

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

Zerebrale Oxymetrie und anästhesiologisches Monitoring während TAVI

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

Vorgelegt von

Lisa Elsen

Aus Bitburg

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

Für Mama und Papa

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VI</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURDISKUSSION.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 AORTENKLAPPENSTENOSE.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 TAVI.....</b>	<b>4</b>
2.2.1 <i>Geschichte und Entwicklung .....</i>	<i>4</i>
2.2.2 <i>Technik der kathetergestützten Aortenklappenimplantation .....</i>	<i>5</i>
2.2.3 <i>Indikationsstellung.....</i>	<i>6</i>
2.2.4 <i>Hämodynamik und Komplikationen.....</i>	<i>8</i>
2.2.5 <i>Monitoring während TAVI.....</i>	<i>9</i>
<b>2.3 ZEREBRALE OXYMETRIE .....</b>	<b>10</b>
2.3.1 <i>Einführung .....</i>	<i>10</i>
2.3.2 <i>Technische Grundlagen des NIRS-Monitorings.....</i>	<i>11</i>
2.3.3 <i>Aktueller Stand der Literatur.....</i>	<i>12</i>
<b>2.4 ZEREBRALE OXYMETRIE ZUR ZIELGERICHTETEN HÄMODYNAMISCHEN THERAPIE .....</b>	<b>14</b>
2.4.1 <i>Behandlungsalgorithmen.....</i>	<i>16</i>
<b>2.5 INTERVENTIONEN .....</b>	<b>17</b>
2.5.1 <i>Inotropika.....</i>	<i>17</i>
2.5.2 <i>Bluttransfusion.....</i>	<i>20</i>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 DATENERHEBUNG .....</b>	<b>24</b>
3.2.1 <i>Art der Datenerfassung .....</i>	<i>24</i>
3.2.2 <i>Erhobene Befunde .....</i>	<i>24</i>
3.2.3 <i>Berechnung des mittleren arteriellen Drucks .....</i>	<i>25</i>
3.2.4 <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE).....</i>	<i>25</i>
<b>3.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN .....</b>	<b>28</b>
3.3.1 <i>Flussdiagramm zur Studienübersicht.....</i>	<i>30</i>
<b>3.4 DATENAUSWERTUNG .....</b>	<b>30</b>
3.4.1 <i>Primäre und sekundäre Zielparameter.....</i>	<i>31</i>
3.4.2 <i>Gruppenbildung.....</i>	<i>31</i>
3.4.3 <i>Hypothese und Zusatzfragestellungen.....</i>	<i>31</i>
3.4.4 <i>Statistische Verfahren .....</i>	<i>32</i>
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1 VOLLSTÄNDIGKEIT DER DATEN .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2 DESKRIPTIVE DATENANALYSE .....</b>	<b>33</b>

4.2.1	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich des Alters, des BMI und des Geschlechts</i>	33
4.2.2	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich vorliegender Komorbiditäten</i>	35
4.2.3	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich des errechneten EuroSCOREs</i>	37
4.2.4	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich des gewählten Zugangsweges</i>	38
4.2.5	<i>Vergleich der Gruppen bezüglich der INVOS-Werte</i>	39
<b>4.3</b>	<b>TEST DER HAUPTHYPOTHESE</b>	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>TESTS DER ZUSATZFRAGESTELLUNGEN</b>	<b>43</b>
4.4.1	<i>Zerebrale Sättigung bei Vorliegen von Carotisstenosen</i>	43
4.4.2	<i>Unterscheiden sich die Hämoglobin-Konzentrationen vor Transfusion zwischen den beiden Gruppen?</i>	43
4.4.3	<i>Unterscheidet sich der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den beiden Gruppen?</i>	44
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>45</b>
5.1	<b>AKTUELLER STAND DER LITERATUR: CO ALLGEMEIN</b>	<b>46</b>
5.2	<b>AKTUELLER STAND DER LITERATUR: CO IM RAHMEN VON TAVI-EINGRIFFEN</b>	<b>47</b>
5.3	<b>ZUSAMMENHANG CO UND KARDIOPULMONALE FUNKTION - VERGLEICH DER PRÄOPERATIVEN PATIENTENCHARAKTERISTIKA</b>	<b>48</b>
5.4	<b>HINTERGRÜNDE FÜR DIE GEWÄHLTEN INVOS-GRENZEN UND ALTERNATIVEN ZUR BEURTEILUNG DES MONITORINGS</b>	<b>49</b>
5.5	<b>HINTERGRÜNDE ZU DEN INTERVENTIONEN</b>	<b>53</b>
5.6	<b>HAUPTHYPOTHESE</b>	<b>54</b>
5.7	<b>ZUSATZFRAGESTELLUNGEN</b>	<b>55</b>
5.7.1	<i>Unterscheiden sich die Hb-Werte vor Transfusion zwischen den Gruppen? Unterscheidet sich der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den Gruppen?</i>	55
5.7.2	<i>Ist INVOS niedriger bei Vorliegen von Carotisstenosen?</i>	56
5.8	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>A</b>
8.1	<b>CRF DER STUDIE</b>	<b>A</b>
8.2	<b>ERGEBNISTABELLEN</b>	<b>B</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>E</b>

# Abkürzungsverzeichnis

A., z.B. A. femoralis	Arteria
ACB	Aortokoronare Bypass-Operation
BÄK	Bundesärztekammer
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide (NT-proBNP = biologisch inaktiv)
CABG	coronary artery bypass grafting (= Koronararterienbypass)
CEA	Carotis-Thrombendarteriektomie
CO	Zerebrale Oxymetrie
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation (= Reanimation)
CRF	Case Report Form
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESC	European Society of Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GARY	German Aortic Valve Registry
Hb	Hämoglobin(-wert)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HZV	Herzeitvolumen
INVOS20	Relativer Abfall >20 % in Bezug auf den Ausgangswert
INVOSki50	absoluter INVOS-Sättigungsabfall <50 %
KHK	Koronare Herzkrankheit
kombEP	Kombinierter Endpunkt (Bluttransfusion + Inotropikagabe)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MMSE-Wert	Mini Mental State Examination
MOMM	30-d major organ morbidity and mortality
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PAP	Pulmonalarterieller Druck (Pressure)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck

PDE	Phosphodiesterase
POCD	Postoperative cognitive decline
QLL	Querschnittsleitlinien
rSO <sub>2</sub>	Regional (cerebral) oxygen saturation
rSO <sub>2</sub> Narkmin	Minimale zerebrale Sauerstoffsättigung unter Narkose
rS0	Präoperativer Ausgangswert der zerebralen Sauerstoffsättigung
RVP	Rapid ventricular pacing
SAVR	Surgical aortic valve replacement
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score
SvO <sub>2</sub>	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TAVI	Transcatheter Aortic-Valve Implantation
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Prinzips der zerebralen Oxymetrie, modifiziert nach (Schön et al., 2012).....	12
Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus bei zerebralem Sättigungsabfall, modifiziert nach (Denault et al., 2007, Schön et al., 2012) .....	17
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Studienübersicht.....	30
Abbildung 4: Boxplot Gruppenvergleich Alter .....	34
Abbildung 5: Boxplot Gruppenvergleich EuroSCORE .....	38
Abbildung 6: Boxplot Gruppenvergleich INVOS-Ausgangswerte .....	40
Abbildung 7: Boxplot Gruppenvergleich minimale INVOS-Werte während Narkose.....	40
Abbildung 8: Boxplot Gruppenvergleich Hb-Wert vor Transfusion .....	44
Abbildung 9: Boxplot Gruppenvergleich Blutdruck vor Inotropikagabe.....	45



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationsstellung zur TAVI und zum operativen Aortenklappenersatz (modifiziert nach Kuck et al., 2016 und 2020) .....	8
Tabelle 2: Physiologische Transfusionstrigger, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und vorliegender Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (modifiziert nach Müller et al. (2015)).....	21
Tabelle 3: Faktoren des additiven EuroSCOREs und ihre Wichtung (modifiziert nach Roques et al. (1999)).....	28
Tabelle 4: Risikogruppen des additiven EuroSCOREs (modifiziert nach Nashef et al. (1999)) .....	28
Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Studie .....	31
Tabelle 6: Gruppenvergleich bzgl. des Alters .....	34
Tabelle 7: Gruppenvergleich bzgl. des Geschlechts.....	35
Tabelle 8: Gruppenvergleich bzgl. des BMI, PAP, Hb-Werts, NT-proBNP, Serumkreatinins und der LVEF.....	36
Tabelle 9: Gruppenvergleich bzgl. des Vorliegens einer Niereninsuffizienz.....	36
Tabelle 10: Gruppenvergleich bzgl. des Vorliegens einer extrakardialen Arteriopathie .....	37
Tabelle 11: Gruppenvergleich bzgl. des errechneten EuroSCOREs.....	37
Tabelle 12: Gruppenvergleich bzgl. des Zugangsweges bei Intervention .....	38
Tabelle 13: Gruppenvergleich bzgl. der INVOS-Ausgangswerte.....	39
Tabelle 14: Gruppenvergleich bzgl. der minimalen INVOS-Werte während Narkose .....	39
Tabelle 15: Vergleich der Untergruppe INVOS20 bzgl. der INVOS-Ausgangswerte.....	40
Tabelle 16: Vergleich der Untergruppe INVOS20 bzgl. der minimalen INVOS-Werte während Narkose.....	40
Tabelle 17: Test der Haupthypothese - primärer kombinierter Endpunkt (kombEP) .....	41
Tabelle 18: Test der Haupthypothese - sekundärer Endpunkt Inotropikagabe .....	42
Tabelle 19: Test der Haupthypothese - sekundärer Endpunkt Transfusion.....	42
Tabelle 20: Test der Zusatzfragestellung - Hb-Wert vor Transfusion .....	44
Tabelle 21: Test der Zusatzfragestellung - Blutdruck vor Inotropikagabe.....	44
Tabelle 22: Häufigkeiten Patientenaufteilung in Gruppen.....	B
Tabelle 23: Häufigkeit INVOSkl50 in Gruppe 1.....	B
Tabelle 24: Häufigkeit INVOS20 in Gruppe 1 .....	B
Tabelle 25: Test der Zusatzfragestellung – Carotisstenose.....	C
Tabelle 26: INVOS-Ausgangssättigung insgesamt.....	D

## 1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist die führende und häufigste klinisch relevante Herzklappenerkrankung in Industrieländern mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 3 % bei über 70-Jährigen (Zakkar et al., 2016). Der interventionelle, perkutane Aortenklappenersatz mittels TAVI (transcatheter aortic valve implantation) hat sich in den letzten Jahren zu einer für den klinischen Nutzen anerkannten Alternative zur chirurgischen Therapie bei Patienten<sup>1</sup> mit hohem bis mittlerem Operationsrisiko entwickelt. Jüngste multizentrische Untersuchungen an Patienten zeigen ähnliche oder sogar überlegene Ergebnisse der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Ersatz auch bei Patienten mit geringem Operationsrisiko (Mack et al., 2019). Akute insbesondere zerebrovaskuläre Ereignisse sind jedoch als gefürchtete Komplikationen von sowohl TAVI als auch chirurgischem Aortenklappenersatz (SAVR) nicht zu ignorieren.

Unerwünschte Ereignisse im Rahmen einer TAVI, wie peri- oder postprozedurale Schlaganfälle, postinterventionelles Delir und neurokognitive Dysfunktionen beeinträchtigen sowohl die Lebensqualität des Patienten als auch die Mortalitätsrate und das allgemeine Ergebnis der Prozedur und verursachen außerdem potenziell höhere Kosten für das Gesundheitssystem (Werner et al., 2016).

Trotz des bekannten erheblichen Einflusses der Anästhesie und der interventionellen Kardiologie auf zerebrale Funktionen sowie der zu erwartenden Erhöhung der epidemiologischen Last der Aortenklappenerkrankung durch die alternde Gesellschaft, gehört die Überwachung des Gehirns bis zum Beginn des Erfassungszeitraumes der vorliegenden Studie im Jahr 2011 vielerorts nicht zur allgemeinen anästhesiologischen Routine (Erdös et al., 2009).

Die im anästhesiologischen Alltag erfassten Parameter, wie der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, die periphere Sauerstoffsättigung oder der zentrale Venendruck können auch bei Vorliegen von Werten im physiologischen Normbereich eine lokale Hypoxie nicht ausschließen (Madsen et al., 2000, Davie and Grocott, 2012). Außerdem haben die arterielle, die gemischt-venöse und die zentralvenöse Sättigung, der Säure-Basen-Status, das Herzzeitvolumen oder die Pulsoxymetrie als traditionelle Standardmittel der Anästhesie zur Überwachung einer adäquaten perioperativen systemischen Oxygenierung alle den Nachteil, dass sie einerseits in unterschiedlichem Maße sehr invasiv sind und dass sie andererseits zum Teil nur intermittierend zur Verfügung stehen (Dullenkopf et al., 2007).

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Inhalte dieser Dissertation wird im Folgenden das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet und impliziert immer alle Geschlechter.

## Einleitung

Die zerebrale Oxymetrie (CO) mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) stellt zurzeit die einzige nicht-invasive Monitoringmethode dar, mit der eine Aussage über die intraoperative regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ) des frontalen Kortex anhand der Messung durch die Kopfhaut und den Schädel getroffen werden kann. Neuere Studien legen überzeugende Beweise dafür vor, dass die  $rSO_2$  gemessen mittels CO nicht nur die regionale, sondern auch die systemische Sauerstoffbalance widerspiegelt (Paarmann et al., 2012). Darüber hinaus zeigen andere Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten, dass die zerebrale Sättigung ein unabhängiger Risikofaktor für sowohl die 30-Tages- und die 1-Jahres-Mortalität als auch für das postoperative Delir ist (Heringlake et al., 2011, Schön et al., 2011b). Auch die Ergebnisse aus einer im Jahr 2020 veröffentlichten Studie an TAVI-Patienten untermauern diese Befunde. Sie beschreiben, dass die  $rSO_2$  mit der gemischt-venösen Sättigung korreliert, und dass ein intra-prozeduraler  $rSO_2$ -Abfall mit einer höheren Inzidenz an postoperativem Delir und neurologischen Komplikationen wie Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in Verbindung steht (Seppelt et al., 2020).

Die Verwendung der CO im Rahmen einer TAVI wurde in Fallberichten und kleineren Untersuchungen beschrieben, während Studien an größeren Patientenkollektiven oder mit standardisierten therapeutischen Algorithmen bisher nicht existieren. Zudem sind bislang die Auswirkungen der CO auf therapeutische anästhesiologische Entscheidungen noch nicht erläutert worden. Pinsky und Payen postulierten im Jahr 2005, dass eine Monitoringmethode nicht alleine, sondern nur im Kontext mit evidenzbasierten Behandlungsstrategien zu einer Outcome-Verbesserung führen könne (Pinsky and Payen, 2005).

Nach der Einführung der zerebralen Oxymetrie in der Herzchirurgie wurde diese Technik in der Universitätsmedizin Mainz von Beginn an auch bei kardiologischen Interventionen in Allgemeinanästhesie - zunächst TAVI, später auch bei kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktionen - eingesetzt.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation sollen Aufschluss darüber geben, ob die Überwachung mittels NIRS während einer TAVI Einfluss auf therapeutische Entscheidungen nimmt und sie somit in Zukunft eine geeignete periinterventionelle Monitoringmethode während kardiologischer Interventionen sein könnte, um unter anderem Patienten mit erhöhtem Risiko für neurologische Komplikationen zu identifizieren.

In der vorliegenden Studie soll somit die Wertigkeit der CO als Monitoring im Rahmen einer TAVI evaluiert und die folgende Hauptforschungsfrage retrospektiv an allen Patienten überprüft werden, die sich zwischen dem 01.01.2011 und dem 30.06.2017 einer TAVI unterzogen: *Wurde bei auffälligen Befunden der CO häufiger transfundiert oder ein Inotropikum angewendet als bei unauffälliger CO?*

Als Nebenfragestellungen sollen zusätzlich folgende Fragen beantwortet werden: *Unterscheiden sich die Hämoglobinwerte (Hb-Werte) vor Transfusion zwischen beiden Gruppen?*

*Unterscheidet sich der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den Gruppen? Ist die  $rSO_2$  bei Vorliegen einer Carotisstenose erniedrigt?*

Der Konsens der bisher publizierten Studien besteht darin, dass der Einsatz der CO in Kombination mit einem etablierten Behandlungsalgorithmus in Zukunft mit einer signifikanten und kosteneffektiven Reduktion der insbesondere neurokognitiven Beeinträchtigungen verbunden sein könnte (Edmonds et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit könnte ein weiterer Schritt in Richtung einer standardisierten Anwendung des NIRS-Monitorings während kardiologischer Interventionen sein und den Weg für eine Optimierung der bisherigen Behandlungsstrategien durch Veränderung von beeinflussbaren Parametern ebnen. Hiermit könnte das neurologische und das allgemeine klinische Outcome von Patienten in der Kardioanästhesie verbessert werden.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenstenose ist die häufigste klinisch relevante und operationsbedürftige Herzklappen-erkrankung des Erwachsenen. In Anbetracht einer zunehmenden Inzidenz mit steigendem Lebensalter und der zu erwartenden Erhöhung der epidemiologischen Last durch die alternde Gesellschaft, wird die Zahl der Erkrankten in Zukunft stetig ansteigen und die gesundheitsökonomische Auswirkung zunehmen (Flachskampf und Daniel 2004). Schätzungsweise etwa 5 % der über 75-Jährigen sind von einer moderaten und 3 % von einer hochgradigen Stenose der Aortenklappe betroffen (Lung et al., 2002). Somit besteht das Patientenkollektiv zum größten Teil aus älteren und folglich aus potenziell morbideren Patienten.

Ätiologisch liegt der Erkrankung heutzutage meist der Prozess einer degenerativen Verkalkung zugrunde, welcher stark den Vorgängen der Arteriosklerose ähnelt (Freeman and Otto, 2005). Mögliche weitere, jedoch heute seltenere Ursachen sind rheumatischer oder kongenitaler Natur, wie beispielsweise die bikuspid angelegte Aortenklappe, oder sind einer hypertrophen Kardiomyopathie geschuldet. Die durch die Verengung der Klappe entstehende vermehrte Druckbelastung des linken Ventrikels, unabhängig von der Ätiologie, führt unbehandelt zu einer konzentrischen Herzhypertrophie und somit langfristig zu einer daraus resultierenden Herzinsuffizienz. Obwohl zum Teil mehrere Jahre bis zum erstmaligen Auftreten einer eindeutigen Symptomatik vergehen, ist die Sterblichkeit nach Eintreten der typischen Symptome stark erhöht. Neben Dyspnoe, Angina pectoris und akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zählen vor allem auch Synkopen zu den entscheidenden Krankheitszeichen einer bestehenden Aortenklappenstenose (Flachskampf und Daniel 2004).

Da es in frühen Stadien der Erkrankung zu zunächst noch reversiblen myokardialen Einschränkungen kommt, kann eine frühzeitige Beseitigung der Stenose irreversible Schäden am

## Literaturdiskussion

Myokard verhindern. Neben einer rein konservativen und symptomorientierten, medikamentösen Behandlung eventueller Komorbiditäten stehen derzeit zwei kausale Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: der operative, kardiochirurgische Aortenklappenersatz und der in dieser Studie im Vordergrund stehende interventionelle, perkutane Klappenersatz mittels TAVI. Auf die Entwicklung, Technik und Indikation mit möglichen Komplikationen der kathetergestützten Behandlungsmethode wird im Folgenden genauer eingegangen.

## 2.2 TAVI

### 2.2.1 Geschichte und Entwicklung

Der interventionelle, perkutane Aortenklappenersatz mittels TAVI (transcatheter aortic valve implantation) ist eine von Kardiologen entwickelte Behandlungsmethode für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose. Während lange Zeit der chirurgische Aortenklappeneingriff als Goldstandard galt und Patienten mit inakzeptabel hohem Operationsrisiko keine befriedigende Therapie angeboten werden konnte, hat sich in den letzten Jahren die TAVI zu einer für den klinischen Nutzen anerkannten Alternative zur chirurgischen Therapie entwickelt. In Deutschland wurde bereits im Jahr 2013 der Zeitpunkt erreicht, an dem erstmalig die Anzahl der Transkatheter-Aortenklappen-Implantationen die der herzchirurgischen Eingriffe zur Behandlung einer Aortenstenose übertraf (Hamm and Beyersdorf, 2020). Im Jahr 2015 beispielsweise wurden in ganz Deutschland insgesamt 31.245 Eingriffe an der Aortenklappe durchgeführt. Davon erfolgten 9.502 als isolierter chirurgischer Aortenklappeneingriff, wohingegen sich 13.108 Patienten einer TAVI via femoralem Zugang und 2.462 einer TAVI via transapikalem Zugang unterzogen. Während bei den transvaskulären TAVIs ein Zuwachs von 21 % im Vergleich zum Vorjahr zu verzeichnen war, ging die Zahl der chirurgischen und der transapikalen Aortenklappenimplantationen leicht zurück (Gaede et al., 2017). Neben der Möglichkeit des Eingriffs über die Arteria femoralis (A. femoralis) als transvaskulärer Zugangsweg ist auch der später eingeführte arterielle Zugang über die A. subclavia zu erwähnen, bei dem entweder eine chirurgische Freilegung oder eine perkutane röntgengesteuerte Punktion der A. axillaris erfolgt. Anders als beim transapikalen Zugang wird bei den transarteriellen Zugängen die Integrität des Herzmuskels nicht verletzt (Bekeredjian et al., 2013).

Im Jahr 2002 berichtete der französische Kardiologe Alain Cribier erstmals über die mittels Katheter durchgeführte, erfolgreiche Implantation einer auf einem Metallstent angebrachten Klappe bei einem 57 Jahre alten, multimorbiden Patienten (Cribier et al., 2002). Dieser befand sich zum Zeitpunkt der Behandlung aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose im kardiogenen Schock. Initial entwickelt und anerkannt als Therapieoption für Patienten mit schwerer Aortenstenose, die aufgrund von Komorbiditäten, allgemeiner Gebrechlichkeit oder aufgrund eines hohen chirurgischen Risikos nicht (mehr) für eine Operation am offenen Herzen infrage kommen, durchlebte die TAVI in den letzten Jahren eine enorme Entwicklung in

## Literaturdiskussion

der klinischen Praxis. Als Folge wurde die Indikation für einen interventionellen Aortenklappenersatz nach und nach immer mehr erweitert. Während im Jahr 2010 randomisierte Studienergebnisse für inoperable Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil bei Verwendung der TAVI gegenüber einem konservativen Vorgehen mittels medikamentöser Therapie oder Ballonvalvuloplastie zeigten (Leon et al., 2010), beschrieben Smith und Kollegen bereits kurze Zeit später sogar mindestens eine bestehende Ebenbürtigkeit der TAVI hinsichtlich harter klinischer Endpunkte zu einem SAVR bei Hochrisikopatienten (Smith et al., 2011). Bei operablen Patienten mit einem nur mittleren chirurgischen Risiko zeigten anschließend im Jahr 2016 und 2017 zwei randomisierte Studien, dass die TAVI bezüglich der beiden Zielparameter Tod und schwerer Schlaganfall sogar der chirurgischen Versorgung überlegen ist, wenn der Eingriff über einen femoralen Zugang erfolgt (Leon et al., 2016, Reardon et al., 2017). Die auf diesen industriegesponserten PARTNER-Studien basierende aktualisierte Version der Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetrischen Aortenklappenimplantation aus dem Jahr 2016 erweitert somit die weiter unten beschriebene Indikationsstellung zur TAVI als Therapie der Wahl nun auch auf Patienten mit nur mittlerem chirurgischem Risiko (Kuck et al., 2016).

### 2.2.2 Technik der kathetergestützten Aortenklappenimplantation

In diesem Kapitel werden als Überblick grob die einzelnen Schritte einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation beleuchtet, um vor allem die hämodynamischen Schwankungen während des Eingriffs und somit die spätere Interpretation des zerebralen Sauerstoffmonitorings verstehen zu können.

Im Rahmen einer sogenannten TAVI wird mittels Katheter eine bioprothetische Aortenklappe bis zur Klappenebene vorgeschoben und dort implantiert. Der Eingriff kann heutzutage über verschiedene Zugangswege erfolgen, wobei die größten Erfahrungswerte zum transfemorale und transapikalen Zugangs existieren. Zur Durchführung der transfemorale TAVI wird die Arteria femoralis perkutan punktiert, anschließend nach gängigem Vorgehen ein Pigtail-Katheter in die Aortenwurzel eingelegt und die Klappe retrograd mit einem Draht passiert. Nach Auswahl der optimalen Implantationsebene mithilfe von prä- und periinterventioneller Bildgebung mittels Röntgenstrahlung wird vor der endgültigen Implantation unter Umständen eine sogenannte Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Dabei soll es durch die Sprengung der degenerierten Aortenklappe zur Lösung von Verkalkungen kommen und es soll genügend Raum für die darauffolgende Klappenimplantation gewährleistet werden (Möllmann et al., 2013).

Bei der Valvuloplastie wird üblicherweise ein kurzzeitiger Zirkulationsstillstand durch das sogenannte „Rapid Ventricular Pacing“ (RVP) herbeigeführt. Dabei sorgt ein zuvor venös eingebrachter temporärer Schrittmacher für eine kurze Stimulation und somit für eine vorübergehende tachykarde Phase. Dies führt dazu, dass die Ballonvalvuloplastie durch den mittels Tachykardie kurzzeitig verringerten bzw. unterbrochenen ventrikulären Auswurf erleichtert werden kann.

## Literaturdiskussion

Grundsätzlich kann zwischen mehreren Prothesen mit verschiedenen Eigenschaften unterschieden werden, auf die in dieser Dissertation nicht im Detail eingegangen werden soll. Entscheidend für die Hämodynamik ist jedoch beispielsweise die Tatsache, dass das Einsetzen der Klappe bei ballonexpandierenden Klappen wie der „SAPIEN“-Prothese (Edwards) während einer erneuten kurzen tachykarden Phase ( $>180/\text{min}$ ) erfolgt, während es bei selbst-expandierenden Klappen wie der „CoreValve®“ (Medtronic) am normal oder nur geringfügig beschleunigt schlagenden Herzen ( $100\text{-}130/\text{min}$ ) durch etappenweise Freisetzung erfolgt (Möllmann et al., 2013).

Die Wahl eines transapikalen Zugangs über eine anterolaterale Minithorakotomie mit Perikardöffnung kommt bei Patienten in Betracht, bei denen der transfemorale Zugang aufgrund einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder eines geringen Gefäßdurchmessers nicht geeignet ist. Der Begriff „transapikal“ beschreibt die Implantation der Klappenprothese direkt über die Spitze des linken Ventrikels (Apex) als antegrader Zugangsweg. Analog der transfemorale Möglichkeit wird also auch hier die Ballonvalvuloplastie und je nach Prothesentyp auch die Implantation unter tachykarder Schrittmacherstimulation durchgeführt (Möllmann et al., 2013).

### 2.2.3 Indikationsstellung

Bei der Entscheidung für oder gegen einen interventionellen, perkutanen Aortenklappenersatz mittels TAVI spielt das interdisziplinäre Herz-Team, bestehend aus interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen und in der Kardiologie erfahrenen oder kardiologisch spezialisierten Anästhesisten sowie Gesundheits- und Krankenpflegern, eine bedeutende Rolle (Möllmann et al., 2013). Voraussetzung für eine fundierte Indikationsstellung ist sowohl die gute Zusammenarbeit dieses Teams und die Berücksichtigung der Präferenzen des Patienten als auch die differenzierte präinterventionelle Untersuchung und Bildgebung. Gemeinsam wird der medizinische Zustand des Patienten und die Dringlichkeit der Behandlung überprüft, festgelegt, welche Intervention durchführbar und sinnvoll erscheint und anschließend werden Vorteile und Risiken der Intervention mit dem Patienten und den Angehörigen besprochen (Goeddel et al., 2019). In den Entscheidungsprozess zwischen chirurgischem Eingriff oder perkutaner Intervention fließen neben der Schwere der Aortenklappenstenose und klinischen Basisinformationen des Patienten auch die kardiovaskuläre und die nicht-kardiovaskuläre Morbidität sowie die Gebrechlichkeit und somit eine individualisierte Risikoabschätzung ein. Zum Zeitpunkt des ersten Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur TAVI im Jahr 2009 erschien es noch sinnvoll, die Entscheidung zur TAVI anstelle eines chirurgischen Eingriffes durch die Betrachtung des peri- und postoperativen Risikos mithilfe des sogenannten EuroSCOREs (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oder des STS-Scores (Society of Thoracic Surgeons-Score) zu treffen (Kuck et al., 2015). Nach heutigem Kenntnisstand sollte man

## Literaturdiskussion

diese Scores nicht mehr als alleinige Grundlage für die Indikationsstellung verwenden. Im Laufe der Zeit wurden die Risikoscores nicht nur insgesamt in Frage gestellt (Rosenhek et al., 2012), sondern sie gelten heute als nur einer von vielen anderen nicht in Score-Systemen erfassten Faktoren bei der individuellen Risikobeurteilung durch das spezialisierte Herz-Team. Dabei sollten die klinische Gesamtsituation und individuelle Begleiterkrankungen zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Auch in den aktuellen gemeinsamen Leitlinien der europäischen Kardiologen und Herzchirurgen, die von der DGK kommentiert wurden, wird die interdisziplinäre und klinische Beurteilung im Team als wesentliche Entscheidungsgrundlage für eine individualisierte Indikationsstellung hervorgehoben (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease et al., 2012).

Laut den aktuellen Positionspapieren der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus den Jahren 2016 und 2020 gelten folgende aktualisierte Indikationsstellungen zu einer TAVI als Therapie erster Wahl (Kuck et al., 2016 und 2020):

<b>Primäre Entscheidung für TAVI</b>	≥75 Jahre mit hohem OP-Risiko (Operationsrisiko, log. EuroSCORE >20 %)
	≥75 Jahre mit mittlerem OP-Risiko (log. EuroSCORE 10-20 %)
	≥85 Jahre unabhängig von vorliegenden Risikofaktoren
	degenerierte chirurgische Bioprothese
	Z.n. vorangegangener Operation mit Eröffnung des Perikards (bspw. Z.n. aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) oder Mitralklappen-OP)
	schwere Komorbidität mit nicht adäquater Abbildung in einem Risikoscore
	Gebrechlichkeit
	Eingeschränkte Mobilität und Umstände, die den Rehabilitationsprozess nach dem Eingriff beeinträchtigen können
	Z.n. Thoraxbestrahlung
	Porzellanaorta
	Z.n. ACB mit Gefährdung der koronaren Bypass-Grafts durch Sternotomie
	Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose
	Z.n. Lungenchirurgie, Lungenfunktionseinschränkung
<b>Primäre Entscheidung für SAVR</b>	≤70 Jahre mit niedrigem OP-Risiko (log. EuroSCORE <10 %)
	Verdacht auf Endokarditis
	Ungünstiger Zugang für TAVI
	Zu geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappenannulus
	Größe des Aortenklappenannulus unpassend für TAVI
	Aortenwurzelmorphologie ungünstig für TAVI
	Klappenmorphologie (bikuspid, Kalzifizierungsgrad/-muster) ungünstig für TAVI
	Thromben in der Aorta oder dem linken Ventrikel
	Zusätzliche Herzerkrankung mit gleichzeitiger Interventionsmöglichkeit:



	ACB bei schwerer koronarer Herzkrankheit (KHK), schwere operativ behandelbare Mitral- oder Trikuspidalklappenerkrankung, Aneurysma der Aorta ascendens, Myektomie bei Septumhypertrophie
<b>Primäre Entscheidung für palliative Maßnahmen (Ballonvalvuloplastie)</b>	infauste Gesamtprognose (Lebenserwartung <1 Jahr, fortgeschrittene Demenz)
<b>Individuelle Herz-Team-Entscheidung</b>	unter Bewertung der Lebensperspektive aufgrund fehlender Langzeitdaten aus randomisierten Studien: 70- bis 75-jährige Patienten
	Patientenwunsch

Tabelle 1: Indikationsstellung zur TAVI und zum operativen Aortenklappenersatz (modifiziert nach Kuck et al., 2016 und 2020)

#### 2.2.4 Hämodynamik und Komplikationen

Trotz der in den vorigen Kapiteln beschriebenen enormen Entwicklung der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation in den letzten Jahren kann die Intervention mit verschiedenen Komplikationen einhergehen.

Die randomisierte PARTNER-A-Studie an Hochrisikopatienten ( $\geq 10\%$  STS-Score) zeigte eine höhere Gesamtrate an neurologischen Ereignissen (Schlaganfälle, TIA) innerhalb von 30 Tagen als die konventionelle OP (5,5 % vs. 2,4 %) (Smith et al., 2011). In neueren Daten des GARY-Registers (German Aortic Valve Registry) für Deutschland ist jedoch im Gegensatz dazu eine so hohe Rate an neurologischen Ereignissen nicht dokumentiert (1,7 % vs. 1,3 %) (Hamm et al., 2014). Zudem beschreibt eine aktuelle randomisierte Studie an Niedrigrisikopatienten nun sogar teilweise eine geringere Sterblichkeit, weniger periprozedurale Herzinfarkte, weniger schwere Blutungskomplikationen, weniger Nierenversagen, weniger Vorhofflimmern und auch weniger Schlaganfälle bei einer TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz (Popma et al., 2019). Letzterer wiederum führt laut einigen Studien dagegen zu weniger paravalvulären Lecks, weniger vaskulären Problemen und zu einer geringeren Rate an Herzschrittmacherimplantationen (Kuck et al., 2020).

Auf alle möglichen Komplikationen des Eingriffs soll in dieser Arbeit nicht detailliert eingegangen werden. Vielmehr liegt der Schwerpunkt auf der Tatsache, dass bei TAVI-Patienten häufig aufgrund des Alters und aufgrund von Grunderkrankungen und Komorbiditäten bereits kardiozirkulatorische Beeinträchtigungen vorliegen. Hinzu kommt, dass es sich bei einer TAVI um eine Intervention mit sehr vielen eingriffsspezifischen hämodynamischen Schwankungen handelt. Rapide wechselnde hämodynamische Bedingungen wie beispielsweise während des

## Literaturdiskussion

sogenannten „Rapid Pacings“, sorgen dafür, dass der Patient während des Eingriffs unter Umständen einige, wenn auch nur kurzzeitige, Phasen mit sehr niedrigem kardialen Auswurf durchlebt. Außerdem birgt die Intervention auch potenzielle Embolierisiken, beispielsweise beim Einbringen der Führungsdrähte, während der Implantation oder auch während der Ballonvalvuloplastie (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016, Fanning et al., 2014).

In Studien an herzchirurgischen Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass die in den folgenden Kapiteln beschriebene zerebrale Oxymetrie Änderungen der Sauerstoffbilanz des Gehirnstoffwechsels in Echtzeit darzustellen und Patienten mit hohem perioperativen Risiko zu identifizieren vermag (Green and Kunst, 2017, Paarmann et al., 2012). In der vorliegenden Studie soll erläutert werden, ob und inwiefern die CO auch im Rahmen einer TAVI die Auswirkungen solcher instabilen Phasen frühzeitig erkennen kann und inwieweit durch sie therapeutische Entscheidungen wie beispielsweise der Beginn einer positiv inotropen Therapie oder einer Bluttransfusion beeinflusst werden.

### 2.2.5 Monitoring während TAVI

Die aktuellen Leitlinien und auch die Positionspapiere der DGK zu TAVI bieten bisher keine Empfehlungen über die Art und Weise von periinterventionellem Monitoring (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease et al., 2012, Kuck et al., 2015). Zwar gibt es klare Empfehlungen zur Zusammensetzung des Teams, zur intraprozeduralen Bildgebung, zum geeigneten Ort der Durchführung oder zur Überwachung oder Organisation nach der Prozedur, jedoch wird die Entscheidung über verschiedene intraprozedurale Monitoringmodalitäten den jeweiligen Anästhesisten der Klinik überlassen. Auch fehlen offizielle Empfehlungen zur optimalen Hämodynamik während der Intervention, beispielsweise für einen adäquaten mittleren arteriellen Blutdruck vor Rapid Pacing, damit der Patient sich nach der Implantation schneller von dieser tachykarden Phase ohne Auswurf erholt.

Eine bundesweite Umfrage bezüglich der aktuellen Praxis von Neuromonitoring und Neuroprotektion in der Kardioanästhesie in Deutschland zeigt ebenfalls, dass der Einsatz der unterschiedlichen zerebralen Überwachungsmethoden lediglich je nach Verfügbarkeit und persönlicher Präferenz der Anästhesisten erfolgt und es diesbezüglich bisher kein standardisiertes kardioanästhesiologisches Vorgehen gibt. Die zerebrale Oxymetrie mittels NIRS wird laut Umfrage von Erdös und Kollegen als Monitoringmethode vorzugsweise in der Aorten- und Carotischirurgie und eher weniger bei aortokoronarem Bypass oder Herzklappeneingriffen angewendet. Dabei bleibt jedoch die aktuelle Praxis während interventioneller kardiologischer Eingriffe unberücksichtigt (Erdös et al., 2009).

An der Universitätsmedizin Mainz wurde die CO analog zum Monitoring während herzchirurgischer Operationen von Beginn an auch bei kardiologischen Interventionen eingesetzt. Begründend waren hierfür die vergleichbare Pathophysiologie der zugrundeliegenden Aortenklappenstenose nebst Komorbiditäten und sowohl die kardiozirkulatorische Beeinträchtigung

## Literaturdiskussion

der Patienten als auch eingriffsspezifische hämodynamische Störungen (z.B. Rapid Pacing) und Embolierisiken (Einbringen der Führungsdrähte, Implantation, Ballonvalvuloplastie) (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016, Fanning et al., 2014). Aktuell liegen nur spärliche Studiendaten zu NIRS-Monitoring während TAVI vor. Auch Behandlungsalgorithmen existieren bisher nur aus anderen, hauptsächlich chirurgischen Bereichen. Daher ist es das Hauptziel dieser Dissertation herauszufinden, ob die CO während einer TAVI Einfluss auf therapeutische Entscheidungen nimmt und somit als periinterventionelles Monitoring genutzt werden sollte.

## 2.3 Zerebrale Oxymetrie

### 2.3.1 Einführung

Sowohl chirurgische als auch anästhesiologische Maßnahmen nehmen perioperativ erheblichen Einfluss auf zerebrale Funktionen und sind dazu in der Lage, das normalerweise adäquat kontrollierte Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Gehirns zu stören.

So kann eine unbemerkte zerebrale Hypoperfusion unabhängig von der tatsächlichen Ursache zu neurologischen Schäden führen (Murkin, 2013). Hinzu kommt das immer höher werdende Alter der Patienten, welches ebenfalls postoperativ zu neurologischen Komplikationen wie beispielsweise postoperativem Delir oder kognitiven Funktionsstörungen beitragen kann (Schön et al., 2012). Auch Embolien können peri- oder postprozedural zu dauerhaften Schäden am Gehirn führen.

Unter physiologischen Bedingungen ermöglicht es die sogenannte zerebrale Autoregulation die zerebrale Perfusion in einem arteriellen Mitteldruckbereich von ca. 70-160 mmHg konstant und somit unabhängig vom systemischen Perfusionsdruck zu halten. Das perioperative NIRS-Monitoring bietet eine Möglichkeit, die je nach Patient individuell variable untere Grenze der Autoregulation und somit den Schwellenwert bestimmen zu können, ab dem die Hirndurchblutung und damit die Sauerstoffversorgung des Gewebes druckabhängig werden. Studien zeigen, dass die so mögliche Identifizierung eines individuell notwendigen arteriellen Mitteldrucks (MAD) eine adäquate intraoperative zerebrale Durchblutung gewährleisten könnte (Edmonds et al., 2004, Schön et al., 2012).

Daher wird die zerebrale Oxymetrie mittels NIRS in den meisten Reviews als wichtige Monitoringmodalität in der großen Chirurgie hervorgehoben (Green and Kunst, 2017, Murkin and Arango, 2009, Zheng et al., 2013). Murkin und Kollegen sind sogar der Meinung, dass eine optimale zerebrale Sauerstoffsättigung das Hauptziel aller anästhesiologischen Bemühungen sein sollte (Murkin and Arango, 2009). Und auch Moerman und Team stellen fest, dass das Gehirn angesichts seiner enormen vitalen Bedeutung bisher alarmierend schlecht überwacht worden sei (Moerman and De Hert, 2015).

Als traditionelle Standardmittel der Anästhesie zur Überwachung einer adäquaten perioperativen systemischen Oxygenierung haben die arterielle, gemischt-venöse und zentralvenöse Sättigung, der Säure-Basen-Status, das Herzzeitvolumen oder die Pulsoxymetrie alle den

## Literaturdiskussion

Nachteil, dass sie einerseits in unterschiedlichem Maße invasiv sind und sie andererseits zum Teil nur intermittierend zur Verfügung stehen. Wünschenswert wäre jedoch eine weniger invasive oder nicht-invasive, kontinuierliche Technik zur Früherkennung einer Verschlechterung der globalen Sauerstoffbilanz (Dullenkopf et al., 2007).

Die zerebrale Oxymetrie stellt zurzeit die einzige nicht-invasive Monitoringmethode dar, mit der eine Aussage über die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung des frontalen Kortex getroffen werden kann. Diverse Untersuchungen haben sich bereits mit der Frage beschäftigt, ob mit der zerebralen Oxymetrie ein potenzielles Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf sowohl des Gehirns als auch des gesamten Körpers detektiert und somit eine Intervention zu dessen Korrektur initiiert werden kann (Edmonds et al., 2004). Diese Studien werden weiter unten in diesem Kapitel und im Diskussionsteil detaillierter beleuchtet.

In Bereichen mit besonderer Gefährdung der zerebralen Integrität wie der Herz- und Gefäßchirurgie hat sich das NIRS-Monitoring zunehmend zur Überwachung der Angemessenheit der zerebralen Perfusion etabliert, während es in vergleichbar gefährlichen Bereichen wie der interventionellen Kardiologie noch keine großen Einsatzzahlen zu verzeichnen hat (Erdös et al., 2009, Zheng et al., 2013). Gleiches spiegelt sich auch in der aktuellen Studienlage wider. Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es bislang im Gegensatz zum herzchirurgischen Patientenkollektiv nur Daten aus einem Fallbericht oder kleineren Fallserien zur Anwendung der CO während TAVI (Paarmann et al., 2012, Paarmann et al., 2010, Seppelt et al., 2020).

### 2.3.2 Technische Grundlagen des NIRS-Monitorings

Die zerebrale Oxymetrie verwendet Licht im nahinfraroten Bereich und basiert darauf, dass jede Gewebesubstanz eine charakteristische Lichtabsorption aufweist (Denault et al., 2007). Das Gehirn als Zielorgan der CO liegt geschützt unter der Schädeldecke. Die Messung der Hirnoxxygenierung mittels NIRS wurde ab dem Jahr 1977 möglich, nachdem Jöbsis erstmals beschrieb, dass infrarotes Licht diese Messbarriere überwinden kann. Somit gelingt es, die regionalen Konzentrationsänderungen von Desoxy- und Oxyhämoglobin zu messen (Jöbsis, 1977). Letzteres ist möglich, da Hämoglobin neben Wasser und anderen Gewebeanteilen die absorbierende Hauptschubstanz darstellt und sich außerdem Oxy- und Desoxyhämoglobin in ihren Absorptionseigenschaften unterscheiden (Schön et al., 2012). Zwei an der Stirn angebrachte Elektroden in Form eines Klebepflasters enthalten gleichzeitig sowohl die Lichtquelle als auch die Empfänger. Die in dieser Studie verwendeten Oxymeter „INVOS 5100®“ und „INVOS 3100®“ verwenden Leuchtdioden (LED), die Licht zweier konstanter Wellenlängen (730 und 810 nm) erzeugen. Während das Verhältnis von oxygeniertem, d.h. sauerstoffangereichertem, Hb zu desoxygeniertem Hb bei einer Wellenlänge von 730 nm gemessen wird, ist 810 nm die Frequenz des isosbestischen Punktes. Dies ist der Kreuzungspunkt der Absorptionskurven von sauerstoffangereichertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Er ergibt somit einen Index der Gesamtlichtdurchlässigkeit. Über die arithmetische Differenz in Bezug zur

## Literaturdiskussion

reflektierten Signalstärke kann die Angemessenheit der gesamten Gewebeerzeugung abgeschätzt werden (Denault et al., 2007).

Die Photonen der verwendeten Wellenlängen werden nicht nur absorbiert, sondern je nach Beschaffenheit des durchdrungenen Gewebes auch gestreut, was zu einer diffusen Ausbreitung des Lichts im Gewebe führt. Daher werden zur Diskriminierung verschieden tiefer Gewebeschichten zwei Detektoren verwendet, die sich in unterschiedlichem Abstand zur Lichtquelle befinden: je weiter die Entfernung des Detektors von der Lichtquelle, desto größer der zurückgelegte Weg der Photonen durch das Gewebe und umgekehrt. Damit der Oxygenierungsgrad des Hirngewebes und somit das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -verbrauch in Schichten ca. 25 mm unterhalb der Schädelkalotte geschätzt werden kann, wird die Lichtabsorption durch das oberflächliche Gewebe mithilfe eines Subtraktionsverfahrens eliminiert (Schön et al., 2012).

Bei korrekter Platzierung der Optoden über den Augenbrauen werden Areale der frontalen Hirnrinde zwischen den Versorgungsgebieten der A. cerebri anterior und der A. cerebri media und somit das Gebiet einer Wasserscheide untersucht (Green and Kunst, 2017). Die zerebralen Oxygenierungswerte spiegeln dabei hauptsächlich die venöse Oxygenierung wider, da sich im frontalen Hirngewebe 75-85 % des Blutvolumens im venösen und kapillären Gefäßsystem befinden. Somit wird die O<sub>2</sub>-Sättigung im Gehirn als venös gewichtete Sättigung betrachtet (venös 70 %: arteriell 25 %: kapillar 5 %; (Dullenkopf et al., 2007)). Die Abbildung 1 stellt schematisch das Prinzip der zerebralen Oxymetrie dar.

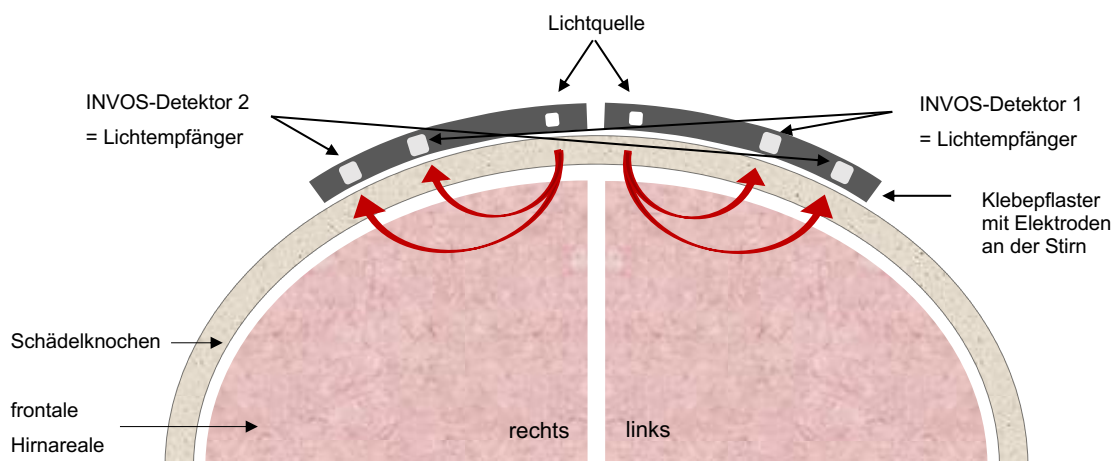


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Prinzips der zerebralen Oxymetrie, modifiziert nach (Schön et al., 2012)

### 2.3.3 Aktueller Stand der Literatur

#### 2.3.3.1 Prognostisch klinische Aspekte der zerebralen Oxymetrie

Diverse klinische Studien haben sich bereits mit der Frage beschäftigt, ob die Überwachung der perioperativen zerebralen Sauerstoffsättigung Einfluss auf die Inzidenz neurologischer und allgemeiner postoperativer Komplikationen hat. Dabei zeigt die überwiegende Anzahl an

## Literaturdiskussion

vorliegenden Studien unabhängig von der operativen Fachdisziplin (herz- und nicht-herzchirurgisch) eine Assoziation zwischen zerebralen Sättigungsabfällen und einem erhöhten Risiko für postoperative neurologische Dysfunktion und teilweise zusätzlich eine Zunahme allgemeiner Morbidität. Daraus folgt, dass ein intraoperativer Abfall der zerebralen Oxymetrieparameter unter einen bestimmten Schwellenwert mit einem schlechteren neurologischen und allgemeinen Outcome vergesellschaftet zu sein scheint (Goldman et al., 2004, Schön et al., 2012). Goldman und Yao beschreiben eine Assoziation von intraoperativen zerebralen Sättigungsabfällen mit postoperativer kognitiver Dysfunktion und auch De Tournay-Jette und Kollegen bestätigen diesen Zusammenhang (Goldman et al., 2004, Yao et al., 2004, De Tournay-Jette et al., 2011). Andere Studien demonstrieren eine Korrelation zwischen zerebralen Entsättigungen und einer verlängerten Dauer des Krankenhausaufenthalts (Edmonds, 2002), verlängerten Beatmungszeiten (Goldman et al., 2004) oder ungünstiger Beeinflussung anderer systemischer Outcome-Faktoren wie beispielweise des allgemeinen Wohlbefindens (Madsen et al., 2000), des Herzzeitvolumens (Hoffman et al., 2005) oder der körperlichen Belastungsfähigkeit (Nielsen et al., 1999).

Zwei führende Studien bezüglich dieses Zusammenhangs während koronarer Bypass-Operationen zeigen zum einen, dass Patienten, die eine postoperativ höhere allgemeine Morbidität, Mortalität und einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation hatten, signifikant geringere Ausgangs- und Nadir-NIRS-Werte aufzuweisen hatten. Zum anderen hatten Patienten mit einer zeitlich länger andauernden intraoperativen zerebralen Entsättigung ein höheres Risiko sowohl für frühe postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) als auch für einen längeren Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Patienten mit weniger oder keinen Sättigungsabfällen (Murkin et al., 2007, Slater et al., 2009). Daraus folgt nach Meinung von Green und Kunst, dass man sich nicht nur auf Einzelwerte der zerebralen Sättigungsabfälle fokussieren, sondern immer den Effekt von sowohl der Tiefe der Entsättigung als auch der entsprechenden Dauer berücksichtigen sollte (Green and Kunst, 2017). In dieser Arbeit wird als Schwellenwert für Auffälligkeiten der CO ein Sättigungsabfall <50 % absolut oder ein relativer Abfall <80 % des Ausgangswertes ohne festgelegte Entsättigungsdauer definiert. Auf die teils unterschiedlichen Schwellen-Definitionen in bisherigen Studien soll detailliert im Diskussionsteil eingegangen werden.

### *2.3.3.2 Korrelation zwischen zerebraler O<sub>2</sub>-Sättigung und gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Sättigung*

Während Papadimos und Marco bereits im Jahr 2004 auf die potenzielle Fähigkeit von NIRS-Monitoring, eine frühe Warnung vor einer zerebralen Ischämie liefern zu können, aufmerksam machten, beschreibt Murkin das Gehirn sogar als „Indexorgan“ für den gesamten Organismus. Dieses könne möglicherweise als nicht-invasives Frühwarnsystem dienen, um potenzielle Defizite in der Gesamt-Sauerstoffversorgung als Ursache postoperativer Komplikationen anzuzeigen (Murkin, 2011, Papadimos and Marco, 2004).

## Literaturdiskussion

Paarmann und Schön gehen noch einen Schritt weiter und legen in ihren Studien überzeugende Beweise dafür vor, dass die zerebrale O<sub>2</sub>-Sättigung mit der gemischt-venösen Sättigung korreliert (Paarmann et al., 2012, Schön et al., 2011a). Es konnte somit herausgefunden werden, dass die zerebrale Sauerstoffsättigung nicht nur die regionale, sondern auch die systemische Sauerstoffbalance widerzuspiegeln vermag und somit sowohl zum neurologischen als auch zum hämodynamischen Monitoring und zur präoperativen Risikostratifizierung geeignet zu sein scheint (Schön et al., 2012). Dabei stellt die Studie von Paarmann und Kollegen neben einem Fallbericht aus dem Jahr 2010 die erste kleinere Fallserie mit insgesamt 20 Patienten zum NIRS-Monitoring während TAVI-Eingriff dar (Paarmann et al., 2010, Paarmann et al., 2012). Eine aktuelle im Jahr 2020 veröffentlichte Studie an 50 Patienten zur zerebralen Oxymetrie im Rahmen einer TAVI untermauert die Erkenntnisse von Paarmann und zeigt ebenfalls, dass die zerebrale Sauerstoffsättigung mit der gemischt-venösen Sättigung assoziiert ist. Mit ihren Ergebnissen demonstrieren Seppelt und Team, dass ein intraprozeduraler rSO<sub>2</sub>-Abfall von >20 % sowohl mit einer höheren Inzidenz an postoperativem Delirium als auch an neurologischen Komplikationen wie Schlaganfall oder TIA korreliert (Seppelt et al., 2020). Eine prospektive Beobachtungsstudie von Heringlake und Kollegen an kardiochirurgischem Patientengut zeigt, dass niedrige präoperative rSO<sub>2</sub>-Werte in engem Zusammenhang mit relevanten Faktoren der kardiopulmonalen Funktion, der postoperativen allgemeinen Morbidität und kurz- und langfristiger Mortalität (30 Tage + 1 Jahr) stehen (Heringlake et al., 2011). Auch Befunde von Schön und Kollegen beschreiben eine Korrelation zwischen niedrigen prä- und intraoperativen rSO<sub>2</sub>-Werten und postoperativem Delirium in der Herzchirurgie (Schön et al., 2011a).

Somit konnte demonstriert werden, dass das INVOS-Signal zum einen von Schwankungen der systemischen Hämodynamik beeinflusst wird und zum anderen mit der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) korreliert. Damit vermag die CO sowohl die Bilanz vom zerebralen als auch vom systemischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zu reflektieren.

### 2.4 Zerebrale Oxymetrie zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie

Aufgrund dieser Erkenntnisse, stellten sich also vor allem in Hinsicht auf herzchirurgische Eingriffe viele Kliniker die Frage, ob es möglich ist, das allgemeine postoperative Outcome zu verbessern, indem man zerebrale Sättigungsabfälle detektiert und sie anschließend behandelt. Bereits Murkin und Kollegen postulierten im Jahr 2007, dass angesichts der in einigen Studien beschriebenen Korrelation zwischen zerebraler O<sub>2</sub>-Sättigung und systemischem Outcome die Mehrzahl an Interventionen zur Vermeidung neurologischer Komplikationen einen positiven systemischen Effekt auf die globale Gewebepfusion haben müsste und somit potentiell das allgemeine klinische Outcome verbessert werden könnte (Casati et al., 2007, Casati et al., 2005, Denault et al., 2007, Murkin et al., 2007). Dafür spricht, dass die meisten Mittel zur Erhöhung der zerebralen Sauerstoffsättigung ohnehin gleichzeitig darin bestehen,

## Literaturdiskussion

die systemische Sauerstoffversorgung und somit beispielsweise den arteriellen Blutdruck oder den Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) zu beeinflussen. Perioperative Optimierungsmaßnahmen im Rahmen einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie zur Vermeidung neurologischer Komplikationen hatten also laut bisheriger Studien ebenfalls Einfluss auf das allgemeine klinische Outcome, zumal auch wie bereits erwähnt in darauffolgenden Studien die Korrelation zwischen zerebraler und gemischt-venöser Sauerstoffsättigung nachgewiesen wurde (Paarmann et al., 2012, Schön et al., 2011a, Hamilton et al., 2011).

Trotz der vielversprechend erscheinenden Ergebnisse oben beschriebener Studien sind Zheng und Kollegen der Meinung, dass das NIRS-Monitoring zwar sicher geeignet sei zur Detektion von Kanülenfehlagen während eines Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, jedoch die Evidenz bisher zu gering sei, um sagen zu können, dass die intraoperative NIRS-Überwachung und die daraus abgeleitete Behandlung von Episoden mit Sättigungsabfällen die postoperativen neurologischen Komplikationen wirklich signifikant reduzieren. Murkin und Slater weisen in ihren Studien zwar eine Korrelation zwischen Sättigungsabfällen und postoperativen Beeinträchtigungen nach, jedoch existiert in dem Patientenkollektiv von Murkin und Kollegen am Ende nach erfolgreicher Behandlung der Entsättigungen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamthäufigkeit an unerwünschten Komplikationen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Zwar ließen die Daten eine geringere Rate an MOMM (30-d major organ morbidity and mortality) als kombinierten Endpunkt und somit eine geringere Inzidenz von Schlaganfall, dialysepflichtigem Nierenversagen, verlängerter Beatmung, tiefer Sternuminfektion, Reoperation und Tod nach Intervention erahnen, jedoch deuteten die Ergebnisse mit größtenteils fehlendem Unterschied bezüglich der einzelnen Komplikationen eher darauf hin, dass die Interventionen insgesamt nicht wirksam waren (Murkin et al., 2007, Slater et al., 2009).

Den erwähnten frühen Studien stehen jedoch Untersuchungen gegenüber, die zumindest bezüglich neurologischer Endpunkte einen Vorteil der Interventionsgruppe gefunden haben (Mohandas et al., 2013, Colak et al., 2015, Harilall et al., 2014). Ein Großteil der Studien verwendet dabei den von Denault und Kollegen im Jahr 2007 vorgeschlagenen Behandlungsalgorithmus, auf den im nächsten Kapitel genauer eingegangen werden soll (Denault et al., 2007). Auch die zwei multizentrischen, randomisierten Kontrollstudien von Deschamps und Subramanian mit jeweiligem Team untersuchten, ob Sättigungsabfälle durch die Strategien von Denault und Kollegen erfolgreich behandelt werden können, um sowohl die zerebrale Oxygenierung als auch die globale Gewebedurchblutung zu verbessern und somit postoperative Komplikationen zu verringern. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die Entsättigungen bei fast allen Patienten (95-97 %) mithilfe standardisierter Interventionen erfolgreich behandelt werden konnten (Subramanian et al., 2016). Zudem werden als zusätzlicher Aspekt überzeugende Beweise dafür vorgelegt, dass die frühzeitige Umkehrung eines Sättigungsabfalles einen signifikanten Einfluss sowohl auf das weitere Fortschreiten des Sauerstoffabfalls



bis zur klinischen Relevanz als auch auf die gesamte Last an zerebralen Entsättigungen während des Eingriffs hat (Deschamps et al., 2016). Während die Ergebnisse von Subramanian und Kollegen jedoch keine Aussage über eine Assoziation der erfolgreichen Interventionen mit einem besseren postoperativen Outcome machen, berichten Deschamps und Team über eine Gruppengleichheit bezüglich unerwünschter postoperativer Ereignisse.

### 2.4.1 Behandlungsalgorithmen

In den bisherigen Studien wurden wie bereits erwähnt mehrere unterschiedliche Interventionen angewendet, um potenzielle zerebrale Sättigungsabfälle adäquat behandeln zu können. Der von Denault und Kollegen entwickelte Behandlungsalgorithmus erwies sich in der Testung laut Deschamps und Subramanian als wirksame Strategie (Deschamps et al., 2016, Subramanian et al., 2016). Dieser stellt einen Versuch der Skizzierung eines systematischen Behandlungsansatzes zur Bewältigung von zerebralen Entsättigungsereignissen dar und besteht aus mehreren verständlichen und logischen Schritten, um Sättigungsabfälle zu korrigieren. Auf diesen Algorithmus soll im Folgenden genauer eingegangen werden (Denault et al., 2007).

Laut Denault sind folgende Faktoren relevant, die das zerebrale Sauerstoffangebot und den Bedarf beeinflussen: Mittlerer arterieller Druck bzw. Perfusionsdruck, Hb-Wert, Herzzeitvolumen (HZV), arterieller Sauerstoffgehalt,  $p\text{CO}_2$  und die Narkosetiefe. Der im Jahr 2007 entwickelte Algorithmus basiert somit auf dem Versuch der Optimierung der genannten Faktoren. Laut diesem sollte zur Korrektur eines zerebralen Sättigungsabfalls zunächst als erster Schritt eine systemische Hypoxie und eine mechanische Abflussbehinderung ausgeschlossen werden (Denault et al., 2007). Anschließend sollte die Normalisierung des zerebralen Perfusionsdrucks und des  $p\text{CO}_2$  erfolgen. Reicht keine dieser Maßnahmen oder eine Kombination derer aus, sollte versucht werden, das arterielle Sauerstoffangebot durch Anpassung des HZV und gegebenenfalls der Hb-Konzentration bedarfsadaptiert zu steigern. Dabei sollte der nächste Schritt immer dann erfolgen, wenn entweder das Problem noch nicht gelöst ist oder wenn bisher alle Werte im Normbereich sind und man somit eine andere Ursache für den Sättigungsabfall finden möchte. Die Abbildung 2 soll den genauen Aufbau des Algorithmus als Schema detaillierter beleuchten. Die Behandlung einer Hypotonie und somit die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes gilt hierbei laut mehreren Autoren als eine der wichtigsten Strategien zur Korrektur von Entsättigungsereignissen (Murkin et al., 2007, Subramanian et al., 2016).

Zwei zuvor veröffentlichte randomisierte Studien an sowohl herzchirurgischem als auch nicht-herzchirurgischem Patientengut sollen laut Denault und Kollegen überzeugende Gründe für die Verwendung eines standardisierten Algorithmus geliefert haben: Murkin und Kollegen mit dem Nachweis eines Rückgangs der postoperativen Organdysfunktion und der Dauer des Intensivaufenthalts durch NIRS-Monitoring im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe und Casati

## Literaturdiskussion

und Kollegen mit einem allgemein kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie einem niedrigeren Risiko für eine kognitive Dysfunktion nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen. Die kontinuierliche Überwachung mittels zerebraler Oxymetrie und die entsprechende Optimierung des systemischen O<sub>2</sub>-Angebots scheinen laut dieser Daten somit dazu in der Lage zu sein, die Inzidenz allgemeiner Komplikationen zu verringern (Murkin et al., 2007, Casati et al., 2005).

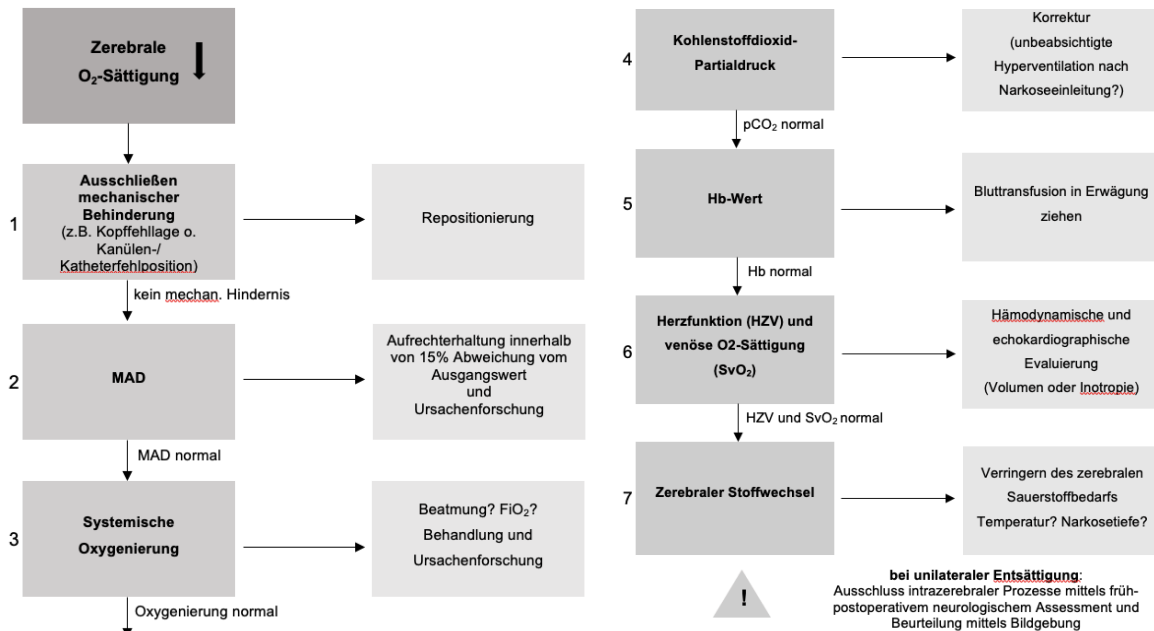


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus bei zerebralem Sättigungsabfall, modifiziert nach (Denault et al., 2007, Schön et al., 2012)

## 2.5 Interventionen

In dieser Studie liegt der Fokus im Zusammenhang mit der zerebralen Oxymetrie auf den beiden Interventionen Inotropikagabe und Bluttransfusion als kombinierter primärer Zielparame-ter. Daher soll im Folgenden noch einmal genauer auf diese zwei Endpunkte eingegangen werden.

### 2.5.1 Inotropika

Als eine der wichtigsten Komplikationen in der Herzchirurgie ist die Linksherzinsuffizienz entscheidend für die Morbidität und Letalität der Patienten und stellt damit tagtäglich eine medi-zinische Herausforderung für Anästhesisten dar (Carl et al., 2010). Habicher und Kollegen betonen in den Leitlinien für die intensivmedizinische Versorgung kardiochirurgischer Patien-ten die Komplexität vor allem dieses Patientenguts und erklären, dass somit immer mehrere Ursachen für eine vorliegende Instabilität in Betracht kommen können. Ein einziges ideales Therapiekonzept zur Behandlung mit hämodynamisch aktiven Substanzen oder zur Volumen-substitution ist somit ebenso wenig realistisch wie eine perfekte Monitoring-Modalität, die allen Anforderungen an die hämodynamische Überwachung entspricht (Habicher et al., 2018). All

## Literaturdiskussion

dies lässt sich aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie und der kardiozirkulatorischen Beeinträchtigung nebst vorliegenden Komorbiditäten ebenso auf die in dieser Studie relevanten TAVI-Patienten beziehen.

Da sowohl der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes als auch das Herzzeitvolumen die Grundpfeiler des Sauerstoffangebots unserer Organe darstellen, spielt die Gabe von Inotropika zur pharmakologischen Herzkreislauf-Unterstützung und Sicherstellung der adäquaten globalen Sauerstoffversorgung eine sehr bedeutende Rolle in der Kardioanästhesie.

Hauptziel der Gabe von inotropen Substanzen ist eine ausreichende Gewebepfusion und eine Optimierung des globalen Sauerstoffmetabolismus. Durch die Steigerung des systemischen Perfusionsdruckes gelingen sowohl der Anstieg des koronaren als auch der des zerebralen Perfusionsdruckes sowie die Steigerung des renalen Filtrationsdruckes. Damit soll einem Organversagen aufgrund hämodynamischer Insuffizienz und einem daraus resultierenden Sauerstoffmangel von vor allem Gehirn, Leber, Niere und Darm entgegengewirkt werden (Carl et al., 2010, Habicher et al., 2018). Daher überrascht es nicht, dass die Inotropikagabe auch ein wichtiger Bestandteil des weiter oben beschriebenen Behandlungsalgorithmus von Denault und Kollegen zur Vermeidung von Entsättigungsereignissen im Gehirn ist (Denault et al., 2007). Die Behandlung einer perioperativen Hypotonie wird von mehreren Autoren als wirksamste Strategie zur Korrektur von zerebralen Sättigungsabfällen hervorgehoben (Murkin et al., 2007, Subramanian et al., 2016).

Trotz der teilweise akut lebensrettenden Wirkung der inotropen Substanzen wird empfohlen, den Einsatz möglichst kurz zu halten und eine strenge Indikationsstellung zu beachten. Die Gabe von Inotropika bewirkt zwar eine kurzfristige hämodynamische Verbesserung, jedoch auch eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch die resultierende Erhöhung der linksventrikulären Nachlast (Ponikowski et al., 2016). Dies stellt vor allem bei eingeschränkter Koronarreserve aufgrund von koronarer Herzerkrankung (KHK) ein Problem dar, da es somit zur Induktion von Ischämien kommen kann. Vor allem bei längerer Gabe über die Akutsituation hinaus droht eine Verstärkung von pathologischen Vorgängen im insuffizienten Myokard in Form von Ischämie, Nekrose, verstärkter Apoptose und Wachstumsinduktion. Außerdem können aus diesen und anderen Nebeneffekten wie beispielsweise der zusätzlich proarrhythmischen Wirkung der Inotropika bei unbedachter Anwendung mittelfristig möglicherweise eine Prognoseverschlechterung und Exzessmortalität resultieren.

Der Einsatz von inotropen Substanzen sollte nur dann erfolgen, wenn eine Vor- und Nachlastsenkung trotz adäquater Therapie mit Diuretika und Vasodilatoren nicht gelingt, somit die hämodynamischen Zielparameter nicht erreicht werden können und weiterhin eine Minderdurchblutung besteht. Die Vorlastoptimierung sollte also stets vor Steigerung der Pumpleistung durch Inotropikagabe stattfinden (Hewing and Stangl, 2007).

## Literaturdiskussion

An dieser Stelle ist besonders die Tatsache erwähnenswert, dass es einige hämodynamische Situationen gibt, in denen die Indikation zur Inotropikagabe sogar noch strenger gestellt werden sollte als oben dargelegt, da ihre Wirkung unter Umständen zur weiteren Verschlechterung der Situation führen könnte. Zu diesen relativen Kontraindikationen gehört neben der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) als Erkrankung auch das Vorliegen einer valvulären Aortenstenose mit erhaltener Pumpfunktion. In beiden Fällen findet eine mechanische Auswurf-Obstruktion des linken Ventrikels statt. Bei Verabreichung inotroper Substanzen besteht durch die Frequenzzunahme die Gefahr, dass der transvalvuläre Druckgradient zunimmt und die Koronarperfusion möglicherweise kritisch eingeschränkt wird.

Somit steht der Kardioanästhesist während der TAVI als Behandlungsmethode für die Aortenklappenstenose immer vor einer besonders schwierigen Entscheidung, bei der Nutzen und Risiko stets individuell abgewogen werden müssen (Hewing and Stangl, 2007).

Dem Anästhesisten steht eine Reihe zum Teil sehr unterschiedlich wirkender positiv inotroper Substanzen zur Verfügung, die das Herz bei schwerer hämodynamischer Verschlechterung entlasten und gleichzeitig seine Kontraktilität steigern sollen. Dazu gehören die natürlichen, auch im Körper produzierten Adrenorezeptor-Agonisten Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, sowie die synthetischen Katecholamine Dobutamin und Dopexamin, und zusätzlich Phosphodiesteraseinhibitoren (PDE-Inhibitoren, z.B. Milrinon) und Kalzium-Sensitizer (z.B. Levosimendan). An dieser Stelle soll nur kurz auf die Wirkung der in den Anästhesieprotokollen dieser Studie verwendeten Pharmaka eingegangen werden: Ein Teil des Beobachtungszeitraumes der vorliegenden Arbeit liegt vor dem Erscheinungsdatum der in diesem Abschnitt zitierten aktuellen ESC-Leitlinien (European Society of Cardiology) aus dem Jahr 2016. Bezüglich der im Folgenden genannten Aspekte existieren jedoch keine Neuerungen hinsichtlich der Empfehlungen im Verlauf der Studienepisode. In den aktuellen ESC-Leitlinien gilt Noradrenalin als Vasopressor erster Wahl, wenn der mittlere arterielle Druck pharmakologische Unterstützung benötigt (Ponikowski et al., 2016). Ebenfalls wird es als stärkster  $\alpha$ 1-Adrenorezeptor-Agonist zur Therapie des kardiogenen Schocks in Kombination mit einer positiv inotropen Substanz zur Anhebung des Blutdrucks und Sicherstellung einer ausreichenden Organperfusion empfohlen (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B). Dobutamin als synthetisches Katecholamin und potenter  $\beta$ 1-Agonist sollte bei vorbestehender Betablockertherapie dosisangepasst werden, um eine adäquate Wirkung zu erzielen. Außerdem wird empfohlen, Adrenalin auf Patienten mit persistierender Hypotonie trotz adäquatem arteriellem Perfusionsdruck und Verwendung anderer vasoaktiver Wirkstoffe sowie auf die Anwendung bei Reanimation zu beschränken.

An dieser Stelle bleibt zu erwähnen, dass das Inotropikum Adrenalin sowohl in älteren als auch in den aktuellen Leitlinien bei Wiederbelebungsmaßnahmen der bevorzugte Vasopressor bei

## Literaturdiskussion

nicht-defibrillierbarem und auch bei defibrillierbarem Rhythmus ist (Panchal et al., 2020). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der Frage, inwieweit therapeutische Entscheidungen durch die CO während TAVI in Bezug auf die beiden Endpunkte Inotropika und Bluttransfusion beeinflusst werden. Daher wurden Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation (CPR) von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, um unverfälschte Ergebnisse zu erhalten.

Milrinon als PDE-III-Inhibitor kann bei akuter Herzinsuffizienz mit Zeichen einer Hypoperfusion, Hypotension oder Schock vor allem bei inadäquater Antwort auf Dobutamin und/oder gleichzeitiger Betablockertherapie bevorzugt gegenüber Dobutamin angewendet werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C) (Hewing and Stangl, 2007, Nieminen et al., 2005).

### 2.5.2 Bluttransfusion

Jährlich werden zur Verhinderung einer manifesten anämisch bedingten Gewebhypoxie und als Ultima Ratio der Anämiebehandlung etwa vier Millionen Erythrozytenkonzentrate (EK) in Deutschland transfundiert (Müller et al., 2015). Eine zeitnahe Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten kann bei Vorliegen eines akuten hämorrhagischen Schocks oder einer manifesten Gewebhypoxie lebensrettend sein. Hinzu kommt, dass bereits in mehreren Studien unabhängig von der operativen Fachdisziplin nachgewiesen werden konnte, dass eine präoperative Anämie als schweregradabhängiger und unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Outcome gilt und mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Sterblichkeit einhergeht (Musallam et al., 2011, Kulier et al., 2007, Leichtle et al., 2011). Die folgenden Informationen sollen den aktuellen Stand der Literatur und die Empfehlungen der aktuellen Querschnittsleitlinien (QLL) der Bundesärztekammer (BÄK) zur rationalen Indikationsstellung für eine Bluttransfusion erläutern und als Erklärung für die in dieser Studie verwendeten und im Material- und Methoden-Teil beschriebenen Ausschlusskriterien von Patienten dienen.

Klinische Anämiesymptome verfügen im Allgemeinen über eine nur sehr geringe Spezifität. Daher werden zusätzlich Surrogatparameter wie der Hb- oder der Hämatokrit-Wert zur Indikationsstellung für Transfusionen genutzt. Zu den klinischen Kriterien der rationalen Indikationsstellung zählen unter anderem der aktuelle klinische Zustand des Patienten, Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie, Dynamik und Ausmaß des Blutverlustes, der intravasale Volumenstatus, Möglichkeiten der Kompensation der verminderten O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes, mögliche Vorerkrankungen, die die Kompensationsmöglichkeiten einschränken (kardiopulmonale oder vaskuläre Erkrankungen) und physiologische Transfusionstrigger. Diese sogenannten physiologischen Transfusionstrigger sind Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und vorliegender Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können. Sie werden in der folgenden Tabelle 2 übersichtlich dargestellt (Müller et al., 2015).

<b>Klinische Symptomatik</b>	Neue kardiopulmonale, (zerebro-)vaskuläre oder neurologische Symptome ohne anderweitig bekannte Ursache
	(Belastungs-)Dyspnoe unklarer Ätiologie
	Tachykardie unklarer Genese
	Hypotension unklarer Genese bei vorliegender Normovolämie
	Neue Herzrhythmusstörungen unklarer Genese
	Orthostatischer Schwindel o. Ohrensausen unklarer Genese (geringe Spezifität)
	Kopfschmerzen oder andere neurologische Symptomatik unklarer Genese
	Erschöpfung/Müdigkeit/eingeschränkte Gedächtnisleistung oder eingeschränkte kognitive Funktion unklarer Genese
<b>Neue EKG- /Echokardiogra- phie-Verände- rungen</b>	ST-Hebungen ohne anderweitig bekannte Ursache
	ST-Senkungen ohne anderweitig bekannte Ursache
	Herzrhythmusstörungen ohne anderweitig bekannte Ursache
	Regionale myokardiale Kontraktionsstörungen, die nicht durch strukturelle Veränderungen erklärbar sind
<b>Globale Indizes einer unzureichen- den O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe</b>	Anstieg der globalen Sauerstoffextraktion > 50 %
	Abfall der globalen Sauerstoffaufnahme um über 10 % vom Ausgangswert
	Abfall des gemischtvenösen Sauerstoffpartialdruckes unter 32 mmHg
	Abfall der zentralvenösen Sauerstoffsättigung unter 60 %
	Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung unter 50 %
	Laktat > 2 mmol/L und Azidose

*Tabelle 2: Physiologische Transfusionstrigger, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und vorliegender Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (modifiziert nach Müller et al. (2015))*

So unspezifisch wie die klinischen Symptome einer Anämie sind, so schwer ist es auch strikte Transfusionstrigger bzw. -grenzwerte festzulegen, bei denen eine perioperative Transfusion erfolgen sollte. Wie weiter oben bereits erwähnt, können mögliche Begleiterkrankungen eine Rolle bei der Kompensation eines akuten Blutverlustes spielen. Bei gesunden Patienten mit uneingeschränkter Herz-Kreislauf-Funktion kann die systemische O<sub>2</sub>-Versorgung unter normovolämischen Bedingungen in der Regel bis zu einem Hämoglobinwert von ca. 6 g/dl durch physiologische Mechanismen ohne die Gefahr eines dauerhaften Schadens kompensiert werden (Madjdpour et al., 2006, Lieberman et al., 2000). Zu Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz oder zerebrovaskulären Erkrankungen liegen derzeit jedoch noch keine ausreichenden Daten vor, um eine Grenze der Transfusionsbedürftigkeit strikt festlegen zu können. Dieser limitierte Erkenntnisstand führt dazu, dass Grenzen je nach Klinik oder je nach Ermessen des zuständigen Anästhesisten individuell abgewägt werden. Trotzdem weiß man, dass Hämoglobinkonzentrationen zwischen 7-8 g/dl von hämodynamisch stabilen kardiovaskulären Risikopatienten ohne bleibende hypoxische Schädigungen toleriert werden können. Zahlreiche Studien zeigen, dass jedoch ein Abfall des Hb-Wertes

## Literaturdiskussion

unter 7 g/dl mit einer Zunahme von sowohl Morbidität als auch Mortalität einhergeht (Hebert et al., 1999, Rao et al., 2004, Carson et al., 2002). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, insbesondere bei Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz, in Hinsicht auf Überleben, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von höheren Hämoglobinkonzentrationen profitieren (Horwich et al., 2002). Ameloot und Kollegen zeigen in ihren Untersuchungen an Patienten nach einem Herzstillstand, dass Hämoglobinwerte unter 10 g/dl generell zu einer geringeren zerebralen Oxygenierung führen. Außerdem demonstrieren sie, dass durchschnittliche Hämoglobinwerte unter 12,3 g/dl mit einem schlechteren Outcome bei Patienten mit suboptimaler SvO<sub>2</sub> oder zerebraler Sauerstoffsättigung (rSO<sub>2</sub>) assoziiert sind (Ameloot et al., 2015).

Als 1C+-Empfehlung (starke Empfehlung, eindeutiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage) gilt also laut den aktuellen QLL der BÄK eine Transfusion bei einem Hb-Wert von 6-8 g/dl bei eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten durch Begleiterkrankungen und bei Vorhandensein physiologischer Transfusionstrigger. Keine Transfusion sollte bei Patienten mit gleichem Hb-Wert, aber mit gleichzeitig adäquaten Kompensationsmechanismen und nicht vorhandenen Risikofaktoren erfolgen.

Ein Erythrozytenkonzentrat führt bei Erwachsenen zur Steigerung des Hämatokritwerts bzw. des Hb-Werts um etwa 3 % bzw. 1 g/dl. Bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz sollte eine individuelle Anpassung von Transfusionsvolumen und -geschwindigkeit erfolgen (Bundesärztekammer, 2014).

In dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit durch die zerebrale Oxymetrie während TAVI therapeutische Entscheidungen, wie beispielsweise der Beginn einer positiv inotropen Therapie oder einer Bluttransfusion, beeinflusst werden. Aus diesen Gründen wurde die Grenze zum Ausschluss von Patienten bei einem Hb-Wert <7 g/dl festgelegt, da bei diesen eine Bluttransfusion gemäß oben genannter Kriterien eher indiziert wäre und somit ein Einfluss der CO auf eine Entscheidung für eine Transfusion unwahrscheinlich ist.

Obwohl bekannt ist, dass während einer Blutung die Sauerstoffversorgung des Gewebes sinken kann und bei einigen Patienten durch eine Transfusion wiederhergestellt werden muss, ist eine unzureichende Sauerstoffzufuhr klinisch nur schwer zu erkennen (Torella et al., 2002). Eine kritisch reduzierte O<sub>2</sub>-Versorgung einzelner spezieller Organsysteme wie beispielsweise des Gehirns oder des Splanchnikusgebiets kann also anhand der allgemeinen systemischen Indizes nicht sicher ausgeschlossen werden (Mathru et al., 2006). Der Körper versucht zu Beginn die reduzierte Sauerstoffzufuhr durch erhöhte Extraktion zu kompensieren (Torella et al., 2002). Unter bestimmten Umständen können bei Abfall der Hb-Konzentration unter 6 g/dl jedoch auch bei jungen oder vermeintlich gesunden Patienten Symptome wie Erschöpfung

## Literaturdiskussion

und Müdigkeit empfunden werden oder es kann sogar die kognitive Funktion eingeschränkt sein (Toy et al., 2000, Weiskopf et al., 2000). Eine erhöhte Sauerstoffzufuhr oder das Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte über 7 g/dl können dazu führen, dass solche Symptome reversibel sind (Weiskopf et al., 2002). Darauf lässt sich auch die Empfehlung der Gabe von Sauerstoff zur Verbesserung der systemischen Oxygenierung als einer der ersten Schritte des in vorigen Kapiteln beschriebenen Behandlungsalgorithmus von Denault und Kollegen zurückführen (Denault et al., 2007). Beobachtet der Kliniker periinterventionell neuaufgetretene Symptome einer Hypoxie, kann die Erhöhung der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion diese Änderungen reversibel machen und somit zur Diagnose führen. Auch die Erwägung einer Bluttransfusion bei entsprechend abgesunkenem Hb-Wert ist Teil des von Denault entwickelten Algorithmus zur Behandlung von zerebralen Entsättigungen.

Eine Studie aus dem Jahr 2002 untersuchte bereits auf der Suche nach sinnvollen Transfusionsstriggern die zerebrale Oxymetrie mittels NIRS als Anlass zur Gabe von Blutprodukten während eines kontrollierten, normovolämischen Blutverlustes. Die Autoren waren der Meinung, dass die Indikationsstellung zur Transfusion neben unzuverlässigen Messungen der Sauerstofftransportkapazität, beispielsweise mittels Hb- und Hämatokritwert, meist auf vagen klinischen Vermutungen beruhe. Zu diesem Zeitpunkt setzten sie die Hoffnung auf das NIRS-Monitoring als eine nicht-invasive Methode mit der Möglichkeit der Echtzeit-Messung der lokalen Sauerstoffverfügbarkeit. Die Studie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen sowohl Hämoglobinkonzentration als auch entnommenem Blutvolumen und zerebraler O<sub>2</sub>-Sättigung. Die Autoren sprachen zwar letztendlich von einer zu geringen Evidenz, um NIRS zu einem tatsächlichen Transfusionsauslöser zu erklären, waren jedoch der Meinung, dass weitere Forschungen und vor allem größere randomisierte Studien durchaus gerechtfertigt seien (Torella et al., 2002). Wie die Tabelle 2 demonstriert, hat die zerebrale Oxymetrie sich bisher jedoch noch nicht als physiologischer Transfusionstrigger in den Empfehlungen der Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten etabliert (Bundesärztekammer, 2014, Bundesärztekammer, 2020). Dies könnte einerseits an den immer noch hohen Anschaffungskosten liegen, andererseits zeigte sich in der bereits zuvor erwähnten Umfrage zum Neuromonitoring in der Kardioanästhesie auch eine bis zu diesem Zeitpunkt nur geringe Anwenderbasis der NIRS in deutschen Kliniken (Erdös et al., 2009).

Bei vorbestehender chronischer Anämie durch Niereninsuffizienz bleibt zu erwähnen, dass dies nicht bedeutet, dass eine bessere Toleranz von noch niedrigeren Hb-Werten vorliegt. Laut den aktuellen QLL gibt es eine klare Empfehlung zur Behandlung nach denselben Grundsätzen wie die der anderen Patienten, da eine chronische Anämie den klinischen Verlauf einer chronischen Erkrankung, wie beispielsweise der Herzinsuffizienz oder der KHK, verschlechtern kann. Die Indikationsstellung sollte hier jedoch unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes und nicht allein anhand von Laborwerten erfolgen (Bundesärztekammer, 2014).



Zuletzt ist anzumerken, dass neben Patienten mit Hb <7 g/dl, wie weiter oben beschrieben, auch Personen mit Erhalt von mehr als zwei EK von der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden, da hier eine Blutung als Ursache für die Transfusion naheliegend ist und somit ebenfalls der Einfluss der CO als Transfusionstrigger unwahrscheinlich ist.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Für diese retrospektiv angelegte Studie kamen Daten der Patienten zur Auswertung, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.01.2011 und dem 30.06.2017 in der Universitätsmedizin Mainz einer TAVI in Allgemeinanästhesie unterzogen. Insgesamt konnten 1.137 TAVI-Patienten identifiziert werden. Der Zeitraum von sechseinhalb Jahren wurde gewählt, da das Enddatum den Zeitpunkt der Idee der Auswertung markiert und sich die TAVI in dieser Zeitspanne nach und nach zunehmend als klinisches Verfahren an der Universitätsmedizin Mainz etabliert hat. Ein Votum der zuständigen Ethikkommission (Landesärztekammer Rheinland-Pfalz) lag vor (Aktenzeichen 2021-15746-retrospektiv).

#### 3.2 Datenerhebung

##### 3.2.1 Art der Datenerfassung

Die Identifizierung der insgesamt 1.137 Patienten erfolgte anhand des klinischen Datenmanagementsystems SAP. Über diese Software konnte außerdem retrospektiv auf Patientendaten und Dokumente zurückgegriffen werden. Die Daten der Patienten wurden größtenteils mittels Auswertung der Scans manueller Anästhesieprotokolle und mithilfe des SAP-Systems erfasst bzw. einzeln herausgelesen und anschließend mithilfe eines Case Report Form (CRF) strukturiert händisch dokumentiert. Die Ergebnisse der zerebralen Oxymetrie, gemessen mittels INVOS<sup>®</sup>-5100C oder -3100, sind im Narkoseprotokoll der Universitätsklinik Mainz als jeweils repräsentative Werte für 15-minütige Intervalle festgehalten.

Unvollständige Protokolle, beispielsweise mit fehlenden Laborwerten, nicht vorhandenen Angaben zu Komorbiditäten oder mangelnder Markierung wichtiger Interventionszeitpunkte wie beispielsweise der Ballonvalvuloplastie konnten durch das mit SAP verknüpfte Laborsystem Lauris, durch Arztbriefe oder durch Sichtung periinterventionell aufgezeichneter Bildgebung ergänzt werden.

##### 3.2.2 Erhobene Befunde

Erfasst wurden neben präoperativen Befunden sowohl peri- als auch postoperative Daten. Zunächst wurden demographische Daten, präoperative Laborwerte, weitere notwendige

## Material und Methoden

Parameter zur Bestimmung des additiven EuroSCOREs, das Anästhesieverfahren, Implantat und Art des Zugangs, Carotisduplex-Befunde, peri- und postoperative Komplikationen und die Dauer des Intensivaufenthalts erhoben. Die Ergebnisse der zerebralen Oxymetrie wurden beidseitig zu folgenden Zeitpunkten erfasst: vor Narkoseeinleitung, nach Narkoseeinleitung, vor Ballonvalvuloplastie, vor Implantation, nach Implantation und zum Prozedurende. Zusätzlich wurde der minimale Wert der zerebralen Oxymetrie unter Narkose ermittelt. Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz wurden zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert: nach Narkoseeinleitung, vor Implantation und zum Prozedurende. Außerdem wurden Informationen zu den primären Zielparametern dieser Studie (Bluttransfusion und Inotropikagabe) erhoben.

### 3.2.3 Berechnung des mittleren arteriellen Drucks

Die Überwachung des arteriellen Blutdrucks hat sich als Basismonitoring von kritisch kranken Patienten etabliert. Als Mittelwert der Blutdruckkurve über die Zeit ist der mittlere arterielle Druck ein zuverlässiger Parameter für die Organperfusion einschließlich des Gehirns und dient der Detektion von hämodynamischen Instabilitäten (Carl et al., 2010). Bereits im Jahr 1995 zeigten Gold und Kollegen, dass höhere mittlere arterielle Drücke während eines kardiopulmonalen Bypasses das Outcome nach einer koronaren Bypass-Operation effektiv verbessern (Gold et al., 1995).

Da im Anästhesieprotokoll nur systolischer und diastolischer Blutdruck explizit ausgewiesen sind, muss der MAD berechnet werden. Dies erfolgte anhand der erfassten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in Microsoft® Excel mithilfe folgender Formel (Razminia et al., 2004):

$$MAD = \text{diastolischer Druck} + \frac{1}{3} \cdot (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$$

Ermittelt wurde er für die Blutdrücke nach Narkoseeinleitung, vor Implantation, zum Prozedurende und im Falle einer Bluttransfusion oder Inotropikagabe für die Werte vor der jeweiligen Intervention.

### 3.2.4 European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

#### 3.2.4.1 EuroSCORE allgemein

Unter Scores versteht man in der Klinik allgemein Klassifizierungen von Patienten anhand bestimmter Symptome, Vorerkrankungen, bereits stattgehabter Operationen oder einer Kombination von alledem. Dementsprechend ermöglichen sie es den Ärzten in der Klinik Patienten zu Gruppen zusammenzufassen, für die ein vergleichbares Risiko für ein Endereignis besteht.

## Material und Methoden

Die Scores bilden somit die Grundlage für die Risikostratifizierung (Böthig and Breyman, 2010).

Zur Messung der Qualität einer Behandlung wird in der Kardiochirurgie unter anderem die peri- und postoperative (Krankenhaus-) Mortalität als Indikator der Versorgungsqualität angesehen. Das rührt daher, dass ein frühes Versterben nach herzchirurgischen Eingriffen oft darauf zurückzuführen ist, dass kein zufriedenstellendes kardiales Ergebnis erzielt wurde, was dann wiederum die Ursache für eine hohe Morbidität und daher für schlechte Langzeitergebnisse ist (Nashef et al., 1999).

Der interventionelle, perkutane Aortenklappenersatz mittels TAVI hat sich in den letzten Jahren als eine effektive Behandlungsmethode für Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenstenose und gleichzeitig erhöhtem Operationsrisiko konstituiert. Es ist davon auszugehen, dass viele der Todesfälle nicht nur periprozeduralen Komplikationen oder kardialen Ursachen, sondern auch präoperativen Komorbiditäten und dem fortgeschrittenen Alter geschuldet sind. Der in dieser Dissertation verwendete sogenannte EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), entwickelt durch Nashef und seine Kollegen, ist ein Scoringssystem, das mehrere präoperative Risikofaktoren aufzeigt, um die Mortalität von bzw. nach einem herzchirurgischen Eingriff im Verlauf der postoperativen Krankenhausbehandlung voraussagen zu können (Nashef et al., 1999, Roques et al., 1999). Roques und seine Kollegen entwickelten dieses System, da sie der Meinung waren, dass man die Mortalität nicht als Maßstab für Qualität nehmen könne, ohne die großen Schwankungen innerhalb der beobachteten Patientenpopulation zu berücksichtigen. Somit setzen sie mit ihrem Score die operative Mortalität in Beziehung zu dem individuellen Risikoprofil der Patienten.

Der EuroSCORE wurde im Jahr 1995, abgeleitet aus der Ergebnisbeobachtung von 19.030 Datensätzen aus der Herzchirurgie zahlreicher europäischer Kliniken in insgesamt 8 europäischen Ländern, entwickelt und im Jahr 1999 initial publiziert. Nashef und seine Kollegen wendeten den EuroSCORE im Rahmen seiner Entwicklung auf drei verschiedene Risikogruppen an und erzielten eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beobachteter und erwarteter Mortalität. Seitdem ist das Scoringssystem europaweit verbreitet und verwendet worden und auch Gegenstand vieler Studien, die den Score im Vergleich zu anderen Risikostratifizierungsmodellen betrachten (Nashef et al., 1999).

### *3.2.4.2 Berechnung des additiven EuroSCOREs*

Die Berechnung des in dieser Dissertation verwendeten additiven EuroSCOREs erfolgte über die Statistiksoftware R (Version 4.0.2) unter Verwendung der in Microsoft® Excel gesammelten Patientendaten. Einbezogen in die Risikostratifizierung wurden sowohl patientenbezogene (9 Parameter), kardiale (4 Parameter) als auch operationsbedingte Faktoren (4 Parameter). Von den insgesamt 17 Parametern mit Einfluss auf die Letalität können 14 mit „Ja“ oder „Nein“

## Material und Methoden

beantwortet werden. Hinzu kommen das Geschlecht, das Patientenalter und eine Klassifizierung der Ejektionsfraktion. Durch die einfache Addition der entsprechenden Punktzahlen, je nach Wichtung der einzelnen Faktoren, kann mit minimalem Aufwand eine Schätzung der zu erwartenden risikoadjustierten Letalität erfolgen (Böthig and Breymann, 2010). Die einzelnen Risikofaktoren und deren additive Gewichtung sind nachstehend zur besseren Übersicht in Tabelle 3 zusammengefasst.

Parameter	Definition/Kriterien	Score-Wert
<b>Patientenbezogene Faktoren</b>		
Alter	Ab 60 Jahren pro 5 Jahre	1
Geschlecht	weiblich	1
Chronische Lungenerkrankung	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden zur Behandlung	1
Extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio, Carotisverschluss oder -stenose >50 %, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an der abdominalen Aorta, an den Extremitätenarterien oder an den Carotiden	2
Neurologische Dysfunktion	schwerwiegende Beeinträchtigung der Bewegungsfreiheit oder der alltäglichen Funktion	2
Vorangegangene Herz-Operationen	Eingriff mit Eröffnung des Perikards	3
Serum-Kreatinin	>200 µmol/l präoperativ	2
Floride Endokarditis	Patient zum Zeitpunkt des Eingriffs noch unter Antibiotikatherapie aufgrund einer Endokarditis	3
Kritischer präoperativer Zustand	Beinhaltet einen oder mehrere der folgenden Punkte: präoperative akute Niereninsuffizienz (Anurie oder Oligurie <10 ml/Std.), ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, reversibler plötzlicher Tod bzw. präoperative Reanimation, präoperative Beatmung, präoperative Inotropikagabe, intraaortale Ballongegenpulsation	3
<b>Kardiale Faktoren</b>		
Instabile Angina pectoris	Angina pectoris mit intravenösem Nitratbedarf präoperativ	2
Linksventrikuläre Dysfunktion	LVEF 30 - 50 %	1
	LVEF <30 %	3
Kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt	Innerhalb der letzten 90 Tage	2

## Material und Methoden

Pulmonalarterielle Hypertonie	Systolischer pulmonalarterieller Druck >60 mmHg	2
<b>Operationsbezogene Faktoren</b>		
Notfall	Operation nötig vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2
Anderer Eingriff als isolierte Bypass-Operation	Anderer größerer kardialer Eingriff mit oder ohne zusätzlichen CABG (coronary artery bypass grafting)	2
Eingriff an thorakaler Aorta	Operation an der Aorta ascendens, Aorta descendens oder am Aortenbogen	3
Infarkt-Ventrikelseptumdefekt (VSD)	Septumruptur nach Myokardinfarkt	4

Tabelle 3: Faktoren des additiven EuroSCOREs und ihre Wichtung (modifiziert nach Roques et al. (1999))

Die Summe der Score-Punkte versteht sich als geschätzte Prozentangabe des Risikos, innerhalb der ersten 30 Tage nach einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben. Anhand der erreichten Prozentzahl können die Patienten laut Nashef und Kollegen in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden:

Geschätztes Risiko	Additiver EuroSCORE
Niedriges Risiko	1-2 % (= Punkte)
Mittleres Risiko	3-5 % (= Punkte)
Hohes Risiko	> 6 % (= Punkte)

Tabelle 4: Risikogruppen des additiven EuroSCOREs (modifiziert nach Nashef et al. (1999))

Der EuroSCORE wurde ursprünglich für Operationen am offenen Herzen entwickelt und validiert, was folglich mit einer eingeschränkten Gültigkeit und Einschätzbarkeit für perkutane Eingriffe einhergeht. Nichtsdestotrotz wird der additive EuroSCORE in dieser Studie mit Schwerpunkt auf perkutanem interventionellem Aortenklappenersatz verwendet, um das operative Risiko der Patienten ungefähr abschätzen und das Patientenkollektiv der beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können. Bereits bei der Entwicklung des Scores waren Nashef und Kollegen sich darüber bewusst, dass kein Scoringssystem das spezifische, individuelle Outcome eines jeden Patienten vorhersagen kann. Vielmehr sollte nach deren Meinung das durch den Score erlangte Wissen über das wahrscheinliche Sterberisiko bei einer bestimmten Operation für eine Gruppe mit einem ähnlichen Risikoprofil als Entscheidungsgrundlage für Patient und Chirurg dienen (Nashef et al., 1999).

### 3.3 Ausschlusskriterien

In dieser Studie liegt der Fokus auf den beiden Endpunkten Bluttransfusion und Inotropikagabe bzw. deren Kombination als primärer Zielparameter. Dabei soll der Einfluss der CO auf

## Material und Methoden

diese beiden Interventionen während TAVI untersucht werden. Daher wurden unter praktischen Erwägungen insgesamt 134 Patienten aufgrund folgender Kriterien von der Auswertung ausgeschlossen:

1. Hb-Wert zu Beginn oder vor Transfusion  $<7,0$  g/dl
2. Transfusion von  $>2$  Erythrozytenkonzentraten
3. Inotropikagabe im Rahmen einer CPR
4. Patienten, bei denen im Laufe der Prozedur die Herz-Lungen-Maschine (HLM) zum Einsatz kam
5. Patienten ohne INVOS-Monitoring
6. Patienten ohne auffindbares Anästhesieprotokoll
7. Abbruch der Intervention ohne Klappenimplantation

Fälle mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurden ausgeschlossen, da der Einfluss der CO auf die untersuchten Interventionen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation verfälscht wird. Die genaue Erläuterung der Gründe für den Ausschluss sowohl von Patienten mit einem Hb-Wert  $< 7$  g/dl (niedrige Wahrscheinlichkeit, dass die CO einen Beitrag zur Entscheidung zur Transfusion leistet) oder Transfusion von  $>2$  EK (wahrscheinlich Blutung als Transfusionsindikation) als auch von Patienten mit CPR (kein Beitrag der CO zur Entscheidungsfindung bezüglich einer Inotropikagabe) befindet sich im Kapitel Bluttransfusion der Literatordiskussion. Neben Eingriffen über den transfemorale Zugangsweg werden auch transapikale und via A. subclavia implantierte TAVIs berücksichtigt. Zwar besteht zwischen diesen Gruppen ein offensichtlicher Unterschied bezüglich vorhandener Komorbiditäten, jedoch liegt der Fokus dieser Dissertation auf der zerebralen Oxymetrie und ihrem möglichen Einfluss auf die beiden Interventionen Bluttransfusion und Inotropikagabe, welcher unabhängig von der Art des Zugangsweges ist und daher nicht durch dessen Auswahl beeinflusst wird.

Im Folgenden wird die genaue Anzahl der ausgeschlossenen Patienten aufgrund oben genannter Kriterien übersichtlich in Form eines Flussdiagramms dargestellt (Abbildung 3).

### 3.3.1 Flussdiagramm zur Studienübersicht

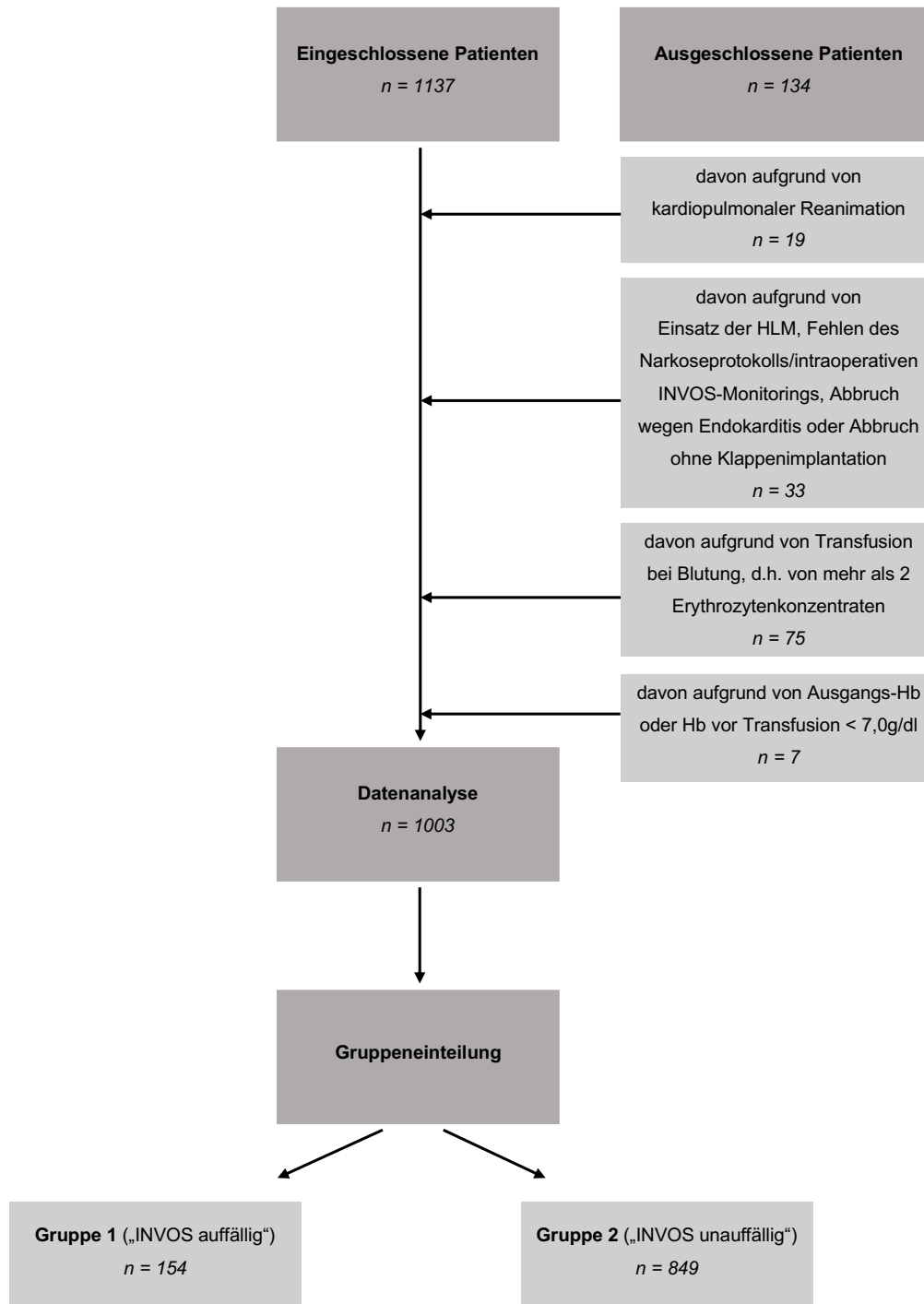


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Studienübersicht

### 3.4 Datenauswertung

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden neben Microsoft® Excel (Version 16.39) die beiden statistischen Softwares R (Version 4.0.2) und Jamovi (Version 1.2.22) verwendet. In Excel fand die Erfassung der mittels CRF dokumentierten Daten in einer Tabelle sowie die Berechnung der MAD und der Mittelwerte der zerebralen Oxymetrie statt. Außerdem wurde durch die Dokumentation der Daten oder einer etwaigen Reanimation bereits der Grundstein

## Material und Methoden

für den Ausschluss der jeweiligen Patienten gelegt. Mit R fand sowohl die Berechnung des bereits erläuterten EuroSCOREs (Tabelle 3) als auch die Ermittlung des kombinierten Endpunktes sowie die Vorbereitung zum Ausschluss weiterer Patienten aufgrund oben aufgeführter Gründe statt. Weiterhin erfolgte in R die Einteilung in zwei Studiengruppen gemäß Kapitel 3.4.2. Mit der Statistiksoftware Jamovi wurde anschließend der endgültige Ausschluss von insgesamt 134 Patienten mittels Filterung vollzogen, woraufhin die statistische Auswertung der Daten stattfinden konnte. Diese wird weiter unten detaillierter dargestellt.

### 3.4.1 Primäre und sekundäre Zielparameter

Als primärer Endpunkt dieser Studie und ihrer weiter unten aufgeführten Hypothesen wird ein kombinierter Endpunkt aus Bluttransfusion und Inotropikagabe definiert, während sowohl die Transfusion als auch die Gabe eines Inotropikums als jeweils einzelne Interventionen als sekundäre Zielparameter gelten.

### 3.4.2 Gruppenbildung

Die nach Filterung in Jamovi insgesamt 1.003 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltet all die Personen, deren mittels INVOS-Monitor ermittelte zerebrale Sauerstoffsättigung zu einem beliebigen Zeitpunkt unter 50 % absolut oder unter 80 % des Ausgangswertes betrug (n=154; ca.15,4 % von 1.003 Patienten, Tabelle 22). Die Gruppe 2 hingegen stellt das Kollektiv mit unauffälligen bzw. nicht den Kriterien entsprechenden INVOS-Werten dar (n=849; ca. 84,6 %, Tabelle 22). Die Einteilung ist im Folgenden noch einmal als Übersicht dargestellt.

<b>Gruppe 1</b> = <i>INVOS auffällig</i>	rSO <sub>2</sub> <50 % absolut ODER Abfall <80 % des Ausgangswertes
<b>Gruppe 2</b> = <i>INVOS unauffällig</i>	rSO <sub>2</sub> zu keinem Zeitpunkt <50 % ODER <80 % des Ausgangswertes

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Studie

### 3.4.3 Hypothese und Zusatzfragestellungen

In Studien an herzchirurgischen Patienten konnte bereits demonstriert werden, dass die zerebrale Oxymetrie Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko zu identifizieren vermag (Heringlake et al., 2011). Zusammenfassend deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass eine periinterventionelle Verminderung der zerebralen Sauerstoffsättigung mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist und dass im Gegenzug eine rechtzeitige und adäquate Korrektur der zerebralen Sauerstoffabfälle perioperativ zu einer Reduktion sowohl neurologischer als auch allgemeiner Komplikationen führen kann (Green and Kunst, 2017).



## Material und Methoden

Bislang existieren jedoch nur Daten aus einem Fallbericht oder kleineren Fallserien zur Anwendung der zerebralen Oxymetrie mittels NIRS während interventionellem perkutanem Aortenklappenersatz (Paarmann et al., 2012, Moerman et al., 2016, Seppelt et al., 2020).

Ziel dieser retrospektiv angelegten Studie ist es daher, die Wertigkeit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) als Monitoring des Oxygenierungsstatus im Hirngewebe während TAVI an einem großen Patientenkollektiv zu evaluieren. In dieser Dissertation soll untersucht werden, inwieweit während einer TAVI therapeutische Entscheidungen wie der Beginn einer positiv inotropen Therapie oder der Einsatz einer Bluttransfusion durch die zerebrale Oxymetrie beeinflusst werden. Daher soll in der vorliegenden Arbeit folgende **Hypothese** geprüft werden:

*In Gruppe 1 (INVOS auffällig) wurde häufiger transfundiert/häufiger ein Inotropikum verabreicht als in der Kontrollgruppe.*

Dabei wurde die Kombination der beiden Interventionen Bluttransfusion und Inotropikagabe als primärer Endpunkt festgelegt, während sowohl Transfusion als auch die Gabe von Inotropika einzeln als sekundäre Zielparameter gelten.

Zusätzlich soll eruiert werden, ob und welche weiteren Einflussfaktoren es unabhängig von der INVOS-Überwachung bei Beginn einer Intervention gibt und ob das Vorliegen einer Carotisstenose die Vorhersage schlechterer INVOS-Messwerte erlaubt. Dazu dienen in dieser Studie folgende **Zusatzfragestellungen**:

- 1) *Sind die gemessenen INVOS-Werte niedriger bei Vorliegen von Carotisstenosen bzw. waren Patienten mit Carotisstenosen häufiger in der Gruppe **INVOS auffällig** als solche ohne? ( $\geq 60$  % Stenose der A. carotis interna einer Seite)*
- 2) *Unterscheiden sich die Hb-Konzentrationen vor Transfusion zwischen den beiden Gruppen? Wenn die zerebrale Oxymetrie bei der Entscheidung zur Transfusion eine Rolle gespielt hat, sollte dann in der Gruppe **INVOS auffällig** der Hb vor Transfusion höher sein?*
- 3) *Unterscheidet sich die Hämodynamik bzw. der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den beiden Gruppen?*

### 3.4.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware Jamovi. Zur deskriptiven Analyse wurden zunächst einige Ausgangscharakteristika der Patienten aus den zwei verschiedenen Gruppen mittels T-Test für unabhängige Stichproben sowie dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Dazu gehören sowohl demographische Daten wie Alter und Geschlecht als auch BMI (Body Mass Index), der bereits erläuterte EuroSCORE, die

## Ergebnisse

linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NT-proBNP (Brain natriuretic peptide), Pulmonaldruck, Hb- und Serumkreatinin-Konzentration, das Vorkommen einer Niereninsuffizienz, der Zugangsweg bei Intervention sowie der Vergleich der Ausgangs- und der minimalen INVOS-Werte unter Narkose. Bei der Auswertung wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert und Median inklusive Standardabweichung und kategoriale Variablen als absolute Anzahl sowie prozentuale Verteilung angegeben. Zur Testung der oben aufgeführten Hypothese und Zusatzfragestellungen wurde ebenfalls der T-Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für den sekundären Endpunkt Bluttransfusion wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test genutzt (ordinalskalierte Variable, Gabe von keinem/einem/zwei EK). Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Vollständigkeit der Daten

Bei gezielten Abfragen der Excel-Tabelle wurden die ermittelten Daten auf Vollständigkeit und Fehlerhaftigkeit geprüft. Ergänzungen oder Behebungen von Übertragungsfehlern konnten jederzeit durchgeführt werden. Unvollständige Protokolle, wie z.B. solche mit fehlenden Informationen zum Zeitpunkt der Ballonvalvuloplastie oder fehlenden Angaben von Laborparametern oder Komorbiditäten, konnten im Vorfeld mithilfe der periinterventionellen Bildgebung, mithilfe von Arztbriefen oder dem Laborsystem Lauris ergänzt werden. Patienten mit fehlenden Anästhesieprotokollen oder fehlendem intraoperativen INVOS-Monitoring wurden wie oben beschrieben vollständig von der Datenanalyse ausgeschlossen.

### 4.2 Deskriptive Datenanalyse

Abzüglich der nach weiter oben aufgeführten Kriterien ausgeschlossenen Patienten konnten insgesamt 1.003 Patienten in die Auswertung der Daten eingeschlossen werden.

Nach Einteilung in die beiden Studiengruppen Gruppe 1 (INVOS auffällig, 154 Patienten) und Gruppe 2 (INVOS unauffällig, 849 Patienten, Tabelle 22) wurden diese zunächst bezüglich demographischer und allgemeiner präoperativer Patientencharakteristika verglichen. Der Anhang enthält einen tabellarischen Überblick über die deskriptiven Analysen des Vergleichs der beiden Gruppen.

#### 4.2.1 Vergleich der Gruppen bezüglich des Alters, des BMI und des Geschlechts

Die bereits weiter oben erwähnte mit steigendem Lebensalter zunehmende Inzidenz der Aortenklappenstenose spiegelt sich auch in den Patientendaten der vorliegenden Arbeit wider. Die beiden Studiengruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters (81,4 Jahre in Gruppe 1 vs. 81,8 Jahre in Gruppe 2, Tabelle 6, Abbildung 4) und des BMI (27,03

## Ergebnisse

kg/m<sup>2</sup> in Gruppe 1 vs. 26,87 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe 2, Tabelle 8). Die Geschlechterverteilung in den Gruppen zeigt hingegen einen signifikanten Unterschied in den verschiedenen Patientenkollektiven ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe 1 mit auffälligen INVOS-Werten findet sich ein deutlich höherer Anteil an Frauen als im unauffälligen Kollektiv (77,9 % vs. 43,6 %, Tabelle 7).

T-Test für unabhängige Stichproben Alter

		Statistic	df	p
Alter	Student's t	0.804	1001	0.422

Group Descriptives Alter

Group		N	Mean	Median	SD	SE
Alter	INVOS unauffällig	849	81.8	82.0	5.83	0.200
	INVOS auffällig	154	81.4	82.0	6.43	0.518

Tabelle 6: Gruppenvergleich bzgl. des Alters

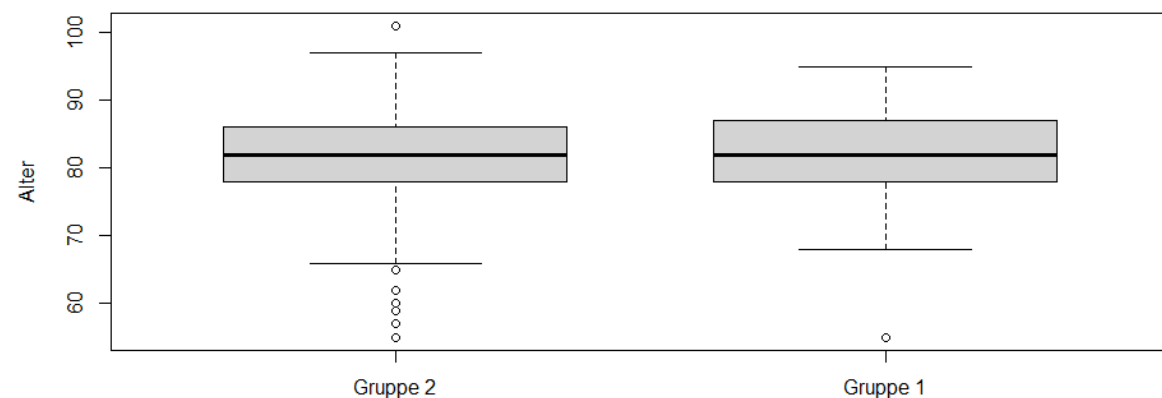


Abbildung 4: Boxplot Gruppenvergleich Alter

Chi-Quadrat-Test Geschlecht

Geschlecht		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
m	Observed	479	34	513
	% within row	93.4 %	6.6 %	100.0 %
	% within column	56.4 %	22.1 %	51.1 %
w	Observed	370	120	490
	% within row	75.5 %	24.5 %	100.0 %
	% within column	43.6 %	77.9 %	48.9 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within row	84.6 %	15.4 %	100.0 %
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

## Ergebnisse

Chi-Quadrat-Test Geschlecht

	Value	df	p
$\chi^2$	61.5	1	< .001
N	1003		

Tabelle 7: Gruppenvergleich bzgl. des Geschlechts

### 4.2.2 Vergleich der Gruppen bezüglich vorliegender Komorbiditäten

Der Vergleich weiterer präoperativer Patientendaten zeigt, dass in der Gruppe 1 (INVOS auffällig) im Durchschnitt sowohl ein schlechterer Ausgangs-Hb-Wert (11,51 g/dl vs. 12,53 g/dl) als auch eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vorliegen (46,14 % vs. 50,49 %), jeweils mit hochsignifikantem Ergebnis ( $p < 0,001$ , Tabelle 8). Zudem besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven im Hinblick auf den NT-proBNP-Wert (1342,98 pg/ml vs. 575,63 pg/ml) und auf die Serumkreatinin-Konzentration (1,56 mg/dl vs. 1,27 mg/dl) sowie des Pulmonalarteriendruckes (44,7 mmHg vs. 40,75 mmHg, Tabelle 8). Somit sind die Unterschiede in den Varianzen der Stichproben überzufällig und die Nullhypothese der Varianzgleichheit muss abgelehnt werden.

Außerdem fällt auf, dass in der Gruppe 1 (INVOS auffällig) ein deutlich größerer Anteil an niereninsuffizienten als an nierengesunden Patienten vorliegt (72,1 % vs. 27,9 %, Tabelle 9), während sich die Anteile in Gruppe 2 eher die Waage halten (56,7 % vs. 43,3 %). Zwar ist es vor allem bei älteren Patienten mit schwindender Muskelmasse schwierig, die Serumkreatinin-Konzentration allein zur Abschätzung des Nierenfunktionsniveaus bzw. zur Erkennung früher Stadien einer chronischen Nierenerkrankung zu verwenden, die Definition einer Niereninsuffizienz erfolgte hier jedoch der Einfachheit halber lediglich über diesen Parameter mit einem Cut-Off-Wert für Frauen bei 0,9 mg/dl und für Männer bei 1,1 mg/dl ((Kellum et al., 2013, Levey et al., 2003), Klöckner, L., 2019).

Im Hinblick auf die extrakardiale Arteriopathie (Claudicatio, Carotisverschluss oder -stenose >50 %, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an der abdominellen Aorta, an den Extremitätenarterien oder an den Carotiden) zeigt sich in den Daten der vorliegenden Studie, dass sich die Gruppen diesbezüglich nicht signifikant unterscheiden (22,1 % vs. 77,9 % in Gruppe 1, 21,3 % vs. 78,7 % in Gruppe 2,  $p = 0,833$ , Tabelle 10).

T-Test für unabhängige Stichproben Präoperative Patientencharakteristika

		Statistic	df	p
BMI	Student's t	-0.352	1000	0.725
PAP	Student's t	-3.112	814	0.002
Hb	Student's t	7.072	1001	<0.001
BNP	Student's t	-6.834	917	<0.001
Serumkrea	Student's t	-3.499	1001	<0.001

## Ergebnisse

T-Test für unabhängige Stichproben Präoperative Patientencharakteristika

		Statistic	df	p
LVEF	Student's t	4.033	995	<0.001

Group Descriptives Präoperative Patientencharakteristika

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
BMI	INVOS unauffällig	849	26.87	26.04	4.772	0.1638
	INVOS auffällig	153	27.03	25.64	6.25	0.506
PAP	INVOS unauffällig	685	40.75	39.00	13.019	0.4974
	INVOS auffällig	131	44.70	43.00	14.75	1.289
Hb	INVOS unauffällig	849	12.53	12.50	1.642	0.0564
	INVOS auffällig	154	11.51	11.55	1.61	0.130
NT-proBNP	INVOS unauffällig	783	575.63	289.00	893.212	31.9208
	INVOS auffällig	136	1342.98	788.50	2302.32	197.422
Serumkrea	INVOS unauffällig	849	1.27	1.09	0.895	0.0307
	INVOS auffällig	154	1.56	1.25	1.31	0.106
LVEF	INVOS unauffällig	844	50.49	55.00	11.834	0.4074
	INVOS auffällig	153	46.14	50.00	14.45	1.168

Tabelle 8: Gruppenvergleich bzgl. des BMI, PAP, Hb-Werts, NT-proBNP, Serumkreatinins und der LVEF

Kontingenztafel Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
FALSE	Observed	368	43	411
	% within row	89.5 %	10.5 %	100.0 %
	% within column	43.3 %	27.9 %	41.0 %
TRUE	Observed	481	111	592
	% within row	81.3 %	18.8 %	100.0 %
	% within column	56.7 %	72.1 %	59.0 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within row	84.6 %	15.4 %	100.0 %
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Chi-Quadrat-Test Niereninsuffizienz

	Value	df	p
$\chi^2$	12.8	1	< .001
N	1003		

Tabelle 9: Gruppenvergleich bzgl. des Vorliegens einer Niereninsuffizienz

## Ergebnisse

Kontingenztabelle Extrakardiale Arteriopathie

Extrakardiale Arteriopathie		INVOS		
		unauffällig	auffällig	Total
FALSE	Observed	668	120	788
	% within row	84.8 %	15.2 %	100.0 %
	% within column	78.7 %	77.9 %	78.6 %
TRUE	Observed	181	34	215
	% within row	84.2 %	15.8 %	100.0 %
	% within column	21.3 %	22.1 %	21.4 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within row	84.6 %	15.4 %	100.0 %
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Chi-Quadrat-Test Extrakardiale Arteriopathie

	Value	df	p
$\chi^2$	0.0446	1	0.833
N	1003		

Tabelle 10: Gruppenvergleich bzgl. des Vorliegens einer extrakardialen Arteriopathie

### 4.2.3 Vergleich der Gruppen bezüglich des errechneten EuroSCOREs

Alle diese genannten, im INVOS-auffälligen Patientenkollektiv zum größten Teil vermehrt vorkommenden Komorbiditäten spiegeln sich auch in dem als EuroSCORE bezeichneten Scoringssystem wider. Darum überrascht es nicht, dass dieser Score in den vorliegenden Studien-daten bei INVOS-auffälligen Patienten (Gruppe 1) durchschnittlich höher ist als im INVOS-unauffälligen Kollektiv (Tabelle 11, Abbildung 5). Der hier aufgezeigte statistisch signifikante Unterschied ist jedoch nicht von klinisch hoher Relevanz, da sich die Score-Parameter beider Gruppen im Hochrisikobereich befinden (9,90 in Gruppe 1 vs. 9,46 in Gruppe 2).

T-Test für unabhängige Stichproben EuroSCORE

		Statistic	df	p
EuroSCORE	Student's t	-2.18	1001	0.029

Group Descriptives EuroSCORE

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
EuroSCORE	INVOS unauffällig	849	9.46	9.00	2.31	0.0791
	INVOS auffällig	154	9.90	10.0	2.46	0.198

Tabelle 11: Gruppenvergleich bzgl. des errechneten EuroSCOREs

## Ergebnisse

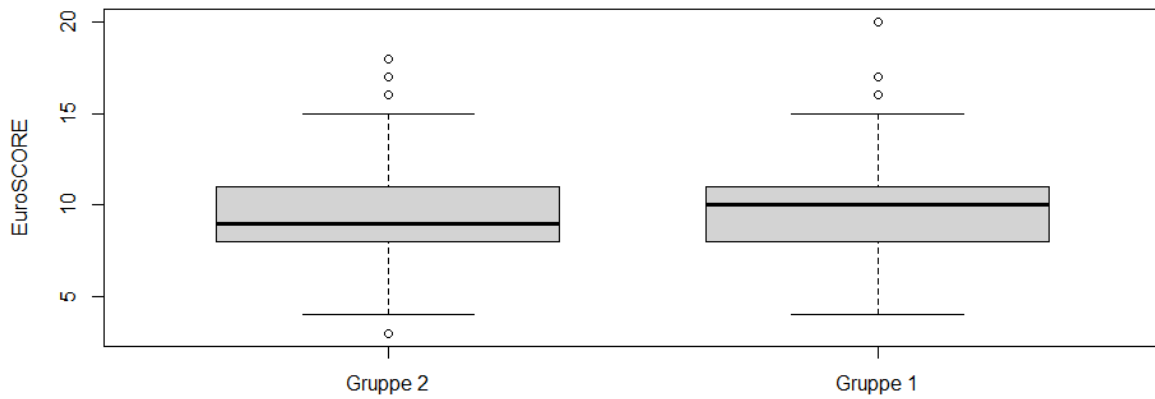


Abbildung 5: Boxplot Gruppenvergleich EuroSCORE

### 4.2.4 Vergleich der Gruppen bezüglich des gewählten Zugangsweges

Betrachtet man die verschiedenen Möglichkeiten des Zugangsweges bei Intervention, so fällt auf, dass es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen der vorliegenden Studie gibt. In beiden Gruppen dominiert deutlich der Anteil der transfemorale durchgeführten TAVI mit 89,6 % in Gruppe 1 und 93,8 % Gruppe 2 ( $p=0,141$ , Tabelle 12). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Wahl auf einen transapikalen Zugang mittels einer anterolateralen Minithorakotomie nur dann fällt, wenn der transfemorale Zugang aufgrund einer schweren pAVK oder eines geringen Gefäßdurchmessers nicht geeignet ist.

Kontingenztafel Zugangsweg

Zugang		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
SCA	Observed	1	0	1
	% within row	100.0 %	0.0 %	100.0 %
	% within column	0.1 %	0.0 %	0.1 %
TA	Observed	52	16	68
	% within row	76.5 %	23.5 %	100.0 %
	% within column	6.1 %	10.4 %	6.8 %
TF	Observed	796	138	934
	% within row	85.2 %	14.8 %	100.0 %
	% within column	93.8 %	89.6 %	93.1 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within row	84.6 %	15.4 %	100.0 %
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Chi-Quadrat-Test Zugangsweg

	Value	df	p
$\chi^2$	3.92	2	0.141
N	1003		

Tabelle 12: Gruppenvergleich bzgl. des Zugangsweges bei Intervention

## Ergebnisse

### 4.2.5 Vergleich der Gruppen bezüglich der INVOS-Werte

Die INVOS-Werte der Gruppe 1 lagen im Durchschnitt deutlich unter denen der Gruppe 2. Sowohl die Mittelwerte der präoperativen Ausgangswerte (rS0) als auch die der minimalen Sauerstoffsättigung unter Narkose (rSO<sub>2</sub>Narkmin) sind in Gruppe 1 mit 47,6 % und 43,6 % hochsignifikant geringer als die der Gruppe 2 mit 61,8 % und 62,2 % (p<0,001, Abbildungen 6 + 7 sowie Tabellen 13 + 14).

Gruppe 1 beinhaltet wie bereits zuvor beschrieben per definitionem Patienten mit INVOS-Auffälligkeiten sowohl aufgrund eines absoluten INVOS-Abfalles <50 % („INVOSk150“, inklusive bereits vorhandenem Ausgangswert <50 %) als auch aufgrund eines relativen Abfalles >20 % in Bezug auf den Ausgangswert („INVOS20“). Den größten Teil dieser INVOS-auffälligen Gruppe machen die Patienten aus, bei denen ein absoluter Sättigungsabfall <50 % zu verzeichnen ist (143 von 154 INVOS-auffälligen Patienten, Tabellen 23 + 24).

Betrachtet man nun nur die INVOS-auffällige Untergruppe mit relativem Abfall >20 % im Vergleich zu Patienten, die keinen Sättigungsabfall >20 % im Verlauf der Intervention hatten, so fällt auf, dass es hier keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Ausgangswerte (rS0) gibt (60,0 % vs. 59,6 %, p= 0,816, Tabelle 15). Es zeigt sich jedoch auch hier ein signifikanter Unterschied bezüglich der minimalen Sauerstoffsättigung unter Narkose (rSO<sub>2</sub>Narkmin 42,8 % vs. 59,9 %, p<0,001, Tabelle 16).

T-Test für unabhängige Stichproben INVOS-Ausgangswert (Gruppe 1 vs. Gruppe 2)

		Statistic	df	p
rS0	Student's t	18.8	999	<.001

Group Descriptives INVOS-Ausgangswert

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
rS0	INVOS unauffällig	847	61.8	62.0	8.12	0.279
	INVOS auffällig	154	47.6	46.0	10.7	0.864

Tabelle 13: Gruppenvergleich bzgl. der INVOS-Ausgangswerte

T-Test für unabhängige Stichproben INVOS-Minimalwert (Gruppe 1 vs. Gruppe 2)

		Statistic	df	p
rSO <sub>2</sub> Narkmin	Student's t	30.7	1001	<.001

Group Descriptives INVOS-Minimalwert

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
rSO <sub>2</sub> Narkmin	INVOS unauffällig	849	62.2	62.0	6.93	0.238
	INVOS auffällig	154	43.6	45.0	6.79	0.547

Tabelle 14: Gruppenvergleich bzgl. der minimalen INVOS-Werte während Narkose



## Ergebnisse

T-Test für unabhängige Stichproben INVOS-Ausgangswert (Untergruppe INVOS20 vs. Gruppe 2)

		Statistic	df	p
rSO <sub>2</sub>	Student's t	-0.233	999	0.816

Group Descriptives INVOS-Ausgangswert (Untergruppe INVOS20 vs. Gruppe 2)

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
rSO <sub>2</sub>	INVOS20 FALSE	967	59.6	60.0	9.88	0.318
	INVOS20 TRUE	34	60.0	61.5	12.6	2.17

Tabelle 15: Vergleich der Untergruppe INVOS20 bzgl. der INVOS-Ausgangswerte

T-Test für unabhängige Stichproben INVOS-Minimalwert (Untergruppe INVOS20 vs. Gruppe 2)

		Statistic	df	p
rSO <sub>2</sub> Narkmin	Student's t	10.8	999	< .001

Group Descriptives INVOS-Minimalwert (Untergruppe INVOS20 vs. Gruppe 2)

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
rSO <sub>2</sub> Narkmin	INVOS20 FALSE	967	59.9	60.5	9.00	0.289
	INVOS20 TRUE	34	42.8	42.3	11.3	1.93

Tabelle 16: Vergleich der Untergruppe INVOS20 bzgl. der minimalen INVOS-Werte während Narkose

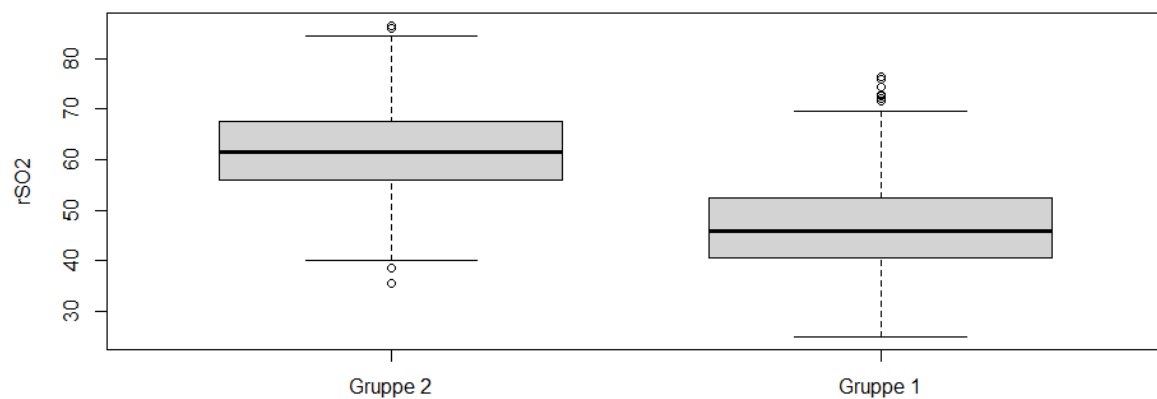


Abbildung 6: Boxplot Gruppenvergleich INVOS-Ausgangswerte

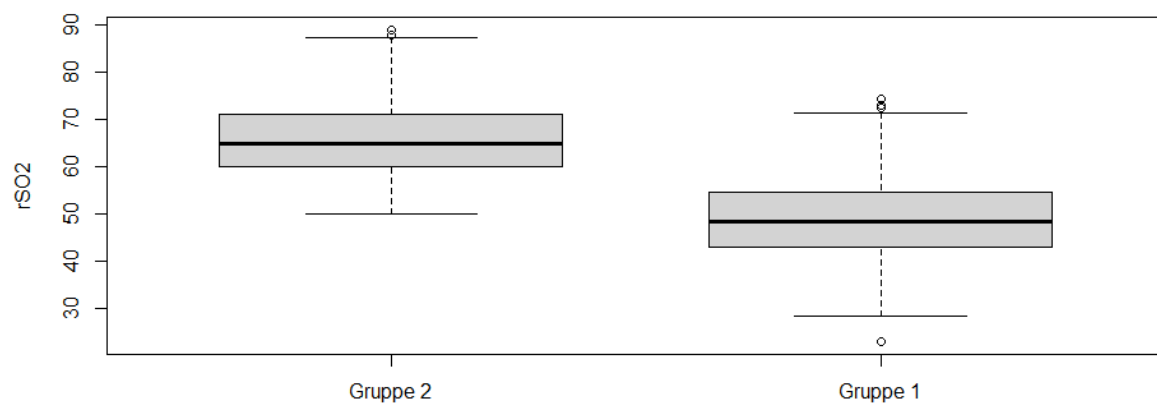


Abbildung 7: Boxplot Gruppenvergleich minimale INVOS-Werte während Narkose

## Ergebnisse

### 4.3 Test der Haupthypothese

In diesem Kapitel soll folgende Hypothese der vorliegenden Studie überprüft werden:

*In Gruppe 1 (INVOS auffällig) wurde häufiger transfundiert/häufiger ein Inotropikum verabreicht als in der Kontrollgruppe.*

Dabei stellt die Kombination aus Bluttransfusion und Inotropikagabe den primären Endpunkt (kombEP) dar, während beide Interventionen einzeln (Inotropikum, Transfusion) als sekundäre Zielparameter gelten.

Betrachtet man die Daten der vorliegenden Studie, so fällt auf, dass in Gruppe 1 (INVOS auffällig) ein deutlich höherer prozentualer Anteil der Patienten den kombinierten Endpunkt aus beiden Interventionen erreichte. Während im Kollektiv mit unauffälligen INVOS-Werten (Gruppe 2) nur 22,4 % der Patienten die Interventionskombination erhielten, wurden in Gruppe 1 insgesamt 39 % transfundiert und erhielten zusätzlich ein Inotropikum (Tabelle 17). Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 ist dieses Ergebnis mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,001 hochsignifikant.

Kontingenztafel

kombEP		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
FALSE	Observed	659	94	753
	% within column	77.6 %	61.0 %	75.1 %
TRUE	Observed	190	60	250
	% within column	22.4 %	39.0 %	24.9 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Chi-Quadrat-Test

	Value	df	p
$\chi^2$	19.2	1	<.001
N	1003		

Tabelle 17: Test der Haupthypothese - primärer kombinierter Endpunkt (kombEP)

Schaut man sich nun beide Interventionen einzeln als sekundäre Zielparameter an, ist auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu vermerken ( $p < 0,001$ ). So erfolgte die alleinige Verabreichung eines Inotropikums bei 16,9 % der INVOS-auffälligen Patienten (Gruppe 1), während nur 7,9 % der Gruppe 2 ein Inotropikum erhielten (Tabelle 18).

## Ergebnisse

Ähnlich ist auch der Unterschied bezüglich erfolgter Bluttransfusion: Insgesamt 30,5 % der INVOS-Auffälligen bekamen ein oder zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert, wohingegen nur insgesamt 15,8 % des INVOS-unauffälligen Kollektivs eine oder zwei Transfusionen erhielten (Tabelle 19). Somit fällt der Anteil an nicht transfundierten Patienten in der INVOS-auffälligen Gruppe im Vergleich signifikant geringer aus (69,5 % vs. 84,2 %,  $p < 0,001$ ).

Kontingenztabelle

Inotropikum		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
FALSE	Observed	782	128	910
	% within column	92.1 %	83.1 %	90.7 %
TRUE	Observed	67	26	93
	% within column	7.9 %	16.9 %	9.3 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Chi-Quadrat-Test

	Value	df	p
$\chi^2$	12.5	1	< .001
N	1003		

Tabelle 18: Test der Haupthypothese - sekundärer Endpunkt Inotropikagabe

Kontingenztabelle

Transfusion bzw. Erythrozytenkonzentrate		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
0	Observed	715	107	822
	% within column	84.2 %	69.5 %	82.0 %
1	Observed	66	20	86
	% within column	7.8 %	13.0 %	8.6 %
2	Observed	68	27	95
	% within column	8.0 %	17.5 %	9.5 %
Total	Observed	849	154	1003
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen

		Statistic	p
Transfusion	Mann-Whitney U	55529	< .001

Tabelle 19: Test der Haupthypothese - sekundärer Endpunkt Transfusion

## Ergebnisse

### 4.4 Tests der Zusatzfragestellungen

#### 4.4.1 Zerebrale Sättigung bei Vorliegen von Carotisstenosen

Eine der Nebenfragestellungen der vorliegenden Studie ist die Folgende:

*Ist die zerebrale Sättigung bei Vorliegen von Carotisstenosen erniedrigt, bzw. waren Patienten mit Carotisstenosen häufiger „INVOS auffällig“ als solche ohne?*

Dabei wurde die Grenze bei einer Stenose von  $\geq 60$  % gesetzt, da laut aktualisierter ESVS-Leitlinie (European Society for Vascular Surgery) bereits ab einer asymptomatischen Stenose von 60 % eine Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) erwogen werden sollte, „sofern kein erhöhtes OP-Risiko vorliegt und eines oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines carotisbedingten Schlaganfalls im Follow-up assoziiert sind“ (Eckstein H.-H., 2020).

Betrachtet man die Studiendaten, kann die oben gestellte Frage verneint werden. In der vorliegenden Arbeit gibt es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Carotisstenosen zwischen den beiden Gruppen 1 und 2 ( $p=0,897$ ). Dieses Ergebnis bedeutet, dass Patienten mit Carotisstenosen in dem vorliegenden Kollektiv nicht häufiger INVOS-auffällig waren als solche ohne. Ein tabellarischer Überblick über die Analyse befindet sich im Anhang (Tabelle 25).

#### 4.4.2 Unterscheiden sich die Hämoglobin-Konzentrationen vor Transfusion zwischen den beiden Gruppen?

In der deskriptiven Analyse präoperativer Patientencharakteristika zeigte sich bereits, dass die Ausgangs-Hb-Werte in der Gruppe 1 (INVOS auffällig) im Vergleich zur Gruppe 2 signifikant niedriger waren. Nun stellen sich jedoch weitere Fragen:

*Unterscheiden sich die Hb-Konzentrationen vor Transfusion zwischen beiden Gruppen? Und: Wenn die zerebrale Oxymetrie bei der Entscheidung zur Bluttransfusion eine Rolle gespielt hat, müsste dann folglich in der Gruppe 1 (INVOS auffällig) die Hb-Konzentration vor Transfusion höher sein?*

Die Betrachtung des unten aufgeführten Boxplots (Abbildung 8) und der Tabelle 20 zeigt, dass sich die Hb-Werte vor Transfusion im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden (8,91 vs. 9,00 g/dl,  $p=0,623$ ).

## Ergebnisse

Group Descriptives						
	Group	N	Mean	Median	SD	SE
HbvorTx	INVOS unauffällig	132	9.00	8.80	1.09	0.0952
	INVOS auffällig	46	8.91	8.85	0.979	0.144

T-Test für unabhängige Stichproben				
		Statistic	df	p
HbvorTx	Student's t	0.492	176	0.623

Tabelle 20: Test der Zusatzfragestellung - Hb-Wert vor Transfusion

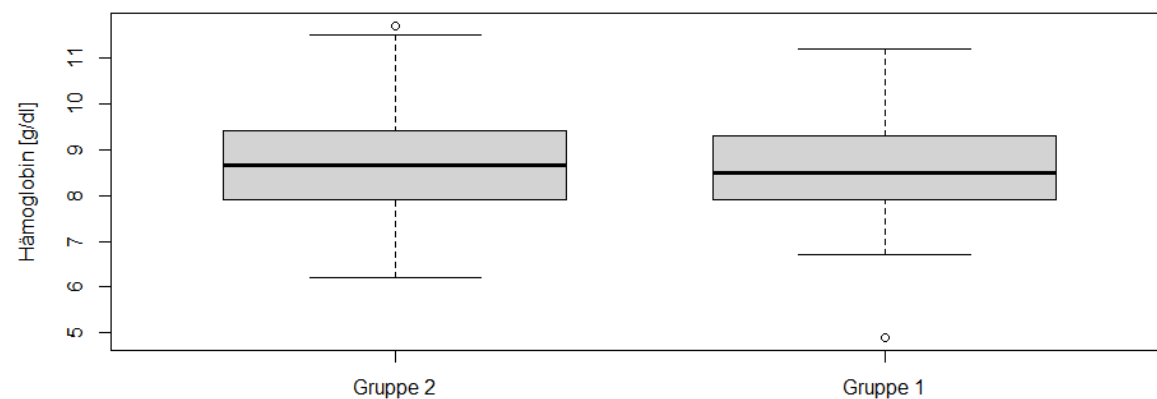


Abbildung 8: Boxplot Gruppenvergleich Hb-Wert vor Transfusion

### 4.4.3 Unterscheidet sich der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den beiden Gruppen?

Ähnliches gilt für den Vergleich der beiden Studiengruppen bezüglich des Blutdruckes vor Gabe eines Inotropikums. Tabelle 21 und Abbildung 9 zeigen, dass zwischen den beiden Kollektiven ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren arteriellen Blutdruckes vor Inotropikum existiert (67,9 mmHg vs. 74,2 mmHg,  $p=0,08$ ). Somit kann auch bezüglich dieser Nebenfragestellung die Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Trotz des damit fehlenden Blutdruckunterschiedes haben in der INVOS-auffälligen Gruppe wie oben bereits aufgezeigt jedoch signifikant mehr Patienten ein Inotropikum erhalten (16,9 % vs. 7,9 %,  $p<0,001$ ).

Group Descriptives						
	Group	N	Mean	Median	SD	SE
ADInoM	INVOS unauffällig	60	74.2	73.3	13.1	1.69
	INVOS auffällig	23	67.9	70.0	17.5	3.65

T-Test für unabhängige Stichproben				
		Statistic	df	p
ADInoM	Student's t	1.77	81.0	0.080

Tabelle 21: Test der Zusatzfragestellung - Blutdruck vor Inotropikagabe

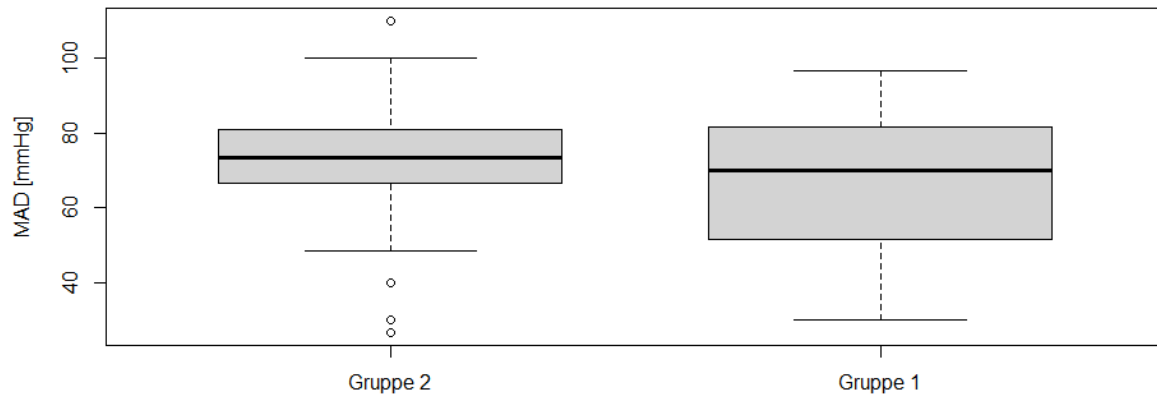


Abbildung 9: Boxplot Gruppenvergleich Blutdruck vor Inotropikagabe

## 5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde bei einem Patientenkollektiv von insgesamt über 1.000 Patienten die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels INVOS®-Oxymeter während eines interventionellen, perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI) in Allgemeinanästhesie gemessen.

Vorrangiges Ziel war es, die Wertigkeit der Nahinfrarotspektroskopie als nicht-invasive Monitoringmethode des Oxygenierungsstatus im Hirngewebe während TAVI zu ermitteln und gezielt im Hinblick auf zwei Interventionen zu untersuchen. Die somit erhobenen Daten sollten Aufschluss darüber geben, inwieweit therapeutische Entscheidungen, wie der Beginn einer positiv inotropen Therapie oder der Einsatz einer Bluttransfusion, durch die zerebrale Oxymetrie beeinflusst werden.

Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es bislang zum einen nur begrenzte Daten zur Anwendung der CO im Rahmen kardiologischer Interventionen in Form von kleineren Fallserien während TAVI (Moerman et al., 2016, Paarmann et al., 2012), zum anderen liegt bei einem Großteil aller bisherigen Studien der Schwerpunkt auf prognostischer Ebene und somit auf der Wirksamkeit von Behandlungsstrategien zur Minderung der Mortalität oder peri- und postoperativer unerwünschter Ereignisse. Die Fragestellung der vorliegenden Dissertation hingegen ist auf den Einfluss der CO während TAVI auf die beiden oben genannten Interventionen klar begrenzt. Dies stellt somit die erste Studie an einem größeren Patientenkollektiv zum Monitoring mittels NIRS im Rahmen eines TAVI-Eingriffs dar. Die Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in den aktuellen Rahmen der Literatur ist folglich in den anschließenden Abschnitten nur bedingt möglich, da der größte Teil der zurückliegenden Studien an herzchirurgischen Patienten stattfand und andere Endpunkte berücksichtigt wurden.

## Diskussion

Im Folgenden soll zunächst der aktuelle Stand der Literatur in Verbindung mit den Befunden der vorliegenden Studie betrachtet werden, bevor auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Haupthypothese und Nebenfragestellungen eingegangen wird.

### 5.1 Aktueller Stand der Literatur: CO allgemein

Wie bereits in der Literaturdiskussion erläutert, haben sich bisher diverse klinische Studien mit der Frage beschäftigt, ob perioperative zerebrale Entsättigungen detektiert mittels NIRS Einfluss auf die Inzidenz neurologischer und allgemeiner postoperativer Komplikationen haben und ob es im Gegenzug möglich ist, das allgemeine postoperative Outcome zu verbessern, indem man zerebrale Sättigungsabfälle behandelt.

Die überwiegende Anzahl an Studien zeigt unabhängig von der operativen Fachdisziplin (herz- und nicht-herzchirurgisch), dass intraoperative Abfälle der zerebralen Oxymetrieparameter mit einem schlechteren neurologischen und auch allgemeinen Outcome vergesellschaftet zu sein scheinen. Dabei reichen die Endpunkte der vorliegenden Untersuchungen von beispielsweise verlängerten Krankenhausaufenthalten oder der erhöhten Inzidenz deliranter Zustände über postoperative kognitive Dysfunktion bis hin zu vermehrter allgemeiner Morbidität und sogar bis hin zu einer erhöhten 30-Tages- sowie 1-Jahres-Mortalität (Zheng et al., 2013, Green and Kunst, 2017).

Trotz aller vielversprechend erscheinenden Ergebnisse existiert bisher jedoch eine zu geringe Evidenz, um sagen zu können, dass die intraoperative NIRS-Überwachung und die daraus abgeleitete Behandlung von Sättigungsabfällen die postoperativen neurologischen Komplikationen wirklich signifikant reduzieren können (Zheng et al., 2013). Angesichts der in einigen Studien beschriebenen Korrelation zwischen zerebraler O<sub>2</sub>-Sättigung und systemischem Outcome sind sich viele Autoren darüber einig, dass perioperative Optimierungsmaßnahmen im Rahmen einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie zur Vermeidung neurologischer Komplikationen zusätzlich einen positiven systemischen Effekt auf die globale Gewebepfusion haben und somit auch potentiell das allgemeine klinische Outcome verbessern können (Casati et al., 2007, Casati et al., 2005, Denault et al., 2007, Murkin et al., 2007). Dafür spricht auch der bereits in der Literaturdiskussion erläuterte Behandlungsalgorithmus, bei dem die meisten Mittel zur Erhöhung der zerebralen Sauerstoffsättigung ohnehin gleichzeitig die systemische Sauerstoffversorgung und somit beispielsweise den arteriellen Blutdruck oder den pCO<sub>2</sub> beeinflussen (Denault et al., 2007).

In bisherigen Interventionsstudien konnte jedoch weder bei Murkin und Kollegen noch in der multizentrischen, randomisierten Kontrollstudie von Deschamps und Team am Ende nach erfolgreicher Behandlung der Entsättigungen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamthäufigkeit an unerwünschten Komplikationen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

## Diskussion

gefunden werden. Die Daten von Murkin lassen eine geringere Rate an MOMM (30-d major organ morbidity and mortality) und damit eine geringere Inzidenz von Schlaganfall, dialysepflichtigem Nierenversagen, verlängerter Beatmung, tiefer Sternuminfektion, Reoperation und Tod nach Intervention erahnen, jedoch deuten die Ergebnisse mit größtenteils fehlendem signifikanten Unterschied bezüglich der einzelnen Komplikationen insgesamt eher darauf hin, dass die Interventionen zur Korrektur der Entsättigungen nicht wirksam waren (Murkin et al., 2007).

Deschamps und Kollegen präsentieren in ihren Ergebnissen statt einer Outcome-Verbesserung überzeugende Beweise dafür, dass die frühzeitige Umkehrung eines Sättigungsabfalles einen signifikanten Einfluss sowohl auf das weitere Fortschreiten des Sauerstoffabfalls bis zur klinischen Relevanz als auch auf die gesamte Last an zerebralen Entsättigungen während des Eingriffs hat (Deschamps et al., 2016).

Neben diesen nicht schlüssigen Studien im Hinblick auf die Wirksamkeit der angewendeten Interventionen existieren im Verlauf hingegen mehrere randomisierte Studien und Kohortenuntersuchungen, die sich in ihren Ergebnissen einig darüber sind, dass die Vermeidung von Entsättigungsereignissen zu einer Verbesserung zumindest der neurologischen Outcomes in der Interventionsgruppe führen kann (Mohandas et al., 2013, Colak et al., 2015, Harilall et al., 2014).

### 5.2 Aktueller Stand der Literatur: CO im Rahmen von TAVI-Eingriffen

Vor Beginn der Studienperiode der vorliegenden Arbeit im Jahr 2010 existieren keine Studien zur zerebralen Oxymetrie im Rahmen eines TAVI-Eingriffs. Bis zum Ende der Periode im Jahr 2017 gibt es nur eine kleine Studie an 20 Patienten sowie den Fallbericht einer ähnlich zusammengesetzten Autorengruppe (Paarmann et al., 2010, Paarmann et al., 2012). Paarmann und Kollegen liefern damit nicht nur erste Daten zum NIRS-Monitoring während TAVI als Prozedur mit schnell wechselnden hämodynamischen Zuständen, sondern auch neue Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen der CO und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung, gemessen mittels Pulmonalarterienkatheter. In ihrer Studie legen sie überzeugende Beweise dafür vor, dass die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung nicht nur die zerebrale Sauerstoffbilanz widerspiegelt, sondern auch die systemische. Die Ergebnisse demonstrieren eine bessere Korrelation nach Narkoseinduktion und vor Rapid Pacing als während der Perioden mit hämodynamischer Instabilität. Zusätzlich zeigen sich die Oxymetrie-Werte zu allen gemessenen Zeitpunkten niedriger als die der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung. Daher warnen Paarmann und Kollegen in ihrer Publikation davor, dass aus der Überwachung mittels NIRS eher eine Unterschätzung der globalen gemischt-venösen Sauerstoffsättigung und somit eine eher übermäßige und unnötige Behandlung mit Inotropika resultieren könne (Paarmann et al., 2012, Schön et al., 2011a).



## Diskussion

Eine aktuelle Pilotstudie von Seppelt und Team an 50 Patienten mit transfemoralem TAVI-Eingriff unter Analgosedierung aus dem Jahr 2020 steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Paarmann und Kollegen und zeigt ebenfalls, dass die zerebrale Sauerstoffsättigung mit der gemischt-venösen Sättigung korreliert. Die Ergebnisse demonstrieren außerdem eine signifikante Korrelation zwischen einem intraprozeduralen  $rSO_2$ -Abfall von  $>20\%$  und sowohl einer höheren Inzidenz an postoperativem Delirium als auch an neuen neurologischen Komplikationen wie Schlaganfall oder TIA. Diese Befunde untermauern auch die von Schön und Kollegen, die ebenfalls eine Korrelation zwischen niedrigen prä- und intraoperativen  $rSO_2$ -Werten und postoperativem Delirium bei herzchirurgischen Patienten beschreiben (Schön et al., 2011a).

Als zusätzlichen Aspekt beschreiben Seppelt und Kollegen in ihrer Studie an TAVI-Patienten, dass die  $rSO_2$  während der Rapid Pacing-Phase früher Auffälligkeiten anzeigt als die gemischt-venöse Sättigung und daher ein geeigneterer Parameter für die Überwachung schneller hämodynamischer Veränderungen sein könnte. Dies könnte dem Kliniker somit möglicherweise während des Eingriffs beim Detektieren eines systemischen und auch zerebralen Low-Flow-Zustandes zugutekommen (Seppelt et al., 2020). Auch Moerman und Kollegen demonstrieren bereits in ihrer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie an herzchirurgischen Patienten, dass die Überwachung mittels NIRS im Gegensatz zur gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ohne Zeitverzögerung auf Blutdruckänderungen reagiert. Sie weisen somit ebenfalls darauf hin, dass die zerebrale Oxymetrie als non-invasive Methode aus diesem Grund eine zuverlässige Beurteilung der Auswirkungen von hämodynamischen Veränderungen auf die Gewebepfusion gewährleisten könnte (Moerman et al., 2013).

### 5.3 Zusammenhang CO und kardiopulmonale Funktion - Vergleich der präoperativen Patientencharakteristika

Ein Zusammenhang zwischen der zerebralen Oxymetrie und der gemischt-venösen Sättigung konnte mittels der erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit nicht belegt werden. Dennoch zeigen sich einige andere Tendenzen und Parallelen, welche den Kenntnisstand aus bisherigen Studien bestätigen. Die zerebrale Sauerstoffsättigung wurde bereits in diversen Studien als ein Indikator für die Beziehung zwischen der zerebralen Sauerstoffversorgung und dem systemisch-metabolischen Sauerstoffbedarf genannt. Die Tatsache, dass es beispielsweise häufig auch Patienten mit einer  $rSO_2 < 50\%$  schon vor Intervention unterhalb der Schwelle für zerebrale Ischämie gibt, erklären sich bereits Zheng und Kollegen mit dem Einfluss von Faktoren wie einem niedrigen Herzzeitvolumen, Lungenerkrankungen, zerebralen Gefäßerkrankungen oder Anämie (Zheng et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit liegen, wie auch bereits die Gruppeneinteilung an sich erkennen lässt, die Mittelwerte der INVOS-Ausgangs- und Minimalwerte unter Narkose in der Gruppe 1 (INVOS auffällig) signifikant unter denen der Gruppe 2 ( $47,6\%$  und  $43,6\%$  vs.  $61,8\%$  und

## Diskussion

62,2 %, Tabellen 13 und 14). Beim Vergleich der präoperativen Patientencharakteristika der beiden Gruppen ist ein signifikanter Trend zu sowohl einem höheren EuroSCORE als auch einer niedrigeren LVEF, einem niedrigeren Ausgangs-Hb-Wert sowie höheren NT-proBNP-Werten in der Gruppe mit INVOS-Auffälligkeiten zu beobachten (Tabelle 8). In unseren Daten zeigt sich zusätzlich ein höherer Anteil an Niereninsuffizienten in der Gruppe 1 ( $\text{SO}_2 < 50\%$  absolut ODER Abfall  $< 80\%$  des Ausgangswertes, Tabelle 9). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Seppelt und Kollegen an TAVI-Patienten, welche ebenfalls zeigen, dass Patienten mit einem intraprozeduralen Sättigungsabfall von  $> 20\%$  sowohl einen höheren EuroSCORE als auch eine niedrigere Ausgangs-LVEF aufzuweisen hatten (Seppelt et al., 2020).

Auch Heringlake und seine Kollegen bestätigen mit ihrer prospektiven Beobachtungsstudie an kardiochirurgischem Patientengut, dass die präoperativen  $\text{rSO}_2$ -Konzentrationen den Schweregrad der kardiopulmonalen Dysfunktion widerspiegeln (Heringlake et al., 2011).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren also, dass auch bei TAVI-Patienten aus den präoperativen Komorbiditäten auf die Höhe und die Entwicklung der zerebralen Oxy-metrieparameter im Verlauf der Prozedur geschlossen werden kann.

Aus bisher unklaren Gründen fällt beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Geschlechterverteilung auf, dass sich in der Gruppe 1 mit auffälligen INVOS-Werten ein deutlich höherer Anteil an Frauen wiederfindet als in der INVOS-unauffälligen Gruppe 2 (77,9 % vs. 43,6 %, Tabelle 7). Bei der Recherche konnte in bisherigen Studien keine wegweisende Erklärung für diesen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven der vorliegenden Dissertation gefunden werden.

### 5.4 Hintergründe für die gewählten INVOS-Grenzen und Alternativen zur Beurteilung des Monitorings

In den aktuellen Studien ist nicht allgemeingültig definiert, welche genaue Sättigungsabweichung vom präoperativen Ausgangswert einen pathologischen und somit behandlungsbedürftigen Befund darstellt. Zu berücksichtigen ist bei der Interpretation und vor allem bei dem Vergleich der verschiedenen Ergebnisse daher, dass die jeweiligen Grenzwerte von Studie zu Studie variieren.

Die meisten bereits zuvor erwähnten Studien verwenden entweder eine relative Abnahme der  $\text{rSO}_2$  gegenüber dem Ausgangswert, wie beispielsweise eine Abnahme um 20 %, oder einen absoluten Schwellenwert der Sauerstoffsättigung, wie beispielsweise eine absolute  $\text{rSO}_2 < 50\%$  (Zheng et al., 2013). Auch in der vorliegenden Arbeit erfolgt die Gruppeneinteilung unter der Bedingung, dass die Patienten der Gruppe 1 als INVOS-Auffälligkeit entweder eine zerebrale Sauerstoffsättigung  $< 50\%$  absolut oder einen Sättigungsabfall  $< 80\%$  des Ausgangswertes zu einem beliebigen Zeitpunkt aufzuweisen hatten. Im Nachhinein scheint die

## Diskussion

Gruppeneinteilung zusätzlich durch die bereits weiter oben erwähnten Ergebnisse von Seppelt und Kollegen gestützt (Seppelt et al., 2020).

Betrachtet werden zunächst die begrenzten Daten von Studien an Patienten mit TAVI-Eingriff. Paarmann und Kollegen untersuchen in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie wie zuvor bereits erwähnt die Korrelation zwischen zerebraler und gemischt-venöser Sauerstoffsättigung an 20 TAVI-Patienten und legen somit keinen pathologischen INVOS-Grenzwert fest (Paarmann et al., 2012).

In der aktuellen Studie von Seppelt und Team an 50 Patienten mit transfemorale TAVI unter Analgosedierung werden wie auch in der vorliegenden Arbeit sowohl eine Abnahme von  $>20\%$  als auch ein absoluter Wert  $<50\%$  als pathologische  $rSO_2$ -Werte definiert. Als zusätzlicher Aspekt wird dabei eine unihemisphärische Abnahme von  $10\%$  im Vergleich zum kontralateralen Sensor als abnormal festgelegt. Insgesamt zeigen dort  $74\%$  der Patienten ( $n=37$ ) eine Auffälligkeit der NIRS-Parameter, während in der vorliegenden Arbeit hingegen nur ca.  $15,4\%$  der Personen der Gruppe 1 (INVOS auffällig,  $n=154$ ) angehören. Seppelt und Kollegen sehen somit einen Abfall der zerebralen Sättigung während der Rapid Pacing-Phase von  $>20\%$  als einen zuverlässigen Cut-Off-Wert zum Screening auf neurologische Komplikationen an, da dieser in ihrem Kollektiv, wie bereits weiter oben erwähnt, mit einer höheren Inzidenz von postinterventionellem Delirium und Schlaganfall oder TIA assoziiert war (Seppelt et al., 2020).

Betrachtet man nun Studien an herzchirurgischem Patientengut, so zeigen beispielsweise Yao und Kollegen, dass prolongierte sehr tiefe Entsättigungen  $<35\%$  bei diesen Patienten postoperativ zu signifikant mehr neurologischen Defiziten führen als bei solchen, deren zerebrale  $SO_2$ -Werte intraoperativ nicht so stark abfallen (Yao et al., 2004). Eine Assoziation von absoluten Entsättigungen mit dem Grenzwert  $<50\%$  und einer erhöhten Inzidenz von postoperativen kognitiven Dysfunktionen wird durch die Studienergebnisse von De Tournay-Jette und Kollegen demonstriert (De Tournay-Jette et al., 2011).

Murkin und sein Team definieren in ihren bereits erwähnten Studien eine Desaturierung von  $<70\%$  als klinisch relevant, untersuchen den Einfluss eines Algorithmus zur Vermeidung von Sättigungsabfällen jedoch bereits ab einer Interventionsschwelle von  $<75\%$  des Ausgangswertes. Sie verwenden somit zwei unterschiedliche Schwellenwerte für erstens die Definition von Entsättigungen und zweitens den Bedarf einer Korrektur von Sättigungsabfällen (Murkin et al., 2007).

Im Gegensatz dazu gilt in den beiden bereits in der Literaturdiskussion erläuterten multizentrischen Interventionsstudien zur Prüfung des Behandlungsalgorithmus von Denault und Kollegen ein  $rSO_2$ -Abfall  $>10\%$  bzw.  $>20\%$  vom präoperativen Ausgangswert als Interventionsgrenze. Auf diese in den bisherigen Studien verwendeten unterschiedlichen

## Diskussion

Schwellenwertdefinitionen könnten möglicherweise auch die teils unterschiedlich nachgewiesene Wirksamkeit der angewendeten Interventionen und die somit anders ausfallenden Erfolgsquoten der Korrektur von zerebralen Entsättigungen zurückzuführen sein (Deschamps et al., 2016, Subramanian et al., 2016, Denault et al., 2007).

Eine Alternative zur NIRS-Beurteilung liefern Slater und seine Kollegen, indem sie nicht nur das Ausmaß, sondern explizit auch die Dauer der Entsättigungen berücksichtigen. Sie beschreiben, dass in dem Patientenkollektiv ihrer Studie eine Entsättigung <50 % absolut erst über einen gewissen Zeitraum hinweg ein unabhängiger Risikofaktor für kognitive Defizite und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt nach koronarer Bypass-Operation ist (Slater et al., 2009). Auch in weiteren randomisierten Interventionsstudien an herzchirurgischen Patienten setzen die Autoren die Schwellenwertdefinition von einem absoluten oder relativen Sättigungsabfall in Verbindung mit einer gewissen Zeitspanne (Murkin et al., 2007).

Und auch Green und Kunst postulieren in ihrem Review aus dem Jahr 2017, dass man sich nicht nur auf Einzelwerte der zerebralen Sättigungsabfälle fokussieren, sondern immer den Effekt von sowohl der Tiefe als auch der entsprechenden Dauer von Entsättigungen berücksichtigen sollte (Green and Kunst, 2017). Eine Beachtung der Dauer der rSO<sub>2</sub>-Abfälle findet im Gegensatz dazu in der vorliegenden Arbeit nicht statt.

Als weiterer zu nennender Aspekt wurden in einigen Studien, wie auch zuvor bei Murkin beschrieben, unabhängig von den Entsättigungsgrenzwerten separate Schwellenwerte festgelegt, ab denen bereits eine Intervention erfolgen sollte (Murkin et al., 2007, Mohandas et al., 2013, Harilall et al., 2014).

Ähnliche Unterschiede zwischen den bisherigen Studien gibt es auch bezüglich der Interpretation der präoperativ vorherrschenden rSO<sub>2</sub>-Ausgangswerte. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich wie bereits erwähnt ein signifikanter Unterschied der präoperativen Ausgangsmittelwerte mit 47,6 % in der INVOS-auffälligen Gruppe 1 vs. 61,8 % in der Gruppe 2 (Abbildung 6 und Tabelle 13). Über die möglichen postoperativen Auswirkungen der rSO<sub>2</sub> <50 % in Gruppe 1 vor Beginn der TAVI lässt sich anhand der vorhandenen Daten keine Aussage tätigen. In bisherigen Studien gibt es jedoch bereits mehrere Hinweise auf den Zusammenhang zwischen bereits präoperativ zu niedrigen Ausgangswerten und postoperativ unerwünschten Ereignissen. Yao und Kollegen demonstrieren eine signifikant höhere Inzidenz von postoperativen neurologischen Einschränkungen bei Patienten mit präoperativen Ausgangswerten <35 % (Yao et al., 2004). Die prospektive Beobachtungsstudie von Heringlake und Kollegen an kardiochirurgischem Patientengut zeigt, dass niedrige präoperative rSO<sub>2</sub>-Werte <50 % in engem Zusammenhang mit der postoperativen allgemeinen Morbidität und kurz- und langfristiger Mortalität (30 Tage + 1 Jahr) stehen (Heringlake et al., 2011). Laut der Veröffentlichung von Schön und Kollegen im selben Jahr gilt hingegen bereits eine präoperative absolute zerebrale

## Diskussion

O<sub>2</sub>-Sättigung <60 % als unabhängiger Risikofaktor für ein postoperatives Delir, zusammen mit zusätzlichen Einflussfaktoren wie einem höheren Lebensalter, einem niedrigeren MMSE-Wert (Mini Mental State Examination) sowie neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (Schön et al., 2011a, Schön et al., 2012).

Präoperative Normwerte sind in großem Maße abhängig von Alter und Komorbiditäten der Patienten, was wiederum die Schwellenwert-Definitionsvariationen in den bisherigen Studien mit jeweils unterschiedlichen Patientenkollektiven erklären kann. Bei einem herzchirurgischen Kollektiv ist laut Schön und Kollegen von einer zerebralen Ausgangssättigung von ungefähr 60-70 % auszugehen, während im Gegensatz dazu Gesunde eine Sättigung von ca.  $71 \pm 6$  % aufzuweisen scheinen (Schön et al., 2012). In der vorliegenden Studie an TAVI-Patienten lag die präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen mittels INVOS<sup>®</sup>-Oxymeter bei allen Patienten im Mittel bei 59,6 % und somit nur knapp unter der von Schön und Team berichteten Sättigungsspanne (Tabelle 26). Dies spiegelt erneut die Vergleichbarkeit der Studien an herzchirurgischem Patientengut mit der vorliegenden Arbeit an TAVI-Patienten wider. Begründet werden kann diese vor allen Dingen durch eine vergleichbare Pathophysiologie der zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten mit vergleichbarer kardiozirkulatorischer Beeinträchtigung.

Der Einfluss der kardiopulmonalen Funktion auf den rSO<sub>2</sub>-Ausgangswert nach Heringlake und Kollegen wurde bereits zuvor ausführlich erläutert. Betrachtet man das Lebensalter als weiteren Einflussfaktor auf die präoperativen Werte, könnte der Zusammenhang laut Heringlake und Team einerseits auf die Veränderungen der Mikrozirkulation mit steigendem Alter, andererseits auf den oft in hohem Alter vorliegenden niedrigeren Hb-Wert zurückzuführen sein (Heringlake et al., 2011). Aufgrund der durch die zerebrale Oxymetrie erfolgten Widerspiegelung von sowohl Sauerstoffangebot als auch von Sauerstoffbedarf des Hirngewebes sinkt die rSO<sub>2</sub> einerseits, wenn das Angebot aufgrund eines Rückgangs der Sauerstoffzufuhr abnimmt, andererseits kommt es auch zu einem Sättigungsabfall, wenn der Sauerstoffbedarf, jedoch nicht gleichzeitig das Angebot, ansteigt. Bei älteren oder multimorbiden Patienten beispielsweise kann ein Abfall des arteriellen Sauerstoffgehalts aufgrund einer möglicherweise vorliegenden Anämie nicht durch einen Anstieg des zerebralen Blutflusses kompensiert werden, sodass folglich die zerebrale Sauerstoffzufuhr und damit auch die rSO<sub>2</sub> sinkt (Green and Kunst, 2017). Diese beschriebene Theorie kann auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauert werden. Zwar zeigte sich hier im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied des mittleren Alters der beiden Patientenkollektive (81,8 Jahre vs. 81,4 Jahre,  $p=0,422$ ), jedoch ein signifikant schlechterer Ausgangs-Hb-Wert in Gruppe 1 (11,51 vs. 12,53 g/dl,  $p<0,001$ ). Diese Daten unterstützen somit die durch Green und Kunst beschriebene Theorie der Veränderung der Mikrozirkulation mit steigendem Alter und der daraus resultierenden schlechteren Kompensationsmöglichkeit von Sättigungsabfällen.

Schön und Kollegen legen in ihren Untersuchungen im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit zusätzlich einen spezifischen Cut-Off-Wert für einseitige Sättigungsabfälle fest. Intraoperativ neu aufgetretene Seitendifferenzen der zerebralen Sauerstoffsättigung  $>10\%$  sind nach ihrer Meinung immer bis zum Beweis des Gegenteils als Folge einer einseitigen Perfusionsstörung zu werten. Dabei sollen als mögliche Ätiologie sowohl Störungen der Perfusion durch thromboembolische Ereignisse oder einen Verschluss der zerebralen Strombahn als auch Störungen des venösen Abflusses durch beispielsweise Kanülenfehlage oder falsche intraoperative Kopflagerung in Betracht gezogen werden (Schön et al., 2012).

### 5.5 Hintergründe zu den Interventionen

Bevor auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Haupt- und Nebenfragestellungen eingegangen wird, sollen in diesem Kapitel kurz allgemeine andere Faktoren erläutert werden, die neben der zerebralen Oxymetrie während einer TAVI Einfluss auf die Entscheidung zum Einsatz der beiden betrachteten Interventionen (Inotropikagabe und Bluttransfusion) haben können.

Wie bereits in der Literaturdiskussion ausführlich dargestellt, gibt es eine Reihe an physiologischen Transfusionsstriggern, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und vorliegender Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Tabelle 2). Dazu zählen neben klinischen Symptomen wie beispielsweise Tachykardie oder Hypotension vor allem auch intraoperative EKG-Veränderungen. Hinzu kommen globale Indizes einer Sauerstoffunterversorgung, wie das Vorliegen einer Laktatazidose in der Blutgasanalyse (BGA) oder der Abfall der gemischt- oder zentralvenösen Sättigung.

Sowohl einige in der Tabelle 2 aufgeführten klinischen Symptome als auch einige globale Indizes bleiben in der vorliegenden Studie unberücksichtigt, da während einer TAVI zum einen nicht standardmäßig eine systemische Überwachung mittels zentralem Venenkatheter (ZVK) oder Pulmonalarterienkatheter stattfindet und zum anderen Symptome wie eine eingeschränkte kognitive Funktion oder andere neurologische Auffälligkeiten bei Intervention in Allgemeinanästhesie nicht adäquat interpretiert werden können. Auch wurden in dieser retrospektiven Studie beispielsweise keine BGA-Werte und somit nur ein Teil der möglichen Einflussfaktoren in Zusammenhang mit den beiden untersuchten Interventionen explizit erfasst.

Als einer der Grundpfeiler der adäquaten Gewebeoxygenierung gilt neben den Hämoglobineigenschaften laut Edmonds und Kollegen auch das Plasmavolumen, welches mittels zentralvenösem Druck via ZVK abgeschätzt werden kann. Durch eine Studie von Torella und Kollegen konnte ein signifikanter Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung als Reaktion auf eine Bluttransfusion nachgewiesen werden. Dies beruht laut Edmonds und Kollegen nicht nur darauf, dass der Hb-Wert ansteigt, sondern auch insbesondere darauf, dass durch Transfusion

## Diskussion

ein ausreichendes Blutvolumen geschaffen wird, um einen adäquaten Gasaustausch gewährleisten zu können (Torella et al., 2003, Edmonds et al., 2004).

Im Folgenden sollen kurz die in dieser Studie berücksichtigten Parameter und Faktoren aufgezählt werden: arterieller Blutdruck sowie Herzfrequenz vor Gabe eines Inotropikums und vor Bluttransfusion und Hb-Wert vor Transfusion. Hinzu kommen die explizit erfassten Zeitpunkte der NIRS-Messung mit der Sauerstoffsättigung vor Transfusion und vor Inotropikum sowie die allgemeine Gruppeneinteilung der Patienten in Gruppe 1 mit und Gruppe 2 ohne INVOS-Auffälligkeiten.

Ein Aspekt mit definitivem Einfluss auf den Einsatz eines Inotropikums während einer TAVI ist die Tatsache, dass die valvuläre Aortenstenose neben dem Vorliegen einer HOCM zu den relativen Kontraindikationen für eine Verabreichung inotroper Substanzen gehört. Durch die Frequenzzunahme als inotrope Wirkung besteht die Gefahr, dass der transvalvuläre Druckgradient zunimmt und die Koronarperfusion möglicherweise kritisch eingeschränkt wird. Das bedeutet, dass die Indikation zur Inotropikagabe bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose vom Kliniker noch strenger gestellt werden sollte als bereits weiter oben in der Literaturdiskussion dargestellt, da ihre Wirkung unter Umständen zur weiteren hämodynamischen Verschlechterung der Situation führen könnte (Hewing and Stangl, 2007).

### 5.6 Haupthypothese

*In Gruppe 1 (INVOS auffällig) wurde häufiger transfundiert/häufiger ein Inotropikum verabreicht als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2).*

Diese Haupthypothese der vorliegenden Studie kann gemäß aller Erwartungen mit den bereits weiter oben beleuchteten Ergebnissen bestätigt werden. In Gruppe 1 erreichte ein deutlich höherer prozentualer Anteil der Patienten den kombinierten Endpunkt aus beiden Interventionen (39 % vs. 22,4 % in Gruppe 2). Bei Betrachtung der jeweils einzelnen Interventionen als sekundäre Zielparameter zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied: In Gruppe 1 erhielten 16,9 % der Patienten ein Inotropikum, während in Gruppe 2 nur 7,9 % eine inotrope Substanz verabreicht bekamen. Auch eine alleinige Bluttransfusion erfolgte bei einem signifikant höheren Patientenanteil in der Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe 2 (30,5 % vs. 15,8 %,  $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse implizieren, dass das INVOS-Monitoring wie erwartet eine Rolle bei der Entscheidung für oder gegen die untersuchten Interventionen gespielt und somit sowohl als Transfusionstrigger als auch als Trigger zur Verabreichung eines Inotropikums gegolten haben könnte.

## Diskussion

Wie bereits erwähnt, lässt die bisher dürftige Studienlage bezüglich des NIRS-Monitorings im Rahmen von TAVIs keinen Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit anderen Untersuchungen zu.

Auf der Suche nach sinnvollen Transfusionstriggern betrachteten jedoch Torella und Kollegen bereits im Jahr 2002 in ihrer Studie die zerebrale Oxymetrie als Trigger während eines kontrollierten, normovolämischen Blutverlustes. Da die Indikationsstellung zur Transfusion laut deren Meinung neben unzuverlässigen Messungen der Sauerstofftransportkapazität, beispielsweise mittels Hb- und Hämatokritwert, meist auf vagen klinischen Vermutungen beruht, setzen sie die Hoffnung auf das NIRS-Monitoring als nicht-invasive Methode mit der Möglichkeit der Echtzeit-Messung der lokalen Sauerstoffverfügbarkeit. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikante Korrelation zwischen sowohl Hämoglobinkonzentration als auch entnommenem Blutvolumen und zerebraler O<sub>2</sub>-Sättigung. Die Autoren sprechen zwar letztendlich von einer zu geringen Evidenz, um NIRS zu einem tatsächlichen Transfusionsauslöser zu erklären, sind jedoch der Meinung, dass weitere Forschungen und vor allem größere randomisierte Studien durchaus gerechtfertigt sind (Torella et al., 2002).

## 5.7 Zusatzfragestellungen

### 5.7.1 Unterscheiden sich die Hb-Werte vor Transfusion zwischen den Gruppen?

Unterscheidet sich der Blutdruck vor Gabe eines Inotropikums zwischen den Gruppen?

Diese Zusatzfragestellungen lassen sich mit den weiter oben beleuchteten Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit „Nein“ beantworten (Tabellen 20 + 21). Bei der Datenanalyse der über 1.000 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied der Hb-Werte vor Transfusion zwischen den beiden Studiengruppen nachgewiesen werden. Gleiches lässt sich auch über die therapeutische Intervention mittels Inotropikagabe sagen. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutdrücke vor der Verabreichung gefunden werden.

Dieses Ergebnis impliziert, dass das INVOS-Monitoring nicht als alleiniger Parameter eine Rolle bei der Entscheidung für eine Transfusion oder für die Gabe eines Inotropikums gespielt haben kann. Wäre INVOS allein von Bedeutung gewesen, so müssten sich Hb-Wert und Blutdruck im Vergleich beider Gruppen unterscheiden. Der Hb-Wert müsste folglich in Gruppe 1 (INVOS auffällig) vor Transfusion höher sein und trotz des besseren Hb-Ausgangswertes wäre aufgrund von vorhandenen INVOS-Auffälligkeiten mehr transfundiert worden als in Gruppe 2. Zwar weisen die vorliegenden Daten in Bezug auf die Zusatzfragestellungen keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen nach, trotzdem zeigen die Ergebnisse mit Bestätigung der Haupthypothese insgesamt, dass in Gruppe 1 mit INVOS-Auffälligkeiten signifikant mehr Patienten den kombinierten Endpunkt aus Transfusion und Inotropikagabe und auch die einzelnen Zielparameter erreicht haben. Dies bedeutet, dass INVOS insgesamt eine Rolle gespielt haben könnte, jedoch nicht als alleinige Entscheidungshilfe.



## Diskussion

Der Nachteil der retrospektiven Datenerhebung ist hierbei, dass sich nicht mehr genau nachvollziehen lässt, welche weiteren klinischen Transfusionskriterien oder Indikationen zur Inotropikagabe zeitgleich bei den Patienten vorgelegen haben und in welchem Ausmaß in der Situation wirklich die zerebrale Sauerstoffsättigung bei der Entscheidungsfindung des Anästhesisten eine Rolle gespielt hat.

### 5.7.2 Ist INVOS niedriger bei Vorliegen von Carotisstenosen?

Eine bereits vorher vorhandene kognitive Beeinträchtigung, eine Demenz oder eine Carotis-Arterienerkrankung gelten als Risikofaktoren für neurologische Komplikationen bei TAVI-Eingriffen (Seppelt et al., 2020). Entgegen allen Erwartungen zeigt sich jedoch in der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen einer bekannten Carotisstenose oder einer bekannten extrakardialen Arteriopathie und der Zugehörigkeit zur Gruppe 1 mit INVOS-Auffälligkeiten (Tabellen 25 und 10). Dies untermauert die Ergebnisse von Seppelt und Kollegen, die in ihren aktuellen Studien ebenfalls zeigen, dass eine vorbekannte zerebrale Arterienerkrankung nicht mit intraprozeduralen rSO<sub>2</sub>-Veränderungen korreliert (Seppelt et al., 2020).

## 5.8 Limitationen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gibt es einige Limitationen, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollen.

Zur Datenerfassung in dieser Studie wurde retrospektiv eine Sichtung handgeschriebener Anästhesieprotokolle vorgenommen, d.h. es wurden keine digitalen Werte erfasst. Zum Erhalt möglichst akkurater und anschaulicher Daten existieren im Rahmen der Narkoseprotokolle festgelegte Dokumentationszeiträume, in denen Ergebnisse der zerebralen Oxymetrie als jeweils repräsentative Werte im 15-minütigen Intervall festgehalten werden. Fraglich bleibt hier, ob es somit für den Anästhesisten angesichts des groben Erfassungsrasters möglich ist, explizit festzuhalten, ob einem INVOS-Abfall unmittelbar eine hämodynamische Instabilität vorausging.

Darüber hinaus muss angeführt werden, dass der Erfolg einer jeden Überwachungsmodalität abhängig von den Interventionsstrategien des jeweiligen behandelnden Arztes ist. Zwar ist das Monitoring mittels NIRS an sich untersucherunabhängig, nicht jedoch die daraus abgeleitete Behandlung. Bereits Murkin postulierte im Jahr 2011, dass eine der größten Herausforderungen der zerebralen Oxymetrie die Tatsache sei, dass Störungen der zerebralen Sauerstoffsättigung zwar hoch empfindlich, jedoch eher unspezifisch seien (Murkin, 2011). Es obliegt somit dem Kliniker zu bestimmen, ob ein Entsättigungsereignis eher Folge einer Störung der systemischen Perfusion, einer regionalen zerebralen Hypoperfusion, einer relativen Hypoxämie, einer erhöhten zerebralen Stoffwechselrate oder auch einer Kombination von derartigen Faktoren ist. Ein allgemein kommunizierter Behandlungsalgorithmus, wie beispielsweise der von

## Diskussion

Denault und Kollegen aus dem Jahr 2007, setzt genau an der Grundlage dieses Problems an und versucht diese Hürde zu umgehen. Dieser Algorithmus galt auch in der vorliegenden Studie als derzeit unter den Anästhesisten geläufiges Behandlungsschema.

Zur Minimierung der potenziell individuellen Handhabung eines jeden Anästhesisten bei fehlender Festlegung von explizit einheitlichen Interventionsschwellen in Form von Grenzwerten für Schwere oder Dauer der Sättigungsabfälle, wurde ein Zeitraum möglichst ohne übermäßige Team-Fluktuationen gewählt. Trotz all der Bemühungen zur Umgehung der Problematik bleibt insgesamt unklar, inwiefern die Interventionen abhängig von den derzeit tätigen verschiedenen Mediziner sind.

Außerdem erfolgt in dieser Dissertation keine explizite Betrachtung von neu aufgetretenen Seitendifferenzen der zerebralen Sauerstoffsättigung.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die zerebrale Sauerstoffsättigung wie bereits weiter oben erwähnt zahlreichen Einflussfaktoren unterliegt, die jedoch in dieser Arbeit nicht explizit erfasst wurden. Dazu zählen neben den beiden hier berücksichtigten Faktoren arterieller Perfusionsdruck und Hb-Wert unter anderem auch der Säure-Basen-Haushalt, der partielle CO<sub>2</sub>-Druck, die Körpertemperatur oder die Narkosetiefe gemessen mittels Bispektralindex (BIS). Diese Faktoren sind alle dafür bekannt, den zerebralen Blutfluss zu beeinflussen.

In Bezug auf die Inotropikagabe als Intervention im Rahmen einer TAVI ist außerdem erneut anzumerken, dass die valvuläre Aortenstenose mit mechanischer Obstruktion des linksventrikulären Auswurfs prinzipiell eine relative Kontraindikation für die Gabe eines Inotropikums darstellt. Sie gehört zu den Krankheitsbildern, bei denen die ohnehin schon strenge Indikationsstellung noch einmal mehr durch den Anästhesisten überdacht wird, da es unter Umständen zu einer weiteren Verschlechterung der hämodynamischen Situation und somit zur kritischen Einschränkung der Koronarperfusion kommen kann.

Als letzte und wichtigste Einschränkung bleibt erneut zu erwähnen, dass die Fragestellung im Vergleich zu bisherigen Studien zur zerebralen Oxymetrie in der vorliegenden Arbeit klar begrenzt ist. Der Fokus liegt hier insbesondere auf der Wertigkeit der CO während TAVI und deren Einfluss auf die beiden Zielparameter Inotropikagabe und Bluttransfusion. Bei der Datenerfassung wurde sich hauptsächlich auf die vorliegenden Anästhesie- und Intensivstationsprotokolle beschränkt. Daher findet keine Evaluation der Mortalität oder postinterventioneller unerwünschter Ereignisse statt. Wie weiter oben bereits näher beleuchtet, konnten in vielen bisherigen Studien überzeugende Beweise dafür vorgelegt werden, dass niedrige prä- oder intraoperative Werte der zerebralen Sättigung Risikofaktoren im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen sind. Eine Bestätigung solcher Aussagen auch im Rahmen kardiologischer Interventionen kann mit der vorliegenden Studie aufgrund der begrenzten Fragestellung somit nicht erfolgen.

## 6. Zusammenfassung

Die periinterventionelle Überwachung des Gehirns ist vielerorts (noch) keine Routine, obwohl sowohl die Anästhesie als auch die interventionelle Kardiologie großen Einfluss auf zerebrale Funktionen nimmt, Patienten immer älter werden und in höherem Alter neurologische Komplikationen wie postoperatives Delir oder kognitive Beeinträchtigungen zunehmen (Guenther and Radtke, 2011).

Der Konsens der bisherigen Studien besteht darin, dass sich zerebrale Desaturierungen bereits in der Herzchirurgie als prognostische Indikatoren für ein schlechteres klinisches Outcome herausgestellt haben. Die bislang vorliegenden Studien erlauben die Feststellung, dass die CO unter anderem zu einer Trendabschätzung der gemischt-venösen Sättigung herangezogen werden kann und dass Sättigungsabfälle in engem Zusammenhang mit postoperativen, vor allem neurologischen Komplikationen und mit verlängerten Krankenhausaufenthalten stehen. Zudem legen einige Studien überzeugende Beweise dafür vor, dass ein festgelegter Interventionsalgorithmus zerebrale Entsättigungen besser verhindern könnte als es durch die Routineversorgung gelingt.

Die vorliegende Arbeit stellt nach jetzigem Kenntnisstand die erste Studie an einem derart großen Patientenkollektiv mit kardiologischer Intervention dar. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Dissertation Hinweise auf einen möglichen Nutzen des NIRS-Monitorings im Rahmen von kardiologischen Interventionen liefern. Mithilfe der erhobenen Daten an TAVI-Patienten konnte gezeigt werden, dass Komorbiditäten, wie eine vorbestehende Herzinsuffizienz oder eine chronische Lungenerkrankung, einen starken Einfluss auf die zerebrale Sättigung haben. Präoperative Werte der CO spiegeln eindeutig die kardiopulmonale Funktion und andere Komorbiditäten, auch zusammengefasst im sogenannten EuroSCORE, wider. Die vorliegende Studie sollte zeigen, ob die Überwachung der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS eine geeignete Monitoringmodalität auch im Rahmen kardioanästhesiologischer Verfahren darstellt und ob sich klinisch-therapeutische Entscheidungen auf die CO zurückführen lassen. Hier wurde der Fokus gezielt auf die beiden Interventionen der Bluttransfusion und der Verabreichung von positiv inotropen Substanzen gerichtet.

Die Ergebnisse zeigen, dass das INVOS-Monitoring tatsächlich eine Rolle bei den therapeutischen Entscheidungen gespielt haben könnte, wenn auch nicht allein. Diese Feststellung untermauert auch die von Erdös vertretene Meinung, dass die CO keine konventionellen Parameter der adäquaten systemischen Oxygenierung wie die gemischt- oder zentralvenöse Sauerstoffsättigung, die Überwachung des Säure-Basen-Haushalts oder das Herzzeitvolumen ersetzen kann und soll, sondern vielmehr als zusätzliches Mittel zur Darstellung des individuellen periprozeduralen Trends der zerebralen Sauerstoffversorgung dienen soll. Neurologische neu auftretende Symptome sind unter Vollnarkose oder Analgosedierung teilweise überhaupt nicht oder nicht eindeutig zu erkennen. So kann es folglich durch die CO zu einer früheren und somit

## Zusammenfassung

rechtzeitigen, adäquaten Reaktion auf entgleiste Parameter für die Perfusion (wie beispielsweise MAD, pCO<sub>2</sub>) kommen und frühzeitige Interventionen können eingeleitet werden (Erdös et al., 2009, Dullenkopf et al., 2007).

Einer der bedeutendsten Vorteile des NIRS-Monitorings ist zweifellos, dass es sich um die zurzeit einzige nicht-invasive und kontinuierliche Überwachungsmöglichkeit handelt, mit der eine Aussage über die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung getroffen werden kann. Die derzeitige vorläufige Evidenz, die auf kleinen Studien und Fallberichten basiert, zeigt, dass die NIRS eine sehr schnelle Darstellung der zerebralen Sauerstoffsättigung liefert und dass sie Veränderungen identifizieren könnte, die von der standardmäßigen hämodynamischen Überwachung nicht vorhergesagt werden können. Als traditionelle Standardmittel der Anästhesie zur Überwachung einer adäquaten perioperativen systemischen Oxygenierung haben die arterielle, gemischtvenöse und zentralvenöse Sättigung, der Säure-Basen-Status, das Herzzeitvolumen oder die Pulsoxymetrie alle zum Nachteil, dass sie einerseits in unterschiedlichem Maße invasiv sind und andererseits, dass sie zum Teil nur intermittierend zur Verfügung stehen (Dullenkopf et al., 2007). Außerdem wurde bereits in mehreren Studien demonstriert, dass die CO eine zuverlässigere und genauere Beurteilung der Oxygenierung in Echtzeit zu ermöglichen vermag, da sie schneller auf hämodynamische Änderungen zu reagieren scheint (Moerman et al., 2013).

Weitere Vorteile der CO sind die einfache Implementierung und Interpretation sowie das nicht vorhandene Risiko für Patienten während der Überwachung. Neben medizinischen Vorteilen darf jedoch auch der potenzielle sozioökonomische Nutzen durch Sparen von Gesundheitsressourcen nicht außer Acht gelassen werden. Darunter fallen beispielsweise Kosten für längere Krankenhaus- oder Intensivaufenthalte sowie zusätzliche Aufwendungen für intra- und postoperative Komplikationen wie Delir oder Schlaganfall (Edmonds et al., 2004).

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen in Kombination mit den in bisherigen Studien gewonnenen Erkenntnissen, dass die zerebrale Oxymetrie auch im Rahmen kardioanästhesiologischer Interventionen ein hilfreiches zusätzliches Diagnoseinstrument sein könnte, um TAVI-Patienten mit hohem Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen und kognitive Beeinträchtigungen zu erkennen und um klinisch-therapeutische Entscheidungen zu beeinflussen. Sicherlich bedarf es weiterer größerer und prospektiver Studien mit langem Follow-Up, einerseits zur hier nicht erfolgten Evaluierung des Einflusses auf Langzeitüberleben und langfristige Komplikationen, andererseits zur Ermittlung der Auswirkungen von NIRS-Monitoring in Hinblick auf sozioökonomische Aspekte. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um herauszufinden, ob und vor allem welche Patienten während TAVI von festgelegten, spezifischen therapeutischen Algorithmen zur Vermeidung von Komplikationen profitieren. Weiterhin nicht sicher geklärt ist die Frage nach einem expliziten Schwellenwert der zerebralen Sauerstoffsättigung, unterhalb dessen eine Schädigung und damit verbundene Komplikationen zunehmend

## Zusammenfassung

wahrscheinlich werden. In bisherigen Studien zeichnet sich ab, dass Entsättigungen <50 % als schädlich erscheinen, jedoch bleibt unklar, über welchen Zeitraum ein solcher Sättigungsabfall akzeptiert werden kann und wann wie intensiv interveniert werden sollte (Schön et al., 2012).

Die Messung der  $rSO_2$  könnte in Zukunft ein wichtiger Bestandteil des Standardmonitorings während eines TAVI-Eingriffs werden. Die Erkenntnisse dieser Dissertation sind ein weiterer Schritt in Richtung einer standardisierten Anwendung des NIRS-Monitorings und ebnen den Weg für eine Optimierung der bisherigen Behandlungsstrategien durch Veränderung von beeinflussbaren Parametern.

## 7. Literaturverzeichnis

- ABDUL-JAWAD ALTISENT, O., FERREIRA-GONZALEZ, I., MARSAL, J. R., RIBERA, A., AUGER, C., ORTEGA, G., CASCANT, P., URENA, M., DEL BLANCO, B. G., SERRA, V., SUREDA, C., IGUAL, A., ROVIRA, A., GONZALEZ-ALUJAS, M. T., GONZALEZ, A., PURI, R., CUELLAR, H., TORNOS, P., RODES-CABAU, J. & GARCIA-DORADO, D. 2016. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. *Clin Res Cardiol*, 105, 508-17.
- AMELOOT, K., GENBRUGGE, C., MEEEX, I., JANSSENS, S., BOER, W., MULLENS, W., FERDINANDE, B., DUPONT, M., DENS, J. & DE DEYNE, C. 2015. Low hemoglobin levels are associated with lower cerebral saturations and poor outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 96, 280-6.
- BEKEREDJIAN, R., PLEGER, S. T. & CHORIANOPOULOS, E. 2013. [High-risk patients with aortic valve stenosis. Interventional therapy]. *Herz*, 38, 118-25.
- BÖTHIG, D. & BREYMAN, T. 2010. Risiko-Scores in der Herzchirurgie. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BUNDESÄRZTEKAMMER, W. 2014. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. *Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats, Köln*.
- BUNDESÄRZTEKAMMER, W. 2020. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020.
- CARL, M., ALMS, A., BRAUN, J., DONGAS, A., ERB, J., GOETZ, A., GOEPFERT, M., GOGARTEN, W., GROSSE, J., HELLER, A. R., HERINGLAKE, M., KASTRUP, M., KROENER, A., LOER, S. A., MARGGRAF, G., MARKEWITZ, A., REUTER, D., SCHMITT, D. V., SCHIRMER, U., WIESENACK, C., ZWISSLER, B. & SPIES, C. 2010. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci*, 8, Doc12.
- CARSON, J. L., HILL, S., CARLESS, P., HEBERT, P. & HENRY, D. 2002. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev*, 16, 187-99.
- CASATI, A., FANELLI, G., PIETROPAOLI, P., PROIETTI, R., TUFANO, R., DANELLI, G., FIERRO, G., DE COSMO, G. & SERVILLO, G. 2005. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg*, 101, 740-7, table of contents.
- CASATI, A., FANELLI, G., PIETROPAOLI, P., PROIETTI, R., TUFANO, R., MONTANINI, S., COLLABORATIVE ITALIAN STUDY GROUP ON ANAESTHESIA IN ELDERLY, P., DANELLI, G., NUZZI, M., MENTEGAZZI, F., TORRI, G., MARTANI, C., SPREAFICO, E., FIERRO, G., PUGLIESE, F., DE COSMO, G., ACETO, P., SERVILLO, G. & MONACO, F. 2007. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*, 24, 59-65.
- COLAK, Z., BOROJEVIC, M., BOGOVIC, A., IVANCAN, V., BIOCINA, B. & MAJERIC-KOGLER, V. 2015. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 47, 447-54.
- CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., BASH, A., BORENSTEIN, N., TRON, C., BAUER, F., DERUMEAUX, G., ANSELME, F., LABORDE, F. & LEON, M. B. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-8.
- DAVIE, S. N. & GROCOTT, H. P. 2012. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology*, 116, 834-40.

- DE TOURNAY-JETTE, E., DUPUIS, G., BHERER, L., DESCHAMPS, A., CARTIER, R. & DENAULT, A. 2011. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25, 95-104.
- DENAULT, A., DESCHAMPS, A. & MURKIN, J. M. 2007. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 11, 274-81.
- DESCHAMPS, A., HALL, R., GROCOTT, H., MAZER, C. D., CHOI, P. T., TURGEON, A. F., DE MEDICIS, E., BUSSIERES, J. S., HUDSON, C., SYED, S., SEAL, D., HERD, S., LAMBERT, J., DENAULT, A., DESCHAMPS, A., MUTCH, A., TURGEON, A., DENAULT, A., TODD, A., JERATH, A., FAYAD, A., FINNEGAN, B., KENT, B., KENNEDY, B., CUTHBERTSON, B. H., KAVANAGH, B., WARRINER, B., MACADAMS, C., LEHMANN, C., FUDOROW, C., HUDSON, C., MCCARTNEY, C., MCISAAC, D., DUBOIS, D., CAMPBELL, D., MAZER, D., NEILPOVITZ, D., ROSEN, D., CHENG, D., DRAPEAU, D., DILLANE, D., TRAN, D., MCKEEN, D., WIJEYSUNDERA, D., JACOBSON, E., COUTURE, E., DE MEDICIS, E., ALAM, F., ABDALLAH, F., RALLEY, F. E., CHUNG, F., LELLOUCHE, F., DOBSON, G., GERMAIN, G., DJAIANI, G., GILRON, I., HARE, G., BRYSON, G., CLARKE, H., MCDONALD, H., ROMAN-SMITH, H., GROCOTT, H., YANG, H., DOUKETIS, J., PAUL, J., BEAUBIEN, J., BUSSIERES, J., PRIDHAM, J., ARMSTRONG, J. N., PARLOW, J., MURKIN, J., GAMBLE, J., DUTTCHEN, K., KARKOUTI, K., TURNER, K., BAGHIRZADA, L., SZABO, L., LALU, M., WASOWICZ, M., BAUTISTA, M., JACKA, M., MURPHY, M., SCHMIDT, M., VERRET, M., PERRAULT, M. A., BEAUDET, N., BUCKLEY, N., CHOI, P., MACDOUGALL, P., JONES, P., DROLET, P., BEAULIEU, P., TANEJA, R., MARTIN, R., HALL, R., GEORGE, R., CHUN, R., MCMULLEN, S., BEATTIE, S., SAMPSON, S., et al. 2016. Cerebral Oximetry Monitoring to Maintain Normal Cerebral Oxygen Saturation during High-risk Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Feasibility Trial. *Anesthesiology*, 124, 826-36.
- DULLENKOPF, A., BAULIG, W., WEISS, M. & SCHMID, E. R. 2007. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult patients after cardiac surgery is not useful for monitoring absolute values but may reflect trends in venous oxygenation under clinical conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21, 535-9.
- ECKSTEIN H.-H., K. H. A., BERKEFELD J., DÖRFLER A., KOPP I., LANGHOFF R., LAWALL H., RINGLEB P., SANDER, D., STORCK M. 2020. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose.
- EDMONDS, H. L., JR. 2002. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum*, 5, 225-8.
- EDMONDS, H. L., JR., GANZEL, B. L. & AUSTIN, E. H., 3RD 2004. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 8, 147-66.
- ERDÖS, G., TZANOVA, I., SCHIRMER, U. & ENDER, J. 2009. [Neuromonitoring and neuroprotection in cardiac anaesthesia. Nationwide survey conducted by the Cardiac Anaesthesia Working Group of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Anaesthesist*, 58, 247-58.
- FANNING, J. P., WESLEY, A. J., PLATTS, D. G., WALTERS, D. L., EELES, E. M., SECO, M., TRONSTAD, O., STRUGNELL, W., BARNETT, A. G., CLARKE, A. J., BELLAPART, J., VALLELY, M. P., TESAR, P. J. & FRASER, J. F. 2014. The silent and apparent neurological injury in transcatheter aortic valve implantation study (SANITY): concept, design and rationale. *BMC Cardiovasc Disord*, 14, 45.
- FLACHSKAMPF, F. A., DANIEL, W. G. 2004. Aortenstenose. *Der Internist*, 45, 1281-1292. <https://doi.org/10.1007/s00108-004-1285-5>.
- FREEMAN, R. V. & OTTO, C. M. 2005. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 111, 3316-26.
- GAEDE, L., BLUMENSTEIN, J., KIM, W. K., LIEBETRAU, C., DORR, O., NEF, H., HAMM, C., ELSASSER, A. & MOLLMANN, H. 2017. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clin Res Cardiol*, 106, 411-419.

- GOEDDEL, L. A., ABERNATHY, J. H. & BRADY, M. B. 2019. An Anesthesiologist's Guide to the 2017 American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults with Aortic Stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33, 263-273.
- GOLD, J. P., CHARLSON, M. E., WILLIAMS-RUSSO, P., SZATROWSKI, T. P., PETERSON, J. C., PIRRAGLIA, P. A., HARTMAN, G. S., YAO, F. S., HOLLENBERG, J. P., BARBUT, D. & ET AL. 1995. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110, 1302-11; discussion 1311-4.
- GOLDMAN, S., SUTTER, F., FERDINAND, F. & TRACE, C. 2004. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*, 7, E376-81.
- GREEN, D. W. & KUNST, G. 2017. Cerebral oximetry and its role in adult cardiac, non-cardiac surgery and resuscitation from cardiac arrest. *Anaesthesia*, 72 Suppl 1, 48-57.
- GUENTHER, U. & RADTKE, F. M. 2011. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24, 670-5.
- HABICHER, M., ZAJONZ, T., HERINGLAKE, M., BONING, A., TRESKATSCH, S., SCHIRMER, U., MARKEWITZ, A. & SANDER, M. 2018. [S3 guidelines on intensive medical care of cardiac surgery patients : Hemodynamic monitoring and cardiovascular system-an update]. *Anaesthetist*, 67, 375-379.
- HAMILTON, M. A., CECCONI, M. & RHODES, A. 2011. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*, 112, 1392-402.
- HAMM, C. W. & BEYERSDORF, F. 2020. GARY-The Largest Registry of Aortic Stenosis Treatment Worldwide. *Eur Heart J*, 41, 733-735.
- HAMM, C. W., MOLLMANN, H., HOLZHEY, D., BECKMANN, A., VEIT, C., FIGULLA, H. R., CREMER, J., KUCK, K. H., LANGE, R., ZAHN, R., SACK, S., SCHULER, G., WALTHER, T., BEYERSDORF, F., BOHM, M., HEUSCH, G., FUNKAT, A. K., MEINERTZ, T., NEUMANN, T., PAPOUTSIS, K., SCHNEIDER, S., WELZ, A., MOHR, F. W. & BOARD, G. A.-E. 2014. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, 35, 1588-98.
- HARILALL, Y., ADAM, J. K., BICCARD, B. M. & REDDI, A. 2014. The effect of optimising cerebral tissue oxygen saturation on markers of neurological injury during coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circ*, 23, 68-74.
- HEBERT, P. C., WELLS, G., BLAJCHMAN, M. A., MARSHALL, J., MARTIN, C., PAGLIARELLO, G., TWEEDDALE, M., SCHWEITZER, I. & YETISIR, E. 1999. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 340, 409-17.
- HERINGLAKE, M., GARBERS, C., KABLER, J. H., ANDERSON, I., HEINZE, H., SCHÖN, J., BERGER, K. U., DIBBELT, L., SIEVERS, H. H. & HANKE, T. 2011. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology*, 114, 58-69.
- HEWING, B. & STANGL, K. 2007. [Rational use of catecholamines and inotropes]. *Pneumologie*, 61, 700-8.
- HOFFMAN, G. M., GHANAYEM, N. S. & TWEDDELL, J. S. 2005. Noninvasive assessment of cardiac output. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 12-21.
- HORWICH, T. B., FONAROW, G. C., HAMILTON, M. A., MACLELLAN, W. R. & BORENSTEIN, J. 2002. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1780-6.
- JÖBSIS, F. F. 1977. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264-7.
- JOINT TASK FORCE ON THE MANAGEMENT OF VALVULAR HEART DISEASE, V., A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARON-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., IUNG, B., LANCELOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S.,



## Literaturverzeichnis

- SCHAFERS, H. J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEMBALA, M. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 33, 2451-96.
- KELLUM, J. A., LAMEIRE, N. & GROUP, K. A. G. W. 2013. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*, 17, 204.
- KLÖCKNER, L.  
Nierenwerte [Internet]. Zuletzt bearbeitet 09/2019 [zitiert am 27.05.2021]. URL: <https://www.onmeda.de/behandlung/nierenwerte.html>.
- KUCK, K. H., EGGBRECHT, H., FIGULLA, H. R., HAUDE, M., KATUS, H., MÖLLMANN, H., NABER, C. K., SCHUNKERT, H., THIELE, H. & HAMM, C. 2015. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, 9, 11-26.
- KUCK, K. H., EGGBRECHT, H., ELSÄSSER, A. et al. 2016. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, 10, 282-300. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0082-4>.
- KUCK, K. H., BLEIZIFFER, S., EGGBRECHT, H. et al. 2020. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, 14, 182-204. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00398-w>.
- KULIER, A., LEVIN, J., MOSER, R., RUMPOLD-SEITLINGER, G., TUDOR, I. C., SNYDER-RAMOS, S. A., MOEHNLE, P., MANGANO, D. T., INVESTIGATORS OF THE MULTICENTER STUDY OF PERIOPERATIVE ISCHEMIA RESEARCH, G., ISCHEMIA, R. & EDUCATION, F. 2007. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 116, 471-9.
- LEICHTLE, S. W., MOUAWAD, N. J., LAMPMAN, R., SINGAL, B. & CLEARY, R. K. 2011. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg*, 212, 187-94.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., BROWN, D. L., BLOCK, P. C., GUYTON, R. A., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., DOUGLAS, P. S., PETERSEN, J. L., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D., POCOCK, S. & INVESTIGATORS, P. T. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363, 1597-607.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M. J., MAKKAR, R. R., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., THOURANI, V. H., TUZCU, E. M., MILLER, D. C., HERRMANN, H. C., DOSHI, D., COHEN, D. J., PICHARD, A. D., KAPADIA, S., DEWEY, T., BABALIAROS, V., SZETO, W. Y., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D., ZAJARIAS, A., GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., MOSES, J. W., TRENTO, A., BROWN, D. L., FEARON, W. F., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ANDERSON, W. N., ALU, M. C., WEBB, J. G. & INVESTIGATORS, P. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374, 1609-20.
- LEVEY, A. S., CORESH, J., BALK, E., KAUSZ, A. T., LEVIN, A., STEFFES, M. W., HOGG, R. J., PERRONE, R. D., LAU, J., EKNOYAN, G. & NATIONAL KIDNEY, F. 2003. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 139, 137-47.
- LIEBERMAN, J. A., WEISKOPF, R. B., KELLEY, S. D., FEINER, J., NOORANI, M., LEUNG, J., TOY, P. & VIELE, M. 2000. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology*, 92, 407-13.
- LUNG, B., GOHLKE-BARWOLF, C., TORNOS, P., TRIBOUILLOY, C., HALL, R., BUTCHART, E., VAHANIAN, A. & WORKING GROUP ON VALVULAR HEART, D. 2002. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 23, 1253-66.

## Literaturverzeichnis

- MACK, M. J., LEON, M. B., THOURANI, V. H., MAKKAR, R., KODALI, S. K., RUSSO, M., KAPADIA, S. R., MALAISRIE, S. C., COHEN, D. J., PIBAROT, P., LEIPSIC, J., HAHN, R. T., BLANKE, P., WILLIAMS, M. R., MCCABE, J. M., BROWN, D. L., BABALIAROS, V., GOLDMAN, S., SZETO, W. Y., GENEREUX, P., PERSHAD, A., POCOCK, S. J., ALU, M. C., WEBB, J. G., SMITH, C. R. & INVESTIGATORS, P. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380, 1695-1705.
- MADJDPOUR, C., SPAHN, D. R. & WEISKOPF, R. B. 2006. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*, 34, S102-8.
- MADSEN, P. L., NIELSEN, H. B. & CHRISTIANSEN, P. 2000. Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. *Clin Physiol*, 20, 158-64.
- MATHRU, M., SOLANKI, D. R., WOODSON, L. C., FUNSTON, J. S., OZKAN, O., HENKEL, S. N., WANG, D., GORE, D. & PROUGH, D. S. 2006. Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 105, 37-44.
- MÖLLMANN, H., KIM, W. K., WALTHER, T., HAMM, C. 2013. Transkatheteraortenklappenersatz (TAVI). *Der Internist*, 54, 1469-1483. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3382-9>.
- MOERMAN, A. & DE HERT, S. 2015. Cerebral oximetry: the standard monitor of the future? *Curr Opin Anaesthesiol*, 28, 703-9.
- MOERMAN, A., MEERT, F. & DE HERT, S. 2016. Cerebral near-infrared spectroscopy in the care of patients during cardiological procedures: a summary of the clinical evidence. *J Clin Monit Comput*, 30, 901-909.
- MOERMAN, A., VANDENPLAS, G., BOVE, T., WOUTERS, P. F. & DE HERT, S. G. 2013. Relation between mixed venous oxygen saturation and cerebral oxygen saturation measured by absolute and relative near-infrared spectroscopy during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth*, 110, 258-65.
- MOHANDAS, B. S., JAGADEESH, A. M. & VIKRAM, S. B. 2013. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth*, 16, 102-6.
- MUELLER, M. M., GEISEN, C., ZACHAROWSKI, K., TONN, T., & SEIFRIED, E. 2015. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Deutsches Ärzteblatt international*, 112 (29-30), 507-518. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0507>
- MURKIN, J. M. 2011. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*, 114, 12-3.
- MURKIN, J. M. 2013. Is it better to shine a light, or rather to curse the darkness? Cerebral near-infrared spectroscopy and cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43, 1081-3.
- MURKIN, J. M., ADAMS, S. J., NOVICK, R. J., QUANTZ, M., BAINBRIDGE, D., IGLESIAS, I., CLELAND, A., SCHAEFER, B., IRWIN, B. & FOX, S. 2007. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg*, 104, 51-8.
- MURKIN, J. M. & ARANGO, M. 2009. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*, 103 Suppl 1, i3-13.
- MUSALLAM, K. M., TAMIM, H. M., RICHARDS, T., SPAHN, D. R., ROSENDAAL, F. R., HABBAL, A., KHREISS, M., DAHDALEH, F. S., KHAVANDI, K., SFEIR, P. M., SOWEID, A., HOBALLAH, J. J., TAHER, A. T. & JAMALI, F. R. 2011. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 378, 1396-407.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- NIELSEN, H. B., BOUSHEL, R., MADSEN, P. & SECHER, N. H. 1999. Cerebral desaturation during exercise reversed by O<sub>2</sub> supplementation. *Am J Physiol*, 277, H1045-52.
- NIEMINEN, M. S., BOHM, M., COWIE, M. R., DREXLER, H., FILIPPATOS, G. S., JONDEAU, G., HASIN, Y., LOPEZ-SENDON, J., MEBAZAA, A., METRA, M., RHODES, A., SWEDBERG, K., PRIORI, S. G., GARCIA, M. A., BLANC, J. J., BUDAJ, A., COWIE,

- M. R., DEAN, V., DECKERS, J., BURGOS, E. F., LEKAKIS, J., LINDAHL, B., MAZZOTTA, G., MORAIS, J., OTO, A., SMISETH, O. A., GARCIA, M. A., DICKSTEIN, K., ALBUQUERQUE, A., CONTHE, P., CRESPO-LEIRO, M., FERRARI, R., FOLLATH, F., GAVAZZI, A., JANSSENS, U., KOMAJDA, M., MORAIS, J., MORENO, R., SINGER, M., SINGH, S., TENDERA, M., THYGESEN, K. & GUIDELINE, E. S. C. C. F. P. 2005. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 26, 384-416.
- PAARMANN, H., HERINGLAKE, M., HEINZE, H., HANKE, T., SIER, H., KARSTEN, J. & SCHÖN, J. 2012. Non-invasive cerebral oxygenation reflects mixed venous oxygen saturation during the varying haemodynamic conditions in patients undergoing transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 14, 268-72.
- PAARMANN, H., HERINGLAKE, M., SIER, H. & SCHÖN, J. 2010. The association of non-invasive cerebral and mixed venous oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 11, 371-3.
- PANCHAL, A. R., BARTOS, J. A., CABANAS, J. G., DONNINO, M. W., DRENNAN, I. R., HIRSCH, K. G., KUDENCHUK, P. J., KURZ, M. C., LAVONAS, E. J., MORLEY, P. T., O'NEIL, B. J., PEBERDY, M. A., RITTENBERGER, J. C., RODRIGUEZ, A. J., SAWYER, K. N., BERG, K. M., ADULT, B. & ADVANCED LIFE SUPPORT WRITING, G. 2020. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 142, S366-S468.
- PAPADIMOS, T. J. & MARCO, A. P. 2004. Cerebral oximetry and an unanticipated circulatory arrest. *Anaesthesia*, 59, 309-10.
- PINSKY, M. R. & PAYEN, D. 2005. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*, 9, 566-72.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M. C., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H., VAN DER MEER, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37, 2129-2200.
- POPMA, J. J., DEEB, G. M., YAKUBOV, S. J., MUMTAZ, M., GADA, H., O'HAIR, D., BAJWA, T., HEISER, J. C., MERHI, W., KLEIMAN, N. S., ASKEW, J., SORAJJA, P., ROVIN, J., CHETCUTI, S. J., ADAMS, D. H., TEIRSTEIN, P. S., ZORN, G. L., 3RD, FORREST, J. K., TCHÉTCHÉ, D., RESAR, J., WALTON, A., PIAZZA, N., RAMLAWI, B., ROBINSON, N., PETROSSIAN, G., GLEASON, T. G., OH, J. K., BOULWARE, M. J., QIAO, H., MUGGLIN, A. S. & REARDON, M. J. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380, 1706-1715.
- RAO, S. V., JOLLIS, J. G., HARRINGTON, R. A., GRANGER, C. B., NEWBY, L. K., ARMSTRONG, P. W., MOLITERNO, D. J., LINDBLAD, L., PIEPER, K., TOPOL, E. J., STAMLER, J. S. & CALIFF, R. M. 2004. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 292, 1555-62.
- RAZMINIA, M., TRIVEDI, A., MOLNAR, J., ELBZOUR, M., GUERRERO, M., SALEM, Y., AHMED, A., KHOSLA, S. & LUBELL, D. L. 2004. Validation of a new formula for mean arterial pressure calculation: the new formula is superior to the standard formula. *Catheter Cardiovasc Interv*, 63, 419-25.
- REARDON, M. J., VAN MIEGHEM, N. M., POPMA, J. J., KLEIMAN, N. S., SONDERGAARD, L., MUMTAZ, M., ADAMS, D. H., DEEB, G. M., MAINI, B., GADA, H., CHETCUTI, S., GLEASON, T., HEISER, J., LANGE, R., MERHI, W., OH, J. K., OLSEN, P. S., PIAZZA, N., WILLIAMS, M., WINDECKER, S., YAKUBOV, S. J., GRUBE, E., MAKAR, R., LEE, J. S., CONTE, J., VANG, E., NGUYEN, H., CHANG, Y., MUGGLIN, A. S., SERRUYS, P. W., KAPPETEIN, A. P. & INVESTIGATORS, S. 2017. Surgical or

- Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 376, 1321-1331.
- ROQUES, F., NASHEF, S. A., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., DE VINCENTIIS, C., BAUDET, E., CORTINA, J., DAVID, M., FAICHNEY, A., GABRIELLE, F., GAMS, E., HARJULA, A., JONES, M. T., PINTOR, P. P., SALAMON, R. & THULIN, L. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15, 816-22; discussion 822-3.
- ROSENHEK, R., IUNG, B., TORNOS, P., ANTUNES, M. J., PRENDERGAST, B. D., OTTO, C. M., KAPPETEIN, A. P., STEPINSKA, J., KADEN, J. J., NABER, C. K., ACARTURK, E. & GOHLKE-BARWOLF, C. 2012. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 33, 822-8, 828a, 828b.
- SCHÖN, J., HERINGLAKE, M., BERGER, K. U., VOLKER GROESDONK, H., SEDEMUND-ADIB, B. & PAARMANN, H. 2011a. Relationship between mixed venous oxygen saturation and regional cerebral oxygenation in awake, spontaneously breathing cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiol*, 77, 952-8.
- SCHÖN, J., MEYERROSE, J., PAARMANN, H., HERINGLAKE, M., HUEPPE, M. & BERGER, K. U. 2011b. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care*, 15, R218.
- SCHÖN, J., PAARMANN, H. & HERINGLAKE, M. 2012. [Cerebral oximetry: clinical importance for cardiac surgery patients]. *Anaesthesist*, 61, 934-40.
- SEPPELT, P. C., MAS-PEIRO, S., DE ROSA, R., MURRAY, I. M., ARSALAN, M., HOLZER, L., LOTZ, G., MEYBOHM, P., ZACHAROWSKI, K., WALTHER, T., ZEIHNER, A. M., FICHTLSCHERER, S. & VASA-NICOTERA, M. 2020. Dynamics of cerebral oxygenation during rapid ventricular pacing and its impact on outcome in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*.
- SLATER, J. P., GUARINO, T., STACK, J., VINOD, K., BUSTAMI, R. T., BROWN, J. M., 3RD, RODRIGUEZ, A. L., MAGOVERN, C. J., ZAUBLER, T., FREUNDLICH, K. & PARR, G. V. 2009. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 87, 36-44; discussion 44-5.
- SMITH, C. R., LEON, M. B., MACK, M. J., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., WILLIAMS, M., DEWEY, T., KAPADIA, S., BABALIAROS, V., THOURANI, V. H., CORSO, P., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D., POCOOCK, S. J. & INVESTIGATORS, P. T. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364, 2187-98.
- SUBRAMANIAN, B., NYMAN, C., FRITOCK, M., KLINGER, R. Y., SNIKINSKI, R., ROMAN, P., HUFFMYER, J., PARISH, M., YENOKYAN, G. & HOGUE, C. W. 2016. A Multicenter Pilot Study Assessing Regional Cerebral Oxygen Desaturation Frequency During Cardiopulmonary Bypass and Responsiveness to an Intervention Algorithm. *Anesth Analg*, 122, 1786-93.
- TORELLA, F., HAYNES, S. L. & MCCOLLUM, C. N. 2002. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? *Vox Sang*, 83, 254-7.
- TORELLA, F., HAYNES, S. L. & MCCOLLUM, C. N. 2003. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res*, 110, 217-21.
- TOY, P., FEINER, J., VIELE, M. K., WATSON, J., YEAP, H. & WEISKOPF, R. B. 2000. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion*, 40, 457-60.
- WEISKOPF, R. B., FEINER, J., HOPF, H. W., VIELE, M. K., WATSON, J. J., KRAMER, J. H., HO, R. & TOY, P. 2002. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology*, 96, 871-7.
- WEISKOPF, R. B., KRAMER, J. H., VIELE, M., NEUMANN, M., FEINER, J. R., WATSON, J. J., HOPF, H. W. & TOY, P. 2000. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology*, 92, 1646-52.

## Literaturverzeichnis

- WERNER, N., ZEYMER, U., SCHNEIDER, S., BAUER, T., GERCKENS, U., LINKE, A., HAMM, C., SIEVERT, H., EGGBRECHT, H., ZAHN, R. & GERMAN TRANSCATHETER AORTIC VALVE INTERVENTIONS-REGISTRY, I. 2016. Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVI Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 88, 644-653.
- YAO, F. S., TSENG, C. C., HO, C. Y., LEVIN, S. K. & ILLNER, P. 2004. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18, 552-8.
- ZAKKAR, M., BRYAN, A. J. & ANGELINI, G. D. 2016. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ*, 355, i5425.
- ZHENG, F., SHEINBERG, R., YEE, M. S., ONO, M., ZHENG, Y. & HOGUE, C. W. 2013. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth Analg*, 116, 663-76.

## 8. Anhang

### 8.1 CRF der Studie

ProCARDI Nr. \_\_\_\_\_ erfaßt am: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre      Geschlecht (w/m): \_\_\_\_      Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

**Carotis-Duplex:**      A. carotis int. links \_\_\_\_\_%      A. carotis int. rechts \_\_\_\_\_%

**Präoperatives Labor:**

Hämoglobin: \_\_\_\_\_ g/dl      BNP: \_\_\_\_\_ pg/ml      Creatinin: \_\_\_\_\_ mg/dl

**Vorerkrankungen:**

- |                              |                       |                                  |                       |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Chronische Lungenerkrankung  | <input type="radio"/> | Extrakardiale Arteriopathie      | <input type="radio"/> |
| Neurologische Dysfunktion    | <input type="radio"/> | vorhergehende Herzchirurgie      | <input type="radio"/> |
| aktive Endokarditis          | <input type="radio"/> | kritischer Präoperativer Zustand | <input type="radio"/> |
| instabile AP                 | <input type="radio"/> | LVEF: _____%                     |                       |
| kürzlicher Myokardinfarkt    | <input type="radio"/> | systolischer PAP: _____ mmHg     |                       |
| Notfalleingriff              | <input type="radio"/> | nicht (isoliert) CABG            | <input type="radio"/> |
| Eingriff an thorakaler Aorta | <input type="radio"/> | Infarkt-VSD                      | <input type="radio"/> |

**Regionale SO<sub>2</sub> und Blutdruck**

Zeitpunkt	rSO <sub>2</sub> links	rSO <sub>2</sub> rechts	RR <sub>syst.</sub> [mmHG]	RR <sub>diast.</sub> [mmHG]
Ausgang				
Nach Narkoseeinleitung				
Vor Ballonvalvuloplastie				
Vor Implantation				
Nach Implantation				
Prozedurende				
Minimal (alle Zeiten)				

**Transfusion:** \_\_\_\_ (ja/nein)      Indikation: \_\_\_\_\_      ggf. rSO<sub>2</sub> vor Transfusion: \_\_\_\_\_%

Hämoglobin vor Transfusion: \_\_\_\_\_ g/dl      Blutdruck \_\_\_\_\_ mmHg      rSO<sub>2</sub> nach Transfusion: \_\_\_\_\_%

**Inotropika:** \_\_\_\_\_      Indikation: \_\_\_\_\_

ggf. rSO<sub>2</sub> vor Inotropikum: \_\_\_\_\_%      Blutdruck vor Inotropikum \_\_\_\_\_ mmHg

**Zugangsweg:** \_\_\_\_\_      Implantat: \_\_\_\_\_

**Postoperative Visite:**

Schlaganfall: \_\_\_\_ (ja/nein)      Myokardinfarkt: \_\_\_\_ (ja/nein)

Komplikationen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## 8.2 Ergebnistabellen

Häufigkeiten INVOS auffällig/INVOS unauffällig

INVOS	Counts	% of Total	Cumulative %
unauffällig	849	84.6 %	84.6 %
auffällig	154	15.4 %	100.0 %

Tabelle 22: Häufigkeiten Patientenaufteilung in Gruppen

Kontingenztafel

INVOS	INVOSkl50		Total
	FALSE	TRUE	
unauffällig	849	0	849
auffällig	11	143	154
Total	860	143	1003

Tabelle 23: Häufigkeit INVOSkl50 in Gruppe 1

Kontingenztafel

INVOS	INVOS20		Total
	FALSE	TRUE	
unauffällig	847	0	847
auffällig	120	34	154
Total	967	34	1001

Tabelle 24: Häufigkeit INVOS20 in Gruppe 1

Kontingenztafel Carotisstenose

Carotisstenose		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
0	Observed	677	124	801
	% within column	86.2 %	89.9 %	86.8 %
20	Observed	7	0	7
	% within column	0.9 %	0.0 %	0.8 %
30	Observed	20	5	25
	% within column	2.5 %	3.6 %	2.7 %
35	Observed	1	0	1
	% within column	0.1 %	0.0 %	0.1 %
40	Observed	4	0	4
	% within column	0.5 %	0.0 %	0.4 %

## Anhang

### Kontingenztabelle Carotisstenose

Carotisstenose		INVOS		Total
		unauffällig	auffällig	
45	Observed	3	0	3
	% within column	0.4 %	0.0 %	0.3 %
50	Observed	24	3	27
	% within column	3.1 %	2.2 %	2.9 %
55	Observed	2	1	3
	% within column	0.3 %	0.7 %	0.3 %
60	<b>Observed</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.9 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>0.8 %</b>
65	<b>Observed</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.3 %</b>	<b>0.7 %</b>	<b>0.3 %</b>
70	<b>Observed</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.5 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>0.4 %</b>
75	<b>Observed</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.8 %</b>	<b>0.7 %</b>	<b>0.8 %</b>
80	<b>Observed</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.9 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>0.8 %</b>
85	<b>Observed</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.1 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>0.1 %</b>
90	<b>Observed</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.4 %</b>	<b>0.7 %</b>	<b>0.4 %</b>
95	<b>Observed</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	<b>% within column</b>	<b>0.3 %</b>	<b>0.0 %</b>	<b>0.2 %</b>
100	<b>Observed</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>17</b>
	<b>% within column</b>	<b>1.9 %</b>	<b>1.4 %</b>	<b>1.8 %</b>
Total	Observed	785	138	923
	% within column	100.0 %	100.0 %	100.0 %

### Chi-Quadrat-Test Carotisstenose

	Value	df	p
$\chi^2$	9.37	16	0.897
N	923		

Tabelle 25: Test der Zusatzfragestellung – Carotisstenose



## Anhang

Descriptives Zerebrale Ausgangssättigung insgesamt (alle Patienten)

	<b>rSO</b>
N	1001
Missing	2
Mean	59.6
Median	60.0
Minimum	25.0
Maximum	86.5

*Tabelle 26: INVOS-Ausgangssättigung insgesamt*

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle *meinem Doktorvater* für die Überlassung des spannenden Themas, für die gute Zusammenarbeit sowie für die abschließende Begutachtung meiner Dissertation. Die freundliche und angenehme Atmosphäre in der anästhesiologischen Abteilung hat mich insbesondere in der Phase meiner Datenerhebung sehr motiviert.

Auch danke ich *der Zweitgutachterin* für die Bereitschaft der Übernahme der Beurteilung dieser Dissertation.

Besonders danken möchte ich an dieser Stelle *meinem Doktorbetreuer*, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Seine zahlreichen und wertvollen Anregungen, seine ermutigenden Worte und seine Geduld haben sehr zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei *meinen Eltern, meiner Schwester* und *meinem Partner* bedanken, die mich jederzeit liebevoll begleitet und unterstützt haben. Ihr uneingeschränkter Rückhalt war meine größte Motivation und eine unbeschreiblich große Hilfe bei der Fertigstellung meiner Dissertation.