

Aus der  
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Retrospektive Untersuchung von Methylenblau  
zur Behandlung des Schocks**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Sari-Yavuz, geb. Sari, Sibel**

**2025**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Koeppen
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Nadalin
Tag der Disputation:	27.02.2025

**Für meine Eltern,  
meinen Bruder und  
meinen Ehemann**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	<i>III</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>V</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>VI</i>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Schock</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	3
1.1.2 Kriterien für den septischen Schock.....	4
1.1.3 Kriterien für den kardiogenen Schock.....	5
1.1.4 Kriterien für das vasoplegische Syndrom.....	8
<b>1.2 Allgemeine Therapie des Schocks</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 Methylenblau</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Patienten und Methode</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Studienpopulation</b> .....	<b>19</b>
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
<b>2.4 Vasoaktiv-inotroper Score</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5 Dosierungsstrategie des Methylenblaus</b> .....	<b>21</b>
<b>2.6 Datenerhebung und -archivierung</b> .....	<b>21</b>
2.6.1 Erfasste Daten.....	22
<b>2.7 Statistische Auswertung</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Demographie der Studienpopulation und klinische Charakteristika</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2 Komorbiditäten der Studienpopulation</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3 Ätiologie des Schocks</b> .....	<b>29</b>
<b>3.4 Behandlungsvariablen auf der Intensivstation</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5 Laborwerte am Tag der Methylenblau-Behandlung</b> .....	<b>34</b>
<b>3.6 Methylenblau-Dosierung</b> .....	<b>36</b>
<b>3.7 Katecholamintherapie während der Methylenblau-Applikation</b> .....	<b>37</b>
<b>3.8 Methylenblau-Dosierungsstrategie, grundlegende hämodynamische Parameter und Bedarf an Vasopressoren</b> .....	<b>40</b>

3.9	Faktoren die mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind .....	47
3.10	Faktoren, die mit der 28-Tage-Mortalität assoziierten sind .....	52
4	<i>Diskussion</i> .....	55
4.1	Allgemein.....	55
4.2	Allgemeine Wirkung des Methylenblaus bei Patienten mit Schock.....	57
4.3	Faktoren, die mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind .....	63
4.4	Faktoren, die mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert sind .....	66
5	<i>Zusammenfassung</i> .....	69
6	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	71
7	<i>Erklärung zum Eigenteil</i> .....	79
8	<i>Veröffentlichungen</i> .....	81
9	<i>Danksagung</i> .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body mass index
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CK-MB	Ceratinkinase vom Muscle-brain-typ
CRP	C-reaktives-Protein
D	day
DVIS	Delta VIS
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase
ESCIM	European Society of Intensive Care Medicine
FITT-STEMI	Feedback-Intervention and Treatment-Times in ST-Elevation Myocardial Infarction
GTP	Guanosintriphosphat
H	Hours (Stunden)
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IABP-SHOCK II	Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
ICU	Intensiv Care Unit
IL-6	Interleukin 6
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IQA	Interquartilsabstand
IS	Inotroper Score
M	Median

MAP	Mittlerer arterieller Druck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSTEMI	Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
PAOP	pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PCI	perkutane Koronarintervention
PCT Procalcitonin	Procalcitonin
PDMS	Patienten-Daten-Management-System
qSOFA	Quick sequential organ failure assessment score
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
sGC	lösliche Guanylatzyklase
SHOCK	Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock
SIRS	Systemisch-Inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	sequential organ failure assessment score
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
SVRI	systemisch vaskulärer Widerstandindex
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VIS	Vasoaktiv-inotroper Scores
ZVD	Zentraler Venendruck

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Mechanismus von Methylenblau.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Einschlusskriterien der Studienpopulation .....	17
<b>Abbildung 3:</b> Inotroper Score und Vasoactive-Inotroper Score.....	20
<b>Abbildung 4:</b> Ätiologie des Schocks.....	29
<b>Abbildung 5:</b> Intensivverweildauer auf der Intensivstation .....	32
<b>Abbildung 6:</b> Beatmungsdauer der einzelnen Dosierungsstrategien .....	33
<b>Abbildung 7:</b> Mittlerer arterieller Druck im Zeitverlauf nach der Methylenblau- Applikation.....	40
<b>Abbildung 8:</b> Herzfrequenz im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation	41
<b>Abbildung 9:</b> System vaskulärer Widerstand im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation .....	43
<b>Abbildung 10:</b> Noradrenalinbedarf im Zeitverlauf nach der Methylenblau- Applikation.....	45
<b>Abbildung 11:</b> VIS im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation.....	46
<b>Abbildung 12:</b> Identifikation der Patienten als Methylenblau-Responder .....	48

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische Daten der Gesamtpopulation .....	27
<b>Tabelle 2:</b> Komorbiditäten der Studienpopulation .....	28
<b>Tabelle 3:</b> Veranschaulichung der Schockätiologie .....	30
<b>Tabelle 4:</b> Behandlungsvariablen auf der Intensivstation .....	34
<b>Tabelle 5:</b> Labordiagnostik zu Beginn der Methylenblau-Therapie .....	35
<b>Tabelle 6:</b> Labordiagnostik am Tag der Methylenblau-Therapie .....	36
<b>Tabelle 7:</b> Kumulative Dosis von Methylenblau .....	37
<b>Tabelle 8:</b> Initiale Dosis von vasoaktiven Substanzen und VIS zu Beginn der Methylenblau-Applikation .....	39
<b>Tabelle 9:</b> Mittlerer arterieller Druck in mmHg nach der Methylenblau-Applikation .....	41
<b>Tabelle 10:</b> Herzfrequenz nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf ...	42
<b>Tabelle 11:</b> Systemvaskulärer Widerstand nach Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf .....	43
<b>Tabelle 12:</b> Noradrenalindosis nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf .....	44
<b>Tabelle 13:</b> VIS nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf .....	46
<b>Tabelle 14:</b> Faktoren, welche mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind .....	50
<b>Tabelle 15:</b> Faktoren, welche mit der 28 Tage Mortalität assoziiert sind .....	53

# 1 Einleitung

## 1.1 Schock

Ein Schock ist ein akuter, lebensbedrohlicher Zustand, der durch eine unzureichende Perfusion und daraus resultierende mangelhafte Sauerstoffversorgung der Körperzellen und Gewebe gekennzeichnet ist. Dies führt zu einer gestörten zellulären Funktion und kann zum multiplen Organversagen und Tod führen, wenn er nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Es werden vier Schockformen unterschieden, die unterschiedliche Ursachen haben. Sie weisen ähnliche Merkmale auf und gehen mit Hypotonie und beeinträchtigter Sauerstoffzufuhr und -verwertung im peripheren Kreislauf einher (Cecconi et al., 2014). In letzter Konsequenz hat ein Schockgeschehen häufig ein Multiorgandysfunktionssyndrom zur Folge, welches sich aus einer Kreislaufinsuffizienz, einem akuten Nierenversagen, einem Lungenversagen und auch Leberinsuffizienz zusammensetzt (Standl et al., 2018).

Obwohl keine universelle Definition des Schocks existiert, werden häufig vier Schockformen differenziert

- Hypovolämischer Schock
- Distributiver Schock
- Kardiogener Schock
- Obstruktiver Schock.

Diese Schockformen werden weiterhin in Untergruppen unterteilt. Der hypovolämische Schock weist vier und der distributive Schock drei Untergruppen auf (Standl et al., 2018).

Pathophysiologisch können die Schockformen primär folgenden Organsystem zugeordnet werden: dem Blut- und Flüssigkeitskompartiment, dem Gefäßsystem, dem Herz- und Kreislaufsystem (Standl et al., 2018). Ein hypovolämischer

Schock tritt auf, wenn es zu einer Abnahme des venösen Rückstroms infolge eines Volumenverlustes kommt. Dies kann intern oder extern bedingt sein, beispielsweise durch Blutungen oder im Rahmen eines Traumas ohne offensichtliche Blutungen (Cecconi et al., 2014, Standl et al., 2018). Zu den Hauptursachen des kardiogenen Schocks zählen Herzinfarkt, Myopathien, Myokarditis und Arrhythmien, sowie andere zugrunde liegende kardiale Erkrankungen (Standl et al., 2018). Lungenarterienembolien, Spannungspneumothorax und die kardiale Tamponade können zum obstruktiven Schock führen. Ein distributiver Schock wird häufig durch einen Verlust des Gefäßtonus und den daraus resultierenden verminderten Blutfluss verursacht. Dies tritt insbesondere beim septischen oder anaphylaktischen Schock auf (Cecconi et al., 2014).

Die Diagnose „Schock“ wird im klinischen Alltag anhand von klinischen Untersuchungen, hämodynamischen Faktoren und biochemischen Veränderungen gestellt. Bei einem Schockzustand nimmt der mittlere arterielle Druck (MAP) ab, was häufig eine Reflextachykardie zur Folge hat. Diese Regulationsmechanismen sind jedoch im Schock nicht ausreichend, wodurch es zu einer Minderperfusion der peripheren Gewebe kommt. Dies kann klinisch beispielsweise anhand von Hautveränderungen („Mottled Skin“), einer Abnahme der Diurese und einer Veränderung des neurologischen Status des Patienten festgestellt werden. Die Minderperfusion der peripheren Gewebe und die daraus resultierende Gewebehypoxie werden häufig als Erklärung für den Anstieg des Laktatspiegels auf über 1,5 mmol/l herangezogen, welcher mithilfe der Blutgasanalyse ermittelt werden kann (Reinhart et al., 2010, Vincent and De Backer, 2013).

Aufgrund der veränderten Mikrozirkulation steigt die Synthese von proinflammatorischen Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6). Diese wiederum induzieren die Expression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und führen zur anschließenden Produktion des gefäßerweiternden Stickstoffmonoxids (NO). NO wirkt als Vasodilatator, was zu einer Abnahme des Gefäßtonus, insbesondere dem der Widerstandsgefäße, führt (Koeppen et al., 2004). Es spielt eine erhöhte endotheliale Produktion von

Stickstoffmonoxid eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des Schocks. Die erhöhte NO-Produktion führt zu einer Abnahme des mittleren arteriellen Drucks und begünstigt die Entwicklung einer Organmalperfusion (Petros et al., 1994, Joffre et al., 2020). Des Weiteren wird angenommen, dass die NO-Konzentration zur zunehmenden Resistenz gegenüber Katecholaminen beiträgt (Evans et al., 1993, Tchen and Sullivan, 2020).

Die Therapie eines Schocks zielt zunächst auf die Behebung der Ursachen ab. Um eine hämodynamische Stabilisierung zu erreichen, stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Wenn die alleinige Volumentherapie zur Wiederherstellung der Hämodynamik nicht ausreicht, erhalten die Patienten Vasopressoren. In vielen klinischen Studien wurden Vasopressoren wie Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin untersucht (Annane et al., 2007, Myburgh et al., 2008, De Backer et al., 2010). Noradrenalin hat sich bei den meisten Schockformen als Vasopressor der ersten Wahl durchgesetzt. Bei Patienten mit einem schwerwiegenden Kreislaufversagen sind zusätzliche vasoaktive Substanzen erforderlich. In mehreren klinischen und experimentellen Studien bezüglich der Schocktherapie wurden NO-Synthase-Inhibitoren untersucht, doch der Einsatz dieser Substanzen hat sich in der klinischen Therapie nie durchgesetzt (Bailey et al., 2007).

### **1.1.1 Epidemiologie**

Schock ist ein allgemeines Krankheitsbild, welches bisher nicht durch eine universelle Definition festgelegt wurde. Aus diesem Grund existieren keine Studien, die die Epidemiologie des klinischen Krankheitsbildes „Schock“ untersucht haben. Wenn man eine Epidemiologie des Schocks erstellen möchte, muss man daher die Häufigkeiten der einzelnen Schockformen separat betrachten.

Im Rahmen einer von Vincent und De Backer veröffentlichten Studie zeigte sich, dass der distributive Schock, hierbei vor allem der septische Schock, mit 62 % am häufigsten in der Patientenpopulation vertreten ist. Gefolgt wird dieser dann

vom kardiogenen und hypovolämischen Schock mit jeweils 16 %, dem distributiven Schock (nicht-septisch) mit 4 % und dem obstruktiven Schock mit 2 % (Vincent and De Backer, 2013).

In einem Zeitraum von 2007 bis 2013 wurden mittels der DRG-Statistik die behandelten Sepsisfälle in Deutschland erfasst. Dabei lag die Zahl der in Deutschland Erkrankten für das Jahr 2013 bei etwa 280.000 Patienten (Fleischmann et al., 2016). Ein jährlicher Anstieg der Inzidenz von 5,7 % im Zeitraum von 2007 bis 2013 war zu beobachten, wohingegen die Mortalität von 27,0 % auf 24,3 % zurückgegangen war (Fleischmann et al., 2016, Standl et al., 2018). Einen septischen Schock erlitten 35 % dieser Patienten, von denen 58,8 % daran verstarben (Fleischmann et al., 2016, Standl et al., 2018). In der von Scholz et al. in Deutschland durchgeführten FITT-STEMI-Studie (Feedback-Intervention and Treatment-Times in ST-Elevation Myocardial Infarction) betrug die Letalität der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock 39 % (Scholz et al., 2018, Werdan et al., 2021). Anhand des Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie können Rückschlüsse auf die Anzahl der Patienten mit einem hypovolämischen Schock gezogen werden (Standl et al., 2018). Diese beläuft sich auf 50.000 pro Jahr (Standl et al., 2018).

### **1.1.2 Kriterien für den septischen Schock**

In Deutschland erkranken jährlich 280.000 Patienten an einer Sepsis, wobei die Inzidenz kontinuierlich um 5,7 % pro Jahr ansteigt. Im Gegensatz dazu ist die Mortalität von 27,0 % auf 24,3 % rückläufig (Fleischmann et al., 2016). Mithilfe der 2004 eingeführten DRG-Statistik konnten behandelte Sepsisfälle im Zeitraum von 2007 bis 2013 erfasst werden (Standl et al., 2018). Es wurde festgestellt, dass die Häufigkeit septischer Erkrankungen bei älteren und polymorbiden Patienten zunahm, wobei sie in der Altersgruppe über 85 Jahren auf 1434 pro 100.000 anstieg (Fleischmann et al., 2016). Eine von Vincent und De Backer durchgeführte Studie ergab, dass der septische Schock, als eine Form des distributiven Schocks, in der Patientenpopulation am häufigsten auftrat und 62 % ausmachte. Diesem folgten der kardiogene und der hypovolämische Schock mit

jeweils 16 %, der nicht-septische distributive Schock mit 4 % und schließlich der obstruktive Schock mit 2 % (Vincent and De Backer, 2013).

Laut den aktualisierten Kriterien der Sepsis-3-Konsensuskonferenz von 2016 wird Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, die durch eine unangemessene Körperreaktion auf eine Infektion entsteht (Singer et al., 2016). Die zuvor verwendeten SIRS-Kriterien (Systemisch-Inflammatorisches Response-Syndrom) wurden von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) überarbeitet und angepasst (Brunkhorst et al., 2020). Zur Diagnose der sepsisassoziierten Organdysfunktion wird der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score verwendet (Vincent et al., 1996). Dabei werden die Funktionen von Leber, Niere, Lunge, Herzkreislaufsystem, Blutbildung und Bewusstseinslage bewertet. Ein Anstieg um mehr als 2 Punkte im Score weist auf das Risiko einer Sepsis hin. Für ein schnelles Screening dient der Quick-SOFA (qSOFA), der die Atemfrequenz ( $> 22/\text{min}$ ), den systolischen Blutdruck ( $< 100 \text{ mmHg}$ ) und den Bewusstseinszustand berücksichtigt (Vincent et al., 1996).

Ein septischer Schock ist durch eine persistierende arterielle Hypotonie charakterisiert, bei der eine Katecholamintherapie erforderlich ist, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von über 65 mmHg zu erreichen. Zudem tritt ein Laktatanstieg von mehr als 2 mmol/L auf (Singer et al., 2016, Standl et al., 2018, Brunkhorst et al., 2020). In der intensivmedizinischen Behandlung sind eine zügige Therapie durch Fokussanierung und antimikrobielle Behandlung entscheidend. Die hämodynamische Stabilisierung kann durch Volumentherapie und den Einsatz von Vasopressoren erzielt werden. Für eine differenzierte Therapie kann ein erweitertes invasives Monitoring herangezogen werden (Gotts and Matthay, 2016, Standl et al., 2018).

### **1.1.3 Kriterien für den kardiogenen Schock**

Der kardiogene Schock resultiert aus einer akuten Funktionsstörung des Herzens, die durch eine kritisch verminderte Pumpfunktion des Herzens

gekennzeichnet ist. Dies kann zu einer Störung der Endorganperfusion und Hypoxie führen (van Diepen et al., 2017, Tewelde et al., 2018).

In der 2019 veröffentlichten Deutsch-Österreichischen-S-3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ ist der kardiogene Schock definiert durch einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg für mindestens 30 min oder einen Blutdruckabfall um mindesten 30 mmHg vom Ausgangswert für mindestens 30 min, sowie einen systolischer Blutdruck > 90 mmHg, der nur mit Katecholaminen und/ oder Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) aufrechterhalten werden kann (Werdan et al., 2021).

Für die Diagnosestellung des kardiogenen Schocks in Deutschland sind diese zwar nicht erforderlich, doch haben sich zwei wichtige Forschungsdefinitionen aus folgenden Studien entwickelt: Zum einen aus der SHOCK-Studie von Hochman et al. (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock), in der die hämodynamischen Parameter Herzindex (HI) unter 2,2 L/min/m<sup>2</sup> und der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) über 15 mmHg für die Diagnostik hinzugezogen wurden (Hochman et al., 1999). Zum Anderen die IABP-SHOCK II-Studie (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) von Thiele et al., in der kein hämodynamisches Monitoring durchgeführt wurde, aber klinische Lungenstauung als diagnostisches Kriterium einbezogen wurde (Thiele et al., 2012).

Die häufigste Ursache für einen kardiogenen Schock mit etwa 80 % (Furer et al., 2017) ist der Myokardinfarkt mit daraus resultierendem Linksherzversagen (Tewelde et al., 2018, Werdan et al., 2021). Ein akuter ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) oder ein Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) können im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms ebenfalls einen kardiogenen Schock verursachen. Wichtige diagnostische Verfahren wie das Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiographie können Aufschluss über die Ätiologie und Pumpfunktion des Herzens geben. Eine zusätzliche laborchemische Diagnostik, welche eine Troponinerhöhung und Anstieg der Creatinkinase-MB (CK) aufzeigt, können Hinweise sein.

Klinisch Anzeichen einer zentralen Zirkulation, wie Veränderter Bewusstseinszustand, kalte, blasse Haut, Oligurie mit einer Urinausscheidung von weniger als 30 ml/h und einem Anstieg des Serumlaktats über  $> 2,0$  mmol/l (Werdan et al., 2021).

Weitere Auslöser des kardiogenen Schocks können myogene Ursachen haben, wie die akute Myokarditis, Kardiomyopathien, chronische Herzinsuffizienz und die Amyloidose. Mechanische Faktoren umfassen Herzklappenerkrankungen (Stenosen, Insuffizienzen), Thromben, Lungenembolien und Aortendissektionen. Rhythmogene Ursachen schließen Tachyarrhythmien oder Bradyarrhythmien jeglicher Genese sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien ein (Tewelde et al., 2018, Werdan et al., 2021). Pathophysiologisch laufen mehrere Signalkaskaden parallel ab und lösen einen Circulus vitiosus aus. Zunächst wird die Nachlast reduziert, was sich auf den Blutdruck auswirkt und diesen somit senkt. Allerdings führt die insuffiziente Füllung des rechten Herzens zu einer reduzierten Perfusion der Koronararterien, was wiederum zu einer Verschlechterung des geschädigten und ischämischen Herzens führt. Auch eine Erhöhung des Sympathikotonus mittels endogener und exogener Katecholamine steigert das Herzzeitvolumen und verstärkt somit die Kontraktilität des Herzens, erhöht aber gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch und das Risiko für weitere Herzschädigungen (Furer et al., 2017).

Inflammatorische Auslöser spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei einem kardiogenen Schock. Die Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) führt zur Produktion von gefäßerweiterndem Stickstoffmonoxid. Dies induziert eine periphere Vasodilatation, die einen negativen inotropen Effekt hat. Folglich führt dies zu einem Abfall des arteriellen Drucks und beeinträchtigt die Organperfusion (van Diepen et al., 2017). Die Therapie besteht in der frühestmöglichen Wiederherstellung der Koronarperfusion mittels der perkutanen Koronarintervention (PCI) und ggf. Stentimplantation sowie in wenigen Fällen mittels des aortokoronaren Bypasses (van Diepen et al., 2017, Werdan et al., 2021). Weitere Therapiemöglichkeiten sind mechanische Unterstützungen wie

die intraaortale Ballonpumpe (IABP) und die Extrakorporale Membranoxygenierung (Tewelde et al., 2018).

Des Weiteren erfolgen im Rahmen der symptomatischen Therapie eine Verbesserung der Endorganperfusion und der Mikrozirkulation mit pharmakologischen Katecholaminen wie Dobutamin, Noradrenalin und Vasopressin (van Diepen et al., 2017).

#### **1.1.4 Kriterien für das vasoplegische Syndrom**

Das vasoplegische Syndrom tritt häufig bei Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit etwa 0,4 bis 20 % auf (Argenziano et al., 1998, Faber et al., 2005, Bailey et al., 2007, Ortoleva et al., 2020). Eine weitere Ursache ist die Sepsis, welche ebenfalls zur Vasoplegie führen kann (Levy et al., 2018, Lambden et al., 2018).

Die Ätiologie des vasoplegischen Syndroms ist komplex und bisher nicht vollständig verstanden. In verschiedenen Studien wurden folgende charakteristische Veränderungen im Zusammenhang mit dem vasoplegischen Syndrom dokumentiert: ein niedriger mittlerer arterieller Druck, ein normaler oder erhöhter Herzindex und ein reduzierter systemischer Gefäßwiderstand (SVR) (Shaefi et al., 2018, Ortoleva et al., 2020). Zu den identifizierten Risikofaktoren zählen eine niedrige Ejektionsfraktion (< 35 %), die Einnahme von ACE-Hemmern und Beta-Blockern, sowie weitere Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und vorausgegangene Klappenoperationen (Levin et al., 2009, Tsiouris et al., 2017, Shaefi et al., 2018). Zudem beschreiben vorangegangene Studien, dass Diuretika das vasoplegische Syndrom verstärken können, indem sie die kardiale Vorlast senken und in manchen Fällen eine Elektrolytverschiebung, insbesondere eine Hyponatriämie, verursachen (Tsiouris et al., 2017).

Während eines vasoplegischen Syndroms findet auf der zellulären Ebene ein sehr komplexer Prozess statt, der einen Kontraktionsverlust der peripheren glatten Muskulatur verursacht. Physiologisch führt eine zunehmende intrazelluläre Calcium-Konzentration zu einer Querbrückenbildung der Aktin- und Myosinfilamente. Die Bindung des Myosinfilament an das Aktinfilament bewirkt

eine Kontraktion der glatten Muskulatur, führt zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung des MAPs. Aufgrund der erhöhten Expression von iNOS während eines Schocks, ist die NO-Synthese um das Tausendfache gesteigert (Spink et al., 1995, Levy et al., 2018). Genau hier setzt die pathophysiologische Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur ein und führt zu einer ausgeprägten hämodynamischen Instabilität.

Es gibt mehrere Therapieansätze zur Behandlung des vasoplegischen Syndroms, um den Gefäßtonus wiederherzustellen und die Mortalität zu reduzieren. Dazu gehören die Verabreichung von Flüssigkeiten und die Katecholamintherapie mit Noradrenalin und Adrenalin, sowie die Anwendung von Vasopressin (Argenziano et al., 1998, Tsiouris et al., 2017, Levy et al., 2018, Shaefi et al., 2018, Kofler et al., 2022). Kann durch die Gabe dieser vasokonstriktiven Substanzen keine Stabilisierung der Makrohämodynamik erreicht werden, müssen andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Eine mögliche Eskalationstherapie in so einem Falle ist der Einsatz von Methylenblau (Levin et al., 2004, Kofler et al., 2022).

## **1.2 Allgemeine Therapie des Schocks**

Die allgemeine Therapie des Schocks besteht in erster Linie darin die Ursache zu behandeln. Die hämodynamische Stabilisierung kann zunächst durch eine Volumentherapie erfolgen. Allerdings kann eine aggressive Flüssigkeitszufuhr von über 30ml/kg zu einer erhöhten Vorlast, zu erhöhten Scherkräften in den Gefäßen und letztlich auch zu einer Flüssigkeitsansammlung in der Peripherie und in der Lunge führen (Shaefi et al., 2018). Darüber hinaus werden Katecholamine zur Schocktherapie eingesetzt. Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin sind vasoaktive Substanzen, welche den MAP erfolgreich steigern, ohne die Perfusion in den Endorganen bedeutend einzuschränken (Annane et al., 2007, Shaefi et al., 2018). Besonders setzte sich Noradrenalin in vielen Studien als Mittel der ersten Wahl durch. Noradrenalin führt durch die Bindung an den  $\alpha$ -1-Rezeptoren zu einem intrazellulären Anstieg des Calciumspiegels,

welches zu einer Vasokonstriktion der peripheren Gefäße führt. Es erhöht ebenfalls den Herzindex ohne die Herzfrequenz (HF) und den myokardialen Sauerstoff zu steigern (Russell et al., 2020, Keller and Magunia, 2021). Im geringen Umfang bindet das Noradrenalin auch an den  $\beta$ -1-Rezeptoren. Die üblichen Dosierungen liegen zwischen 0,01 und 3  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ . Eine Dosierung über 0,5  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  führt allerdings trotz Dosissteigerung nicht mehr zu einer proportionalen Reaktion der Gefäßmuskulatur (Keller and Magunia, 2021).

Adrenalin wird bei Patienten eingesetzt, die nicht auf Noradrenalin ansprechen. Es ist ein starker  $\beta$ -1-Agonist und das Risiko für eine Tachyarrhythmie sowie Laktatbildung ist hier deutlich erhöht (Levy et al., 2018, Russell et al., 2020). In nicht mehr zu beherrschenden vasoplegischen Situationen können weitere Substanzen wie das Vasopressin eingesetzt werden. Diese haben in Deutschland eine Zulassung bei katecholaminrefrakterer Hypotonie. Es wirkt an den V-1 Rezeptoren auf der glatten Gefäßmuskulatur und führt ebenfalls zu einer Vasokonstriktion (Russell et al., 2020, Keller and Magunia, 2021). Die übliche Konzentration beträgt 0,01 - 0,04 IU/kgKG/h (Keller and Magunia, 2021).

Darüber hinaus kann das Methylenblau als „off-label“-Medikament eingesetzt werden. Während eines Schocks nimmt die Produktion von IL-6 und TNF- $\alpha$  deutlich zu, welche die iNOS steigern und ebenfalls zu einer gesteigerten Produktion von NO führen (Singh and Evans, 1997). Dadurch resultiert eine ausgeprägte Vasodilatation an der glatten Gefäßmuskulatur und ein deutlicher Abfall des MAPs. Durch die Hemmung der löslichen Guanylatzyklase (sGC), welches eine Schlüsselfunktion bei der NO-Produktion besitzt, sinkt der Cyclische Guanosinmonophosphat-Spiegel (cGMP) (McCartney et al., 2018). Dieser Mechanismus führt letztlich zu einer Vasokonstriktion an der glatten Gefäßmuskulatur und somit zu einem Blutdruckanstieg (Saha and Burns, 2020).

### 1.3 Methylenblau

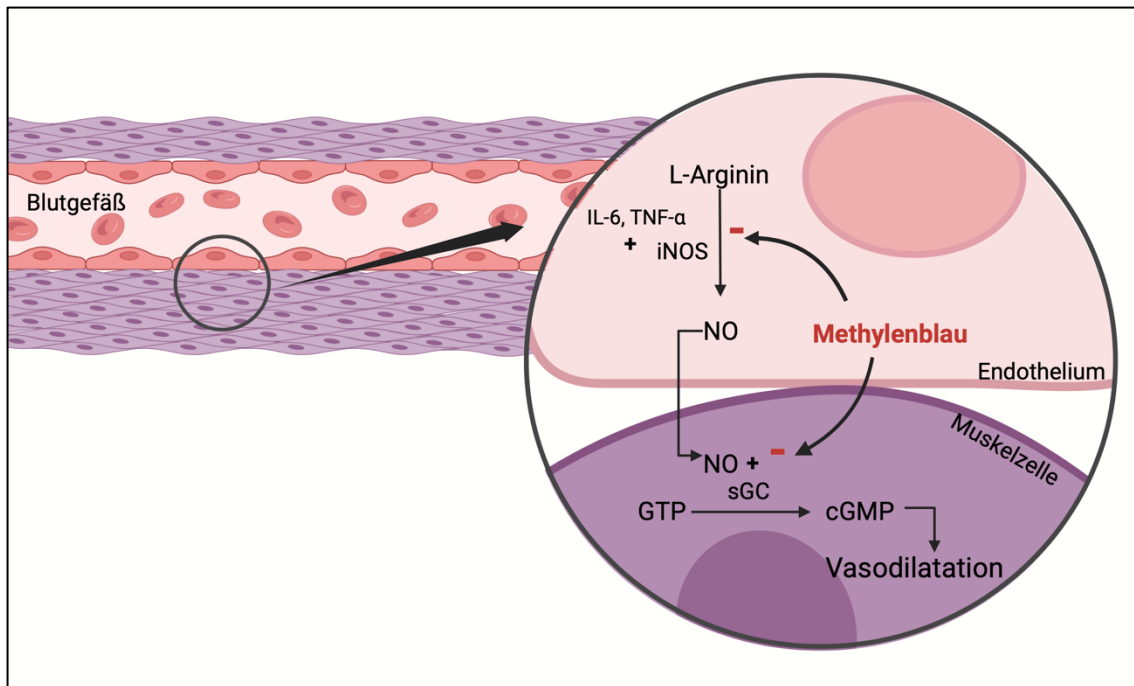
Der deutsche Chemiker Heinrich Caro stellte erstmals 1876 Methylenblau als erstes vollsynthetisch hergestelltes Medikament her (Howland, 2016). Das dunkelgrüne Pulver ist ein Phenothiazin-Derivat mit der Formel  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ , welches in Wasser gelöst eine blaue Lösung ergibt (Faber et al., 2005, Hosseinian et al., 2016, Saha and Burns, 2020). Dieses Medikament ist für seinen Einsatz in der Medizin bekannt und findet Anwendung in der Chirurgie wie auch als histologische und mikrobiologische Färbung (Howland, 2016, Cwalinski et al., 2020). Methylenblau wird heutzutage weiterhin in der Medizin verwendet. Es findet Anwendung als Antidot bei Cyanidvergiftungen, zur Behandlung von Methämoglobinämie-induzierter Enzephalopathie und als intraoperativer Gewebemarker bei der Tumorsektion (McDonagh et al., 2013).

Erst 1992 wurde in einem Fallbericht von Schneider et al. ein positiver hämodynamischer Einfluss bei Patienten mit septischem Schock nach einer Applikation des Methylenblaus beschrieben (Schneider et al., 1992). Daraufhin wurden vermehrt prospektive und retrospektive Studien mit Methylenblau bei Patienten mit Schock durchgeführt, um weitere Eigenschaften zu untersuchen. Somit konnte sich ein weiterer wichtiger Effekt des Methylenblaus herauskristallisieren. Es stellte sich heraus, dass das Methylenblau bei der peripheren Gefäßengstellung eine wichtige Rolle spielt und im Rahmen der Schocktherapie genutzt werden kann. Pathophysiologisch werden während eines Schocks proinflammatorische Mediatoren, wie IL-6 und  $TNF\alpha$ , freigesetzt, welche zu einer Aktivierung der induzierbaren NO führt, das wiederum die NO-Synthese in den Endothelzellen aktiviert (Evans et al., 1993, Singh and Evans, 1997, Hosseinian et al., 2016). In den Muskelzellen aktiviert NO die sGC, sodass eine Vasodilatation der glatten Muskelzellen in den peripheren Blutgefäßen zu beobachten ist (McCartney et al., 2018, Saha and Burns, 2020). Dieser Mechanismus führt zu einem Blutdruckabfall und einem erhöhten Katecholaminbedarf sowie zu einer geringen Affinität der Katecholamine an den adrenergen Rezeptoren (Tchen and Sullivan, 2020). Methylenblau kann über die

Inhibition der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) in den Endothelzellen und zusätzlich durch die direkte Inaktivierung der sGC (Mayer et al., 1993, Hosseinian et al., 2016, Levy et al., 2018) dem Mechanismus der Gefäßrelaxierung entgegenwirken, den MAP (Memis et al., 2002, Leyh et al., 2003, Maslow et al., 2006) und SVR steigern (Leyh et al., 2003, Ozal et al., 2005), den Katecholaminbedarf senken (Kirov et al., 2001, Leyh et al., 2003) und die Dauer der Vasoplegie reduzieren (Levin et al., 2004).

In den verschiedenen Studien zur Behandlung der Hypotension bei Schock wurde eine Bolus-Applikation mit 2 mg/kg mit ggf. einer weiteren Gabe über 12 - 24 Stunden durchgeführt (Kirov et al., 2001, Leyh et al., 2003, Levin et al., 2004, Ozal et al., 2005, Weiner et al., 2013, Mehaffey et al., 2017). Die intravenöse und orale Applikation erreicht seine Konzentrationsspitze nach 30 - 60 min und hat eine Plasmahalbwertszeit von 5-6 Stunden (Peter et al., 2000, Faber et al., 2005). In den Erythrozyten und im peripheren Gewebe wird das Methylenblau zu Leukomethylenblau umgewandelt, welches dann hauptsächlich über den Urin aber auch über die Galle und Fäzes ausgeschieden wird (Peter et al., 2000, Faber et al., 2005).

Das Nebenwirkungsprofil von Methylenblau ist generell als gering einzustufen, was seine Anwendung sicher macht. Zu den selten auftretenden Nebenwirkungen zählen Symptome wie Kurzatmigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Häufiger ist eine bläulich bis grünliche Verfärbung der Haut oder des Urins zu beobachten. (Booth et al., 2017, Porizka et al., 2020). Ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann dazu führen, dass das Methylenblau nicht regelrecht abgebaut wird und akkumuliert. Dieses Phänomen kann zu einer hämolytischen Anämie führen (Faber et al., 2005, McDonagh et al., 2013, McCartney et al., 2018, Ortoleva et al., 2020). Auch kann es im Rahmen der Therapie mit Antidepressiva zu einem Serotonin-Syndrom kommen, welches zu einem lebensbedrohlichen Zustand mit verändertem Geisteszustand und veränderter neuromuskulärer Erregbarkeit führt (Grubb et al., 2012, Puntillo et al., 2020).



**Abbildung 1:** Mechanismus von Metylenblau: Metylenblau inhibiert sowohl die NOS als auch die sGC in den Muskelzellen, sodass dieser Mechanismus der Vasokonstriktion entgegenwirkt. Hergestellt mit BioRender.com: IL-6 – Interleukin 6, TNF- $\alpha$  – Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , iNOS – induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase, NO – Stickstoffmonoxid, GTP – Guanosintriphosphat, sGC – lösliche Guanylatzyklase, cGMP – Cyclisches Guanosinmonophosphat

### Fragestellung

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, die Wirksamkeit verschiedener Dosierungsstrategien von Metylenblau bei Patienten mit Schock zu untersuchen. Metylenblau wird in der klinischen Praxis und in zahlreichen Fallberichten immer wieder als potenzielle Therapieoption bei Schockzuständen erwähnt. Trotz seiner verbreiteten Anwendung bleibt jedoch unklar, welche Dosierungsstrategie am effektivsten ist. Bisherige Studien und klinische Erfahrungen haben eine Vielfalt an Dosierungsansätzen gezeigt, ohne einen klaren Konsens über die optimale Anwendung zu erreichen. Diese Arbeit beabsichtigt, diese Lücke zu schließen, indem sie die unterschiedlichen Dosierungsstrategien anhand retrospektiver Daten systematisch analysiert und bewertet. Ziel ist es, eine evidenzbasierte Empfehlung für die effektivste Dosierung von Metylenblau bei der Behandlung von Schockzuständen zu

erarbeiten, um die Patientenversorgung zu optimieren und die Therapieergebnisse zu verbessern.

## **2 Patienten und Methode**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Wissenschaftliche Grundlagenstudien zeigen, dass eine erhöhte Produktion von Stickstoffmonoxid einen Schock begünstigt, sodass die Blockierung der NO-Produktion therapeutisch genutzt werden kann. Methylenblau ist ein langjährig klinisch verwendeter NO-Synthase-Inhibitor. Bisher ist jedoch unklar, welche Dosierungsmethode angewendet werden sollte. Ziel dieser Studie war die Untersuchung unterschiedlicher Methylenblau-Dosierungen bei Patienten mit der Diagnose eines Schocks oder eines vasoplegischem Syndroms.

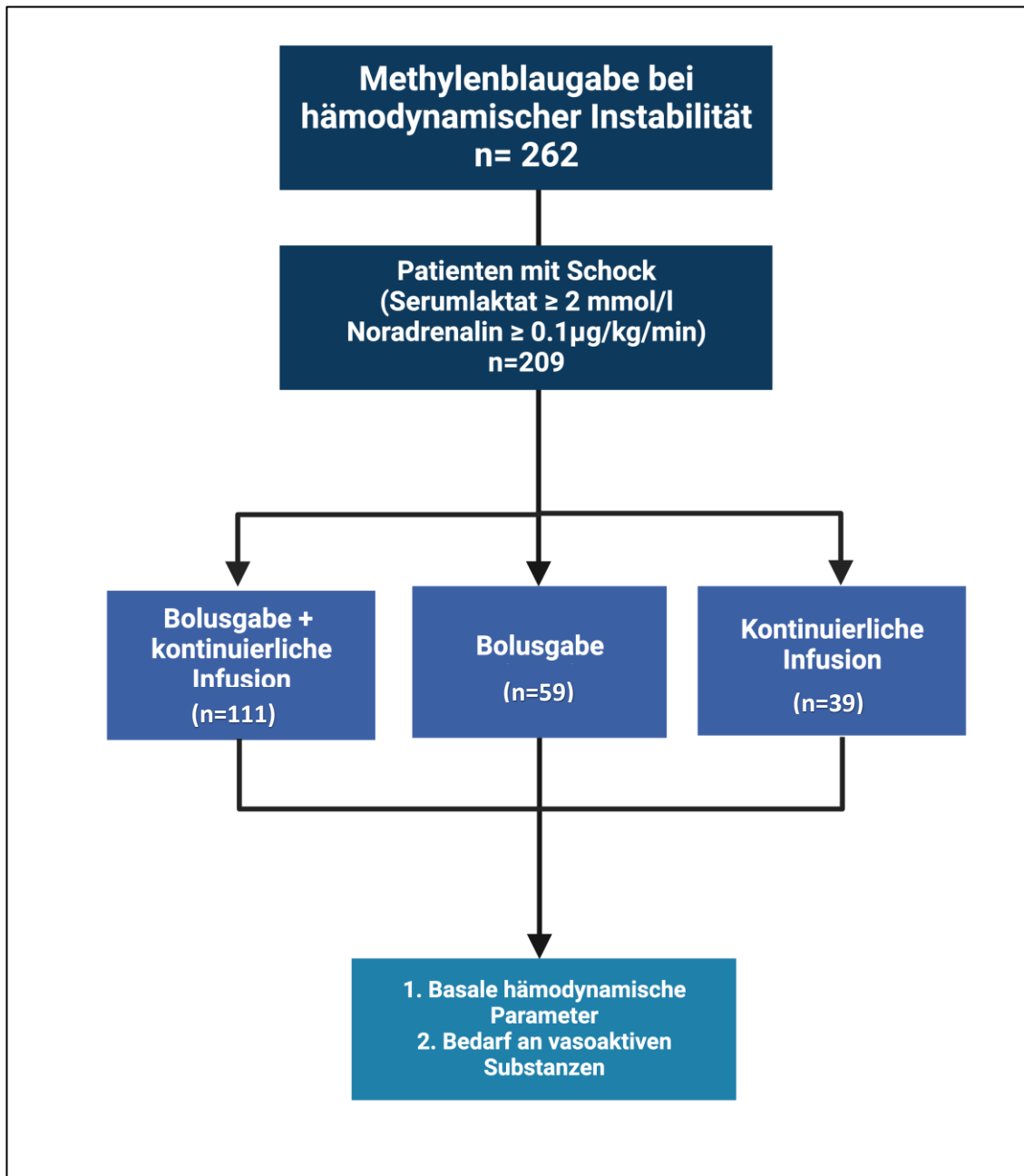
Im Rahmen der Dissertation erfolgte eine retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten und dem EDV-basierten Dokumentationssystemen des Universitätsklinikum Tübingen. Im Zeitraum vom Juli 2014 bis Oktober 2019 wurden Patientendaten mit der Diagnose Schock (ICD-10 R 57.0) oder vasoplegischem Syndroms und einer Methylenblau-Substitution auf der Intensivstation 39 der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums der Eberhard Karls Universität erhoben. Aus dem Kollektiv konnten 267 Patienten identifiziert werden, die in diesem Zeitraum das Medikament Methylenblau erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Schock oder dem vasoplegischem Syndrom. Basierend auf der Arbeit von Kimmoun und Levy definierten wir den Schock und somit unsere Einschlusskriterien wie folgt: Noradrenalin-Dosis  $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Serumlaktatspiegel  $> 2 \text{ mmol}/\text{l}$  zu Beginn der Methylenblau-Gabe (Kimmoun and Levy, 2016, Levy et al., 2018).

209 Patienten erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien. Aus dem Patientenkollektiv von 267 Patienten erhielten 5 Patienten keine Katecholamintherapie mittels Noradrenalin und 53 Patienten erfüllten entweder den Serumlaktatspiegel von  $> 2 \text{ mmol}/\text{l}$  und / oder die Noradrenalin-Dosis von  $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nicht.

Zur weiteren Analyse wurden das Patientenkollektiv von 209 Patienten in drei Gruppen anhand der verschiedenen Dosierungsstrategien unterteilt:

- Gruppe 1: Bolusinjektion gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion über 24 Stunden;
- Gruppe 2: eine alleinige Bolusinjektion über 30 Minuten;
- Gruppe 3: alleinige kontinuierliche Infusion über 24 Stunden.

Innerhalb dieser Gruppen wurden die therapielevanten intensivmedizinischen Parameter, wie Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, SVR, ZVD, pH, Laktat, die Verabreichungsform des Methylenblaus sowie die Mortalität und das Outcome der Patienten vor und nach der Gabe des Methylenblaus verglichen und reevaluiert. Das Ansprechen auf die Methylenblauapplikation wurde als ein Rückgang des Vasoaktiv-inotropen Scores (VIS) um mehr als 10 % innerhalb der ersten drei Stunden nach der Verabreichung definiert, wobei der mittlere arterielle Druck über 65 mmHg liegen sollte.



**Abbildung 2:** Einschlusskriterien der Studienpopulation: Zu Beginn der Studie wurden 262 Patienten mit einer Methylenblaugabe identifiziert. Anhand der definierten Einschlusskriterien wurden 209 Patienten näher untersucht und in drei Dosierungsstrategien unterteilt. Im nächsten Schritt wurden die hämodynamischen Parameter und der Bedarf an vasoaktiven Substanzen untersucht und verglichen (Sari-Yavuz et al., 2022)

## 2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

Jährlich werden ca. 2200 schwer- bis schwerstkranke Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt. Das Behandlungsspektrum umfasst die Versorgung der großen chirurgischen Eingriffe sowie die Behandlung von Sepsis und Multiorganversagen.

Die Studie wurde vor Beginn der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen vorgelegt und genehmigt (Projektnummer: 880/2019BO2). Nach der Genehmigung der Ethikkommission wurden alle Daten aus dem Krankenhaussystem ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia) und SAP (SAP AG & Co. KG, Walldorf, Deutschland) erhoben, welche kontinuierlich bei jedem Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation gemessen wurden.

In der retrospektiven Studie wurden zunächst alle Patienten in einem Zeitraum von 2014 bis 2019 mit einer Methylenblau-Applikation identifiziert. Der Schock wurde definiert als Noradrenalin-Dosis  $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Serumlaktatspiegel  $> 2 \text{ mmol}/\text{l}$ . Demnach konnten 209 Patienten, die das Einschlusskriterium erfüllt haben, in die Studie eingeschlossen werden.

Während der Therapie des Schocks wurde zunächst die Hauptursache behandelt. Zusätzlich wurde die Katecholamintherapie und weitere erweiterten Unterstützungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Extrakorporale Membranoxygenierung / Extracorporeal Life Support (ECMO/ECLS) sowie die Nierenersatztherapie, bei Patienten mit therapierefrakterem Schock eingesetzt. Gemäß der anästhesiologischen Standardverfahren am Universitätsklinikum Tübingen erfolgte die zusätzliche Gabe von Vasopressin in einer Dosis von  $0,06 \text{ IE}/\text{kg}/\text{min}$ , wenn eine Verabreichung von Noradrenalin von  $> 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  nicht zu einer ausreichenden Hämodynamik führte. Bei weiterer hämodynamischer Verschlechterung, Ausschöpfung der Therapie und einem mittlerem arteriellen Druck  $< 65 \text{ mmHg}$ , wurde die Therapie durch das „Off-label“ Medikament Methylenblau ergänzt.

Es erfolgte die folgende Datenerhebung

- demographische Daten
- Vorerkrankungen
- Aufnahmegrund
- Risiko-Scores für Mortalität und Morbidität (SAPS II, SOFA, APACHE)
- laborchemische Parameter
- hämodynamische Parameter
- erweitertes hämodynamische Monitoring
- Nierenersatzverfahren
- kumulativen Mengen der Katecholamintherapien (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Milrinon)
- kumulative Menge der Methylenblau-Applikation
- Dosierungsschema von Methylenblau.

Anhand dieser Daten konnten drei Dosierungsstrategien identifiziert werden, die im Patientenkollektiv angewandt wurden: die Einmalgabe als Bolusinjektion gefolgt von kontinuierlichen Infusion mittels Methylenblau über 24 Stunden (n = 111), die einmalige Bolusgabe (n = 59) sowie die kontinuierliche Infusion von Methylenblau über 24 Stunden (n = 39).

## **2.3 Studienpopulation**

### **2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **2.3.1.1 Einschlusskriterien**

1. Therapie mittels Methylenblau am Universitätsklinikum Tübingen
2. Diagnose kardiogener oder septischer Schock oder vasoplegisches Syndrom
3. Noradrenalin-Dosis  $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
4. Serumlaktat  $\geq 2 \text{ mmol}/\text{l}$
5. Zeitraum: 01.07.2014 bis 30.10.2019

6. Patientenalter > 18 Jahre

### 2.3.1.2 Ausschlusskriterien

1. Patienten unter 18 Jahren
2. Fehlende Katecholamintherapie mit Noradrenalin
3. Andere Genese als kardiogener oder septischer Schock oder vasoplegisches Syndrom

## 2.4 Vasoaktiv-inotroper Score

Der Vasoaktiv-inotroper Score, kurz VIS, ermittelt die verschiedenen Katecholamindosierungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Der Inotrope Score (IS) wurde ursprünglich von Wernovsky und seinen Kollegen beschrieben (Wernovsky et al., 1995). Später wurde der IS von Gaies und seinen Kollegen durch die Hinzunahme weiterer inotropen Medikamenten erweitert (Gaies et al., 2010). Aufgrund der unterschiedlichen Dosierungen der vasoaktiven und inotropen Medikamente in verschiedenen Einrichtungen, kann der VIS objektiv den Grad der hämodynamischen Unterstützung quantifizieren.

$$\begin{aligned} \text{Wernovsky IS} &= \text{Dopamin } (\mu\text{g/kg/m in}) + \text{Dobuatmin } (\mu\text{g/kg/m in}) \\ &\quad + \text{Epinephrin } (\mu\text{g/kg/m in}) \\ \\ \text{VIS} &= \text{IS} + 10.000 \times \text{Vasopressin } (\text{U/kg/m in}) \\ &\quad + 100 \times \text{Norepinephrin } (\mu\text{g/kg/m in}) + 10 \times \text{Milrinon } (\mu\text{g/kg/m in}) \end{aligned}$$

**Abbildung 3:** Inotroper Score (IS) nach Wernovsky et al. und Vasoaktiv-Inotroper Score (VIS) nach Gaies et al. (Wernovsky et al., 1995, Gaies et al., 2010)

## **2.5 Dosierungsstrategie des Methylenblaus**

Auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen wurde Methylenblau nach folgendem Dosierungsschemata verabreicht:

- Gruppe 1: Bolusgabe von 2 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion 0,25 mg/kg/h über 24 Stunden;
- Gruppe 2: alleinige Bolusgabe von 2 mg/kg über 30 Minuten;
- Gruppe 3: alleinige kontinuierliche Infusion von 0,25 mg/kg/h über 24 Stunden.

## **2.6 Datenerhebung und -archivierung**

Es erfolgte die retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten und dem Krankenhausinformationssystem IS-H\*med (Industry Solutions for Hospitals) von SAP (SAP AG & Co. KG, Walldorf, Deutschland), das am Universitätsklinikum Tübingen verwendet wird. Zusätzlich wurde das elektronische Patienten-Daten-Management-System (PDMS) IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) hinzugezogen. Die erhobenen Daten wurden in eine hierfür angelegte Excel-Tabelle (Excel 16 und Excel für Mac 16.43, Microsoft Corporation, USA) übertragen. Die Archivierung der pseudonymisierte Daten erfolgte unter den Fallnummern der eingeschlossenen Patienten. Die Daten wurden auf einem zentralem Serverlaufwerk im Rechenzentrum des Universitätsklinikums Tübingen gespeichert. Die Rückverfolgung der Daten und die Zugriffsberechtigung waren ausschließlich auf den Studienleiter und den verantwortlichen Wissenschaftlern (PD Dr. Köppen, Dr. Wied) beschränkt.

## 2.6.1 Erfasste Daten

### 2.6.1.1 Patientendaten

- Fallnummer
- Alter (Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Größe, Gewicht, BMI (cm, kg, kg/m<sup>2</sup>)
- Aufnahme datum, Entlassungsdatum
- Intensivverweildauer (Tage)
- Krankenhausverweildauer (Tage)
- Verstorben (Ja/Nein)
- Verstorben innerhalb 48 Stunden (Ja/Nein)
- Verstorben vor 28 Tagen (Ja/Nein)
- Verstorben nach 28 Tagen (Ja/Nein)
- Vorerkrankungen
  - Lungenerkrankungen (Ja/Nein)
  - Kongenitale Herzerkrankungen (Ja/Nein)
  - Koronare Herzerkrankungen (Ja/Nein)
  - Arterielle Hypertonie (Ja/Nein)
  - Adipositas (Ja/Nein)
  - Diabetes Mellitus (Ja/Nein)
  - Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (Ja/Nein)
  - Chronisches Nierenversagen (Ja/Nein)
  - Autoimmunerkrankungen (Ja/Nein)
  - Drogenabusus (Ja/Nein)
  - Alkoholabusus (Ja/Nein)
  - Nikotinabusus (Ja/Nein)
  - Krebserkrankungen (Ja/Nein)
  - Mentale Erkrankungen (Ja/Nein)
  - Strukturelle Hirnerkrankungen (Ja/Nein)
  - Genetische Erkrankungen (Ja/Nein)
- Aufnahmegrund

- Ursache des Schocks
- Invasive Beatmung (Ja/Nein)
- Beatmungsdauer (Stunden)
- Nierenersatztherapie (Ja/Nein)
- Risiko-Scores für Morbidität und Mortalität (ASA-Klassifikation, APACHE, SOFA, SAPSII)
- Nierenersatzverfahren während der Methylenblau-Applikation (Ja/Nein)
- Beginn der Methylenblau-Applikation (Tag und Uhrzeit)
- Methylenblau-Applikationsform
  - Bolusgabe
  - Kontinuierliche Infusion
  - Bolusgabe und kontinuierliche Infusion
- Kumulative Menge des Methylenblaus innerhalb 24 Stunden nach Methylenblau-Applikation
- Kumulative Menge des Adrenalins innerhalb 24 Stunden nach Methylenblau-Applikation
- Kumulative Menge des Noradrenalins innerhalb 24 Stunden nach Methylenblau-Applikation
- Kumulative Menge des Vassopressins innerhalb 24 Stunden nach Methylenblau-Applikation
- Kumulative Menge des Dobutamins innerhalb 24 Stunden nach Methylenblau-Applikation

### **2.6.1.2 Daten vor der Methylenblau-Applikation**

- Laborwerte:
  - Leukozyten (1/ $\mu$ l)
  - Thrombozyten (Tausd/ $\mu$ l)
  - Hämatokrit (%)
  - Kreatinin (mg/dl)

- CRP (mg/dl)
- PCT (ng/dl)
- Bilirubin gesamt (mg/dl)
- Blutgasanalysen: pH, Laktat (mmol/L)
- Hämodynamische Werte: HF, MAP, ZVD, SVR, SVRI, HZV, HI
- Intensivmedizinische Medikation und Dosis: Noradrenalin, Adrenalin, Vasopressin, Dobutamin, Milrinon
- Katecholamin-Scores: VIS, IS
- Erweiterte hämodynamische Messungen (Ja/Nein)
- Hydrocortison und Selenase Substitution (Ja/Nein)
- Schockindex

#### **2.6.1.3 Daten nach der Methylenblau-Applikation**

- Hämodynamische Werte nach 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 5 Stunden: HF, MAP
- Hämodynamische Werte nach 5 Stunden: ZVD
- Hämodynamische Werte nach 12 Stunden : SVR, SVRI, HZV, HI
- Blutgasanalysen nach 5 Stunden: pH, Laktat
- Katecholamindosis von Noradrenalin nach 0,5, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 6; 9; 12 Stunden
- Katecholamindosis von Adrenalin, Vasopressin, Dobutamin, Milrinon nach 3; 6; 9; 12 Stunden:
- Katecholamin-Scores nach 3; 6; 9; 12 Stunden: VIS, IS

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde gemeinsam mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt. Zur statistischen Analyse wurden die Statistikprogramme JMP (Version 16.0, SAS Institute GmbH, USA) und Prism 9 (GraphPad Software Inc.) verwendet.

Die erhobenen Daten wurden nach positivem Test auf Normalverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung und im Falle einer nicht Normalverteilung als Median und Interquartilsabstand (IQA = P75 % - P25 %) angegeben. Die Variablen der verschiedenen Gruppen wurden mit dem ANOVA-Test verglichen. Anhand des Chi-Quadrat-Test wurden nominal skalierte Daten verglichen, welche als Proportion ausgedrückt wurden. Eine univariate logistische Regression wurde durchgeführt, um die Assoziation der verschiedenen Variablen mit dem Ansprechen von Methylenblau und der Mortalität nach 28 Tagen zu beurteilen. Variablen, welche stichhaltig das Ansprechen auf Methylenblau oder die Sterblichkeit beeinflussen und sowohl auch eine univariate Regression mit einem signifikanten Zusammenhang aufwiesen, definiert als  $p < 0,05$ , wurden in ein multivariates logistisches Regressionsmodell aufgenommen. P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Bei zwei oder mehreren Variablen, die eine Kollinearität aufwiesen, wurden die Variablen mit dem niedrigstem p-Wert in der univariaten logistischen Regression in das multivariate Modell aufgenommen. Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft. Der Vergleich der nicht-normalverteilter Daten wurde mittels nicht-parametrischer Test für abhängige (Wilcoxon-Test) und unabhängige (Mann-Whitney-U- oder Kruskal-Wallis-Test) Stichproben durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

Einleitend wird darauf hingewiesen, dass sämtliche Daten, Abbildungen und Tabellen im Oktober 2022 veröffentlicht wurden (Sari-Yavuz et al., 2022).

#### 3.1 Demographie der Studienpopulation und klinische Charakteristika

Im ersten Schritt der Untersuchung wurden die klinischen Charakteristika sowie die demographischen Daten der Patienten untersucht. Im Rahmen der Studie konnten 267 Patientin identifiziert werden, die zwischen 2014 und 2019 Methylenblau aufgrund eines therapierefrakterem Schocks bzw. vasoplegischem Syndroms erhielten. Anhand der Einschlusskriterien wurden 209 Patienten im Alter von 18 und 89 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 1 präsentiert die demografischen Daten der Studienpopulation. Während der Analyse der Patientendaten und der Anwendung von Methylenblau wurde beobachtet, dass im Untersuchungszeitraum drei unterschiedliche Dosierungsstrategien für Methylenblau eingesetzt wurden. Daher erfolgte eine Einteilung der Studienpopulation in drei Gruppen, jeweils entsprechend der angewandten Dosierungsstrategie.

Innerhalb der Kohorte betrug die Gruppe mit einer Bolusinjektion gefolgt von der kontinuierlichen Infusion mit Methylenblau über 24 Stunden  $n = 111$  (53 %), die alleinige Bolusinjektion  $n = 59$  (28 %) und die kontinuierliche Infusion ohne einer Bolusgabe betrug  $n = 39$  (19 %).

Im Durchschnitt lag das Alter bei  $65 \pm 13,7$  Jahre. Das durchschnittliche Gewicht der Probanden lag bei  $84 \text{ kg} \pm 19 \text{ kg}$  und die durchschnittliche Größe bei  $173,2 \text{ cm} \pm 9,5 \text{ cm}$ . Der mittlere Body-Mass-Index (BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) konnte mit  $28,1 \pm 5,7$  ermittelt werden.

Insgesamt wurden 155 (74,1 %) männliche Probanden und 54 (25,9 %) weibliche Probandinnen eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

in den demographischen Merkmalen zwischen den einzelnen Dosierungsstrategien (Sari-Yavuz et al., 2022).

**Tabelle 1:** Demographische Daten Charakteristika der Patienten mit einer Methylenblau-Applikation dargestellt für die Gesamtpopulation und für die jeweilige Dosierungsstrategie (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Prozentzahl %</b>		53	28	19	
<b>Alter - Jahren (MW ± SD)</b>	65 ± 13.7	64.5 ± 13.9	67.9 ± 12.6	62.5 ± 14.4	0.1279
<b>Geschlecht - Männlich (%)</b>	74.1%	75.7%	72.9%	71.8%	0.8623
<b>Größe - cm (MW ± SD)</b>	173.2 ± 9.5	174.3 ± 9.2	172.8 ± 10.0	170.9 ± 9.3	0.1566
<b>Gewicht - kg (MW ± SD)</b>	84 ± 19	86 ± 21	85 ± 18	79.4 ± 11.8	0.1962
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.1 ± 5.7	28.2 ± 6.4	28.4 ± 5.2	27.1 ± 3.5	0.5232

### 3.2 Komorbiditäten der Studienpopulation

Im weiteren Verlauf wurden die Komorbiditäten innerhalb der drei unterschiedlichen Dosierungsstrategien mit Methylenblau analysiert und verglichen, welche in der Tabelle 2 entnommen werden können. Die vorherrschenden Komorbiditäten in der Gesamtpopulation waren koronare Herzerkrankungen (81,1 %) und arterielle Hypertonie (80,3 %). Insbesondere in der Gruppe, die eine Bolusgabe gefolgt von einer Dauerinfusion erhielt, war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie mit 85,9 % im Vergleich zu den anderen Dosierungsstrategien auffällig hoch und signifikant ( $p = 0,02013$ ). Mittels Chi-Quadrat-Tests wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Kategorien Lungenerkrankungen festgestellt ( $p = 0,0153$ ). Trotz der beobachteten

Unterschiede waren die demografischen Ausgangsdaten der Gruppen ähnlich genug, um valide Vergleiche zu ermöglichen. Bei weiteren Komorbiditäten wie koronare Gefäßerkrankungen, periphere arterielle Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus und Autoimmunerkrankungen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

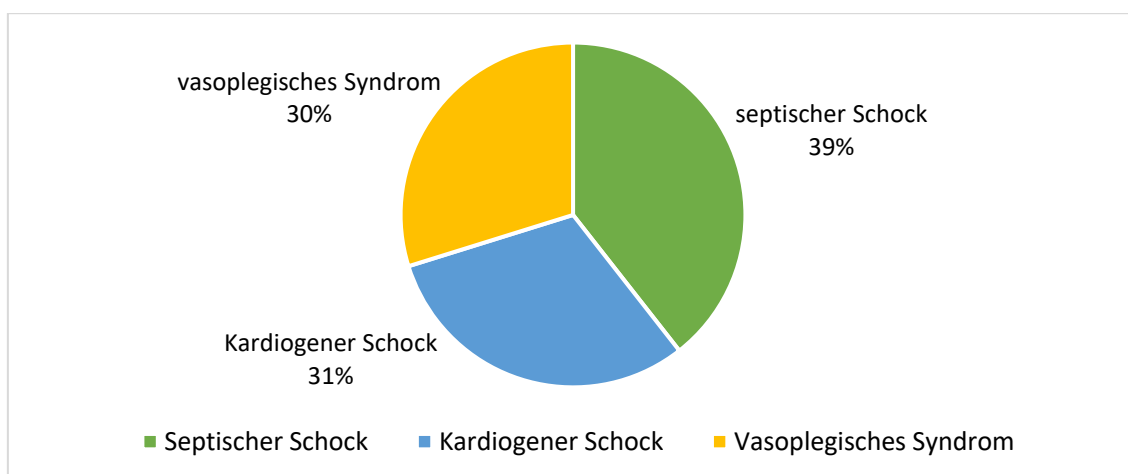
**Tabelle 2:** Komorbiditäten der Studienpopulation dargestellt für die Gesamtpopulation und für die einzelnen Dosierungsstrategien mit Methylenblau (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuier- liche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Lungenerkrankungen (%)</b>	29 (13.8)	11 (9.0)	13 (24.5)	5 (14.3)	<b>0.0153</b>
<b>Koronare Herzerkrankungen (%)</b>	171 (81.8)	104 (85.9)	41 (77.3)	26 (74.3)	0.1677
<b>Periphere arterielle Erkrankungen (%)</b>	23 (11.0)	17 (14.0)	4 (7.5)	2 (5.7)	0.1025
<b>Chronische Nierenerkrankungen (%)</b>	33 (15.8)	14 (11.5)	12 (22.6)	7 (20.0)	0.3949
<b>Arterielle Hypertonie (%)</b>	168 (80.3)	103 (85.1)	39 (73.5)	26 (74.3)	<b>0.0213</b>
<b>Diabetes Mellitus (%)</b>	57 (27.2)	36 (29.7)	10 (18.8)	11 (31.4)	0.3468
<b>Autoimmunerkrankunge n (%)</b>	31 (14.8)	15 (12.3)	8 (15.0)	8 (22.9)	0.6453

### 3.3 Ätiologie des Schocks

Zur retrospektiven Ermittlung der potenziellen Ursachen des Schocks wurden Patientenakten analysiert. Hierbei diente insbesondere die Abschlussdokumentation der Intensivstation, in Form des Arztbriefes, als Informationsquelle. Falls der Arztbrief keine explizite Schockursache nannte, wurde anhand des klinischen Verlaufs, der bestehenden Begleiterkrankungen und weiterer relevanten Faktoren wie hämodynamische Parameter eine wahrscheinlichste Schockursache kategorisiert.

Die folgende Tabelle 3 und Abbildung 4 veranschaulichen die Ätiologie des Schocks innerhalb der Gesamtkohorte und für die jeweiligen Dosierungsstrategien. Der prozentuelle Anteil bzgl. der Schockätiologie zwischen den drei Gruppierungen wurde mittels Chi-Quadrat-Tests analysiert und waren nicht signifikant unterschiedlich ( $p > 0,5$ ). Der septische Schock betrug in total  $n = 82$  (39,2 %), der kardiogene Schock  $n = 64$  (30,6 %) und das vasoplegische Syndrom  $n = 63$  (30,1 %). Die prozentualen Anteile der unterschiedlichen Schockformen innerhalb der jeweiligen Dosierungsstrategien waren insgesamt sehr ähnlich, was darauf hindeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen oder innerhalb der Gruppen gab. Dies macht die Daten untereinander vergleichbar (Sari-Yavuz et al., 2022).



**Abbildung 4:** Ätiologie des Schocks in prozentualen Anteilen innerhalb der Studienpopulation

**Tabelle 3:** Veranschaulichung der Schockätiologie für die Gesamtpopulation und für die jeweiligen Dosierungsstrategien mit Methylenblau (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Septischer Schock n (%)</b>	82 (39.2)	40 (36.0)	24 (40.7)	18 (46.1)	0.5192
<b>Kardiogener Schock n (%)</b>	64 (30.6)	31 (27.9)	20 (33.9)	13 (33.3)	0.6662
<b>Vasopleges Syndrom n (%)</b>	63 (30.1)	40 (36.0)	15 (25.4)	8 (20.5)	0.1242

### 3.4 Behandlungsvariablen auf der Intensivstation

Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die verschiedenen Patientengruppen unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung aufweisen, was als möglicher Störfaktor anzusehen ist. Aus diesem Grund wurden am Tag der Gabe von Methylenblau intensivmedizinische Prognosescores – SAPS II, APACHE II und der SOFA-Score – erhoben und miteinander verglichen. Die ersten beiden Scores liefern eine Einschätzung und Klassifikation der Krankheitsschwere sowie eine Prognose zur Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthaltes mit tödlichem Ausgang, was für die Bewertung des Krankheitsverlaufs bedeutsam ist. Der SOFA-Score gibt quantitativ den Grad und die Schwere der Organdysfunktionen an. Die anschließende Tabelle 4 veranschaulicht die Verteilung der unterschiedlichen Behandlungsparameter. Wie in Tabelle 4 zu entnehmen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosierungsstrategien festgestellt werden und sind hinsichtlich der Morbidität und Mortalität vergleichbar.

Der SAPS II Mittelwert (MW) betrug für die gesamte Kohorte 59,5, Standardabweichung (SD) = 12 ( $p = 0,2091$ ), für die Kohorte mit zunächst der Bolusapplikation und anschließender kontinuierlicher Infusion MW= 59 mit einer

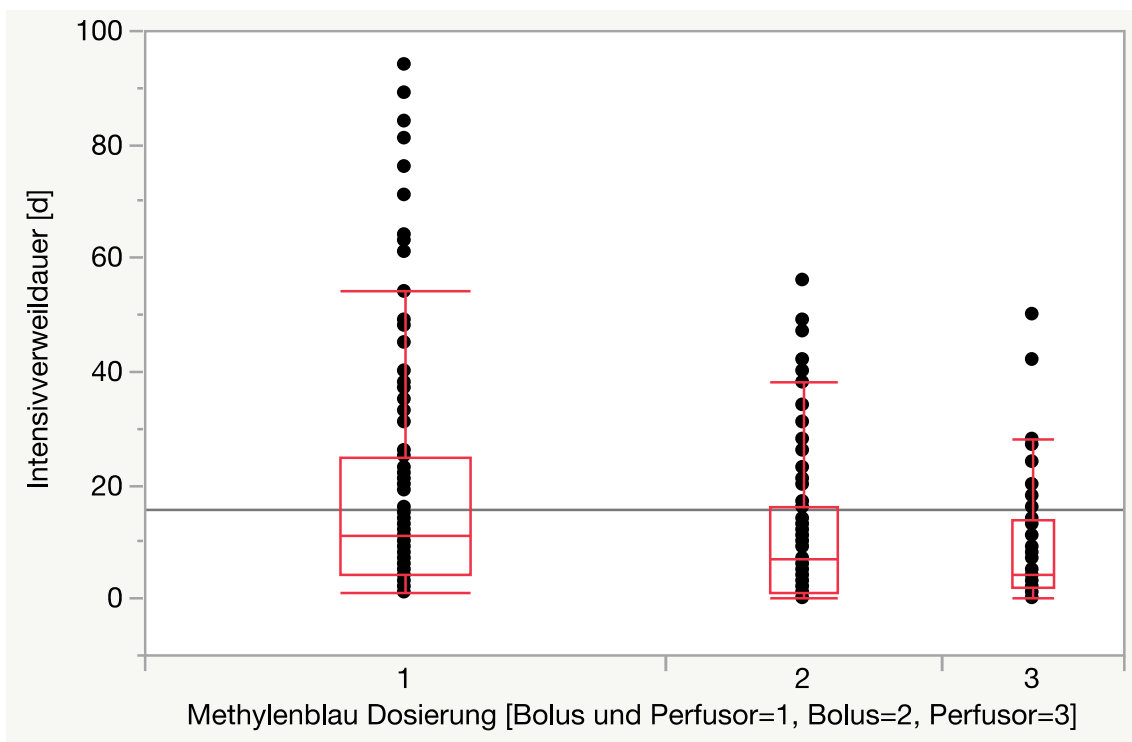
SD = 12,5, die alleinige Bolusgabe MW = 60,4, SD 12,6 und in der Gruppe mit einer alleinigen kontinuierlichen Infusion MW = 61,9, SD = 9,4. Der APACHE II Score zeigte einen MW = 25,8, SD = 6,4 in der gesamten Kohorte. In der Kohorte mit zunächst einer Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion betrug der MW = 24,8, SD = 6,1, in der Bolus-Gruppe MW = 26,9, SD = 7,4, und bei der Gruppe mit der alleinigen kontinuierlichen Gabe MW = 27, SD = 5,4.

Zuletzt wurde der SOFA-Score berechnet. Dieses betrug für die Gesamtheit MW = 11,3, SD = 3, für die Gruppe mit einer Bolusgabe und Infusion MW = 11,04, SD 3,1, für die Bolus-Gruppe MW = 11,3, SD = 3,3 und für die Gruppe mit einer kontinuierlichen Infusion MW = 12, SD = 2,5.

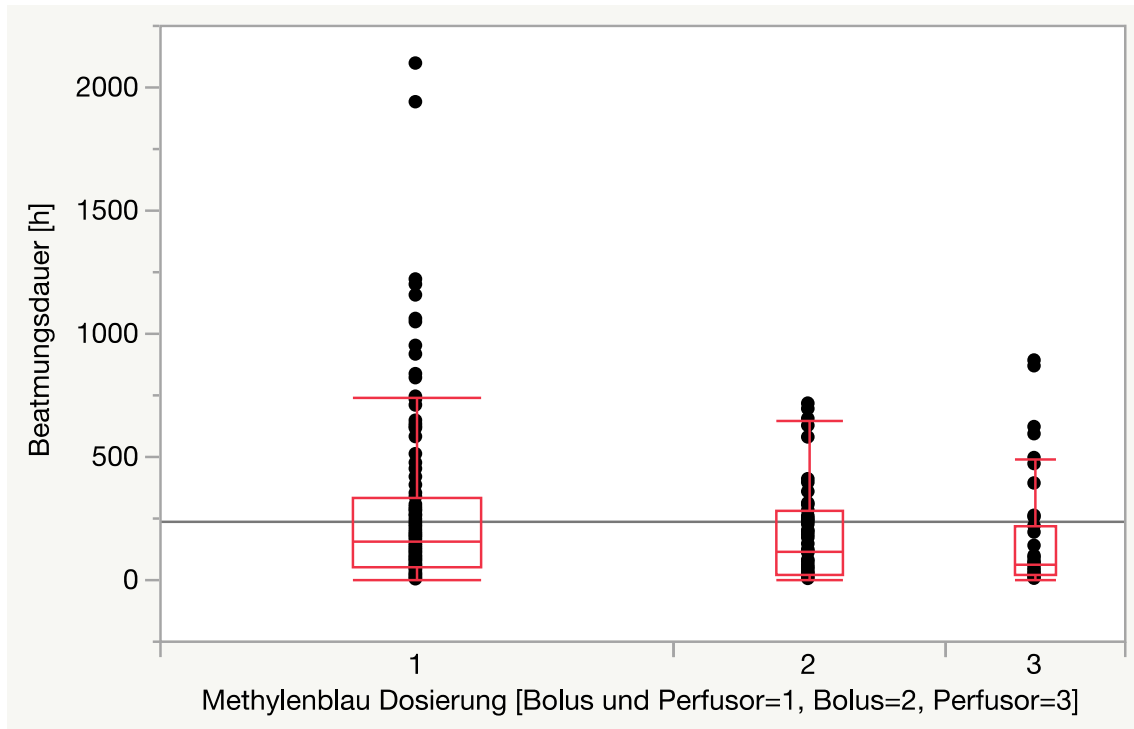
Aus der Analyse der oben genannten intensivmedizinischen Scores geht hervor, dass die Patientengruppen mit den verschiedenen Dosierungsstrategien ähnliche Ausgangsbedingungen hatten, was sich in vergleichbaren Mortalitätsraten und Raten der Krankenhaussterblichkeit widerspiegelte. Die 28-Tage-Mortalität für die Gesamtkohorte betrug 62,2 % (n = 130). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde festgestellt (p = 0,0154). Die niedrigste 28-Tage-Mortalität zeigte sich in der Gruppe mit zunächst eine Bolusinjektion gefolgt von einer kontinuierlichen Methylblau-Infusion (53,1 %), im Vergleich zu den anderen Dosierungsstrategien. In der Gruppe, die ausschließlich die Bolusgabe erhielt, lag die Mortalität bei 71,2 %, und in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Infusion bei 74,3 %.

Die Rate der Nierenersatzverfahren war während des Intensivaufenthaltes ähnlich hoch. 87,5 %, 183 der 209 Probanden erhielten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ein Nierenersatzverfahren, was darauf hindeutet, dass alle Gruppen ähnlich hohe Raten an Endorganversagen aufwiesen. Es wurden in der Gruppe mit einer Bolusgabe mit anschließender Infusion 98 Patienten (88,2 %), in der nur Bolus-Gruppe 50 (84,7 %) und in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Gabe 35 (89,7%) Patienten mit einer Nierenersatztherapie behandelt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosierungsstrategien mit Methylblaus (p = 0,7212).

Abbildung 5 präsentiert die Intensivverweildauer aller Patienten während der Therapie mit Methylenblau. Die Intensivverweildauer der Gesamtkohorte betrug nach der Methylenblau-Applikation im Median (M) 22 Tage, IQA = 43 – 10 Tage. Allerdings konnte man feststellen, dass die Gruppe Bolus mit zusätzlich einer Dauerinfusion eine längere Intensivverweildauer von M = 11, IQA = 25 – 4 Tage aufwies und signifikant höher war als bei den anderen beiden Dosierungsstrategien ( $p = 0,0067$ ).



**Abbildung 5:** Intensivverweildauer auf der Intensivstation dargestellt für die jeweiligen Dosierungsstrategien: Dargestellt wird die Intensivverweildauer in Tagen für die jeweilige Dosierungsstrategie mit Methylenblau: 1: Bolusapplikation mit kontinuierlicher Methylenblauinfusion; 2: alleinige Bolusapplikation; 3: Dauerinfusion über 24 Stunden per Perfusor



**Abbildung 6:** Beatmungsdauer in Stunden dargestellt für die einzelnen Dosierungsstrategien auf der Intensivstation unterteilt in Gruppen: 1: Bolus mit kontinuierlicher Methylenblauinfusion; 2: alleinige Bolusapplikation; 3: Dauerinfusion per Perfusor

Die Auswertung der Beatmungsstunden am Beatmungsgerät während des Intensivaufenthaltes zeigte in der Gesamtkohorte ein Median = 114 Stunden, im Interquartilsabstand 283 – 37 Stunden. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der untersuchten Gruppen ( $p = 0,0304$ ). Die Patienten mit einer Bolus- und Dauerinfusionsunterstützung wiesen eine längere Beatmungsdauer mit einem  $M = 160$  Stunden mit  $IQA = 334 - 50$  Stunden auf (siehe Abbildung 6).

**Tabelle 4:** Behandlungsvariablen auf der Intensivstation während der Therapie mit Methylenblau (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>28-Tage-Mortalität n (%)</b>	130 (62.2)	59 (53.1)	42 (71.2)	29 (74.3)	<b>0.0154</b>
<b>SAPS II (MW ± SD)</b>	59.5 ± 12.0	59.5 ± 12.5	60.4 ± 12.6	61.9 ± 9.4	0.2091
<b>APACHE II (MW ± SD)</b>	25.8 ± 6.4	24.8 ± 6.1	26.9 ± 7.4	27.0 ± 5.4	0.0529
<b>SOFA (MW ± SD)</b>	11.3 ± 3.0	11.04 ± 3.1	11.3 ± 3.3	12.0 ± 2.5	0.2313
<b>Nierenersatz- therapie auf der ICU n (%)</b>	183 (87.5)	98 (88.2)	50 (84.7)	35 (89.7)	0.7212
<b>Median Intensivverweil- dauer d (IQA)</b>	22 (10 – 43)	11 (4 – 25)	7 (1 – 16)	4 (2 – 14)	<b>0.0067</b>
<b>Median Beatmungsdauer h (IQA)</b>	114 (37 – 283)	160 (50 – 334)	113 (24 – 279)	66 (24 – 220)	<b>0.0304</b>

### 3.5 Laborwerte am Tag der Methylenblau-Behandlung

Ein Einschlusskriterium war der Schockzustand, definiert durch eine Laktatämie von mehr als 2 mmol/l. Obwohl dieser Parameter teilweise bereits in den intensivmedizinischen Scores berücksichtigt wurde, führten wir eine detaillierte Analyse dieser Laborparameter durch. Ziel war es, festzustellen, ob – trotz vergleichbarer Werte in den intensivmedizinischen Scores – möglicherweise unterschiedliche Störungen der Mikroperfusion bei den Patienten vorlagen.

Die laborchemischen Daten in Tabelle 5, erhoben am Tag des Beginns der Methylenblau-Behandlung, zeigen, dass zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Laktatwertes und des Blut-pH-Wertes

festzustellen war ( $p > 0,05$ ). Die nicht normal verteilten Werte für Laktat und Blut-pH wurden anhand des Medians und des Interquartilsabstands dargestellt.

In der Gruppe mit einer Bolusapplikation und darauffolgender kontinuierlicher Infusion lag der M = 5,5 mmol/L, IQA = 9,8 – 3,1 mmol/L, die Gruppe mit einer Bolusapplikation wies einen M = 6,1 mmol/L, IQA = 10,7 – 4 mmol/L auf und die Gruppe mit einer kontinuierlichen Applikation zeigte innerhalb der Gruppen den höchsten Laktatwert von M = 9,1 mmol/L, IQA = 12,9 – 3,5 mmol/L. Hingegen der pH-Wert in allen drei Gruppen nahezu ähnlich war und der Median für die Gesamtkohorte 7,32, IQA = 7,38 – 7,27 dies widerspiegelte.

**Tabelle 5:** Labordiagnostik zu Beginn der Methylenblau-Therapie (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Laktat (IQA) [mmol/L]</b>	5.9 (3.3 – 11.2)	5.5 (3.1 – 9.8)	6.1 (4 – 10.7)	9.1 (3.5 – 12.9)	0.7743
<b>pH (IQA)</b>	7.32 (7.27 – 7.38)	7.33 (7.27 – 7.38)	7.31 (7.27 – 7.37)	7.32 (7.27 – 7.39)	0.6371

Weitere laborchemische Parameter wie Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin, C-reaktives-Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) wurden in der Studie untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen dokumentiert ( $p > 0,05$ ). Sodass auch hier die Methylenblau-Applikation und sein Outcome innerhalb der Gruppen vergleichbar waren. Die Leukozyten lagen in der Gesamtkohorte bei M =  $14 \times 10^3$ , IQA = 21,2-8,4  $\times 10^3$ , die Thrombozyten lagen mit einem Median bei M =  $141 \times 10^3$ , IQA = 211 – 92  $\times 10^3$ , das Kreatinin lag in einem Bereich von M = 1,6 mg/dl, IQA = 2,2 – 1,2 mg/dl, das Bilirubin zeigte ein Median von 2,2 mg/dl, IQA = 4,3 – 1,1 mg/dl, das CRP war mit M = 8,2 mg/dl, IQA = 14,4 – 4,9 mg/dl vertreten und das PCT wurde mit M

5,85 ng/ml, IQA = 20,4 – 1,8 ng/ml dokumentiert. Die detaillierten Daten für die jeweiligen Dosierungsstrategien können in der Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6:** Labordiagnostik am Tag der Methylenblau-Therapie – median-(IQA)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>)</b>	14.0 (8.4 – 21.2)	13.8 (9.4 – 21.2)	14.9 (7.8 – 20.8)	13.9 (7.6 – 20.8)	0.6081
<b>Thrombozyten (x10<sup>3</sup>)</b>	141 (92 – 211)	143 (100 – 215)	132 (76 – 180)	157 (102 – 257)	0.1123
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1.6 (1.2 – 2.2)	1.5 (1.1 – 2.2)	1.7 (1.2 – 2.4)	1.7 (1.2 – 2.1)	0.1447
<b>Bilirubin total (mg/dl)</b>	2.2 (1.1 – 4.3)	2.2 (0.9 – 4.2)	1.8 (1.1 – 4.5)	3.0 (1.3 – 4.7)	0.3885
<b>C-reaktives Protein (mg/dl)</b>	8.2 (4.9 – 14.4)	8.7 (5.6 – 15.4)	6.0 (1.6 – 14.4)	7.8 (4.6 – 14.0)	0.4849
<b>Procalcitonin (ng/ml)</b>	5.85 (1.8 – 20.4)	7.02 (1.8 – 21.6)	4.3 (1.7 – 15.9)	5.85 (1.7 – 24.5)	0.6255

### 3.6 Methylenblau-Dosierung

Um zu untersuchen, ob die kumulative Menge an Methylenblau einen Einfluss auf die erhobenen Outcome-Parameter hatte, führten wir eine Berechnung der verabreichten Menge basierend auf den in ICCA erfassten Werten durch. Ziel war es, auszuschließen, dass diese maßgeblich die beobachteten Unterschiede verursachten.

In Tabelle 7 zu entnehmen ist die kumulative Methylenblau-Dosis der jeweiligen Dosierungsstrategie über 24 Stunden in mg/kg. Die Gesamtkohorte erhielt eine kumulative Dosis vom Methylenblau mit einem MW = 5,04 mg/kg, SD = 3,2, mg/kg. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den

Dosierungsstrategien ( $p < 0,0001$ ). Die Gruppe mit der Bolusinjektion und darauffolgender kontinuierlichen Dauerinfusion erhielt, wie erwartet, die höchste kumulative Methylenblau-Dosis von MW = 6,7 mg/kg, SD 1,9 mg/kg über 24 Stunden. In der Gruppe mit nur einer kontinuierlichen Methylenblau-Applikation wurde ein MW = 4,03 mg/kg, SD = 2,4 mg/kg dokumentiert und die Gruppe mit der Bolus-Applikation wies die niedrigste kumulative Dosis mit MW = 2,7 mg/kg, SD = 1,9 mg/kg auf.

**Tabelle 7:** Kumulative Dosis von Methylenblau dargestellt für die Gesamtpopulation und für die einzelnen Dosierungsstrategien über 24 Stunden (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Methylenblau (mg/kg)</b>	5.04 ± 3.2	6.7 ± 3.2	2.7 ± 1.9	4.03 ± 2.5	<b>&lt; 0.0001</b>

### 3.7 Katecholamintherapie während der Methylenblau-Applikation

Methylenblau wird als zusätzliches Medikament verabreicht, wenn durch die Gabe anderer Vasopressoren und Inotropika keine Stabilisierung des Blutdrucks erreicht werden kann. Alle Patienten erhielten während der Methylenblau-Therapie mehr als eine vasoaktive Substanz.

In dieser Studie wurden Noradrenalin, Adrenalin, Vasopressin, Milrinon und Dobutamin zur Behandlung der hämodynamischen Instabilität verwendet. Anhand des Vasoaktiv-Inotropen Scores konnten die verwendeten Katecholamine in 24 Stunden näher betrachtet und der Einfluss des Methylenblaus auf die hämodynamische Reaktion untersucht werden.

Wie in der folgenden Tabelle 8 zu entnehmen, erhielten alle drei Gruppen mit den unterschiedlichen Dosierungsstrategien zu Beginn der Methylenblautherapie ähnliche Mengen an pharmakologischer und hämodynamischer Unterstützung.

Hier zeigte sich, dass alle 209 Patienten eine Therapie mit Noradrenalin erhielten und die Dosierung im Median = 0,47 µg/kg/min, IQA = 0,73 – 0,3 µg/kg/min betrug,  $p = 0,2662$ . Adrenalin wurde bei 56 Patienten mit einer Dosierung im Median von 0,043, IQA = 0,1 – 0,02, appliziert. Ein signifikanter Unterschied war in der Anzahl von Patienten mit einer Vasopressintherapie zu beobachten ( $p = 0,0265$ ). 191 Patienten erhielten in der Gesamtkohorte Vasopressin, in der Gruppe mit zunächst einer Bolusgabe mit darauffolgender kontinuierlicher Applikation waren es 105 (94%), 49 (83%) in der Bolus-Gruppe und Gruppe mit der alleinigen kontinuierlichen Applikation 37 (94%) Patienten. In der Dosis des Vasopressins konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,5437$ ). Auch in der Anzahl und Dosis von Dobutamin innerhalb der Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden. In der Gesamtkohorte wurden 40 Patienten mit Dobutamin behandelt mit einer Dosierung im Median 5,0 µg/kg/min, IQA = 6,21 – 3,1 µg/kg/min. Als weitere vasoaktive Substanz wurde das Milrinon bei 118 Patienten in der Gesamtkohorte mit einer Dosierung im Median = 0,44 µg/kg/min, IQA = 0,5 – 0,3 µg/kg/min appliziert.

Der VIS zeigte zu Beginn der Methylenblau-Therapie keinen signifikanten Unterschied bzgl. der initialen Dosis der vasoaktiven Substanzen ( $p = 0,4243$ ). Die Katecholamindosierung, dargestellt als VIS, betrug im Median = 59,8 µg/kg/min, IQA = 82,4 – 39,2 µg/kg/min für die Gesamtkohorte.

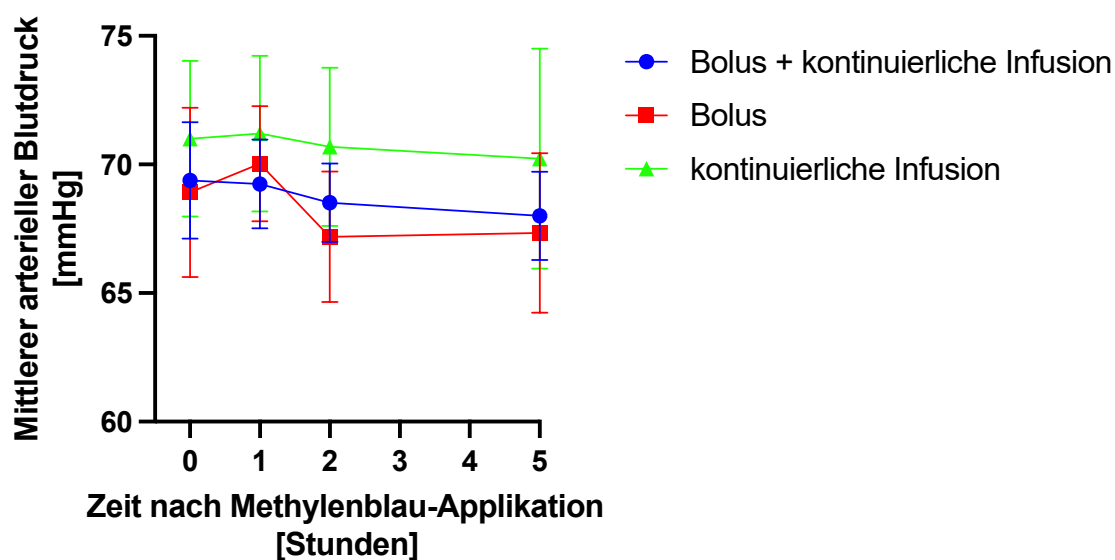
**Tabelle 8:** Initiale Dosis von vasoaktiven Substanzen und VIS zu Beginn der Methylenblau-Applikation (Sari-Yavuz et al., 2022)

	<b>Total (n=209)</b>	<b>Bolus + Infusion (n=111)</b>	<b>Bolus (n=59)</b>	<b>Kontinuierliche Infusion (n=39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>VIS (IQA) [µg/kg/min]</b>	59.8 (39.2 – 82.4)	58.0 (37.3 – 80.7)	60.3 (39.8 – 91.4)	59.6 (41.8 – 80.5)	0.4243
<b>Noradrenalin Therapie n (%)</b>	209 (100)	111 (100)	59 (100)	39 (100)	1.0000
<b>Noradrenalin- dosis (IQA) [µg/kg/min]</b>	0.47 (0.30 - 0.73)	0.46 (0.28 - 0.71)	0.53 (0.32 - 0.77)	0.45 (0.32 - 0.68)	0.2662
<b>Adrenalin Therapie n (%)</b>	56 (27)	32 (29)	13 (22)	11 (28)	0.6202
<b>Adrenalinindosis (IQA) [µg/kg/min]</b>	0.043 (0.02 - 0.10)	0.037 (0.0 - 0.07)	0.088 (0.02 - 0.11)	0.10 (0.033 - 0.129)	0.8809
<b>Vasopressin Therapie n (%)</b>	191 (91)	105 (94)	49 (83)	37 (94)	<b>0.0265</b>
<b>Vasopressin- dosis (IQA) [U/kg/min]</b>	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 – 3)	3 (2 - 4)	0.5437
<b>Dobutamin Therapie n (%)</b>	40 (19)	21 (18)	9 (15)	10 (25)	0.4395
<b>Dobutamin- dosis (IQA) [µg/kg/min]</b>	5.0 (3.1-6.21)	4.9 (2.8-6.0)	5.59 (2.9 – 8.2)	5.0 (4.0 – 6.2)	0.9533
<b>Milrinon Therapie n (%)</b>	118 (56)	66 (59)	32 (54)	20 (51)	0.6218
<b>Milrinondosis (IQA) [µg/kg/mn]</b>	0.44 (0.3-0.5)	0.41 (0.3-0.5)	0.42 (0.3-0.5)	0.5 (0.4-0.6)	0.4052

### 3.8 Methylenblau-Dosierungsstrategie, grundlegende hämodynamische Parameter und Bedarf an Vasopressoren

#### Mittlerer arterieller Druck und Herzfrequenz

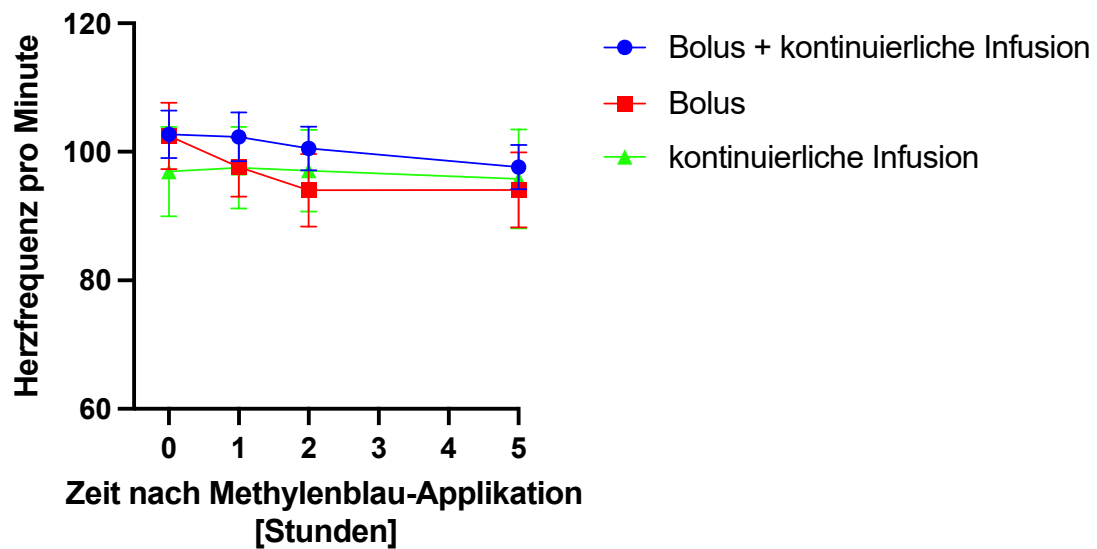
Die Abbildungen 7 und 8, sowie Tabellen 9 und 10 präsentieren das primäre Monitoring der hämodynamischen Reaktion auf die Methylenblau-Verabreichung im Zeitverlauf. Die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Druck wurden nach der Methylenblau-Applikation zu den Zeitpunkten 0, 1, 2 und 5 Stunden gemessen. Hier zeigte sich in beiden hämodynamischen Parametern, dass keine statistische Signifikanz im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation zwischen den verschiedenen Dosierungsstrategien bestand (Sari-Yavuz et al., 2022).



**Abbildung 7:** Mittlerer arterieller Druck im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation dargestellt für die einzelnen Dosierungsstrategien (Sari-Yavuz et al., 2022)

**Tabelle 9:** Mittlerer arterieller Druck in mmHg nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf

Zeit in Stunden	Bolus mit kontinuierlicher Infusion (mmHg)			Nur Bolus (mmHg)			Nur Infusion (mmHg)		
	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n
0	69,37	12,06	111	68,915	12,618	59	71	9,36	39
1	69,24	9,19	111	70,037	8,20	54	71,20	9,32	39
2	68,51	8,04	110	67,19	9,10	52	70,69	9,49	39
5	68	9,12	110	67,34	10,57	47	70,22	12,44	35



**Abbildung 8:** Herzfrequenz im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation dargestellt für die einzelnen Dosierungsstrategien (Sari-Yavuz et al., 2022)

**Tabelle 10:** Herzfrequenz nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf (Schläge pro Minute)

Zeit in Stunden	Bolus mit kontinuierlicher Infusion			Nur Bolus			Nur Infusion		
	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n
0	102,73	19,817	111	102,47	19,68	59	96,92	21,38	39
1	102,33	20,25	111	97,62	16,89	54	97,53	19,55	39
2	100,54	18,22	111	94	20,41	52	97,07	19,67	39
5	97,61	18,377	110	94,06	19,88	47	95,8	22,48	35

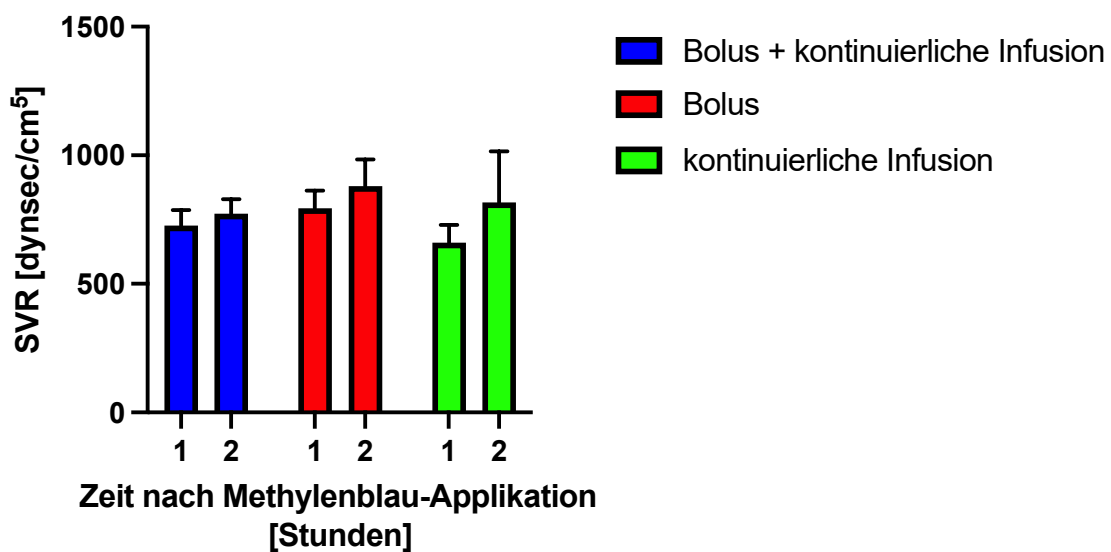
### System vaskulärer Widerstand

Methylenblau führt zu einer reduzierten Synthese des endogenen vasodilatatorischen Stickstoffmonoxids und wird daher mit der Annahme verabreicht, dass es zu einem Anstieg des peripheren vaskulären Widerstands kommt. In einer Subgruppe unserer Kohorte, die während der Therapie mit erweitertem hämodynamischem Monitoring untersucht wurde, analysierten wir, inwieweit die Gabe von Methylenblau den systemischen vaskulären Widerstand veränderte.

Bei einer Teilmenge der Gesamtkohorte,  $n = 79$ , wurde mit erweitertem hämodynamischem Monitoring im Rahmen eines Pulmonalarterienkatheters oder transpulmonaler Thermodilution der periphere systemische Gefäßwiderstand gemessen, welcher in Tabelle 11 zu finden ist. Dieser wurde unmittelbar nach der Verabreichung von Methylenblau und 12 Stunden nach der Methylenblau-Applikation ermittelt. Mithilfe der ANOVA-Testung, konnte kein Unterschied zwischen den Dosierungsstrategien sowie eine Detektion eines signifikanten Anstiegs des SVR als hämodynamische Reaktion auf die Methylenblau-Applikation festgestellt werden ( $p = 0,7084$ ). Die Abbildung 9 veranschaulicht den SVR im Zeitverlauf, dargestellt als zwei Messungen zum Zeitpunkt 0 und 12 Stunden nach der Methylenblaugabe.

**Tabelle 11:** Systemvaskulärer Widerstand nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf dargestellt für die einzelnen Dosierungsstrategien (dynsec/cm<sup>5</sup>)

Zeit in Stunden	Bolus mit kontinuierlicher Infusion			Nur Bolus			Nur Infusion			p-Wert
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	n	
0	727	437	53	794	300	19	660	184	7	0,7084
12	773	384	47	880	418	16	817	562	8	0,6676



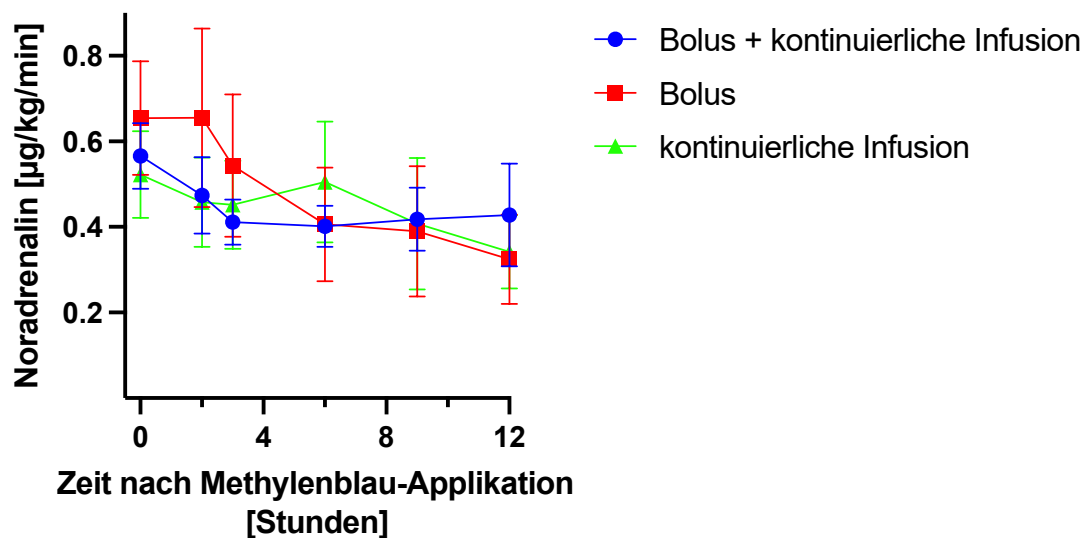
**Abbildung 9:** System vaskulärer Widerstand im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation: 1 verdeutlicht die 1. Messung zu Beginn der Methylenblaugabe, 2 verdeutlicht die 2. Messung, welche 12 Stunden nach der Methylenblaugabe stattgefunden hat

### Noradrenalin und Vasoaktiv-inotroper Score

Standardmedikament in der Intensivmedizin ist Noradrenalin, um einen reduzierten mittleren arteriellen Blutdruck anzuheben. Methylenblau wird häufig mit dem Ziel verabreicht, den Einsatz von Vasopressoren reduzieren zu können. Als nächstes wurde untersucht, ob der Bedarf an Vasopressoren sich nach der Methylenblau-Applikation im Laufe der Zeit ändert und reduziert werden konnte. Alle 209 Patienten erhielten Noradrenalin. Die Noradrenalinosis wurde zu den Zeitpunkten 0, 2, 3, 6, 9, 12 Stunden nach der Methylenblau-Applikation gemessen und untersucht (siehe Tabelle 12 und Abbildung 10). Die Abbildung 10 stellt eine Tendenz der Abnahme des Noradrenalinbedarfs nach der Methylenblau-Applikation über einen Zeitverlauf bei allen drei Dosierungsstrategien dar. Diese war jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Dosierungsstrategien.

**Tabelle 12:** Noradrenalinosis nach der Methylenblau-Applikation im Zeitverlauf dargestellt für die jeweilige Dosierungsstrategie ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )

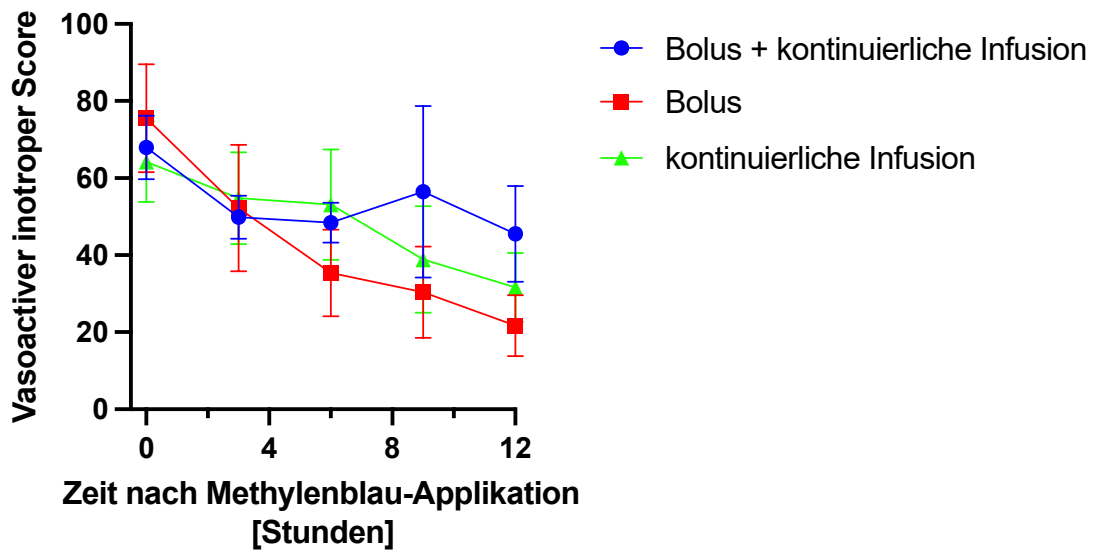
Zeit in Stunden	Bolus mit kontinuierlicher Infusion			Nur Bolus			Nur Infusion		
	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n
0	0,56	0,40	111	0,65	0,51	59	0,52	0,31	39
2	0,47	0,47	109	0,65	0,74	52	0,45	0,32	39
3	0,41	0,27	109	0,54	0,57	48	0,45	0,30	37
6	0,40	0,25	108	0,40	0,43	43	0,50	0,40	34
9	0,41	0,38	105	0,38	0,46	38	0,40	0,41	30
12	0,42	0,60	101	0,32	0,29	34	0,34	0,22	29



**Abbildung 10:** Noradrenalinbedarf im Zeitverlauf in Stunden nach der Methylenblau-Applikation dargestellt für die jeweilige Dosierungsstrategie (Sari-Yavuz et al., 2022)

Als zusammengesetzte Variable, die die kreislaufwirksamen Medikamente bündelt, wird der Vasoaktiv-Inotroper Score verwendet. Der VIS wurde ebenfalls zu den Zeitpunkten 0, 3, 6, 9 und 12 Stunden nach Methylenblau-Applikation berechnet und kann in der Tabelle 13 entnommen werden. Dies ist ein Maß, um die Katecholamindosierungen zu den gegebenen Zeitpunkten zu graduieren. Wie in der Abbildung 11 abgebildet, wurde eine Tendenz des Abfalls des VIS beobachtet.

Eine relative Reaktion auf die Verabreichung von Methylenblau konnte in der Patientenkohorte mit einer Methylenblau-Bolusapplikation bei einem VIS 0 Stunden zu VIS 3 Stunden mit einem Delta VIS (DVIS) 29; 62% beobachtet werden. Jedoch war der Unterschied zwischen den Dosierungsstrategien im einseitigen ANOVA- Test nicht signifikant ( $p = 0,1184$ ). In der Gruppe mit zunächst einer Bolusapplikation mit darauffolgender kontinuierlicher Infusion konnte ein DVIS MW 29 %, SD = 33 % und in der Gruppe mit nur einer kontinuierlichen Infusion DVIS MW 11 %, SD = 37 %, ermittelt werden.



**Abbildung 11:** VIS im Zeitverlauf nach der Methylenblau-Applikation dargestellt für die jeweilige Dosierungsstrategie (Sari-Yavuz et al., 2022)

**Tabelle 13:** VIS nach der Methylenblau-Applikation dargestellt für die einzelnen Dosierungsstrategien im Zeitverlauf

Zeit in Stunden	Bolus mit kontinuierlicher Infusion			Nur Bolus			Nur Infusion		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	n
0	67,98	43,97	111	75,57	53,79	59	64,23	32,26	39
3	49,83	30,08	111	52,24	63,18	59	54,80	36,85	39
6	48,48	27,82	111	35,37	43,20	59	53,156	44,20	39
9	56,47	118,40	111	30,38	45,51	59	38,84	42,80	39
12	45,57	66,40	111	21,71	30,36	59	31,62	27,26	38

### 3.9 Faktoren die mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind

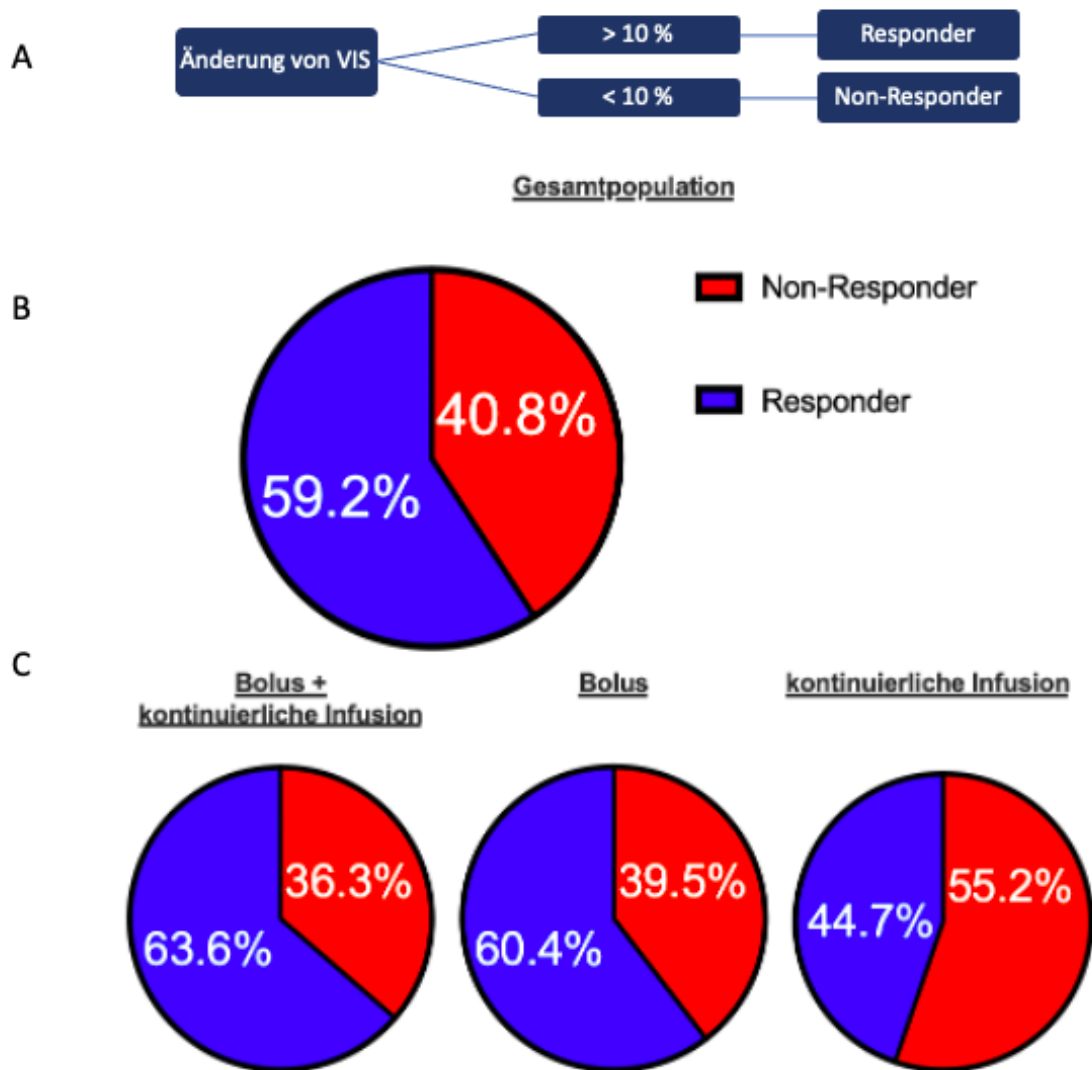
In dieser Studie wurde das Ansprechen auf Methylenblau anhand folgender Kriterien definiert:

- VIS sinkt innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung des Methylenblaus um  $> 10\%$
- der mittlere arterielle Druck beträgt  $> 65$  mmHg.

Die Abbildung 12 veranschaulicht das Vorgehen zur Identifikation der Patienten, die nach der Methylenblau-Applikation gemäß unserer Definition die Kriterien für ein Ansprechen auf die Methylenblautherapie erfüllten.

Anhand dieser Definition konnte in der Gesamtkohorte 59,2 % der Patienten als „Methylenblau-Responder“ definiert werden. In der Gruppe mit zunächst einer Bolus-Applikation und darauffolgender kontinuierlichen Infusion betrug der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen auf das Methylenblau 63,6 %. In der Gruppe mit nur einer Bolus-Applikation 60,4% und in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Verabreichung des Methylenblaus betrug der Prozentsatz für das Ansprechen 44,7 %.

In einer nominalen logistischen Regressionsanalyse korrelierte die 24 Stunden kumulative Methylenblau-Dosis nicht mit dem Responder-Status (Odds ratio 1,03, 95% KI 0,94 bis 1,13; Whole Model Test ( $p = 0,4568$ )).



**Abbildung 12:** Identifikation der Patienten als Methylenblau-Responder: (A) Schematische Darstellung der Definition des Responder- bzw. Non-Responder-Status auf die Methylenblau-Behandlung; (B) Anteil der Responder und Non-Responder in der Studienkohorte, in der 59,2 % (n = 196) ein Ansprechen auf die Methylenblau-Therapie hatten; (C) Anteil des Ansprechens innerhalb der einzelnen Dosierungsstrategien, Bolus + kontinuierliche Infusion n = 110, Bolusapplikation n = 48, alleinige kontinuierliche Infusion n = 38 (Sari-Yavuz et al., 2022)

Als nächstes wurden die klinischen Variablen und dessen Zusammenhang zu dem Methylenblau-Responder-Status untersucht, welche in Tabelle 14 zu entnehmen sind. Es stellte sich heraus, dass der kardiogene Schock ( $p = 0,0230$ ) und die Noradrenalindosis ( $p = 0,0023$ ) sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten logistischen Regression zum Zeitpunkt des Beginns der Methylenblau-Applikation mit einem höheren Ansprechen auf Methylenblau assoziiert waren. Das heißt, dass die Chance, dass ein Patient hämodynamisch positiv auf das Methylenblau reagiert und als Responder definiert wird, bei Patienten mit einem kardiogenen Schock mit einem Odds von 2,1 (95% - KI [1,09 bis 4,05]) und bei einer hohen Noradrenalindosis mit einem Odds 3,75 (95% - KI [1,46 bis 9,62]) zum Zeitpunkt der Methylenblau-Verabreichung höher ist.

Des Weiteren konnte eine statistische Signifikanz der Dobutamindosis ermittelt werden ( $p = 0,0317$ ). Jedoch betrug die Odds 1 (95% - KI [0,95 bis 1,05]), was mit keiner erhöhten oder erniedrigten Assoziation mit dem Ansprechen auf das Methylenblau verbunden ist.

Die Testung ergab eine statistische Signifikanz der alleinigen Bolus-Applikation bezüglich des Methylenblau-Responders. Allerdings betrug die Odds mit 0,48 (95% - KI [0,28 bis 0,98]), dies spricht für einen negativen Zusammenhang auf das Methylenblau-Ansprechen.

Weitere Faktoren wie das Alter, Geschlecht, Mortalitätskriterien, Laborparameter, weitere untersuchte Vasopressoren, hämodynamische Parameter sowie die Dosisstrategien zeigten in dieser statistischen Auswertung keine statistische Signifikanz. Daher kann keine Assoziation gezogen werden, die auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hindeutet, als Methylenblau-Responder definiert zu werden. Somit besteht keine Assoziation mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf Methylenblau.

**Tabelle 14:** Faktoren, welche mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind, in univariaten und multivariaten logistischer Regression (Sari-Yavuz et al., 2022)

	Univariate logistische Regression		Multivariate logistische Regression	
	Odds ratio (95% KI)	p-Wert	Odds ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Demographische Daten</b>				
<b>Alter</b>	0.97 (0.22 - 4.26)	0.9686		
<b>Geschlecht</b>	1.65 (0.84 - 3.26)	0.1378		
<b>SAPSII</b>	0.99 (0.97 - 1.01)	0.7118		
<b>Septischer Schock</b>	0.67 (0.37 - 1.12)	0.1903		
<b>Kardiogener Schock</b>	<b>2.10 (1.09 - 4.05)</b>	<b>0.0230</b>	<b>2.21 (1.12 - 4.36)</b>	<b>0.0214</b>
<b>Vasopleges Syndrom</b>	0.77 (0.41 - 1.41)	0.4010		
<b>Point-of-care</b>				
<b>Laktat</b>	1.00 (0.95 - 1.06)	0.7722		
<b>pH</b>	0.38 (0.009 - 15.27)	0.6122		
<b>Laborwerte</b>				
<b>Leukozyten</b>	1.00 (0.9 - 1.0)	0.0777		
<b>Thrombozyten</b>	0.99 (0.99 - 1.00)	0.3442		
<b>Serumkreatinin</b>	1.00 (0.96 - 1.04)	0.8313		
<b>Total Bilirubin</b>	1.01 (0.97 - 1.06)	0.4398		
<b>Procalcitonin</b>	1.00 (0.99 - 1.00)	0.5199		
<b>C-reaktives Protein</b>	1.00 (0.95 - 1.05)	0.8216		
<b>Hämatokrit</b>	0.96 (0.91 - 1.02)	0.2637		

<b>Vasopressoren/ Inotropie</b>				
<b>Vasoactive-Inotroper Score</b>	<b>1.01 (1.00 - 1.02)</b>	<b>0.029</b>		
<b>Noradrenalin</b>	<b>3.75 (1.46 - 9.62)</b>	<b>0.0023</b>	<b>3.71 (1.42 - 9.66)</b>	<b>0.0073</b>
<b>Dobutamin</b>	<b>1.00 (0.95 - 1.05)</b>	<b>0.0317</b>		
<b>Vasopressin</b>	1.21 (0.95 - 1.54)	0.0938		
<b>Milrinon</b>	0.17 (1.28 - 5.77)	0.0794		
<b>Hämodynamische Variablen</b>				
<b>Mittlerer arterieller Druck</b>	1.00 (0.97 - 1.02)	0.8052		
<b>Herzfrequenz</b>	0.99 (0.98 - 1.01)	0.8175		
<b>Herzindex</b>	1.22 (0.88 - 1.74)	0.1939		
<b>Systemischer vaskulärer Widerstand</b>	0.99 (0.99 - 1.00)	0.2189		
<b>Dosierungsstrategie</b>				
<b>Bolus + kontinuierliche Infusion</b>	1.52 (0.85 - 2.7)	0.1517		
<b>Nur Bolus</b>	<b>0.48 (0.23 - 0.98)</b>	<b>0.0452</b>	<b>0.46 (0.22 - 0.98)</b>	<b>0.0438</b>
<b>Nur kontinuierliche Infusion</b>	1.07 (0.55 - 2.08)	0.8413		

### 3.10 Faktoren, die mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert sind

Die nächste Fragestellung betraf die verschiedenen Variablen, die mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert sind. Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität definiert. Wir analysierten die Variablen, die womöglich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden sind, den Endpunkt Mortalität zu erreichen. Die Ergebnisse dieser Analyse können in Tabelle 15 entnommen werden.

In der univariaten logistischen Analyse wurde eine statistische Signifikanz festgestellt. Der Score für die Krankheitsschwere SAPS II, die Laborparameter Laktat und Blut-pH zu Beginn der Methylenblau-Applikation und ein erhöhter VIS (Hauptvertreter durch Noradrenalin und Vasopressin) waren mit einer erhöhten Mortalität nach 28 Tagen assoziiert ( $p < 0,05$ ).

Die Odds für SAPS II betrug 1,07 (95% - KI [1,07 bis 1,10]) und für das Laktat ergab die Analyse eine Odds von 1,18 (95% - KI [1,09 bis 1,026]).

Die Katecholamindosierungen von Noradrenalin mit einer Odds von 4,56 (95% - KI [1,75 bis 11,88]) und Vasopressin mit einer Odds von 1,28 (95% - KI [1,00 bis 1,63]) zu Beginn der Methylenblau-Verabreichung zeigten eine erhöhte Assoziation mit der 28-Tage-Mortalität. Dies spiegelte sich auch beim VIS mit einer Odds von 1,01 (95% - KI [1,0 bis 1,02]) wider.

Die Dosierungsstrategie mit zunächst einer Bolusapplikation und der darauffolgende Dauerinfusion mit Methylenblau deutete auf eine geringere Sterblichkeit nach 28 Tagen mit einem Odds von 0,43 (95% - KI [0,24 bis 0,76]).

Bei der multivariaten logistischen Analyse blieben SAPS II, Laktat und die oben genannte Methylenblau Dosierungsstrategie unabhängig voneinander mit der Sterblichkeit nach 28 Tagen verbunden (AUC = 0,0805). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine angemessene Anpassungsgüte von  $p = 0,8180$ .

**Tabelle 15:** Faktoren, welche mit der 28 Tage Mortalität assoziiert sind in logistischer Regression (Sari-Yavuz et al., 2022)

	Univariate logistische Regression		Multivariate logistische Regression	
	Odds ratio (95% KI)	p-Wert	Odds ratio (95% KI)	p-Wert
<b>ICU Variablen</b>				
<b>Alter</b>	2.91 (0.69 - 12.3)	0.1450		
<b>Geschlecht</b>	1.45 (0.75 - 2.80)	0.2622		
<b>SAPSII</b>	<b>1.07 (1.04 - 1.10)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.08 (1.04 - 1.12)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Septischer Schock</b>	1.54 (0.86 - 2.76)	0.1424		
<b>Kardiogener Schock</b>	1.12 (0.61 - 2.06)	0.7118		
<b>Vasopleges Syndrom</b>	0.55 (0.30 - 1.01)	0.0561		
<b>Point-of-care</b>				
<b>Laktat</b>	<b>1.18 (1.09 - 1.26)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.16 (1.08 - 1.25)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>pH</b>	<b>0.0014 (3,123-5 - 0.071)</b>	<b>0.0006</b>	0.07 (0.0006 - 10.05)	0.3054
<b>Laborwerte</b>				
<b>Leukozyten</b>	1.00 (0.99 - 1.00)	0.5299		
<b>Thrombozyten</b>	0.99 (0.99 - 1.00)	0.1230		
<b>Serumkreatinin</b>	0.99 (0.95 - 1.02)	0.5790		
<b>Total Bilirubin</b>	1.00 (0.96 - 1.03)	0.8612		
<b>Procalcitonin</b>	1.00 (0.99 - 1.00)	0.2156		
<b>C-reaktives Protein</b>	0.98 (0.93 - 1.02)	0.4310		
<b>Hämatokrit</b>	0.98 (0.93 - 1.04)	0.6060		
<b>Vasopressoren / Inotropie</b>				

<b>Vasoactiv- Inotroper Score</b>	<b>1.01 (1.00 - 1.02)</b>	<b>0.0004</b>		
<b>Noradrenalin</b>	<b>4.56 (1.75 - 11.88)</b>	<b>0.0004</b>	3.06 (0.97 - 9.64)	0.0559
<b>Dobutamin</b>	1.03 (0.88 - 1.20)	0.6778		
<b>Vasopressin</b>	<b>1.28 (1.00 - 1.63)</b>	<b>0.0314</b>		
<b>Milrinon</b>	1.12 (0.15 - 8.07)	0.9102		
<b>Hämodynamische Variablen</b>				
<b>Mittlerer arterieller Druck</b>	0.99 (0.97 - 1.02)	0.9077		
<b>Herzfrequenz</b>	1.00 (0.98 - 1.01)	0.6100		
<b>Herzindex</b>	0.97 (0.71 - 1.32)	0.8704		
<b>Systemischer vaskulärer Widerstand</b>	1.00 (0.99 - 1.00)	0.6818		
<b>Dosierungsstrategien</b>				
<b>Bolus + kontinuierliche Infusion</b>	<b>0.43 (0.24 - 0.76)</b>	<b>0.0039</b>	<b>0.45 (0.23 - 0.90)</b>	<b>0.0230</b>
<b>Nur Bolus</b>	1.98 (0.90 - 4.32)	0.0759		
<b>Nur kontinuierliche Infusion</b>	1.74 (0.90 - 3.33)	0.8889		

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemein

Schock ist ein akut einsetzender und fortschreitender, lebensbedrohlicher Zustand mit einem Missverhältnis des Sauerstoffangebot und -bedarfs mit einhergehender Gewebhypoxie, welcher eine hohe Mortalität und Morbidität zur Folge hat (Antonelli et al., 2007).

Auch bei optimaler intensivmedizinischer Therapie führt ein Schockgeschehen häufig zum Tod des Patienten, insbesondere wenn er prolongiert andauert. Die Angaben der Mortalität beim anaphylaktischen Schock beträgt 1,08 % (Liu et al., 2017), beim septischen Schock zwischen 15 - 56 % (Bauer et al., 2020) und der kardiogene Schock ist mit einer Mortalität mit bis ca. 50 % (Barnett et al., 2023) beschrieben. Eine therapeutische Möglichkeit zur Verbesserung der Mortalität ist daher von großem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Viele wissenschaftliche und klinische Studien untersuchten die Dysregulation endogener Signalwege, welche im Rahmen eines Schocks auftreten und die Hämodynamik des Schocks verändern. Zahlreiche wissenschaftliche Grundlagenforschungen zeigten, dass auch das Stickstoffmonoxid Eigenschaften besitzt, welche die Regulation des Blutflusses und den Widerstand der Blutgefäße beeinflussen (Koeppen et al., 2014). Im Rahmen des Schocks wird die NO-Produktion um das 1000-fache gesteigert (Wildhirt et al., 1995). Das Methylenblau besitzt viele verschiedene Eigenschaften, sodass es bei unterschiedlichen diagnostischen Methoden und sogar als Medikament eingesetzt werden kann.

Zum einen findet Methylenblau Anwendung als Färbemittel bei histologischen Präparaten sowie in der Detektion von Lymphknoten (Singh and Agrawal, 2022, Wang et al., 2022) beispielsweise während Tumorresektionen. Es wird intraoperativ zur Überprüfung der Anastomosenqualität in der Viszeralchirurgie eingesetzt (Smith et al., 2007, Celik et al., 2017) und dient als Antidot bei Cyanidvergiftungen (Haouzi et al., 2018, Haouzi et al., 2019). Dabei besteht für Methylenblau im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit und es existieren wenige Kontraindikationen zu seinem Einsatz. Lediglich bei Patienten mit einer Glukose-

6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz ist eine wesentliche Einschränkung für die intravenöse Applikation von Methylenblau beschrieben. In solchen Fällen kann Methylenblau nicht adäquat abgebaut werden, was zu einer Akkumulation und potenziell zu einer hämolytischen Anämie führen kann (Faber et al., 2005).

In einem Fallbericht von 1992 konnte ein positiver hämodynamischer Einfluss bei Patienten mit septischem Schock nach Applikation des Methylenblaus nachgewiesen werden. Es wurde berichtet, dass das Methylenblau den NO-Weg inhibiert und somit zu einer Senkung der NO-Produktion führt (Schneider et al., 1992). Daraufhin wurden vermehrt prospektive und retrospektive Studien durchgeführt, um zu beurteilen, ob der Vasopressorenbedarf im Rahmen eines Schocks durch die Applikation des Methylenblaus reduziert wird und ob weitere Eigenschaften des Methylenblaus zu beobachten sind (Levy et al., 2018, Feih et al., 2019, Puntillo et al., 2020). Entsprechende Vorarbeiten untersuchten die Wirkung von Methylenblau in Bezug auf verschiedene Schockformen sowie seine hämodynamische Wirkung (Leyh et al., 2003, Weiner et al., 2013, Porizka et al., 2020, Puntillo et al., 2020). In diesen Studien wurde gezeigt, dass Methylenblau häufig die hämodynamischen Parameter stabilisiert bzw. einen vasopressorsparenden Effekt haben konnte. Es blieb jedoch unbeantwortet, welche Dosierungsstrategie bei Methylenblau in Bezug auf die hämodynamische Stabilisierung am wirksamsten ist.

In dieser Arbeit wurden die Dosierungsstrategien und Auswirkungen der Methylenblautherapie bei unterschiedlichen Schockätiologien untersucht, vor allem beim septischen Schock, beim kardiogenen Schock und beim vasoplegischem Syndrom.

In dieser retrospektiven Kohortenstudie konnten über einen Zeitraum von 5 Jahren in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Tübingen 262 Patienten mit der Diagnose Schock oder mit vasoplegischem Syndrom identifiziert werden, zur Behandlung derer die Applikation von Methylenblau zum Einsatz kam. In unsere Studie wurden 209 Patient entsprechend der Einschlusskriterien inkludiert. Die demographischen Daten waren bzgl. der vorangegangenen Studien ähnlich. Das Alter betrug in

dieser Studie im Durchschnitt 65 Jahre. Die Geschlechterverteilung in dieser Studie entsprach in etwa der, der vorangegangenen Studien. Das männliche Geschlecht war in unserer Arbeit mit 74 % vertreten. Allerdings waren die Studienkohorten in den vorangegangenen Arbeiten mit 20 Patienten bei Porizka et al. und 56 Patienten bei Levin et. al deutlich geringer (Kirov et al., 2001, Levin et al., 2004, Porizka et al., 2020, Hohlfelder et al., 2022, Kofler et al., 2022).

Die Intensivverweildauer betrug in unserer Studie im Median 22 Tage. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Kofler et al., in der die mediane Intensivverweildauer 16 Tagen betrug (Kofler et al., 2022). Auch konnten Porizka et al. eine signifikante Verlängerung der Intensivverweildauer bei Patienten mit einem Ansprechen auf Methylenblau von im Median 12,6 Tagen beobachten, bei Patienten, die nicht auf die Methylenblau-Therapie ansprachen, betrug diese 2,5 Tage (Porizka et al., 2020).

## **4.2 Allgemeine Wirkung des Methylenblaus bei Patienten mit Schock**

Kritisch kranke Patienten mit Schock haben ein hohes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Für die fortgeschrittene Medizin ist die Behandlung dieser kranken Patienten eine Herausforderung, aufgrund von viele zusammenkommenden Faktoren sowohl auf der hämodynamischen Basis als auch auf der zellulären Ebene. Damit unsere Daten hinsichtlich der hämodynamischen Wirkungen valide und mit anderen Studien vergleichbar sind, erfassten wir daher angelehnt an vorangegangene Studien ähnliche Parameter.

Pathophysiologisch wird während eines Schocks über die Stickstoffmonoxid-Synthase die NO-Synthase in den Endothelzellen aktiviert, sodass über die sGC eine Vasodilatation der glatten Muskelzellen in den peripheren Blutgefäßen zu beobachten ist (McCartney et al., 2018).

Dieses Phänomen führt zu einem Blutdruckabfall und einem erhöhten Katecholaminbedarf. Das Methylenblau kann über die Inhibition der NOS in den

Endothelzellen dem Mechanismus der Gefäßrelaxierung entgegenwirken, den MAP (Memis et al., 2002, Leyh et al., 2003, Maslow et al., 2006) und SVR steigern (Leyh et al., 2003, Ozal et al., 2005), den Katecholaminbedarf senken (Kirov et al., 2001, Leyh et al., 2003) und die Dauer der Vasoplegie reduzieren (Levin et al., 2004). Über diesen Mechanismus wird eine Stabilisierung der hämodynamischen Situation erreicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen ebenfalls positive hämodynamische Effekte auf die Herzfrequenz, MAP und Katecholamineinsparung im Zeitverlauf jedoch unabhängig der Schockform. Eine Tendenz zur Katecholamineinsparung und Senkung des VIS konnte dokumentiert werden, jedoch waren diese unabhängig der Schockform. Betrachtet man die vorangegangenen Arbeiten, zeigte sich die Methylenblau-Therapie bei einem vasoplegischem Syndrom nach kardiochirurgischen Eingriffen den der anderen Schockformen überlegen. Diese Patienten hatten einen signifikante Senkung der Katecholamindosierungen sowie einen deutlichen Anstieg des MAPs (Leyh et al., 2003, Levin et al., 2004, Maslow et al., 2006). Diese Beobachtung konnten wir in dieser Studie nicht dokumentieren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einem kardiogenen Schock mit einem höherem Ansprechen auf das Methylenblau assoziiert sind, jedoch konnten wir nicht dokumentieren, dass eine Schockform hinsichtlich der hämodynamischen Stabilisierung und Effektes überlegen ist. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass unabhängig der Schockform typischerweise ein Abfall des MAPs vorliegt, dadurch eine Gewebhypoxie verursacht (Reinhart et al., 2010, Vincent and De Backer, 2013) und auf der zellulären Ebene die Produktion und Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren gesteigert wird. Ebenfalls induziert dies die NO-Synthese mit anschließender verstärkter peripherer Vasodilatation (Koeppen et al., 2004). An diesem Punkt setzt das Methylenblau, unabhängig der Schockform, an, inhibiert die NOS und fördert dadurch die hämodynamische Stabilisierung.

Eine weitere Studie stellte bei Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom nach herzchirurgischen Eingriffen fest, dass die Dauer der Vasoplegie bei der

Gruppe mit Methylenblau-Applikation innerhalb von 2 Stunden abklang, hingegen die Kontrollgruppe eine deutlich längere Dauer von bis zu 48 Stunden aufwies (Levin et al., 2004). Außerdem wurde die Sterblichkeit von 0 % bei Patienten mit einer Methylenblau-Substitution gegenüber der Placebo-Gruppe mit 21,4 % beobachtet. Allerdings umfasste diese Studie 28 Patienten pro Gruppe (Levin et al., 2004).

Die in der vorliegenden Literatur beobachteten Ergebnisse stimmen nicht mit unseren Resultaten überein. Anders als in der Studie von Levin et al. konnte, in unserer Untersuchung keine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate nach der Methylenblau-Behandlung bei Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom festgestellt werden. In unserer Studie betrug die 28-Tage-Mortalität für die Gesamtkohorte 62,2 %, in der Gruppe mit vasoplegischem Syndrom lag die Mortalitätsrate bei 58%. Entgegen der ursprünglichen Annahme stellte sich die Wirksamkeit von Methylenblau bei der Behandlung des vasoplegischem Syndroms weniger vielversprechend dar. Eine mögliche Erklärung könnten weitere positive Wirkungen des Methylenblaus, als die alleinige NO-Hemmung, sein. Eine antioxidative Wirkung des Methylenblaus, ähnlich wie beim Vitamin C, könnte eine plausible Erklärung sein. Denn in vielen Studien wurde ein allgemeiner Mangel an Antioxidantien bei Patienten im Schock festgestellt (Goode et al., 1995) sowie eine Verabreichung von Antioxidantien als therapeutische Strategie vorgeschlagen (Pennington, 1998). Lowes et al. konnten in einem Tiermodell den positiven Nutzen von Antioxidantien zur Reduktion von oxidativem Stress und somit auch der Reduktion des Plasmaspiegels des proinflammatorischen Zytokins IL-6 bei septischem Schock verdeutlichen (Lowes et al., 2013).

In einer prospektiven Studie mit insgesamt 20 Patienten dokumentierten Kirov et al. eine Reduktion des Noradrenalin-, Adrenalin- und Dobutaminbedarfs bei Patienten mit septischem Schock bei gleichzeitiger Behandlung mit Methylenblau im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche eine Applikation mit einer isotonischen Kochsalzlösung erhielt. Methylenblau wurde als intravenöse Bolusapplikation mit 2 mg/kg für 15 Minuten mit anschließender, kontinuierlich steigender Infusion von

0,25, 0,5, 1, und 2 mg/kg/h verabreicht. Die Autoren beschrieben eine signifikante Reduktion der Katecholamindosis um das 2- bis 5-fache nach einer Stunde für Noradrenalin, und 6 Stunden für Adrenalin in der Gruppe mit der Methylenblau-Applikation (Kirov et al., 2001). Auch wurden in weiteren Studien die Methylenblau-Bolus-Applikationen von 1,5 mg/kg bis 2 mg/kg zur Behandlung der Hypotension bei Schock durchgeführt und erzielten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Katecholaminreduktion (Kirov et al., 2001, Leyh et al., 2003, Levin et al., 2004, Ozal et al., 2005, Weiner et al., 2013, Mehaffey et al., 2017).

In unserer retrospektiven Kohortenstudie wurden drei verschiedene Dosierungsstrategien angewandt. Die Patienten erhielten Methylenblau entweder als Bolusgabe von 2 mg/kg für 30 Minuten mit anschließender kontinuierlichen Infusion von 0,25 mg/kg/h über 24 Stunden, eine alleinige Bolusgabe von 2 mg/kg für 30 Minuten oder eine alleinige kontinuierliche Gabe von 0,25 mg/kg/h über 24 Stunden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wiesen ebenfalls einen Abfall der Noradrenalinosis und des VIS bei allen Schockformen unabhängig der Dosierungsstrategie auf. Jedoch konnte keine signifikante Reduktion des VIS, sowie kein Zusammenhang zwischen der Dosierungsstrategie und der Schockform beobachtet werden. Dieses Ergebnis wird gestützt durch weitere Studien, die ebenfalls dokumentiert haben, dass Methylenblau unabhängig der Dosierungsstrategie seine Wirkung entfalten kann (Levin et al., 2004, Ozal et al., 2005, Kofler et al., 2022).

Das gewählte Studiendesign als retrospektive Kohortenstudie lässt die Frage letzten Endes unbeantwortet, warum eine kontinuierliche Gabe mit einer Bolusapplikation des Methylenblaus nicht zu einem signifikanten Ergebnis und somit Steigerung der hämodynamischen Stabilität mit Anstieg der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Drucks sowie zur Reduktion des Noradrenalinbedarfs führt. Hohlfelder et al. zeigten ebenfalls keine signifikante hämodynamische Verbesserung bei Patienten mit einem vasoplegisches Syndrom gemäß der unterschiedlichen Dosierungsstrategien (Hohlfelder et al., 2022).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse unterschiedlicher Studien darauf hin, dass eine kontinuierliche Infusion von Methylenblau möglicherweise nicht erforderlich ist, um eine anhaltende hämodynamische Reaktion zu erzielen.

Jedoch beobachteten wir in unserer Arbeit eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich der Mortalität bei der Methylenblau-Dosierungsstrategie mit zunächst einer Bolusgabe von 2 mg/kg für 30 Minuten und anschließender kontinuierlichen Gabe von 0,25 mg/kg/h über 24 Stunden.

In unserer Arbeit lag die 28-Tage-Mortalität in der Dosierungsstrategie mit zunächst einer Bolus-Applikation und darauffolgenden Dauerinfusion bei 53 %, welche signifikant niedriger war im Vergleich zu den anderen Dosierungsstrategien. Die Sterblichkeitsrate lag in der Gruppe mit einer Bolusapplikation bei 71,3 % und 74,3 % in der Gruppe mit nur einer kontinuierlichen Gabe. In einer univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalyse war die Verabreichung eines Bolus gefolgt von einer Dauerinfusion mit einer signifikant niedrigeren Sterblichkeit nach 28 Tagen verbunden.

Diese Beobachtung der Dosierungsstrategie ist bei kritisch kranken Patienten in einem ganz anderen Zusammenhang bekannt, z.B. bei der Behandlung mit Beta-Lactam-Antiinfektiva. Auch hier steigt die klinische Ansprechrate, wenn die Substanzen mit einer Bolusapplikation und anschließender kontinuierlichen Infusion verabreicht werden. Der beobachtete Effekt, dass das Ansprechen auf Methylenblau bei einer Bolusgabe (entspricht einer Ladedosis in der Antiinfektionstherapie) und anschließender Dauerinfusion zunimmt, könnte daher auf einen pharmakodynamischen Effekt hinweisen, der die Wirkung von Methylenblau beeinflusst. Es fehlen jedoch prospektive Studien, die dieses Phänomen untersuchen.

Methylenblau greift jedoch auch in zahlreiche andere Signalwege ein (Oz et al., 2011), so dass die beobachteten positiven Eigenschaften zusätzlich zu den hämodynamischen Effekten oder der alleinigen Hemmung des NO-Pfads auftreten könnten. Dies wäre eine mögliche Erklärung für einen zusätzlichen pharmakodynamischen Effekt des Methylenblaus.

Weitere Arbeiten untersuchten ebenfalls die Methylenblau-Therapie bei weiteren Schockformen. Memis et al. fanden in der prospektiven Studie heraus, dass eine Gabe von Methylenblau den MAP bei Patienten mit einem septischen Schock im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant steigerte (Memis et al., 2002).

Eine weitere Beobachtung in dieser Studie war, dass es zu einer signifikanten Abnahme des Serumlaktats innerhalb von 12 Stunden nach der Applikation des Methylenblaus kam (Leyh et al., 2003). Ähnliche Beobachtungen machten Preiser et al. schon 1995 bei Patienten mit einem septischen Schock. Hier zeigte sich auch ein vorübergehender Anstieg des arteriellen Drucks bei Reduktion des Vasopressorenbedarfs, sowie eine signifikante Reduktion des Serumlaktats (Preiser et al., 1995). Zwar konnte in unserer Arbeit eine Tendenz hinsichtlich der Steigerung des MAP über 12 Stunden sowie eine Abnahme des Serumlaktats und die Normalisierung des Blut-pHs festgestellt werden, jedoch waren diese Daten nicht signifikant.

Eine mögliche Ursache hierfür ist das retrospektive Studiendesign unserer Arbeit, die zum Teil Patienten über einen langen Zeitraum einschließt. Neben der Methylenblau-Therapie wurde bei metabolischen Veränderungen eine Therapie mittels Bikarbonats und/oder Trometamol begonnen, die Einflüsse auf den Blut-pH haben können. Aus diesem Grund bleibt es unklar, welche Art von Therapie nun den Blut-pH normalisiert bzw. reduziert hat.

Das Nebenwirkungsprofil von Methylenblau ist sehr gering und somit sicher. Neben sehr selten auftretenden Symptomen wie Kurzatmigkeit, Übelkeit und Erbrechen, ist häufig eine bläuliche bis grünliche Verfärbung der Haut oder des Urins zu beobachten (Booth et al., 2017, Porizka et al., 2020, Tchen and Sullivan, 2020), welche innerhalb von wenigen Tagen abklingt. Kontraindiziert ist die Methylenblau-Gabe bei Patienten mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, da im Rahmen der Therapie eine Hämolyse auftreten kann (McCartney et al., 2018, Ortoleva et al., 2020). Auch kann es im Rahmen der Therapie mit Antidepressiva zu einem Serotonin Syndrom kommen, welches zu einem lebensbedrohlichen Zustand mit verändertem Geisteszustand und veränderter neuromuskulärer Erregbarkeit führt (Grubb et al., 2012, Puntillo et

al., 2020). In unserer Studie dokumentierten wir lediglich die Verfärbungen der Haut und des Urins, ohne weitere Komplikationen.

### **4.3 Faktoren, die mit dem Methylenblau-Ansprechen assoziiert sind**

Um die Wirkweise des Methylenblaus besser zu evaluieren, erfolgte eine Untersuchung der Faktoren, die mit dem Ansprechen auf das Methylenblau assoziiert sein könnten.

Die vorliegende Studie definierte das Methylenblau-Ansprechen als Reduktion des VIS von mehr als 10 % nach 3 Stunden nach der Methylenblau-Applikation und einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks über 65 mmHg. Die bisherigen Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass in der Gesamtkohorte 59,2 % der Patienten als „Methylenblau-Responder“ definiert wurden. Auffallend zeigte sich in der Gruppe mit einer Bolus-Applikation und darauffolgender kontinuierlicher, Infusion ein Ansprechen auf das Methylenblau mit 63,6 %. Auch zeigte sich eine verlängerte Intensivverweildauer in dieser Dosierungsstrategie und dementsprechend auch im Vergleich eine niedrige 28-Tage-Mortalität mit 53,1 %. In der Gruppe mit nur einer Bolus-Applikation des Methylenblaus betrug das Ansprechen 60,4 %, allerdings betrug die 28-Tage-Mortalität 71,2 %. In der Gruppe mit einer kontinuierlichen Infusion über 24 Stunden betrug das Ansprechen 44,7 % und die 28-Tage-Mortalität 74,3 %. In unserer Arbeit korrelierte das Ansprechen auf Methylenblau nicht mit den drei verschiedenen Dosierungsstrategien.

Ähnliche Aussagen stützt die retrospektive Studie von Porizka et al. aus dem Jahr 2020, welche 20 Patienten mit einer Bolus-Applikation des Methylenblaus bei einem distributiven Schock untersuchte. Die Arbeitsgruppe definierte die Methylenblauantwort als Reduktion der Noradrenalinosis von über 10 % nach 2 Stunden nach der Applikation. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten, die auf das Methylenblau hämodynamisch positiv reagierten, eine niedrigere

Sterblichkeitsrate von 44,4 % aufwiesen, hingegen die Nicht-Ansprecher eine 100 % Sterblichkeitsrate aufwiesen (Porizka et al., 2020). Die Beobachtung des längeren Intensivaufenthaltes und der längeren Beatmungsdauer bei Patienten mit Methylenblau-Ansprechen wurde in unserer Arbeit ebenso dokumentiert. Jedoch konnte ein signifikanter Abfall des Noradrenalinbedarfs in der Gruppe mit einem Methylenblau-Ansprechen, gemäß den vorangegangenen Studien, nicht unterstützt werden (Porizka et al., 2020).

In den vorangegangenen Studien wurden ebenfalls unterschiedlichen Strategien und zu unterschiedlichen Zeitpunkte angewandt. Kofler et al. machten die Beobachtung, dass die Patienten mit einem vasoplegisches Syndrom nach kardiochirurgischen Eingriffen, von einem Methylenblau-Bolus von 2 mg/kg innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Diagnose einer Vasoplegie, profitierten (Kofler et al., 2022).

In Kontrast zu unseren Ergebnissen stellten Weiner et al. in der Studie fest, dass die Patienten mit einer Methylenblau-Applikation als Bolus von 2 mg/kg mit einer anschließenden kontinuierlichen Infusion von 0,5 mg/kg/h für 6 Stunden, sowohl eine höhere Mortalität und Morbidität, als auch eine längere Intensivverweildauer und Katecholamintherapie aufwiesen (Weiner et al., 2013). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine verzögerte Methylenblau-Gabe nach dem Auftreten von Komplikationen und Erschöpfung der NOS- und Guanylatzyklase-Kapazität für die höheren Komplikationsraten verantwortlich sein könnte (Weiner et al., 2013, Kofler et al., 2022).

Mehaffey et al. stellten in einer retrospektiven Studie fest, dass 5 % der Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff ein vasoplegisches Syndrom postoperativ entwickelten, welches mit einer erhöhten Mortalität von 25 % vergesellschaftet war (Mehaffey et al., 2017). Auch Fischer et al. konnten diese Beobachtung untermauern (Fischer and Levin, 2010). Darüber hinaus zeigten die Patienten, welche ebenfalls einen Methylenblau-Bolus mit 2 mg/kg und darauffolgender Infusion über 12 Stunden mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg/h erhielten, eine allmähliche Verringerung des Vassopressoren-Bedarfs nach Gabe von Methylenblau (Mehaffey et al., 2017). Bei einer Stratifizierung nach

früher Gabe des Methylenblaus im Operationssaal bzw. später Verabreichung auf der Intensivstation, zeigten die Patienten bei früher Verabreichung eine geringere operative Sterblichkeitsrate (Mehaffey et al., 2017).

Im Rahmen der Studie von Ozal et al, erhielten 50 % der Patienten das Methylenblau vor einem kardiochirurgischen Eingriff. Das Ergebnis der Studie zeigte einen signifikant erhöhten systemvaskulären Widerstand und einen signifikant niedrigeren Noradrenalinbedarf im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Erhalt des Methylenblaus. Dies deutet ebenso daraufhin, dass eine frühe Applikation des Methylenblaus eine Entstehung des vasoplegischen Syndroms reduzieren kann (Ozal et al., 2005).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass das Ansprechen auf das Methylenblau unabhängig von der Dosierungsstrategie ist. Jedoch gibt es eine Tendenz, dass die Bolusgabe mit einer darauffolgenden, kontinuierlichen Applikation des Methylenblaus ein höheres Ansprechen und eine deutlich geringere Mortalitätsrate aufweist. Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass eine frühzeitige Applikation des Methylenblaus eine wichtige und zentrale Rolle hinsichtlich des Ansprechens und der Reduktion der Mortalitätsrate darstellt.

In der bisherigen Literatur wurde Methylenblau bei Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom erfolgreich eingesetzt und untersucht. Unsere Analyse zeigte, dass das Ansprechen auf Methylenblau mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks und einem erhöhten Noradrenalinbedarf bzw. einem hohen VIS zu Beginn der Methylenblautherapie korrelierte. Dies erscheint zunächst kontraintuitiv, da die meisten Studien Methylenblau aufgrund des vorgeschlagenen Wirkmechanismus bei Vasoplegie untersuchten. Die häufigste Ursache eines kardiogenen Schocks mit etwa 80 % (Furer et al., 2017) ist der STEMI oder NSTEMI mit darauffolgendem Linksherzversagen (Tewelde et al., 2018, Werdan et al., 2021). Pathophysiologisch wird hierbei die Nachlast gesenkt, welches den Blutdruck ebenfalls senkt. Allerdings entsteht im Nachschluss durch die insuffiziente Füllung des rechten Herzens eine reduzierte

Perfusion der Koronararterien, was wiederum das geschädigte und ischämische Herz zusätzlich verschlimmert (Furer et al., 2017, Brener et al., 2020).

Es gibt jedoch Hinweise, dass eine erhöhte NO-Freisetzung die Wirkungen der Cytokine erhöht und somit den kardiogenen Schock verstärkt. Die Expression der endothelialen und induzierbaren NO-Synthase mit anschließender Produktion des gefäßerweiternden Stickstoffoxids wird im Rahmen dessen freigesetzt und induziert eine periphere Vasodilatation ähnlich wie beim vasoplegischem Schock, welches einen negativen inotropischen Effekt hat (van Diepen et al., 2017). Ebenfalls blockiert NO die adrenerge Reaktion des Myokards und verringert die Kontraktilität des Myokards (Keaney et al., 1996). Ebenso sind die NO-Konzentrationen im peripheren Blut bei Patienten mit akuter Myokardischämie erhöht (Akiyama et al., 1998). Darüber hinaus erleiden 20 % der Patienten mit einem kardiogenen Schock ein systemisches Entzündungsreaktionssyndrom und weisen eine positive Blutkultur auf. mit niedrigem systemischem Gefäßwiderstand auf (Kohsaka et al., 2005). Diese Untersuchung zeigte, dass Patienten mit einer zusätzlichen systemischen Entzündung und einem niedrigen systemischen Gefäßwiderstand fast ein tendenziell höheres Mortalitätsrisiko hatten (Kohsaka et al., 2005).

Anhand dieser Annahme könnte das Methylenblau dieser systemischen Entzündungsreaktion und der Freisetzung des NOs entgegenwirken, sodass Patienten mit der Primärdiagnose eines kardiogenen Schocks von einer Methylenblau-Behandlung profitieren und als „Responder“ eingestuft werden könnten.

#### **4.4 Faktoren, die mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert sind**

Schock ist eine Folge einer Kreislaufinsuffizienz, was erheblichen Einfluss auf die Sterblichkeit von Intensivpatienten nimmt. Daher wurde eine Reihe von Score-Systemen erstellt, die die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit erheben und daher zur Ressourcenallokation herangezogen werden.

Die Risikoklassifikationsscores SAPS II, APACHE II und SOFA-Score in unserer Studienpopulation entsprachen in etwa den Angaben der anderen vergleichbaren Studien und wiesen eine mittlere bis hohe Krankheitsschwere auf (Kirov et al., 2001, Porizka et al., 2020). Lediglich einen niedrigeren APACHE II und SOFA-Score konnte man in der Arbeit von Memis et.al beobachten, sodass diese Studienpopulation auf eine geringe bis mittlere Krankheitsschwere hindeutete (Memis et al., 2002). In unseren Daten konnten wir keinen signifikanten Unterschied in Mortalität und Morbidität zwischen den einzelnen Gruppen bzgl. der Dosierungsstrategie feststellen.

Interessanterweise konnte in unserer Arbeit in der univariaten logistischen Regression festgestellt werden, dass ein hoher SAPS II, die erhöhten Laborparameter Laktat und Blut-pH zu Beginn der Methylenblau-Applikation und ein erhöhter VIS (Hauptvertreter durch Noradrenalin und Vasopressin) mit einer erhöhten Mortalität nach 28 Tagen assoziiert waren. Dies sind ebenfalls Parameter, die auf einen schweren Krankheitsverlauf hinweisen. Außerdem deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Methylenblau-Behandlung mit einer Bolusverabreichung und anschließender, kontinuierlicher Infusion mit einer verminderten 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit Schock assoziiert war.

Die Studie von Memis et al. legt nahe, dass es keinen Unterschied in der Mortalitätsrate bei Patienten mit einer Sepsis und septischem Schock zwischen der Gruppe mit Methylenblaubehandlung und der Placebo-Gruppe ohne Methylenblaubehandlung gibt. Die Intensivverweildauer unterschied sich auch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Memis et al., 2002). Die Studie von Mehaffey et al. hingegen deutete auf eine mögliche Rolle des Verabreichungszeitpunktes von Methylenblau hin. Seine Ergebnisse weisen einen hohen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität auf. Bei der frühen intraoperativen Gabe betrug die 30-Tage-Mortalität 10,4 % im Vergleich zu der späten postoperativen Gabe bei kardiochirurgischen Eingriffen von 28,6 % (Mehaffey et al., 2017).

In unserer Kohorte schien die Mortalitätsreduktion nicht mit dem Bedarf an Vasopressoren zusammenzuhängen, da die drei Dosierungsstrategien ähnliche hämodynamische Stabilisierung erfuhren. Die Dosierungsstrategie des Methylenblaus mit einer Bolus-Applikation und anschließender Dauerinfusion könnte eine anhaltende Hemmung des NO-Signalwegs bewirken, da Methylenblau den NO-Signalweg in zwei Stufen blockiert: Es hemmt sowohl die NO-Synthase (Mayer et al., 1993) als auch das nachgeschaltete Effektorenzym sGC (Martin et al., 1985)). Methylenblau greift jedoch auch in zahlreiche andere Signalwege ein (Oz et al., 2011), so dass die beobachteten positiven Eigenschaften zusätzlich zu den hämodynamischen Effekten oder zu der alleinigen Hemmung des NO-Pfads auftreten könnten.

Im Rahmen der Applikation des Methylenblaus, übersteigt die Methylenblau-Konzentration die des Plasmas, sodass sich dieses in den Blutzellen anreichert. Bei einer akuten Entzündung setzen Immunzellen, wie z. B. Makrophagen, NO frei (Martin et al., 1985) und verstärken somit die Entzündungsreaktion (Moilanen and Vapaatalo, 1995). Die Anreicherung von Methylenblau in diesen Zellen könnte eine überschießende Entzündungsreaktion dämpfen. Insbesondere beim septischen Schock trägt die NO-Überproduktion zu Hypotonie, Kardiodepression und Vasodilatation bei (Kirkebøen and Strand, 1999, Tchen and Sullivan, 2020). Daher könnten die beobachteten Wirkungen von Methylenblau die Entzündungsreaktionen modulieren und in der Folge die Sterblichkeit verringern.

## 5 Zusammenfassung

Ein Schock manifestiert sich als akuter, potenziell lebensbedrohlicher Zustand, bedingt durch unzureichende Durchblutung und folglich ungenügende Sauerstoffversorgung von Körperzellen und Gewebe. Aufgrund einer eingeschränkten zellulären Funktion kann dies zum Multiorganversagen und letztendlich zum Tod führen, sofern eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung ausbleiben. Die primäre Therapie des Schocks zielt darauf ab, die zugrundeliegende Ursache zu behandeln. Um die hämodynamische Stabilität wiederherzustellen, wird oft zunächst eine Volumengabe in Betracht gezogen. Zusätzlich werden bei der Schockbehandlung Katecholamine eingesetzt. Die häufigsten Vertreter der vasoaktiven Substanzen sind Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. Grundlagenwissenschaftliche Arbeiten deuten darauf hin, dass die vermehrte Produktion von Stickstoffmonoxid einen Schockzustand begünstigen könnte. Der NO-Synthase Inhibitor, der seit Langem verwendet wird, ist das Methylenblau. Trotz seiner weiten Anwendung bleibt die Dosierungsstrategie für Methylenblau bisher unklar.

Diese retrospektive Kohortenstudie zielt darauf ab, verschiedene Dosierungsstrategien zu untersuchen, um eine fundierte Empfehlung für die optimale Anwendung von Methylenblau in der Behandlung von Schockzuständen zu erarbeiten. Ein Schock war definiert als Noradrenalin-Dosis  $>0,1 \mu\text{g/kg/min}$  und Serumlaktat Spiegel  $>2 \text{ mmol/l}$  zu Beginn der Methylenblau-Gabe. Zwischen 2014 und 2019 wurden 209 Patienten in drei Gruppen anhand der verschiedenen Dosierungsstrategien unterteilt und untersucht. In der Studie wurden die therapie relevanten intensivmedizinischen Parameter verglichen und reevaluiert. Am häufigsten wurde die Dosierungsstrategie mit einer Bolusapplikation gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion über 24 Stunden verwendet ( $n=111$ ). 59 Patienten erhielten eine alleinige Bolusgabe über 30 Minuten und 39 Patienten eine alleinige kontinuierliche Infusion über 24 Stunden.

Die drei Gruppen wiesen keine Unterschiede in den demografischen Merkmalen, Komorbiditäten sowie Morbidität und Mortalität zu Beginn der Therapie auf.

Allerdings wurde ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität festgestellt. Die niedrigste 28-Tage-Mortalität mit 53,1 % zeigte sich in der Gruppe, die zuerst eine Bolusgabe gefolgt von einer kontinuierlichen Methylenblau-Infusion erhielt. Die Sterblichkeitsrate in der Gruppe mit der alleinigen Bolusgabe betrug 71,2 %, während sie in der Gruppe mit einer kontinuierlichen Infusion bei 74,3 % lag.

In weiteren Analysen korrelierten die Laborparameter Laktat und Blut-pH zu Beginn der Methylenblau-Applikation, SAPS II und ein hoher VIS mit einer erhöhten 28-Tage Mortalität. Um die Unterschiede bei der Verabreichung von Vasopressoren oder Inotropika zu vergleichen, wurde der VIS zu verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn der Verabreichung von Methylenblau berechnet. Eine Tendenz hinsichtlich der Abnahme des Noradrenalinbedarfs und somit auch des VIS, sowie der positive hämodynamische Effekt auf die Herzfrequenz und auf den mittleren arteriellen Druck nach der Methylenblau-Applikation, zeigten sich über einen Zeitverlauf bei allen drei Dosierungsstrategien.

Die Definition des Methylenblau-Ansprechens wurde in dieser Arbeit als Rückgang des VIS um mehr als 10 % innerhalb der drei Stunden nach der Verabreichung des Methylenblaus, sowie ein MAP über 65 mmHg festgelegt. In unserer Arbeit konnten 59,2 % Patienten als „Methylenblau-Responder“ definiert werden. Entgegen der bisherigen Literatur, korreliert das Ansprechen auf die Methylenblau-Applikation mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks und einem erhöhtem Noradrenalinbedarf bzw. einem hohen VIS.

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Methylenblau-Behandlung mit einer Bolusverabreichung und anschließender kontinuierlicher Infusion mit einer geringeren 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit Schock assoziiert war. Eine entscheidende Erkenntnis dieser Studie ist, dass ein Vorliegen eines kardiogenen Schocks und ein erhöhter VIS bzw. Noradrenalinbedarf die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Methylenblau erhöhen kann.

Zur differenzierten Betrachtung wären weitere Forschungen über das Verhalten von Methylenblau beim Schock sowie weitere Erkenntnisse über die Dosierungsstrategie auf zellulärer Ebene erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

- AKIYAMA, K., KIMURA, A., SUZUKI, H., TAKEYAMA, Y., GLUCKMAN, T. L., TERHAKOPIAN, A., KATAGIRI, T., SUH, K. Y., ROSETO, J. & BING, R. J. 1998. Production of oxidative products of nitric oxide in infarcted human heart. *J Am Coll Cardiol*, 32, 373-9. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00270-8.
- ANNANE, D., VIGNON, P., RENAULT, A., BOLLAERT, P. E., CHARPENTIER, C., MARTIN, C., TROCHÉ, G., RICARD, J. D., NITENBERG, G., PAPAZIAN, L., AZOULAY, E. & BELLISSANT, E. 2007. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 370, 676-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61344-0.
- ANTONELLI, M., LEVY, M., ANDREWS, P. J., CHASTRE, J., HUDSON, L. D., MANTHOUS, C., MEDURI, G. U., MORENO, R. P., PUTENSEN, C., STEWART, T. & TORRES, A. 2007. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med*, 33, 575-90. DOI: 10.1007/s00134-007-0531-4.
- 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. 1998. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 116, 973-80. DOI: 10.1016/s0022-5223(98)70049-2.
- BAILEY, A., POPE, T. W., MOORE, S. A. & CAMPBELL, C. L. 2007. The tragedy of TRIUMPH for nitric oxide synthesis inhibition in cardiogenic shock: where do we go from here? *Am J Cardiovasc Drugs*, 7, 337-45. DOI: 10.2165/00129784-200707050-00003.
- BARNETT, C. F., BRUSCA, S. B., HANFF, T. C., BLUMER, V., KALIF, A. & KANWAR, M. 2023. Management of Cardiogenic Shock Unrelated to Acute Myocardial Infarction. *Can J Cardiol*, 39, 406-419. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.01.023.
- BAUER, M., GERLACH, H., VOGELMANN, T., PREISSING, F., STIEFEL, J. & ADAM, D. 2020. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 24, 239. DOI: 10.1186/s13054-020-02950-2.
- BOOTH, A. T., MELMER, P. D., TRIBBLE, B., MEHAFFEY, J. H. & TRIBBLE, C. 2017. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome. *Heart Surg Forum*, 20, E234-e238. DOI: 10.1532/hcf.1806.
- BRENER, M. I., ROSENBLUM, H. R. & BURKHOFF, D. 2020. Pathophysiology and Advanced Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 16, 7-15. DOI: 10.14797/mdcj-16-1-7.
- BRUNKHORST, F. M., WEIGAND, M. A., PLETZ, M., GASTMEIER, P., LEMMEN, S. W., MEIER-HELLMANN, A., RAGALLER, M., WEYLAND, A., MARX, G., BUCHER, M., GERLACH, H., SALZBERGER, B., GRABEIN, B., WELTE, T., WERDAN, K., KLUGE, S., BONE, H. G., PUTENSEN, C., ROSSAINT, R., QUINTEL, M., SPIES, C., WEIS, B., JOHN, S., OPPERT, M., JÖRRES, A., BRENNER, T., ELKE, G., GRÜNDLING, M., MAYER, K.,

- WEIMANN, A., FELBINGER, T. W., AXER, H. & DEUTSCHE SEPSIS GESELLSCHAFT E. , V. 2020. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115, 37-109. DOI: 10.1007/s00063-020-00685-0.
- CECCONI, M., DE BACKER, D., ANTONELLI, M., BEALE, R., BAKKER, J., HOFER, C., JAESCHKE, R., MEBAZAA, A., PINSKY, M. R., TEBOUL, J. L., VINCENT, J. L. & RHODES, A. 2014. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 40, 1795-815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z.
- CELIK, S., ALMALI, N., ARAS, A., YILMAZ, Ö. & KIZILTAN, R. 2017. Intraoperatively Testing the Anastomotic Integrity of Esophagojejunostomy Using Methylene Blue. *Scand J Surg*, 106, 62-67. DOI: 10.1177/1457496916630652.
- CWALINSKI, T., POLOM, W., MARANO, L., ROVIELLO, G., D'ANGELO, A., CWALINA, N., MATUSZEWSKI, M., ROVIELLO, F., JASKIEWICZ, J. & POLOM, K. 2020. Methylene Blue-Current Knowledge, Fluorescent Properties, and Its Future Use. *J Clin Med*, 9. DOI: 10.3390/jcm9113538.
- DE BACKER, D., BISTON, P., DEVRIENDT, J., MADL, C., CHOCHRAD, D., ALDECOA, C., BRASSEUR, A., DEFRANCE, P., GOTTIGNIES, P. & VINCENT, J. L. 2010. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 362, 779-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.
- EVANS, T., CARPENTER, A., KINDERMAN, H. & COHEN, J. 1993. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock*, 41, 77-81.
- FABER, P., RONALD, A. & MILLAR, B. W. 2005. Methylthionium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 60, 575-87. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2005.04185.x.
- FEIH, J. T., RINKA, J. R. G. & ZUNDEL, M. T. 2019. Methylene Blue Monotherapy Compared With Combination Therapy With Hydroxocobalamin for the Treatment of Refractory Vasoplegic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33, 1301-1307. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.020.
- FISCHER, G. W. & LEVIN, M. A. 2010. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 22, 140-4. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2010.09.007.
- FLEISCHMANN, C., THOMAS-RUEDDEL, D. O., HARTMANN, M., HARTOG, C. S., WELTE, T., HEUBLEIN, S., DENNLER, U. & REINHART, K. 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 159-66. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159.
- FURER, A., WESSLER, J. & BURKHOFF, D. 2017. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interv Cardiol Clin*, 6, 359-371. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.03.006.
- GAIES, M. G., GURNEY, J. G., YEN, A. H., NAPOLI, M. L., GAJARSKI, R. J., OHYE, R. G., CHARPIE, J. R. & HIRSCH, J. C. 2010. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*, 11, 234-8. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.

- GOODE, H. F., COWLEY, H. C., WALKER, B. E., HOWDLE, P. D. & WEBSTER, N. R. 1995. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med*, 23, 646-51. DOI: 10.1097/00003246-199504000-00011.
- GOTTS, J. E. & MATTHAY, M. A. 2016. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj*, 353, i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
- GRUBB, K. J., KENNEDY, J. L., BERGIN, J. D., GROVES, D. S. & KERN, J. A. 2012. The role of methylene blue in serotonin syndrome following cardiac transplantation: a case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144, e113-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.030.
- HAOUZI, P., GUEGUINOU, M., SONOBE, T., JUDENHERC-HAOUZI, A., TUBBS, N., TREBAK, M., CHEUNG, J. & BOUILLAUD, F. 2018. Revisiting the physiological effects of methylene blue as a treatment of cyanide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*, 56, 828-840. DOI: 10.1080/15563650.2018.1429615.
- HAOUZI, P., MCCANN, M., TUBBS, N., JUDENHERC-HAOUZI, A., CHEUNG, J. & BOUILLAUD, F. 2019. Antidotal Effects of the Phenothiazine Chromophore Methylene Blue Following Cyanide Intoxication. *Toxicol Sci*, 170, 82-94. DOI: 10.1093/toxsci/kfz081.
- HOCHMAN, J. S., SLEEPER, L. A., WEBB, J. G., SANBORN, T. A., WHITE, H. D., TALLEY, J. D., BULLER, C. E., JACOBS, A. K., SLATER, J. N., COL, J., MCKINLAY, S. M. & LEJEMTEL, T. H. 1999. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 341, 625-34. DOI: 10.1056/nejm199908263410901.
- HOHLFELDER, B., DOUGLAS, A., WANG, L., WANER, M. & BAUER, S. R. 2022. Association of Methylene Blue Dosing With Hemodynamic Response for the Treatment of Vasoplegia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 36, 3543-3550. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.04.003.
- HOSSEINIAN, L., WEINER, M., LEVIN, M. A. & FISCHER, G. W. 2016. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg*, 122, 194-201. DOI: 10.1213/ane.0000000000001045.
- HOWLAND, R. H. 2016. Methylene Blue: The Long and Winding Road from Stain to Brain: Part 1. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 54, 21-4. DOI: 10.3928/02793695-20160818-01.
- JOFFRE, J., HELLMAN, J., INCE, C. & AIT-OUFELLA, H. 2020. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 202, 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR.
- KEANEY, J. F., JR., HARE, J. M., BALLIGAND, J. L., LOSCALZO, J., SMITH, T. W. & COLUCCI, W. S. 1996. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol*, 271, H2646-52. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2646.
- KELLER, M. & MAGUNIA, H. 2021. [Vasopressors: Physiology, Pharmacology and Clinical Applications]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 56, 400-413. DOI: 10.1055/a-1214-4472.

- KIMMOUN, A. & LEVY, B. 2016. Pathophysiology of shock. In: WEBB, A., ANGUS, D., FINFER, S., GATTINONI, L. & SINGER, M. (eds.) *Oxford Textbook of Critical Care*. Oxford University Press.
- KIRKEBØEN, K. A. & STRAND, O. A. 1999. The role of nitric oxide in sepsis--an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43, 275-88. DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430307.x.
- KIROV, M. Y., EVGENOV, O. V., EVGENOV, N. V., EGORINA, E. M., SOVERSHAEV, M. A., SVEINBJØRNSSON, B., NEDASHKOVSKY, E. V. & BJERTNAES, L. J. 2001. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med*, 29, 1860-7. DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002.
- KOEPPEN, M., FEIL, R., SIEGL, D., FEIL, S., HOFMANN, F., POHL, U. & DE WIT, C. 2004. cGMP-dependent protein kinase mediates NO- but not acetylcholine-induced dilations in resistance vessels in vivo. *Hypertension*, 44, 952-5. DOI: 10.1161/01.HYP.0000147661.80059.ca.
- KOEPPEN, M., GRAVLEE, G. P., NASRALLAH, F. & ECKLE, T. 2014. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of acute pericardial tamponade during hiatal hernia repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28, 112-114. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.09.015.
- KOFLER, O., SIMBECK, M., TOMASI, R., HINSKE, L. C., KLOTZ, L. V., UHLE, F., BORN, F., PICHLMAIER, M., HAGL, C., WEIGAND, M. A., ZWISSLE, B. & VON DOSSOW, V. 2022. Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Clin Med*, 11. DOI: 10.3390/jcm11041121.
- KOHSAKA, S., MENON, V., LOWE, A. M., LANGE, M., DZAVIK, V., SLEEPER, L. A. & HOCHMAN, J. S. 2005. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med*, 165, 1643-50. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1643.
- LAMB DEN, S., CREAGH-BROWN, B. C., HUNT, J., SUMMERS, C. & FORNI, L. G. 2018. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*, 22, 174. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1.
- LEVIN, M. A., LIN, H. M., CASTILLO, J. G., ADAMS, D. H., REICH, D. L. & FISCHER, G. W. 2009. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*, 120, 1664-71. DOI: 10.1161/circulationaha.108.814533.
- LEVIN, R. L., DEGRANGE, M. A., BRUNO, G. F., DEL MAZO, C. D., TABORDA, D. J., GRIOTTI, J. J. & BOULLON, F. J. 2004. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 77, 496-9. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)01510-8.
- LEVY, B., FRITZ, C., TAHON, E., JACQUOT, A., AUCHET, T. & KIMMOUN, A. 2018. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*, 22, 52. DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3.
- LEYH, R. G., KOFIDIS, T., STRÜBER, M., FISCHER, S., KNOBLOCH, K., WACHSMANN, B., HAGL, C., SIMON, A. R. & HAVERICH, A. 2003. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125, 1426-31. DOI: 10.1016/s0022-5223(02)73284-4.
- LIU, F. C., CHIOU, H. J., KUO, C. F., CHUNG, T. T. & YU, H. P. 2017. Epidemiology of Anaphylactic Shock and its Related Mortality in Hospital Patients in Taiwan: A

- Nationwide Population-Based Study. *Shock*, 48, 525-531. DOI: 10.1097/shk.0000000000000899.
- LOWES, D. A., WEBSTER, N. R., MURPHY, M. P. & GALLEY, H. F. 2013. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth*, 110, 472-80. DOI: 10.1093/bja/aes577.
- MARTIN, W., VILLANI, G. M., JOTHIANANDAN, D. & FURCHGOTT, R. F. 1985. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, 232, 708-16.
- MASLOW, A. D., STEARNS, G., BUTALA, P., SCHWARTZ, C. S., GOUGH, J. & SINGH, A. K. 2006. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 103, 2-8, table of contents. DOI: 10.1213/01.ane.0000221261.25310.fe.
- MAYER, B., BRUNNER, F. & SCHMIDT, K. 1993. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol*, 45, 367-74. DOI: 10.1016/0006-2952(93)90072-5.
- MCCARTNEY, S. L., DUCE, L. & GHADIMI, K. 2018. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue! *Curr Opin Anaesthesiol*, 31, 43-49. DOI: 10.1097/aco.0000000000000548.
- MCDONAGH, E. M., BAUTISTA, J. M., YOUNGSTER, I., ALTMAN, R. B. & KLEIN, T. E. 2013. PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 23, 498-508. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32836498f4.
- 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. 2017. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. *Ann Thorac Surg*, 104, 36-41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.057.
- MEMIS, D., KARAMANLIOGLU, B., YUKSEL, M., GEMLIK, I. & PAMUKCU, Z. 2002. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesth Intensive Care*, 30, 755-62. DOI: 10.1177/0310057x0203000606.
- MOILANEN, E. & VAPAATALO, H. 1995. Nitric oxide in inflammation and immune response. *Ann Med*, 27, 359-67. DOI: 10.3109/07853899509002589.
- MYBURGH, J. A., HIGGINS, A., JOVANOVSKA, A., LIPMAN, J., RAMAKRISHNAN, N. & SANTAMARIA, J. 2008. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 34, 2226-34. DOI: 10.1007/s00134-008-1219-0.
- ORTOLEVA, J., SHAPETON, A., VANNEMAN, M. & DALIA, A. A. 2020. Vasoplegia During Cardiopulmonary Bypass: Current Literature and Rescue Therapy Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34, 2766-2775. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.12.013.
- OZ, M., LORKE, D. E., HASAN, M. & PETROIANU, G. A. 2011. Cellular and molecular actions of Methylene Blue in the nervous system. *Med Res Rev*, 31, 93-117. DOI: 10.1002/med.20177.
- OZAL, E., KURALAY, E., YILDIRIM, V., KILIC, S., BOLCAL, C., KÜCÜKARSLAN, N., GÜNAY, C., DEMIRKILIC, U. & TATAR, H. 2005. Preoperative methylene blue administration

- in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 79, 1615-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.10.038.
- PENNINGTON, C. R. 1998. Disease-associated malnutrition in the year 2000. *Postgrad Med J*, 74, 65-71. DOI: 10.1136/pgmj.74.868.65.
- PETER, C., HONGWAN, D., KÜPFER, A. & LAUTERBURG, B. H. 2000. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol*, 56, 247-50. DOI: 10.1007/s002280000124.
- PETROS, A., LAMB, G., LEONE, A., MONCADA, S., BENNETT, D. & VALLANCE, P. 1994. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res*, 28, 34-9. DOI: 10.1093/cvr/28.1.34.
- PORIZKA, M., KOPECKY, P., DVORAKOVA, H., KUNSTYR, J., LIPS, M., MICHALEK, P. & BALIK, M. 2020. Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock - a retrospective study. *Sci Rep*, 10, 1828. DOI: 10.1038/s41598-020-58828-4.
- PREISER, J. C., LEJEUNE, P., ROMAN, A., CARLIER, E., DE BACKER, D., LEEMAN, M., KAHN, R. J. & VINCENT, J. L. 1995. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med*, 23, 259-64. DOI: 10.1097/00003246-199502000-00010.
- PUNTILLO, F., GIGLIO, M., PASQUALUCCI, A., BRIENZA, N., PALADINI, A. & VARRASSI, G. 2020. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Adv Ther*, 37, 3692-3706. DOI: 10.1007/s12325-020-01422-x.
- REINHART, K., BRUNKHORST, F. M., BONE, H. G., BARDUTZKY, J., DEMPFLER, C. E., FORST, H., GASTMEIER, P., GERLACH, H., GRÜNDLING, M., JOHN, S., KERN, W., KREYMAN, G., KRÜGER, W., KUJATH, P., MARGGRAF, G., MARTIN, J., MAYER, K., MEIER-HELLMANN, A., OPPERT, M., PUTENSEN, C., QUINTEL, M., RAGALLER, M., ROSSAINT, R., SEIFERT, H., SPIES, C., STÜBER, F., WEILER, N., WEIMANN, A., WERDAN, K. & WELTE, T. 2010. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthetist*, 59, 347-70. DOI: 10.1007/s00101-010-1719-5.
- RUSSELL, J. A., GORDON, A. C., WILLIAMS, M. D., BOYD, J. H., WALLEY, K. R. & KISSOON, N. 2020. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. DOI: 10.1055/s-0040-1710320.
- SAHA, B. K. & BURNS, S. L. 2020. The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. *Am J Med Sci*, 360, 329-337. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.007.
- 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. 2022. Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*, 9, 1014276. DOI: 10.3389/fmed.2022.1014276.
- SCHNEIDER, F., LUTUN, P., HASSELMANN, M., STOCLET, J. C. & TEMPÉ, J. D. 1992. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock.

- Preliminary observations. *Intensive Care Med*, 18, 309-11. DOI: 10.1007/bf01706481.
- SCHOLZ, K. H., MAIER, S. K. G., MAIER, L. S., LENGENFELDER, B., JACOBSHAGEN, C., JUNG, J., FLEISCHMANN, C., WERNER, G. S., OLBRICH, H. G., OTT, R., MUDRA, H., SEIDL, K., SCHULZE, P. C., WEISS, C., HAIMERL, J., FRIEDE, T. & MEYER, T. 2018. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*, 39, 1065-1074. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy004.
- SHAEFI, S., MITTEL, A., KLINK, J., EVANS, A., IVASCU, N. S., GUTSCHE, J. & AUGOUSTIDES, J. G. T. 2018. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32, 1013-1022. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.10.032.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315, 801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- SINGH, N. & AGRAWAL, S. 2022. Use of methylene blue dye for sentinel lymph node mapping in early-stage gynecological cancers - An option for low resource settings. *J Cancer Res Ther*, 18, 1088-1092. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt\_746\_21.
- SINGH, S. & EVANS, T. W. 1997. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? *Eur Respir J*, 10, 699-707.
- SMITH, S., MCGEEHIN, W., KOZOL, R. A. & GILES, D. 2007. The efficacy of intraoperative methylene blue enemas to assess the integrity of a colonic anastomosis. *BMC Surg*, 7, 15. DOI: 10.1186/1471-2482-7-15.
- SPINK, J., COHEN, J. & EVANS, T. J. 1995. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*, 270, 29541-7. DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541.
- STANDL, T., ANNECKE, T., CASCORBI, I., HELLER, A. R., SABASHNIKOV, A. & TESKE, W. 2018. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 757-768. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0757.
- TCHEN, S. & SULLIVAN, J. B. 2020. Clinical utility of midodrine and methylene blue as catecholamine-sparing agents in intensive care unit patients with shock. *J Crit Care*, 57, 148-156. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.02.011.
- TEWELDE, S. Z., LIU, S. S. & WINTERS, M. E. 2018. Cardiogenic Shock. *Cardiol Clin*, 36, 53-61. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.08.009.
- THIELE, H., ZEYMER, U., NEUMANN, F. J., FERENC, M., OLBRICH, H. G., HAUSLEITER, J., RICHARDT, G., HENNERSDORF, M., EMPEN, K., FUERNAU, G., DESCH, S., EITEL, I., HAMBRECHT, R., FUHRMANN, J., BÖHM, M., EBELT, H., SCHNEIDER, S., SCHULER, G. & WERDAN, K. 2012. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 367, 1287-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.

- TSIOURIS, A., WILSON, L., HADDADIN, A. S., YUN, J. J. & MANGI, A. A. 2017. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 65, 557-565. DOI: 10.1007/s11748-017-0789-6.
- VAN DIEPEN, S., KATZ, J. N., ALBERT, N. M., HENRY, T. D., JACOBS, A. K., KAPUR, N. K., KILIC, A., MENON, V., OHMAN, E. M., SWEITZER, N. K., THIELE, H., WASHAM, J. B. & COHEN, M. G. 2017. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136, e232-e268. DOI: 10.1161/cir.0000000000000525.
- VINCENT, J.-L. & DE BACKER, D. 2013. Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, 369, 1726-1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONÇA, A., BRUINING, H., REINHART, C. K., SUTER, P. M. & THIJIS, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-10. DOI: 10.1007/bf01709751.
- WANG, H., WU, B. & WANG, Z. 2022. Application of Fluorescence Dye in Combination with Methylene Blue for Axillary Reverse Mapping in Patients with Modified Radical Mastectomy for Breast Cancer. *J Oncol*, 2022, 2305542. DOI: 10.1155/2022/2305542.
- WEINER, M. M., LIN, H. M., DANFORTH, D., RAO, S., HOSSEINIAN, L. & FISCHER, G. W. 2013. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27, 1233-8. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.02.026.
- WERDAN, K., BOEKEN, U., BRIEGEL, M. J., BUERKE, M., GEPPERT, A., JANSSENS, U., KELM, M., MICHELS, G., PILARCZYK, K., SCHLITT, A., THIELE, H., WILLEMS, S., ZEYMER, U., ZWISSELE, B., DELLE-KARTH, G., FERRARI, M., FIGULLA, H., HELLER, A., HINDRICKS, G., PICHLER-CETIN, E., PIESKE, B. M., PRONDZINSKY, R., THIELMANN, M., BAUERSACHS, J., KOPP, I. & RUS, M. 2021. [Short version of the 2nd edition of the German-Austrian S3 guidelines "Cardiogenic shock complicating myocardial infarction-Diagnosis, monitoring and treatment"]. *Anaesthesist*, 70, 42-70. DOI: 10.1007/s00101-020-00868-6.
- WERNOVSKY, G., WYPIJ, D., JONAS, R. A., MAYER, J. E., JR., HANLEY, F. L., HICKEY, P. R., WALSH, A. Z., CHANG, A. C., CASTAÑEDA, A. R., NEWBURGER, J. W. & WESSEL, D. L. 1995. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*, 92, 2226-35. DOI: 10.1161/01.cir.92.8.2226.
- WILDHIRT, S. M., DUDEK, R. R., SUZUKI, H. & BING, R. J. 1995. Involvement of inducible nitric oxide synthase in the inflammatory process of myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 50, 253-61. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02385-a.

## **7 Erklärung zum Eigentel**

Diese Arbeit wurde im Universitätskliniken Tübingen in der Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Herr PD. Dr. med. M. Koeppen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. P. Wied (Oberärztin, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin) und Herrn PD. Dr. med. M. Koeppen (Oberarzt, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin).

Die Auswahl und Datenerhebung der klinischen und laborchemischen Parameter, sowie Erstellung einer Excel-Tabelle und die anschließende Optimierung der Formatierung in eine auswertbare Form für die weitere Auswertung in SPSS, GraphPad und JMP wurden unter Anleitung und Einarbeitung durch PD. Dr. med. M. Koeppen von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach einer initialen Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch Frau You-Shan Feng eigenständig durch mich unter Anleitung durch Herrn PD. Dr. med. M. Koeppen. Die Literaturrecherche zu dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde eigenständig durch mich durchgeführt.

Die Abbildungen 4-6, 9 und die Tabellen 6, 9 -13 in dieser Dissertationsschrift wurde eigenständig durch mich erstellt. Die graphische Abbildung 1 „Mechanismus von Methylenblau“ wurde von mir mithilfe von Biorender.com erstellt.

Das Korrekturlesen und die Validierung der Inhalte und Struktur dieser Dissertation erfolgte durch Herrn PD. Dr. med. M. Koeppen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ein Teil der vorliegenden Dissertation wurde in der folgenden Publikation veröffentlicht "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. 2022. Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*, 9, 1014276".

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. P. Wied, PD. Dr. med. M. Koeppen und mich. PD. Dr. med. M. Koeppen führte die statistische Datenanalyse in Zusammenarbeit mit Frau Y. Feng und mit mir durch. Prof. Dr. med. H. Magunia und Dr. med. M. Keller halfen beim Verfassen des Manuskripts. Frau Heck-Swain, Prof. Dr. med. C. Schlensak und Prof. Dr. med. P. Rosenberger trugen zur Vorbereitung, Abfassung, Kritik und Überprüfung des Manuskripts bei.

Sämtliche Abbildungen und Tabellen des Manuskripts des Papers wurden in Zusammenarbeit mit PD. Dr. med. M. Koeppen erstellt.

Tübingen, den

---

## 8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Publikation:

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. 2022. Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study Front Med (Lausanne), 9, 1014276.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1014276>

Kongress:

Posterpräsentation auf dem „Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin“ (DIVI) Kongress 2022 in Hamburg mit dem Titel: Methylenblau zur Behandlung des Schocks - eine retrospektive Studie

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater und Mentor PD. Dr. med. Michael Koeppen für die exzellente und kompetente Betreuung während der Planung und Durchführung meiner Dissertation danken. Auch möchte ich für die fortlaufende Unterstützung bis zur Disputation und für die große Begeisterung für gute Wissenschaft danken.

Frau Dr. Petra Wied danke ich für die Konzeption der Studie und die Überlassung des Themas.

Außerdem gilt ein Dank Prof. Dr. med. Peter Rosenberger für die Ermöglichung einer Dissertation in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Ich danke Frau You-Shan Feng vom Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die methodische Beratung.

Abschließend gilt ein großes Dankeschön meinen Freunden, die mich bei und während der Dissertation unterstützt haben.

Ein weiterer Danke gilt meinen Eltern, die mich stets ermutigt und liebevoll unterstützt haben. Meinem Bruder, der immer an mich geglaubt hat und meinem Ehemann Beycan danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

Güzel ailem siz olmasaydınız buralara kadar gelemezdim. Her şey için size kalpten çok teşekkür ediyorum.