Seite 483-492.
130. TIMSIT JF, FOSSE JP, TROCHE G, DE LASSENCE A, ALBERTI C, GARROUSTE-ORGEAS M, BORNSTAIN C, ADRIE C, CHEVAL C, CHEVRET S (2002): *Calibration and discrimination by daily logistic organ dysfunction scoring comparatively with daily sequential organ failure assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients*. Crit Care Med, **30**, Seite 2003-2013.

131. TOTARO R, RAPER RF (1997): *Epinephrine induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass*. Crit Care Med, **25**, Seite 1693-1699.
132. TOUMPOULIS IK, ANAGNOSTOPOULOS CE (2005): *Does euroscore predict length of stay and specific postoperative complications after heart valve surgery?* J Heart Valve Dis, **14**, Seite 243-250.
133. TOUMPOULIS IK, ANAGNOSTOPOULOS CE, SWISTEL DG, JR DJJ (2005): *Does euroscore predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery?* Eur J Cardiothorac Surg, **27**, Seite 128-133.
134. TOUMPOULIS IK, ANAGNOSTOPOULOS CE, DEROSE JJ, SWISTEL DG (2005): *Does euroscore predict length of stay and specific postoperative complications after coronary artery bypass grafting?* Int J Cardiol, **105**, Seite 19-25.
135. TU JV, MAZER CD, LEVINTON C, ARMSTRONG PW, NAYLOR CD (1994): *A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery*. Cmaj, **151**, Seite 177-185.
136. TUMAN KJ, MCCARTHY RJ, MARCH RJ, NAJAFI H, IVANKOVICH AD (1992): *Morbidity and duration of icu stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment*. Chest, **102**, Seite 36-44.
137. TURNER JS, MORGAN CJ, THAKRAR B, PEPPER JR (1995): *Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients*. Crit Care Med, **23**, Seite 1843-1850.
138. UNERTL K, KOTTLER BM (1997): *Prognostische scores in der intensivmedizin*. Anästhesist, **46**, Seite 471-480.
139. VALDIVIA M, CHAMORRO C, ROMERA MA, BALANDÍN B, PÉREZ M (2007): *Effect of posttraumatic donor's disseminated intravascular coagulation in intrathoracic organ donation and transplantation*. Transplant Proc, **39**, Seite 2427-2428.
140. VARPULA M, KARLSSON S, RUOKONEN E, PETTILÄ V (2006): *Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock*. Intensive Care Med, **32**, Seite 1336-1343.

141. VINCENT JL, DUFAYE P, BERRÉ J, LEEMAN M, DEGAUTE JP, KAHN RJ (1983): *Serial lactate determinations during circulatory shock*. Crit Care Med, **11**, Seite 449-451.
142. VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONCA A, BRUINING H, REINHART CK, SUTER PM, THIJS LG (1996): *The sofa (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine*. Intensive Care Med, **22**, Seite 707-710.
143. WEIL MH (1973): *The society of critical care medicine, its history and its destiny*. Crit Care Med, **1**, Seite 1-4.
144. WEIL MH, AFIFI AA (1970): *Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock)*. Circulation, **41**, Seite 989-1001.
145. WEISS YG, MERIN G, KOGANOV E, RIBO A, OPPENHEIM-EDEN A, MEDALION B, PERUANSKI M, REIDER E, BAR-ZIV J, HANSON WC, PIZOV R (2000): *Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: A prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance*. J Cardiothorac Vasc Anesth., **14**, Seite 506-513.
146. XU J, GE Y, PAN S, LIU F, SHI Y (2006): *A preoperative and intraoperative predictive model of prolonged intensive care unit stay for valvular surgery*. J Heart Valve Dis, **15**, Seite 219-224.
147. XU J, GE Y, HU S, SONG Y, SUN H, LIU P (2007): *A simple predictive model of prolonged intensive care unit stay after surgery for acquired heart valve disease*. J Heart Valve Dis, **16**, Seite 109-115.
148. YAP CH, REID C, YII M, ROWLAND MA, MOHAJERI M, SKILLINGTON PD, SEEVANAYAGAM S, SMITH JA (2006): *Validation of the euroscore model in australia*. Eur J Cardiothorac Surg, **29**, Seite 441-446.
149. YAZIGI A, EL KHOURY C, JEBARA S, HADDAD F, HAYECK G, SLEILATY G (2008): *Comparison of central venous to mixed venous oxygen saturation in patients with low cardiac index and filling pressures after coronary artery surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, **22**, Seite 77-83.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit der unterschiedlichen kardialen Operationen	10
Tabelle 2:	Kodierung der Laktat- und SVO ₂ -Messwerte im Rahmen dieser Studie.	12
Tabelle 3:	Statistische Kenngrößen für die Letalitätsprognose der Laktat- und SVO ₂ -messwerte am Operationstag und den postoperativen Tagen 1 bis 5.	14
Tabelle 4:	Sensitivität, Spezifität und Anteil korrekt klassifizierter Fälle hinsichtlich der Letalität durch den Laktatwert am OP-Tag sowie an den postoperativen Tagen 1 bis 5 (%) für verschiedene Trennungspunkte.....	15
Tabelle 5:	Sensitivität, Spezifität und Anteil korrekt klassifizierter Fälle hinsichtlich der Letalität durch den SVO ₂ -Wert am OP-Tag sowie an den postoperativen Tagen 1 bis 5 (%) für verschiedene Trennungspunkte.....	16
Tabelle 6:	Statistische Kenngrößen für die Letalitätsprognose von kumulierten Laktat- und SVO ₂ -Messwerten.....	18
Tabelle 7:	Ergebnisse der ROC-Analyse (area under the curve) für die Anwendung verschiedener Scores bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nach Hekmat et al. [34], verglichen mit den eigenen Ergebnisse der Laktatkonzentration zur Prognose der Mortalität.	37

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Intensivdauern für 1083 Patienten.	11
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Überlebenszeiten der 36 verstorbenen Patienten.....	12
Abbildung 3: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Laktat-Werte am Operationstag	17
Abbildung 4: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der SVO ₂ -Werte am Operationstag.....	18
Abbildung 5: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Maximal-Laktat-Werte.	19
Abbildung 6: ROC-Kurve zum Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für die Letalitätsprognose aufgrund der Maximal-SVO ₂ -Werte.	20
Abbildung 7: Anteil verstorbener Patienten an den postoperativen Tagen 1 - 10 mit seit dem Operationstag verschlechtertem / nicht verschlechtertem Laktatwert.	22
Abbildung 8: Anteil verstorbener Patienten an den postoperativen Tagen 1 - 10 mit seit dem Operationstag verschlechtertem / nicht verschlechtertem SVO ₂ -Wert.....	22

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Dogan
Vorname:	Alaaddin
Geburtsdatum:	11.01.1976
Geburtsort:	Köln
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Elif Dogan, Hausfrau Nagi Dogan, Energieelektroniker

Schulbildung:

1982 - 1986	Grundschule in Köln
1986 - 1995	Gymnasium in Köln

Hochschulbildung:

04.10.1995 – 11.10.1997	Universität Rostock
Ab 12.10.1997	Universität zu Köln
29.03.2001	Ärztliche Vorprüfung
29.08.2002	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07.04.2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
22.04.2005	Dritter Abschnitt der ärztliche Prüfung

Ärztliche Weiterbildung:

22.08.2005- 31.05.2006	Assistenzarzt in der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde im Klinikum Solingen
Seit 01.06.2006	Assistenzarzt in der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde im St Elisabeth Krankenhaus Köln
