

N. Kwapil^{1,2} ; A. Teske^{1,2} ; F. Wenzel³;
F. Born⁴; F. Münch¹ 

¹ Kinderherzchirurgie Erlangen,
Loschgestraße 15, 91054 Erlangen, Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

² WKK Perfusionsservice GmbH & Co.KG,
Wernher-von-Braun-Straße 5,
55129 Mainz-Hechtsheim

³ Hochschule Furtwangen University,
Fakultät Medical and Life Science,
Jakob-Kienzle-Str. 16,
78054 Villingen-Schwenningen

⁴ Herzchirurgische Klinik und Poliklinik,
Klinikum der Universität München,
Marchioninistraße 15, 81377 München

Beurteilung eines nicht-invasiven Online-Messverfahrens während der extrakorporalen Zirkulation

HIGHLIGHTS:

- ▶ Eine der Sauerstoffextraktionsrate angepasste Perfusion (goal directed perfusion) führt zu niedrigerem Laktatlevel nach der EKZ.
- ▶ Die Verwendung eines unabhängigen Flusssensors ermöglicht eine zielgerichtete Perfusion, unabhängig von geöffneten Shunts im EKZ-Set.

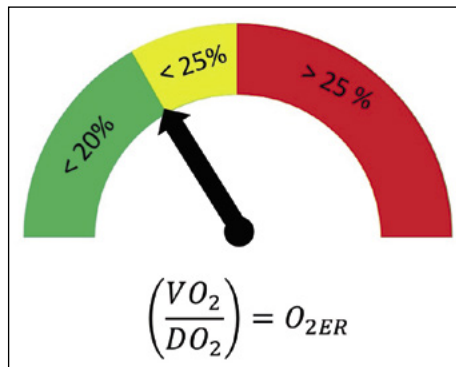


Abb. 1: Grafik-Abstract

 Nicola Kwapil
ORCID-ID: 0000-0002-0862-3371

 Frank Münch
ORCID-ID: 0000-0002-2790-0418

 Andreas Teske
ORCID-ID: 0000-0001-8702-3800

Nicola Kwapil ECCP, M.Sc.
Universitätsklinikum Erlangen;
Abteilung für Kinderherzchirurgie/
Kardiotechnik
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg (FAU)
Loschgestraße 15; 91054 Erlangen
E-Mail: Nicola.Kwapil@uk-erlangen.de
Telefon: +49 9131 85 34014
Fax: +49 9131 8534024
ORCID-ID: 0000-0002-0862-3371
[https://
www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de/](https://www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de/)

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Trotz fortwährender Verbesserung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) stellt die unphysiologische Perfusion eine außerordentliche Belastung für die Organsysteme dar. Neben dem Sauerstoffangebot (DO_2) spielt es eine entscheidende Rolle, wieviel Sauerstoff der Patient ausschöpft (VO_2). Mittels eines geeigneten Messgeräts lassen sich die DO_2 - und VO_2 -Werte genau beziffern. Der Quotient aus beiden Werten ergibt die Sauerstoffextraktionsrate (O_{2-ER}). Dadurch ist es möglich, zeitnah auf einen veränderten Sauerstoffverbrauch zu reagieren. Zur weiteren und differenzierteren Beurteilung der EKZ wurden in dieser Arbeit zudem die Gewebssättigung, wie auch die Mikrozirkulation gemessen.

Methode: Insgesamt wurden in einer prospektiven Studie 46 Patienten untersucht, die entweder einen Aortenklappenersatz oder einen aortokoronaren Bypass erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Niereninsuffizienz, COPD sowie Re-Eingriffe und Notfälle. In der O_{2-ER} -Gruppe ($n = 24$, Alter 67 ± 10 Jahre) befanden sich in der arteriellen und venösen Linie jeweils optische Sauerstoffmesssonden und ein Flusssensor in der arteriellen Linie. In der Standardgruppe ($n = 22$, Alter 69 ± 8 Jahre) war einzig der Flusssensor angebracht. Am linken Oberarm wurden die Messsonden für die Mikrozirkulations- und Gewebssättigungsmessung (PeriFlux System 5000; Perimed, Schweden) angebracht. In der O_{2-ER} -Gruppe erfolgte eine Optimierung der Perfusion durch Anpassung des Pumpenflusses anhand der gemessenen Parameter, wobei die O_{2-ER} stets $< 25\%$ sein sollte.

Ergebnisse: In der O_{2-ER} -Gruppe war ein signifikant höherer EKZ-Fluss nachweisbar ($p < 0,05$). Die postoperative Analyse zeigte niedrigere Laktatwerte zum Zeitpunkt der Protamingabe ($p < 0,05$) sowie 1 h ($p < 0,05$) postoperativ. Die Laborwer-

te Troponin T und Gamma-GT waren 24 h nach der OP signifikant niedriger in der O_{2-ER} -Gruppe ($p < 0,05$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Mikrozirkulations- und Gewebesättigungsmessergebnissen.

Diskussion: Patienten, bei denen der arterielle Blutfluss anhand von DO_2/VO_2 -Werten gesteuert wurde, zeigten peri- und postoperativ signifikant niedrigere Laktatwerte als die Patienten der Standardgruppe. Eine patientenadaptierte Perfusion ist für ein verbessertes Patienten-Outcome von entscheidender Bedeutung. Durch einen DO_2/VO_2 -Monitor lässt sich ein Missverhältnis erkennen und die Perfusion optimiert durchführen. Im klinischen Alltag ist diese Methode für die tägliche Praxis geeignet.

SCHLÜSSELWORTE

Sauerstoffextraktionsrate, DO_2/VO_2 , goal directed perfusion, Online-Monitoring, Mikrozirkulation, Gewebesättigung

ABSTRACT

Background: Despite constant improvement in the area of extracorporeal circulation, unphysiological perfusion remains an extraordinary strain on organ-systems. In addition to oxygen delivery (DO_2), oxygen consumption (VO_2) plays a vital part during cardiopulmonary bypass. The oxygen extraction rate (O_{2-ER}) is derived from the ratio of these two parameters. Using suitable measuring devices, these values can be precisely measured. To further access perfusion quality, tissue saturation and microcirculation were also measured. **Method:** A total of 46 patients who received either an aortic valve replacement or aortocoronary bypass were included in a prospective study. Patients with renal insufficiency or COPD, as well as reinterventions and emergencies, were excluded. In the O_{2-ER} group ($n = 24$) optical oxygen measuring probes were placed on the arterial and venous line.

In both groups a flow sensor was placed on the arterial line.

The measuring probes for microcirculation and tissue saturation (PeriFlux System 5000; Perimed, Sweden) were attached to the left upper arm. In the O_{2-ER} group, the perfusion was optimized by adjusting the pump flow based on the measured parameters, whereby the O_{2-ER} should always be less than 25 %.

Results: A significantly higher flow was detectable in the O_{2-ER} group ($p < 0.05$). The postoperative analysis showed lower lactate levels at the time of protamine administration ($p < 0.05$) and 1 h postoperatively ($p < 0.05$). The laboratory values troponin T and gamma-GT were significantly lower in the O_{2-ER} group 24 hours after the operation ($p < 0.05$).

There were no significant differences in the measured microcirculation and tissue saturation results.

Discussion: Patients in whom arterial blood flow was controlled by means of DO₂/VO₂ values showed significantly lower lactate levels peri- and postoperatively than the patients in the standard group. Patient-adapted perfusion is of crucial importance for an improved patient outcome. A DO₂/VO₂ monitor can identify discrepancies and promote the optimization of perfusion. The method can be suitably integrated into day-to-day practice.

KEYWORDS

Oxygen extraction rate, DO₂/VO₂, goal directed perfusion, online monitoring, microcirculation, tissue saturation

EINLEITUNG

Die bestmögliche Versorgung des Patienten während eines herzchirurgischen Eingriffs, insbesondere am kardioplegierten Herzen, hängt von vielen Faktoren ab. Neben dem Können und der Erfahrung des Operateurs [1] spielen das anästhesiologische Management sowie der optimale Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) eine entscheidende Rolle. Letzteres beeinflusst maßgeblich die Aktivierung des Gerinnungssystems [2], eine komplexe Immunreaktion [3] und die damit verbundenen postoperativen Organdysfunktionen [4]. Diesen Punkten liegen besonders folgende Faktoren zugrunde: die große Fremdoberfläche der EKZ, der Blut-Luftkontakt, der Grad an Hämodilution sowie die Veränderung des Flussprofils durch die pulslose Perfusion.

Durch eine patientenadaptierte und zielgerichtete Perfusion wird versucht, die

oben genannten negativen Auswirkungen so gering wie möglich zu halten. Zum einen können minimierte extrakorporale Systeme eingesetzt werden [5], zum anderen kann durch technische Hilfsmittel die Qualität der Perfusion in Echtzeit beurteilt und konsekutiv angepasst werden [6].

Diese klinische Evaluierungsstudie beschäftigt sich mit der Online-Überwachung der Sauerstoffversorgung des Patienten und der Fragestellung, ob Auswirkungen auf das Patient-Outcome feststellbar sind.

$$\begin{aligned} \text{DO}_2 &= \text{HZV} \times 10 \times (\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,34 \times + \text{PaO}_2 \times 0,0031) \\ \text{VO}_2 &= \text{HZV} \times 10 \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \\ \text{O}_{2\text{-ER}} &= \frac{\text{VO}_2}{\text{DO}_2} \end{aligned}$$

Abb. 2: Übersicht Sauerstoffformeln (Formel 1)

Sauerstoffextraktionsrate (O_{2-ER})

Neben dem Sauerstoffangebot (DO₂) spielt der -verbrauch (VO₂) eine essentielle Rolle. Das Verhältnis aus diesen beiden Größen wird als Sauerstoffextraktionsrate (O_{2-ER}) bezeichnet. In der Literatur ist ein Grenzwert etabliert, der ein fünffach höheres Angebot als Verbrauch vorsieht, sodass es bei einer physiologischen Versorgungssituation bleibt (O_{2-ER} ≤ 20 %) [7]. Anhand von Formel 1 ist zu erkennen, welche Faktoren in das Sauerstoffangebot eingehen. Neben dem Hämoglobin(Hb)-Gehalt und der arteriellen Sauerstoffsättigung spielt das Herz-Zeit-Volumen eine bedeutende Rolle. Die EKZ nimmt starken Einfluss auf die einzelnen Faktoren. Durch das Primingvolumen der EKZ resultiert eine Hämodilution, welche sich negativ auf die Hämoglobinkonzentration auswirkt, gleichzeitig ist die arterielle Sauerstoffsättigung an der EKZ in der Regel nahe 100 %. Durch die EKZ verbunden mit dem kardioplegen Herzstillstand wird das Herz-Zeit-Volumen allein vom EKZ-Fluss generiert. Das Sauerstoffangebot ist somit direkt abhängig vom extrakorporalen Fluss und der Hämoglobinkonzentration. Lediglich durch eine Flusserhöhung oder die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten (EK) kann hier ein direkter positiver Einfluss auf das Sauerstoffangebot genommen werden. Dabei ist zu beachten, dass die Transfusion von EK mit den allgemein anerkannten Risiken und Nebenwirkungen assoziiert wird [8].

Die klinische Relevanz der zuvor aufgeführten Sachverhalte ist dadurch gegeben, dass ein intraoperativ niedriger DO₂-Wert ein

unabhängiger Risikofaktor für postoperative Nierenversagen ist [9,10]. Dementsprechend ist das Sauerstoffangebot konsequent drei bis fünfmal größer als der Sauerstoffverbrauch zu halten. In Ruhe schöpft der menschliche Körper lediglich 20–25 % des Angebotes aus, wobei unter Stress die Ausschöpfung zunimmt [11]. Diese Sauerstoffextraktionsrate ist eine gut mess- wie auch interpretierbare Größe und eignet sich deshalb ideal als Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung während der EKZ.

Die alleinige Anwesenheit von Sauerstoff garantiert jedoch nicht, dass dieser auch über das Blut hin zu den einzelnen Zellen transportiert wird, welche diesen für den aeroben Metabolismus benötigen. Der Grund dafür besteht in der schlechten Wasserlöslichkeit von Sauerstoff. Der Körper bedient sich aufgrund dessen des Transportmoleküls Hämoglobin. Durch den hohen O₂-Partialdruck in der Lunge oder analog im Oxygenator während der EKZ binden Sauerstoffmoleküle reversibel an eine der vier Sauerstoffbindungsstellen des Hämoglobins. Durch die Bindung von Sauerstoff an einer der vier Bindungsstellen verändert sich die Konformation mit direkter Auswirkung auf die drei anderen Bindungsstellen; es resultiert eine höhere Affinität für Sauerstoff. Dieses Prinzip der kooperativen Wechselwirkung ist Grundlage für die spezifische Sauerstoffbindungskurve mit dem typischen sigmoidalen Verlauf. Diese kann durch Veränderungen des 2,3-Biphosphoglycerat-Gehalts, der Temperatur sowie der CO₂-Konzentration und dem pH-Wert Verschiebungen nach rechts oder links erfahren [12].

Neben dem Sauerstoffangebot spielt der Sauerstoffverbrauch eine enorme Rolle. Wie in Formel 1 (DO₂/VO₂) gezeigt, fließt die venöse Sättigung zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs im kardioplegen Herzstillstand als zusätzliche Größe mit ein. Ein Indikator für eine Sauerstoffunterversorgung ist eine niedrige venöse Sättigung, welche an der EKZ größer als 70 % sein sollte [13]. Der Sauerstoffverbrauch ist vom gesamten Metabolismus abhängig und wird auf verschiedene Weisen beein-

flusst. Intraoperativ betrachtet kann eine zu flache Narkose, ein Schmerzreiz oder eine akute Infektion den Sauerstoffverbrauch erhöhen. Entsprechend kann medikamentös eingegriffen werden oder auch durch die gezielte Hypothermie der Verbrauch gesenkt werden [11].

Durch eine Minderperfusion, verbunden mit einer Gewebhypoxie, resultiert ein anaerober Metabolismus, in welchem als Endprodukt Laktat gebildet wird. Dieser Biomarker ist im klinischen Alltag einfach bestimmbar.

Mikrozirkulation

Als Mikrozirkulation bezeichnet man den Blutfluss in den kleinsten Blutgefäßen, d. h. im Bereich der Arteriolen und Venolen sowie des Kapillarstrombetts. In den Kapillaren erfolgt der Stoffaustausch zwischen dem Blut und den angrenzenden Zellen [14]. In erster Linie wird Sauerstoff aufgrund des Partialdruckgefälles an die Zellen abgegeben, um die Grundlage für einen aeroben Metabolismus zur Verfügung zu stellen. Neben dem elementaren Stofftransport ist die Mikrozirkulation auch an der Blutdrucksteuerung und der Temperaturregulation beteiligt. Beeinflusst wird die Mikrozirkulation unter anderem vom systemischen Blutdruck, dem Grad der körperlichen Aktivität und sekundären Faktoren wie dem allgemeinen Zustand, etwaigen Medikamenteneinflüssen (z. B. Katecholamine) oder der Einwirkung von Noxen, wie beispielsweise Nikotin. Auch die Temperatur hat entscheidenden Einfluss, dieses Umstandes bedient man sich auch in der Diagnostik im Rahmen eines Hitzeprovokationstests. Dieser zeigt die maximale Vasodilatation an, welche in Verbindung mit der Reservekapazität des Gewebes steht. Bei der Untersuchung der Mikrozirkulation verwendet man eine Lasermessmethode, welche auf dem Doppler-Effekt beruht (Abb. 3). Das emittierte Licht wird von den Erythrozyten reflektiert und von einem Sensor analysiert.

Das Messgerät errechnet einen einheitenlosen Wert, welcher als Perfusions-Units ausgegeben wird. Die periphere

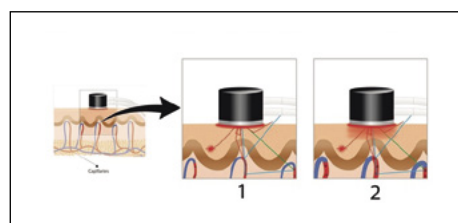


Abb. 3: Schematische Darstellung Mikrozirkulationsmessung (1) inklusive Hitzeprovokation (2) [15]

Gewebesättigung (tcpO_2) zeigt an, wie suffizient die Perfusion im Gewebe ist [16], was durch entsprechende Messverfahren detektierbar ist.

MATERIAL UND METHODEN

Die prospektive, geblockt randomisierte klinische Anwendungsstudie wurde zwischen September 2015 und Januar 2016 an 46 Patienten durchgeführt. Ein positives Ethikvotum des Klinikums der Universität München liegt für die Durchführung der Studie vor (UE Nr.: 068-14). Einschlusskriterien waren neben Alter >18 Jahren, ein elektiver aortokoronarer Bypass- oder Aortenklappen-Eingriff mit EKZ. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz, COPD sowie Re-Eingriffe und Notfälle.

In der Standardgruppe wurden 22 Patienten eingeschlossen, sowie 24 Patienten in die $\text{O}_2\text{-ER}$ -Gruppe. Der EKZ-Fluss in der Standardgruppe wurde standardisiert an der Anzeige der Rollerpumpe, am errechneten Herzindex von $2,4 \text{ l/min/m}^2$ KOF (nach Klinik-SOP) eingestellt. In der $\text{O}_2\text{-ER}$ -Gruppe wurde die Perfusion primär nach der Sauerstoffextraktionsrate eingestellt. Sobald die Sauerstoffextraktionsrate tendenziell anstieg und den Wert von 24 % überschritt, wurde regulatorisch eingegriffen und der EKZ-Fluss angehoben. Sank die Sauerstoffextraktionsrate unter 20 % wurde der EKZ-Fluss reduziert.

EKZ-Aufbau

Alle Eingriffe wurden über eine Sorin S5 (LivaNova, Deutschland) mit einer arteriellen Rollenpumpe durchgeführt. Alle ver-

wendeten EKZ-Systeme wurden mit dem gleichen Phosphorylcholin beschichteten Schlauchsystem (LivaNova, Italien), dem dualen Reservoir Inspire HVR Dual (LivaNova, Italien) und einer dynamischen Blasenfalle (DBT) (Kardialgut, Deutschland) ausgestattet. Lediglich bei den Oxygenatoren kamen verschiedene Typen zur Anwendung: Inspire 8 (LivaNova, Italien), Affinity Fusion (Medtronic, Irland), QUA-DROX-i Adult (Maquet, Deutschland) und FX25 (Terumo Cardiovascular Systems, USA).

Alle Systeme wurden mit der gleichen Primingmenge gefüllt. Das Priming setzte sich zusammen aus Volulyte 6 % 500 ml (Fresenius Kabi, Deutschland), Jonosteril 375 ml (Fresenius Kabi, Deutschland), Mannit-Lösung 20 % 125 ml (Serag-Wiessner, Deutschland) und 10.000 IE Heparin-Natrium (Ratiopharm, Deutschland).

Für den gezielten Herzstillstand kam in beiden Gruppen Blutkardioplegie nach Buckberg (Dr. G. Bichsel AG, Schweiz) zum Einsatz.

In der $\text{O}_2\text{-ER}$ -Gruppe wurden, mittels des Messsystems Landing (Eurosets, Italien), die VO_2 - und DO_2 -Werte erhoben, um hieraus die Sauerstoffextraktionsrate ($\text{O}_2\text{-ER}$ [%]) zu ermitteln. Für das Landing Messsystem musste eine photometrische arterielle Messsonde distal der DBT sowie eine venöse Messsonde vor dem Reservoir-Einlass angebracht sein. In allen Fällen wurde distal der DBT eine Flussmesssonde (emtec, Deutschland) und eine venöse Online-Blutgasmessung (CDI 100 Messzelle; Terumo Cardiovascular Systems) angebracht (Abb. 4).

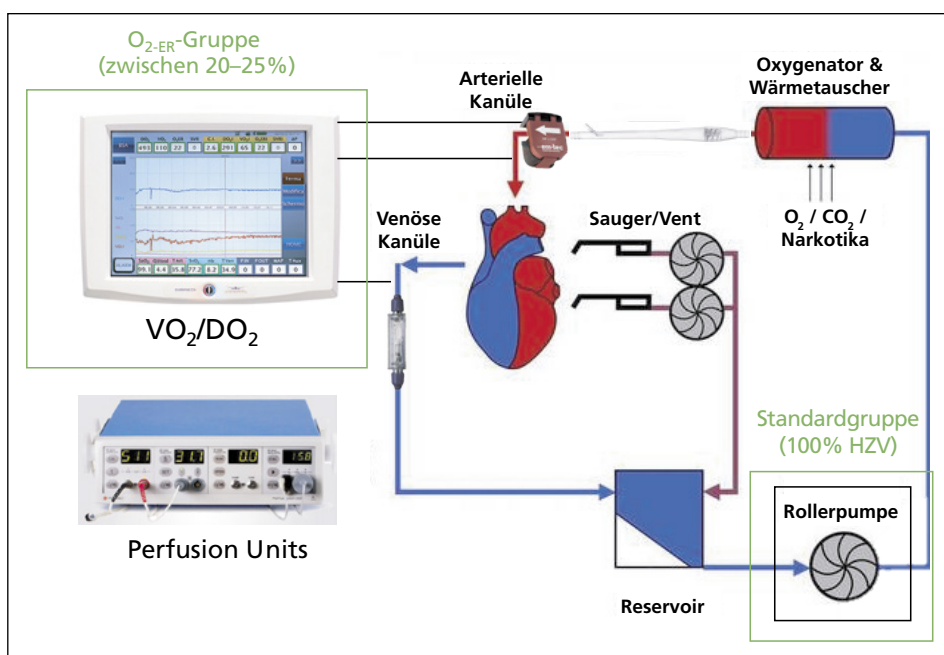


Abb. 4: Darstellung der Platzierung der DO_2 -/ VO_2 -Messsonden

Mikrozirkulations- und Gewebesättigungsmessung

Die Mikrozirkulation wurde mit einem PeriFlux System 5000 (Perimed, Schweden) analysiert. Die Laser-Doppler-Sonde Probe 457 (Perimed) wurde am linken Oberarm fixiert. Zuvor war die Sonde auf 36 °C erwärmt worden, um Einflüsse der Raumtemperatur auszuschließen. Laut Messprotokoll wurde zu jedem Messzeitpunkt für 60 Sekunden ein Hitzeprovokationstest mit 44 °C durchgeführt.

Mit der Sonde E5280 (Radiometer, Dänemark) wurde die Gewebesättigung (tcpO₂) gemessen, die ebenfalls am linken Oberarm angebracht wurde.

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

In beiden Studiengruppen wurde mit demselben Aufbau der EKZ gearbeitet. Um die negativen Effekte der Hämodilution durch das Primingvolumen zu reduzieren, wurde nach arterieller und venöser Kanülierung das Verfahren des retrograden Primings [6] sowie die Saugerblutseparation angewendet. In beiden Gruppen war zu jedem Zeitpunkt der Shunt der dynamischen Blasenfalle geöffnet; auch die Rezirkulationslinie des Oxygenators war geöffnet, sofern der Hersteller dies während der Perfusion vorschreibt.

Das chirurgische Vorgehen wurde standardisiert durchgeführt. Der Anschluss an die EKZ erfolgte nach systemischer Heparinisierung bei einer Activated-Clotting-Time- (ACT)-Messung von 480 Sekunden. Initial erfolgte die Kanülierung mittels 36/46 Fr. (Medtronic, Deutschland) Zweistufenkanüle im rechten Vorhof und die Aorta ascendens wurde mit einer 22 Fr. EOPA-Kanüle (Medtronic, Deutschland) kanüliert.

Die Narkoseführung der Patienten wurde nach Klinikstandard mit 0,1–0,2 mg/kgKG Midazolam, kombiniert mit 0,5–1 mg/kgKG Propofol und 1 µg/kgKG Sufentanyl, durchgeführt. Zur Muskelrelaxation wurde 0,5–1 mg/kgKG Rocuronium verabreicht. Um die Intubationsnarkose aufrechtzuerhalten, wurde kontinuierlich Sufentanyl mit 1–1,5 µg/kgKG/h und Sevofluran mit 1–2 Vol% verabreicht. Bei Bedarf wurde ein Noradrenalin-Perfusor für einen ausreichend hohen arteriellen Mitteldruck (> 50 mmHg) verwendet. Während der EKZ konnten zusätzlich einzelne Noradrenalin-Boli durch den/die Perfusionist*in gegeben werden (0,01mg/ml). Die Antikoagulation erfolgte mittels unfractioniertem Heparin in einer Dosierung von 400 IE/kgKG (Inital + EKZ). Diese Heparinmenge wurde post-EKZ mit Protamin antago-

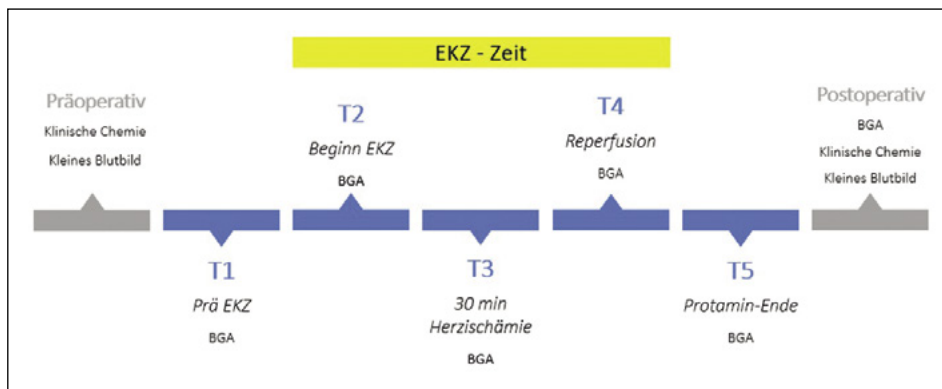


Abb. 5: Messzeitpunkte

nisiert. Zur Fibrinolyseprophylaxe wurden 5 g Tranexamsäure (Anästhesie und EKZ-Priming) infundiert. Ein Hb-Wert von 9,0 g/dl wurde als Trigger zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten festgelegt.

AUSWERTUNG

Datenerhebung und deren Zeitpunkte

Es erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich präoperativer Charakteristika, intraoperativer Aspekte sowie in Bezug auf postoperativen Verlauf und Outcome:

- Demografische Daten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Euroscore II, Vorerkrankungen, Antikoagulation
- Operative Daten: Bypass-, Ischämie- und Reperfusionszeit, niedrigste Körpertemperatur, S_aO₂ und S_vO₂, DO_{2i}/VO_{2i}, O_{2-ER}, Gewebesättigung und Perfusion-Units, Noradrenalingabe

Blutgasanalysen ausgewertet. Die routinemäßig laborchemisch bestimmten Parameter wurden präoperativ sowie 24, 48 und 72 h postoperativ analysiert.

STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, Version 24 (Armonk, USA). Die Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0,05$. Da die Arbeit der Hypothesengenerierung diente, erfolgte keine Anpassung für multiples Testen [17].

Die zugrundeliegenden Hypothesen lauten:

- H0: Durch einen der Sauerstoffextraktionsrate angepassten Blutfluss verbessert sich das Outcome nicht.
H1: Durch einen der Sauerstoffextraktionsrate angepassten Blutfluss verbessert sich das Outcome.

	O _{2-ER} -Gruppe (n = 24)			Standardgruppe (n = 22)			p-Wert
	Median	min	max	Median	min	max	
Alter [Jahre]	69	46	83	68	51	85	0,48
Größe [cm]	172	154	181	172	151	186	0,34
Gewicht [kg]	81	57	125	83	48	103	0,54
Euroscore II	3	1,5	18	5,5	1,2	33	0,27
Bypasszeit [min]	86	45	144	91	68	163	0,17
Aortenklemmzeit [min]	61	29	106	63	35	110	0,44
Reperfusionszeit [min]	23	11	49	28	9	59	0,16
Körpertemperatur [°C]	35	34	36	34	34	36	0,05

Tab. 1: Demografische Patientendaten und EKZ-Basisdaten

- Postoperative Daten: arterielle Blutgasanalysen, klinische Chemie (Glukose, Troponin T und Gamma GT), kleines Blutbild (Hb, Hct, Leukozyten- und Thrombozytenzahl)

In Abbildung 5 sind die unterschiedlichen Messzeitpunkte definiert, an denen eine BGA abgenommen wurde. Zu den Zeitpunkten T1-T5 fand immer eine Mikrozirkulationsmessung statt. Zusätzlich wurden 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 h postoperativ die

Die primären Endpunkte waren der intra- und postoperative Laktatverlauf.

Sekundäre Endpunkte waren die Mikrozirkulation und Gewebesättigung, die Noradrenalin-Dosierung sowie das kleine Blutbild (Hb, Hct, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) und die klinische Chemie (Glukose, Troponin T und Gamma GT).

	O ₂ -ER-Gruppe (n = 24)			Standardgruppe (n = 22)			
	Median	min	max	Median	min	max	p-Wert
Herzindex [l/min/m ²]:							
T2	2,6	1,9	3,1	2,25	2,1	2,6	0,00
T3	2,4	1,8	3	2,2	2,1	2,5	0,00
T4	2,7	1,4	3,3	2,3	2	2,5	0,00

Tab. 2: Messdaten

	O ₂ -ER-Gruppe (n = 24)			Standardgruppe (n = 22)			
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	p Wert
DO ₂ i [ml/min/m ²]							
T2	348	217	440	287	209	590	0,002
T3	342	224	440	285	235	437	0,003
T4	357	194	529	300	241	430	0,001
VO ₂ i [ml/min/m ²]							
T2	68	42	104	66	38	123	0,68
T3	69	41	109	71	39	90	0,57
T4	67	38	115	70	39	101	0,67
O ₂ -ER [%]							
T2	20	14	32	24	14	32	0,06
T3	20	13	26	23	13	32	0,007
T4	19	12	28	24	13	37	0,01

Tab. 3: Messdaten

ERGEBNISSE

Präoperative Daten

In die O₂-ER-Gruppe wurden 24 Patienten (Alter 67 ± 10 Jahre, 25 % weiblich) und in die Standardgruppe 22 Patienten (Alter 69 ± 8 Jahre, 23 % weiblich) eingeschlossen. Die detaillierten, präoperativen Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. In der Standardgruppe fanden sich signifikant weniger Patienten mit einem Nikotinabusus in der Vorgeschichte (14 % Standardgruppe; 46 % O₂-ER-Gruppe; p = 0,018). Weitere signifikante Unterschiede in den demographischen Charakteristika der Patientengruppen (Tab. 1) zeigten sich nicht. Ebenso zeigten die präoperativen Labordaten keine signifikanten Unterschiede.

Intraoperative Daten

Es zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl in der EKZ-Flussanzeige, als auch korrespondierend in der externen arteriellen Flussmessung (p < 0,001) (Tab. 2).

Die erforderlichen Noradrenalin-Bolusgaben durch die Perfusionist*innen waren in der O₂-ER-Gruppe signifikant niedriger (26 vs. 18 Anzahl Einzelgaben; p = 0,01). Die kontinuierlich mittels Perfusor verabreichte Noradrenalinrate unterschied sich in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten nicht (p = 0,71), wie auch die intraoperative Gesamtmenge (2,6 vs. 3,1, p = 0,30). Der arterielle Mitteldruck war über die ganze EKZ-Zeit in beiden Gruppen gleich (p = 0,59).

Zu den intraoperativen Zeitpunkten T3 und T4 war die venöse Sättigung in der O₂-ER-Gruppe signifikant höher als in der Standardgruppe (T3: Median 78 % min. 72; max. 86 vs. 76 % min. 66; max. 86, p = 0,007; T4: 75 % vs. 86 %; p = 0,01). Die arterielle Sättigung nach dem Oxygenator war zu allen Zeitpunkten >98 %. Die Daten von DO₂i, VO₂i und O₂-ER sind in Tabelle 3 dargestellt.

Gewebesättigungs- und Mikrozirkulationswerte

Keine signifikanten Unterschiede zeigten die Gewebesättigungs- und Mikrozirkulationswerte (Tab. 4).

Blutgasanalysen und Laborauswertung

Intraoperativ zeigten die BGAs zum Zeitpunkt T5 einen niedrigeren Laktatwert in der O₂-ER-Gruppe (2,2 vs. 1,7 mmol/l, p = 0,01). Die durchgeführten BGAs wiesen in Bezug auf die Laktatwerte 1 h postoperativ signifikant niedrigere Werte in der O₂-ER-Gruppe auf (1 h: 2,6 vs. 1,95 mmol/l, p = 0,01) (Abb. 6).

Die postoperativen Laboranalysen zeigten in der O₂-ER-Gruppe 24 h nach der OP signifikant niedrigere Werte für das Troponin T (1,75 vs. 0,57 µg/l, p = 0,03) und Gamma-GT (89 vs. 39 U/l, p = 0,04) an.

DISKUSSION

Patienten, bei denen der arterielle Blutfluss anhand von DO₂/VO₂-Werten gesteuert wurde, zeigten peri- und postoperativ signifikant niedrigere Laktatwerte als die Patienten der Standardgruppe. Von den bei-

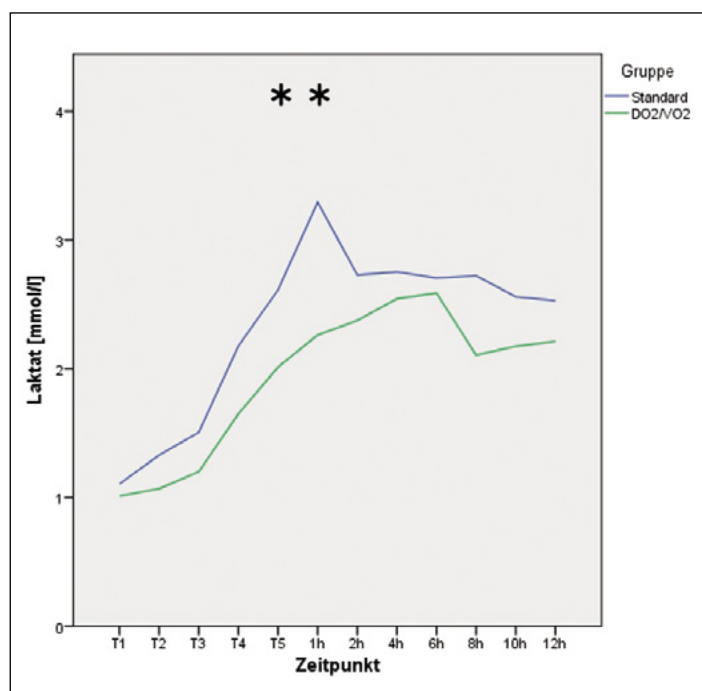


Abb. 6: Laktatwerte [mmol/l] intra- und postoperativ

	O ₂ -ER-Gruppe (n = 24)			Standardgruppe (n = 22)			
	Median	min	max	Median	min	max	p-Wert
Perfusion Units (bei 36 °C)							
T1	16	9	143	18	6	40	0,78
T2	21	8	125	25	5	45	0,97
T3	20	12	152	23	7	55	0,51
T4	29	10	99	21	8	92	0,16
T5	31	16	92	30	13	67	0,8
Perfusion Units (bei 44 °C)							
T1	93	21	266	87	28	330	0,55
T2	82	27	325	105	37	380	0,28
T3	119	26	263	123	39	295	0,9
T4	108	31	315	118	43	391	0,78
T5	135	34	275	124	47	360	0,44
tcpO ₂ [mmHg]							
T1	23	2	179	20	3	39	0,22
T2	13	1	121	12	1	37	0,33
T3	9	1	122	6	1	40	0,59
T4	6	1	123	4	1	37	0,16
T5	16	2	121	14	1	108	0,7

Tab. 4: Mikrozirkulationsmessung

den zugrunde liegenden Hypothesen wird die H1-Hypothese angenommen. Eine patientenadaptierte Perfusion ist für ein verbessertes Patienten-Outcome von entscheidender Bedeutung.

Ein adäquates Herz-Zeit-Volumen ist essenziell, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes zu gewährleisten. Die patientenadaptierte Herz-Zeit-Volumen-Festlegung im Rahmen der EKZ erfolgt anhand der errechneten Körperoberfläche des Patienten. Ob dadurch für den Patienten das Sauerstoffangebot ausreichend ist oder ob dieser aufgrund multifaktorieller Gründe einen gesteigerten Bedarf hat, bleibt im Individualfall unberücksichtigt. Durch einen DO₂/VO₂-Monitor lässt sich dieser Mangel beseitigen und die Perfusion optimiert durchführen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine O₂-ER-Gruppe analysiert, bei der sich der arterielle Blutfluss am aktuellen Sauerstoffangebot und -verbrauch orientierte. Prä-, intra- und postoperativ erhobene Parameter wurden mit denen einer Standardgruppe verglichen. Anhand des

gebildeten Laktats als Marker sollte aufgezeigt werden, welche Unterschiede die patientenadaptierte, O₂-ER-gesteuerte Perfusion mit sich bringt.

Darüber hinaus wurden die Mikrozirkulation sowie die Gewebesättigung gemessen.

Der im Vergleich höhere Anteil von Patienten mit Nikotinabusus in der Standardgruppe könnte potenziell Auswirkungen auf die Mikrozirkulation haben. Im Bereich der Mikrozirkulation waren jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Die Messergebnisse zeigen zudem falsch hohe Werte an, da durch den Hitze provokationstest keine gleichbleibende Ruhelage bis zum nächsten Messpunkt erreicht werden konnte. Somit sind diese Ergebnisse limitiert. In einer prospektiven Studie von Arnold et al. wurde bei 20 herzchirurgischen Patienten die Mikrozirkulation mittels sublingualer Video-Spektroskopie untersucht. Zu den drei Messzeitpunkten präoperativ, postoperativ nach EKZ und nach der Erholung zeigte sich eine gleichbleibende Makrozirkulation,

welche sich in einem gleichbleibenden arteriellen Mitteldruck widerspiegelte. Die Mikrozirkulation nahm nach der EKZ signifikant ab im Vergleich zu dem präoperativen Ausgangswert [18].

Die extrakorporale Zirkulation per se hat negative Einflüsse auf die Mikrozirkulation [19]. Im Tiermodell konnte unter anderem gezeigt werden, dass eine inflammatorische Reaktion hervorgerufen wird und eine Blutflussumverteilung resultiert [20]. Keinen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat nach bisherigen Erkenntnissen das Flussbild, welches von der arteriellen Pumpe erzeugt wird (pulsatil versus nicht-pulsatil) [21].

Im Gegensatz dazu zeigten Maria et al. anhand von 20 herzchirurgischen Patienten, die eine Bypassoperation erhielten, dass sich die Mikrozirkulation im Laser-Doppler-Verfahren nicht verändert. Zu den Messzeitpunkten vor und nach Narkoseeinleitung, während und nach der EKZ, sowie 24 h postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [22].

In der O₂-ER-Gruppe wurde mit einem signifikant höheren Herz-Zeit-Volumen perfundiert als in der Standardgruppe, in der laut Klinik-SOP ein Herzindex von 2,4 l/min/m² festgelegt wurde. Der Grund, weshalb in der O₂-ER-Gruppe mehr Fluss gefahren wurde, resultiert aus dem genauen Monitoring der Sauerstoffextraktionsrate. Zum Zeitpunkt T2 liegt der Herzindex im Median bei 2,6 l/min/m², während der Herzindex bei Ischämie (T3) auf 2,4 l/min/m² zurückgegangen ist. In der Reperusionsphase (T4) zeigte sich ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch, welcher durch die Erhöhung des Herzindex auf 2,7 l/min/m² (Median) kompensiert werden konnte. Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Mitteldruckes von >50 mmHg in beiden Gruppen, musste in der Standardgruppe signifikant mehr Noradrenalin-Bolusgaben verabreicht werden. Auch konnte zu den Zeitpunkten T3 und T4 eine signifikant niedrigere venöse Sauerstoffsättigung in der Standardgruppe gemessen werden.

Durch eine milde Hypothermie lässt sich der Sauerstoffverbrauch des Patienten reduzieren [23, 24]. Des Weiteren führt die verminderte Stoffwechselaktivität zu niedrigeren VO₂-Werten. Durch die Minderperfusion u. a. der Skelettmuskeln während der EKZ kommt es zum anaeroben Metabolismus mit der Bildung von Laktat, welches im Blutkreislauf nachweisbar ist [25]. Außerdem wird dieser Metabolit vor allem während der Klemmzeit im Myokard und der Lunge gebildet [26]. Ein niedri-

ger Hämatokritwert ist ebenfalls ein unabhängiger Faktor, der zu einer vermehrten Laktatbildung führt [27]. Dies konnte aber für die vorliegende Studie ausgeschlossen werden, da keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten. Hierbei ist zu erwähnen, dass ein erhöhter Laktatspiegel im Blut mit einem schlechteren Outcome der Patienten assoziiert ist. Der Vollständigkeit halber können weitere Ursachen bzw. Faktoren wie das Alter der Patienten, eine erniedrigte Ejektionsfraktion, eine niedrige Temperatur, Hyperglykämie, lange EKZ-Zeiten und ein hoher Katecholaminbedarf für einen Laktatanstieg verantwortlich sein [26, 28].

Hajjar et al. konnten in einer prospektiv randomisierten Studie an 502 Patienten zeigen, dass ein 6 h postoperativ hoher Laktatwert mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [29].

In der vorliegenden Studie ist daher in der Standardgruppe von einer stärkeren Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff auszugehen. Eine gezielte DO_2 -/ VO_2 -orientierte Perfusion kann eine Sauerstoffunterversorgung vermindern. Ein Anheben des Sauerstoffpartialdrucks hat dabei keinen großen Effekt auf das Sauerstoffangebot und führt zu einer verstärkten inflammatorischen Reaktion mit Sauerstoffradikalbildung [30, 31]. Der geringe Einfluss ist leicht aus der Formel 1 zu entnehmen.

Der aufgenommene kardiale Labormarker Troponin T war 24 h postoperativ in der O_2 -ER-Gruppe signifikant niedriger, was eventuell auf eine bessere Sauerstoffversorgung in der Reperfusionsphase zurückzuführen ist.

Signifikant niedrigere Gamma-GT-Werte 24 h nach dem Eingriff sind in der O_2 -ER-Gruppe zu sehen ($p = 0,04$). Der postoperative Anstieg in der Standardgruppe geht vermutlich auf die Minderperfusion des viszeralen Gewebes während der Ischämiezeit zurück. Diese Vermutung lässt sich durch die tierexperimentelle Studie von Bierbach et al. untermauern [32].

Eine kontinuierliche Überwachung der Perfusion zeigte in den Blutgasanalysen ebenfalls Vorteile. Eine Studie von Ottens et al. konnte zeigen, dass schneller auf Änderungen des pCO_2 eingegangen werden kann und der pH-Wert besser nachjustiert werden konnte [33].

SCHLUSSFOLGERUNG

Durch ein DO_2 -/ VO_2 -orientiertes Perfusionsregime ist die Perfusion im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses zielge-

richtet optimierbar. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten auf eine signifikant verbesserte Perfusion hin. Die Methode ist zum Einsatz in der täglichen Praxis geeignet. Patienten, bei denen der arterielle Blutfluss anhand von DO_2 -/ VO_2 -Werten gesteuert wurde, zeigten peri- und postoperativ signifikant niedrigere Laktatwerte als die Patienten der Standardgruppe. Eine Patienten-adaptierte Perfusion ist für ein verbessertes Patienten-Outcome hierbei von entscheidender Bedeutung. Durch einen DO_2 -/ VO_2 -Monitor lässt sich dieser Mangel erkennen und die Perfusion optimiert durchführen.

LIMITATIONEN

Initial enthielten beide Gruppen jeweils 30 Patienten, die unterschiedliche Kardioplegielösungen erhielten. Um einen systematischen Fehler auszuschließen, wurden alle Patienten, die Custodiol (Dr. F. Köhler Chemie, Deutschland) erhielten, ausgeschlossen, da die Plegie nicht abgesaugt wurde und zu einer iatrogenen Hämodilution führte.

INTERESSENKONFLIKTE

Das Gerät Landing der Firma Eurosets wurde dem Klinikum der Universität München für diese Studie kostenfrei zur Verfügung gestellt, genauso wie die benötigten Einmalprodukte. Der korrespondierende Autor erhielt von Eurosets für einen dreimonatigen Zeitraum eine Anstellung als geringfügig Beschäftigter, zur Erhebung der klinischen Studiendaten beim Einsatz des DO_2 -Monitorings.

KURZER WISSENSCHAFTLICHER



LEBENS LAUF

Nicola Kwopil studierte an der Hochschule Furtwangen Molekulare und Technische Medizin (BSc) und absolvierte dort den Masterstudiengang Technical Physician (MSc). Von 2015 bis 2017 war er Perfusionsist am Klinikum der Universität München (LMU) und ist seit 2018 am Universitäts-

klinikum Erlangen tätig. Seine aktuellen Forschungsschwerpunkte sind die maschinelle Autotransfusion und die Säuuglingsperfusion.

LITERATUR

1. Burt BM, ElBardissi AW, Huckman RS, Cohn LH, Cevalco MW, Rawn JD, et al. Influence of experience and the surgical learning curve on long-term patient outcomes in cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;150(5):1061-7, 8 e1-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.068.
2. Huang RSP, Nedelcu E, Bai Y, Wahed A, Klein K, Tint H, et al. Post-operative bleeding risk stratification in cardiac pulmonary bypass patients using artificial neural network. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45(2):181-6.
3. Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky DS, Shore-Lesserson L, Baker RA, et al. Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base. *The journal of extra-corporeal technology*. 2014;46(3):197-211.
4. Salameh A, Dhein S. Strategies for pharmacological organoprotection during extracorporeal circulation targeting ischemia-reperfusion injury. *frontiers in pharmacology*. 2015;6:296. doi: 10.3389/fphar.2015.00296.
5. Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, Bauer A, Ranucci M, Gygas E, et al. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the minimal invasive extra-corporeal technologies international society (MiECTiS). *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2016;22(5):647-62. doi: 10.1093/icvts/ivv380.
6. Authors/Task Force M, Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2019;123(6):713-57. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.012.
7. Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Barlett R. ECMO Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. *Ann Arbor, michigan*: 2012.
8. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1419-29. doi: 10.1056/NEJMoal414219.
9. Magruder JT, Dungan SP, Grimm JC, Harness HL, Wierschke C, Castillejo S, et al. Nadir oxygen delivery on bypass and hypotension increase acute kidney injury risk after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;100(5):1697-703. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.059.
10. Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, Ballotta A, Pistuddi V, Menicanti L, et al. Acute kidney injury and hemodilution during cardiopulmonary bypass: A changing scenario. *The annals of thoracic surgery*. 2015;100(1):95-100. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.034.
11. Mitulla F, Kwopil N, Haupt B, Münch F. Entwicklung des Sauerstoffverbrauchs in den

- verschiedenen Stadien der Hypothermie. *Kardiotechnik*. 2021;30(3):13.
doi: 10.47624/kt.030.106.
12. Studio GT, Scharl M, Gessler M, von Eckardstein A. *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. Elsevier Health Sciences Germany; 2013.
13. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke KD, Sander M. Central venous-arterial pCO₂ difference identifies microcirculatory hypoperfusion in cardiac surgical patients with normal central venous oxygen saturation: a retrospective analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29(3):646-55.
doi: 10.1053/j.jvca.2014.09.006.
14. Huch R, Jürgens KD. *Mensch Körper Krankheit*. Elsevier Health Sciences Germany; 2013.
15. Perimed Hv. Schamtische Darstellung Mikrozirkulationsmessung (1) inklusive Hitze provokation (2). [<https://www.perimed-instruments.com/de/Laser-Doppler-mit-Waermeprovokation/>] (Zugriff am 21022016).
16. Rithalia SV, George RJ, Tinker J. Continuous tissue pH and transcutaneous PO₂ measurement as an index of tissue perfusion in critically ill patients. *Resuscitation*. 1981;9(1):67-74.
doi: 10.1016/0300-9572(81)90035-6.
17. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7139):1236-8.
doi: 10.1136/bmj.316.7139.1236.
18. Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE, Chansky ME, Lotano VE, McCoy JV, et al. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *Journal of critical care*. 2012;27(5):531 e1-7.
doi: 10.1016/j.jcrc.2012.02.007.
19. Koning NJ, Vonk AB, Meesters MI, Oomens T, Verkaik M, Jansen EK, et al. Microcirculatory perfusion is preserved during off-pump but not on-pump cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(2):336-41.
doi: 10.1053/j.jvca.2013.05.026.
20. Dong GH, Wang CT, Li Y, Xu B, Qian JJ, Wu HW, et al. Cardiopulmonary bypass induced microcirculatory injury of the small bowel in rats. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(25):3166-72.
doi: 10.3748/wjg.15.3166.
21. Elbers PW, Wijbenga J, Solinger F, Yilmaz A, van Iterson M, van Dongen EP, et al. Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011;25(2):250-5.
doi: 10.1053/j.jvca.2010.06.014.
22. Salgado MA, Salgado-Filho MF, Reis-Brito JO, Lessa MA, Tibirica E. Effectiveness of laser Doppler perfusion monitoring in the assessment of microvascular function in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(5):1211-6.
doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.003.
23. Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2015;42(6):559-69.
doi: 10.1111/vaa.12299.
24. Liguori GR, Kanas AF, Moreira LF. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2014;29(1):93-102.
doi: 10.5935/1678-9741.20140017.
25. Dedichen HH, Hisdal J, Aadahl P, Nordhaug D, Olsen PO, Kirkeby-Garstad I. Elevated arterial lactate concentrations early after coronary artery bypass grafting are associated with increased anaerobic metabolism in skeletal muscle. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29(2):367-73.
doi: 10.1053/j.jvca.2014.08.001.
26. O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care*. 2012;40(4):598-603.
doi: 10.1177/0310057X1204000404.
27. Ranucci M, Carbone G, Cotza M, Bianchi P, Di Dedda U, Aloisio T, et al. Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia. *PloS one*. 2015;10(5):e0126939.
doi: 10.1371/journal.pone.0126939.
28. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Critical care (London, England)*. 2006;10(6):R167.
doi: 10.1186/cc5113.
29. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(2):455-60.
doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.003.
30. Fujii Y, Shirai M, Tsuchimochi H, Pearson JT, Takewa Y, Tatsumi E, et al. Hyperoxic condition promotes an inflammatory response during cardiopulmonary bypass in a rat model. *Artificial organs*. 2013;37(12):1034-40. doi: 10.1111/aor.12125.
31. Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, van der Voort PH, Abu-Hanna A, de Jonge E, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Critical care medicine*. 2017;45(2):187-95.
doi: 10.1097/ccm.0000000000002084.
32. Bierbach B, Bomberg H, Pritzer H, Prabhu S, Petzina R, Kempinski O, et al. Off-pump coronary artery bypass prevents visceral organ damage. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014;18(6):717-26.
doi: 10.1093/icvts/ivu063.
33. Ottens J, Tuble SC, Sanderson AJ, Knight JL, Baker RA. Improving cardiopulmonary bypass: does continuous blood gas monitoring have a role to play? *The journal of extra-corporeal technology*. 2010;42(3):191-8.