

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Wirksamkeit und Sicherheit von Methylenblau in der  
Behandlung der Vasoplegie während oder nach  
kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-  
Maschine**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Maximilian Rudolf Emil Simbeck  
aus Nördlingen

Jahr  
2024



**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Vera von Dossow

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. Paolo Brenner

Prof. Dr. Georg Nollert

PD Dr. Florian Weis

**Mitbetreuung durch den**

**promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Othmar Kofler

**Dekan:** Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

**Tag der mündlichen Prüfung:** 04.03.2024

*Meinen Kindern  
Paulina und Quirin*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Das vasoplegische Syndrom</b> .....	<b>3</b>
2.1.	Klinische Relevanz.....	3
2.2.	Definition .....	4
2.3.	Pathophysiologie .....	5
<b>3.</b>	<b>Das Hormon Vasopressin</b> .....	<b>9</b>
3.1.	Der Einsatz von Vasopressin beim VS.....	9
<b>4.</b>	<b>Methylenblau</b> .....	<b>11</b>
<b>II.</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>15</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN [41]</b> .....	<b>16</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtliches</b> .....	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>Studienort</b> .....	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Studienpopulation</b> .....	<b>16</b>
3.1.	Einschlusskriterien.....	16
3.2.	Ausschlusskriterien.....	17
<b>4.</b>	<b>Beobachtungszeitraum</b> .....	<b>17</b>
<b>5.</b>	<b>Anästhesie</b> .....	<b>17</b>
<b>6.</b>	<b>Datenerhebung</b> .....	<b>19</b>
6.1.	Quellen.....	19
6.2.	Variablen.....	19
<b>7.</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>24</b>
7.1.	Patientenkollektiv .....	24
7.2.	Gruppierung und Matching .....	25

7.3.	Statistische Tests.....	27
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
<b>1.</b>	<b>Präoperative demographische Daten .....</b>	<b>29</b>
<b>2.</b>	<b>Perioperative Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.</b>	<b>Intraoperative Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1.	Durchschnittliche Gabe von MB.....	31
3.2.	Hämodynamische Effekte .....	31
3.3.	Vasopressoren intraoperativ .....	31
3.4.	Volumenverabreichung intraoperativ .....	33
<b>4.</b>	<b>Postoperative Werte .....</b>	<b>34</b>
4.1.	Überlebenszeitanalyse .....	34
4.2.	Postoperative Laborparameter .....	35
4.3.	Weitere Postoperative Ergebnisse .....	38
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>39</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>45</b>
<b>VII.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>48</b>
<b>VIII.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>49</b>
<b>IX.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>51</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>XI.</b>	<b>PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>65</b>
<b>XII.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>66</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$\gamma$ -GT	.....	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>
ACE	.....	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ACT	.....	<i>advanced clotting time</i>
ADH	.....	<i>Antidiuretisches Hormon</i>
ALT	.....	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
ASA	.....	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AST	.....	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
ATP	.....	<i>Adenosintriphosphat</i>
BMI	.....	<i>Body-Mass-Index</i>
cGMP	.....	<i>cyclic guanosinmonophosphat</i>
CI	.....	<i>Cardiac Index</i>
CO	.....	<i>Cardiac Output</i>
CRP	.....	<i>C-Reaktives-Protein</i>
DGAI	.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.</i>
DGTHG	.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie</i>
DHCA	.....	<i>Deep hypothermic circulatory arrest</i>
ECLS	.....	<i>Extrakorporales Life Support System</i>
ECMO	.....	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EF	.....	<i>Ejektions-Fraktion</i>
EK	.....	<i>Erythrozyten-Konzentrat</i>
EKZ	.....	<i>Extrakorporale Zirkulation</i>
FFP	.....	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
GC	.....	<i>Guanylatcyklase</i>
GTP	.....	<i>Guanosintriphosphat</i>
HLM	.....	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>
i.v.	.....	<i>intravenös</i>
IL-6	.....	<i>Interleukin-6</i>
kgKG	.....	<i>Kilogrammkörpergewicht</i>
LAP	.....	<i>left atrial pressure</i>
LVAD	.....	<i>Left Ventricular Assist Device</i>
MAP	.....	<i>mean arterial pressure</i>
MB	.....	<i>Methylenblau</i>
NO	.....	<i>nitric oxide, Stickstoffmonoxid</i>
OPS	.....	<i>Operationen- und Prozedurenschlüssel</i>
p.o.	.....	<i>per os</i>
PPS	.....	<i>Post-Perfusions-Syndrom</i>
RAP	.....	<i>right atrial pressure</i>
SIRS	.....	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SVR	.....	<i>Systemic Vascular Resistance</i>

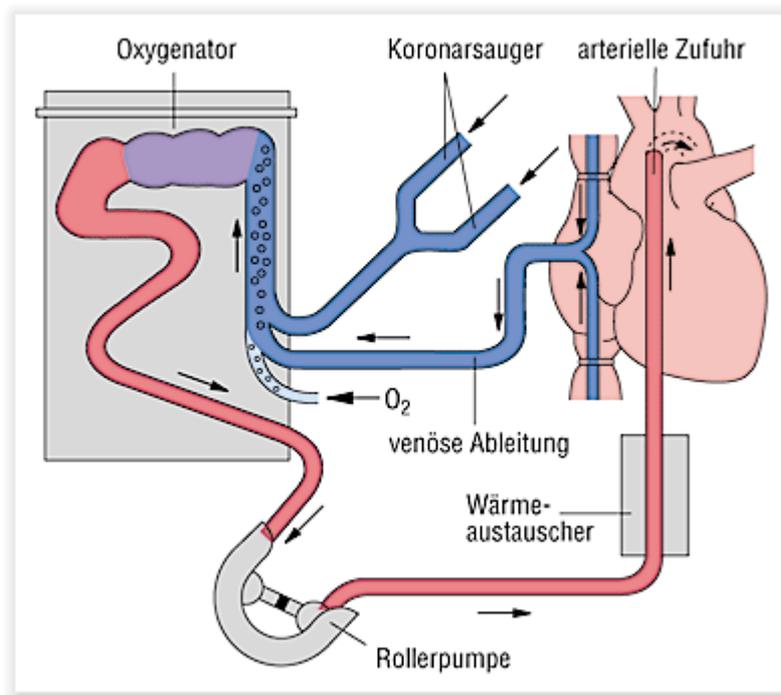
SVRI ..... *Systemic Vascular Resistance Index*  
TK ..... *Thrombozyten-Konzentrat*  
VAD ..... *ventricular assist device*  
VS ..... *Vasoplegisches Syndrom*  
ZVD ..... *Zentralvenöser Druck*

## **I. EINLEITUNG**

### **1. Hintergrund**

Im Rahmen der Krankenhausdiagnosestatistik 2021 betrug die Anzahl der vollstationär behandelten Krankheiten des Kreislaufsystems über 2,5 Millionen Fälle. Dies entspricht einem Anteil von 14,9% an den insgesamt rund 17,2 Millionen vollstationär in Deutschland versorgten Patienten [78]. Im Hinblick auf die Todesursachenstatistik wird dieses Bild noch deutlicher: 340.619 aller im Jahr 2021 in Deutschland registrierten Todesfälle sind auf Erkrankungen des Kreislaufsystems zurückzuführen. Bei einer Gesamtzahl an Todesfällen von 1.023.687 waren diese Erkrankungen mit rund 33,3 % die mit Abstand häufigste Todesursache [77].

Die moderne Herzchirurgie spielt eine immer wichtigere Rolle in der Therapie dieser Erkrankungen. In den 78 herzchirurgischen Abteilungen in Deutschland wurden im Jahr 2020 insgesamt 161.817 Herzoperationen durchgeführt. Davon wurden rund 39% der Eingriffe (absolut: 63.720) mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt [21]. Einer der Gründe hierfür sind die seit Erfindung der HLM durch Gibbon [26] im Jahr 1953 stetig in Sicherheit und Effizienz verbesserten herzchirurgischen Verfahren. Die HLM ermöglicht es dem Chirurgen, im und am stehenden, offenen und blutleeren Herzen zu operieren. Dabei wird das venöse Blut des Patienten über ein Schlauchsystem in die HLM geleitet, dort mittels eines Oxygenators mit Sauerstoff angereichert und anschließend über eine Pumpe in ein arterielles Gefäß zurückgeleitet [69]. Die Funktionen von Herz und Lunge werden also außerhalb des Körpers (sogenannte extrakorporale Zirkulation, EKZ) von der HLM übernommen (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Herz-Lungen-Maschine; Schema der extrakorporalen Zirkulation [81].

Auch die Fortschritte der Anästhesie tragen maßgeblich zur Verbesserung der Patientensicherheit bei. Wie wichtig die anästhesiologische Komponente insbesondere bei herzchirurgischen Eingriffen ist, zeigt eine Studie mit 7920 Patienten, welche einer Koronararterien-Bypass-Operation unterzogen wurden: Glance et al. stellten fest, dass bei diesen Eingriffen die Rate an Todesfällen und schweren Komplikationen von der Qualifikation des Anästhesisten abhängig ist. Bei Kollegen mit niedrigem Leistungsniveau traten diese Vorfälle beinahe zweimal öfter auf, als bei denjenigen mit durchschnittlichem Leistungsniveau [27]. Deshalb ist die Erforschung und Evaluation neuer kardio-anästhesiologischer Therapieansätze von großer Bedeutung für die weitere Verbesserung der Sicherheit und des Outcomes.

## **2. Das vasoplegische Syndrom**

### **2.1. Klinische Relevanz**

Die primäre Aufgabe des Herz-Kreislauf-Systems ist es, in allen Organen einen ausreichenden Blutfluss und Perfusionsdruck zu gewährleisten. Um dieses Ziel zu erreichen, ist nicht nur eine adäquate Pumpfunktion des Herzens notwendig. Es müssen sich auch die Einflüsse auf das Kreislaufsystem im Gleichgewicht befinden. Diese können vasodilatativ (gefäßerweiternd) oder vasokonstriktiv (gefäßverengend) sein [36].

Die periphere Vasokonstriktion ist die normale Antwort auf einen arteriellen Blutdruck, der zu gering (hypoton) ist, um eine genügende Gewebsperfusion sicherzustellen. Dies ist zum Beispiel beim hämorrhagischen oder kardiogenen Schock der Fall. In anderen Fällen wird der arterielle Hypotonus durch eine ausbleibende Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskulatur und einem damit verbundenen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes (systemic vascular resistance, SVR) verursacht. Dieser sogenannte vasodilatatorische Schock zeichnet sich nicht nur durch einen niedrigen arteriellen Blutdruck, sondern auch durch das schwache Ansprechverhalten auf vasokonstriktive Medikamente aus [44].

Bei herzchirurgischen Operationen, vor allem unter Einsatz der HLM, kommt es regelmäßig zu derartigen vorübergehenden, jedoch therapiebedürftigen Ereignissen. Hierbei ist die Gabe von Katecholaminen zur intra- und postoperativen Stabilisierung eines suffizienten mittleren arteriellen Blutdrucks (mean arterial pressure, MAP) oft nicht zu vermeiden [70]. In den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) repräsentiert das Katecholamin Noradrenalin

den Vasopressor der ersten Wahl aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles [16, 70].

Ein therapierefraktäres vasoplegisches Syndrom (VS) liegt vor, wenn selbst durch hohe Katecholamindosierungen einem starken Abfall des MAP nicht ausreichend entgegengewirkt werden kann und tritt bei 5-10 % der Patienten [25, 29] und sogar 42 % der Hochrisikopatienten auf [3, 70]. Das VS während oder nach einer Herzoperation bringt eine Letalität von 11-27 % mit sich [29, 70]. Weitere Studien ergaben Inzidenzen zwischen 5% und 20% [36], bei Patienten mit einem linksventrikulärem Unterstützungssystem/Kunstherz (Left Ventricular Assist Device, LVAD) stieg die Inzidenz sogar auf 42% [3]. Protrahierte VS über 36-48 Stunden zeigten Letalitätsraten von 25% [29]. Patienten, die nach einer Herztransplantation ein VS entwickelten zeigten eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit (25%), im Vergleich zu denjenigen, ohne VS (9%) [15].

## 2.2. Definition

Das VS wurde erstmals von Gomes et al. im Jahr 1994 als „new dilemma“ der Herzchirurgie beschrieben [28]. Bis heute existiert keine einheitliche Definition. Symptome sind ein schwerer und dauerhafter Hypotonus, ein geringer SVR, normale bis erhöhte Herzzeitvolumina (Cardiac Output, CO) und herabgesetzte intrakardiale Fülldrücke [15]. Dies hat eine insuffiziente Perfusion der Organe und eine daraus resultierende metabolische Azidose zur Folge [63].

Grundsätzlich wurden bisher die folgenden klinischen Kriterien für das VS definiert [36, 65, 72, 75]

- MAP < 50 mmHg
- Herzindex (cardiac index, CI) < 2,5 l/min/m<sup>2</sup>
- Druck im rechten Vorhof (right atrial pressure, RAP) < 5 mmHg

- Druck im linken Vorhof (left atrial pressure, LAP) < 10 mmHg
- SVR < 80 Mpa\*s/m<sup>3</sup>

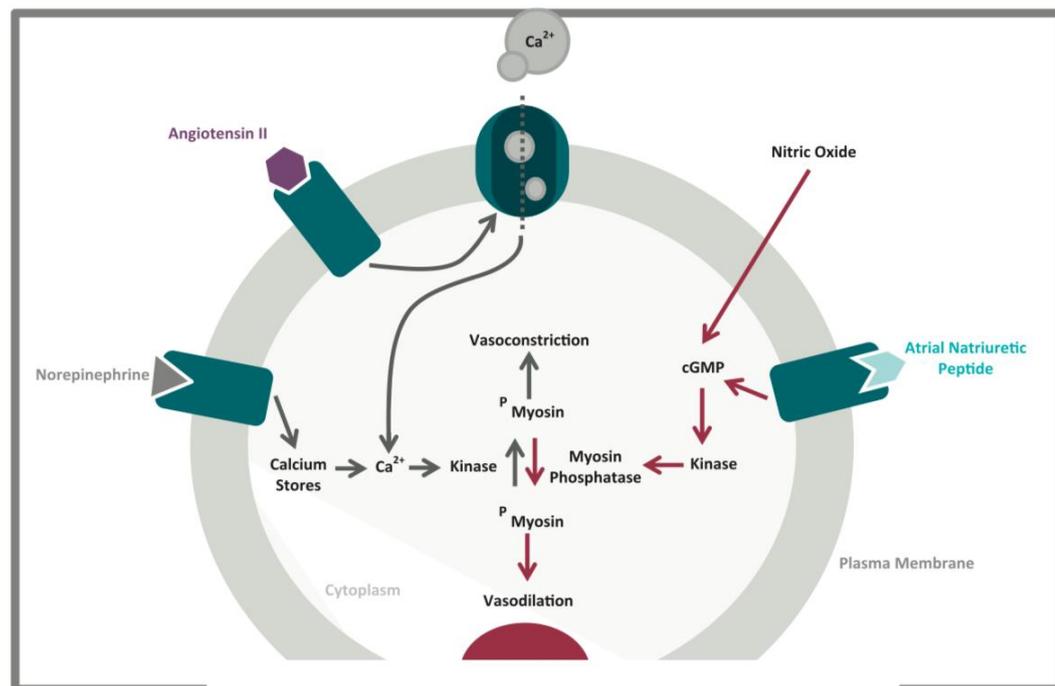
Außerdem wurden folgende Einflussfaktoren diskutiert [63]:

- Verringerung des MAP nach Beginn der EKZ [46]
- Art des Eingriffs [46]
- Ejektions-Fraktion (EF) <35% [17, 79]
- Anamnestische Schilddrüsenerkrankung [68]
- ventrikuläres Herzunterstützungssystem (ventricular assist device, VAD) präoperativ [68]
- präoperative Gabe von Heparin i.v. [15, 57]
- präoperative Gabe von ACE-Hemmern [17, 46, 57]
- präoperative Gabe von Betablockern [46]

### 2.3. Pathophysiologie

Ursächlich für einen vasodilatatorischen Schock ist grundsätzlich eine zu geringe Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur. Physiologisch wird durch Öffnung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen sowie durch Oberflächenrezeptoren an denen Angiotensin und Katecholamine binden, die intrazelluläre Kalziumkonzentration erhöht, was eine schrittweise Reaktion zur Folge hat: Myosin wird durch Kalzium phosphoryliert, was letztlich die Vernetzung von Aktin-Myosin-Filamenten katalysiert und zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Vasokonstriktion) führt. Dieser Prozess wird durch Moleküle wie Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide, NO) ausgeglichen. NO bindet intrazellulär an die lösliche Guanylatcyclase (GC), welche dadurch aktiviert wird. Die aktivierte GC wandelt daraufhin Guanosin triphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic GMP, cGMP) um. cGMP aktiviert wiederum die Myosinphosphatase. Diese dephosphoryliert Myosin, was schließlich zu einer Entspannung der

Gefäßmuskulatur (Vasodilatation) führt [41, 74, 80].



**Abbildung 2:** Der zelluläre Mechanismus des vasodilatatorischen Schocks. Die glatten Muskelzellen der Blutgefäße ziehen sich zusammen, wenn die intrazellulären Calciumspiegel steigen und dafür sorgen, dass Querverbindungen zwischen Aktin und Myosin phosphoryliert werden. Dieser Prozess wird ausgelöst, nachdem Vasokonstriktionsmediatoren wie Angiotensin II oder Katecholamine an Oberflächenrezeptoren binden. Umgekehrt tritt eine Vasodilatation auf, wenn Moleküle wie NO oder atriales natriuretisches Peptid eine Erhöhung des intrazellulären cGMP und schließlich eine Dephosphorylierung von Myosin bewirken [61].

Somit ist die Vasokonstriktion abhängig vom Kalziumeinstrom in das Zellplasma. Wenn die dafür zuständigen spannungsabhängigen Kalziumkanäle jedoch deaktiviert sind, wie es bei einer intrazellulären Azidose der Fall ist, kann keine Vasokonstriktion stattfinden, selbst wenn die Zelle hohen Katecholaminkonzentrationen ausgesetzt ist. Hohe Konzentrationen von NO verstärken diesen Effekt weiter [74].

Als eine der Hauptursachen für den vasodilatatorischen Schock bei Verwendung der HLM wird ein systemischer Entzündungsmechanismus diskutiert. Bei leichten und kurzandauernden Ereignissen spricht man hierbei von einem Post-Perfusions-Syndrom (PPS). In manchen Fällen

entsteht aus dem PPS das sogenannte „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) [11]. Gründe hierfür sind der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der HLM aber auch das chirurgische Trauma, Reperfusionsschäden aufgrund der intraoperativen Ischämie von Herz und Lunge sowie die Freisetzung von Endotoxinen und die Veränderung der Körpertemperatur [82].

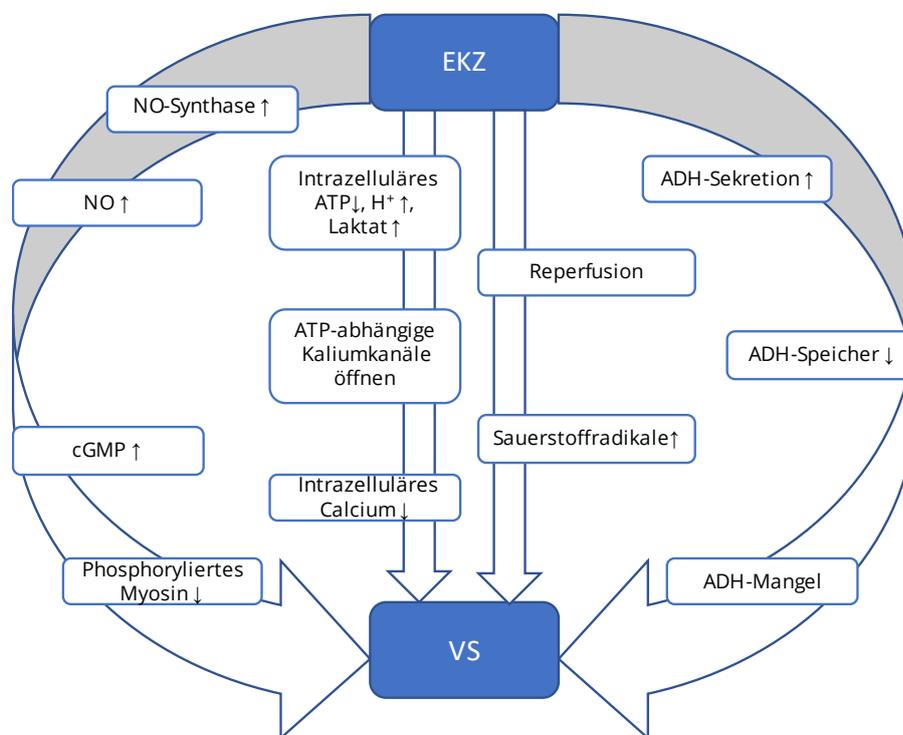
Diese Faktoren führen zur Aktivierung verschiedener Stoffwechselwege wie dem Komplementsystem, dem Gerinnungssystem sowie dem fibrinolytischen System [63].

Diese Prozesse führen zu einer gesteigerten Produktion von freien Sauerstoffradikalen, NO, Gerinnungsfaktoren, Thromboxan A<sub>2</sub>, Prostaglandinen, Zytokinen und anderen vasoaktiven Molekülen. Hohe Serumkonzentrationen dieser Moleküle wurden auch im Zusammenhang mit der Entwicklung eines SIRS beobachtet, was die Hypothese bekräftigt, dass das VS zumindest teilweise eine Entzündungsreaktion darstellt [74]. Interessant ist außerdem, dass die erhöhte Konzentration von NO direkt mit der Dauer der EKZ korreliert [74].

Zudem wird ein reduzierter Plasmaspiegel des Antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin) beschrieben [39]. Ursachen hierfür können zum einen ein eingeschränkter Barorezeptorreflex, zum anderen die aufgebrauchten ADH-Speicher der Hypophyse, nach der übermäßigen Ausscheidung zu Beginn des Schockzustands, sein [43].

Hervorgerufen durch eine schwere Entzündungsreaktion öffnen sich Adenosintri-phosphat (ATP)-abhängige Kaliumkanäle in der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur. Dadurch findet eine Hyperpolarisation der Gefäßmuskelzellen statt, welche wiederum die Öffnungswahrscheinlichkeit von spannungsabhängigen

Calciumkanälen reduziert. Die Gefäßmuskelzellen bleiben in entspanntem Zustand, die Gefäße sind also dilatiert [63]. Dies führt, zusammen mit dem relativen Mangel des Peptidhormons ADH sowie der übermäßigen Produktion von NO, zum Abfall des SVR [70]. Die daraus resultierende Ischämie der Gewebe ist bei länger anhaltender Dauer mit einem erhöhten Risiko für ein Multiorganversagen und einer Erhöhung der perioperativen Letalität um mehr als das doppelte assoziiert (57,4% vs. 22,9%) [70].



**Abbildung 3:** Der Mechanismus des VS nach EKZ. Die HLM löst eine schwere Entzündungsreaktion aus, welche die Produktion von NO und die Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K<sub>ATP</sub>) zur Folge hat. Dies führt zu einer Abnahme der Myosinphosphorylierung und somit zur Vasodilatation. Gleichzeitig werden die neurohypophysären Vasopressinspeicher erschöpft, was die Vasodilatation verstärkt und somit das VS verursacht [61].

### **3. Das Hormon Vasopressin**

Das Peptidhormon Vasopressin wird als Prohormon im Hypothalamus synthetisiert. Anschließend wird es zur Neurohypophyse transportiert und dort gespeichert [35, 70]. Die Ausschüttung wird durch verschiedene negative Rückkopplungsmechanismen gesteuert und u.a. durch eine Erhöhung der Osmolarität des Blutplasmas sowie durch ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) stimuliert [6, 70].

Die Regulation des Blutdrucks und der Plasmaosmolarität sind die klinisch relevanten Funktionen des ADH und werden über die Vasopressin-Rezeptoren  $V_{1a}$  und  $V_2$  vermittelt. Die vasopressorische Wirkung des ADH führt in der glatten Gefäßmuskulatur über die Aktivierung des  $V_{1a}$ -Rezeptors zu einer Vasokonstriktion. Über  $V_2$ -Rezeptoren in den Sammelrohren der Niere fördert es die Wasserrückresorption und hat somit eine antidiuretische Wirkung [8, 70].

#### **3.1. Der Einsatz von Vasopressin beim VS**

Bei einer arteriellen Hypotonie nach HLM kommt es häufig zu einer exzessiven Ausschüttung der ADH-Speicher, wie Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten zeigten [4, 70]. Längerer Schock ist jedoch mit einem relativen Vasopressin-Mangel assoziiert. Anfangs sind die Vasopressin-Serumkonzentrationen bei akuter Hypotonie sehr hoch, sinken aber allmählich auf pathologisch niedrige Werte ab. Es wird vermutet, dass dieser Abfall durch eine Erschöpfung der ADH-Speicher in der Neurohypophyse nach einer verlängerten arteriellen Baroreflex-Stimulation verursacht wird [74]. Bereits 1997 konnten Landry et al. nachweisen, dass das VS u.a. durch einen relativen Mangel an ADH verursacht wird [43]. Beim VS erhöht sich zudem die Sensibilität der Vasopressin-Rezeptoren im Gegensatz zu den Katecholamin-

Rezeptoren [43].

Schock erhöht die Sterblichkeit bei schwerkranken Patienten. Die Hauptstütze der Therapie ist die Verabreichung von Vasopressoren zur Erreichung hämodynamischer Ziele [72].

Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt als Dosierung von Vasopressin 0,03 I.E./min [20]. Sie orientiert sich dabei an dem Prinzip der Hormonersatztherapie. Beim VS nach herzchirurgischen Eingriffen wird ADH derzeit hauptsächlich als kontinuierliche Infusion von bis zu 0,1 I.E./min bei Patienten eingesetzt, bei denen trotz hoher Katecholamindosierungen der MAP nicht stabilisiert werden kann. Obwohl es sich hierbei überwiegend um prognostisch ungünstige Fälle handelt, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass ADH zu einer Anhebung des MAP und des SVR sowie zu einem geringeren Katecholaminbedarf führt [70].

Bislang gibt es nur wenige prospektive randomisierte Studien. Davon zeigte eine Studie an 316 Patienten mit VS (135 herzchirurgische Patienten), dass eine kontinuierliche Gabe von 4 I.E./h Vasopressin zu einer Erhöhung des MAP und einem geringeren Katecholaminbedarf führte [50]. In dieser Studie waren Noradrenalinindosierungen von mehr als 0,5 µg/kgKG/min mit einer höheren Letalität verbunden. Somit wäre ein frühzeitiger Einsatz von ADH bereits bei Noradrenalinindosierungen von unter 0,5 µg/kgKG/min möglicherweise outcomeverbessernd. Die Tatsache, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Dauer des katecholaminrefraktären VS verringert, stellt ein weiteres Argument dar, ADH frühzeitig und nicht erst als Ultima Ratio zu verwenden [29, 70].

Neuere Studien zeigen, dass sich eine prophylaktische perioperative ADH-Infusion in niedriger Dosierung (1,8 I.E./h) positiv auf die

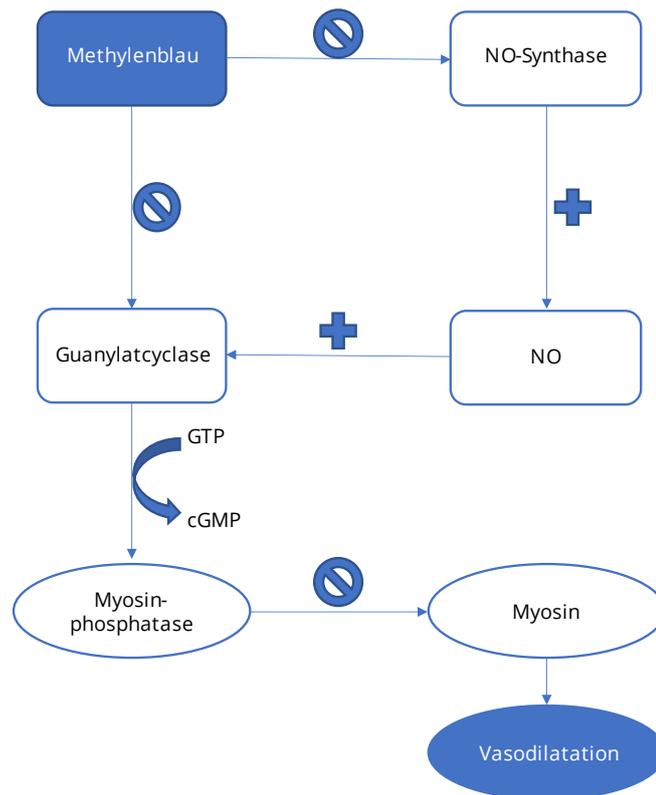
Hämodynamik auswirkt sowie kürzere intensivstationäre Behandlungsdauern mit sich bringt [33, 60, 67].

Unerwünschte Nebenwirkungen bei protrahierter Applikation von Vasopressin können allerdings Thrombozytopenien sowie eine verminderte Durchblutung der Niere und des Mesenteriums sein [45].

#### **4. Methylenblau**

In der glatten Gefäßmuskulatur bindet NO an die lösliche GC, welche dadurch aktiviert wird und, wie unter 1.2.3 beschrieben, ursächlich für die sogenannte NO-induzierte Vasodilatation ist [80].

Methylenblau (MB) ist einerseits ein direkter Inhibitor des Enzyms NO-Synthase, welches an der Synthese von NO beteiligt ist [53]. Zusätzlich verhindert es die Aktivierung der löslichen GC und hemmt somit die Bildung von cGMP in der glatten Gefäßmuskulatur [32, 66]. NO und MB konkurrieren hierbei direkt um die Bindung an der Hämgruppe der löslichen GC. Somit unterbindet MB die vasodilatierende Wirkung des NO [54]. Die Produktion von cGMP durch die GC ist aber auch Teil der Endstrecke weiterer vasodilatierender Pathomechanismen. Die Effektivität von MB zeigt sich somit bei einer vermehrten Produktion nicht nur von NO, sondern zum Beispiel auch von Sauerstoffradikalen oder Interleukinen [9, 73].



**Abbildung 4:** Hemmung der NO-induzierten Vasodilatation durch MB [5].

Experimentelle Tierstudien zeigten, dass nach Verabreichung von MB, neben einer Verringerung des Bedarfs an Vasopressoren, auch die Unterstützung durch inotrop wirksame Medikamente reduziert werden konnte [7, 48].

MB wurde in den letzten Jahren immer wieder in der Therapie des septischen Schocks evaluiert und hat positive Auswirkungen auf die hämodynamischen Parameter und die Sauerstoffzufuhr gezeigt [66]. In einer klinischen Studie zum septischen Schock konnten durch Gabe von MB sowohl MAP als auch CI erhöht werden [19]. Ein systematischer Review über die Verwendung von MB bei Sepsis kam zu dem Schluss, dass - hauptsächlich festgestellt in Beobachtungsstudien - MB die systemischen Gefäßwiderstände sowie den MAP erhöhte. Die

Auswirkungen auf Sauerstoffzufuhr und Letalität waren jedoch unbekannt [42]. Eine reduzierte 28-Tage-Sterblichkeit bei Schock-Patienten wurde ebenfalls assoziiert [72].

Die Verwendung von MB wurde nicht nur für den septischen Schock, sondern auch für die Behandlung des VS nach Herzoperationen, Arzneimittelvergiftungen, anaphylaktischen Schocks und Post-Reperfusionssyndrom nach Lebertransplantation vorgeschlagen [36]. Ähnlich wie beim septischen Schock reichen die Daten derzeit jedoch nicht aus, um MB als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des VS zu empfehlen [48, 66].

Die Anwendung von MB beim katecholaminrefraktären VS ist im Vergleich zur Verwendung von Vasopressin eher selten. Bislang gibt es in der Literatur zahlreiche Fallberichte [30, 40, 76] und Übersichtsartikel [23, 25, 45, 75], allerdings sind klinische Studien an herzchirurgischen Patienten selten zu finden. Erstmals führte die einmalige Gabe von 1,5 mg/kgKG MB in einer Studie aus dem Jahr 1996 zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation [1]. Beim VS während oder nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM scheint es einer therapierefraktären Hypotonie entgegenzuwirken [63]. Außerdem soll es positive Effekte auf den Gefäßtonus haben [49].

In der aktuellen Literatur sind besonders vier klinische Studien zum Einsatz von MB bei herzchirurgischen Patienten mit VS hervorzuheben [47, 52, 55, 65]. Alle vier Studien stellten Verbesserungen der Hämodynamik durch MB fest, eine der Studien zeigte eine Reduktion der Letalität [47]. Özal et al. fanden heraus, dass eine präoperative Gabe von MB bei Hochrisikopatienten die Inzidenz und Schwere des VS verringerte sowie zu kürzeren Liegedauern im Krankenhaus und auf der Intensivstation führte [65]. Die prophylaktische Gabe von MB an 30

Patienten, die präoperativ einen ACE-Hemmer eingenommen hatten, ergab einen durchschnittlich höheren MAP, einen geringeren Katecholaminbedarf sowie niedrigere Laktatspiegel im Vergleich zur Placebo-Gruppe [52]. Es bleibt jedoch unklar, welche herzchirurgischen Patienten am ehesten von dem Medikament profitieren und wann es gegeben werden sollte [55].

Unter Berücksichtigung des noradrenergen Wirkungsmechanismus, der Effektivität und der geringen Kosten stellt MB eine Therapiealternative beim VS dar. Auch sind relevante Nebenwirkungen bislang nicht beschrieben worden [70]. Allerdings gibt es bisher nur unzureichende Evidenz aus randomisierten Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten und es fehlt ein einheitliches Therapieregime für die routinemäßige Anwendung von MB.

Auch wenn in diversen kleinen Studien der positive Einfluss auf den Blutdruck gezeigt wurde, konnte eine Verbesserung der Organdurchblutung oder eine Senkung der Letalität durch MB bisher nicht gezeigt werden [36]. Bis heute gibt es auch keine Beweise dafür, dass sich MB positiv auf das Überleben der Patienten auswirkt. Deshalb bedarf es weiterer klinischer Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit von MB und seinen Nutzen in der Behandlung des VS zu hinterfragen und zu evaluieren [41].

## **II. FRAGESTELLUNG**

An der herzchirurgischen Klinik des Klinikums der Universität München wurde seit dem Jahr 2006 regelmäßig intraoperativ als Rescue-Medikament Methylenblau verabreicht. Dies geschah nicht randomisiert, sondern nach Indikationsstellung durch den jeweils behandelnden Anästhesisten zur Therapie eines Vasoplegischen Syndroms.

In einem Kollektiv aus Patienten, die unter Verwendung der HLM an o.g. Klinik in den Jahren 2006-2016 operiert wurden, war das primäre Studienziel retrospektiv zu untersuchen, ob die intravenöse Applikation von MB bei der Diagnose eines intraoperativen VS zu einer Verbesserung der Hämodynamik führt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die kein MB erhalten hat.

Als sekundäres Studienziel sollte die Sicherheit im Hinblick auf sekundäre Organdysfunktionen (respiratorische Insuffizienz, akutes Nierenversagen, Leberinsuffizienz, Infektionen) überprüft werden.

Tertiäres Studienziel war es, wichtige behandlungs-assoziierte Outcome-Parameter wie die Krankenhausliegedauer, die intensivstationäre Verweildauer, die Beatmungszeit, die Dialysezeit sowie die Krankenhausletalität zu vergleichen.

### **III. MATERIAL UND METHODEN [41]**

#### **1. Rechtliches**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Nummer: 326-16). Wegen des retrospektiven Charakters der Studie wurde auf die Einwilligung der Patienten verzichtet.

#### **2. Studienort**

Studienort war die Herzchirurgische Klinik am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München mit den Standorten Klinikum Großhadern sowie der Herzklinik Augustinum.

#### **3. Studienpopulation**

##### **3.1. Einschlusskriterien**

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, die am Studienort im Zeitraum vom 01.04.2006 bis 31.03.2016 einer herzchirurgischen Operation unter Verwendung der HLM unterzogen wurden und zum Zeitpunkt des Eingriffes das 18. Lebensjahr abgeschlossen hatten. Zur Identifizierung dieser Patienten diente die klinikinterne Dokumentations-Software für die Narkoseprotokollierung NarkoData® [38]. Aus dieser Datenbank wurden sämtliche Fälle im genannten Zeitraum extrahiert, welche folgenden Kriterien erfüllten:

- Alter zum Zeitpunkt der Anästhesie  $\geq 18$  (siehe III.6.2.1)
- Vorhandene Werte für die Zeitpunkte „Bypass-Beginn“ und „Bypass-Ende“ (siehe III.6.2.2.1)

### **3.2. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden zunächst sämtliche Patienten, die während des Eingriffes kein VS entwickelt hatten. Ein VS lag nach unserer Definition vor, sobald eine i.v.-Applikation der Medikamente Noradrenalin in einer Dosierung  $\geq 0,3 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  und Vasopressin in einer Dosierung  $\geq 1 \text{ I.E.}/\text{h}$  notwendig waren (siehe III.6.2.2.3). Invasive hämodynamische Werte wie CO und SVRI wurden nicht regelmäßig intraoperativ aufgezeichnet und konnten deshalb nicht als Marker verwendet werden. Die Zuhilfenahme von Vasopressor-Dosierungen zur Definition der VS wurde bereits beschrieben [46, 83]. Zum Ausschluss der Fälle ohne VS diente die Filterfunktion in Microsoft Excel [59].

Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit präoperativer Venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder Extrakorporalem Life Support System (ECLS). Diese Fälle wurden manuell durch Analyse der Arztbriefe ausgeschlossen.

## **4. Beobachtungszeitraum**

Der Beobachtungszeitraum umfasste den gesamten Aufenthalt der jeweiligen Patienten an oben genannter Klinik, vom Aufnahme- bis zum Entlassungsdatum.

## **5. Anästhesie**

Die Anästhesie wurde standardisiert durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Prämedikation mit Midazolam (3,75-7,5 mg p.o. oder i.v.). Die Verabreichung von ACE-Hemmern und Angiotensin-1-Rezeptorblockern wurde bei elektiven Patienten am Tag vor der Operation abgesetzt. Nach dem Legen eines arteriellen Zuganges wurde die Anästhesie mit Midazolam, Etomidat oder Propofol, Sufentanil und Rocuronium eingeleitet und mit einer kontinuierlichen Sufentanil-

Infusion mit 0,5-1  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  Sufentanil sowie einer 1,5-2,5%igen Verdampfung von Sevofluran aufrechterhalten. Nach der Narkoseeinleitung wurden ein zentraler Venenkatheter und eine Schleuse eingeführt, um optional einen Pulmonalarterienkatheter einschwenken zu können. Der hämodynamische Status wurde intraoperativ mittels transösophagealer Echokardiographie überwacht.

Als Kardioplegielösung wurde eine kristalloide "Bretschneider"-Lösung (Custodiol®, Dr. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) verwendet.

Ein unfraktionierter Heparinbolus von 400 I.E./kgKG wurde vor Beginn der EKZ injiziert, gefolgt von zusätzlichen Dosen, um eine ACT von mindestens 400 s aufrechtzuerhalten. Am Ende der EKZ wurde die Heparinisierung mit einer langsamen Protamin-Infusion antagonisiert.

Der intraoperativen Hypotonie wurde durch die Aufrechterhaltung der Isovolumämie durch Flüssigkeitsinfusionen bzw. Bluttransfusionen und die kontinuierliche Verabreichung von Noradrenalin gegengesteuert. Außerdem wurde optional Vasopressin kontinuierlich verabreicht, wenn die Rate von Noradrenalin mehr als 0,2  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  betrug. Weitere Behandlungsoptionen waren Epinephrin zur Unterstützung der Inotropie und Hydrocortison.

Die Gabe von MB (2 mg/kgKG über eine Infusionsdauer von ca. 10 Minuten) wurde als Rescue-Medikation bei therapierefraktärer Hypotonie in Betracht gezogen, wenn trotz kontinuierlicher Gabe von 0,3  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  Noradrenalin sowie 1 I.E./h Vasopressin und wiederholten Noradrenalin-Boli keine stabile Hämodynamik erreicht werden konnte. Dies wurde vom behandelnden Anästhesisten, unabhängig von dessen Ausbildungsniveau, entschieden. Eine wiederholte Verabreichung von MB wurde nicht durchgeführt.

Nach der Operation wurden alle Patienten sediert, beatmet, auf die Intensivstation verlegt und in den folgenden Tagen überwacht. Das Weaning begann nach kardiorespiratorischer Stabilisierung und Ausschluss von Komplikationen, welche eine Reoperation erfordern.

## **6. Datenerhebung**

### **6.1. Quellen**

Als Datenquelle für die intraoperative Datenerhebung diente die klinikinterne Dokumentations-Software für die Narkoseprotokollierung NarkoData® [38]. Perioperative Daten wie Laborwerte, Beatmungsdauer, Klinikletalität, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie postoperative Dialyседaten wurden aus den elektronischen Patientenakten mittels der klinikinternen Anästhesie-Dokumentationssoftware ANDOK [58], dem klinischen Arbeitsplatzsystem KAS i.s.h.med® [18], dem klinischen Informationssystem LAMP-IS sowie dem klinikinternen SAP®-System [71] erhoben. Anschließend wurden anhand von Arztbriefen und analogen Patientenakten vorhandene Datenlücken gefüllt sowie eine Plausibilitätskontrolle der erhobenen Daten durchgeführt.

### **6.2. Variablen**

Sofern im Folgenden nicht anders beschrieben, wurde jeder Wert je einmalig für jeden Patienten (Kontroll- und Prüfgruppe) erhoben, bei mehreren vorhandenen Werten wurde jeweils der klinisch „schlechteste“ Wert verwendet.

#### **6.2.1. Demographische Daten**

Nachfolgende demographische Patientendaten wurden erhoben:

- Fallnummer

- Geschlecht (m/w)
- Alter zum Zeitpunkt der Anästhesie [a]
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht [kg]
- Notfall („ja“ oder „nein“)
- Hauptdiagnose als Freitext und ICD-Code aus ANDOK [58]
- Datum der Aufnahme in die Klinik („Aufnahmedatum“)
- Datum der Entlassung aus der Klinik („Entlassungs-Datum“)
- Krankenhausliegedauer [d]
- Art der Entlassung („lebend“ oder „verstorben“)
- Anästhesiedatum
- OPS-Code
- ASA-Klassifikation:

ASA-Klassifikation	Definition
ASA I	gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA IV	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

**Tabelle 1:** ASA-Klassifikation aus dem Englischen übersetzt in Anlehnung an [1].

## 6.2.2. Intraoperative Daten

### 6.2.2.1. Intraoperative Zeitpunkte

Folgende Zeitpunkte wurden für jeden Patienten erhoben:

- „Anästhesie-Beginn“ und „Anästhesie-Ende“
- „Schnitt“ und „Naht“

- „Bypass-Beginn“ und „Bypass-Ende“
- „Aortenabklemmzeit-Beginn“ und „Aortenabklemmzeit-Ende“
- „DHCA-Beginn“ und „DHCA-Ende“
- $t_{vs}$  = Zeitpunkt, an dem erstmalige Raten von mindestens 0,3  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  Noradrenalin und mindestens 1 I.E./h Vasopressin dokumentiert wurden

Für die Patienten der Prüfgruppe, welche MB erhalten haben, wurde zusätzlich der Zeitpunkt der MB-Gabe ( $t_{MB}$ ) erhoben.

#### **6.2.2.2. Intraoperative kumulierte Parameter und Maximaldosen**

Folgende Daten wurden jeweils bezogen auf die Zeiträume „Anästhesie-Beginn“ bis „Anästhesie-Ende“ sowie zusätzlich auf die Zeiträume „ $t_{vs}$ “ bis „Anästhesie-Ende“ erhoben:

##### **6.2.2.2.1. Intraoperative Bilanzierung**

- Blutverlust kumuliert [ml]
- Urinausscheidung kumuliert [ml]
- Intraoperative intravasale Volumentherapie
  - Kristalloide kumuliert [ml]
  - Kolloide kumuliert [ml]
- Intraoperative Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten
  - Erythrozyten-Konzentrate (EK) kumuliert [ml]
  - Fresh Frozen Plasma (FFP) kumuliert [ml]
  - Thrombozyten-Konzentrate (TK) kumuliert [ml]

#### **6.2.2.2.2. Intraoperative medikamentöse Therapie**

- Noradrenalin i.v.
  - Maximaldosis [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ]
  - Kumulativdosis [mg]
- Vasopressin i.v.
  - Maximaldosis [I.E./h]
  - Kumulativdosis [I.E.]
- MB Kumulativdosis [mg] (Prüfgruppe)

#### **6.2.2.3. Intraoperative fortlaufend erhobene Daten**

Abhängig vom Zeitpunkt  $t_{VS}$  wurden für alle Patienten (Kontroll- und Prüfgruppe) je einmalig zu den Beobachtungszeitpunkten  $t_{VS}$ ,  $t_{VS} + 15$  min, +30 min, +60 min, +90 min, +120 min sowie zusätzlich für Patienten der Prüfgruppe zu den Beobachtungszeitpunkten  $t_{MB}$ ,  $t_{MB} + 15$  min, + 30 min, + 60 min, + 90 min, + 120 min folgende Parameter erhoben:

- MAP [mmHg]
- Zentralvenöser Druck (ZVD) [mmHg]
- Noradrenalin-Rate [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ]
- Vasopressin-Rate [I.E./h]

#### **6.2.2.4. Sonstige intraoperative Daten**

- Erste gemessene Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]
- Gesamt-Bypassdauer kumuliert [min]

### **6.2.3. Perioperative Daten**

#### **6.2.3.1. Perioperative Laborwerte**

Folgende Daten wurden jeweils zu den Beobachtungszeitpunkten

1. „maximal 24 Stunden präoperativ“
2. „erster Wert postoperativ“
3. „erster postoperativer Tag“
4. „zweiter postoperativer Tag“
5. „dritter postoperativer Tag“

erhoben:

- Blutgasanalyse
  - Arterieller pH-Wert
  - Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (PaO<sub>2</sub>) [kPa]
  - Arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (PaCO<sub>2</sub>) [kPa]
  - Hämoglobinkonzentration [g/dl]
  - Laktat [mmol/l]
- Entzündungswerte:
  - C-reaktives-Protein (CRP) [mg/l]
  - Interleukin-6 (IL-6) [pg/ml]
  - Leukozyten [1/μl]
- Leberfunktion:
  - Aspartat-Aminotransferase (AST) [U/l]
  - Alanin-Aminotransferase (ALT) [U/l]
  - Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT) [U/l]
- Nierenfunktion:
  - Harnstoff [mmol/l]
  - Kreatinin [μmol/l]

#### **6.2.3.2. Intensivstationärer Verlauf**

Folgende Daten wurden zur intensivstationären Verlaufsbeobachtung erhoben:

- Intensivstationäre Aufenthaltsdauer [d]

- Gesamtbeatmungsdauer [h]
- Dialysedauer [h]

### 6.2.3.3. Sonstige perioperative Daten

- Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>)

### 6.2.4. Berechnete bzw. nachträglich erarbeitete Variablen

- Body-Mass-Index (BMI) =  $\frac{\text{Gewicht}[\text{kg}]}{\text{Größe}[\text{m}]^2} \left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right]$
- Art des Eingriffes: Die Patienten wurden nach OPS-Codes gruppiert in:
  - 1 = Operationen an der Aorta
  - 2 = Operationen an Klappen und Septen des Herzens
  - 3 = Operationen an den Koronargefäßen
  - 4 = Sonstige Operationen am Herzen  
(Herztransplantation=HTX, LVAD, Berlin Heart=BH)
  - 5 = Kombination aus mehreren Eingriffsarten
  - 6 = Sonstige, nicht dokumentiert
  - 7 = Revision
- „Schnitt-Naht-Zeit“ [min]
- Bypass-Dauer [min]

## 7. Statistische Auswertung

### 7.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden am Studienort während des Beobachtungszeitraumes 9356 volljährige Patienten einer herzchirurgischen Operation unter Verwendung der HLM unterzogen. 1172 davon entwickelten ein VS. Davon hatten 260 MB erhalten, 912 wurden somit der Kontrollgruppe zugeordnet. Nach einer ersten Datenvalidierung wurden folgende Patienten aus dem Datensatz

entfernt:

	MB-Gruppe (N=260)		Kontrollgruppe (N=912)		Gesamt (N=1172)	
In Tabula verstorben	13	5,0%	46	5,0%	59	5,0%
OP-Ende vor Zeitpunkt $t_{\text{Vasoplegie}} + 30$ Minuten	1	0,4%	14	1,5%	15	1,3%
Gabe Methylenblau vor $t_{\text{Vasoplegie}}$	23	8,8%			23	2,0%
Nicht valide Werte (Doppelte Patienten, falsch dokumentierte Werte)	2	0,8%	51	5,6%	53	4,5%
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>15,0%</b>	<b>111</b>	<b>12,2%</b>	<b>150</b>	<b>12,8%</b>
<b>Verbleibend</b>	<b>221</b>	<b>85,0%</b>	<b>801</b>	<b>87,8%</b>	<b>1022</b>	<b>87,1%</b>

**Tabelle 2:** Erste Validierung; Ausgeschlossene Patienten in absoluten und relativen Werten im Verhältnis zum Ausgangskollektiv (Prozent) [41].

Nach einer abschließenden Validierung wurden Patienten mit fehlenden hämodynamischen Daten und Tumoroperationen ausgeschlossen:

	MB-Gruppe (N=260)		Kontrollgruppe (N=912)		Gesamt (N=1172)	
Fehlende hämodynamische Daten	3	1,2%	36	3,9%	39	3,3%
Tumorchirurgischer Eingriff	0	0,0%	6	0,7%	6	0,5%
<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>1,2%</b>	<b>42</b>	<b>4,6%</b>	<b>45</b>	<b>3,8%</b>
<b>Verbleibend</b>	<b>218</b>	<b>83,8%</b>	<b>759</b>	<b>83,2%</b>	<b>977</b>	<b>83,4%</b>

**Tabelle 3:** Zweite Validierung; Ausgeschlossene Patienten in absoluten und relativen Werten im Verhältnis zum Ausgangskollektiv (Prozent) [41].

Somit verblieben 977 Patienten, wovon 218 MB erhalten hatten und somit der Prüfgruppe zugeordnet wurden. Die restlichen 759 Patienten bildeten die Kontrollgruppe [41].

## 7.2. Gruppierung und Matching

Im Anschluss an die Validierung wurde eine dritte Gruppe gebildet. Um die Auswirkungen der frühen MB-Gabe zu bewerten, wurde der Schwellenwert für den Zeitpunkt der Applikation auf 15 Minuten nach Eintritt des VS festgelegt:

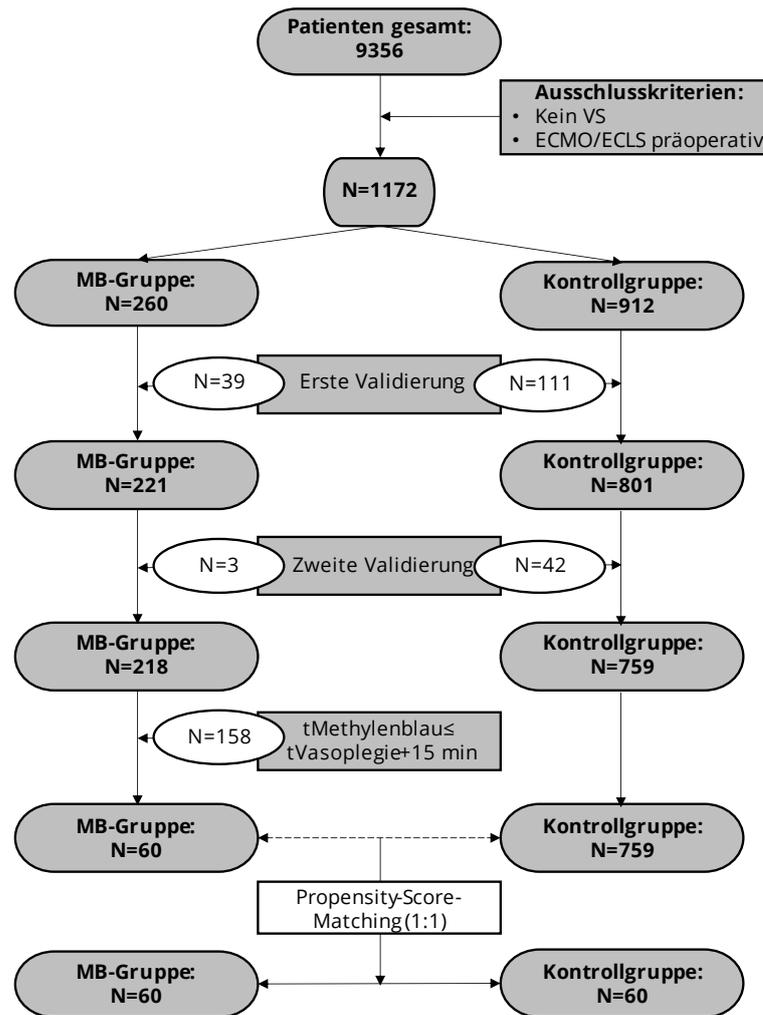
1. MB-Gruppe:  $t_{\text{MB}} \leq t_{\text{VS}} + 15 \text{ min}$
2. IMB-Gruppe:  $t_{\text{MB}} > t_{\text{VS}} + 15 \text{ min}$
3. Kontrollgruppe: keine MB-Gabe

158 Patienten wurden hierbei der IMB-Gruppe zugeordnet, 60 der MB-Gruppe. Anschließend wurde ausschließlich die MB-Gruppe mit der Kontrollgruppe verglichen.

Zur Reduzierung von Störfaktoreinflüssen wurde eine Propensity-Score-gematchte Analyse durchgeführt. Für das Propensity-Score-Matching wurden die Variablen „Alter“, „Geschlecht“, „BMI“ und „Art des Eingriffs“ verwendet. Nach einer bivariaten Datenanalyse (ANOVA) der o.g. Faktoren aller drei Gruppen wurde die Propensität für die Variablen, MB zu erhalten mit einer Matching-Toleranz von 0,01 vorhergesagt und für das Verfahren berücksichtigt. Entsprechend wurden die 60 Fälle der MB-Gruppe mit den entsprechenden Fällen der Kontrollgruppe im Verhältnis 1:1 unter Verwendung der Propensity-Score-Matching-Funktion der SPSS®-Statistiksoftware [37] erfolgreich abgeglichen. Dies führte zu 60 erfolgreich abgeglichenen Paaren, wie in Tabelle 4 und Abbildung 5 dargestellt [41]:

	MB-Gruppe (N=60)		Gematchte Kontrollgruppe (N=60)		p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b>	51	85,0	44	73,3	0,177
<b>Alter [Jahre]</b>	62,3	±12,2	62,0	±14,2	0,891
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,5	±4,5	26,7	±4,8	0,363
<b>ASA-Klassifikation</b>					0,414
1	0	0	0	0,0	
2	0	0	0	0,0	
3	12	20,0	10	16,7	
4	42	70,0	39	65,0	
5	6	10,0	11	18,3	
<b>Art des Eingriffes</b>					0,031
Operationen an der Aorta	16	26,7	7	11,7	
Operationen an Klappen und Septen des Herzens	21	35,0	20	33,3	
Operationen an den Koronargefäßen	8	13,3	18	30,0	
Sonstige Operationen am Herzen (Herztransplantation, LVAD, Berlin Heart)	5	8,3	9	15,0	
Kombination aus mehreren Eingriffsarten	4	6,7	0	0,0	
Sonstige, nicht dokumentiert	2	3,3	4	6,7	
Revision	4	6,7	2	3,3	
<b>Notfall</b>	13	21,7	16	26,7	0,335

**Tabelle 4:** Demographische Ausgangsdaten nach Propensity-Score-Matching. Werte werden als Mittelwerte (± Standardabweichung) für numerische Variablen (Alter, BMI) und als Prozentangaben für kategoriale Variablen angegeben. P-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41].



**Abbildung 5:** Patientenkollektiv, Gruppen und Matching [41].

### 7.3. Statistische Tests

Bei metrischen Variablen (z. B. Krankenhausliegedauer) wurden Gruppenvergleiche mit ungepaarten t-Tests durchgeführt.

Bei Variablen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden, wurden die Gruppen zu jedem Zeitpunkt einzeln verglichen.

Bei kategorialen Variablen (z. B. Geschlecht) wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

---

Im Falle von zwei möglichen Bedingungen wurden die p-Werte des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher angegeben.

Für mehr als zwei mögliche Bedingungen wurden die p-Werte des Pearson-Chi-Quadrat-Tests angegeben.

Eine Kaplan-Meier-Analyse wurde für die Überlebenszeit (90 Tage) mit einem Log-Rank-Gruppenvergleich (Mantel Cox) durchgeführt.

Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde für jeden Vergleich als signifikant betrachtet.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Präoperative demographische Daten

	MB-Gruppe (N=60)		Kontrollgruppe (N=759)		p-Wert
<b>Männliches Geschlecht</b>	51	85,0	580	76,4	0,082
<b>Alter [Jahre]</b>	62,3	±12,2	64,0	±13,6	0,351
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,5	±4,5	26,2	±4,3	0,024
<b>ASA-Klassifikation</b>					0,062
1	0	0	1	0,1	
2	0	0	1	0,1	
3	12	20,0	293	38,6	
4	42	70,0	419	55,2	
5	6	10,0	45	5,9	
<b>Art des Eingriffes</b>					<0.001
Operationen an der Aorta	16	26,7	107	14,1	
Operationen an Klappen und Septen des Herzens	21	35,0	302	39,8	
Operationen an den Koronargefäßen	8	13,3	225	29,6	
Sonstige Operationen am Herzen (Herztransplantation, LVAD, Berlin Heart)	5	8,3	69	9,1	
Kombination aus mehreren Eingriffsarten	4	6,7	22	2,9	
Sonstige, nicht dokumentiert	2	3,3	25	3,3	
Revision	4	6,7	9	1,2	
<b>Notfall</b>	13	21,7	151	19,9	0,738

**Tabelle 5:** Präoperative demographische Daten der MB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vor dem Matching. Werte werden als Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung) für numerische Variablen (Alter, BMI) und als Prozentangaben für kategoriale Variablen angegeben. p-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41].

Zunächst wurde die MB-Gruppe (N=60) mit der nicht-gematchten Kontrollgruppe (N=759) verglichen. Um einen Vergleich der präoperativen Patientendemographie zu erhalten wurden die Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „BMI“, „ASA-Klassifikation“, „Art des Eingriffes“ und „Notfall“ analysiert (Tabelle 5). Zahlreiche präoperative und chirurgische Faktoren waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, MB zu erhalten. In der MB-Gruppe waren die Patienten relativ häufiger den ASA-Klassifikationen 4 (MB: 70% vs. Kontrollgruppe: 55,2%) und 5 (MB: 10% vs. Kontrollgruppe: 5,9%) zugeordnet als in der Kontrollgruppe. In Bezug auf das operative Verfahren waren Patienten, die einer Operation an der Aorta unterzogen wurden, relativ häufiger von der MB-

Behandlung betroffen (MB: 26,7% vs. Kontrollgruppe: 14,1%). Der BMI korrelierte signifikant mit der MB-Behandlung (MB: 27,5 vs. Kontrollgruppe: 26,2;  $p=0,024$ ). Nicht mit der MB-Behandlung korrelierte die Tatsache, ob es sich bei dem Eingriff um einen Notfall handelte oder nicht (MB: 21,7% vs. Kontrollgruppe: 19,9%;  $p=0,738$ ) [41].

## 2. Perioperative Ergebnisse

	MB-Gruppe (N=60)		Gematchte Kontrollgruppe (N=60)		p-Wert
Dauer des Eingriffs [min]	421	±152	447	±169	0,373
Bypass-Dauer [min]	183	±104	185	±109	0,915
Beatmungsdauer [h] *	203	±338	195	±275	0,918
Krankenhausliegedauer [d]	30	±33	27	±35	0,620
Intensivstationäre Aufenthaltsdauer [d] **	16	±21	20	±37	0,466
90-Tage-Überlebensrate [d]	49	81,7	48	80,0	0,270

**Tabelle 6:** Perioperative Werte hinsichtlich des Einsatzes von MB im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe. Angegeben sind jeweils Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung), mit Ausnahme der 90-Tage-Überlebensrate, welche als absolute Zahl (Prozentsatz) angegeben ist. p-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41].

\*: Nur Daten von 25 Kontrollfällen verfügbar

\*\* : Nur Daten von 55 Kontrollfällen verfügbar

Mittels univariater Analyse wurden in Tabelle 6 verschiedene perioperative Variablen sowie Outcome-Parameter der MB-Gruppe mit der gematchten Kontrollgruppe verglichen. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug mehr als 7 Stunden:

- MB-Gruppe: 421 min ( $\pm 152$ )
- Kontrollgruppe: 447 min ( $\pm 169$ )
- $p=0,373$

Die durchschnittliche Bypass-Dauer betrug etwa 3 Stunden:

- MB-Gruppe: 183 min ( $\pm 104$ )
- Kontrollgruppe: 185 min ( $\pm 109$ )
- $p=0,915$

Ansonsten fanden wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der

perioperativen Variablen [41].

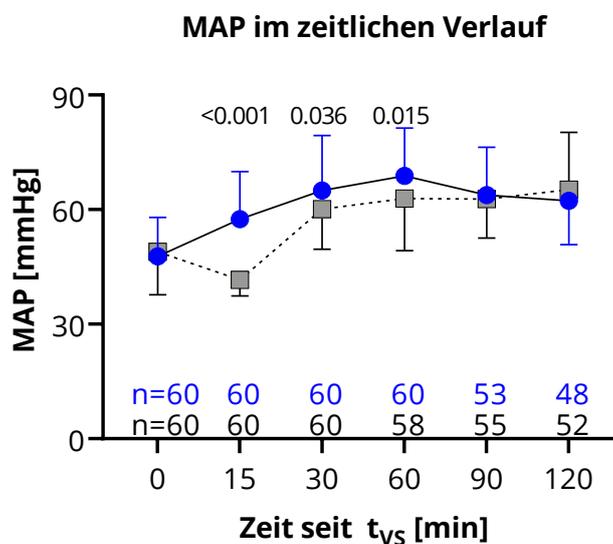
### 3. Intraoperative Ergebnisse

#### 3.1. Durchschnittliche Gabe von MB

MB wurde in einer Dosis von 2mg/kgKG verabreicht. Der Mittelwert betrug 161,5mg ( $\pm 57,37$ mg) [41].

#### 3.2. Hämodynamische Effekte

Die hämodynamischen Effekte der MB-Gruppe im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe werden in Abbildung 6 dargestellt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erholte sich der MAP-Wert in der MB-Gruppe signifikant innerhalb der ersten 30 ( $p=0,036$ ) und 60 Minuten ( $p=0,015$ ) nach Eintritt des VS [41]:

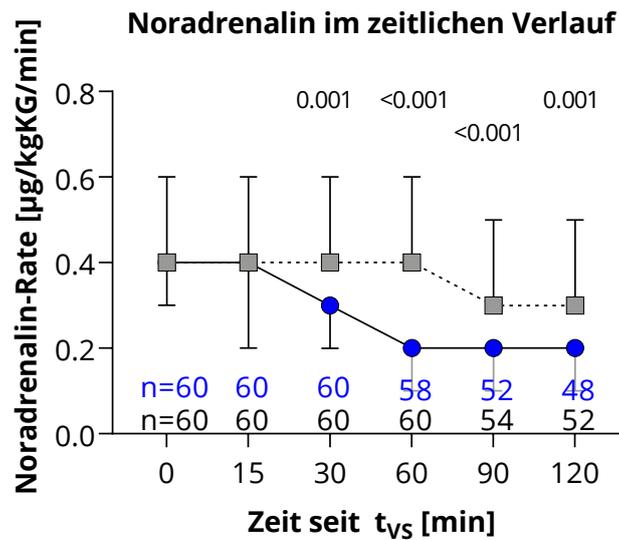


**Abbildung 6:** Verlauf des MAP (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41].

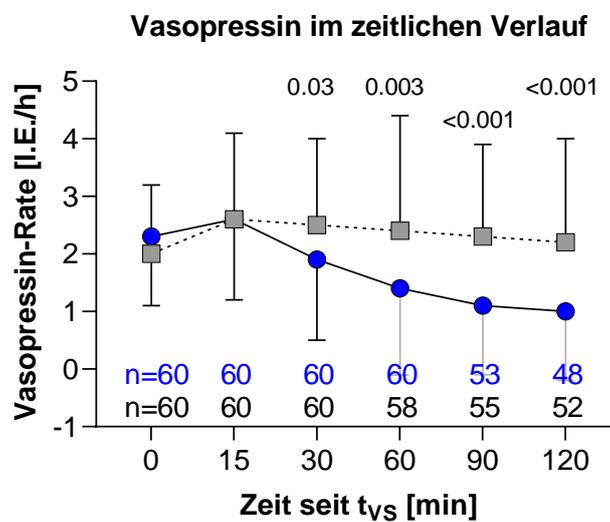
#### 3.3. Vasopressoren intraoperativ

Gleichzeitig konnte die Menge an Noradrenalin und Vasopressin schneller in der MB-Gruppe als in der Kontrollgruppe reduziert werden

[41]:



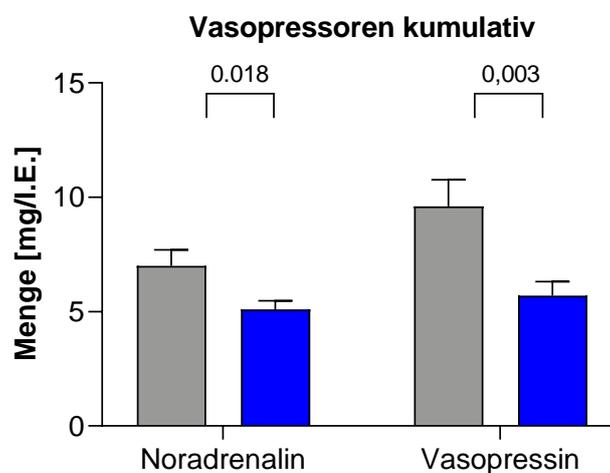
**Abbildung 7:** Verlauf der Noradrenalin-Rate (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41].



**Abbildung 8:** Verlauf der Vasopressin-Rate (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41].

Darüber hinaus war die kumulative Menge an Vasopressoren gemessen ab dem Zeitpunkt  $t_{VS}$  in der MB-Gruppe niedriger [41]:

- Noradrenalin:
  - MB-Gruppe: 5,1 mg ( $\pm$  2,9 mg)
  - Kontrollgruppe: 7,0 mg ( $\pm$  5,4 mg)
  - $p=0,018$
- Vasopressin:
  - MB-Gruppe: 5,7 I.E. ( $\pm$  4,7 I.E.)
  - Kontrollgruppe: 9,6 I.E. ( $\pm$  9,0 I.E.)
  - $p=0,003$

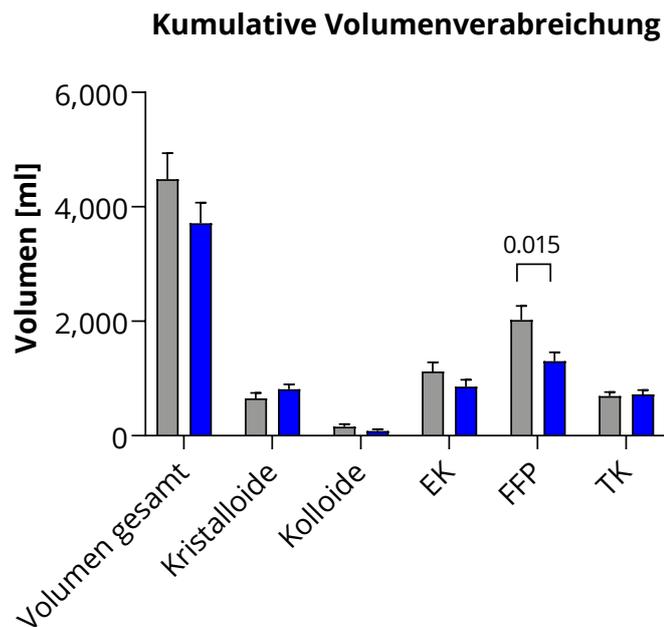


**Abbildung 9:** Kumulative Menge der Vasopressoren ab  $t_{vs}$  (Median mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41].

### 3.4. Volumenverabreichung intraoperativ

Hinsichtlich der Volumenverabreichung gemessen ab dem Zeitpunkt  $t_{vs}$  fanden wir nur einen Unterschied in den Transfusionsraten von FFP [41]:

- MB-Gruppe: 1246 ml ( $\pm$ 1178 ml)
- Kontrollgruppe: 1863 ml ( $\pm$ 1751 ml)
- $p = 0,015$



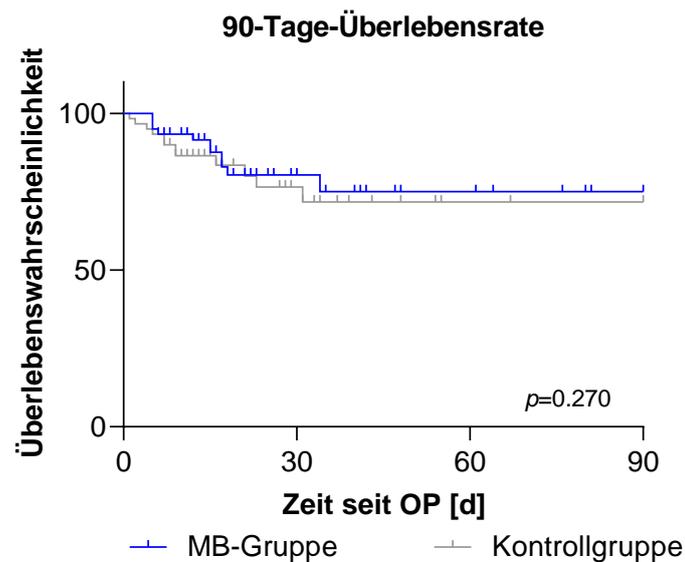
**Abbildung 10:** Kumulative Menge an verabreichtem Volumen ab  $t_{vs}$  (Median mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41].

## 4. Postoperative Werte

### 4.1. Überlebenszeitanalyse

Die 90-Tage-Überlebensrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [41]:

- MB-Gruppe: 81,7%
- Kontrollgruppe: 80%
- $p = 0,270$



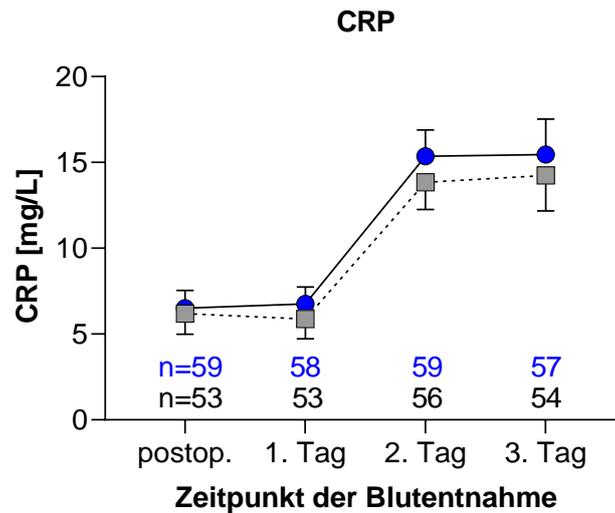
**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve; 90-Tage-Überlebensrate [41].

## 4.2. Postoperative Laborparameter

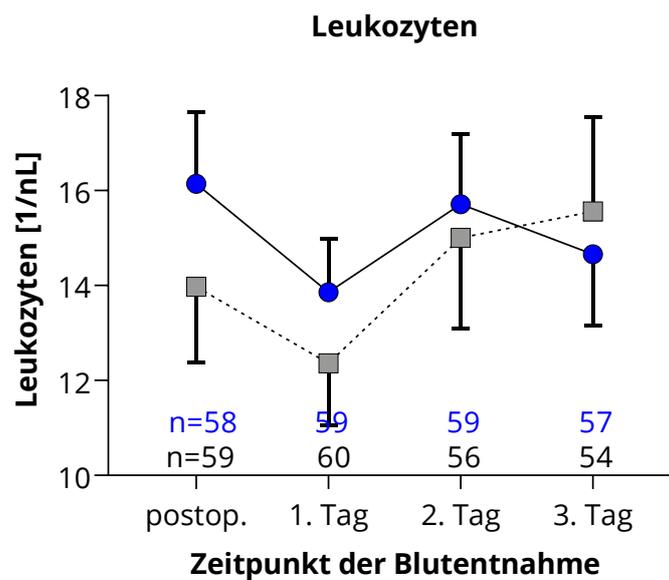
Bei Notfällen konnten die routinemäßigen Blutentnahmen 24 Stunden vor der Operation nicht durchgeführt werden. Aufgrund dieses relevanten Datenmangels war deshalb der Vergleich der präoperativen Werte nicht aussagekräftig [41].

### 4.2.1. Entzündungswerte

In den ersten drei postoperativen Tagen unterschieden sich das CRP und die Leukozytenzahl nicht zwischen den Gruppen [41]:



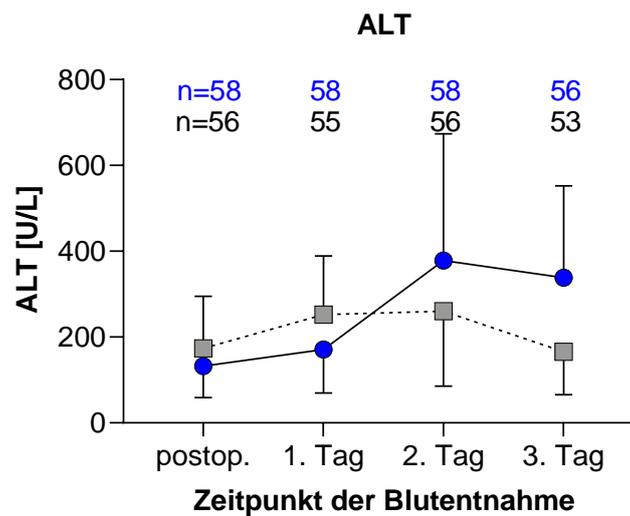
**Abbildung 12:** Postoperativer Verlauf des CRP (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].



**Abbildung 13:** Postoperativer Verlauf der Leukozytenzahl (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].

#### 4.2.2. Leberfunktion

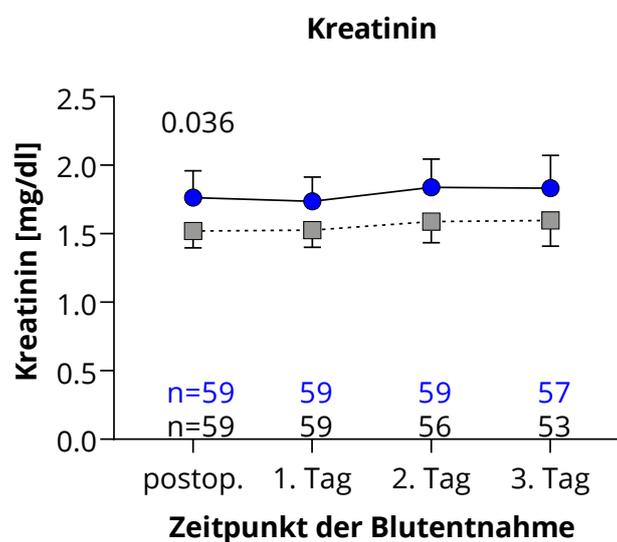
Hinsichtlich der ALT fanden wir keine höhere Inzidenz von Leberfunktionsstörungen in der MB-Gruppe [41]:



**Abbildung 14:** Postoperativer Verlauf der ALT (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].

#### 4.2.3. Nierenfunktion

Die Auswertung des Kreatinins ergab eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsstörung für die MB-Gruppe ( $p=0,036$ ) [41]:



**Abbildung 15:** Postoperativer Verlauf des Kreatinins (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].

Jedoch gab es keine Unterschiede in der Notwendigkeit einer

Nierenersatztherapie zwischen den Gruppen (jeweils 27 von 60 Patienten pro Gruppe) [41].

### **4.3. Weitere Postoperative Ergebnisse**

Auch andere Ergebnisvariablen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [41]:

- durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation:
  - MB-Gruppe: 16 Tage ( $\pm 21$ )
  - Kontrollgruppe: 20 Tage ( $\pm 37$ )
  - $p=0,466$
- durchschnittliche Dauer der Beatmung:
  - MB-Gruppe: 203 Stunden ( $\pm 338$ )
  - Kontrollgruppe: 195 Stunden ( $\pm 275$ )
  - $p=0,918$
- Krankenhausverweildauer:
  - MB-Gruppe: 30 Tage ( $\pm 33$ )
  - Kontrollgruppe: 27 Tage ( $\pm 35$ )
  - $p=0,62$

## V. DISKUSSION

In unserer Studie wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren ein Kollektiv von insgesamt 1022 Patienten untersucht, welche während einer Herzoperation mit HLM ein VS entwickelten. 221 Patienten erhielten durchschnittlich 1,88 mg/kgKG MB, die restlichen 801 Patienten erhielten kein MB und dienten als Kontrollgruppe. Dies ist somit bzgl. des Patientenkollektivs die bisher größte retrospektive Studie zu diesem Thema. Die in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten sind repräsentativ für eine erwachsene kardiochirurgische Patientenpopulation, die in einem Universitätsklinikum behandelt wird. Wir reduzierten jedoch die Selektionsverzerrung durch die Verwendung eines Propensity-Score-Matching und die Analyse eines begrenzten Zeitraums, in dem MB verabreicht wurde [41].

Wir konnten anhand unserer homogenen Patientengruppe zeigen, dass die frühzeitige Anwendung von MB nach Eintritt des VS im Vergleich zur konventionellen Vasopressor-Unterstützung mit vorteilhaften hämodynamischen Effekten verbunden zu sein scheint. Bei MB-Patienten war eine Verbesserung der hämodynamischen Stabilität innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose des VS mit einer Reduktion der Vasopressor-Unterstützung durch Noradrenalin und Vasopressin verbunden. Außerdem wurden, auch wenn die Kreatininwerte bei MB-Patienten im frühen postoperativen Zeitraum signifikant höher waren, die Inzidenz einer Nierenersatztherapie sowie die postoperative 90-Tage-Letalität nicht beeinträchtigt [41].

In dieser Studie betrug die Gesamtinzidenz des VS 12,5%, was mit früheren Berichten übereinstimmt, die zeigten, dass ein VS bei 9-44% der Patienten auftritt, die einer Herzoperation mit HLM unterzogen wurden [15, 29, 41].

Ein VS kann bis zu 72 Stunden dauern und ist mit einer erhöhten Letalität von bis zu 25% verbunden[25, 29]. Daher ist es wichtig, das VS frühzeitig zu erkennen und sofort eine zielgerichtete Therapie zu beginnen. Volumenersatztherapie und die Gabe von Vasopressoren gelten als erstes Mittel der Wahl für die Behandlung eines VS. Es ist davon auszugehen, dass Noradrenalin und Vasopressin positive Wirkungen bei der Therapie eines VS haben und einen ausreichenden Perfusionsdruck in allen Organen gewährleisten. Vor über 20 Jahren bestätigten Argenziano et al. den Anstieg des MAP und die Reduktion von Katecholaminen beim Einsatz von Vasopressin zur Behandlung des VS [3, 14]. Daher wird in unserer Einrichtung Vasopressin als Option der zweiten Wahl nach Noradrenalin im Falle eines VS eingesetzt. Bei anhaltender therapieresistenter VS sind jedoch weitere Eskalationsstrategien erforderlich [41].

Im Gegensatz zu zuvor veröffentlichten Behandlungsschemata [48, 64] empfahlen Busse et al. kürzlich, die Verabreichung von Vasopressin bei niedrigeren Dosen von Noradrenalin zu beginnen, gefolgt von MB bei therapieresistentem VS ohne Kontraindikationen [13, 41].

Unsere Ergebnisse bestätigen die günstigen Auswirkungen der Anwendung von MB auf die Hämodynamik, nachdem eine Kombination von Noradrenalin und Vasopressin in kontinuierlicher Therapie angewendet wurde und ohne dass sich postoperativ die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Leberschädigungen oder die Sterblichkeit erhöhten. Im Gegensatz dazu berichteten frühere Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Anwendung von MB beim VS. Während einige Studien nach der Behandlung mit MB eine Abnahme des Herzzeitvolumens, eine verringerte renale und hepatische Durchblutung, eine höhere Arrhythmierate und eine erhöhte postoperative Sterblichkeit zeigten [2, 22, 65, 83], stabilisierten andere

die Hämodynamik [47, 55, 56, 65]. Das VS entwickelt sich mit einem unmittelbaren und tiefgreifenden Abfall des MAP ohne initiale Stoffwechsel- oder Organfunktionsstörungen [46]. Um Organschäden zu vermeiden, halten wir es für entscheidend, die Hämodynamik so schnell wie möglich zu stabilisieren und den Bedarf an Katecholaminen zu reduzieren. Im Gegensatz zu früheren Studien haben wir daher Daten von Patienten analysiert, die MB innerhalb von 15 Minuten nach Eintritt des VS erhalten haben, und diese mit Daten von Patienten verglichen, die kein MB erhalten haben. Wir konnten feststellen, dass die Patienten von einer frühzeitigen Verabreichung von MB profitieren konnten. Eine verzögerte Verabreichung von MB könnte für die höheren Komplikationsraten in anderen Studien verantwortlich sein [83]. Auch andere Autoren betonten, dass die Wirkung von MB davon abhängt, zu welchem Zeitpunkt es verabreicht wird [10, 22, 24]. Die beste Wirkung zeigt MB, wenn die NO-Spiegel steigen und die GC-Aktivität zunimmt, d.h. innerhalb der ersten acht Stunden des VS. Daher könnte eine verzögerte Gabe von MB aufgrund niedriger GC- und NO-Spiegel keine vorteilhaften Wirkungen haben [10, 24]. Mehaffey et al. verglichen retrospektiv die intraoperative MB-Behandlung des VS nach HLM mit der verzögerten Behandlung auf der Intensivstation und fanden heraus, dass die intraoperative Gabe die Überlebensrate verbesserte und das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse reduzierte [41, 56].

Die Ergebnisse in unserer Studie zeigten weiter, dass in der MB-Gruppe innerhalb von 15 Minuten nach Eintritt des VS signifikant weniger Vasopressor-Unterstützung notwendig war als in der Kontrollgruppe. Daher könnte die frühzeitige Anwendung von MB eine vielversprechende therapeutische Strategie mit geringen Nebenwirkungen sein. Prospektive Analysen sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen [41].

Der signifikante Unterschied in der Substitution von FFP zwischen den Gruppen könnte durch den therapeutischen Versuch der intravasalen Flüssigkeitsverabreichung bei persistierender schwerer Hypotonie trotz kristalloider Infusion und Katecholaminunterstützung verursacht worden sein [41].

Trotz der Vorteile von MB sollten immer dessen Kontraindikationen oder potenzielle Risikofaktoren identifiziert werden. Die Anwendung von MB bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann zu schwerer Hämolyse führen [31, 62]. Eine vorhandene Therapie mit Antidepressiva kann ein Serotoninsyndrom auslösen [34, 51]. Zusätzlich führt die Verabreichung von MB zu verfälschten Messungen der Sauerstoffsättigung während der Anwendungszeit [41].

Das beste Dosierungsschema für MB wird von Evora et al. vorgeschlagen: ein intravenöser Bolus von 2 mg/kgKG gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,25-2 mg/kgKG/h [22]. Eine aktuelle retrospektive Studie aus Tübingen beobachtete 209 Schock-Patienten, die MB als Bolus, als kontinuierliche Infusion oder als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion erhalten haben. Hierbei wurde festgestellt, dass die 28-Tages-Letalität signifikant abnimmt bei Patienten, bei denen MB als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion verabreicht wurde im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen [72]. An unserer Klinik wurde nur ein intravenöser Bolus ohne kontinuierliche Infusion verabreicht, was eine Einschränkung dieser Studie sein könnte [41].

Aufgrund der langen Dauer der Studie und aufgrund von Personalwechseln in unserer Abteilung während des Studienzeitraums gehen wir davon aus, dass Auswirkungen durch unterschiedliche Anwender ausgeglichen wurden. Dennoch muss dieser Faktor in einer

prospektiven Studie berücksichtigt werden [41].

Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist das unizentrische und retrospektive Design [41]. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann bzgl. der Hämodynamik kein direkter Vergleich zur Kontrollgruppe angeführt werden, da in der Kontrollgruppe die hämodynamischen Parameter nur im zeitlichen Verlauf nach Beginn des VS, in der Prüfgruppe jedoch zusätzlich nach Gabe von MB ermittelt wurden. Multizentrische und idealerweise prospektiv randomisierte Studien sind zur weiteren Analyse der Wirksamkeit von MB notwendig.

Die insgesamt „schlechteren“ Ausgangs- und Verlaufswerte der perioperativen Parameter in der Prüfgruppe resultieren ebenfalls aus dem retrospektiv angelegten Studiendesign: Wie unter IV.1 beschrieben, weist die MB-Gruppe einen höheren Anteil an ASA 4- und ASA 5- Klassifikationen sowie durchschnittlich kompliziertere Eingriffsarten auf. Die Indikation zur Gabe von MB stellte der jeweilige Anästhesist. Da es sich hierbei immer um einen Off-Label-Use handelte, war die Gabe von MB nicht selten eine ultima ratio. Auch hier würde eine prospektive Doppelblindstudie wertvollere Ergebnisse liefern können.

Darüber hinaus haben wir die Schwere des VS in unserer Analyse nicht berücksichtigt [41]. Da hämodynamische Werte wie CO oder SVR bei manchen Patienten nicht durch einen Pulmonalkatheter oder andere Messmethoden erfasst wurden, war es nicht möglich diese Parameter in die Definition des VS miteinzuschließen. Die verabreichte Menge an Vasopressoren als Hilfsmarker für das VS wurde jedoch bereits in anderen Arbeiten beschrieben [46, 83]. Intraoperativ wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um eine Beeinträchtigung der Kontraktilität als Ursache für die Hypotonie

auszuschließen [41].

Innerhalb von 72 Stunden nach der Ankunft auf der Intensivstation gab es aufgrund der digitalen Dokumentation bestimmte Datenlücken in Bezug auf den Aufenthalt auf der Intensivstation und die Dauer der mechanischen Beatmung [41].

Es wurde auch kein Langzeit-Follow-up durchgeführt [41]. Die klinische Frage, ob MB die Letalität im postoperativen Verlauf nach Entlassung verbessert, kann durch unsere Studie nicht beantwortet werden.

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

Das VS nach herzchirurgischen Eingriffen mit HLM ist eine ernsthafte Komplikation, die mit einer bis dreifach erhöhten Letalität einhergeht. Nicht selten benötigen Patienten mit einem VS sehr hohe Katecholamin-Dosen, was fatale Nebenwirkungen wie Herzarrhythmien sowie Ischämien der distalen Extremitäten, des Darms und der Herzkranzgefäße zur Folge hat [55]. In einer Studie an Patienten mit VS und hohen Dosen an Katecholaminen wurde eine 90-Tage-Überlebensrate von lediglich 17% festgestellt [12].

Die Pathophysiologie des VS nach herzchirurgischen Eingriffen ist kaum erforscht, aber es wird allgemein vermutet, dass es aus einer Entzündungsreaktion, ausgelöst durch die HLM, hervorgeht [82]. Außerdem haben möglicherweise präoperative Medikationen wie ACE-Hemmer, Calciumantagonisten und intravenöse Heparinisierung einen Einfluss auf die Entstehung [75].

Entscheidend bei der Therapie des therapierefraktären VS ist die Hemmung der übermäßigen Produktion und Aktivität von sowohl NO als auch cGMP. MB werden mehrere Wirkungen nachgesagt, die dem Effekt erhöhter NO-Stimulation entgegenwirken können. Zum einen kann es die endotheliale NO-Synthase-Aktivität antagonisieren, zum anderen NO direkt einfangen und die GC-Aktivität hemmen [36, 48]. Zusätzlich scheint MB auch negative Auswirkungen durch Sauerstoffradikale oder Interleukine positiv zu beeinflussen [9, 73].

Ziel dieser retrospektiven, unizentrischen Studie war es, die Auswirkungen des frühzeitigen Einsatzes von MB auf die Hämodynamik nach intraoperativer Diagnose eines VS zu bewerten. [41]

Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden alle volljährigen Patienten

identifiziert, die während einer Herzoperation unter Einsatz der HLM ein intraoperatives VS entwickelten. Das VS wurde dabei wie folgt definiert: notwendige i.v.-Applikation der Medikamente Noradrenalin in einer Dosierung  $\geq 0,3 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  und Vasopressin in einer Dosierung  $\geq 1 \text{ I.E.}/\text{h}$  zur Stabilisierung der Hämodynamik. Die Prüfgruppe erhielt MB (2 mg/kgKG i.v.), während die Kontrollgruppe eine Standardtherapie erhielt. Zur Reduzierung von Störfaktoreinflüssen wurden die beiden Gruppen mittels Propensity-Score-Analyse abgeglichen [41].

Von den 1022 identifizierten Patienten mit VS erhielten 221 intraoperativ MB. 60 Patienten erhielten MB innerhalb von 15 Minuten nach Eintritt des VS. Die frühzeitige Anwendung von MB nach der Diagnose eines therapieresistenten VS führte in unserer Studie innerhalb der ersten Stunde zu einer signifikanten Erhöhung des MAP ( $p=0,015$ ), zu einer signifikant geringeren Dosierung von Noradrenalin ( $p<0,001$ ) und Vasopressin ( $p=0,003$ ) sowie zu einer signifikant geringeren kumulativen Menge an Noradrenalin ( $p=0,018$ ) und Vasopressin ( $p=0,003$ ). Der intraoperative Bedarf an FFP war in der MB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringer ( $p=0,015$ ). Die MB-Gruppe hatte in den ersten drei postoperativen Tagen höhere Kreatininwerte ( $p=0,036$ ), jedoch ohne Veränderungen in der Dialysehäufigkeit. Die 90-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,270$ ) [41].

Unsere Ergebnisse deuten auf einen zusätzlichen Nutzen des MB-Einsatzes bei VS im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie mit Vasopressoren hin. Eine frühzeitige Gabe von MB bei VS kann die Hämodynamik der Patienten signifikant verbessern und hat in unserem, aus Hochrisikopatienten bestehenden Kollektiv, nur geringe Nebenwirkungen. Die Letalität scheint durch MB nicht beeinflusst zu werden [41].

---

Multizentrische und idealerweise prospektiv randomisierte Studien sind zur weiteren Analyse der Wirksamkeit von MB sowie zur Bestätigung unserer Ergebnisse notwendig.

**VII. TABELLENVERZEICHNIS**

<i>Tabelle 1: ASA-Klassifikation aus dem Englischen übersetzt in Anlehnung an [1].</i>	20
<i>Tabelle 2: Erste Validierung; Ausgeschlossene Patienten in absoluten und relativen Werten im Verhältnis zum Ausgangskollektiv (Prozent) [41].</i>	25
<i>Tabelle 3: Zweite Validierung; Ausgeschlossene Patienten in absoluten und relativen Werten im Verhältnis zum Ausgangskollektiv (Prozent) [41].</i>	25
<i>Tabelle 4: Demographische Ausgangsdaten nach Propensity-Score-Matching. Werte werden als Mittelwerte (<math>\pm</math> Standardabweichung) für numerische Variablen (Alter, BMI) und als Prozentangaben für kategoriale Variablen angegeben. P-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41].</i>	26
<i>Tabelle 5: Präoperative demographische Daten der MB-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vor dem Matching. Werte werden als Mittelwerte (<math>\pm</math>Standardabweichung) für numerische Variablen (Alter, BMI) und als Prozentangaben für kategoriale Variablen angegeben. p-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41].</i>	29
<i>Tabelle 6: Perioperative Werte hinsichtlich des Einsatzes von MB im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe. Angegeben sind jeweils Mittelwerte (<math>\pm</math>Standardabweichung), mit Ausnahme der 90-Tage-Überlebensrate, welche als absolute Zahl (Prozentsatz) angegeben ist. p-Werte geben die Signifikanz im Vergleich zur MB-Gruppe an [41]. *: Nur Daten von 25 Kontrollfällen verfügbar **: Nur Daten von 55 Kontrollfällen verfügbar</i>	30

## VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Herz-Lungen-Maschine; Schema der extrakorporalen Zirkulation [81]. ..... 2
- Abbildung 2: Der zelluläre Mechanismus des vasodilatatorischen Schocks. Die glatten Muskelzellen der Blutgefäße ziehen sich zusammen, wenn die intrazellulären Calciumspiegel steigen und dafür sorgen, dass Querverbindungen zwischen Aktin und Myosin phosphoryliert werden. Dieser Prozess wird ausgelöst, nachdem Vasokonstriktionsmediatoren wie Angiotensin II oder Katecholamine an Oberflächenrezeptoren binden. Umgekehrt tritt eine Vasodilatation auf, wenn Moleküle wie NO oder atriales natriuretisches Peptid eine Erhöhung des intrazellulären cGMP und schließlich eine Dephosphorylierung von Myosin bewirken [61]. ..... 6
- Abbildung 3: Der Mechanismus des VS nach EKZ. Die HLM löst eine schwere Entzündungsreaktion aus, welche die Produktion von NO und die Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen ( $K_{ATP}$ ) zur Folge hat. Dies führt zu einer Abnahme der Myosinphosphorylierung und somit zur Vasodilatation. Gleichzeitig werden die neurohypophysialen Vasopressinspeicher erschöpft, was die Vasodilatation verstärkt und somit das VS verursacht [61]. ..... 8
- Abbildung 4: Hemmung der NO-induzierten Vasodilatation durch MB [5].  
12
- Abbildung 5: Patientenkollektiv, Gruppen und Matching [41]. ..... 27
- Abbildung 6: Verlauf des MAP (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41]. ..... 31
- Abbildung 7: Verlauf der Noradrenalin-Rate (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41]. ..... 32
- Abbildung 8: Verlauf der Vasopressin-Rate (Median mit Standardabweichung) nach  $t_{VS}$ . MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41]. ..... 32
- Abbildung 9: Kumulative Menge der Vasopressoren ab  $t_{VS}$  (Median mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41]. ..... 33
- Abbildung 10: Kumulative Menge an verabreichtem Volumen ab  $t_{VS}$  (Median mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau). p-Werte geben die Signifikanz an [41]. ..... 34

---

<i>Abbildung 11:</i>	<i>Kaplan-Meier-Kurve; 90-Tage-Überlebensrate [41].</i>	<i>..... 35</i>
<i>Abbildung 12:</i>	<i>Postoperativer Verlauf des CRP (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].</i>	<i>..... 36</i>
<i>Abbildung 13:</i>	<i>Postoperativer Verlauf der Leukozytenzahl (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].</i>	<i>..... 36</i>
<i>Abbildung 14:</i>	<i>Postoperativer Verlauf der ALT (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].</i>	<i>..... 37</i>
<i>Abbildung 15:</i>	<i>Postoperativer Verlauf des Kreatinins (Mittelwerte mit Standardabweichung). MB-Gruppe (blau) im Vergleich zur Kontrollgruppe (grau) [41].</i>	<i>..... 37</i>

**IX. LITERATURVERZEICHNIS**

1 Andrade, J.C.S.d., Batista Filho, M.L., Évora, P.R.B., Tavares, J.R., Buffolo, Ê., Ribeiro, E.E., Silva, L.A., Teles, C.A., Petrizzo, A., Barata Filho, V.V.

Methylene blue administration in the treatment of the vasoplegic syndrome after cardiac surgery.

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. 11 (1996) 107-114

2 Andritsos, M.J.

Con: methylene blue should not be used routinely for vasoplegia perioperatively.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 25 (2011) 739-743

3 Argenziano, M., Chen, J.M., Choudhri, A.F., Cullinane, S., Garfein, E., Weinberg, A.D., Smith, C.R., Jr., Rose, E.A., Landry, D.W., Oz, M.C.

Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent.

J Thorac Cardiovasc Surg. 116 (1998) 973-980

4 Argenziano, M., Choudhri, A.F., Oz, M.C., Rose, E.A., Smith, C.R., Landry, D.W.

A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement.

Circulation. 96 (1997) II-286-290

5 Arias Morales, C., Gonzalez-Zacarias, A., Essandoh, M., Dimitrova, G., Am, B.

Serotonin Syndrome Following Methylene Blue Administration for Vasoplegic Syndrome in Heart and Lung Transplantation – A Case Series.

International Journal of Anesthesiology & Research. (2016) 363-367

6 Bahr, V., Franzen, N., Oelkers, W., Pfeiffer, A.F., Diederich, S.

Effect of exogenous glucocorticoid on osmotically stimulated antidiuretic

hormone secretion and on water reabsorption in man.

Eur J Endocrinol. 155 (2006) 845-848

7 Bardakci, H., Kaplan, S., Karadeniz, U., Ozer, C., Bardakci, Y., Ozogul, C., Birincioglu, C.L., Cobanoglu, A.

Methylene blue decreases ischemia-reperfusion (I/R)-induced spinal cord injury: an in vivo study in an I/R rabbit model.

Eur Surg Res. 38 (2006) 482-488

8 Barrett, L.K., Singer, M., Clapp, L.H.

Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock.

Crit Care Med. 35 (2007) 33-40

9 Beasley, D., McGuiggin, M.

Interleukin 1 activates soluble guanylate cyclase in human vascular smooth muscle cells through a novel nitric oxide-independent pathway.

J Exp Med. 179 (1994) 71-80

10 Blacker, S.a., Whalen, F.

Vasoplegic syndrome: does the timing of methylene blue matter.

J Anesth Clinic Res. 4 (2013) 333

11 Boeken, U., Feindt, P.

Is a SIRS/sepsis syndrome after cardiac surgery a consequence of extracorporeal circulation?

Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 22 (2008) 110-118

12 Brown, S.M., Lanspa, M.J., Jones, J.P., Kuttler, K.G., Li, Y., Carlson, R., Miller, R.R., 3rd, Hirshberg, E.L., Grissom, C.K., Morris, A.H.

Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy.

Chest. 143 (2013) 664-671

- 
- 13 Busse, L.W., Barker, N., Petersen, C.  
Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options.  
Critical Care. 24 (2020) 36
- 14 Busse, L.W., Ostermann, M.  
Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury.  
Semin Nephrol. 39 (2019) 462-472
- 15 Byrne, J.G., Leacche, M., Paul, S., Mihaljevic, T., Rawn, J.D., Shernan, S.K., Mudge, G.H., Stevenson, L.W.  
Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation.  
Eur J Cardiothorac Surg. 25 (2004) 327-332
- 16 Carl, M., Alms, A., Braun, J., Dongas, A., Erb, J., Goetz, A., Goepfert, M., Gogarten, W., Grosse, J., Heller, A.R., Heringlake, M., Kastrup, M., Kroener, A., Loer, S.A., Marggraf, G., Markewitz, A., Reuter, D., Schmitt, D.V., Schirmer, U., Wiesenack, C., Zwissler, B., Spies, C.  
S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system.  
Ger Med Sci. 8 (2010) Doc12
- 17 Carrel, T., Englberger, L., Mohacsi, P., Neidhart, P., Schmidli, J.  
Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance.  
J Card Surg. 15 (2000) 347-353
- 18 Cerner Deutschland GmbH KAS i.s.h.med®. Berlin, Deutschland.
- 19 Daemen-Gubbels, C.R., Groeneveld, P.H., Groeneveld, A.B., van Kamp, G.J.,

Bronsveld, W., Thijs, L.G.

Methylene blue increases myocardial function in septic shock.

Crit Care Med. 23 (1995) 1363-1370

20 Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R., Osborn, T.M., Nunnally, M.E., Townsend, S.R., Reinhart, K., Kleinpell, R.M., Angus, D.C., Deutschman, C.S., Machado, F.R., Rubenfeld, G.D., Webb, S., Beale, R.J., Vincent, J.L., Moreno, R., Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric, S.

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.

Intensive Care Med. 39 (2013) 165-228

21 Deutsche Herzstiftung e.V. 2021. Deutscher Herzbericht 2021. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V.

22 Evora, P.R., Alves Junior, L., Ferreira, C.A., Menardi, A.C., Bassetto, S., Rodrigues, A.J., Scorzoni Filho, A., Vicente, W.V.

Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised.

Rev Bras Cir Cardiovasc. 30 (2015) 84-92

23 Evora, P.R., Ribeiro, P.J., Vicente, W.V., Reis, C.L., Rodrigues, A.J., Menardi, A.C., Alves Junior, L., Evora, P.M., Bassetto, S.

Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties.

Rev Bras Cir Cardiovasc. 24 (2009) 279-288

24 Fernandes, D., da Silva-Santos, J.E., Duma, D., Villela, C.G., Barja-Fidalgo, C., Assreuy, J.

Nitric oxide-dependent reduction in soluble guanylate cyclase functionality accounts for early lipopolysaccharide-induced changes in vascular reactivity.

---

Mol Pharmacol. 69 (2006) 983-990

25 Fischer, G.W., Levin, M.A.

Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management.

Semin Thorac Cardiovasc Surg. 22 (2010) 140-144

26 Gibbon, J.H., Jr.

Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.

Minn Med. 37 (1954) 171-185; passim

27 Glance, L.G., Kellermann, A.L., Hannan, E.L., Fleisher, L.A., Eaton, M.P.,  
Dutton, R.P., Lustik, S.J., Li, Y., Dick, A.W.

The impact of anesthesiologists on coronary artery bypass graft surgery outcomes.

Anesth Analg. 120 (2015) 526-533

28 Gomes, W.J., Carvalho, A.C., Palma, J.H., Goncalves, I., Jr., Buffolo, E.

Vasoplegic syndrome: a new dilemma.

J Thorac Cardiovasc Surg. 107 (1994) 942-943

29 Gomes, W.J., Carvalho, A.C., Palma, J.H., Teles, C.A., Branco, J.N., Silas,  
M.G., Buffolo, E.

Vasoplegic syndrome after open heart surgery.

J Cardiovasc Surg (Torino). 39 (1998) 619-623

30 Grayling, M., Deakin, C.D.

Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in  
septic endocarditis.

J Thorac Cardiovasc Surg. 125 (2003) 426-427

31 Grubb, K.J., Kennedy, J.L., Bergin, J.D., Groves, D.S., Kern, J.A.

The role of methylene blue in serotonin syndrome following cardiac  
transplantation: a case report and review of the literature.

---

J Thorac Cardiovasc Surg. 144 (2012) e113-116

32 Gruetter, C.A., Kadowitz, P.J., Ignarro, L.J.

Methylene blue inhibits coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by nitroglycerin, sodium nitrite, and amyl nitrite.

Can J Physiol Pharmacol. 59 (1981) 150-156

33 Hasija, S., Makhija, N., Choudhury, M., Hote, M., Chauhan, S., Kiran, U.

Prophylactic vasopressin in patients receiving the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril undergoing coronary artery bypass graft surgery.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 24 (2010) 230-238

34 Hencken, L., To, L., Ly, N., Morgan, J.A.

Serotonin Syndrome Following Methylene Blue Administration for Vasoplegic Syndrome.

Journal of Cardiac Surgery. 31 (2016) 208-210

35 Holmes, C.L., Patel, B.M., Russell, J.A., Walley, K.R.

Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock.

Chest. 120 (2001) 989-1002

36 Hosseinian, L., Weiner, M., Levin, M.A., Fischer, G.W.

Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia?

Anesth Analg. 122 (2016) 194-201

37 IBM Corporation SPSS®. 27 ed. Armonk, NY, Vereinigte Staaten.

38 IMESO-IT GmbH NarkoData®. Gießen, Deutschland.

39 Jochberger, S., Velik-Salchner, C., Mayr, V.D., Luckner, G., Wenzel, V., Falkensammer, G., Ulmer, H., Morgenthaler, N., Hasibeder, W., Dunser, M.W.

The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after

cardiac surgery: a prospective, controlled study.

Intensive Care Med. 35 (2009) 489-497

40 Kofidis, T., Struber, M., Wilhelmi, M., Anssar, M., Simon, A., Harringer, W., Haverich, A.

Reversal of severe vasoplegia with single-dose methylene blue after heart transplantation.

J Thorac Cardiovasc Surg. 122 (2001) 823-824

41 Kofler, O., Simbeck, M., Tomasi, R., Hinske, L.C., Klotz, L.V., Uhle, F., Born, F., Pichlmaier, M., Hagl, C., Weigand, M.A., Zwißler, B., von Dossow, V.

Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study.

J Clin Med. 11 (2022)

42 Kwok, E.S., Howes, D.

Use of methylene blue in sepsis: a systematic review.

J Intensive Care Med. 21 (2006) 359-363

43 Landry, D.W., Levin, H.R., Gallant, E.M., Ashton, R.C., Jr., Seo, S., D'Alessandro, D., Oz, M.C., Oliver, J.A.

Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock.

Circulation. 95 (1997) 1122-1125

44 Landry, D.W., Oliver, J.A.

The pathogenesis of vasodilatory shock.

N Engl J Med. 345 (2001) 588-595

45 Lavigne, D.

Vasopressin and methylene blue: alternate therapies in vasodilatory shock.

Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 14 (2010) 186-189

46 Levin, M.A., Lin, H.-M., Castillo, J.G., Adams, D.H., Reich, D.L., Fischer, G.W.  
Early On–Cardiopulmonary Bypass Hypotension and Other Factors Associated  
With Vasoplegic Syndrome.

Circulation. 120 (2009) 1664-1671

47 Levin, R.L., Degrange, M.A., Bruno, G.F., Del Mazo, C.D., Taborda, D.J.,  
Griotti, J.J., Boullon, F.J.

Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after  
cardiac surgery.

Ann Thorac Surg. 77 (2004) 496-499

48 Levy, B., Fritz, C., Tahon, E., Jacquot, A., Auchet, T., Kimmoun, A.

Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future.

Crit Care. 22 (2018) 52

49 Leyh, R.G., Kofidis, T., Struber, M., Fischer, S., Knobloch, K., Wachsmann,  
B., Hagl, C., Simon, A.R., Haverich, A.

Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after  
cardiopulmonary bypass?

J Thorac Cardiovasc Surg. 125 (2003) 1426-1431

50 Luckner, G., Dunser, M.W., Jochberger, S., Mayr, V.D., Wenzel, V., Ulmer,  
H., Schmid, S., Knotzer, H., Pajk, W., Hasibeder, W., Mayr, A.J., Friesenecker, B.

Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock.

Crit Care Med. 33 (2005) 2659-2666

51 Martino, E.A., Winterton, D., Nardelli, P., Pasin, L., Calabrò, M.G., Bove, T.,  
Fanelli, G., Zangrillo, A., Landoni, G.

The Blue Coma: The Role of Methylene Blue in Unexplained Coma After Cardiac  
Surgery.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 30 (2016) 423-427

- 52 Maslow, A.D., Stearns, G., Butala, P., Schwartz, C.S., Gough, J., Singh, A.K.  
The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass.  
Anesth Analg. 103 (2006) 2-8, table of contents
- 53 Mayer, B., Brunner, F., Schmidt, K.  
Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue.  
Biochem Pharmacol. 45 (1993) 367-374
- 54 Mayer, B., Brunner, F., Schmidt, K.  
Novel actions of methylene blue.  
Eur Heart J. 14 Suppl I (1993) 22-26
- 55 Mazzeffi, M., Hammer, B., Chen, E., Caridi-Scheible, M., Ramsay, J., Paciullo, C.  
Methylene blue for postcardiopulmonary bypass vasoplegic syndrome: A cohort study.  
Ann Card Anaesth. 20 (2017) 178-181
- 56 Mehaffey, J.H., Johnston, L.E., Hawkins, R.B., Charles, E.J., Yarboro, L., Kern, J.A., Ailawadi, G., Kron, I.L., Ghanta, R.K.  
Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival.  
The Annals of Thoracic Surgery. 104 (2017) 36-41
- 57 Mekontso-Dessap, A., Houel, R., Soustelle, C., Kirsch, M., Thebert, D., Loisançe, D.Y.  
Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function.  
Ann Thorac Surg. 71 (2001) 1428-1432
- 58 Mesalvo Stuttgart GmbH ANDOK. Pliezhausen, Deutschland.

59 Microsoft Corporation 2016. Microsoft Excel. Redmond, Washington, Vereinigte Staaten.

60 Morales, D.L., Garrido, M.J., Madigan, J.D., Helman, D.N., Faber, J., Williams, M.R., Landry, D.W., Oz, M.C.  
A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg. 75 (2003) 926-930

61 Muhammad, R., Dharmadjati, B.B., Mulia, E.P.B., Rachmi, D.A.  
Vasoplegia: Mechanism and Management Following Cardiopulmonary Bypass.  
Eurasian J Med. 54 (2022) 92-99

62 Ng, B.K.W., Cameron, A.J.D.  
The Role of Methylene Blue in Serotonin Syndrome: A Systematic Review.  
Psychosomatics. 51 (2010) 194-200

63 Omar, S., Zedan, A., Nugent, K.  
Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment.  
Am J Med Sci. 349 (2015) 80-88

64 Ortoleva, J.P., Cobey, F.C.  
A Systematic Approach to the Treatment of Vasoplegia Based on Recent Advances in Pharmacotherapy.  
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 33 (2019) 1310-1314

65 Ozal, E., Kuralay, E., Yildirim, V., Kilic, S., Bolcal, C., Kucukarslan, N., Gunay, C., Demirkilic, U., Tatar, H.  
Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery.  
Ann Thorac Surg. 79 (2005) 1615-1619

- 66 Paciuillo, C.A., McMahon Horner, D., Hatton, K.W., Flynn, J.D.  
Methylene blue for the treatment of septic shock.  
Pharmacotherapy. 30 (2010) 702-715
- 67 Papadopoulos, G., Sintou, E., Siminelakis, S., Koletsis, E., Baikoussis, N.G., Apostolakis, E.  
Perioperative infusion of low- dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study.  
J Cardiothorac Surg. 5 (2010) 17
- 68 Patarroyo, M., Simbaqueba, C., Shrestha, K., Starling, R.C., Smedira, N., Tang, W.H., Taylor, D.O.  
Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era.  
J Heart Lung Transplant. 31 (2012) 282-287
- 69 Pschyrembel Online (2022)  
Herz-Lungen-Maschine  
(<https://www.pschyrembel.de/HLM/K09QL/doc/>)  
Stand: 22.02.2023
- 70 Rehberg, S., Kampmeier, T.-G., Lange, M., Ertmer, C.  
Vasopressor therapy of postoperative vasoplegic syndrome.  
Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 25 (2011) 350-360
- 71 SAP Deutschland SE & Co. KG SAP®. Walldorf, Deutschland.
- 72 Sari-Yavuz, S., Heck-Swain, K.L., Keller, M., Magunia, H., Feng, Y.S., Haeberle, H.A., Wied, P., Schlensak, C., Rosenberger, P., Koeppen, M.  
Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study.

---

Front Med (Lausanne). 9 (2022) 1014276

73 Schmidt, H.H.

NO., CO and .OH. Endogenous soluble guanylyl cyclase-activating factors.

FEBS Lett. 307 (1992) 102-107

74 Shaefi, S., Mittel, A., Klick, J., Evans, A., Ivascu, N.S., Gutsche, J., Augoustides, J.G.T.

Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 32 (2018) 1013-1022

75 Shanmugam, G.

Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue.

Eur J Cardiothorac Surg. 28 (2005) 705-710

76 Sparicio, D., Landoni, G., Pappalardo, F., Crivellari, M., Cerchierini, E., Marino, G., Zangrillo, A.

Methylene blue for lithium-induced refractory hypotension in off-pump coronary artery bypass graft: report of two cases.

J Thorac Cardiovasc Surg. 127 (2004) 592-593

77 Statistisches Bundesamt (2022)

Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2021

([https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene\\_anzahl.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html))

Stand: 22.02.2023

78 Statistisches Bundesamt (2022)

Vollstationäre Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser, Diagnosekapitel 2021

([https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene\\_anzahl.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html))

[Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/diagnose-kapitel-geschlecht.html](#))

Stand: 13.03.2023

79 Sun, X., Zhang, L., Hill, P.C., Lowery, R., Lee, A.T., Molyneaux, R.E., Corso, P.J., Boyce, S.W.

Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery?

Eur J Cardiothorac Surg. 34 (2008) 820-825

80 Surks, H.K., Mochizuki, N., Kasai, Y., Georgescu, S.P., Tang, K.M., Ito, M., Lincoln, T.M., Mendelsohn, M.E.

Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP- dependent protein kinase Ialpha.

Science. 286 (1999) 1583-1587

81 Urban & Fischer 2003. Herz-Lungen-Maschine. *Roche Lexikon Medizin*, 5. Aufl. München / Jena: Urban & Fischer.

82 Wan, S., LeClerc, J.L., Vincent, J.L.

Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies.

Chest. 112 (1997) 676-692

83 Weiner, M.M., Lin, H.M., Danforth, D., Rao, S., Hosseinian, L., Fischer, G.W.  
Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 27 (2013) 1233-1238

## **X. DANKSAGUNG**

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Februar 2016 bis März 2023 an der Klinik für Anästhesiologie der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all denjenigen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben und ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Vera von Dossow für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit.

Bei meinem Betreuer Dr. Othmar Kofler, der immer für mich erreichbar war, mich bei allen Fragen unterstützt hat und mir auch nach unserer Münchener Zeit als Freund geblieben ist, auch wenn die Zeit durch familiäre und berufliche Verpflichtungen knapp war.

Bei Dr. med. Bernhard Pollwein für die technische Unterstützung bei der Datenerfassung.

Bei meinen Eltern Karin und Walter Simbeck für die Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums.

Bei meinen beiden Kindern Paulina und Quirin Simbeck, die mich in den letzten Tagen der Fertigstellung in Ruhe haben arbeiten lassen.

Last, but not least möchte ich meiner Frau Eva Simbeck danken für die Motivation, schon während meines Physikums, fürs Rücken-Freihalten und jede Umarmung in der finalen Phase dieser Dissertation.

---

**XI. PUBLIKATIONSLISTE**

- Kofler, O., Simbeck, M., Tomasi, R., Hinske, L.C., Klotz, L.V., Uhle, F., Born, F., Pichlmaier, M., Hagl, C., Weigand, M.A., Zwißler, B., von Dossow, V.  
Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study.  
J Clin Med. 11 (2022)

## **XII. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich, Maximilian Rudolf Emil Simbeck, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*„Wirksamkeit und Sicherheit von Methylenblau in der Behandlung der Vasoplegie während oder nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine“*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bad Hindelang, 06.03.2024

*Ort, Datum*

MAXIMILIAN RUDOLF EMIL SIMBECK

*Unterschrift*