

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. D. A. Reuter  
der Universität Rostock

---

**Die Bedeutung der Methämoglobinkonzentration als möglicher  
perioperativer Marker für Mikrozirkulationsstörungen, Ischämien  
und Anämien**

---

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Heusinger von Waldegg, Tim,  
aus Wilhelmshaven  
Rostock, 2020

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. Thomas Mencke, Universitätsmedizin Rostock  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Prof. Dr. med. Markus Tiedge, Universitätsmedizin Rostock  
Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher, Universitätsmedizin Greifswald  
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

**Jahr der Einreichung:** 2020

**Jahr der Verteidigung:** 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Perioperative Mortalität . . . . .	9
1.2 Methämoglobin . . . . .	11
1.3 Zusammenhänge zwischen Stickstoffmonoxid, Anämie und dem Methämoglobin . . . . .	12
1.4 Physiologische Grundlagen des menschlichen Herz-Kreislauf-Systems . . . . .	15
1.4.1 Blutdruck . . . . .	16
1.4.2 Pulsdruck- / und Schlagvolumenvariation . . . . .	17
1.4.3 Herz-Zeit-Volumen . . . . .	18
1.5 Mikrozirkulation und zellulärer O <sub>2</sub> -Metabolismus . . . . .	20
1.5.1 Laktat . . . . .	20
1.5.2 Gemischt- / und zentralvenöse Sauerstoffsättigung . . . . .	21
1.6 iPEGASUS . . . . .	23
1.7 Zielsetzung . . . . .	24
<b>2 Patienten und Methodik</b>	<b>26</b>
2.1 Rekrutierung und Patientenklientel . . . . .	26
2.2 Methodisches Vorgehen . . . . .	28
2.3 Statistische Tests . . . . .	29
2.4 Darstellung der Ergebnisse . . . . .	30
2.5 Geräte . . . . .	31
2.5.1 <i>Radical-7 Pulse-CO-Oximeter®</i> . . . . .	31
2.5.2 <i>ABL800/ABL90</i> . . . . .	32
2.6 Verwendete Software . . . . .	32
2.7 Ethikvotum . . . . .	32
2.8 Registrierung als klinische Studie . . . . .	33
2.9 Studiendesign der <i>iPEGASUS</i> -Studie . . . . .	33
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1 Ausschluss . . . . .	35
3.2 Demografische Auswertung . . . . .	35

3.3	Verteilung auf die Fachabteilungen . . . . .	36
3.4	Methämoglobin . . . . .	37
3.5	Volumensubstitution . . . . .	45
3.6	Hämoglobin . . . . .	48
3.7	Laktatkonzentration . . . . .	49
3.8	Zentralvenöse Sättigung . . . . .	52
3.9	Blutverlust . . . . .	53
3.10	Vergleich der Methämoglobinkonzentration mit... . . . . .	54
3.10.1	...der Volumensubstitution . . . . .	55
3.10.2	...der Hämoglobinkonzentration . . . . .	67
3.10.3	...der Laktatkonzentration . . . . .	70
3.10.4	...der zentralvenösen Sättigung . . . . .	75
3.10.5	...dem Blutverlust . . . . .	77
3.11	Vergleich der beiden <i>iPEGASUS</i> -Gruppen . . . . .	80
3.11.1	Volumensubstitution . . . . .	80
3.11.2	Methämoglobinkonzentration . . . . .	81
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>82</b>
4.1	Methämoglobin . . . . .	84
4.2	Methämoglobin und Volumensubstitution . . . . .	86
4.2.1	Methämoglobin und Volumengabe pro Zeit . . . . .	87
4.2.2	Methämoglobin und kolloidale Lösungen . . . . .	89
4.3	Methämoglobin und Hämoglobin . . . . .	90
4.4	Methämoglobin und Laktat . . . . .	92
4.5	Methämoglobin und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung . . . . .	95
4.6	Das <i>Radical-7</i> als MetHb-Monitor . . . . .	96
4.7	Vergleich der <i>iPEGASUS</i> -Gruppen . . . . .	97

<b>5 Schlußfolgerungen</b>	<b>98</b>
5.1 Schwächen der Studie . . . . .	100
5.2 Ausblick für die Zukunft . . . . .	101
<b>Abkürzungen</b>	<b>103</b>
<b>Literatur</b>	<b>104</b>
<b>Anhang</b>	<b>107</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>127</b>
<b>Thesen der Dissertation</b>	<b>128</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>132</b>
<b>Danksagung</b>	<b>133</b>

## Tabellen

1	Demographische Auswertung . . . . .	36
2	Eckdaten der intraoperativen MetHb-Messung . . . . .	38
3	Eckdaten der postoperativen MetHb-Messung . . . . .	39
4	Mittel- / und Maximalwerte der Methämoglobin (MetHb)-Konzentration .	41
5	Vergleich intra- / und postoperativer MetHb-Konzentrationen . . . . .	43
6	Intraoperative Volumensubstitution . . . . .	46
7	Postoperative Volumensubstitution . . . . .	47
8	Art des substituierten Volumen . . . . .	47
9	Vergleich intra- / und postoperativer Hb-konzentrationen . . . . .	49
10	Eckdaten der Laktatkonzentrationen . . . . .	50
11	Vergleich intra- / und postoperativer Laktatkonzentrationen . . . . .	52
12	Eckdaten der zentralvenösen Sättigung . . . . .	53
13	Blutverlust . . . . .	54
14	Vergleich der MetHb( <sub>Rad-γ</sub> )-Konzentration mit der Kolloidsubstitution .	66

## Abbildungen

1	Veranschaulichter Zusammenhang genannter Reaktionen . . . . .	15
2	SVV/PPV . . . . .	18
3	Pulskonturanalyse . . . . .	19
4	Schematische Darstellung der Spektroskopie . . . . .	31
5	Verteilung Gesamtkollektiv . . . . .	35
6	Verteilung auf die Fachabteilungen . . . . .	36
7	Vergleich der intra- / und postoperativen Maximalwerte der MetHb( <sub>Rad-γ</sub> )-Konzentration . . . . .	42
8	Abhängigkeit der MetHb( <sub>Rad-γ</sub> )- / und MetHb( <sub>BGA</sub> )-Konzentration . . . . .	44
9	Abhängigkeit der intraoperativen MetHb-Konzentration von der durchschnittlichen Volumenflussrate . . . . .	56
10	Abhängigkeit der postoperativen MetHb-Konzentration von der durchschnittlichen Volumenflussrate . . . . .	58
11	Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen intraoperativen Volumengabe und postoperativen MetHb-Konzentration . . . . .	59
12	Intraoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und der MetHb-Konzentration . . . . .	61
13	Intraoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und den ΔTrendwerten der MetHb-Konzentration . . . . .	62
14	Postoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und der MetHb-Konzentration . . . . .	64
15	Postoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und den ΔTrendwerten der MetHb-Konzentration . . . . .	65

16	MetHb <sub>(Rad-γ)</sub> vor und nach Kolloidtherapie . . . . .	67
17	Zusammenhang zwischen intraoperativer Hb- / und MetHb <sub>(BGA)</sub> - Konzentration . . . . .	68
18	Zusammenhang zwischen postoperativer Hb- / und MetHb <sub>(BGA)</sub> - Konzentration . . . . .	69
19	Zusammenhang zwischen intraoperativer MetHb- / und Laktatkonzentration	71
20	Zusammenhang zwischen den ΔTrendwerten der intraoperativen MetHb- / und Laktatkonzentration . . . . .	72
21	Zusammenhang zwischen postoperativer MetHb- / und Laktatkonzentration	73
22	Zusammenhang zwischen den Trendwerten der postoperativen MetHb- / und Laktatkonzentration . . . . .	74
23	Abhängigkeit der MetHb-Konzentration von der zentralvenöse Sättigung ( $ScvO_2$ ) . . . . .	76
24	Abhängigkeit der ΔTrendwerte der $ScvO_2$ und der Methämoglobinkonzentrationen . . . . .	77
25	Zusammenhang zwischen Blutverlust und MetHb . . . . .	79
26	Volumengabe der Studien- / und Kontrollgruppe . . . . .	81

## 1 Einleitung

Weltweit werden jährlich etwa 234 Millionen große chirurgische Eingriffe vollzogen. Trotz stetiger Verbesserung von chirurgischen und anästhesiologischen Techniken und Gewinn von neuen Erkenntnissen, liegt die durchschnittliche Rate an schweren und bleibenden postoperativen Schäden, bis hin zum Tod, nach Operationen in den Industriestaaten laut *Weiser et al.* nach wie vor bei ca. 0,4-0,8% (Stand 2008 [Weiser et al., 2008]). Um diese reduzieren zu können, existieren weltweit zahlreiche Studien auf der Suche nach Parametern und Techniken, mit dem Ziel, die perioperative Mortalität und Morbidität senken zu können.

Der Optimierung des perioperativen Monitorings, also der kontinuierlichen Messung der Vitalfunktionen und weiterer wichtiger Parameter, die eine Aussage über den Zustand eines Patienten treffen, kommt dabei eine bedeutende Rolle zu. Je schneller Abweichungen von den Referenzwerten dieser ermittelt werden können, desto schneller kann auf eventuelle schwerwiegende Komplikationen reagiert werden.

Die regulär gemessenen Surrogat- und Vitalparameter, die perioperativ gemessen werden, belaufen sich auf den pulmonalen O<sub>2</sub>-Transport über die Blutgasanalyse (BGA), sowie die Makrozirkulation in Form von Blutdruck- und Herzfrequenzmessung. Die Mikrozirkulation, bzw. der zelluläre Sauerstoff-Metabolismus kann nur näherungsweise über Metaboliten wie z.B. das Laktat geschätzt werden [Gerok, 2007].

Forschungen über Methämoglobin der letzten Jahre erregen den Verdacht, dass auch dieses geeignet sein könnte, zusätzliche Informationen über den Patienten zu präsentieren, die eventuell frühzeitig auf lokale Ischämien oder wirksame Anämien hinweisen können. Außerdem könnte es dabei helfen, um eventuelle Volumentherapien zu steuern und daraus folgende Überinfudierung zu verhindern.

## 1.1 Perioperative Mortalität

Im Jahr 2006 publizierten *Pearse et al.* Ergebnisse, die die perioperative Mortalität in Großbritannien darstellen sollten. Dazu stellten sie ihre prospektive Beobachtungsstudie vor, die 4.177.727 operative Eingriffe vom 01.01.1999 bis zum 01.01.2004 auf deren Mortalität untersuchte. Dabei fanden die Autoren heraus, dass die Unterpopulation „High-Risk-Population“, deren bewertetes Risiko sich aus den Faktoren Alter, Komorbiditäten und Schwere des Eingriffs ergab, nur 12,5% aller operativen Eingriffe, aber 83,8% aller Tode ausmachte.

In dieser Studie stellte sich ebenfalls heraus, dass von den Verstorbenen ein großer Teil der Patienten nicht auf eine Intensive Care Unit (ICU) verlegt wurde. Bei den Patienten, die postoperativ primär auf eine Normalstation gelegt und im Nachhinein auf die ICU verlegt wurden, betrug die Mortalität etwa 37%. Diese Ergebnisse erregen laut Autor den Verdacht, dass Patienten anhand gängiger Parameter eventuell nicht ausreichend als Risikopatienten mit der Indikation zur Verlegung auf eine ICU identifiziert werden konnten [Pearse et al., 2006].

Weiterhin würden Patienten, die schwere Eingriffe unmittelbar überleben, häufig mit bleibenden Schäden aus dem Krankenhaus entlassen werden. Laut den Autoren erhielten alle Patienten nach ihren Operationen eine ähnliche Behandlung, die die Besonderheiten von diesen teils schwerwiegenden Eingriffen nicht berücksichtigt hätte.

Auf den Daten der Studie aus 2006 aufbauend, riefen *Pearse et al.* die *European Surgical Outcome Study (EuSOS)* ins Leben, mit dem Ziel, eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb Europas zu erhalten. Dabei wurden die Daten von fast allen erwachsenen Patienten ausgewertet, welche sich vom 04.-11. April 2011 in ausgewählten Zentren in Europa operieren ließen. Dabei wurde unter anderem die perioperative Mortalität von 46.539 Patienten aus 28 Ländern verglichen. Diese lag durchschnittlich in der EuSOS-Studie deutlich höher als von den Autoren erwartet bei 4%. Die Spannweite der Ergebnisse im Vergleich der Länder lag zwischen 1,2% in Island und 21,5% in Lettland. Diese hohe Spanne zeigte den Autoren, dass unterschiedliche Gesundheitssysteme, politische Situationen und weitere sozioökonomische Faktoren einen

bedeutenden Anteil an der postoperativen Mortalität haben.

73% aller in der Studie verstorbenen Patienten wurden zu keinem Zeitpunkt postoperativ auf eine Intensivstation verlegt. Von den Patienten, die verstorben sind und zu einem postoperativen Zeitpunkt auf der Intensivstation lagen, verstarben 43%, nachdem sie von der Intensivstation auf eine Normalstation verlegt wurden. Dies ist laut *Pearse et al.* ebenfalls auf ein Unvermögen der Messwerte zurückzuführen, die eine Verlegung auf eine Intensivstation indizieren. Die Autoren dieser Studie empfehlen weiter nach Messwerten zu suchen, die die Mortalität nach chirurgischen Eingriffen besser voraussagen und als Wegweiser dienen können, Patienten strikter auf eine Intensivstation zu verlegen [Pearse et al., 2012].

Zwar mache die anästhesieassoziierte Mortalität laut *Gottschalk et al.* nur einen geringen Anteil der perioperativen Mortalität von etwa 0,69/100.000 Patienten aus, doch käme es in den letzten Jahren erneut zu einem Anstieg dieser. Dies sei vor allem auf den Anstieg des Alters und der Anzahl multimorbider Patienten zurückzuführen, für die ein operativer Eingriff früher nicht in Frage gekommen sei. Weiterhin verwiesen die Autoren auf Konzepte, die gezeigt haben, dass die Anästhesie einen hohen Stellenwert in der postoperativen Erholung der Patienten besitzt. Unter anderem wurde dabei ein adäquates Volumenmanagement als bedeutsames anästhesiologisches Management aufgeführt [Gottschalk et al., 2011].

Laut *van Aken* ist die postoperative Mortalität in Deutschland nicht unbedingt auf direkte Komplikationen zurückzuführen. Denn es würden nicht, wie lange angenommen, akute Ischämien, die z.B. zu einer Myokardischämie führen, die Hauptursache für postoperative Mortalität ausmachen, sondern es seien vor allem Sepsis, akutes Nierenversagen und pulmonale Komplikationen, die einen Großteil der postoperativen Tode ausmachen würden [van Aken, 2017].

Dies wird auch durch die Ergebnisse der Autoren *Gockel et al.* bestätigt, die retrospektiv die Morbidität und Mortalität von 424 Patienten zwischen 1985 und 2004 untersuchten, welche sich einer Ösophagektomie unterzogen. Die postoperative Mortalität dieser lag bei 11,5%. Von den 49 Verstorbenen verstarben 19 Patienten an einer Sepsis und 12 Patienten am Lungenver-

sagen, welche somit die häufigsten Todesursachen darstellten. Die Rate der allgemeinen postoperativen Komplikationen lag bei 32,9%. Diese wurden mit 6,5% vom acute respiratory distress syndrome (ARDS) angeführt, gefolgt von 3,7% der Patienten, die ein akutes Nierenversagen mit folgender Dialysenotwendigkeit entwickelten. Im Vergleich dazu erlitten nur 1,2% aller Patienten postoperativ einen Myokardinfarkt oder eine Lungenarterienembolie [Gockel et al., 2005].

*Van Aken* führte somit die perioperative Letalität eher auf fehlende Früherkennung mit konsekutiver Behandlung, als auf das Auftreten von akuten Komplikationen zurück. Symptome, wie z.B. Tachypnoe, Tachykardie, Fieber und Somnolenz, würden teilweise viel zu spät entdeckt werden, wodurch folglich eine postoperative Verschlechterung von Patienten verspätet auffiele. Dies ist unter anderem laut dem Autor der steigenden Anzahl an operativen Eingriffen in Deutschland von 2005 bis 2015 um 35% (12,1 Mio. Eingriffe 2005; 16,4 Mio. Eingriffe 2016) bei größerem Anteil von älteren und multimorbid Patienten und dem gleichzeitig zunehmenden Mangel von medizinischem Pflegepersonal geschuldet [van Aken, 2017].

## 1.2 Methämoglobin

MetHb ist die oxidierte Form des Hämoglobins. Durch konstante Autooxidation wird Hämoglobin in geringen Mengen zu MetHb oxidiert und liegt in der Regel zu einem kleinen Anteil, physiologisch <1% des gesamten Hämoglobin, als dieses vor. Eine erhöhte Methämoglobinkonzentration im Blut wird Methämoglobinämie genannt. Die klinische Bedeutung des Methämoglobins lag bisher nur in der Tatsache, dass es keinen Sauerstoff binden kann, sodass es bei einem zu hohen Anteil des Methämoglobins am Gesamthämoglobin zu Symptomen des Sauerstoffmangels bis hin zum Tod kommen kann. Diverse Toxine und Medikamente fördern die Bildung von MetHb. Das Enzym Methämoglobin-Reduktase katalysiert die Rückreaktion vom MetHb zum Hämoglobin. Häufige Ursachen für eine erhebliche Methämoglobinämie, also eine zu hohe Konzentration von MetHb im Blut, sind Intoxikationen oder eine erblich erworbene unzureichende Funktion der Methämoglobin-Reduktase.

[Hare et al., 2012, Hare et al., 2013].

*Ash-Bernal et al.* identifizierten in Ihrer Studie, in der alle Blutgasanalysen aus zwei Zentren in Baltimore über 28 Monate nach Methämoglobinämien durchsucht wurden, mehrere Gründe, die eine solche hervorrufen könnten. Dabei wurden Medikamenten Nebenwirkungen als häufigster Grund für das Auftreten dieser genannt. Während diese besonders häufig (bei 58 der 138 Patienten mit Methämoglobinkonzentrationen im Blut von > 2%) durch das Antirheumatikum *Dapson* hervorgerufen wurden, zeigten sich die schwersten Methämoglobinämien mit einer Konzentration von  $43,8\% \pm 15,1\%$  nach Gabe des Lokalanästhetikums *Benzocain*. Bei 32 der 138 Patienten wurde die erhöhte Methämoglobinkonzentration als Folge von Operationen vermutet. Einige weitere Medikamente wurden für eine erhöhte MetHb-Konzentration verantwortlich gemacht. 94% der Patienten mit einer Methämoglobinkonzentration > 2% zeigten eine Anämie (Abfall der Hämoglobinkonzentration auf < 14 g/dl für Männer; < 12 g/dl für Frauen) [Ash-Bernal et al., 2004].

Studien von *Hare et al.* haben gezeigt, dass als Folge einer Anämie der Anstieg der Methämoglobinkonzentration beobachtet wurde. Dies wurde besonders für Anämien gezeigt, die einer Hämodilution (Verdünnung des Blutes) zu Grunde gelegen haben [Hare et al., 2012]. Aktuellere Studien von *Hare et al.*, die im Jahr 2018 veröffentlicht wurden, also während diese MetHb-Studie bereits lief, zeigten besonders im postoperativen Setting einen Anstieg des Methämoglobins, während das intraoperativ gemessene Methämoglobin keinen signifikanten Anstieg verzeichnete [Hare et al., 2018]. Dies hatte zur Folge, dass der initial nur intraoperative Beobachtungszeitraum dieser Studie um ein postoperatives Studienmonitoring auf acht Stunden erweitert wurde, um auch die aktuellen Erkenntnisse der Autoren zu adressieren.

### 1.3 Zusammenhänge zwischen Stickstoffmonoxid, Anämie und dem Methämoglobin

Es konnte gezeigt werden, dass MetHb physiologisch als Nebenprodukt in verschiedenen Reaktionen entsteht, welche in Zusammenhang mit der Bereitstellung und dem Verbrauch von Stickstoffmonoxid (*NO*) stehen

[Helms and Kim-Shapiro, 2013].

*NO* erhöht durch Vasodilatation den lokalen Blutfluss, um auch bei geringerem Sauerstoffangebot einen konstanten Sauerstoffverbrauch, wie z.B. im Gehirn, decken zu können. Das *NO* steht somit im Verdacht einiger Autoren, wie z.B. von *Hare et al.*, für die Kompensationsmechanismen einer Anämie eine zentrale Rolle zu spielen. Dabei spielt das Verhältnis aus der lokalen *NO*-Freisetzung und des Verbrauchs eine wichtige Rolle als Mediator der *NO*-abhängigen Vasodilatation [Hare et al., 2013]. Wie von *Helms* und *Kim-Shapiro* in ihrer Forschung erwähnt, ist oxygiertes Hämoglobin (oxy-Hb) der stärkste *NO*-Verbraucher, der *NO* zu Nitrat reduziert und dabei oxyHb zu MetHb oxidiert.

Lange galt die Annahme, dass *NO*, welches von OxyHb reduziert wurde, irreversibel als Metabolit, der die *NO*-abhängige Vasodilatation vermitteln kann, eliminiert wird. *Lundberg et al.* beschrieben jedoch die ubiquitär vorhandene *Xanthin-Oxidase*, welche in der Lage sei, Nitrit und Nitrat zu *NO* zu oxidieren. Die Xanthin-Oxidase habe laut den Autoren ihr Reaktionsmaximum in azidotischer Umgebung mit niedrigem Sauerstoff-Partialdruck, welche besonders in anämischen und hypoxischen Endstromgebieten gegeben ist.

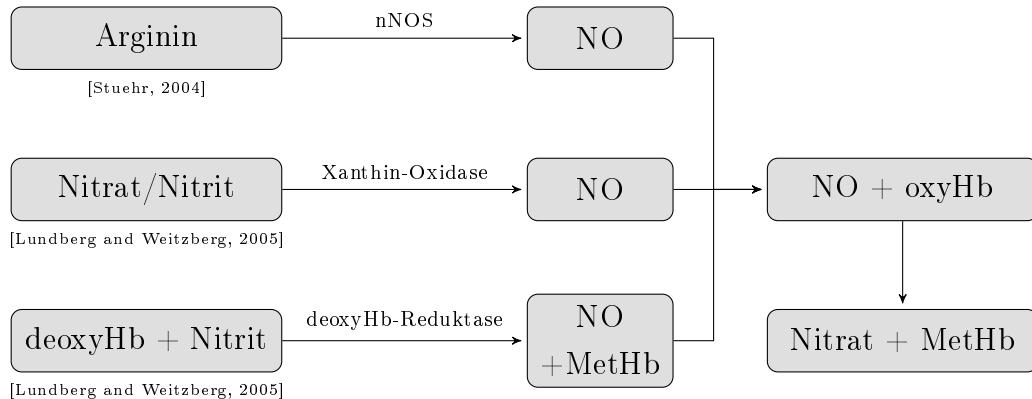
Zusätzlich zu der Xanthin-Oxidase wurde von den Autoren die Deoxy-Hämoglobin(deoxyHb)-Reduktase erwähnt. Diese reduziert deoxygeniertes Hämoglobin, welches vermehrt bei erhöhter Sauerstoffextraktion, z.B. aufgrund einer Anämie oder Hypoxie, entsteht, zu Methämoglobin. Gleichzeitig reagiert in dieser Reaktion Nitrit zu *NO*. Daraus schließen die Autoren, dass Nitrat und Nitrit keine Eliminationen, sondern eher Speicherformen der *NO*-vermittelten Bioaktivität sein könnten.

Als weitere Möglichkeit, die *NO*-vermittelte Bioaktivität zu speichern, wurde von *Lundberg et al.* die sogenannte S-nitrosylation genannt. Dieser Vorgang meint die Bindung von *NO* an eine Schwefelgruppe und der damit einhergehenden Entstehung von S-nitrosothiols(SNO). *NO* kann so an der *cys – β93*-Kette des Hämoglobins binden und es entsteht das sogenannte SNO-Hb. Die Aufnahme und Freisetzung des *NO* über das SNO-Hb wird dabei über den allosterischen Zustand des Hämoglobins, welchen es je nach dem

lokalen Sauerstoffpartialdruck einnimmt, geregelt. In dem gut oxygenierten Blut in den Lungen bindet Hämoglobin das *NO* und es entsteht SNO-Hb, wohingegen es in schlecht oxygenierten Geweben das *NO* freisetzt. So folgt automatisch an den Orten eine verstärkte Vasodilatation, an denen ein erhöhter Blutfluss nötig ist, um den lokalen Sauerstoffbedarf zu decken. Die oben beschriebenen Mechanismen zur Speicherung der *NO*-vermittelten Vasodilatation scheinen ein Reaktionsoptimum bei Anämie und in hypoxischen Geweben zu haben [Lundberg and Weitzberg, 2005]. *Hare et al.* haben MetHb zusätzlich als ein Zwischenprodukt in der Bildung des SNO-Hb beschrieben [Hare et al., 2013].

Die praktische Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Anämien und dem *NO* haben die Autoren *Hare et al.* in einem Tierversuch gezeigt, in dem die *neuronale NO-Synthetase* (nNOS), welche wie von *Stuehr* als wichtiger *NO*-Produzent aus Arginin beschrieben wurde [Stuehr, 2004], in Mäusen deaktiviert wurde und diese im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen eine erhöhte Mortalität aufwiesen, nachdem sie einer akuten hämodilutiven Anämie ausgesetzt wurden. Zwischen den Hb-Werten von 140 g/l bis 60 g/l zeigten die Wildtyp-Mäuse höhere Spiegel an Methämoglobin als die Knockout-Mäuse, was einen direkten Zusammenhang zwischen der *NO*-Bereitstellung und dem MetHb zeigt. Unter einem Hb-Wert von 60 g/l näherten sich die MetHb-Spiegel beider Gruppen wieder an. Die Autoren vermuten dies aufgrund einer zunehmenden Aktivität der DeoxyHb-Reduktase.

In diesen beiden Reaktionen, in denen *NO* entsteht, also sowohl durch die *DeoxyHb-Reduktase*, als auch die *nNOS*, entsteht MetHb als Zwischenprodukt und könnte somit einen möglichen Biomarker für Anämien und lokale Hypoxien darstellen [Hare et al., 2013].

**Abb. 1: Veranschaulichter Zusammenhang genannter Reaktionen**

Alle in Kap. 1.3 genannten Reaktionen, die von verschiedenen Autoren aufgeführt wurden, in denen *NO* und MetHb entstehen, wurden zur besseren Übersicht grafisch dargestellt.

Eigene Darstellung

In Abb. 1 wurden alle bisher genannten Reaktionswege veranschaulicht dargestellt, die die Entstehung und den Zusammenhang von *NO* und MetHb vermitteln. Diese dient nur der Übersichtlichkeit und erhebt keinen Anspruch auf chemische Genauigkeit, Vollständigkeit und Beachtung des chemischen Reaktionsgleichgewichtes.

## 1.4 Physiologische Grundlagen des menschlichen Herz-Kreislauf-Systems

Der menschliche Blutkreislauf ist in die Makro- und Mikrozirkulation zu unterteilen. Die Makrozirkulation umfasst das Hoch- und Niederdrucksystem des Gefäßsystems, wohingegen die Mikrozirkulation das sog. Austauscher-system meint.

Das Hochdrucksystem umfasst den linken Ventrikel und die größeren Arterien des Körperkreislaufs. Diese besitzen, von der Aorta abgesehen, verhältnismäßig starre Gefäßwände, wodurch das Herz mit einem durchschnittlichen Herzschlagvolumen von 70-80 ml im Hochdrucksystem einen durchschnittlichen Blutdruck von 80-120 mmHg in der Systole aufbauen kann.

Gegenüber dem Hochdrucksystem, das als Druckreservoir dient, steht das Niederdrucksystem, welches aus den großen Venen, dem Lungenkreislauf, so-

wie beider Atrien und dem rechten Ventrikel des Herzens besteht. Dieses enthält, begründet durch die Compliance (Dehnbarkeit) der Gefäße, durchschnittlich 85% des gesamten Blutvolumens und dient somit als Volumenreservoir.

Verbunden wird das Hoch- und Niederdrucksystem durch das Austauschersystem, bzw. die sog. Mikrozirkulation. Diese umfasst die kleinen Arteriolen, Venolen und Kapillaren. In ihnen findet der Austausch der Metaboliten zwischen dem Blut und den Zellen statt.

Die Aufteilung des Blutkreislaufs in ein Hoch- und Niederdrucksystem ermöglichen es dem menschlichen Körper eine schnelle Umverteilung von Blutvolumina vorzunehmen und eine differenzierte Organdurchblutung zu ermöglichen. Durch einen konstant hohen Druck im arteriellen Gefäßsystem wird z.B. der benötigte Filtrationsdruck in der Niere, sowie die Durchblutung des Gehirns gegen die Schwerkraft gewährleistet [Klinke et al., 2010].

#### 1.4.1 Blutdruck

Der Blutdruck ist der Druck, der auf das Blut im Gefäßsystem ausgeübt wird. Er wird in der Einheit Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Der arterielle Blutdruck wird als systolischer Wert (Druckmaximum) und diastolischer Wert (Druckminimum) angegeben. Die Referenzwerte dieser betragen 100-140 mmHg systolisch und 60-100 mmHg diastolisch mit einer durchschnittlichen Amplitude von 40 mmHg. Die Gewährleistung dieser Blutdruckwerte ist notwendig, um die Durchblutung lebenswichtiger Organe, angeführt vom Gehirn und den Nieren, aufrecht zu halten. Der Blutdruck ist ein bedeutender Parameter, um die Makrozirkulation zu beurteilen [Klinke et al., 2010].

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) ist der am besten geeignete Wert, um den Blutdruck und die Organperfusion zu beurteilen. Dieser sollte >65 mmHg betragen und errechnet sich wie folgt:

$$\text{MAP} = \left( \frac{P_{sys} - P_{dia}}{3} \right) + P_{dia}$$

Die Organperfusion lässt sich noch genauer durch den systemischen Perfusionsdruck  $P_{system}$  darstellen. Dieser ergibt sich aus der Differenz vom MAP

und dem zentralen Venendruck (ZVD), sowie dem Produkt vom Herz-Zeit-Volumen (HZV) und dem totalen peripheren Widerstand (=total peripheral resistance) (TPR) [Michels and Kochanek, 2017]:

$$\begin{aligned} P_{system} &= \text{MAP} - \text{ZVD} = \text{HZV} \times \text{TPR} \\ &\text{folglich} \\ \text{MAP} &= \text{ZVD} + \text{HZV} \times \text{TPR} \end{aligned}$$

Aus dieser Formel wird ersichtlich, dass der Blutdruck allein keine definitiven Aussagen über den Blutfluss in einzelnen Organsystemen geben kann. Die Beurteilung des MAP gibt einem vor allem den Hinweis, ob ein ausreichender Druck im arteriellen Gefäßsystem vorhanden ist, um eine Durchblutung der Organe zu gewährleisten. Ein hoher MAP kann aber allein einem hohen HZV, oder einem hohen TPR, z.B. aufgrund medikamentöser Vasokonstriktion, zugrunde liegen. Als Transferbeispiel, um die Grenzen der alleinigen Betrachtung des MAP darzulegen, ergeben ein niedriges HZV bei hohem TPR einen normwertigen MAP.

Der tatsächliche Blutfluss innerhalb eines Organs ergibt sich aus der Druckdifferenz des Hoch- und Niederdrucksystems vor und nach einem Kapillargebiet dividiert durch den lokalen Widerstand. Der Blutfluss innerhalb eines Organ, auch Mikrozirkulation genannt, kann nicht gemessen werden. Die Mikrozirkulation kann nur mithilfe weiterer Metabolite geschätzt werden (siehe Kap. 1.5) [Larsen, 2007].

#### **1.4.2 Pulsdruck- / und Schlagvolumenvariation**

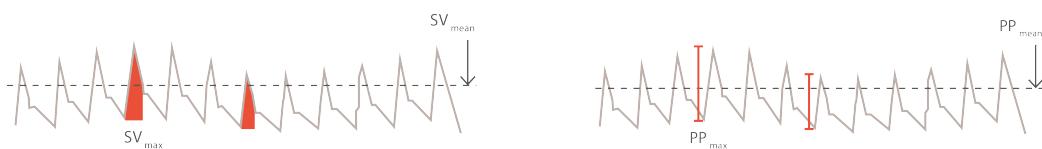
Von besonderem Interesse bezüglich der Therapie von Makrozirkulationsstörungen sind Parameter, die eine Auskunft darüber geben können, ob zur Stabilisierung von Blutdruck und Hämodynamik eine Flüssigkeitssubstitution nötig bzw. zielführend sei, da gezeigt wurde, dass eine übermäßige Infusion von Volumen mit erhöhter Mortalität einhergehen kann [Pestel and Fukui, 2009].

Als sehr geeignete Voraussagewerte, ob ein Patient auf die Gabe von Volumen reagiert, haben sich die Schlagvolumenvariation (SVV) und die

Pulsdruckvariation (=pulse pressure variation) (PPV) erwiesen. Diese beschreiben die Differenz aus der höchsten und der niedrigsten Amplitude des Herzschlagvolumens, bzw. des arteriellen Pulsdrucks und setzen sie ins Verhältnis zur maximalen Amplitude. Dies wird durch die Abb. 2 sowie die folgende Rechnung näher veranschaulicht:

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{max}} \times 100$$

$$PPV = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{max}} \times 100$$



**Abb. 2: SVV/PPV**

Zur Berechnung der Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation wird der höchste Ausschlag ins Verhältnis zum niedrigsten gesetzt. Mit freundlicher Genehmigung zur Nutzung des Bildes durch die Urheberrechtsbesitzer Firma Getinge®

Durch die Veränderung von intrathorakalen Drücken, z.B. bei In- und Expiration und der damit einhergehenden direkten Wirkung auf den Herzmuskel, kommt es physiologischerweise zur Veränderung des Pulsdrucks und Schlagvolumens. Diese beträgt physiologisch < 10%. Steigt diese Variation deutlich an, ist sie ein Hinweis darauf, ob ein Volumenmangel vorliegt. Da eine gleichbleibende Variation der thorakalen Drücke notwendig ist, um eine aussagekräftige Variation des Pulsdrucks und Schlagvolumens zu erzeugen, sind die Bewertung der PPV und SVV für spontanatmende Patienten nicht geeignet. Stattdessen wird eine maschinelle Beatmung erforderlich. Ebenfalls für Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist die Beurteilbarkeit von PPV und SVV nur bedingt bis gar nicht verwertbar [Wietasch, 2013].

#### 1.4.3 Herz-Zeit-Volumen

Um eine genauere Bewertung der Makrozirkulation vornehmen zu können, ist es möglich, zusätzlich zum Blutdruck auch das Herz-Zeit-Volumen (HZV) zu bestimmen. Das HZV ist das Blutvolumen, das vom Herzen pro Zeiteinheit befördert wird. Üblicherweise wird dieses als Herzminutenvolumen (HMV) angegeben.

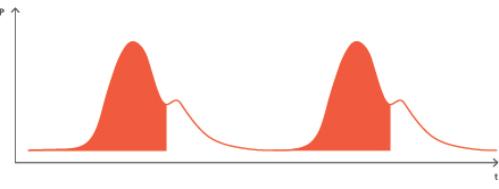
Wie schon von *Haas et al.* gezeigt wurde, konnte durch das sogenannte hämodynamische Monitoring, bei dem zusätzlich zum Standard-Monitoring das HZV und die PPV gemessen wird, bereits die Rate postoperativer Komplikationen gesenkt werden [Haas et al., 2015]. Das HZV ergibt sich aus der Multiplikation von Herzfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV). Häufig wird das HZV ins Verhältnis zur Körperoberfläche (KÖ) gesetzt und als Herzindex (HI) bezeichnet. Daraus ergibt sich:

$$HI = \frac{SV \times HF}{KÖ} = \frac{HMV}{KÖ}, \text{ in } [\frac{l}{m^2 \times min}]$$

Der HI gibt dem Untersucher also Auskunft über die Versorgung des gesamten Körpers mit Blut.

*Michels* fasste die aktuellen Möglichkeiten des HZV-Monitorings zusammen. Dabei stellt die Thermodilution den Goldstandard zur Messung des HZV dar. Hierzu wird über den proximalen Schenkel eines Pulmonalarterien-Katheter (PAK), bzw. eines zentralen Venenkatheter (ZVK), eine definierte Menge kalter Indikatorlösung zur Kalibrierung appliziert und die Temperaturveränderung im Blut über eine Messsonde an anderer Stelle gemessen. Man unterscheidet weiter zwischen der pulmonalen Thermodilution, bei der die Temperaturschwankung von einem PAK in der Pulmonalarterie gemessen wird, von der transpulmonalen Thermodilution, bei der die Temperatur durch eine Temperatursonde in einem größeren arteriellen Gefäß bestimmt wird. Aus der ermittelten Temperaturschwankung und der sogenannten Pulskonturanalyse, bei der vom Monitor u.a. die systolische *area under the curve* (AUC) der Pulsdruckkurve, wie in Abb. 3 gezeigt, ermittelt wird, kann das HZV berechnet werden.

Die hohe Invasivität des PAK erfordert, dass dessen Anlage eine enge Indikationsstellung benötigt. In der Praxis findet folglich in der Regel häufiger eine transpulmonale Thermodilution über einen arteriellen Katheter zur Messung des HZV statt [Michels and Kochanek, 2017].



**Abb. 3: Pulskonturanalyse**

Die Berechnung des HZV erfolgt u.a. durch die farblich markierte AUC unter dem systolischen Bereich der Pulsdruckkurve. Mit freundlicher Genehmigung zur Nutzung des Bildes durch die Urheberrechtsbesitzer Firma Getinge®

Neuere Verfahren, bei denen auf eine Kalibrierung durch Thermodilution verzichtet wird, etablieren sich zunehmend. Bei der kontinuierlichen unkaliibrierten Messung des HZV wird mithilfe eines Algorithmus aus den Patientendaten und der Pulskonturanalyse ein HI ermittelt.

Auch wenn die Bestimmung des HZV sehr hilfreich zur Gesamtbeurteilung des Kreislaufs ist, kann sie keine Aussage über den Blutfluss in den Endstromgebieten, sprich über die Mikrozirkulation einzelner Organe, treffen.

## 1.5 Mikrozirkulation und zellulärer O<sub>2</sub>-Metabolismus

Die tatsächliche Versorgung der jeweiligen verschiedenen Gewebe im Körper, sowie die Mikrozirkulation, also die Durchblutung kleinstster Gefäße, ist im Gegensatz zur Makrozirkulation nicht zuverlässig quantifizierbar. Einzig allein die Bestimmung von Parametern, die einen Hinweis auf die Unterversorgung von Zellen und Geweben geben, lassen eine Schätzung zu, ob der Bedarf der einzelnen Zellsysteme gedeckt ist. Hierzu werden in Standardlehrbüchern wie z.B. von *Michels et al.*, die Messung der Laktatkonzentrationen und die Bestimmung der zentral- / bzw. gemischtvenösen Sauerstoffsättigung als die prominentesten Surrogatparameter zur Identifikation von Gewebehypoxien genannt [Michels and Kochanek, 2017].

### 1.5.1 Laktat

Laktat stellt ein Endprodukt der anaeroben Glykolyse dar. Es wird in der Leber weiterverwendet, um neue Glukose herzustellen (Neoglukogenese). Physiologisch befindet sich die Laktatkonzentration in einem Steady State. Kommt es zu einem Missverhältnis durch ein erhöhtes Laktatangebot aufgrund vermehrter anaerober Glykolyse oder verminderter Laktatverwertung, z.B. bei einer Leberinsuffizienz, ist ein Anstieg des Serum-Laktats die Folge.

Da das Laktat bei Gewebehypoxie vermehrt anfällt, weil die Zellen auf anaerobe Glykolyse mit vermehrter Laktatproduktion angewiesen sind, weist die Serum-Laktatkonzentration folglich unter anderem auf instabile Kreislaufverhältnisse der Makro- / und Mikrozirkulation hin.

Zusätzlich kann die Serum-Laktatkonzentration zur Prognose der Mortalität verwendet werden. *Haas et al.* haben gezeigt, dass besonders schwere Laktatämien ab einer Konzentration von >10 mmol/l mit einer hohen Mortalität von 78% vergesellschaftet sind. Auch eine niedrige 12-Stunden-Clearance, also der Abfall der Laktatkonzentration nach erstmaligem Anstieg auf >10 mmol/l nach 12 Stunden, um weniger als 30% wurde von den Autoren als effektiver und ungünstiger Prognoseparameter mit einer Mortalität von fast 100% belegt. Im Gegensatz dazu führte eine deutliche Reduktion der Laktatkonzentration nach 12 Stunden zu einer erheblich besseren Prognose mit einer Mortalität von <25% einher [Haas et al., 2016].

### 1.5.2 Gemischt- / und zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $Sv_{O_2}$ ) trifft eine Aussage über die Ausschöpfung der arteriellen Sauerstoffkonzentration aus dem Blut und kann somit eine Aussage über die Mikrozirkulation bei ausreichendem Sauerstoffangebot liefern. Sie wird über den distalen Schenkel eines PAK in der Arteria pulmonalis gemessen. Physiologisch liegt diese etwa bei 75%. Ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot  $D_{O_2}$  und dem Sauerstoffverbrauch  $V_{O_2}$  führt zu einem Abfall der  $Sv_{O_2}$ . Mit Hilfe der Messung einer BGA können zusätzlich zum hämodynamischen Monitoring alle Parameter erfasst werden, um die  $D_{O_2}$  wie folgt zu berechnen:

$$D_{O_2} = \text{HZV} \times Ca_{O_2} \times 10$$

$$Ca_{O_2} = 1.34 \times Sa_{O_2} \times Hb + 0.003 \times Pa_{O_2}^1$$

Da die physikalische Löslichkeit des Sauerstoffs  $0.003 \times Pa_{O_2}$  in der Regel sehr gering ist, kann sie in der Praxis zur näherungsweisen Schätzung vernachlässigt werden, wodurch sich die vereinfachte Formel für die  $D_{O_2}$  ergibt:

$$D_{O_2} = \text{HZV} \times Hb \times Sa_{O_2} \times 14$$

---

<sup>1</sup> $Ca_{O_2}$  = arterielle Sauerstoffkonzentration

$Sa_{O_2}$  = arterielle Sauerstoffsättigung

$Hb$  = Hämoglobinkonzentration

$Pa_{O_2}$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck

Durch Subtraktion der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung von der arteriellen Sauerstoffsättigung lässt sich der Sauerstoffverbrauch exakt berechnen:

$$V_{O_2} = \text{HZV} \times Hb \times 1,34 \times (Sa_{O_2} - Sv_{O_2}) \times 10$$

Eine physiologische gemischtvenöse Sauerstoffsättigung garantiert zwar keine physiologische Stoffwechselsituation, doch weist eine  $Sv_{O_2}$  von <65% auf regionale Gewebehypoxie hin. Fällt diese auf unter 30% ab, ist von einem großteils anaeroben Stoffwechsel auszugehen.

Da nur ein geringer Anteil der Patienten über einen PAK verfügt und dieser eine strenge Indikationsstellung erfordert, kann man stattdessen die zentralvenöse Sättigung ( $Scv_{O_2}$ ) ermitteln, welche mittels eines ZVK gemessen wird, der in der *v. cava superior* liegt. Da die Sauerstoffausschöpfung oberhalb des Herzens etwas höher ist als unterhalb, ist die  $Scv_{O_2}$  beim gesunden Menschen mit etwa 70-75% um 2-5% niedriger als die gemischtvenöse Sättigung. Michels weist jedoch darauf hin, dass die  $Scv_{O_2}$  teilweise eine Minderperfusion nicht ausreichend detektiert, da der ZVK, aus dem die Blutprobe stammt, in der *v. cava superior* liegt und somit die Stromgebiete, die in die *v. cava inferior* münden, vernachlässigt. Dennoch habe sich die  $Scv_{O_2}$  im Verhältnis zur  $Sv_{O_2}$  zur Abschätzung der Sauerstoffextraktion als ausreichend genau erwiesen, um diese zu nutzen [Michels and Kochanek, 2017] [Wietasch, 2013]. Obwohl die  $Sv_{O_2}$  beim Gesunden etwas höher als die  $Scv_{O_2}$  liegt, scheint dies für schwerkranke Patienten nicht der Fall der zu sein. Dies führt zum Beispiel in der *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten* zur Empfehlung der Zielparameter der hämodynamischen Therapie der  $Sv_{O_2} > 65\%$  und der  $Scv_{O_2} > 70\%$ . Diese wurde von Reinhart et al. durch die Umverteilung des Blutvolumens im Rahmen von instabilen Kreislaufverhältnissen näher beschrieben. Dabei wird vom Körper versucht eine Durchblutung des Herzens und Gehirns zu gewährleisten, während die der abdominalen Eingeweide vernachlässigt wird. Diese Minderperfusion führt zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion im Stromgebiet der *v. cava inferior* und folglich zu einer niedrigeren  $Sv_{O_2}$  als  $Scv_{O_2}$  [Habicher et al., 2018, Reinhart et al., 2004].

Die Aussagekraft der zentralvenösen Sättigung wurde von den Autoren *Rivers et al.* in ihrer Studie gezeigt, in der eine Studiengruppe, bestehend aus 130 Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock, zusätzlich zum lokalen Standardschema sechs Stunden in der Notaufnahme bezüglich ihrer  $ScvO_2$  goal-directed therapiert wurden, bevor diese auf eine Intensivstation verlegt wurden. Die Kontrollgruppe, welche aus 133 Patienten bestand, wurde nach lokalem Schema behandelt, welches die Zielparameter MAP >65 mmHg, zentraler Venendruck 8-12 mmHg und eine Urinausscheidung von 0,5 ml/kgKG/h anstrebte. Zusätzlich zu diesen Zielparametern bestand die goal-directed Therapie der Studiengruppe aus der Stabilisierung der  $ScvO_2$  mithilfe der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Dobutamin auf >70%.

Das Ergebnis verwies auf die Bedeutung der zentralvenösen Sättigung, indem die innerklinische Mortalität der Studiengruppe mit 30,5% signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe mit 46,5% war [Rivers et al., 2001].

## 1.6 iPEGASUS

iPEGASUS ist eine multizentrische klinische Interventionsstudie, die vom *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf* koordiniert und von sechs Zentren durchgeführt wird. Eines dieser Zentren ist die *Universitätsmedizin Rostock*. Im Rahmen der iPEGASUS-Studie ist die vorliegende MetHb-Studie als Nebenstudie entstanden. Aus diesem Grund wird iPEGASUS in diesem Kapitel, sowie das Studiendesign in Kap. 2.9, näher erläutert.

Mit dem Ziel, die perioperative Mortalität zu senken, versuchten bisher mehrere Studien Patienten mithilfe eines HZV-gesteuerten Algorithmus zu therapieren. Eine von *Pearse et al.* publizierte zweiarmige Studie, in der die Patienten der Studiengruppe mit einem HZV-Monitoring und einem konsekutiven goal-directed Algorithmus therapiert wurden, zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung der perioperativen Mortalität nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen gegenüber der Kontrollgruppe. In dieser Studie erhielt die Studiengruppe keine auf den Patienten individualisierte HZV-Therapie, sondern jeder Patient der Studiengruppe wurde mit dem gleichen Algorithmus therapiert [Pearse et al., 2014].

Andere Veröffentlichungen von *Goepfert et al.* und *Salzwedel et al.* zeigten in weiteren zweiseitigen prospektiven Studien, unter Beachtung von Vorlastparametern, sowie der Individualität der Patienten und der damit einhergehenden Anpassung des Algorithmus, eine statistisch signifikante Reduktion an perioperativen Komplikationen. Ebenfalls wurde die Liegedauer auf einer ICU, sowie die stationäre Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus verringert [Goepfert et al., 2013, Salzwedel et al., 2013].

Auf den Erkenntnissen der bisherigen Studien aufbauend, ist es das Ziel der *iPEGASUS*-Studie, den Vorteil des HZV-Monitorings und eines individualisierten goal-directed Algorithmus bzgl. der perioperativen Mortalität und Morbidität, dem Auftreten von Komplikationen und der Liegedauer auf einer ICU und im Krankenhaus weiter zu beweisen. Dabei soll das HZV-Monitoring u.a. ein restriktiveres Volumenmanagement zur Folge haben.

Insgesamt sollen 380 Patienten eingeschlossen werden, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen. Die genauen Ein- / und Ausschlusskriterien sind in Kap. 2.1 zu finden.

Das HZV-Monitoring erfolgt hierbei mit dem *PulsioFlex™* -Monitor und der *ProAQT™* -Technologie der Firma *Pulsion Medical Systems*. Die *ProAQT™* -Technologie stellt ein Verfahren der unkalibrierten kontinuierlichen HZV-Messung dar, wie es in dem Kapitel 1.4.3 bereits näher erläutert wurde.

## 1.7 Zielsetzung

Trotz bereits existierender Studien und weiterer Forschung am Methämoglobin scheint der aktuelle Forschungsstand das Potential dessen als möglichen Parameter noch nicht ausgeschöpft zu haben. So zeigten *Hare et al.* in einem Tierversuch, wie in Kap. 1.2 beschrieben, dass Hämodilutionsanämien einen Anstieg der Methämoglobinkonzentration zur Folge haben können. Um eine eventuelle Überinfusion von Flüssigkeiten zu vermeiden, die eine schwerwiegende Anämie mit folglich erhöhter Mortalität zur Folge haben kann, könnte sich die Messung der MetHb-Konzentration zur Steuerung der Volumentherapie als hilfreich erweisen.

Um der in Kap. 1.1 von *Pearse et al.* aufgeführten Empfehlung, mehr

Surrogatparameter zu suchen, die eine Indikation zur Verlegung auf eine ICU anzeigen können, nachzukommen, soll überprüft werden, ob das MetHb in der Lage sein könnte, auf Ischämien und Mikrozirkulationsstörungen hinzuweisen.

Da die Initiatoren der *iPEGASUS*-Studie, deren Patientenklientel parallel in dieser MetHb-Studie beobachtet wird, die Hypothese aufgestellt haben, dass der Studienalgorithmus zu einer verminderten Mortalität, sowie einer restriktiveren Volumentherapie führt, soll folglich ein Vergleich entstehen, ob zwischen den Gruppen der iPegasus-Studie ein Unterschied bezüglich der MetHb-Konzentration auffällt, um die Relevanz dieser als Biomarker für hämodilutive Anämien und als Hilfsmittel zur Steuerung einer Volumentherapie weiter zu überprüfen.

Neben Blutgasanalysen wird die MetHb-Konzentration kontinuierlich mit dem *SpMet<sup>®</sup>*-Modul des *Radical-7 Pulse-CO-Oximeter<sup>®</sup>*, wie näher in Kap. 2.5.1 erklärt, gemessen. Dieser bereits validierte Monitor wird darauf überprüft, ob er auch kleinste MetHb-Schwankungen ausreichend genau detektieren kann, um diese bezüglich der Fragestellung, sie als Hinweis auf eine Anämie oder Hypoxie interpretieren zu können, zu verwerten.

Zusammenfassend wurden für diese Studie folgende Ziele und Fragestellungen formuliert, die durch einen besonderen Blick auf die Methämoglobinkonzentration des Patientenklientel der *iPEGASUS*-Studie beantwortet werden sollen.

### **Primäres Ziel**

Es soll versucht werden, einen Zusammenhang zwischen der Menge des substituierten Volumens und der durchschnittlichen sowie maximalen Methämoglobinkonzentration als möglichen Hinweis auf eine Hämodilutionsanämie darzustellen.

### **Sekundäre Ziele**

Neben dem primären Ziel wird versucht, weitere Zusammenhänge zu beantworten, die zu einer Empfehlung zur Bewertung der perioperativen Methämoglobinmessung führen könnten. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie verhalten sich die Hämo-/und Methämoglobinkonzentration zueinander?
- Wie verhalten sich die herkömmlichen Parameter zur Darstellung von Ischämien und Mikrozirkulationsstörungen zur MetHb-Konzentration?
- Eignet sich die kontinuierliche pulsoxymetrische Messung der Methämoglobinkonzentration durch das *Radical-7*?
- Kann zwischen der Studien- / und Kontrollgruppe der *iPEGASUS*-Studie ein Unterschied in der Methämoglobinkonzentration gezeigt werden?

## 2 Patienten und Methodik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Beobachtungsstudie, die das Patientenklientel der *iPEGASUS*-Interventionsstudie auf perioperative Veränderungen der MetHb-Konzentrationen im Blut mit Hilfe von Blutgasanalysen und der pulsoxymetrischen Messung mittels SpMet®-Modul des *Radical-7 Pulse-CO-Oximeters®* der Firma *MASIMO®* aus Irvine in Kalifornien beobachtet hat.

Mit dem Ziel, die aus dem Kap. 1.7 aufgeführten Fragen der Zielsetzung zu beantworten, wurden verschiedene Parameter anschließend auf mathematische Zusammenhänge mit der Methämoglobinkonzentration überprüft.

### 2.1 Rekrutierung und Patientenklientel

Die Teilnehmer dieser Studie waren die der *iPEGASUS*-Hauptstudie und bestanden aus Patienten der *UMR*, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterzogen. Insgesamt wurden 21 Patienten in der MetHb-Studie beobachtet.

Das OP-Programm der *Universitätsmedizin Rostock (UMR)* wurde vom 30. August 2017 bis 27. November 2018 durch eine Study Nurse gescreent und nach möglichen Patienten der Fachabteilungen Allgemeinchirurgie und Urologie, die den Ein- / und Ausschlusskriterien entsprachen, durchsucht. Diese

wurden von einer *good-clinical-practice(gcp)*-zertifizierten Anästhesistin aus der *iPEGASUS*-Arbeitsgruppe spätestens am Vortag der Operation für die Narkose aufgeklärt sowie um Einverständnis zur Teilnahme an der *iPEGASUS*-/und der vorliegenden MetHb-Studie gebeten. Die schriftliche Aufklärungen beider Studien erfolgte dabei separat voneinander und liegen archiviert vor. Die Aufklärungsbögen beider Studien sind im Anhang aufgeführt.

Nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme wurden die Patienten der *iPEGASUS*-Studie durch eine *electronical case report form (ecrf)*<sup>2</sup> elektronisch randomisiert und der Studien-/ oder Kontrollgruppe der *iPEGASUS*-Studie zugeteilt. Dabei wurden den Patienten eine Studiennummer zugewiesen, unter der sie fortan in beiden Studien anonym geführt wurden. Diese Nummer bestand aus den Zahlen 101 und einer fortlaufenden Nummer.

Die Ein-/ und Ausschlusskriterien der MetHb-Studie ergeben sich aus denen der *iPEGASUS*-Hauptstudie

### **Einschlusskriterien**

- offener abdomineller Eingriff aus den Fachbereichen: Visceralchirurgie, Urologie und Gynäkologie
- erwartete Operationsdauer  $\geq$  120 Minuten
- erwartete Volumensubstitution  $\geq$  2 Litern
- eingeschätztes Risiko jedweder postoperativer Komplikation  $\geq$  10% anhand des ACS-NSQUIP <sup>3</sup>

### **Ausschlusskriterien**

- Patientenalter < 18 Jahre
- laparoskopische Eingriffe
- Patienten ohne Sinusrhythmus

---

<sup>2</sup>Ein Online-Portal, in dem die Daten der *iPEGASUS*-Studie gespeichert werden

<sup>3</sup>American College of Surgery – National Surgical Quality Improvement Program

- Patienten mit Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$
- Patienten mit einer höhergradigen Aortenstenose (Aortenklappenöffnung  $< 1cm^2$ )
- Schwangerschaft
- Notfalloperationen (Eingriff innerhalb von 24 Stunden notwendig)
- primär gefäßchirurgische Eingriffe
- Patienten mit einer Sepsis
- Patienten mit Phäochromocytom
- Patienten mit nicht-kardialem Brustschmerz
- nicht vorliegende Einwilligung
- Patienten, die palliativ behandelt werden mit einer erwarteten Überlebensdauer  $\leq 6$  Monate
- Patienten mit einer akuten Herzischämie 30 Tage vor Randomisation der Studie

## 2.2 Methodisches Vorgehen

Während des Beobachtungszeitraums wurden die relevanten Parameter handschriftlich in einem Rohdatenprotokoll festgehalten. Die erfassten Daten wurden viertelstündlich in dieses eingetragen. Dazu gehörten die gängigen Vitalparameter (Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck) sowie die durch das *Radical-7®* gemessenen Hb- und MethHb-Konzentrationen und die kumulativen Mengen der infundierten Flüssigkeitsvolumina und Katecholamine. Die Volumensubstitution wurde weiter eingeteilt in kristalloide und kolloide Flüssigkeiten sowie Blutersatzprodukte. Zusätzlich dazu wurden die relevanten Daten aus den BGA mit in das Rohdatenprotokoll aufgenommen.

Darunter fielen die Hämoglobin- / und anteilige Methämoglobinkonzentration, die Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung. Das Rohdatenprotokoll ist im Anhang aufgeführt.

Rechnerisch konnte aus den kumulativen Volumina die exakte Volumenflussrate pro Minute berechnet werden, indem die kumulative Menge zwischen zwei Messpunkten voneinander subtrahiert und durch die Anzahl der Minuten zwischen den Messzeitpunkten dividiert wurde. Diese Volumenflussraten wurden in einer *Excel*-Arbeitsmappe festgehalten.

Zur Auswertung allgemeiner Daten wie Geschlecht, Alter und Gewicht wurden diese aus der ecrf der *iPEGASUS*-Studie übernommen und separat in dieser *Excel*-Mappe festgehalten.

Mit statistischen Testverfahren wurden Abhängigkeiten, wie z.B. zwischen der Methämoglobin- / und der Laktatkonzentration, direkt überprüft. Auch eine mögliche zusammenhängende Veränderung der Testparameter wurde beurteilt. Dabei wurde untersucht, ob ein Anstieg der erfassten Parameter mit einer proportionalen oder reziproken Veränderung der Methämoglobinkonzentration einhergeht.

Ebenfalls wurde statistisch überprüft, ob zwischen zwei Gruppen, wie z.B. einem intraoperativen und postoperativen Datensatz, signifikante Unterschiede bestehen.

## 2.3 Statistische Tests

Folgende statistische Tests wurden zur Gewinnung der Ergebnisse aus Kap. 3 verwendet. Alle Tests mussten sich auf dem  $\alpha$ -Signifikanzniveau von 5% signifikant zeigen, sprich einen p-Wert  $< 0,05$  besitzen, damit diese als korrekt angenommen wurden.

### *Korrelationskoeffizient nach Pearson*

Mithilfe des *Korrelationskoeffizienten nach Pearson* wurde versucht, direkte Korrelationen zwischen zwei Parametern darzustellen. Diese wurden häufig mithilfe linearer Regressionen veranschaulicht. Dabei wurde bei  $\rho \geq 0,5$  und  $\rho \leq -0,5$  von einer Korrelation ausgegangen.

### ***t-Test für unabhängige Stichproben***

Um zwei normalverteilte Datengruppen, wie z.B. die intra-/ und postoperativen Daten eines Parameters, auf Unterschiede zu überprüfen, wurde der *t-Test für unabhängige Stichproben* verwendet.

### ***t-Test für abhängige Stichproben***

Der *t-Test für abhängige Stichproben* wurde verwendet, um für mehrere Patienten mögliche Unterschiede zwischen den intra-/ zu postoperativen Veränderungen des gleichen Patienten darzustellen. Dieser Test kann ebenfalls nur bei normalverteilten Datengruppen angewendet werden.

### ***Wilcoxon-Mann-Whitney-Test***

Wie der *t-Test für unabhängige Stichproben* wurde auch der *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* dazu verwendet, zwei unabhängige Datensätze auf einen Unterschied zu beurteilen. Dabei wurde dieser bei nicht normalverteilten Datensätzen angewendet.

### ***Wilcoxon- Vorzeichen-Rang-Test***

Dieser wurde ebenfalls bei nicht normalverteilten Daten dazu genutzt, um voneinander abhängige Paare, wie der intra-/ und postoperative Maximalwert eines Messparameters des selben Patienten, auf einen signifikanten Unterschied zu testen.

### ***Shapiro- Wilk- Test***

Um zu überprüfen, ob die Grundgesamtheit der Gruppen, die auf signifikante Unterschiede getestet wurden, normalverteilt sind, wurde der *Shapiro-Wilk-Test* durchgeführt, da er auch bei einer kleineren Stichprobengröße von  $n \leq 50$ , wie es in dieser Arbeit häufig der Fall war, eine gute Teststärke hat.

## **2.4 Darstellung der Ergebnisse**

Die Darstellung der Auswertung belief sich in der Regel auf die Nennung des numerischen Mittelwerts aller normalverteilten Stichproben, sowie deren

Standardabweichung, des Standardfehlers und des Medians mit Minima und Maxima des Stichprobenumfangs.

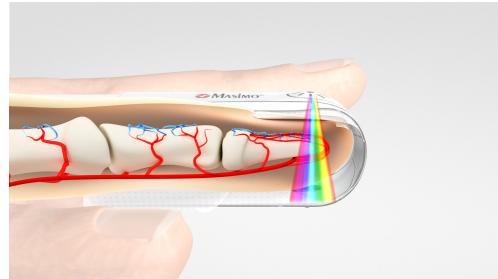
Bei nicht-normalverteilten Stichproben wurde die Auswertung auf den Median und die Inter-Quartil-Range (IQR) beschränkt.

## 2.5 Geräte

Die Messungen des MetHb's für diese Studie erfolgte sowohl kontinuierlich pulsoxymetrisch durch das *Radical-7 Pulse-CO-Oximeter®*, als auch teilweise mithilfe von Blutgasanalysen. Zusätzlich gaben die Blutgasanalysatoren Auskunft über die Surrogatparameter von möglichen Mikrozirkulationsstörungen, Anämien und lokalen Hypoxien.

### 2.5.1 *Radical-7 Pulse-CO-Oximeter®*

Der Monitor, der freundlicherweise von der Firma *Masimo®* aus Irvine in Kalifornien zur Verfügung gestellt wurde, ist Bestandteil der *Masimo Rainbow®*-Plattform, welche mit verschiedenen Modulen mithilfe der *Masimo Rainbow signal extraction technology(SET®)* unter anderem Hämoglobin und Dyshämoglobin messen kann. Das Modul *SpMet®* macht es dem System möglich, kontinuierlich durch Spektroskopie die Konzentration des MetHb zu messen. Dabei wird vom *Rainbow®*-Sensor Licht verschiedenster Wellenlängen ausgesendet und gleichzeitig deren Absorption im Kapillarbett im Finger gemessen, wie schematisch in Abbildung 4 gezeigt. Das *SpMet®* ist laut Herstellerangaben ausreichend validiert. Laut *Masimo®* sei beim Vergleich von SpMetHb-Messungen mit invasiven Methämoglobin-Messungen, die zur selben Zeit durchgeführt und von einem Labor-CO-Oximeter analysiert wurden, das SpMet im Bereich von 1-15 %



**Abb. 4:** Schematische Darstellung der Spektroskopie

Mit freundlicher Genehmigung zur Nutzung des Bildes durch die Urheberrechtsbesitzer Firma *Masimo®*

mit einer Genauigkeit von  $\pm 1\%$  bei 1 Standardabweichung bestätigt worden.

Das *Radical-7 Pulse-CO-Oximeter<sup>®</sup>* verfügt über einen internen Speicher, der alle zwei Sekunden die Hämoglobin- / und MetHb-Werte speichert, was eine nachträgliche Trendauswertung der Daten sehr erleichtert.

### 2.5.2 *ABL800/ABL90*

Mit den Blutgasanalysatoren *ABL800* und *ABL90* der Firma *Radiometer A/S*, aus Kopenhagen in Dänemark, wurden die intra- und postoperativen Messungen des Hämoglobins, Laktats und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung durchgeführt. Zusätzlich wurden mit dem *ABL90*, welcher eine MetHb-Messung ermöglicht, im zentralen Operationstrakt, sowie auf den Intensivstationen, intraoperative MetHb-Messungen bei den viszeralchirurgischen Patienten, sowie postoperativ bei allen Patienten, durchgeführt.

## 2.6 Verwendete Software

Die Textverarbeitung dieser Arbeit wurde mit dem TeX-basierten Softwarepaket L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X gesetzt. Mit den Zusatzpaketen *Tikz* und *pgfplots* wurden die Abbildungen und Grafiken erstellt. Alle Daten, die während der Studie erhoben wurden, wurden in einer *Microsoft Excel 2019*-Arbeitsmappe gesammelt. Die mathematische statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *Sigmaplot* (Version 13 und 14).

## 2.7 Ethikvotum

Für die Studie wurde am 22. Mai 2017 der Antrag bei der Ethikkomission an der *Medizinischen Fakultät der Universität Rostock* unter dem Vorsitz von *Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner* zur Durchführung dieser Arbeit gestellt. Diese erteilte am 14. Juni 2017 unter der Registriernummer **A 2017-0073** das positive Ethikvotum.

## 2.8 Registrierung als klinische Studie

Die Studie wurde am 14. Juli 2017 unter der NCT-Nummer **NCT03220620** auf *clinicaltrials.gov* als klinische Studie registriert.

## 2.9 Studiendesign der *iPEGASUS*-Studie

Die *iPEGASUS*-Hauptstudie ist eine zweiarmige prospektive Interventionsstudie. Die Studiengruppe erhält ein HZV-Monitoring, um den Herzindex zu bestimmen, während die Kontrollgruppe nach lokalem Standard therapiert wird. Der individualisierte Algorithmus in der Studiengruppe erfolgt nach Ermittlung des Referenzwertes des HI, der vor der Operation ermittelt wird. Der Referenzwert ist der HI, den der Patient nach Einleitung der Anästhesie bei einer PPV  $\leq 12\%$  hat. Sollte die PPV  $> 12\%$  sein, so erhält der Patient zuerst solange 500 ml Boli einer Vollelektrolytlösung (VEL), bis eine PPV von  $\leq 12\%$  erreicht ist oder der HI weiter abfällt. Liegt der somit ermittelte Referenzwert unter 2.5, so sollte während der Operation ein HI von mindestens 2.5 das Ziel sein.

Während der Operation wird alle 15 Minuten abhängig vom Wert des Herzindex gehandelt: Liegt der Herzindex unter dem ermittelten Referenzwert, wird dem Patienten entweder Dobutamin i.v. zur Herzkraftsteigerung oder 500 Milliliter VEL verabreicht. Die Entscheidung, ob die Gabe von Dobutamin oder Volumen zur Therapie des Herzindex verwendet wird, ist abhängig von der PPV. Ist diese  $> 12\%$ , so besteht der Verdacht, dass die verminderte Auswurfleistung des Herzens einem Volumenmangel zugrunde liegt, der mit der raschen Gabe von 500 ml VEL therapiert wird. Ist die PPV  $< 12\%$ , so wird die Herzkraft mit der Gabe von Dobutamin gesteigert, um den Herzindex zu erhöhen. Der Beobachtungszeitraum ist von der Schnittzeit bis acht Stunden postoperativ oder bis zur Verlegung auf eine Normalstation.

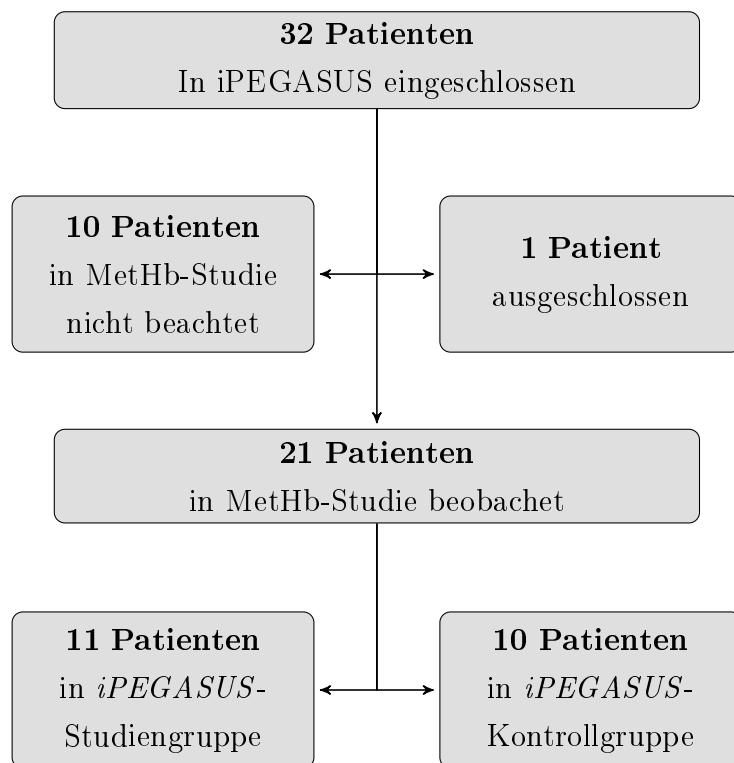
Da die Verwertung des PPV nur unter maschineller Beatmung möglich ist, wird nach Extubation der Patienten ein anderer Algorithmus verwendet. Bei Abfall des HI unter den Referenzwert wird eine sog. *Volume-Challenge* durchgeführt, bei dem ein zügiger 500ml-Bolus einer VEL verabreicht wird.

Führt dies zu einem Anstieg des Herzindex um 15%, so wird der Vorgang wiederholt bis der HI wieder dem Referenzwert entspricht oder der Anstieg um 15% ausbleibt. Andernfalls wird versucht, den HI mit Dobutamin zu therapieren.

Die postoperative Morbidität und Mortalität wird am 1., 3., 5., 7. und 28. postoperativen Tag, sowie 6 Monate nach der Operation erfasst. Diesbezüglich werden die Ergebnisse der Studiengruppe und Kontrollgruppe verglichen, um einen Vorteil des routinierten HZV-Monitorings kombiniert mit einem individualisierten Therapie-Algorithmus zu belegen. Die erhobenen Daten und Ergebnisse, welche gängige Vitalparameter, kumulative Katecholamin- / und Volumensubstitution, BGA's, sowie HI und PPV einschließen, werden online in eine *electronical case report form (ecrf)* eingetragen und von den Studieninitiatoren verwaltet und ausgewertet. Die ecrf übernimmt ebenfalls die Randomisierung der Patienten.

### 3 Ergebnisse

Nach erfolgter Aufklärung haben 32 Patienten zwischen dem 30. August 2017 und dem 27. November 2018 eingewilligt, an der *iPEGASUS*-Studie teilzunehmen. Von diesen wurden 10 Patienten in dieser MetHb-Studie nicht eingeschlossen. Ein Patient wurde nach Aufklärung und Einschluss wieder ausgeschlossen. Dies wurde in Abb. 5 veranschaulicht. Eine Verteilung der Patienten auf die operierenden Fachabteilungen ist in der Abb. 6 dargestellt.



**Abb. 5:** Verteilung Gesamtkollektiv

### 3.1 Ausschluss

Der Patient mit der Patientennummer 101-22 wurde aufgrund von präoperativen Komplikationen nicht operiert und folglich aus beiden Studien ausgeschlossen.

### 3.2 Demografische Auswertung

Es wurden die Daten der 21 Patienten verarbeitet, die in der MetHb-Studie beachtet wurden. Von diesen waren 15 männlich und 6 weiblich mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von  $26,4\text{kg}/\text{m}^2$ . Die weitere Auswertung ist detailliert in der Tab. 1 dargestellt worden.

	Durchschnitt	SD	Median (Range)
<b>Alter</b>	64,4	10,4	65 (45-81)
<b>BMI</b>	26,5	4,5	25,7 (18,9-38,5)
<b>Geschlecht</b>		männlich	weiblich
		15 (71%)	6 (29%)
<b>iPEGASUS-Gruppierung</b>		Studiengruppe	Kontrollgruppe
		11 (52%)	10 (48%)

Tab. 1: Demographische Auswertung

### 3.3 Verteilung auf die Fachabteilungen

Von den 21 beobachteten Patienten wurden elf in der Urologie und zehn in der Allgemeinchirurgie operiert. Dies wurde zusammen mit der Verteilung des Geschlechts in Abb. 6 graphisch festgehalten.

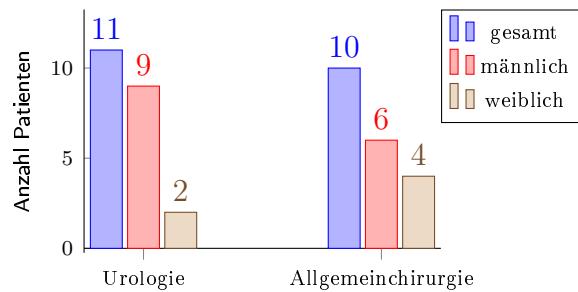


Abb. 6: Verteilung auf die Fachabteilungen

### 3.4 Methämoglobin

Die in der MetHb-Studie eingeschlossenen Patienten erhielten ein MetHb-Monitoring mit dem *Radical-7* und mittels BGA. Die Auswertung der MetHb-Messungen wurden tabellarisch in den Tab. 2 und 3 getrennt nach intraoperativen und postoperativen Messungen festgehalten. Die Messwerte des *Radical-7* entstammen dem internen Speicher, welcher alle 2 Sekunden einen Wert erzeugt, sodass pro Patient auf mehrere tausend Werte zurückgegriffen wurde. In der ersten Zeile sind die Ergebnisse des Monitorings mittels *Radical-7* und in der zweiten Zeile die Messwerte der Blutgasanalysen erfasst. Die Ergebnisse der anschließenden Vergleiche der MetHb-Messungen sind zusammenfassend in der der Tab. 5 auf S. 43 dargestellt.

Pat.-Nr.	n BGA-Messungen	Mittelwert $\pm$ SD [%]	Median (Range) [%]
101-11		0 $\pm$ 0,02	0 (0-0,1)
	3	1 $\pm$ 0,15	1 (0,9-1,2)
101-12		0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	4	0,5 $\pm$ 0,05	0,5 (0,5-0,6)
101-13		0 $\pm$ 0,08	0 (0-0,5)
	3	0,6 $\pm$ 0,15	0,6 (0,5-0,8)
101-14		0 $\pm$ 0,04	0 (0-0,2)
	0	-	-
101-15		0,1 $\pm$ 0,08	0 (0-0,5)
	0	-	-
101-16		0,1 $\pm$ 0,1	0 (0-0,4)
	0	-	-
101-17		0,1 $\pm$ 0,12	0 (0-0,4)
	4	0,8 $\pm$ 0,05	0,8 (0,7-0,8)
101-18		0 $\pm$ 0,09	0 (0-0,5)
	0	-	-
101-19		0,1 $\pm$ 0,13	0,1 (0-0,5)
	7	1 $\pm$ 0,05	1 (1-1,1)
101-20		0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	6	0,7 $\pm$ 0,09	0,7 (0,6-0,8)
101-21		0 $\pm$ 0,03	0 (0-0,1)
	0	-	-
101-23		0,23 $\pm$ 0,15	0,2 (0-0,6)
	0	-	-
101-24		0,2 $\pm$ 0,15	0,2 (0-0,5)
	0	-	-
101-25		0,2 $\pm$ 0,13	0,2 (0-0,6)
	0	-	-
101-26		0	0 (0-0)
	0	-	-
101-27		0	0 (0-0)
	5	0,6 $\pm$ 0,07	0,6 (0,5-0,7)
101-28		0,21 $\pm$ 0,1	0,2 (0-0,3)
	0	-	-
101-29		0,15 $\pm$ 0,08	0,1 (0-0,4)
	4	1,1 $\pm$ 0,06	1,05 (1-1,1)
101-30		0,06 $\pm$ 0,08	0 (0-0,4)
	3	0,8 $\pm$ 0	0,8 (0,8-0,8)
101-31		0,01 $\pm$ 0,03	0 (0-0,2)
	0	-	-
101-32		0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	6	0,8 $\pm$ 0,4	0,95 (0,1-1,1)

**Tab. 2: Eckdaten der intraoperativen MetHb-Messung**

Zusammenfassung aller intraoperativen MetHb-Messungen pro Patient. Dabei wurde jeweils in der ersten Zeile die Messungen des *Radical-7* und in der zweiten die der BGA zusammengefasst.

Pat.-Nr.	n BGA-Messungen	Mittelwert $\pm$ SD [%]	Median (Range) [%]
101-23		0,09 $\pm$ 0,19	0 (0-1,1)
	4	0,73 $\pm$ 0,38	0,7 (0,3-1,2)
101-24		0,5 $\pm$ 0,35	0,5 (0-1,4)
	5	0,52 $\pm$ 0,48	0,8 (0-1)
101-25		0,1 $\pm$ 0,1	0 (0-0,4)
	3	0,67 $\pm$ 0,21	0,6 (0,5-0,9)
101-26		0 $\pm$ 0,01	0 (0-0,5)
	2	0,7 $\pm$ 0,14	0,7 (0,6-0,8)
101-27		0,01 $\pm$ 0,05	0 (0-0,3)
	2	0,9 $\pm$ 0,14	0,9 (0,8-1)
101-28		0,32 $\pm$ 0,2	0,3 (0-1,3)
	3	1,3 $\pm$ 0,2	1,3 (1,1-1,5)
101-29		0,63 $\pm$ 0,16	0,7 (0-0,9)
	2	1,1 $\pm$ 0	1,1 (1,1-1,1)
101-30		0,33 $\pm$ 0,17	0,3 (0-0,7)
	2	0,65 $\pm$ 0,05	0,65 (0,6-0,7)
101-31		0,11 $\pm$ 0,16	0 (0-0,7)
	3	0,77 $\pm$ 0,29	0,6 (0,6-1,1)
101-32		0 $\pm$ 0	0 (0-0)
	4	1,3 $\pm$ 0,22	1,35 (1-1,5)

**Tab. 3: Eckdaten der postoperativen MetHb-Messung**

Zusammenfassung aller postoperativen MetHb-Messungen pro Patient. Dabei wurde jeweils in der ersten Zeile die Messungen des *Radical-7* und in der zweiten die der BGA zusammengefasst.

### Auswertung der MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration

Ca. 65% aller durch das *Radical-7* ermittelten Methämoglobinkonzentrationen betrugen den Wert 0,0%. Dabei zeigten im Schnitt 69% aller intraoperativen und 60% aller postoperativen Messwerte den Wert 0,0%. Bei jedem Patienten wurde mindestens einmal der minimale Wert von 0,0% gemessen, während sich bei fünf Patienten intraoperaativ und einem Patienten postoperativ kein anderer Wert als 0,0% zeigte. Die durchschnittlichen Werte sind den Tab. 2 und 3 zu entnehmen.

### Auswertung der MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration

Es wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen intra- / und postoperativen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen besteht. Dabei betrug die durchschnittliche MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration  $0,8 \pm 0,3\%$  bei einem Standardfehler von 0,03% und einem Median von 0,8 (0 bis 1,5)%.

Die intraoperative durchschnittliche Konzentration betrug  $0,8 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von 0,03% und einem Median von 0,8 (0,1 bis 1,2)%.

Postoperativ betrug diese durchschnittlich  $0,9 \pm 0,4\%$  bei einem Standardfehler von 0,07% und einem Median von 0,8 (0 bis 1,5)%.

Für den Vergleich zwischen allen intra- / und postoperativen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen konnte bezüglich eines Unterschiedes  $p = 0,42$  ermittelt werden.

### Vergleich der Maximalwerte

Von allen Patienten, die ein intra- / und postoperatives Monitoring erhielten, wurden die Maximalwerte auf einen Unterschied zwischen intra- / und postoperativem Setting verglichen. Die so gebildeten Wertepaare sind in der Tab. 4 aufgeführt.

Die mittels *Radical-7* ermittelten Maximalwerte betrugen durchschnittlich  $0,3 \pm 0,2\%$  intraoperativ und  $0,7 \pm 0,45\%$  postoperativ. Für diese zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,002$ . Dieses Verhältnis wurde als Boxplot in Abb. 7 dargestellt.

Die Maximalwerte der MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen betrugen intraoperativ durchschnittlich  $0,9 \pm 0,2\%$  und  $1,1 \pm 0,3\%$  postoperativ. Dafür ergab  $p = 0,15$ .

Pat.-Nr.	MetHb [%]	MetHb [%]	MetHb [%]	MetHb [%]
	intraoperativ	postoperativ	intraoperativ	postoperativ
	Maximalwerte		Mittelwerte	
101-23	0,6	1,1	0,2	0,1
101-24	0,5	1,4	0,2	0,5
101-25	0,6	0,4	0,2	0,1
101-26	0,0	0,5	0,0	0,0
101-27	0,0	0,3	0,0	0,01
101-28	0,3	1,3	0,21	0,32
101-29	0,4	0,9	0,15	0,63
101-30	0,4	0,7	0,06	0,33
101-31	0,2	0,7	0,01	0,11
101-32	0,0	0,0	0,0	0,0
101-27	0,7	1	0,6	0,9
101-29	1,1	1,1	1,1	1,1
101-30	0,8	0,7	0,8	0,7
101-32	1,1	1,5	0,8	1,3

**Tab. 4: Mittel- / und Maximalwerte der MetHb-Konzentration**

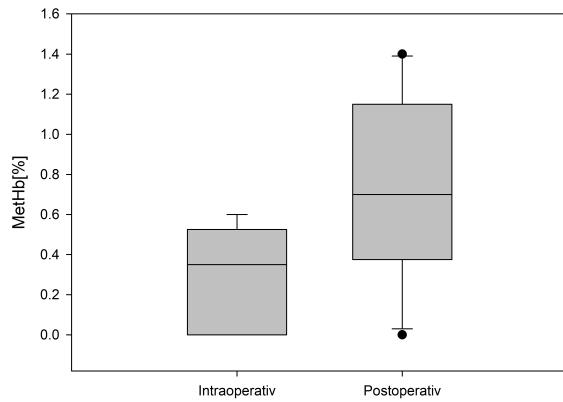
Die Werte im oberen Bereich präsentieren die  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$ -/, die im unteren die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen.

### Vergleich der Mittelwerte

Auf die gleiche Weise wie die Maximalwerte, wurden auch die Mittelwerte verglichen. Auch diese sind in der Tab. 4 zu finden.

Die Mittelwerte der durchschnittlichen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$ -Konzentrationen betrugen intraoperativ  $0,1 \pm 0,1\%$  und  $0,2 \pm 0,2\%$  postoperativ. Für diesen Vergleich ergab  $p = 0,053$ .

Für die Vergleiche der durchschnittlichen  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen betragen die Mittelwerte intraoperativ  $0,8 \pm 0,2\%$  und postoperativ  $1 \pm 0,3\%$ . Daraus ergab sich  $p = 0,15$  bezüglich eines Unterschiedes zwischen diesen Konzentrationen.



**Abb. 7: Vergleich der intra- / und postoperativen Maximalwerte der MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration**

Die maximalen intra- / und postoperativen MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentrationen aus der Tab. 4 wurden als Boxplot dargestellt.

### Vergleich der präoperativen Ausgangs- / und perioperativen Maximalwerte

Ebenfalls wurden die präoperativen Ausgangswerte mit den höchsten perioperativen Methämoglobinkonzentrationen verglichen.

Der präoperative Ausgangswert, der mittels *Radical-7* ermittelt wurde, lag durchschnittlich bei  $0,1 \pm 0,1\%$ . Die durchschnittlich höchste MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration, die perioperativ gemessen wurde, betrug  $0,5 \pm 0,4\%$ .

Hierfür konnte mit  $p = 0,00001$  ein signifikanter Anstieg der Ausgangs-MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration während des perioperativen Beobachtungszeitraum gezeigt werden.

Auch für die MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen, wurde der erste mit dem maximalen Wert verglichen. Der präoperative Ausgangswert dieser betrug durchschnittlich  $0,8 \pm 0,3\%$  und zeigte durchschnittlich einen maximalen Anstieg auf  $1 \pm 0,3\%$  an. Hierfür konnte mit  $p = 0,13$  kein signifikanter Anstieg verzeichnet werden.

Merkmal	intraoperativ [%]	postoperativ [%]	p-Wert
$\bar{\Omega}\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,4$	0,42
$\bar{\Omega}\text{Mittelwerte MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,2$	0,053
$\bar{\Omega}\text{Mittelwerte MetHb}_{(\text{BGA})}$	$0,8 \pm 0,2$	$1 \pm 0,3$	0,15
$\bar{\Omega}\text{Maximalwerte MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$	$0,3 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,45$	0,002
$\bar{\Omega}\text{Maximalwerte MetHb}_{(\text{BGA})}$	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	0,15
	Ausgangswert	periop. Maximalwert	p-Wert
$\bar{\Omega}\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$	$0,1 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,4$	0,00001
$\bar{\Omega}\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$	$0,8 \pm 0,3$	$1 \pm 0,3$	0,13

**Tab. 5: Vergleich intra- / und postoperativer MetHb-Konzentrationen**

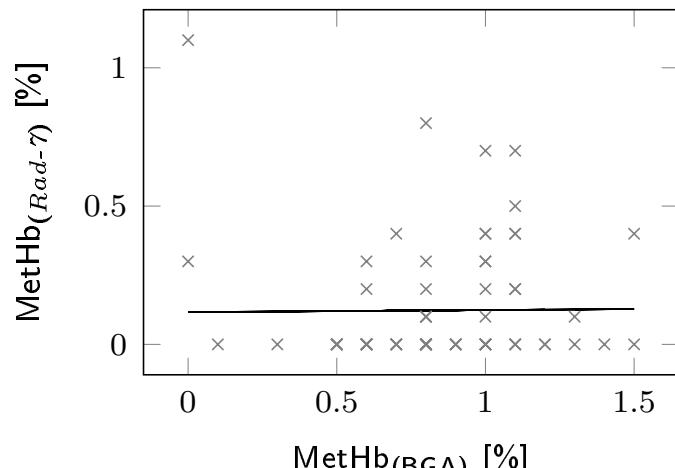
Zusammenfassung der durchgeföhrten Vergleiche der Methämoglobinkonzentration auf einen signifikanten Unterschied.

### Vergleich zwischen der MetHb<sub>(Rad- $\gamma$ )</sub>- / und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration

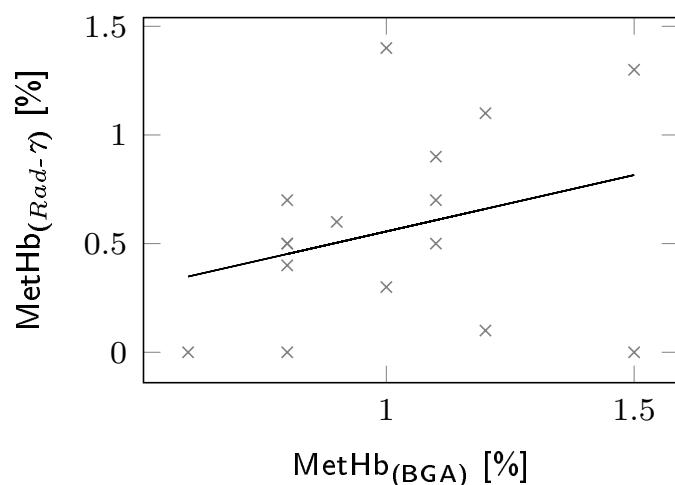
Es wurde überprüft, ob zwischen den beiden Messmethoden der Methämoglobinkonzentration ein Zusammenhang besteht. Dafür wurde jedem Messwert der BGA der zeitgleich ermittelte Wert des *Radical- $\gamma$*  gegenübergestellt und auf eine Korrelation überprüft.

Das gleiche Procedere wurde für die Maximalwerte der MetHb<sub>(Rad- $\gamma$ )</sub>- / und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration durchgeführt. Die Verhältnisse sind in Abb. 8 dargestellt.

Für den Vergleich aller MetHb<sub>(BGA)</sub>- / mit den zeitgleichen MetHb<sub>(Rad- $\gamma$ )</sub>-Konzentrationen konnte der Korrelationskoeffizient nach Pearson von  $\rho = 0,01$  ( $p = 0,93$ ) gezeigt werden. Der Vergleich der Maximalwerte ergab dabei  $\rho = 0,3$  ( $p = 0,26$ ).



(a)



(b)

**Abb. 8: Abhängigkeit der MetHb<sub>(Rad-7)</sub>- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration**  
 Lineare Regression der MetHb-Messwerte der BGA und des Radical-7. Dabei wurde eine Gegenüberstellung aller MetHb<sub>(BGA)</sub>-Messwerte vorgenommen, sowie jeweils die maximalen perioperativen Ergebnisse beider Messmethoden durchgeführt.

- (a) Vergleich aller MetHb-Messungen ( $n = 75$ )
- (b) Vergleich der perioperativen Maximalwerte ( $n = 16$ )

### 3.5 Volumensubstitution

Für den späteren Vergleich mit der Methämoglobinkonzentration erfolgte eine Auswertung der Volumensubstitutionen pro Patient. Ebenfalls wurde die Gabe kolloidaler Lösungen, sowie von Erythrozytenkonzentraten, aufgeführt. Eine genaue Übersicht über die infundierten Volumina ist in den Tab. 6 und 7 aufgeführt.

#### Intraoperative Volumensubstitution

Allen Patienten wurden intraoperativ durchschnittlich  $3867 \pm 1576$  ml bei einem Standardfehler von 344 ml und einem Median von 3500 (Range: 1800 bis 7688)ml Gesamtvolume infundiert. Durch Division der Gesamtvolume durch die jeweilige Operationsdauer ergab sich die durchschnittliche intraoperative Volumengabe pro Zeit von  $17,1 \pm 5,9$  ml/min bei einem Standardfehler von 1,3 ml/min und einem Median von 17,2 (Range: 8,8 bis 30,1)ml/min.

#### Postoperative Volumensubstitution

Postoperativ wurde durchschnittlich ein Gesamtvolume von  $2170 \pm 1037$  ml bei einem Standardfehler von 328 ml und einem Median von 2128 (Range: 900 bis 4100) ml verabreicht. Im Verhältnis zur postoperativen Beobachtungszeit konnte eine durchschnittliche Volumengabe von  $4,8 \pm 1,7$  ml/min bei einem Standardfehler von 0,5 ml/min und einem Median von 4,4 (Range: 2,7 bis 8,3)ml/min verzeichnet werden.

#### Art des substituierten Volumens

Es wurde nicht nur die absolute Menge, sondern auch die Art des substituierten Volumens beobachtet. Den Großteil des infundierten Volumens machten die kristalloiden Lösungen aus. Insgesamt erhielten jedoch sechs Patienten zusätzlich kolloidale Lösungen. Bei vier Patienten wurde ebenfalls eine Transfusion mit Erythrozyten-Konzentraten durchgeführt. Die Tab. 8 führt die Mengen detailliert auf.

Pat.-Nr.	OP-Dauer [min]	Volumen [ml]	ØVolumenflussrate [ml/min]
101-11	146	4400	30,1
101-12	350	3800	10,9
101-13	270	3450	12,8
101-14	145	2600	12,8
101-15	204	3500	17,2
101-16	252	4600	18,3
101-17	179	2000	11,2
101-18	296	2600	8,8
101-19	364	5300	14,6
101-20	318	6200	19,5
101-21	130	2600	20
101-23	193	3700	19,2
101-24	284	5600	19,7
101-25	215	5490	25,5
101-26	156	3100	19,9
101-27	276	3400	12,3
101-28	200	2200	11
101-29	175	2000	11,4
101-30	130	2100	16,2
101-31	264	7688	29,1
101-32	355	5085	14,3

**Tab. 6:** Intraoperative Volumensubstitution

Pat.-Nr.	Postop.-Dauer [min]	Volumen [ml]	ØVolumenflussrate [ml/min]
101-23	527	3385	6,4
101-24	496	4100	8,3
101-25	505	2115	4,2
101-26	504	1360	2,7
101-27	504	2140	4,3
101-28	490	2765	5,6
101-29	215	900	4,2
101-30	245	1100	4,5
101-31	486	1380	2,8
101-32	485	2450	5,1

**Tab. 7:** Postoperative Volumensubstitution

Pat.-Nr.	Kolloidale Lösungen [ml]	Erythrozyten-Konzentrate [ml]
101-11	500	300
101-24	2500	—
101-23	1000	—
101-25	500	290
101-31	2000	1165
101-32	500	585

**Tab. 8:** Art des substituierten Volumen

### 3.6 Hämoglobin

#### Auswertung der Hb-Konzentration

Auch die Hämoglobinkonzentration aus den BGA wurde auf einen signifikanten Unterschied zwischen intra- / und postoperativen Messzeitraum überprüft.

In allen Blutgasanalysen wurde eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von  $7,2 \pm 1,5$  mmol/l bei einem Standardfehler von 0,1 mmol/l und einem Median von 7,2 (Range: 4,2 bis 10)mmol/l gemessen.

Intraoperativ betrug die durchschnittliche Konzentration  $7,3 \pm 1,5$  mmol/l bei einem Standardfehler von 0,15 mmol/l und einem Median von 7,4 (Range: 4,2 bis 10)mmol/l.

Postoperativ zeigte sich die durchschnittlich Hämoglobinkonzentration mit  $6,8 \pm 1,1$  mmol/l bei einem Standardfehler von 0,2 mmol/l und einem Median von 6,6 (Range: 4,8 bis 9,5)mmol/l.

Im Vergleich zwischen allen intra- / und postoperativ gemessenen Hämoglobinkonzentrationen wurde bezüglich eines Unterschieds  $p = 0,055$  berechnet. Dieser und die folgenden Vergleiche der Hb-Konzentration sind in Tab. 9 zusammenfassend aufgeführt.

#### Vergleich der durchschnittlichen Mittelwerte

Für jeden Patienten, der intra- / und postoperativ beobachtet wurde, wurden die intra- / und postoperativen Mittelwerte gebildet und abhängig voneinander verglichen. Die intraoperativen Mittelwerte ergaben durchschnittlich eine Hb-Konzentration von  $7 \pm 1,4$  mmol/l und postoperativ  $7 \pm 1,2$  mmol/l. Für den mathematischen Unterschied dieser abhängigen Stichproben wurde  $p = 0,85$  ermittelt.

#### Vergleich der Ausgangskonzentration mit der perioperativen Minimalkonzentration

Es wurde ein Vergleich zwischen der ersten präoperativen Ausgangs-Hämoglobinkonzentration mit der niedrigsten perioperativen Hämoglobinkonzentration durchgeführt.

Die Ausgangskonzentrationen betrugen durchschnittlich  $7,8 \pm 1,4$  mmol/l

Merkmal	intraoperativ [mmol/l]	postoperativ [mmol/l]	p-Wert
ØHb-Konz.	7,3 ± 1,5	6,6 ± 1,4l	0,055
ØMittelwerte Hb-Konz.	7 ± 1,4	7 ± 1,2	0,85
	Ausgangswert	periop.	Minimalwert
ØHb-Konzentration	7,8 ± 1,4	6,8 ± 1,6	0,0014

**Tab. 9: Vergleich intra- und postoperativer Hb-konzentrationen**

Zusammenfassung der durchgeföhrten Vergleiche der Hämoglobinkonzentration auf einen signifikanten Unterschied.

bei einem Standardfehler von 0,3 mmol/l und einem Median von 8,2 (Range: 5 bis 9,8)mmol/l.

Die niedrigsten perioperativ gemessenen Hb-Konzentrationen waren durchschnittlich 6,8 ± 1,6 mmol/l bei einem Standardfehler von 0,4 mmol/l und einem Median von 7,2 (Range: 4,2 bis 9,5)mmol/l. Rechnerisch zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,0014$ .

### 3.7 Laktatkonzentration

#### Auswertung der Laktatkonzentration

Beim Vergleich aller perioperativ gemessenen Laktatkonzentrationen betrug diese durchschnittlich 1,5 ± 1,3 mmol/l bei einem Standardfehler von 0,1 mmol/l und einem Median von 1,1 (Range: 0,4 bis 12)mmol/l.

Die intraopeariven Werte betrugen durchschnittlich 1,2 ± 0,7 mmol/l bei einem Standardfehler von 0,07 mmol/l und einem Median von 1,1 (Range: 0,4 bis 4,5)mmol/l.

Postoperativ betrug die Laktatkonzentration durchschnittlich 2,2 ± 2,3 mmol/l bei einem Standardfehler von 0,4 mmol/l und einem Median von 1,7 (Range: 0,6 bis 12)mmol/l.

Pat.-Nr.	n BGA-Messungen	Mittelwert $\pm$ SD [mmol/l]	Median (Range) [mmol/l]
101-11	3	1,1 $\pm$ 0,3	1,1 (0,8-1,4)
101-12	4	1,2 $\pm$ 0,08	1,2 (1,1-1,3)
101-13	3	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 (0,7-0,9)
101-14	3	0,87 $\pm$ 0,16	0,8 (0,8-1)
101-15	4	1,38 $\pm$ 0,1	1,35 (1,3-1,5)
101-16	4	1 $\pm$ 0,14	1,05 (0,8-1,1)
101-17	4	0,9 $\pm$ 0,14	0,85 (0,8-1,1)
101-18	4	1,23 $\pm$ 0,22	1,2 (1-1,5)
101-19	7	1,94 $\pm$ 0,62	1,7 (1,3-3)
101-20	6	1,03 $\pm$ 0,26	1,05 (0,7-1,4)
101-21	3	0,93 $\pm$ 0,06	0,9 (0,9-1)
101-23	9	1,27 $\pm$ 0,31	1,2 (0,9-1,8)
101-24	11	3,34 $\pm$ 1	1,9 (1,2-12)
101-25	9	1,21 $\pm$ 0,52	1 (0,7-2)
101-26	6	1,75 $\pm$ 0,37	1,75 (1,3-2,2)
101-27	7	0,56 $\pm$ 0,17	0,5 (0,4-0,9)
101-28	7	0,86 $\pm$ 0,18	0,8 (0,6-1,2)
101-29	6	0,62 $\pm$ 0,04	0,6 (0,6-0,7)
101-30	5	0,72 $\pm$ 0,24	0,6 (0,5-1,1)
101-31	10	1,23 $\pm$ 0,42	1,2 (0,8-2,2)
101-32	10	2,61 $\pm$ 1,24	2,35 (1-4,5)

**Tab. 10:** Eckdaten der Laktatkonzentrationen

Für den Vergleich zwischen den intra- / und postoperativen Konzentrationen konnte mit  $p = 0,001$  ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die genaue Auswertung der Laktatkonzentration pro Patient ist in der Tab. 10 zu finden. Eine Übersicht der durchgeführten Vergleiche der Laktatkonzentrationen ist in der Tab. 11 auf S. 52 aufgeführt.

### **Vergleich der durchschnittlichen Mittelwerte**

Für die Patienten, für die intra- / und postoperative Laktatkonzentrationen ermittelt wurden, fand ein abhängiger Vergleich der intra- / und postoperativen Mittelwerte statt. Die Verteilung dieser war nicht normalverteilt.

Der Median der Laktatkonzentrationen betrug intraoperativ 1 (IQR: 0,6 bis 1,6)mmol/l und postoperativ 1,5 (IQR: 0,8 bis 2)mmol/l. Daraus ergab sich rechnerisch ein signifikanter Anstieg der Laktatkonzentration mit  $p = 0,049$ .

### **Vergleich der Ausgangskonzentration mit der perioperativen Maximalkonzentration**

Von jedem Patienten wurde ebenfalls der präoperative Ausgangswert mit dem höchsten perioperativen Wert verglichen. Die Laktatkonzentration der ersten BGA betrug dabei durchschnittlich  $0,9 \pm 0,2$  mmol/l bei einem Standardfehler von 0,05 mmol/l und einem Median von 0,8 (Range: 0,6 bis 1,3)mmol/l.

Die perioperative maximale Konzentration betrug durchschnittlich  $2,1 \pm 2,4$  mmol/l bei einem Standardfehler von 0,5 mmol/l und einem Median von 1,4 (Range: 0,7 bis 12)mmol/l.

Mit  $p < 0,001$  konnte ein signifikanter Anstieg des präoperativen Ausgangswerts gezeigt werden.

Merkmal	intraoperativ [mmol/l]	postoperativ [mmol/l]	p-Wert
ØLaktat-Konz.	1,2 ± 0,7	2,2 ± 2,3	0,001
Mittelwerte Laktat-Konz. (Median(IQR))	1(0,6-1,6)	1,5(0,8-2)	0,049
Ausgangswert	periop.	Maximalwert	p-Wert
ØLaktat-Konzentration	0,9 ± 0,2	2,1 ± 2,4	0,001

**Tab. 11: Vergleich intra- / und postoperativer Laktatkonzentrationen**  
Zusammenfassung der durchgeföhrten Vergleiche der Laktatkonzentration auf einen signifikanten Unterschied.

### 3.8 Zentralvenöse Sättigung

In den perioperativ gemessenen Blutgasanalysen zeigte sich eine durchschnittliche zentralvenöse Sauerstoffsättigung von  $77,6 \pm 4,85\%$  bei einem Standardfehler von  $0,61\%$  und einem Median von  $79$  ( $60$  bis  $87\%$ ). Die Tab. 12 führt die Statistiken der  $Scv_{O_2}$ -Messungen pro Patient auf.

Pat.-Nr.	<i>n</i>	BGA-Messungen	Mittelwert $\pm$ SD [%]	Median (Range) [%]
101-11	1		85 $\pm$ 0	85 (85-85)
101-13	1		80 $\pm$ 0	80 (80-80)
101-14	3		81 $\pm$ 1	81 (80-82)
101-15	3		77,7 $\pm$ 4	77 (74-82)
101-16	3		76 $\pm$ 5,2	79 (70-79)
101-17	3		78,7 $\pm$ 3,2	80 (75-81)
101-18	4		74,3 $\pm$ 5,7	73 (69-82)
101-19	5		79,6 $\pm$ 3,1	81 (75-83)
101-20	5		72,8 $\pm$ 8,7	73 (60-84)
101-21	2		73 $\pm$ 4,2	73 (70-76)
101-23	5		75,4 $\pm$ 4,5	74 (70-80)
101-24	5		77,4 $\pm$ 3,4	78 (73-81)
101-25	4		82 $\pm$ 3,4	80,5 (80-87)
101-26	3		80,3 $\pm$ 2,9	82 (77-82)
101-28	4		76 $\pm$ 2,6	76 (73-79)
101-31	5		78,4 $\pm$ 4,2	80 (71-81)
101-32	7		78,6 $\pm$ 5	78 (71-86)

**Tab. 12:** Eckdaten der zentralvenösen Sättigung

### 3.9 Blutverlust

Um die Operationen vergleichbarer zu machen, wurde der intraoperative Blutverlust in Tab. 13 aufgeführt. Dieser wurde von der betreuenden Anästhesistin anhand der Bauchtücher, sowie des Füllstandes des Absaugbehälters in Absprache mit den Chirurgen nach der Operation geschätzt.

Pat.-Nr.	Blutverlust [ml]
101-11	1400
101-12	800
101-13	600
101-14	850
101-15	200
101-16	950
101-17	400
101-18	930
101-19	950
101-20	1300
101-21	850
101-23	3250
101-24	1900
101-25	920
101-26	2000
101-27	250
101-28	1300
101-29	100
101-30	100
101-31	140
101-32	780

**Tab. 13:** Blutverlust

Der durchschnittliche Blutverlust betrug  $951 \pm 755$  ml bei einem Standardfehler von 165 ml und einem Median von 850 (100 bis 3250)ml.

### 3.10 Vergleich der Methämoglobinkonzentration mit...

Folgend werden die Untersuchungen aufgeführt, mit denen versucht wurde, einen direkten Zusammenhang zwischen der Methämoglobinkonzentration und den relevanten Parametern darzustellen.

### 3.10.1 ...der Volumensubstitution

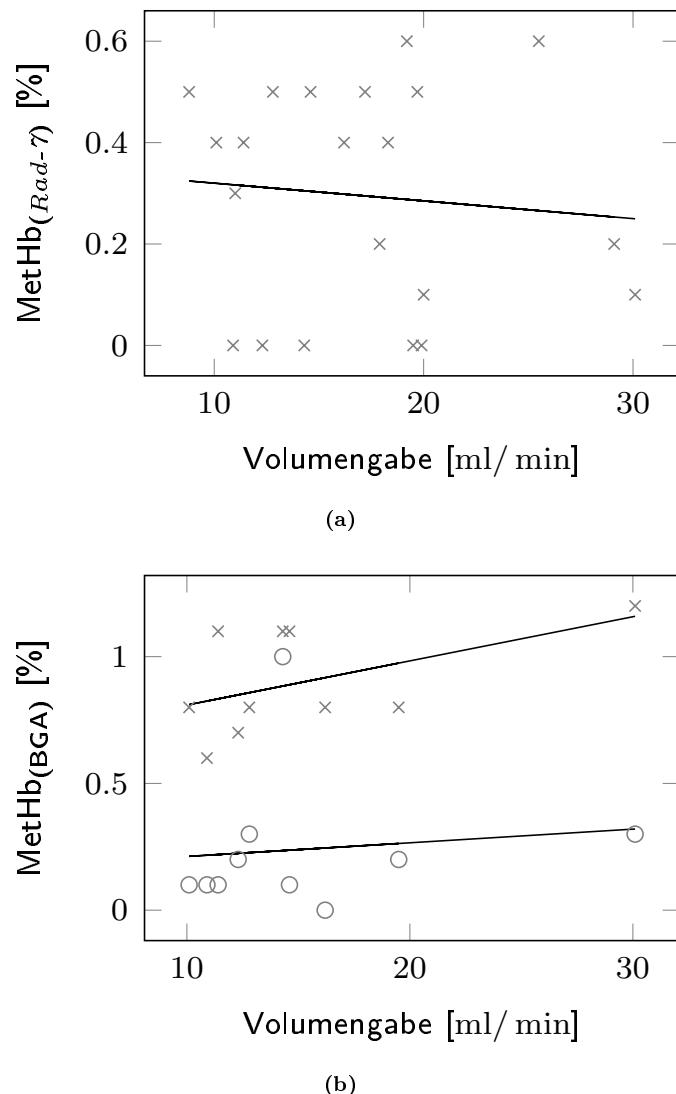
Eine der Zielsetzungen dieser Studie war es, einen möglichen Einfluss der perioperativen Volumensubstitution auf die Methämoglobinkonzentration zu überprüfen. Dazu wurden verschiedene Facetten der Volumentherapie mit der Methämoglobinkonzentration verglichen.

#### ...der durchschnittlichen Volumengabe pro Zeit

Es wurden die durchschnittlich substituierten Volumina pro Zeit aller Operationen aus den Tab. 6 und 7 auf den S. 46f mit der Spannweite zwischen höchstem und niedrigstem MetHb-Wert sowie den Maximalwerten des MetHb aus den Tab. 2 und 3 auf den S. 38f miteinander verglichen.

#### Intraoperativ

Rechnerisch ergaben sich intraoperativ die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Verhältnisse zwischen der durchschnittlichen Volumengabe pro Zeit und der Methämoglobinkonzentration von  $\rho = -0,09$  ( $p = 0,69$ ) für die maximale  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\eta)}$ -Konzentration,  $\rho = 0,5$  ( $p = 0,14$ ) für die maximale  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration und  $\rho = 0,11$  ( $p = 0,76$ ) für die Spannweite der minimalen und maximalen  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen. Die Vergleiche wurden grafisch in Abb. 9 dargestellt.



**Abb. 9:** Abhängigkeit der intraoperativen MetHb-Konzentration von der durchschnittlichen Volumenflussrate

Lineare Regressionen der intraoperativen durchschnittlichen Volumenflussrate und den maximalen MetHb-Konzentrationen. Für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen wurden ebenfalls die Spannweiten zwischen minimalen und maximalen Konzentrationen verglichen. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 21$ )
- (b) BGA ( $n = 10$ )

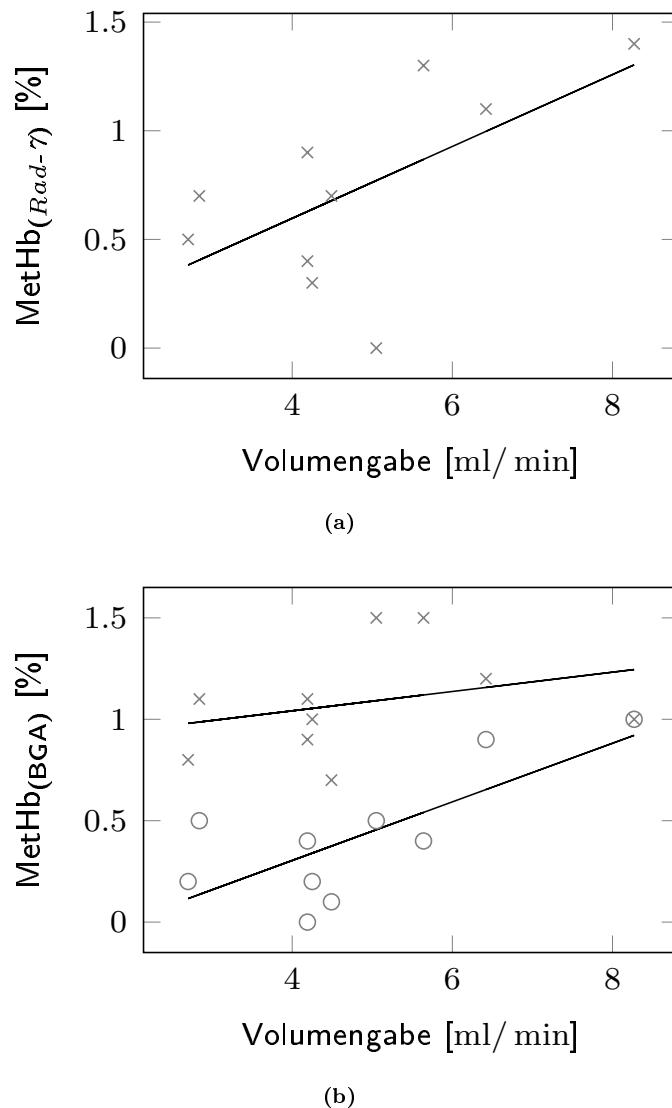
### Postoperativ

Für die postoperativen Vergleiche zwischen den infundierten Volumina pro Minute und den Konzentrationen des Methämoglobins konnten  $\rho = 0,61$  ( $p = 0,06$ ) für die maximale MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration,  $\rho = 0,3$  ( $p = 0,4$ ) für die maximale MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration und  $\rho = 0,74$  ( $p = 0,02$ ) für die Spannweite zwischen der minimalen und maximalen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen bestimmt werden. Diese sind in Abb. 10 als Regression dargestellt.

### Vergleich der intraoperativen Volumensubstitution mit den postoperativen Methämoglobinkonzentrationen

Um eine mögliche zeitliche Latenz zu überprüfen, mit dem die Methämoglobinkonzentration verzögert auf die Durchführung einer Volumentherapie reagieren könnte, wurden die durchschnittliche intraoperative Volumengabe und die postoperative maximale Methämoglobinkonzentration miteinander verglichen. Die Werte sind in den Tab. 3 auf S. 39 und Tab. 6 auf S. 46 zu finden.

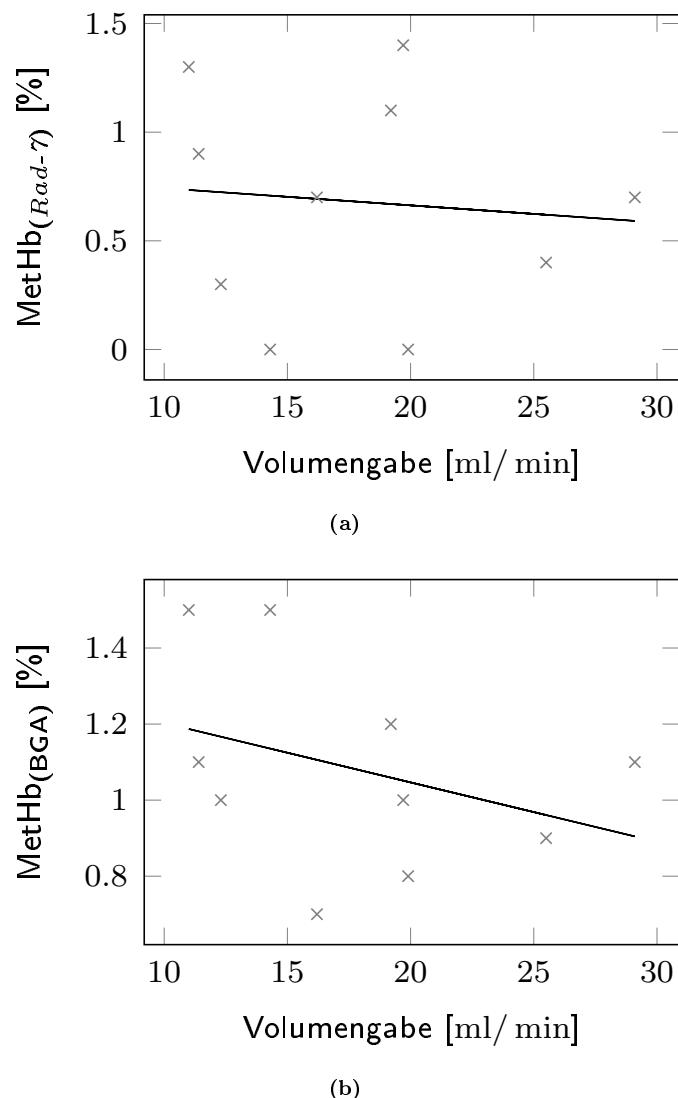
Die rechnerische Abhängigkeit der maximalen postoperativen MetHb-Konzentrationen von der intraoperativen Volumentherapie betrug  $\rho = -0,09$  ( $p = 0,8$ ) für die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>- und  $\rho = -0,36$  ( $p = 0,31$ ) für die MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration. Die Ergebnisse sind grafisch in der Abb. 11 als lineare Regression zu finden.



**Abb. 10: Abhängigkeit der postoperativen MetHb-Konzentration von der durchschnittlichen Volumenflussrate**

Lineare Regressionen der postoperativen durchschnittlichen Volumenflussrate und den maximalen MetHb-Konzentrationen. Für die MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen wurden ebenfalls die Spannweiten zwischen minimalen und maximalen Konzentrationen mit den substituierten Volumina pro Minute verglichen. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 10$ )
- (b) BGA ( $n = 10$ )



**Abb. 11: Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen intraoperativen Volumengabe und postoperativen MetHb-Konzentration**

Lineare Regression des intraoperativen Volumenflusses und der maximalen postoperativen Methämoglobinkonzentration. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 (n=10)
- (b) Blutgasanalyse (n=10)

### **...der aktuellen Volumentherapie**

Um eine mögliche schnelle und kurzfristige Reaktion der Methämoglobin-Konzentration auf spontane Veränderungen der Volumengabe zu untersuchen, wurde jede Methämoglobinkonzentration der Volumenflussrate zwischen zwei Messungen gegenübergestellt. Zusätzlich wurde auch die Veränderung der MetHb-Konzentration in aufeinanderfolgenden Messungen als  $\Delta$ Trendwert mit der aktuellen Volumentherapie verglichen.

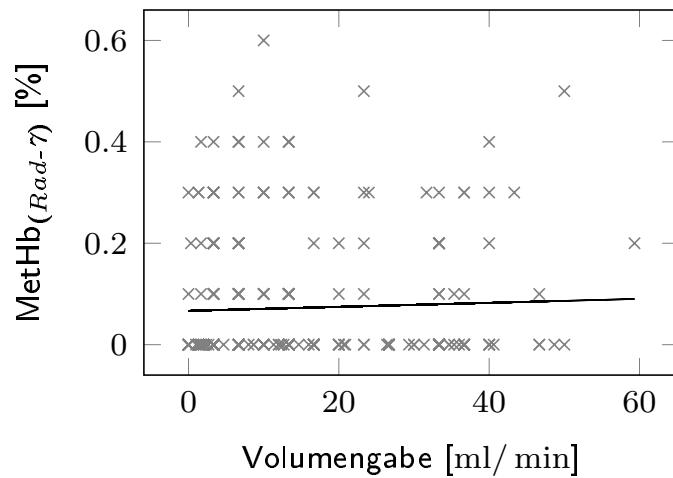
#### **Intraoperativ - absolute Werte**

Beim Vergleich aller  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentrationen mit der Flüssigkeitsgabe zwischen den Messzeitpunkten konnte mit  $\rho = 0,04$  ( $p = 0,46$ ) keine Abhängigkeit ermittelt werden.

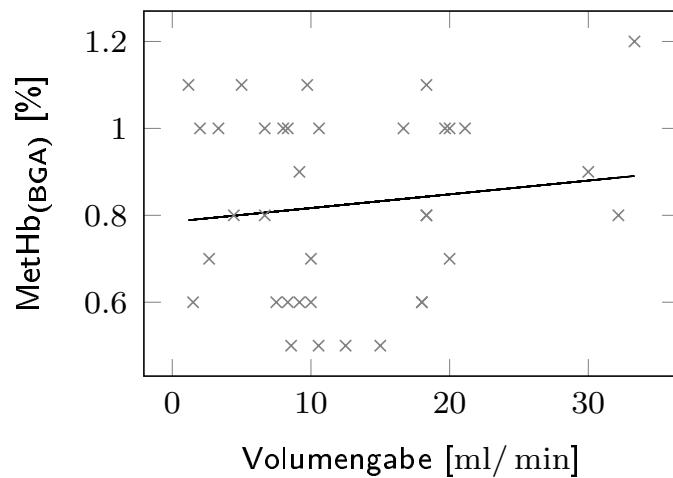
Auch für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen wurden die durchschnittlichen Volumengaben zwischen den BGA-Messungen mit diesen verglichen. Dabei betrug  $\rho = 0,12$  ( $p = 0,47$ ). Diese Vergleiche sind in der Abb. 12 dargestellt.

#### **Intraoperativ - Trendwerte**

Beim Vergleich der aktuellen Volumengabe und den  $\Delta$ Trendwerten der Methämoglobinkonzentrationen, die die Veränderungen dieser in aufeinander folgenden Messungen erfassen, konnten mit  $\rho = 0,06$  ( $p = 0,33$ ) für die  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -/ und  $\rho = -0,04$  ( $p = 0,82$ ) für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration keine Abhängigkeiten gezeigt werden. Die grafische Abhängigkeit der  $\Delta$ Trendwerte ist in der Abb. 13 dargestellt.



(a)

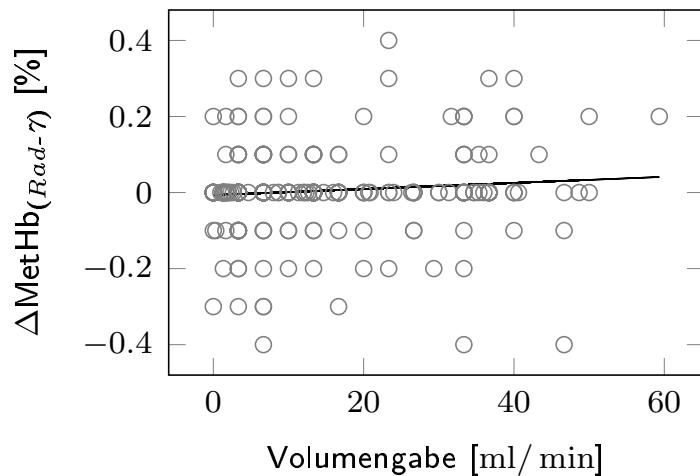


(b)

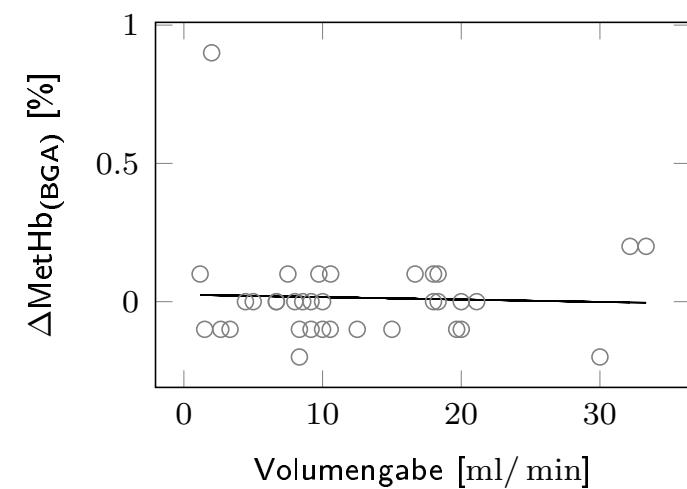
**Abb. 12: Intraoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und der MetHb-Konzentration**

Lineare Regression zwischen der aktuellen intraoperativen Volumentherapie zwischen zwei Messzeitpunkten und der Methämoglobinkonzentration. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 327$ )
- (b) BGA ( $n = 36$ )



(a)



(b)

**Abb. 13: Intraoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und den  $\Delta$ Trendwerten der MetHb-Konzentration**

Lineare Regression zwischen der aktuellen intraoperativen Volumentherapie und den  $\Delta$ Trendwerten der Methamoglobinikonzentration. MetHb gemessen mit:

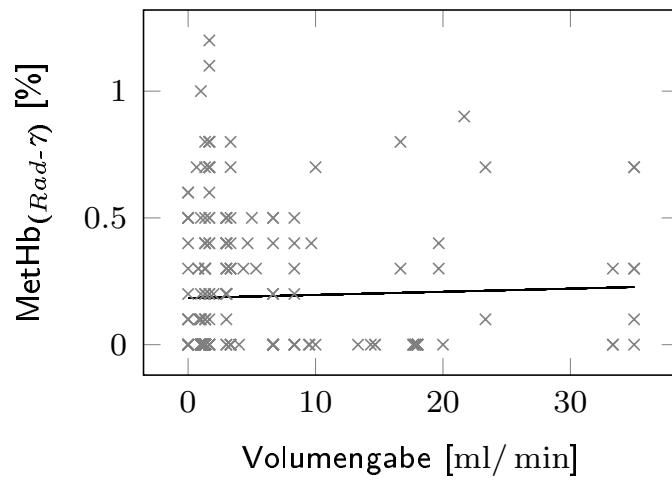
- (a) Radical-7 ( $n = 327$ )
- (b) BGA ( $n = 35$ )

### **Postoperativ - absolute Werte**

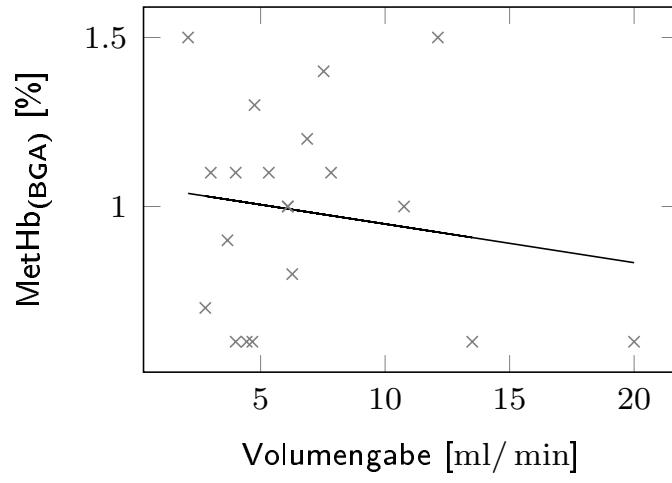
Auch postoperativ wurden die durchschnittlichen Volumengaben zwischen zwei MetHb-Messungen den Methämoglobinkonzentrationen gegenübergestellt. Dabei betrug der Korrelationskoeffizient zwischen allen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentrationen und der aktuellen Volumentherapie  $\rho = 0,04$  ( $p = 0,57$ ) und für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen  $\rho = -0,16$  ( $p = 0,49$ ). Dies ist in der Abb. 14 dargestellt.

### **Postoperativ - Trendwerte**

Die  $\Delta$ Trendwerte der Methämoglobinkonzentrationen wurden ebenfalls postoperativ mit der aktuellen Volumengabe auf einen Zusammenhang überprüft. Beim Vergleich dieser zeigte sich  $\rho = -0,03$  ( $p = 0,65$ ) für die  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -/ und  $\rho = 0,04$  ( $p = 0,88$ ) für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen. Dies wurde in Abb. 15 dargestellt.



(a)

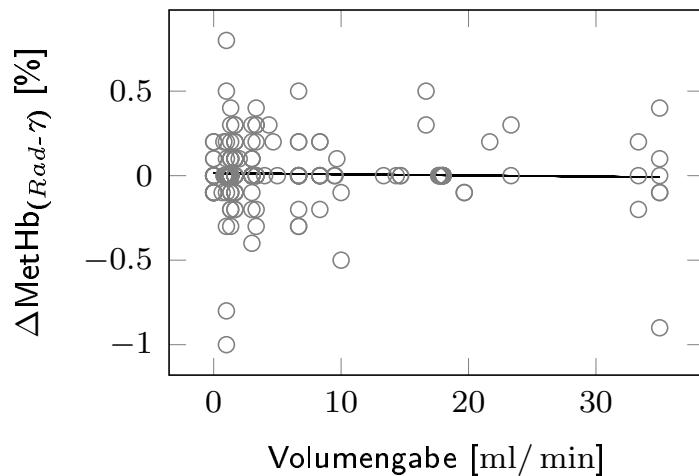


(b)

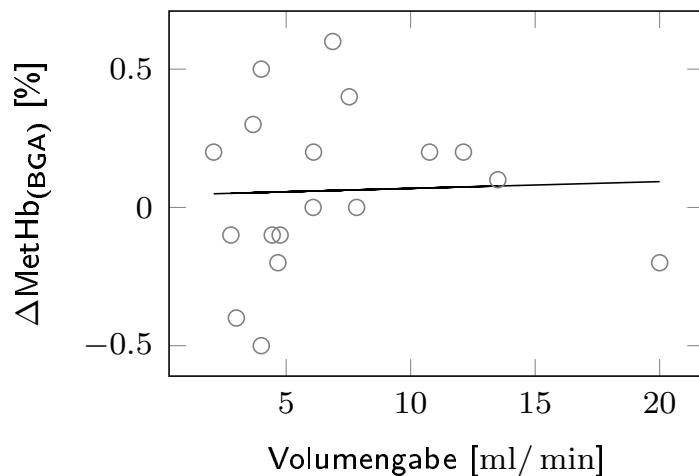
**Abb. 14: Postoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und der MetHb-Konzentration**

Lineare Regression zwischen der aktuellen postoperativen Volumentherapie zwischen zwei Messzeitpunkten und der Methamoglobinkonzentration. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 239$ )
- (b) BGA ( $n = 20$ )



(a)



(b)

**Abb. 15:** Postoperative Abhängigkeit zwischen der aktuellen Volumengabe und den  $\Delta$ Trendwerten der MetHb-Konzentration

Lineare Regression zwischen der aktuellen postoperativen Volumentherapie und den  $\Delta$ Trendwerten der Methämoglobinkonzentration. MetHb gemessen mit:

(a) Radical-7 ( $n = 232$ )

(b) BGA ( $n = 18$ )

### ...der Art des Volumens

Wie aus der Tab. 8 auf Seite 47 zu entnehmen ist, wurden sechs Patienten während der Studie in 14 Substitutionen insgesamt 7000 ml kolloidale Lösungen infundiert. Es sollte überprüft werden, ob diese einen Einfluss auf das

<i>n-te</i> Kolloidsubstitution	MetHb [%] vor Substitution	MetHb [%] während/nach Substitution
1	0	0
2	0,3	0,5
3	0	0,8
4	0	0,2
5	0,2	0,3
6	0,3	0,3
7	0	0,4
8	0,8	0,7
9	0,2	0,6
10	0	0
11	0	0
12	0	0,1
13	0	0,2
14	0	0

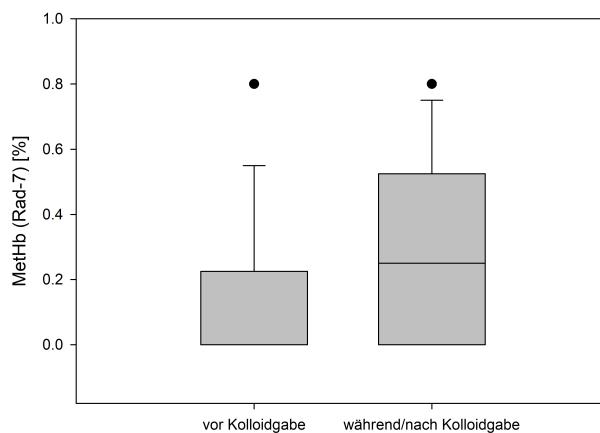
**Tab. 14: Vergleich der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration mit der Kolloidsubstitution**

Die Tabelle zeigt die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen, die unmittelbar vor Substitution, sowie die maximalen Werte, die während, bzw. unmittelbar nach dieser, erfasst wurden.

Methämoglobin haben. Dazu wurden die MetHb-Werte des *Radical-7* vor jeder der 14 Substitutionen von 500ml kolloidaler Lösung notiert und mit dem höchsten Wert während bzw. unmittelbar nach der Infusion verglichen. Die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen vor und nach jeder Substitutionen kolloidaler Lösungen sind in Tab. 14 zu finden.

Es ergab sich vor Substitution eine durchschnittliche MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration von  $0,1 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von  $0,06\%$  und einem Median von 0 (Range: 0 bis 0,8)%. Der maximale MetHb-Wert, der während bzw. unmittelbar nach Substitution gemessen wurde betrug durchschnittlich  $0,3 \pm 0,3\%$  bei einem Standardfehler von  $0,07\%$  und einem Median von 0,25 (Range: 0 bis 0,8)%. Daraus ergibt sich rechnerisch ein signifikanter Anstieg

der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration während bzw. nachdem 500 Milliliter kolloidale Lösung substituiert wurden mit  $p = 0,02$ . Dieser Anstieg ist durch den Boxplot in Abb. 16 dargestellt.



**Abb. 16: MetHb<sub>(Rad-γ)</sub> vor und nach Kolloidtherapie**

Boxplot zur Darstellung der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration vor und während/nach Substitution von 500 ml kolloidalen Lösung. Da der Median vor Gabe bei 0,0% lag, fehlen die untere Box und Whisker.

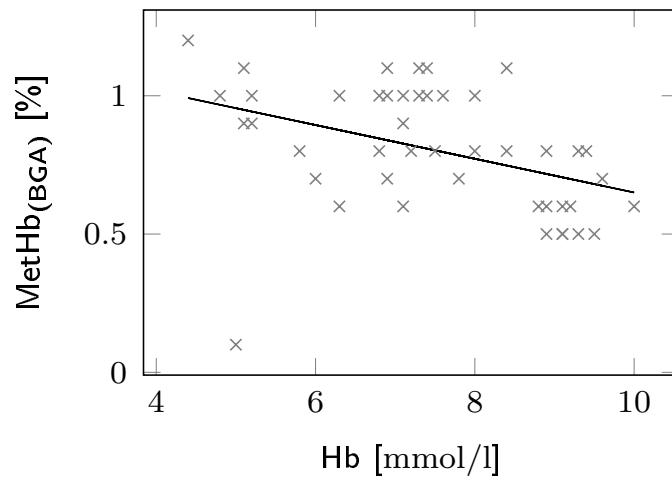
### 3.10.2 ...der Hämoglobinkonzentration

Die durchgeführten Blutgasanalysen wurden auf eine Korrelation zwischen der Konzentration vom Hämoglobin und der anteiligen Methämoglobinkonzentration überprüft. Ebenfalls erfolgte eine Untersuchung der ΔTrendwerte in aufeinander folgenden Messungen.

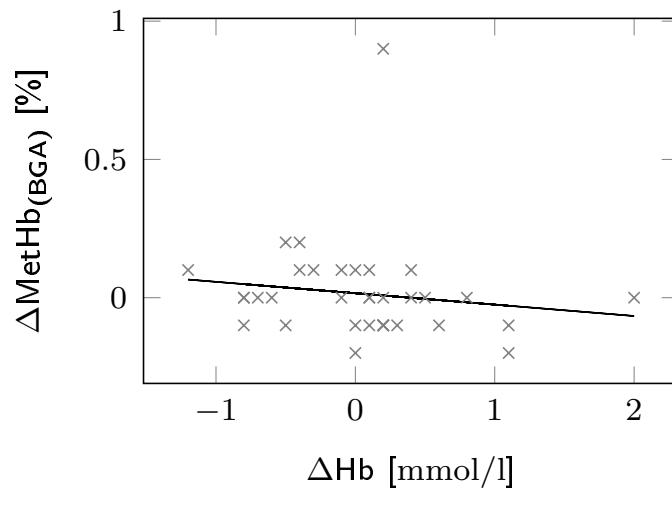
#### Intraoperativ

Für den direkten Vergleich der Konzentrationen zeigte sich intraoperativ rechnerisch ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von  $\rho = -0,4$  ( $p = 0,006$ ).

Der Vergleich der Trendwerte ergab rechnerisch mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit  $\rho = -0,14$  ( $p = 0,42$ ) ebenfalls keinen Zusammenhang. Grafisch sind diese Zusammenhänge in der Abb. 17 dargestellt.



(a)



(b)

**Abb. 17: Zusammenhang zwischen intraoperativer Hb- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration**

Lineare Regression der intraoperativen Hämoglobin- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration sowie deren  $\Delta$ Trendwerte.

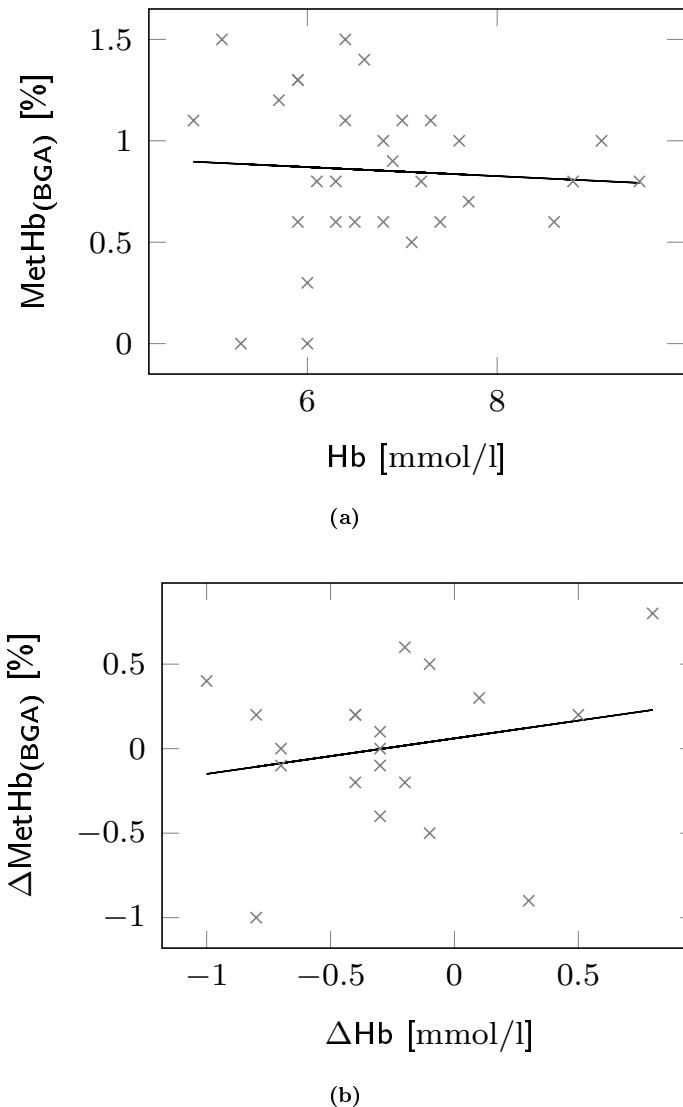
(a) Vergleich der absoluten Werte ( $n = 45$ )

(b) Vergleich der  $\Delta$ Trendwerte ( $n = 35$ )

### Postoperativ

Postoperativ betrug der rechnerische Vergleich zwischen der Hb- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration  $\rho = -0,07$  ( $p = 0,73$ ). Bezuglich der Trendwerte konnte mit  $\rho = 0,21$  ( $p = 0,39$ ) ebenfalls keine postoperative Abhängigkeit gefunden

werden. Die grafische Darstellung ist in Abb. 18 zu finden.



**Abb. 18: Zusammenhang zwischen postoperativer Hb- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration**

Lineare Regression der postoperativen Hämoglobin- und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration, sowie deren ΔTrendwerten.

- (a) Vergleich der absoluten Werte ( $n = 30$ )
- (b) Vergleich der ΔTrendwerte ( $n = 20$ )

### 3.10.3 ...der Laktatkonzentration

Es erfolgte der Vergleich der Laktatkonzentration mit den Methämoglobin-konzentrationen sowie mit deren Trendwerten. Die grafische Darstellung der Zusammenhänge erfolgte in den Abb. 19 bis 22 auf den S. 71ff.

#### **Intraoperativ - absolute Werte**

Die Korrelationskoeffizienten betrugen für die intraoperativen Vergleiche zwischen den Laktat- / und Methämoglobinkonzentrationen  $\rho = -0,05$  ( $p = 0,66$ ) bzgl. der MetHb-Messung mittels *Radical-7* und  $\rho = 0,34$  ( $p = 0,023$ ) für die mittels BGA.

#### **Intraoperativ - Trendwerte**

Auch die Beurteilung der  $\Delta$ Trendwerte konnte mit  $\rho = -0,02$  ( $p = 0,84$ ) für die Messung der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ - / und  $\rho = -0,06$  ( $p = 0,72$ ) für die Messung der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen keine Korrelationen zeigen.

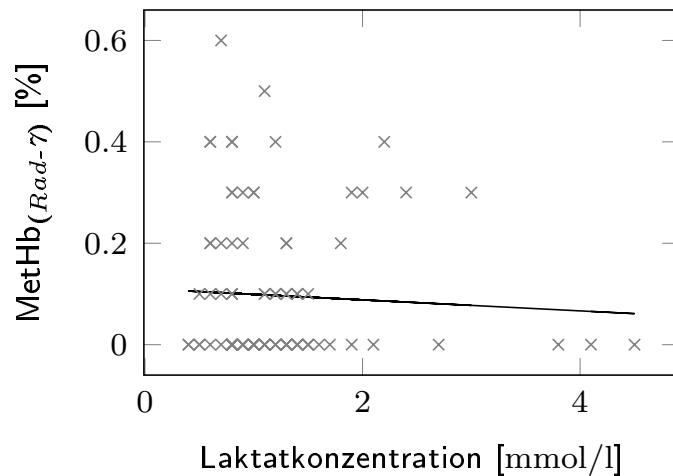
#### **Postoperativ - absolute Werte**

Das gleiche Procedere wurde auch für die postoperativ ermittelten Werte durchgeführt. Dabei konnte mit  $\rho = 0,67$  ( $p = 0,00005$ ) eine signifikante Korrelation zwischen der postoperativen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ - / und Laktatkonzentration gefunden werden.

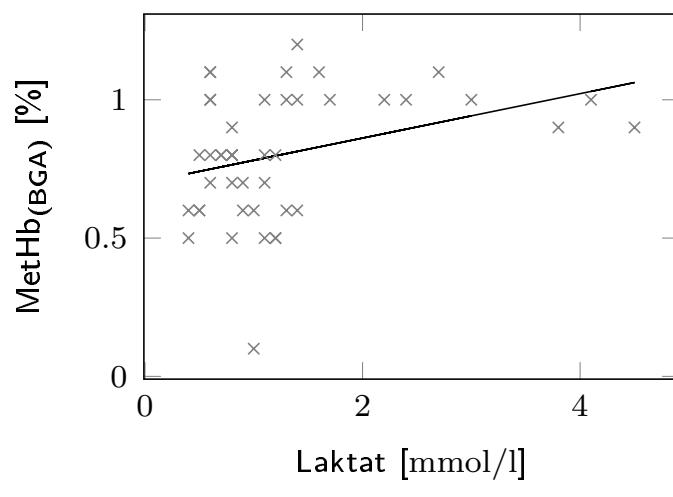
Im Gegensatz dazu zeigte sich für den rechnerischen Zusammenhang zwischen der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ - / und Laktatkonzentration mit  $\rho = -0,55$  ( $p = 0,002$ ) eine signifikante reziproke Korrelation.

#### **Postoperativ - Trendwerte**

Für die  $\Delta$ Trendwerte zeigte sich mit  $\rho = 0,75$  ( $p = 0,0002$ ) für die Methämoglobinkonzentrationen mittels *Radical-7* eine signifikante Korrelation. Diese zeigte sich mit  $\rho = -0,48$  ( $p = 0,03$ ) nicht für die  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen.



(a)

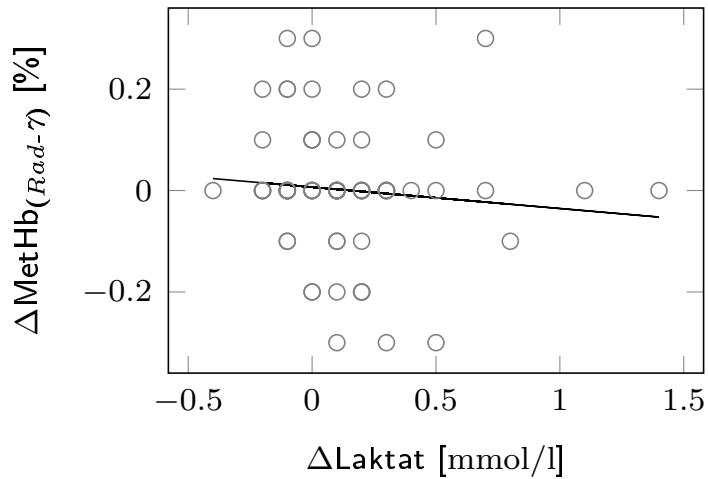


(b)

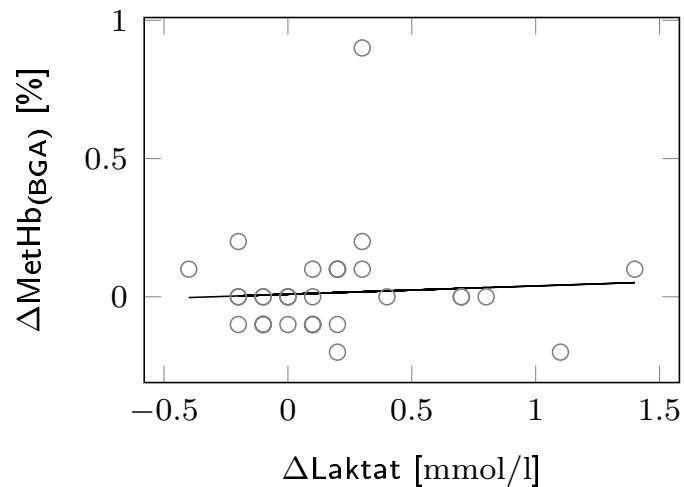
**Abb. 19: Zusammenhang zwischen intraoperativer MetHb- und Laktatkonzentration**

Lineare Regressionen der intraoperativen Laktat- / und Methämoglobinkonzentrationen. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 95$ )
- (b) BGA ( $n = 45$ )



(a)

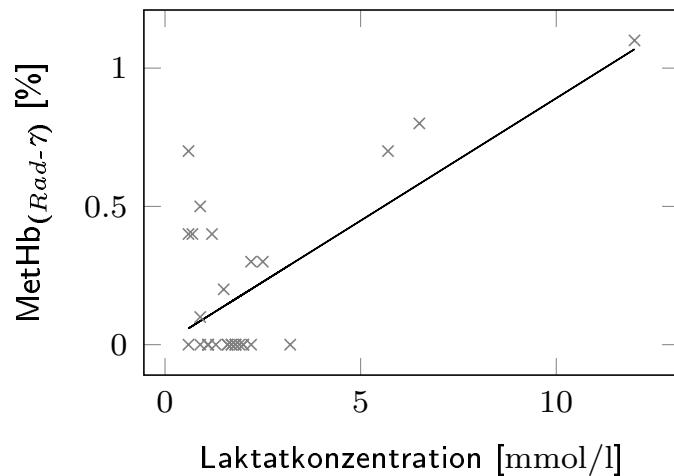


(b)

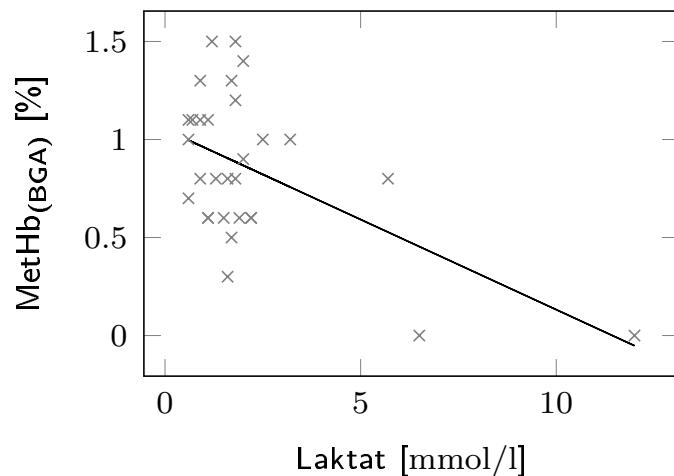
**Abb. 20: Zusammenhang zwischen den  $\Delta$ Trendwerten der intraoperativen MetHb- und Laktatkonzentration**

Lineare Regressionen der intraoperativen  $\Delta$ Trendwerten der Laktat- und Methämaglobinkonzentrationen. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 74$ )
- (d) BGA ( $n = 35$ )



(a)

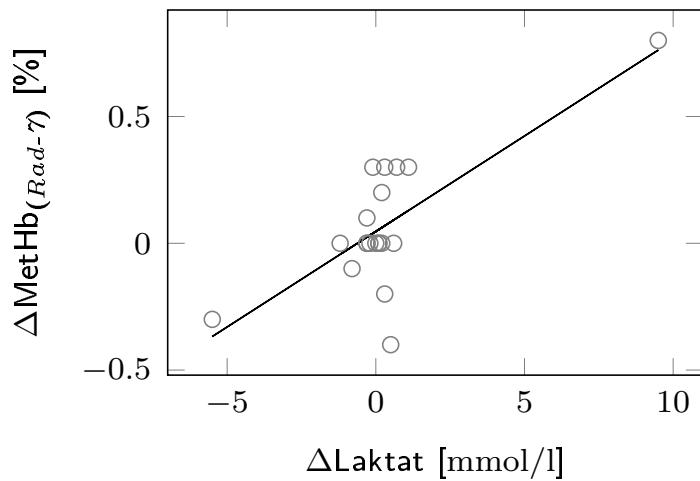


(b)

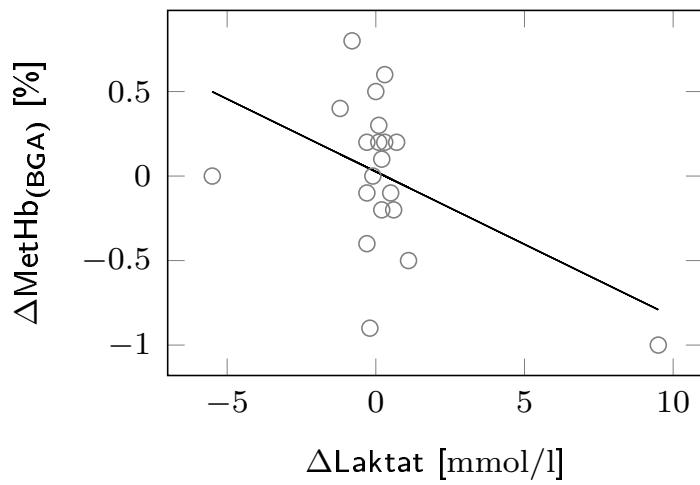
**Abb. 21: Zusammenhang zwischen postoperativer MetHb- / und Laktatkonzentration**

Lineare Regressionen der postoperativen Messwerte. MetHb gemessen mit:

- (a) Radical-7 ( $n = 30$ )
- (b) BGA ( $n = 30$ )



(a)



(b)

**Abb. 22: Zusammenhang zwischen den Trendwerten der postoperativen MetHb- / und Laktatkonzentration**

Lineare Regressionen der  $\Delta$ Trendwerte der postoperativen Messwerte. MetHb gemessen mit:

(a) Radical-7 ( $n = 20$ )

(b) BGA ( $n = 20$ )

Bei Betrachtung der Abb. 21b fallen zwei Koordinaten auf, für die eine Methämoglobinkonzentration von 0,0% in der BGA, bei einer außergewöhnlich hohen Laktatkonzentration, gemessen wurde. Da ein Wert von 0,0% in der BGA untypisch ist und einem Messfehler zugrunde liegen könnte, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson erneut gesondert ohne diese beiden Wertepaare ermittelt. Dabei ergaben sich  $\rho = -0,12$  ( $p = 0,61$ ) für die absoluten Wertepaare und  $\rho = -0,32$  ( $p = 0,2$ ) für die  $\Delta$ Trendwerte.

### 3.10.4 ...der zentralvenösen Sättigung

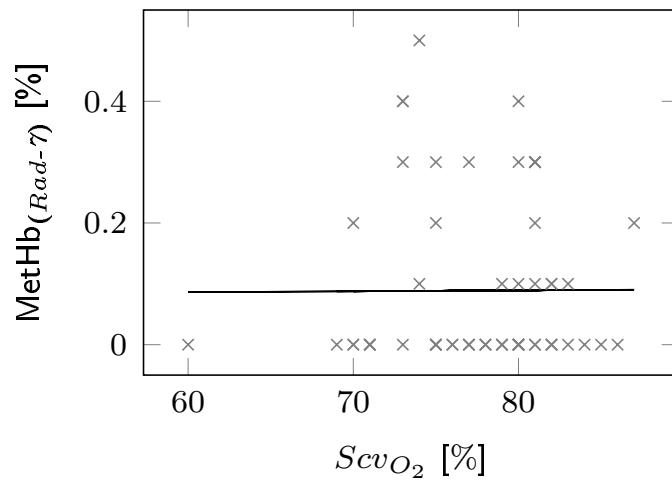
Wie in den vorherigen Vergleichen wurde auch die zentralvenöse Sättigung als weiterer Parameter, der eine Aussage über die Mikrozirkulation treffen kann, auf eine mögliche Korrelation mit der Konzentration des MetHb untersucht. Eine lineare Regression ist in den Abb. 23 und 24 durchgeführt worden.

#### Absolute Werte

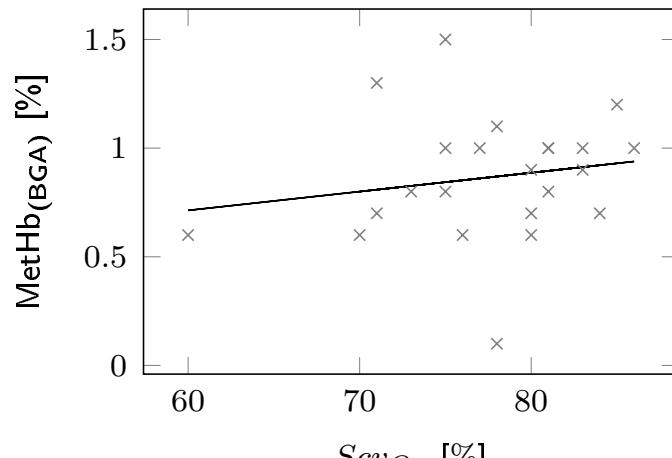
Die Berechnungen der Korrelationen mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergeben für den Vergleich der absoluten Werte der  $Scv_{O_2}$  und der  $\text{MetHb}_{(Rad-\gamma)}$ -Konzentration  $\rho = 0,005$  ( $p = 0,97$ ) sowie  $\rho = 0,18$  ( $p = 0,42$ ) im Vergleich mit der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration.

#### $\Delta$ Trendwerte

Für den Vergleich der  $\Delta$ Trendwerte ergeben sich  $\rho = -0,02$  ( $p = 0,88$ ) für die Methämoglobinkonzentrationen, die mit dem Radial- $\gamma$  und  $\rho = 0,02$  ( $p = 0,95$ ) für die, die durch die BGA gemessen wurden.

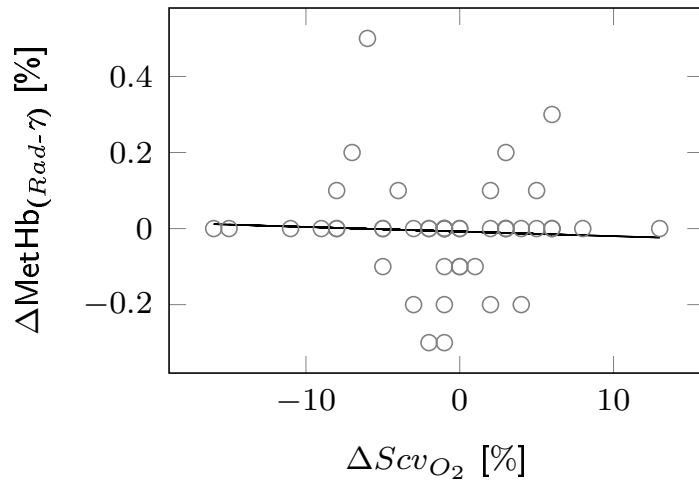


(a)

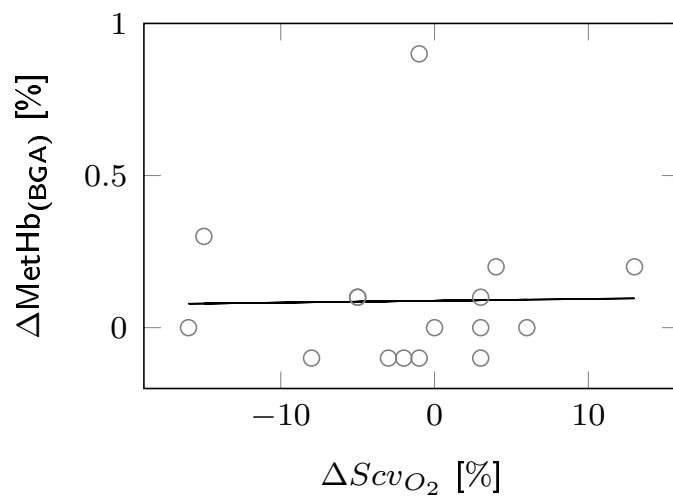


(b)

**Abb. 23: Abhängigkeit der MetHb-Konzentration von der  $ScvO_2$**   
 Lineare Regressionen der perioperativen  $ScvO_2$  und den Methämoglobin-konzentrationen. MetHb gemessen mit:  
 (a) Radical-7 ( $n = 63$ )  
 (b) BGA ( $n = 23$ )



(a)



(b)

**Abb. 24: Abhängigkeit der  $\Delta$ Trendwerte der  $Scv_{O_2}$  und der Methämoglobinkonzentrationen**

Lineare Regressionen der perioperativen  $\Delta$ Trendwerte der  $Scv_{O_2}$  und der Methämoglobinkonzentrationen. MetHb gemessen mit:

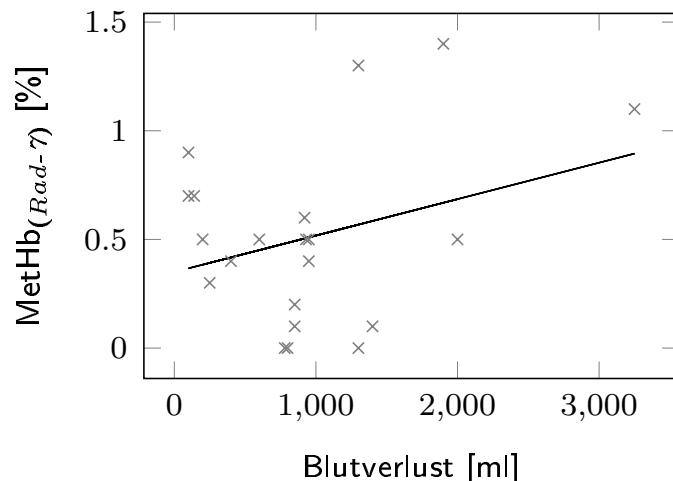
- (a) Radical-7 ( $n = 46$ )
- (b) BGA ( $n = 16$ )

### 3.10.5 ...dem Blutverlust

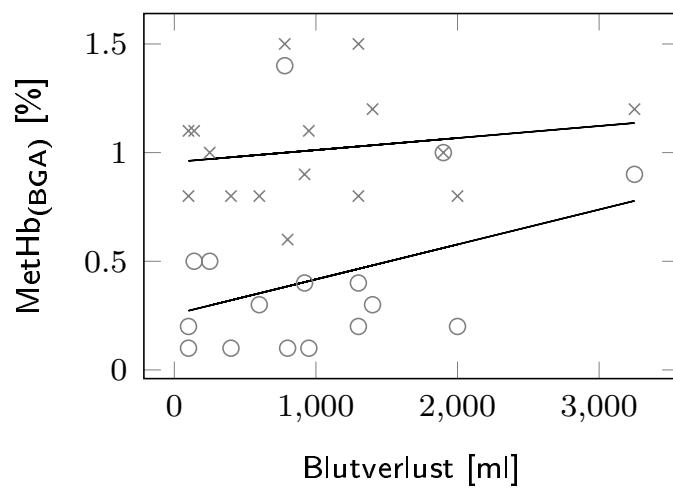
Es wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der maximalen perioperativen Methämoglobinkonzentration und dem intraoperativen Blutverlust

aus der Tab. 13 auf S. 54 besteht. Die Zusammenhänge der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-/ und MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen mit dem Blutverlust sind als lineare Regression in Abb. 25 dargestellt.

Es zeigte sich für den Vergleich zwischen dem Blutverlust und der maximalen perioperativen MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von  $\rho = 0,31$  ( $p = 0,17$ ). Für den Vergleich zwischen der maximalen Methämoglobinkonzentration der BGA ergab sich  $\rho = 0,18$  ( $p = 0,5$ ) sowie für die Spannweite zwischen der minimalen und maximalen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration und des Blutverlustes  $\rho = 0,36$  ( $p = 0,17$ ).



(a)



(b)

**Abb. 25: Zusammenhang zwischen Blutverlust und MetHb**

Lineare Regression des intraoperativen Blutverlusts und der maximalen perioperativen Methämoglobinkonzentration. Für den Vergleich mit der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration wurden nicht nur die Maximalwerte, sondern auch die Spannweiten in (b) verglichen. Aufgeführte MetHb-Werte:

- (a) Maximale  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$ -Konzentrationen ( $n = 21$ )
- (b) Maximalwerte und Spannweite der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen ( $n = 16$ )

### 3.11 Vergleich der beiden *iPEGASUS*-Gruppen

Bedingt durch den *iPEGASUS*-Studienalgorithmus wurde nach einem möglichen Unterschied bezüglich der Volumensubstitution und der maximalen Methämoglobinkonzentration in der Studiengruppe (SG) und Kontrollgruppe (KG) der *iPEGASUS*-Studie gesucht.

#### 3.11.1 Volumensubstitution

##### Intraoperativ

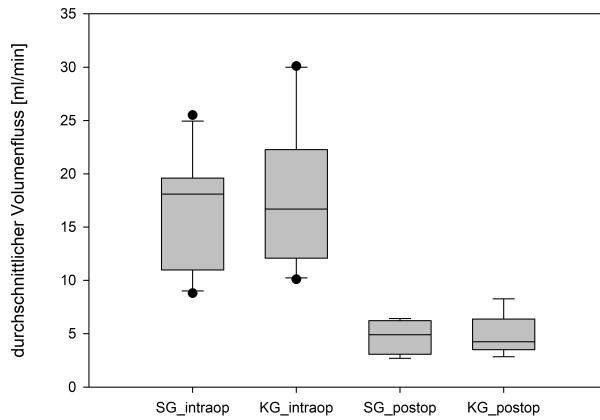
Im Vergleich der intraoperativen Volumengabe zwischen den beiden Gruppen zeigte sich für die Patienten der SG intraoperativ eine durchschnittliche Volumensubstitution von  $16,4 \pm 4,9$  ml/min bei einem Standardfehler von 1,5 ml/min und einem Median von 17,9 (Range: 8,8 bis 25,5)ml/min sowie für die Patienten der KG von durchschnittlich  $17,9 \pm 7$  ml/min bei einem Standardfehler von 2,2 ml/min und einem Median von 16,7 (Range: 10,1 bis 30,1)ml/min.

Rechnerisch ergibt sich für den Unterschied zwischen der Studien- / und Kontrollgruppe der *iPEGASUS*-Studie bezüglich der intraoperativen Volumengabe  $p = 0,57$ .

##### Postoperativ

Für die SG ergab sich postoperativ eine durchschnittliche Volumengabe pro Zeit von  $4,8 \pm 1,4$  ml/min bei einem Standardfehler von 0,6 ml/min und einem Median von 5,1 (Range: 2,7 bis 6,4)ml/min und für die KG von  $4,8 \pm 2$  ml/min bei einem Standardfehler von 0,9 ml/min und einem Median von 4,3 (Range: 2,8 bis 8,3)ml/min.

Für den Vergleich der postoperativen Volumentherapie der SG und KG ergab sich  $p = 0,99$ . Die durchschnittliche intra- / und postoperative Volumentherapie der SG und KG wurden als Box-Whisker-Plot grafisch in Abb. 26 dargestellt.

**Abb. 26: Volumengabe der Studien- und Kontrollgruppe**

Es wurden die durchschnittliche intra- und postoperative Volumenflussrate der SG und KG als Boxplot dargestellt.

### 3.11.2 Methämoglobinkonzentration

Es wurden die maximalen MetHb-Konzentrationen, die mittels *Radical-7* und BGA gemessen wurden, bezüglich der Gruppenzugehörigkeit in der *iPEGASUS*-Studie verglichen.

#### Intraoperativ

Durchschnittlich stand die maximale intraoperative MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration der SG von  $0,3 \pm 0,3\%$  bei einem Standardfehler von  $0,08\%$  und einem Median von  $0,3$  (Range: 0 bis 0,6)% der der KG mit durchschnittlich  $0,3 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von  $0,06\%$  und einem Median von  $0,4$  (Range: 0 bis 0,5)% gegenüber.

Die durchschnittliche maximale MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration in der SG betrug  $0,9 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von  $0,1\%$  und einem Median von 1 (Range: 0,6 bis 1,1)% und  $0,9 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von  $0,08\%$  und einem Median von 0,8 (Range: 0,7 bis 1,2)% für die KG.

Daraus konnte mit  $p = 0,86$  für die MetHb<sub>(Rad-7)</sub>- und  $p = 1$  für die MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration kein signifikanter Unterschied bzgl. der intraoperativen maximalen Konzentration zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

### Postoperativ

Im Vergleich der maximalen postoperativen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentration wurden durchschnittlich  $0,7 \pm 0,5\%$  bei einem Standardfehler von  $0,2\%$  und einem Median von  $0,5$  (Range: 0 bis 1,3)% in der SG ermittelt und  $0,8 \pm 0,4\%$  bei einem Standardfehler von  $0,2\%$  und einem Median von  $0,7$  (Range: 0,3 bis 1,4)% in der KG.

Die postoperativen Maximalwerte der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen in der SG betrugen  $1,2 \pm 0,3\%$  bei einem Standardfehler von  $0,1\%$  und einem Median von  $1,2$  (Range: 0,8 bis 1,5)% und in der KG  $1 \pm 0,2\%$  bei einem Standardfehler von  $0,07\%$  und einem Median von  $1$  (Range: 0,7 bis 1,1)%.

Hieraus ergibt sich  $p = 0,65$  bezüglich eines Unterschiedes der maximalen postoperativen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ - und  $p = 0,26$  der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration.

## 4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die vom Hämoglobin anteilige Konzentration des Methämoglobins auf seine potentielle Fähigkeit zu untersuchen, die perioperative Volumentherapie zu beurteilen sowie Ischämien und Anämien im Gewebe anzeigen zu können und eine Bedeutung als perioperativer Marker für diese darzustellen.

Methämoglobin ist die oxidierte Form des Hämoglobins und spielt z.B. eine Rolle im *NO*-Metabolismus, welches einen bedeutenden Vasodilatator zur Steuerung der Perfusion darstellt [Lundberg and Weitzberg, 2005].

*Hare et al.* zeigten, dass fallende Hämoglobinkonzentrationen mit erhöhten anteiligen Methämoglobinkonzentrationen einhergehen. Dieser Effekt wurde vor allem für Hämodilutionsanämien beschrieben [Hare et al., 2012]. Aktuellere Studien der Autoren belegten einen signifikanten Anstieg der MetHb-Konzentration vor allem im postoperativen Setting [Hare et al., 2018].

Auf diesen Forschungen aufbauend, wurden 21 Patienten, die sich größeren abdominalchirurgischen Eingriffen wie z.B. Cystektomien oder Pankreasresektionen unterzogen, perioperativ auf das Verhalten der Methämoglobinkonzentration im Vergleich zur Volumensubstitution und Parametern, welche eine Mangelversorgung mit Sauerstoff im Körper anzeigen, betrachtet. Zu

diesen Parametern gehörten die Hämoglobinkonzentration zur Beurteilung anämischer Zustände sowie die Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sättigung als Marker für Mikrozirkulationsstörungen.

Bei dem ausgewählten Patientenklientel war damit zu rechnen, dass aufgrund der Schwere der Operationen Anämien und Mikrozirkulationsstörungen häufig auftreten konnten. Auch hohe Volumensubstitutionen und folglich das Auftreten von Hämodilutionsanämien waren zu erwarten. Dabei konnte gezeigt werden, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums die niedrigste Hämoglobinkonzentration signifikant niedriger als die präoperative Ausgangskonzentration war. Folglich schienen zumindest teilweise anämische Zustände vorzuliegen. Generell konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass die postoperative Hämoglobinkonzentrationen signifikant niedriger waren als die intraoperativen.

Die Laktatkonzentrationen, zur Bewertung von Mikrozirkulationsstörungen, zeigten beim Vergleich zwischen den intraoperativen und postoperativen Messwerten signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich aller Werte, der durchschnittlichen Mittelwerte, sowie beim Vergleich des präoperativen Augangswert zum höchsten perioperativen Messwert.

Zur Messung der Methämoglobinkonzentration wurden nicht nur der Goldstandard via BGA, sondern ebenfalls das *Radical-7 Pulse-CO-Oximeter®* der Firma *Masimo®*, welches die MetHb-Konzentration kontinuierlich mithilfe von Massenspektroskopie misst, verwendet. Durch Verwendung eines weiteren Messverfahrens sollte versucht werden, die Methämoglobinkonzentration besser durch ein kontinuierliches Messverfahren bewerten zu können. Dabei wurde nicht versucht, eines der Verfahren gegen das andere zu validieren, da beide ausreichend validiert sind. Bisherige Studien konnten bereits zeigen, dass die Erweiterung der invasiven Messung der Hämoglobinkonzentration via BGA durch die kontinuierliche pulsoxymetrische Messung mittels *Radical-7* verbesserbar ist. Durch Erweiterung des Monitorings der Hämoglobinkonzentration um die pulsoxymetrische Variante konnte die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Abfalls der Hämoglobinkonzentration um  $> 1\text{g/dl}$ , welche mittels BGA gemessen wurde, besser vorhergesagt werden (93,3% vs. 54,5% ( $p=0,002$ )) [Tang et al., 2019]. Nach derzeitigem Stand der

Technologie sei eine Messung und Bewertung der Hämoglobinkonzentration nur mittels *Radical-7* ohne Messungen via BGA nicht ausreichend. Eine weitere Studie zeigte, dass die Messgenauigkeit des *Radical-7* unter Beachtung und Verbesserung des Pulsindex erhöht werden konnte [Saito et al., 2017]. Da gezeigt wurde, dass das Monitoring der Hämoglobinkonzentration durch Erweiterung des *Radical-7* präzisiert werden konnte, wurde es auch in dieser Studie mit dem Gedanken eingesetzt, das Monitoring der Methämoglobinmessung zu verbessern, um die Quantität und Qualität zu erhöhen und somit neue Informationen über das MetHb sammeln zu können. Auf eine Optimierung des Pulsindex wurde dabei nicht geachtet, da dies nicht mit dem Studienalgorithmus der parallel laufenden *iPEGASUS*-Studie vereinbar gewesen wäre.

Folgend sollen die direkten Zusammenhänge mit dem Methämoglobin ausgeführt und bezüglich der Zielsetzung diskutiert werden.

#### 4.1 Methämoglobin

Bei Betrachtung der Messergebnisse des anteiligen Methämoglobin an der gesamten Hämoglobinkonzentration, die mittels des Co-Oximeters *Radical-7* pulsoxymetrisch und mit den Blutgasanalysen erfasst wurden, können bereits erste Schlussfolgerungen getroffen werden. Die Eckdaten der Messungen sind in den Tab. 2 und 3 auf den Seiten 38f zusammengefasst.

Im Vergleich zwischen den intra- / und den postoperativen Methämoglobinkonzentrationen konnte für die Werte, die mittels Blutgasanalyse gemessen wurden, kein signifikanter Unterschied zwischen allen Werten, den Mittel- / und Maximalwerten sowie dem präoperativen Ausgangswert zum perioperativen Maximalwert ermittelt werden.

Demgegenüber standen signifikante Unterschiede der MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration zwischen der intra- / und postoperativen Konzentration der Maximalwerte sowie dem präoperativen Ausgangswert und dem höchsten perioperativen Wert.

Etwa 65% der Messwerte durch das *Radical-7* betrugen 0,0%. Dies deckt sich nicht mit den ermittelten Messungen der Blutgasanalysen, die während

der gesamten Studie nur zweimal den Wert 0,0% ergeben haben. Bei diesen beiden Werten der BGA besteht außerdem der Verdacht, dass es sich um Fehlmessungen handelt, da sie bei dem gleichen Patienten aufeinander folgend gemessen wurden und kurz vorher der Wert 1,0% und kurz danach 0,8% ermittelt wurde. Diese Schwankungen sowie der MetHb-Wert von 0,0% an sich sind untypisch. Insgesamt lässt die hohe Frequenz, mit der vom *Radical-7* der Wert 0,0% ermittelt wurde, eine Ungenauigkeit bei niedrigen Methämoglobinvwerten vermuten. Dieser Verdacht wird durch den in den Herstellerangaben angegebene validierte Messbereich von 1-15% mit einer Standardabweichung von 1% unterstrichen.

Diese vermeintliche Messungenauigkeit bei niedriger Methämoglobinkonzentration machte es nicht möglich, eine Korrelation zwischen der in den Blutgasanalysen und der vom *Radical-7* ermittelten Methämoglobinkonzentration zu bestätigen. Sowohl die lineare Regression aller  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentrationen mit den zeitgleichen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentrationen, als auch die perioperativen Maximalwerte beider Messmethoden pro Patient konnten keinen Zusammenhang zeigen. Dies wurde in der Abb. 8 auf S. 44 grafisch verdeutlicht.

Dennoch konnte mithilfe des *Radical-7* trotz der vermutlichen Messungenauigkeit für Werte <1,0% gezeigt werden, dass es zu einem postoperativen Anstieg des MetHb's kommt. Dies deckt sich mit den Forschungen von *Hare et al.* aus dem Jahr 2018, die gezeigt haben, dass das MetHb postoperativ ansteigt [Hare et al., 2018]. Dazu wurden die vom *Radical-7* ermittelten Maximal- / und Mittelwerte des MetHb von den Patienten getrennt intraoperativ und postoperativ miteinander verglichen. Die Ergebnisse wurden in Tab. 4 auf Seite 41 festgehalten.

Schon bei der Betrachtung dieser Werte fällt auf, dass der höchste Wert während der postoperativen Beobachtungsperiode in der Regel höher ausfiel als der höchste Wert, der intraoperativ ermittelt wurde. Dieser Anstieg konnte mit  $p = 0,002$  als signifikant gezeigt werden. Dies wurde als Boxplot in Abb. 7 auf S. 42 dargestellt.

Zwar stieg auch die durchschnittliche  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentration im Vergleich von intraoperativ zu postoperativ an, doch erwies sich dieser Anstieg

nicht als signifikant.

Für die Methämoglobinkonzentrationen, die in den BGA gemessen wurden, konnte kein signifikanter Anstieg von intra- / zu postoperativ für die Mittelwerte, Maximalwerte sowie vom präoperativen Ausgangswert zum perioperativen Maximalwert der MetHb<sub>(BGA)</sub>- Konzentrationen gezeigt werden.

Dadurch, dass ein signifikanter messbarer Anstieg zumindest der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration in den großen abdominalchirurgischen Eingriffen dieser Studie gezeigt werden konnte, wird die Vermutung, dass es ein Marker sein könnte, der Gewebehypoxie und -/destruktion anzeigen kann, unterstrichen.

Der signifikante Unterschied zwischen den intra- / und postoperativen maximalen MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen könnte einer zeitlichen Latenz zugrunde liegen. Dies würde sie als intraoperatives Werkzeug zur Steuerung der Kreislauffunktion unbrauchbar machen, sie im Gegenzug aber möglicherweise als postoperativen Verlaufsparameter qualifizieren.

## 4.2 Methämoglobin und Volumensubstitution

Der Gedanke, dass ein Zusammenhang zwischen der Volumensubstitution und der Methämoglobinkonzentration bestehen könnte, entstammte den bisherigen Studien von *Hare et al.*, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämoglobinkonzentrationen und einem höheren Anteil der Methämoglobinkonzentration zeigen konnten. Dies wurde von den Autoren durch einen Tierversuch untermauert, in dem gezeigt wurde, dass Knock-Out-Mäuse, bei denen die Exprimierung der nNOS verhindert wurde, eine signifikant höhere Mortalität nach hämodilutiver Anämie aufwiesen als die gesunden Versuchstiere [Hare et al., 2012] [Hare et al., 2013]. Daraus resultiert der Verdacht, dass die Konzentration des Methämoglobins sowohl mit der Volumensubstitution, als auch mit der Hämoglobinkonzentration im Zusammenhang stehen könnte.

Die Autoren *Bubenek-Turconi et al.* konnten in ihrer aktuellen Forschung zeigen, dass die rasche Gabe von 250 ml Volumen eine Hämodilution zur Folge hat. Für die Patienten, bei denen die Volumengabe zu einer Erhöhung des Herzschlagvolumens geführt hat, konnte ein verbessertes Sauerstoffangebot

( $DO_2$ ) gezeigt werden. Im Gegensatz dazu zeigten alle anderen Patienten eine niedrigere  $DO_2$ , da aus der Volumengabe nur die Hämodilution resultierte und das gesteigerte Herzschlagvolumen ausblieb. Die Hb-Konzentration wurde hierbei sowohl via BGA, als auch kontinuierlich via Spektroskopie gemessen. Dabei waren die kontinuierlichen Messungen im Vergleich zu denen via BGA ungenauer, jedoch hilfreich zur Beurteilung während und unmittelbar nach den einzelnen Volumen-Substitutionen [Bubenek-Turconi et al., 2020]. Da der Algorithmus der *iPEGASUS*-Studie regelmäßige Volumengaben von 500 ml vorsieht, war ein häufiges Auftreten von Hämodilutionen zu erwarten, die in einen Zusammenhang mit der Methämoglobinkonzentration gebracht werden sollten.

Weitergehend wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen der Art des Volumens, sprich kristalloider oder kolloider Lösung, bestehen könnte.

#### 4.2.1 Methämoglobin und Volumengabe pro Zeit

Um verschiedene Facetten der Volumensubstitution zu untersuchen, wurde unter anderem generell überprüft, ob intensive Volumentherapien mit höheren MetHb-Konzentrationen einhergehen. Diese Untersuchung wurde um den Vergleich mit aktuellen Volumenflussraten erweitert, indem überprüft wurde, ob die Volumengaben innerhalb 15-minütiger Intervalle, bzw. zwischen zwei Messungen via BGA, eine Auswirkung auf die Konzentration des Methämoglobins hat.

Wie in Kap. 4.1 ausgeführt wurde, zeigten sich die postoperativen MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentrationen signifikant höher als die intraoperativen. Da dies auf eine zeitliche Latenz zwischen dem möglichen Auslöser und einem messbaren Anstieg zurückzuführen sein könnte, wurde die durchschnittliche intraoperative Volumengabe mit der postoperativen maximalen MetHb-Konzentration verglichen.

Beim Vergleich der durchschnittlichen Volumentherapie mit der maximalen Methämoglobinkonzentration sowie der Spannweite zwischen minimaler und maximaler Konzentration fielen schwache Korrelationen zwischen der durchschnittlichen intraoperativen Volumengabe und der intraoperativen maxima-

len MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration sowie zwischen der durchschnittlichen postoperativen Gabe kristalloider Lösung und der postoperativen maximalen MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration auf. Diese zeigten sich jedoch rechnerisch als nicht signifikant.

Mit  $\rho = 0,74$  ( $p = 0,02$ ) konnte hingegen eine signifikante Korrelation zwischen der postoperativen Volumetherapie und der Spannweite zwischen der minimalen und maximalen postoperativen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration gefunden werden.

Diese Korrelation ist in der Abb. 10 auf S. 58 als lineare Regression grafisch dargestellt.

Die Kontrolle der zeitlichen Latenz durch den Vergleich der intraoperativen Gabe von Volumen mit der postoperativen Methämoglobinkonzentration konnte keinen Zusammenhang zeigen.

Der Versuch, eine schnelle Anpassung der MetHb-Konzentration auf eine spontane Veränderung der Volumenflussrate zu zeigen, indem die Volumengaben 15-minütiger Intervalle mit den MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen verglichen wurde, bzw. die Volumetherapie zwischen zwei Blutgasanalysen mit der MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration verglichen wurde, stellte intra- und postoperativ keine Abhängigkeit der aktuellen Methämoglobinkonzentration von aktuellen Volumenflussraten dar. Grafisch ist dies in den Abb. 12 bis 15 auf den S. 61ff dargestellt.

Anhand dieser Ergebnisse konnte kein Zusammenhang festgemacht werden, der eine Abhängigkeit der Methämoglobinkonzentration von der durchschnittlich substituierten Volumenmenge pro Zeit darstellt. Lediglich konnte für diese Studie eine positive Korrelation gefunden werden, die im postoperativen Setting einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Volumengabe pro Minute und einer erhöhten Spanne zwischen der minimalen und maximalen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration gezeigt hat.

Laut *Bubeneck-Turconi et al.* wäre durch die 500 ml Volumengaben das Auftreten von Hämodilutionen zu erwarten gewesen, welche wiederum laut *Hare et al.* mit einem Anstieg der Methämoglobinkonzentration einhergegangen wären. Die Tatsache, dass dieser Anstieg nicht nachgewiesen werden konnte, legt nahe, dass die Hämodilution, die von 500 ml Volumen hervor-

gerufen wird, nicht ausreicht, um eine erhöhte Methämoglobinkonzentration hervorzurufen. Im Kap. 4.3 wird das Auftreten der Hämodilution in dieser Studie weiter bewertet.

Neben der Hämodilution wurde von den Autoren ebenfalls eine Zunahme des Herzschlagvolumens und konsekutiv des Sauerstoffangebots beschrieben. Diese Studie versucht parallel einen Vergleich zwischen der Methämoglobinkonzentration und ischämischen Zuständen herzustellen. Da die Volumensubstitution sowohl Hämodilutionen, als auch eine Verbesserung des Sauerstoffangebots bewirken kann, ist sowohl ein Anstieg, als auch ein Abfall der Methämoglobinkonzentration denkbar. Dies erschwert den Nachweis einer Abhängigkeit zwischen den einzelnen Parametern.

#### 4.2.2 Methämoglobin und kolloidale Lösungen

Sechs Patienten erhielten zusammen 14 Dosen je 500 ml kolloidaler Lösung. Die  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentrationen wurden vor und nach jeder Substitution in Tab. 14 auf S. 66 festgehalten. Dabei ergab sich mit  $p = 0,02$  rechnerisch ein signifikanter Anstieg der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentration nach Substitution kolloidaler Lösungen.

Dies zeigt, dass eine Abhängigkeit zwischen der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad}-\gamma)}$ -Konzentration und der Gabe von kolloidalen Lösungen zu bestehen scheint, während für die Gabe von Kristalloiden, abgesehen von der o.g. Ausnahme, kein Zusammenhang mit dieser gezeigt werden konnte.

Die Tatsache, dass für die Infusion kolloidaler Lösungen ein signifikanter Anstieg der Methämoglobinkonzentration präsentiert werden konnte, lässt sich möglicherweise durch zwei Begebenheiten, bzw. deren Kombination, erklären.

Zum einen besitzen kolloidale Lösungen aufgrund ihres osmotischen Drucks eine längere intravasale Verweilzeit als die Kristalloiden. Die Infusion jener hätte also einen länger andauernden Hämodilutionseffekt, während sich das Volumen der kristalloiden nach kürzerer Zeit großteils dem Gefäßsystem entzieht. Diese längere Verweildauer könnte der Grund sein, warum die Gabe von kolloidaler Lösung einen Anstieg der Methämoglobinkonzentration zur

Folge haben könnte, wohingegen dies nach Gabe der kristalloiden Lösungen ausbleibt.

Zum anderen besteht die Indikation zur Infusion kolloidaler Lösungen, wenn eine Stabilisierung des Volumenstatus im Körper durch die Gabe kristalloider Lösungen nicht mehr gegeben ist. Dabei liegt der Verdacht nahe, dass Patienten, denen kolloidale Lösungen verabreicht werden, häufig bereits größere Mengen kristalloide Lösungen verabreicht wurden und die kolloidalen Lösungen eher mit höheren Volumenflussraten substituiert werden.

Diese beiden Erklärungsversuche, bzw. eine Kombination hieraus, könnten den Widerspruch erklären, warum nur für die Gabe kolloidaler Lösungen ein Anstieg der Methämoglobinkonzentration verzeichnet werden konnte, während zwischen der Methämoglobinkonzentration und der Gabe kristalloider Lösungen keine Abhängigkeit zu bestehen scheint.

Als weitere Möglichkeit wäre eine biochemische Medikamenten Nebenwirkung der kolloidalen Lösungen, wie für die in Kap. 1.2 genannten Medikamente, als Ursache für den Anstieg der Methämoglobinkonzentration denkbar.

### 4.3 Methämoglobin und Hämoglobin

*Hare et al.* postulierten bereits, dass ein Abfall der Hämoglobinkonzentration zu einem Anstieg des Methämoglobins führt [Hare et al., 2012]. Um diese These zu verifizieren, wurden alle Hämoglobinkonzentrationen, die via Blutgasanalyse gemessen wurden, mit dem gleichzeitig gemessenen Methämoglobinanteil verglichen. Es wurde dabei nach reziproken Korrelationen bezüglich der absoluten Werte gesucht. Weitergehend wurde auch überprüft, ob Veränderungen des Hämoglobins zu einem entgegengesetzten Trend des Methämoglobins führen.

Intraoperativ konnte keine signifikante Korrelation zwischen den absoluten Hämoglobin- und Methämoglobinmesswerten gezeigt werden. Dies wurde grafisch in Abb. 17a auf S. 68 dargestellt. Auch für die Überprüfung, ob eine direkte entgegengesetzte Bewegung stattfindet, also ob eine positive Differenz der Hämoglobinkonzentration zweier aufeinanderfolgenden Messungen zu einer negativen Differenz des anteiligen Methämoglobin und vice versa

führt, konnte ebenfalls kein reziproker signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Auch in den postoperativen BGA-Messungen konnte für die absoluten Hämoglobin- und Methämoglobinkonzentrationen keine Abhängigkeit gezeigt werden. Dies gilt ebenfalls für die postoperativen Veränderungen dieser Parameter. Das postoperative Verhältnis ist grafisch in Abb. 18a auf S. 69 zu finden.

Folglich schien in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Hämoglobins und Methämoglobins zu bestehen.

Dies ist ein Widerspruch zu der These, die von *Hare et al.* aufgestellt wurde, welche eine Abhängigkeit zwischen diesen postulierte. Ein Unterschied, der möglicherweise ein Grund für das abweichende Ergebnis sein könnte, ist die Auswahl des Patientenklientels. Während in dieser MetHb-Studie auf Patienten zurückgegriffen wurde, die sich einer größeren abdominalchirurgischen Operation unterzogen, bestand das Klientel in der Studie von *Hare et. al* aus Patienten, die eine kardiochirurgische Bypass-Operation erhielten, die mit dem Gebrauch einer Herz-Lungen-Maschine einhergeht. Einige Autoren, u.a. *Leen Vercaemst*, beschrieben eine Hämolyse als Nebenwirkung unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine [Vercaemst, 2008]. Der Grad der Auswirkung, die eine Hämolyse auf die Methämoglobinkonzentration hat, konnte nicht eruiert werden. Ein möglicher Einfluss ist jedoch denkbar.

Eine weitere mögliche Erklärung lässt sich durch die Tatsache finden, dass die Autoren ihre These mit einem Tierversuch untermauerten, in dem sie Versuchstiere einer massiven Hämodilutionsanämie aussetzten und dabei feststellten, dass Knock-Out-Tiere ohne nNOS und folglich niedrigeren MetHb-Konzentrationen eine höhere Mortalität aufwiesen, während gleichzeitig die Vergleichsgruppe gesunder Tiere reziproke MetHb-Konzentration zur Hb-Konzentration zeigten. Im Gegensatz dazu war es aber die Aufgabe der erfahrenen Fachärztin der Anästhesiologie, die die Narkose der Patienten dieser Studie geführt hat, eine solche Hämodilutionsanämie möglichst zu verhindern, sprich die Volumetherapie so restriktiv wie möglich zu halten. Dies erklärt, warum auch im Kap. 3.6 keine signifikanten Unterschiede bzgl. der intra- und postoperativen durchschnittlichen Hämoglobin (Hb)-

Konzentrationen sowie im Vergleich aller intra- / und postoperativen Messwerte gezeigt werden konnte.

Zwar zeigten *Bubenek-Turconi et al.*, dass die rasche Gabe von 250 ml bereits hämodilutive Zustände zur Folge hätten, jedoch sind diese möglicherweise nicht ausreichend, um einen Anstieg der Methämoglobinkonzentration zu bewirken [Bubenek-Turconi et al., 2020]. Die Tatsache, dass sich die postoperativen Hämoglobinkonzentrationen nicht signifikant niedriger präsentierten als die intraoperativen, unterstreicht ebenfalls den Gedanken, dass in dieser Studie nicht regelhaft ausreichend ausgeprägte Anämien auftraten, die durch ein Methämoglobinmonitoring hätten detektiert werden können.

#### 4.4 Methämoglobin und Laktat

Das Laktat ist ein Metabolit, welcher in anaerober Stoffwechselsituation entsteht und den bedeutendsten Surrogatparameter zur Bewertung von Mikrozirkulationsstörungen und lokalen Ischämien darstellt. Methämoglobin nimmt, wie bereits in Kap. 1.2 aufgeführt wurde, u.a. eine Rolle im *NO*-Metabolismus ein, welches wiederum, wie von *Lundberg et al.* beschrieben, einen bedeutenden Vasodilatator in ischämischen Geweben darstellt

[Lundberg and Weitzberg, 2005]. Dem entspringt der Gedanke, dass der Nachweis von Methämoglobin ein Hinweis ischämischer bzw. kompensierender Zustände sein kann. Diese Studie setzte sich folglich zum Ziel, diese beiden Parameter auf Korrelationen zu überprüfen, um diesen Gedanken, ob die Methämoglobinkonzentration Hinweise auf Ischämien geben kann, weiter zu unterstreichen.

Dabei konnten im intraoperativen Setting keine Korrelationen zwischen der Laktatkonzentration und den Methämoglobinkonzentrationen gezeigt werden. Die grafische Darstellung des mathematischen Vergleichs ist in den Abb. 19 und 20 auf den S. 71f zu finden.

Postoperativ hingegen konnten signifikante Korrelationen zwischen Laktat und Methämoglobin präsentiert werden. Der grafische Zusammenhang im postoperativen Setting ist in den Abb. 21 und 22 auf den S. 73f dargestellt. Rechnerisch wurden  $\rho = 0,67$  ( $p = 0,00005$ ) für die absoluten Werte

und  $\rho = 0,75$  ( $p = 0,0002$ ) für die Abhängigkeit der Trendwerte zwischen der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ - und Laktatkonzentration ermittelt. Für den Vergleich des Laktats mit den absoluten  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Werten zeigte sich mit  $\rho = -0,55$  ( $p = 0,02$ ) ein reziprokes Verhältnis, während die Veränderungen zueinander nicht korrelierten.

Eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass eine Korrelation zwischen Laktat und Methämoglobin nur postoperativ gezeigt werden konnte, könnte darauf zurückzuführen sein, dass intraoperativ, wie bereits in Kap. 4.1 diskutiert wurde, signifikant niedrigere Maximalwerte des Methämoglobins erfasst wurden als postoperativ. Da, wie bereits vermutet wurde, niedrigere Konzentrationen zu einer deutlich höheren Messungenauigkeit des *Radical-7* führen, könnte dies die Erklärung sein, warum intraoperativ keine Korrelation zwischen der Laktat-/ und  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentration gezeigt werden konnte.

Außerdem wurde in Kap. 3.7 gezeigt, dass die Laktatkonzentration intraoperativ signifikant niedriger und durchschnittlich nahe der physiologischen Laktatkonzentration lag. Folglich traten intraoperativ keine ausreichend hohen Laktatämien auf, die durch eine erhöhte Methämoglobinkonzentration hätten detektiert werden können. Somit ständen diese nicht in einem Verhältnis zueinander.

In Kap. 4.1 wurde bereits ausgeführt, dass Methämoglobin mit einer zeitlichen Latenz ansteigen könnte. Dies würde ebenfalls im Vergleich mit der Laktatkonzentratoion erklären, warum sich nur postoperative Korrelationen zeigen lassen.

Auffällig an den o.g. Korrelationen ist, dass die beiden verschiedenen Messmethoden der Methämoglobinkonzentration postoperativ sowohl eine signifikante positive, als auch eine signifikante negative Korrelation besagen, auch wenn kein Zusammenhang zwischen diesen Messmethoden gezeigt werden konnte. Dabei entsprachen die Ergebnisse des *Radical-7* den erwarteten Ergebnissen, die es zu zeigen galt, wohingegen die Ergebnisse der BGA, welche aktuell als Goldstandard der Methämoglobinmessung gilt, das entgegengesetzte Resultat lieferten.

Auch wenn die Messung via BGA als Goldstandard gilt, wird hier die

Validität der postoperativen MetHb-Messung des *Radical-7* unterstrichen. Sowohl die Mittelwerte aller Messungen der Konzentration des Laktats, als auch des  $\text{MetHb}_{\text{Rad-7}}$  und  $\text{MetHb}_{\text{BGA}}$ , stiegen im Vergleich von intra-/ zu postoperativ, wenn auch nicht signifikant, an. Dies unterstützt den Verdacht, dass ein reziprokes Verhältnis der Messungen via BGA einem Fehler zugrunde liegen könnte. Ein möglicher Erklärungsansatz wird bei Betrachtung der Abb. 21b und 22b auf S. 73f im Vergleich zu den Abb. 21a und 22a erkennbar: Drei außergewöhnlich hohe aufeinander folgende Laktat-Werte, von 12; 6,5 und  $5.7 \text{ mmol l}^{-1}$  bei dem Pat. 101-24, hatten in der MetHb-Messung via *Radical-7* ebenfalls verhältnismäßig hohe Werte in der Methämoglobinkonzentrationen von 1,1; 0,8 und 0,7% zur Folge, während die MetHb-Messung via BGA die Werte 0,0; 0,0 und 0,8% zeigten. Die Werte von 0,0% können hier möglicherweise, wie schon bereits in Kap. 4.1 auf S. 84 aufgegriffen, als Fehlmessung eingeschätzt werden. Eine Fehlmessung der Methämoglobinkonzentration bei den hohen Ausreißern der Laktatkonzentration würde einen falschen Korrelationskoeffizienten zur Folge haben. Deshalb fand eine Überprüfung des Korrelationskoeffizienten ohne die beiden möglicherweise falschen Wertepaare statt, in denen die BGA die Werte 0,0% anzeigen. Dabei ergaben die Korrelationskoeffizienten  $\rho = -0,12$  ( $p = 0,61$ ) und  $\rho = -0,32$  ( $p = 0,2$ ), sodass keine reziproke Korrelation zwischen der Laktatkonzentration und dem  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$  zu bestehen scheint. Dies unterstützt zwar nicht die signifikante Korrelation des  $\text{MetHb}_{\text{Rad-7}}$ , mindert jedoch den Widerspruch bezüglich der signifikanten negativen Korrelation, die zuerst durch die Messung via BGA anzunehmen war.

Folglich konnte ein Zusammenhang dargestellt werden, der eine signifikante Korrelation zwischen der postoperativen Laktat- und der durch das *Radical-7* gemessenen Methämoglobin-Konzentration zeigte. Intraoperativ sowie mit der  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration konnte keine Abhängigkeit mit der Laktatkonzentration präsentiert werden.

## 4.5 Methämoglobin und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Da auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $Scv_{O_2}$ ) einen Parameter darstellt, der in der Lage ist, auf Mikrozirkulationsstörungen hinzuweisen, wurde versucht, ein Vergleich mit der Methämoglobinkonzentration herzustellen. Da die  $Scv_{O_2}$  nur in venösen BGA gemessen wird, stand zur Auswertung nur eine kleinere Stichprobengröße zur Verfügung als in den vorherigen Vergleichen. Dadurch war ein Vergleich zwischen intra- / und postoperativem Setting nicht möglich.

Es wurde die  $Scv_{O_2}$  der zentralvenösen BGA mit den  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ - / und den zeitgleichen  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$ -Konzentrationen verglichen. Für diese Vergleiche konnten keine Korrelationen gefunden werden. Auch ein Zusammenhang bezüglich aufeinanderfolgender Veränderungen beider Parameter konnte nicht gezeigt werden.

Die grafische Darstellung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der  $Scv_{O_2}$  und der Methämoglobinkonzentration ist in den Abb. 23 und 24 auf den S. 76f dargestellt.

Betrachtet man die tabellarische Auswertung aller zentralvenösen Sättigungen pro Patient in Tab. 12 auf S. 53, so fällt auf, dass nur bei zwei Patienten die  $Scv_{O_2}$  unterhalb der eingangs in Kap. 1.5.2 genannten physiologischen Spanne von 70-75% lagen. Folglich wies die Messung der zentralvenösen Sättigung nur bei zwei Patienten auf eine Mikrozirkulationsstörung hin. Ungeachtet der Sensitivität und Spezifität der Messung der  $Scv_{O_2}$  ist es denkbar, dass bei nur zwei positiven Testergebnissen die Herleitung einer möglichen Korrelation mit der Methämoglobinkonzentration sehr erschwert ist.

Abschließend konnte kein Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sättigung und der Methämoglobinkonzentration im Rahmen dieser Studie gezeigt werden.

## 4.6 Das *Radical-7* als MetHb-Monitor

Eine der Zielsetzungen dieser Studie war es, zu überprüfen, ob sich die kontinuierliche Messmethode mittels Spektroskopie des *Radical-7* eignet, um geringe Schwankungen des anteiligen Methämoglobins anzuzeigen. Die Ergebnisse aus dem Kapitel 3.4 verweisen dabei darauf, dass zwischen den MetHb-Konzentrationen, die in der BGA gemessen werden, kein Zusammenhang mit den Messungen des *Radical-7* zu bestehen scheint. Unter Beachtung der Tatsache, dass dieser Monitor für den Bereich  $1 - 15\% \pm 1\%$  Standardabweichung validiert ist und der Großteil aller Messwerte kleiner als 1% waren, scheint es plausibel, warum etwa 65% der Messungen durch das *Radical-7* den Wert 0,0% hervorbrachten. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das *Radical-7* primär nicht optimal dazu geeignet ist, geringste MetHb-Schwankungen von 0,1% im Bereich <1% zu detektieren. Relativierend gilt hier jedoch zu sagen, dass während des perioperativen Beobachtungszeitraums aller Patienten keine schwerwiegenden Komplikationen verzeichnet wurden. Auch das Auftreten von Anämien generell schien in dieser Studie, wie schon o.g., nur gering ausgeprägt zu sein. Somit wären, unter der Annahme, dass die Methämoglobinkonzentration Ischämien und Anämien detektieren kann, keine massiven Erhöhungen der MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentration unter diesen Studienbedingungen zu erwarten gewesen. Weiterhin kann man unter Betrachtung der Abb. 21a auf S. 73 darauf hinweisen, dass alle drei Laktatkonzentrationen  $> 5 \text{ mmol l}^{-1}$  mit erhöhten MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentrationen einhergingen. Folglich hätten vermehrte schwere Komplikationen während des perioperativen Beobachtungszeitraums zu massiveren Laktatämien und höheren Methämoglobinkonzentrationen führen können.

Zur Bewertung der o.g. Messschwäche für Werte <1% gilt zu bedenken, dass die Detektion niedriger MetHb-Konzentrationen nicht die Anforderung ist, für die dieser Monitor entwickelt wurde. Der validierte Anforderungsreich ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die bisher einzige medizinische Bedeutung des Methämoglobins, wie in Kap. 1.2 beschrieben, massive Methämoglobinämien sind, bei denen der prozentuale Anteil des Methämoglobins am Gesamthämoglobin deutlich >1% betragen. Um verlässlich ge-

ringste Schwankungen des MetHb's im physiologischen Bereich von <1% zu detektieren, scheint es sich derzeit nicht optimal zu eignen.

Dennoch weist dieser Monitor durch die kontinuierliche Messung einen großen Vorteil im Vergleich zur herkömmlichen Messmethode via BGA auf. Dies machte es möglich, auch kurzzeitige Anstiege zu detektieren, wie sie sich z.B. nach der Substitution von kolloidalen Lösungen präsentierten. Diese Momentaufnahmen konnten durch die Messungen der BGA aufgrund des zeitlichen Abstands nicht erfasst werden.

Diese Bewertung deckt sich mit der von *Bubeneck-Turconi et al.*, die in ihrer Forschung eine kontinuierliche Hb-Messung mittels Spektroskopie mit der herkömmlichen via BGA verglichen. Auch sie beschrieben diese Messvariante als teilweise zu ungenau, aber bewerteten dennoch den zusätzlichen Informationsgewinn, den die permanente Trendbewertung im Vergleich zu den Momentaufnahmen der BGA liefert, als positiv.

Die Firma *Masimo®* wurde auf die hohe Quote, mit denen die Konzentration von 0% gemessen wurde, aufmerksam gemacht. Sollte hier eine Weiterentwicklung geschehen, so könnte die Methämoglobinmessung allgemein, v.a. aber im Hinblick auf weitere Forschung auf diesem Gebiet, sehr verbessert werden.

## 4.7 Vergleich der *iPEGASUS*-Gruppen

Im Kap. 1.6 wurde bereits dargelegt, dass durch den Therapiealgorithmus in der Studiengruppe der *iPEGASUS*-Studie möglicherweise ein effektiveres Volumenmanagement mit folglich niedrigerer Volumensubstitution aufgrund der Betrachtung von der PPV und des HI stattfinden würde. Mit dem Grundgedanken dieser Studie, dass die Gabe von Volumen und die Methämoglobinkonzentration einen Zusammenhang besitzen könnten, wurden die beiden Studienpopulationen der *iPegasus*-Studie auf die Volumensubstitution und die Methämoglobinkonzentrationen, die via *Radical-7* und BGA gemessen wurden, verglichen.

Dabei konnte weder intra- / noch postoperativ ein Unterschied der Volumensubstitution zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

Folglich konnte auch bezüglich der Methämoglobinkonzentration in beiden Gruppen kein Unterschied der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-}\gamma)}$ - und  $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ -Konzentration gefunden werden.

## 5 Schlußfolgerungen

Mit der primären Fragestellung, ob die perioperative Volumensubstitution eine Auswirkung auf den prozentualen Anteil des Methämoglobins am Gesamthämoglobin hat, wurden zwischen dem 15. Februar 2018 und 27. November 2018 21 Patienten, die sich größeren abdominalchirurgischen Operationen in der *UMR* unterzogen haben und im Rahmen der *iPEGASUS*-Interventionsstudie beobachtet wurden, in dieser MetHb-Studie zusätzlich untersucht.

Unter den verschiedenen durchgeführten Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs der Volumensubstitution und der Methämoglobinkonzentration, die mit dem *Radical-7* und den BGA gemessen wurden, zeigte sich lediglich eine Korrelation. Es korrelierte die postoperative Volumenflussrate, also das postoperativ substituierte Volumen dividiert durch die postoperative Beobachtungszeit, mit der Spannweite zwischen der postoperativen minimalen und maximalen Methämoglobinkonzentrationen, die via Blutgasanalyse gemessen wurde.

Da dies nur ein positives Ergebnis von mehreren Untersuchungen bezüglich der Menge des substituierten Volumens war, kann keine aussagekräftige Empfehlung gegeben werden, welche die Beachtung der Methämoglobinkonzentration im perioperativen Setting zur Bewertung und Steuerung der Volumensubstitution erforderlich machen könnte.

Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass die Substitution kolloidaler Lösungen einen signifikanten Anstieg der Methämoglobinkonzentration, die mittels *Radical-7* gemessen wurde, zur Folge hatte. Der Grund und ein Nutzen im perioperativen Setting kann für diesen Anstieg bisher allerdings nicht genannt werden.

Unter anderem bestanden die sekundären Ziele aus dem Vergleich der Met-

hämoglobinkonzentration mit der Hämoglobinkonzentration sowie den gängigen Parametern, die Mikrozirkulationsstörungen und Ischämien anzeigen können.

Dazu wurde vorab gezeigt, dass es perioperativ zu einem signifikanten Anstieg der präoperativen Ausgangskonzentration der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentration kommt. Auch die vom *Radical-7* gemessenen Maximalwerte zeigten sich postoperativ signifikant höher als intraoperativ, während die Messwerte der BGA diese Ergebnisse nicht bestätigten.

Gleichsam der  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentration, ergab auch die Laktatkonzentration einen signifikanten perioperativen Anstieg des Ausgangswertes. Ebenfalls der Vergleich aller Werte sowie deren Mittelwerte pro Patient konnten einen signifikanten Anstieg im Vergleich zwischen intra- / und postoperativen Messungen zeigen.

Zwar konnte für die Hämoglobinkonzentration im gesamten perioperativen Beobachtungszeitraum ein signifikanter Abfall des Ausgangswertes gezeigt werden, durchschnittlich zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren intra- / zur postoperativen Konzentration.

Da gezeigt wurde, dass in der Studie signifikante Anstiege der Methämoglobin- / und Laktatkonzentrationen sowie zumindest kurzzeitige signifikante Abfälle der Hämoglobinkonzentration vorlagen, wurde versucht, eine direkte Korrelation dieser Parameter herzustellen.

Während zwischen der Methämoglobin- / und Hämoglobinkonzentration keinerlei Zusammenhang bestätigt werden konnte, wurden postoperativ für die  $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ -Konzentration signifikante Korrelationen sowohl für die Abhängigkeit von der absoluten Laktatkonzentration, als auch vom Trendverhalten beider Parameter, gezeigt.

Eine weitere sekundäre Zielsetzung bestand aus der Exploration, ob der in der Studie verwendete Monitor *Radial-7* zur Messung geringer Schwankungen der Methämoglobinkonzentration geeignet ist. Diese Frage lässt sich nicht direkt beantworten. Da er durch eine kontinuierliche Messung der Methämoglobinkonzentration einen riesigen Datensatz an Messergebnissen liefern konnte, war er in der Lage, auch einen kurzzeitigen Anstieg zu detektieren, der sich

zwischen zwei BGA-Messungen befand. Dies machte es erst möglich, z.B. den Anstieg in Zusammenhang mit der Gabe kolloidalen Lösungen zu detektieren, während die Messung der Blutgasanalysen nicht im zeitlichen Zusammenhang mit diesen Infusionen stand und diesen Anstieg nicht darlegen konnte. Auf der anderen Seite fiel dieser Monitor durch eine schwächere Messung für Methämoglobinkonzentrationen < 1% auf und zeigte häufig den Messwert 0,0% an. Dies erschwerte die Findung von Korrelationen in der Studie erheblich. Eine Verbesserung der Messgenauigkeit bei niedrigen Konzentrationen würde diesen Monitor für die Bewertung und die Forschung über das Methämoglobin sehr wertvoll machen. Die Firma *Masimo®* wurde bereits auf diese Ergebnisse aufmerksam gemacht. Andererseits gilt es zu erwähnen, dass *Saito et al.* zumindest für die Messung der Hämoglobinkonzentration mithilfe des *Radical-7* die Genauigkeit unter Beachtung und Optimierung des Pulsindex verbessern konnten [Saito et al., 2017]. Es ist denkbar, dass somit auch eine Verbesserung der Methämoglobinkonzentration möglich ist. Jedoch wurde der Pulsindex in dieser Studie nicht beachtet.

## 5.1 Schwächen der Studie

Die Kombination aus teilweise zu geringer Stichprobengröße gewisser Parameter, wie z.B. der MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration, sowie die beschriebene Messgenauigkeit des Studienmonitors *Radical-7* für niedrige MetHb<sub>(Rad-7)</sub>-Konzentrationen, stellen den größten Schwachpunkt dieser Studie dar. Diese Messgenauigkeit des Monitors und die geringe Stichprobengröße der gemessenen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen erschweren sowohl das Bestätigen der Hypothesen, die es zu überprüfen galt, als auch eine zuverlässige Ablehnung dieser.

Während primär die intraoperative Volumengabe mit der Methämoglobinkonzentration verglichen werden sollte, wiesen aktuelle Publikationen von *Hare et al.* besonders auf die postoperative Bedeutung hin, sodass ab dem Pat. 101-23 der Beobachtungszeitraum erweitert wurde.

Die Tatsache, dass in dieser Studie die mathematische Belegung der Hypothesen mit vielen Berechnungen und Vergleichen versucht wurde, erhöht die

mögliche Fehlerfrequenz. Auf diese Weise konnten teilweise nur sehr eingeschränkt gültige und detaillierte Aussagen und Zusammenhänge belegt werden.

## 5.2 Ausblick für die Zukunft

Wie bisherige Studien, die sich mit der Methämoglobinkonzentration als Marker im perioperativen Setting auseinandersetzen, weist auch diese darauf hin, dass das Potential dieser Konzentration als Werkzeug der perioperativen Beurteilung nicht ausgeschöpft ist.

Vieles ist über den Metaboliten Methämoglobin noch nicht ausreichend geklärt. Während weitere Grundlagenforschung hilfreich wäre, die die genaue Bedeutung dieses z.B. im Bereich Vasodilatation und Hämodynamik weiter explorieren würden, wäre auch die Überprüfung der Methämoglobinkonzentration als möglicher perioperativer Prognoseparameter sehr sinnvoll.

Die Tatsache, dass ein perioperativer Anstieg des Methämoglobins gezeigt wurde, unterstreicht in jedem Fall weiterhin, dass dieser relevante Informationen für die Behandlung von Patienten im perioperativen Setting liefern könnte.

So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration postoperativ mit der Laktatkonzentration in dieser Studie korrelierte. Wie von *Haas et al.* gezeigt, stellt die perioperative Laktatkonzentration einen Parameter dar, der sich gut zur Prognose der perioperativen Mortalität eignet [Haas et al., 2016]. Da die Messung der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration kontinuierlich und nicht-invasiv mittels Spektroskopie der Lichtwellenlängen geschieht, stellt es theoretisch ein unproblematisches Werkzeug dar, um die Bewertung gemessener Laktatkonzentrationen zu untermauern oder mögliche Fehlmessungen zu demaskieren. Dies wird z.B. interessant bei Beachtung der Forschung von *Pearse et al.*, der u.a. mit der *EuSOS*-Studie zeigte, dass die perioperative Mortalität der Patienten besonders hoch war, die postoperativ entweder garnicht, oder erst nachträglich, auf eine ICU verlegt wurden [Pearse et al., 2012]. Dafür bietet es sich an, die Laktatkonzentration zur postoperativen Beurteilung um ein nicht-invasives perioperatives Methäm-

oglobin-Monitoring zu erweitern, um die Aussagekraft weiter zu verbessern und Patienten gezielter auf eine ICU verlegen zu können. Um die zusätzliche Aussagekraft zu überprüfen, wären weitere Studien notwendig.

Zwar konnte keine feste Erklärung dafür genannt werden, warum ein signifikanter Anstieg der Methämoglobinkonzentration nach Gabe kolloidaler Lösungen in dieser Studie belegt wurde, jedoch verweist dieses Ergebnis an sich darauf, dass es als potentielles Werkzeug zur Steuerung der Volumetherapie mittels kolloidaler Lösungen dienen könnte. Weitere perioperative Forschung mit dem Ziel, die Gabe kolloidaler Lösungen, die Methämoglobinkonzentration sowie die perioperative Mortalität und Morbidität zu verknüpfen, ist angezeigt.

Weiterhin gilt zu bedenken, dass die Methämoglobinkonzentration in der Medizin bisher erst ab deutlich höheren Werten, wenn die hohe Konzentration an sich aufgrund fehlender Sauerstoffbindungsähigkeit symptomatisch wird, Beachtung gefunden hat. Für die niedrigen Schwankungen innerhalb des physiologischen Konzentrationsbereichs, auf die in dieser Arbeit geachtet wurde, schien das *Radical-7*, aufgrund teilweise ungenauer Messungen für Konzentrationen < 1%, nicht optimal geeignet zu sein. Eine Optimierung und Validierung für den Messbereich des *Radical-7* von <1% wäre für weitere Forschung, zur Beurteilung geringer Schwankungen des Methämoglobins in der Nähe der physiologischen Konzentration, von erheblichem Interesse und könnte es ermöglichen, die eventuelle Bedeutung der Methämoglobinkonzentration als Marker für Ischämien in der perioperativen Betreuung von Patienten in die moderne Medizin zu integrieren.

## Abkürzungen

<b>AUC</b>	<i>area under the curve</i>	<b>nNOS</b>	<i>neuronale NO-Synthetase</i>
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse	<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index	<b>PAK</b>	Pulmonalarterien-Katheter
<b>ecrf</b>	electronical case report form	<b>PPV</b>	Pulsdruckvariation (=pulse pressure variation)
<b>Hb</b>	Hämoglobin	<b>Rad-7</b>	<i>Radical-7 Pulse-CO-Oximeter®</i>
<b>HF</b>	Herzfrequenz	$Scv_{O_2}$	zentralvenöse Sättigung
<b>HI</b>	Herzindex	<b>SG</b>	Studiengruppe
<b>HMV</b>	Herzminutenvolumen	<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>HZV</b>	Herz-Zeit-Volumen	<b>SVV</b>	Schlagvolumenvariation
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit	<b>TPR</b>	totalen peripheren Widerstand (=total peripher resistance)
<b>IQR</b>	Inter-Quartil-Range	<b>UMR</b>	<i>Universitätsmedizin Rostock</i>
<b>KÖ</b>	Körperoberfläche	<b>VEL</b>	Vollektrolytlösung
<b>KG</b>	Kontrollgruppe	<b>ZVD</b>	zentralen Venendruck
<b>LR</b>	Lineare Regression	<b>ZVK</b>	zentralen Venenkatheter
<b>MAP</b>	mittlere arterielle Blutdruck		
<b>MethHb</b>	Methämoglobin		

## Literatur

- [Ash-Bernal et al., 2004] Ash-Bernal, R., Wise, R., and Wright, S. M. (2004). Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*, 83(5):265–273.
- [Bubeneck-Turconi et al., 2020] Bubeneck-Turconi, S. I., Valeanu, L., Popescu, M., Panaitescu, E., Tomescu, D., Cacoveanu, M. C., and Perel, A. (2020). Continuous Noninvasive Hemoglobin Monitoring Reflects the Development of Acute Hemodilution After Consecutive Fluid Challenges. *Anesth. Analg.*, 130(3):696–703.
- [Gerok, 2007] Gerok, W. (2007). *Die Innere Medizin - Referenzwerk für den Facharzt*. Schattauer Verlag, Stuttgart.
- [Gockel et al., 2005] Gockel, I., Exner, C., and Junginger, T. (2005). Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: a risk analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 3:37.
- [Goepfert et al., 2013] Goepfert, M. S., Richter, H. P., Zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roeher, K., von Sandersleben, A., Diedrichs, S., Reichenspurner, H., Goetz, A. E., and Reuter, D. A. (2013). Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 119(4):824–836.
- [Gottschalk et al., 2011] Gottschalk, A., van Aken, H., Zenz, M., and Standl, T. (2011). Ist Anästhesie gefährlich? *Dtsch Arztebl International*, 108(27):469–474.
- [Haas et al., 2016] Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., and Kluge, S. (2016). Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*, 42(2):202–210.
- [Haas et al., 2015] Haas, S. A., Saugel, B., Trepte, C. J., and Reuter, D. A. (2015). [Goal-directed hemodynamic therapy: Concepts, indications and risks]. *Anaesthesia*, 64(7):494–505.
- [Habicher et al., 2018] Habicher, M., Zajonz, T., Heringlake, M., Böning, A., Treskatsch, S., Schirmer, U., Markewitz, A., and Sander, M. (2018). S3-leitlinie zur intensivmedizinischen versorgung herzchirurgischer patienten. *Der Anaesthetist*, 67(5):375–379.
- [Hare et al., 2012] Hare, G. M., Mu, A., Romaschin, A., Tsui, A. K., Shehata, N., Beattie, W. S., and Mazer, C. D. (2012). Plasma methemoglobin as a potential biomarker of anemic stress in humans. *Can J Anaesth*, 59(4):348–356.
- [Hare et al., 2013] Hare, G. M., Tsui, A. K., Crawford, J. H., and Patel, R. P. (2013). Is methemoglobin an inert bystander, biomarker or a mediator of oxidative stress—The example of anemia? *Redox Biol*, 1:65–69.

- [Hare et al., 2018] Hare, G. M. T., Han, K., Leshchyshyn, Y., Mistry, N., Kei, T., Dai, S. Y., Tsui, A. K. Y., Pirani, R. A., Honavar, J., Patel, R. P., Yagnik, S., Welker, S. L., Tam, T., Romaschin, A., Connelly, P. W., Beattie, W. S., and Mazer, C. D. (2018). Potential biomarkers of tissue hypoxia during acute hemodilutional anemia in cardiac surgery: A prospective study to assess tissue hypoxia as a mechanism of organ injury. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 65(8):901–913.
- [Helms and Kim-Shapiro, 2013] Helms, C. and Kim-Shapiro, D. B. (2013). Hemoglobin-mediated nitric oxide signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 61:464 – 472.
- [Klinke et al., 2010] Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., and Silbernagl, S. (2010). *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 6. edition.
- [Larsen, 2007] Larsen, R. (2007). *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* -. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 7 edition.
- [Lundberg and Weitzberg, 2005] Lundberg, J. O. and Weitzberg, E. (2005). No generation from nitrite and its role in vascular control. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25:915–922.
- [Michels and Kochanek, 2017] Michels, G. and Kochanek, M. (2017). *Repetitorium Internistische Intensivmedizin* -. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- [Pearse et al., 2006] Pearse, R. M., Harrison, D. A., James, P., Watson, D., Hinds, C., Rhodes, A., Grounds, R. M., and Bennett, E. D. (2006). Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*, 10(3):R81.
- [Pearse et al., 2014] Pearse, R. M., Harrison, D. A., MacDonald, N., Gillies, M. A., Blunt, M., Ackland, G., Grocott, M. P., Ahern, A., Griggs, K., Scott, R., Hinds, C., and Rowan, K. (2014). Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*, 311(21):2181–2190.
- [Pearse et al., 2012] Pearse, R. M., Moreno, R. P., Bauer, P., Pelosi, P., Metnitz, P., Spies, C., Vallet, B., Vincent, J. L., Hoeft, A., and Rhodes, A. (2012). Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*, 380(9847):1059–1065.
- [Pestel and Fukui, 2009] Pestel, G. and Fukui, K. (2009). [Arterial pressure curve and fluid status]. *Anaesthesist*, 58(4):415–420.
- [Reinhart et al., 2004] Reinhart, K., Kuhn, H.-J., Hartog, C., and Bredle, D. L. (2004). Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Medicine*, 30(8).
- [Rivers et al., 2001] Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., and Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in

- the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19):1368–1377. PMID: 11794169.
- [Saito et al., 2017] Saito, J., Kitayama, M., Amanai, E., Toyooka, K., and Hirota, K. (2017). Impact of acute changes in perfusion index and blood pressure on the accuracy of non-invasive continuous hemoglobin concentration measurements during induction of anesthesia. *J Anesth*, 31(2):193–197.
- [Salzwedel et al., 2013] Salzwedel, C., Puig, J., Carstens, A., Bein, B., Molnar, Z., Kiss, K., Hussain, A., Belda, J., Kirov, M. Y., Sakka, S. G., and Reuter, D. A. (2013). Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care*, 17(5):R191.
- [Stuehr, 2004] Stuehr, D. J. (2004). Enzymes of the l-arginine to nitric oxide pathway. *The Journal of Nutrition*, 134(10):2748S–2751S.
- [Tang et al., 2019] Tang, B., Yu, X., Xu, L., Zhu, A., Zhang, Y., and Huang, Y. (2019). Continuous noninvasive hemoglobin monitoring estimates timing for detecting anemia better than clinicians: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 19(1):80.
- [van Aken, 2017] van Aken, H. (2017). Verbesserung der postoperativen Behandlungsqualität und Etablierung medizinischer Einsatzteams. *Anästhesie und Intensivmedizin*, 58:232–234.
- [Vercaemst, 2008] Vercaemst, L. (2008). Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*, 40(4):257–267.
- [Weiser et al., 2008] Weiser, T. G., Regenbogen, S. E., Thompson, K. D., Haynes, A. B., Lipsitz, S. R., Berry, W. R., and Gawande, A. A. (2008). [an estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data]. *Lancet*, 372(9633):139–144.
- [Wietasch, 2013] Wietasch, J. G. (2013). *Erweitertes hämodynamisches Monitoring*, pages 229–247. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

## Anhang

**Rohdatenprotokoll**

MetHb in major abdominal surgery		INTERVENTION		Pat. Nr. _____	
Zeitpunkt	Vitalparameter/ Beatmung				
HF					
MAP					
SpO <sub>2</sub>					
etCO <sub>2</sub>					
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>					
PEEP					
Cl					
PPV					
<b>BGA/Masimo</b>					
Hb in BGA [mmol/l]					
Hb Masimo					
MethHb in BGA [%]					
MethHb Masimo					
Lactat					
ScoVO <sub>2</sub>					
<b>Vasoaktive Substanzen [bisher infund. Mengen]</b>					
Noradrenalin [µg]					
Dobutamin [mg]					
Sonstige: Substanz: Menge:					
<b>Flüssigkeit [bisher infundiert]</b>					
Kristalloide					
Kolloide					
EK (incl. Entnahmedatum)					
Sonst. Blutprodukte					

## Patientenaufklärung für die MetHb-Studie

---

**Prüfstelle: Klinik & Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Der Universitätsmedizin Rostock**  
Schillingallee 35; 18057 Rostock  
**Prüfarzt: Prof. Dr. med. Thomas Mencke**

**„Einfluss einer perioperativen Flüssigkeitstherapie bei großen abdominal-chirurgischen Eingriffen auf Hämoglobin- und Methämoglobin-Gehalt - gemessen mit dem nicht-invasiven Radical 7-Monitor der Firma Masimo; eine Beobachtungsstudie;  
im Rahmen der iPEGASUS-Studie“**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Es handelt sich um eine reine **Beobachtungsstudie**, wobei Sie einen zusätzlichen Sensor an den Finger bekommen, mit welchem der Hämoglobin gehalt (der rote Blutfarbstoff) und der Met-Hämoglobin gehalt gemessen werden.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### **1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Im Rahmen eines größeren bauchchirurgischen Eingriffs ist mit Flüssigkeitsverlusten aus dem Körper und –verschiebungen innerhalb des Körpers zu rechnen. Diese werden regelhaft durch Flüssigkeitsgabe in das Gefäßsystem ausgeglichen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Versorgung der Organe und Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet ist. Eine Unterversorgung könnte zu Komplikationen von Organfunktionen und längerfristigen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Mit dem Sensor wird gemessen, ob das Gewebe ausreichend mit Sauerstoff versorgt ist.

## **2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine allgemeine Risikoabschätzung, wie groß die theoretische Wahrscheinlichkeit ist, eine Organkomplikation nach der Operation zu erleiden. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie sind für Sie zunächst keinerlei Veränderungen bemerkbar. Es werden keine zusätzlichen Interventionen, Blutabnahmen oder ähnliches an Ihnen vorgenommen, die nicht auch bei der Standardtherapie durchgeführt worden wären. Vor Beginn der Einleitung der Narkose wird ein weiteres Gerät mit einem Fingerclip an einem Ihrer Finger befestigt. Im Verlauf der Operation werden wir von diesem Monitor Daten ablesen und dokumentieren.

## **3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Wenn Sie die zusätzliche Überwachungsmethode erhalten, kann möglicherweise Ihre Erkrankung positiv beeinflusst werden, indem wir erkennen, daß eine Unterversorgung der Gewebe stattfindet. Dann würden wir im Zusammenhang mit anderen Werten und Befunden, die Sauerstoffversorgung verbessern. Grundsätzlich dokumentieren wir nur die Werte und werten sie später aus.

## **4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Es ist kein Risiko bei der Anwendung des Fingersensors vorhanden. Wir erheben nur Werte, welche mit dem Sensor über Ihren Finger im Blut gemessen werden. Wir können sogar auf zusätzliche Blutentnahmen verzichten.

## **5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

An dieser klinischen Beobachtungs-Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Studien oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen.

## **6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

## **7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Da bei dieser Studie keine zusätzlichen Interventionen und lediglich etablierte Medikamente und Therapieverfahren eingesetzt werden, ist eine zusätzliche studienbedingte Patientenversicherung nicht erforderlich. Sie sind daher wie gewöhnlich auch über die Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

## **8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

## **9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

## **10. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

## **11. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (an die jeweilige Studie anpassen)?**

Für die Studie selber werden keinerlei zusätzliche Blutproben, Gewebeproben oder Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren durchgeführt.

#### **14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

##### **Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

**Prüfstelle: Klinik & Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Der Universitätsmedizin Rostock  
Schillingsallee 35; 18057 Rostock**  
**Prüfarzt: Prof. Dr. med. Thomas Mencke**

**„Einfluss einer perioperativen Flüssigkeitstherapie bei großen abdominal-chirurgischen Eingriffen auf Hämoglobin- und Methämoglobin-Gehalt - gemessen mit dem nicht-invasiven Radical 7-Monitor der Firma Masimo; eine Beobachtungsstudie;**

**im Rahmen der iPEGASUS-Studie“**

### **Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

### Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in ..... (*Institution/Ort der Aufzeichnung angeben*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an ..... , den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



..... Datum ..... Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

..... Datum ..... Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

## Patientenaufklärung für die *iPEGASUS*-Studie

---

**Prüfstelle: Klinik & Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Der Universitätsmedizin Rostock**  
Schillingallee 35; 18057 Rostock  
**Prüfarzt: Prof. Dr. med. Thomas Mencke**

***„iPEGASUS –Individualisierte, zielgerichtete Herzkreislauf-Therapie bei großen bauchchirurgischen Operationen – Eine prospektive, randomisierte, klinische Studie“***

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird an der Universität Gießen und an 5 weiteren europäischen Zentren durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 380 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert durch die Universitätsklinikum Gießen und durch das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und finanziert durch PULSION Medical Systems SE, Hans-Riedl Str. 2, 85622 Feldkirchen, dem Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

**1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Im Rahmen eines größeren bauchchirurgischen Eingriffs ist mit Flüssigkeitsverlusten aus dem Körper und -verschiebungen innerhalb des Körpers zu rechnen. Diese werden regelmäßig durch Flüssigkeitsgabe in das Gefäßsystem ausgeglichen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Versorgung der Organe und Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet ist. Eine Unterversorgung könnte zu Komplikationen von Organfunktionen und längerfristigen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Ziel ist es daher, durch exakt gesteuerte Flüssigkeitsgabe eine optimierte Pumpleistung des Herzens zu erreichen und damit eine bestmögliche Versorgung aller Organsysteme, gleichzeitig aber auch eine übermäßige Flüssigkeitsgabe mit der Gefahr von Wasseransammlungen im Körper zu verhindern. Diese Einschätzung des Flüssigkeits-Bedarfs während einer Operation wird traditionell durch klinische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Flüssigkeitsfüllung der Halsvenen usw.) vorgenommen. In den letzten Jahren sind allerdings technische Geräte entwickelt worden, die

anhand der Pulskurve der arteriellen Blutdruckmessung weitere Parameter zur Einschätzung des Flüssigkeitsbedarfs bereitstellen. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob eine Flüssigkeitsgabe, die anhand dieser Pulskurve orientiert ist, einen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen nach größeren Operationen im Bauchraum bietet. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns, dass wir zukünftig Konzepte zur optimalen Flüssigkeitsgabe während einer Operation zur Verfügung stellen können, um die Anzahl an Komplikationen nach einer Operation weiter zu minimieren.

## **2. Werde ich auf jeden Fall mit der neuen Behandlungsmethode behandelt?**

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird das Standard-Flüssigkeits- und Kreislaufmanagement mit einer individualisierten, d.h. genau auf die jeweiligen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten zugeschnittenen, zielgerichteten Flüssigkeitstherapie verglichen. Diese Therapieform hat in der Literatur den Namen „Hemodynamic Goal-Directed Therapy - GDT“ erhalten und wurde bereits bei intensivmedizinischen Krankheitsbildern erfolgreich eingesetzt. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder mit der Standard-Therapie oder mit der individualisierten, zielgerichteten Therapie behandelt. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer Teilnahme erhalten, entscheidet der Zufall (dieses Verfahren wird Randomisierung genannt). Die Wahrscheinlichkeit, eine individualisierte, zielgerichtete Flüssigkeitstherapie zu erhalten, beträgt 50%.

Zur optimalen, objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, welche Behandlung Sie erhalten (dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet). Dass Ihr Prüfarzt die Art Ihrer Behandlung nicht kennt, ist jedoch bei dieser Studie nicht möglich, da er selber die Art der Behandlung durchführen muss. Die Auswertung der Ergebnisse wird jedoch von einem anderen Prüfarzt durchgeführt, der die Art der Behandlung nicht kennt, damit die Qualität der Studiendaten möglichst hoch gehalten werden kann. Sollte es dennoch aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welche Behandlung Sie erhalten haben.

## **3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgesichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine allgemeine Risikoabschätzung, wie groß die theoretische Wahrscheinlichkeit ist, eine Organkomplikation nach der Operation zu erleiden. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie sind für Sie zunächst keinerlei Veränderungen bemerkbar. Es werden keine zusätzlichen Interventionen, Blutabnahmen oder ähnliches an Ihnen vorgenommen, die nicht auch bei der Standardtherapie durchgeführt worden wären. Nach Einleitung der Narkose wird lediglich ein weiteres Gerät zu Kreislaufüberwachung in Ihre bestehende Kreislaufüberwachung zwischengeschaltet, welches eine detailliertere Überwachung Ihrer Kreislauffunktion und Ihres Flüssigkeitshaushaltes erlaubt. Anhand dieser zusätzlichen Daten wird auf der Basis eines Therapiealgorithmus eine individuellere und spezifischere Flüssigkeits und Kreislauftherapie durchgeführt. Diese individualisierte und zielgerichtete Therapieform wird spätestens 8 Stunden nach Ihrer Operation beendet. Anschließend erfolgt lediglich noch eine Nachbeobachtung und Dokumentation Ihres Heilungsverlaufes. Gerne würden wir uns nach 6 Monaten einmal telefonisch bei Ihnen

melden, um Ihnen in einem ca. 5 minütigem Gespräch wenige Fragen zu Ihrer Lebensqualität zu stellen.

#### **4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Wenn Sie die neue Behandlungsmethode erhalten, kann möglicherweise Ihre Erkrankung positiv beeinflusst werden, so dass die Wahrscheinlichkeit, Komplikationen nach der Operation zu entwickeln, möglicherweise minimiert wird. Da die Wirksamkeit der neuen Behandlungsmethode noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben.

Wenn Sie die Standardtherapie erhalten, verändern sich Ihre Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der Studie im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht.

#### **5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Die Behandlung mit einer individualisierten, zielgerichteten Flüssigkeits - und Kreislauftherapie ist grundsätzlich mit keinen Risiken verbunden, da keine zusätzlichen Interventionen oder unbekannte Medikamente bei Ihnen angewandt werden. Durch die Erhebung zusätzlicher Kreislaufparameter kann vielmehr eine genauere und auf Ihre Bedürfnisse spezifisch zugeschnittenere Therapie mit Flüssigkeiten und auch etwaigen Kreislaufmedikamenten erfolgen. Da es sich bei dem zusätzlich eingesetzten Gerät und den zusätzlich erhobenen Kreislaufparametern um etablierte, zugelassene und klinisch mittlerweile regelhaft eingesetzte Verfahren handeln, ist auch an dieser Stelle nicht von einem Risiko für Sie auszugehen. Auch ist nicht von einer Wechselwirkung mit anderen von Ihnen benötigten Medikamenten auszugehen.

#### **6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung: Die Alternative zu der individualisierten, zielgerichteten Flüssigkeits- und Kreislauftherapie ist die jeweilige Standardtherapie mit Flüssigkeiten und kreislaufwirksamen Medikamenten, die sich an Parametern wie z.B. Herzfrequenz und Blutdruck orientieren. Es sei an dieser Stelle nochmal darauf hingewiesen, dass die klassischen Parameter der Kreislaufüberwachung natürlich auch bei der individualisierten, zielgerichteten Flüssigkeits- und Kreislauftherapie berücksichtigt werden. Es werden hierbei zusätzlich jedoch weitere Parameter erhoben, die ebenfalls mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

#### **7. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

An dieser klinischen Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Studien oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen.

**8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie?  
Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

**9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Da bei dieser Studie keine zusätzlichen Interventionen und lediglich etablierte Medikamente und Therapieverfahren eingesetzt werden, ist eine zusätzliche studienbedingte Patientenversicherung nicht erforderlich. Sie sind daher wie gewöhnlich auch über die Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

**10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

**11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.
- nach Einschluss von 50% der Patienten stellt sich heraus, dass die individualisierte, zielgerichtete Flüssigkeits- und Kreislauftherapie keinerlei Vorteile bringt

**12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder

elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

**13. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (an die jeweilige Studie anpassen)?**

Für die Studie selber werden keinerlei zusätzliche Blutproben, Gewebeproben oder Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren durchgeführt.

**14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

**Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

**Prüfstelle: Klinik & Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Der Universitätsmedizin Rostock**  
Schillingsallee 35; 18057 Rostock  
**Prüfarzt: Prof. Dr. med. Thomas Mencke**

***„iPEGASUS –Individualisierte, zielgerichtete Herzkreislauf-Therapie bei großen bauchchirurgischen Operationen – Eine prospektive, randomisierte, klinische Studie“***

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

## Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in ..... (*Institution/Ort der Aufzeichnung angeben*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an ..... , den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



..... Datum ..... Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

..... Datum ..... Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

## Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Wolfsburg, den

---

(Datum) \_\_\_\_\_ (Unterschrift) \_\_\_\_\_

## Thesen der Dissertation

1. Weltweit werden jährlich etwa 234 Millionen große chirurgische Eingriffe vollzogen. Trotz stetiger Verbesserung von chirurgischen und anästhesiologischen Techniken und Gewinn von neuen Erkenntnissen, liegt die durchschnittliche Rate an schweren und bleibenden postoperativen Schäden, bis hin zum Tod, nach Operationen in den Industriestaaten nach wie vor bei ca. 0,4-0,8% (Stand 2008) [Weiser et al., 2008].
2. Die regulär gemessenen Surrogat- / und Vitalparameter, die perioperativ gemessen werden, belaufen sich auf den pulmonalen O<sub>2</sub>-Transport mithilfe von Blutgasanalysen, sowie die Makrozirkulation in Form von Blutdruck- und Herzfrequenzmessung. Die Mikrozirkulation, bzw. der zelluläre Sauerstoff-Metabolismus kann nur näherungsweise über Metaboliten wie z.B. das Laktat geschätzt werden [Gerok, 2007].
3. Ein großer Anteil der postoperativ Verstorbenen wird von Patienten gebildet, die nicht primär, sondern erst sekundär im weiteren Verlauf von einer Normalstation aus auf eine Intensive Care Unit verlegt wurden. Dies macht es erforderlich nach weiteren Parametern zu suchen, die das Risikoprofil der Patienten besser darstellen und eine primäre Verlegung auf eine ICU anzeigen können [Pearse et al., 2006, Pearse et al., 2012].
4. Für den Großteil der postoperativen Mortalität sind nicht akute Komplikationen, wie Myokardinfarkte und Lungenembolien, sondern vielmehr Sepsis, Nieren- / und Lungenversagen verantwortlich. Fehlende Früherkennung dieser ist ein entscheidender Faktor der perioperativen Mortalität [van Aken, 2017, Gockel et al., 2005].
5. Forschungen über Methämoglobin der letzten Jahre erregen den Verdacht, dass auch dieses geeignet sein könnte, zusätzliche Informationen über den Patienten zu präsentieren, die eventuell frühzeitig auf lokale Ischämien oder wirksame Anämien hinweisen können. Außerdem könnte es dabei helfen, um eventuelle Volumentherapien zu steuern und daraus folgende Überinfusion zu verhindern.

6. Die klinische Bedeutung des Methämoglobins lag bisher nur in der Tatsache, dass es keinen Sauerstoff binden kann und eine hohe Konzentration folglich zu Symptomen des Sauerstoffmangels führen kann. Die häufigsten Ursachen für hohe Methämoglobinämien beruhen auf Intoxikationen oder eine unzureichende Funktion der Methämoglobin-Reduktase [Hare et al., 2012, Hare et al., 2013].
7. Die Methämoglobinkonzentration steigt im Rahmen von Anämien gering an. Dies wurde besonders für Hämodilutionsanämien und im postoperativen Setting beobachtet [Hare et al., 2012, Hare et al., 2013] [Hare et al., 2018].
8. Stickstoffmonoxid (NO) erhöht durch Vasodilatation den lokalen Blutfluss, um auch bei geringem Sauerstoffangebot einen konstanten Sauerstoffverbrauch decken zu können. Es steht somit im Verdacht, einen Kompensationsmechanismus lokaler Ischämien darzustellen. Methämoglobin entsteht unter anderem als Reaktionsprodukt bei der Bereitstellung und dem Verbrauch von NO und könnte diesen Kompensationsmechanismus dokumentieren [Helms and Kim-Shapiro, 2013] [Hare et al., 2013].
9. Die derzeitigen Goldstandard-Parameter, die auf ein Missverhältnis des Sauerstoffangebots und -bedarf verweisen, sind die Laktatkonzentration und die gemischtvenöse, bzw. zentralvenöse, Sauerstoffsättigung [Michels and Kochanek, 2017].
10. Bei dem untersuchten Patientenklientel dieser prospektiven Beobachtungsstudie, bestehend aus 21 Patienten, die sich größeren abdominal-chirurgischen Operationen (v.a. Pankreasresektionen und Cystektomien) unterzogen, war mit dem Auftreten von postoperativen Ischämien und (Hämodilutions-)Anämien zu rechnen.
11. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Methämoglobinkonzentrationen gezeigt werden, welche mit dem Co-Oximeter *Radical-7* ( $\text{MetHb}_{(\text{Rad-7})}$ ) und mithilfe der Blutgasanalysen ( $\text{MetHb}_{(\text{BGA})}$ ) gemessen wurden.

12. Die hohe Quote mit der die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration den Wert 0,0% ergab, lässt vermuten, dass das *Radical-7*, das für den Konzentrationsbereich 1-15% validiert ist, nicht optimal geeignet ist, um geringste MetHb-Schwankungen <1% zuverlässig zu detektieren. Dennoch liefernte die kontinuierliche Messung einen großen Informationsgewinn, der durch die stichpunktartige Messung via Blutgasanalyse ausgeblieben wäre.
13. Während sich zwischen den intra-/ und postoperativen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen kein Unterschied zeigte, konnte für die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentrationen ein signifikanter Unterschied verzeichnet werden.
14. Zwischen der Menge der Volumengabe und der Methämoglobinkonzentration konnte in mehreren Untersuchungen keine Abhängigkeit gezeigt werden. Lediglich die Spannweite der postoperativen minimalen und maximalen MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentrationen besaß eine Korrelation mit der durchschnittlich substituierten postoperativen Volumengabe pro Zeit.
15. Die Gabe kolloidaler Lösungen führte zu einem signifikanten Anstieg der MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration.
16. Die minimale perioperative Hämoglobinkonzentration war signifikant niedriger als die präoperative Ausgangskonzentration, während sich zwischen den durchschnittlichen intra-/ und postoperativen Konzentrationen kein signifikanter Unterschied zeigte.
17. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Hämo-/ und Methämoglobinkonzentration gezeigt.
18. Die Laktatkonzentrationen waren postoperativ signifikant höher als intraoperativ.
19. Die MetHb<sub>(Rad-γ)</sub>-Konzentration korrelierte postoperativ mit der Laktatkonzentration während intraoperativ sowie mit der MetHb<sub>(BGA)</sub>-Konzentration kein Zusammenhang präsentiert werden konnte.

20. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der zentralvenösen Sättigung und der Methämoglobinkonzentration.

# Tim Heusinger von Waldegg

 14. August 1990  
 Rosmarinweg 5, 38446 Wolfsburg  
 0175/5976681  
 tim.heusingervonwaldegg@gmail.com

## STUDIUM UND AUSBILDUNG

10/2015 – 06/2020	<b>Zweiter Abschnitt des Medizinstudiums</b> Erhalt der Approbation (Gesamtnote -gut-) <i>Universität Rostock</i>
10/2013 – 10/2015	<b>Erster Abschnitt des Medizinstudiums</b> Erhalt des Physikums (Note -gut-) <i>Philipps-Universität Marburg</i>
05/2011 – 05/2012	<b>Ausbildung zum Rettungsassistenten</b> <i>Malteserschule Aachen</i>
2003 – 2010	<b>Gymnasium</b> Erhalt der allgemeinen Hochschulreife <i>Cäcilienorschule Wilhelmshaven</i>

## BERUFSEXPERIENZ

Assistanzärztin	SEIT 07/2020
<b>Klinikum Wolfsburg</b>	
Tätigkeit als Assistanzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Notfallmedizin, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie.	

Praktisches Jahr	05/2019 – 04/2020
<b>Klinikum Wolfsburg</b>	

Tätigkeit als Student im Rahmen des Praktischen Jahrs in den Abteilungen für Gefäßchirurgie, Innere Medizin, sowie Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Honorandozent im Fachbereich	12/2016 – 12/2018
<b>Notfallmedizin</b> <b>ecolea   private berufliche Schule</b>	

Nebentätigkeit während des Studiums als Honorandozent in der theoretischen Ausbildung von Notfallsanitätern.

Rettungsassistent	05/2012 – 10/2013
<b>Gefahrenabwehr Kreis Euskirchen</b>	

Anerkennungsjahr im Rahmen der Ausbildung zum Rettungsassistenten, sowie anschließende hauptberufliche Tätigkeit.

Zivildienst	09/2010 – 05/2011
<b>Malteser Hilfsdienst Wilhelmshaven gGmbH</b>	

Tätigkeit im Kranken- und Behindertenfahrdienst und Hausnotruf

Wolfsburg, den 23. September 2021

## Danksagung

Auch wenn ich diese Arbeit alleine erarbeitet und verfasst habe, gab es einige Personen, die mich auf dem Wege hierhin unterstützt haben und denen ich folgend danken möchte.

An erster Stelle bedanke ich mich selbstverständlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mencke für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die Unterstützung während dieser Arbeit. Er war stets erreichbar für mich und stand mir bei jeder Frage mit gutem Rat zur Seite. Seine Aufgaben waren auf einem angemessenen Niveaufordernd, sodass ich gut in das wissenschaftliche Arbeiten mit all seinen Facetten eingeführt wurde.

Anschließend bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Amelie Zitzmann, die als Anästhesistin die ärztlichen Aufgaben, wie z.B. die Narkoseführung und Studienaufklärung der Patienten übernahm. Sie arbeitete mit einer hohen Einsatzbereitschaft, ohne die der Ablauf dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Ebenfalls stand sie mir jederzeit bei Fragen jeder Art unterstützend zur Seite.

Auch Angelika May möchte ich dafür danken, dass sie in ihrer Funktion als Study Nurse für einen reibungslosen Ablauf sorgte.

Ohne die Patienten, die sich trotz der außergewöhnlichen Belastung, dazu bereit erklärt haben, uns als Studienteilnehmer zu unterstützen, könnte eine klinische Studie nicht stattfinden. Ich möchte mich aufrichtigst bei diesen bedanken und wünsche ihnen von Herzen eine schnelle und komplikationslose Genesung.

Abschließend gilt der Dank meinen lieben Eltern und meiner Lebensgefährtin Finja Kram, die mich nicht nur während dieser Arbeit, sondern während meines gesamten Studiums, unterstützt haben. Jederzeit standen sie mir zur Seite und mussten im Gegenzug häufig auf mich verzichten.