

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Pulsoximetrisches Monitoring
von Methämoglobin
bei Regionalanästhesien mit Prilocain**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
an der Medizinischen Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Matthias Deppe
aus Rheda-Wiedenbrück

Lübeck 2009

Diese Dissertation ist meiner Familie gewidmet.

1. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Hartmut Gehring**

2. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Wilfried Schmeller**

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.12.2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Einleitung und Fragestellung	12
1.1. Einführung.....	12
1.2. Pulsoximetrie.....	13
1.3. Methämoglobinämie.....	15
1.4. Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit.....	18
2 Material und Methodik	20
2.1 Patienten.....	20
2.2. Regionalanästhesie.....	22
2.2.1. Methode.....	22
2.2.2. Lokalanästhetikum.....	22
2.3. Messdurchführung.....	23
2.4. Geräte.....	25
2.4.1. Blutgasanalysen.....	25
2.4.2. CO-Pulsoximeter Radical 7 [®]	25
2.5. Statistische Auswertungsverfahren.....	29

3 Ergebnisse	32
3.1. Demografische Daten.....	32
3.2. Messgenauigkeit der pulsoximetrischen MetHb-Bestimmung.....	33
3.2.1. Für den gesamten Messbereich.....	33
3.2.2. Für Messbereiche mit einem unterschiedlichem Perfusionsindex.....	36
3.2.3. Sensitivität und Spezifität.....	36
3.3. Methämoglobinämie.....	38
3.4. Vergleich arterieller und venöser Methämoglobinkonzentrationen.....	40
3.5. Einfluß der Methämoglobinämie auf die Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung.....	41
3.6. Vergleich von funktioneller und fraktioneller Sauerstoffsättigung bei steigender Methämoglobinkonzentration.....	42
3.7. Weitere Parameter der Blutgasanalyse.....	43
 4 Diskussion	 44
4.1. Messgenauigkeit der pulsoximetrischen MetHb-Bestimmung.....	45
4.2. Methämoglobinämie.....	46
4.3. Vergleich arterieller und venöser Methämoglobinkonzentrationen.....	50
4.4. Einfluß der Methämoglobinämie auf die pulsoximetrische Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung.....	50
4.5. Diskussion der Methodik.....	52

4.6. Fazit und klinische Bewertung.....	52
5 Zusammenfassung.....	53
6 Literaturverzeichnis.....	56
7 Anhang.....	67
Anhang I: Abbildungen.....	67
Anhang II: Tabellen.....	68
Anhang III: Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung.....	71
Anhang IV: Studienprotokoll Patientendaten und Messergebnisse.....	77
Anhang V: Erklärung.....	77
Danksagung.....	78
Lebenslauf.....	79
Veröffentlichung der Arbeitsergebnisse.....	80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
AC	pulsatiler Absorptionwert der LED
AWR	Aufwachraum
B&A	Bland & Altman
BGA	Blutgasanalyse
cMetHb _{art} [%]	arterielle Methämoglobinkonzentration in %, blutgasanalytisch bestimmt
cMetHb _{ven} [%]	venöse Methämoglobinkonzentration in %, blutgasanalytisch bestimmt
COHb	Carboxyhämoglobin
DC	konstanter Absorptionswert der LED
Hb	Hämoglobin
HbO ₂	Oxyhämoglobin (oxygenierte Form des Hämoglobins)

i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LED	Photodioden (light-emitting-diodes)
MetHb	Methämoglobin
MTA	Medizinisch Technische Assistentin
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
O ₂	Sauerstoff
O ₂ Hb [%]	arteriell fraktionelle Sauerstoffsättigung in %, bestimmt durch ein Blutgasanalysegerät
PO	Pulsoximeter
PI	Perfusionsindex
PR	Pulsrate
s	Standardabweichung

SaO ₂ [%]	arteriell funktionelle Sauerstoffsättigung in %, bestimmt durch ein Blutgasanalysegerät
Signal IQ TM	Güte des gemessenen, plethysmografischen Signals
SpMet [%]	arterielle Methämoglobinkonzentration in %, pulsoximetrisch bestimmt
SpO ₂ [%]	arteriell, funktionelle Sauerstoffsättigung in %, pulsoximetrisch bestimmt
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

1	Formeln zur Berechnung der fraktionellen und funktionellen Sauerstoffsättigung.....	15
2	Reaktionskreislauf zwischen Hämoglobin und Methämoglobin.....	16
3	Studiendesign.....	21
4	Schaubild Messdurchführung.....	24
5	CO-Pulsoximeter Radical 7 [®]	26
6	Aufbau des Fingerclips.....	27
7	Graphische Darstellung der pulsatilen Absorption.....	28
8	Streudiagramm SpMet vs. cMetHb.....	33
9	Analyse nach Bland & Altman.....	34
10	Verlauf von cMetHb _{art} in beiden Regionalanästhesie-Gruppen.....	38
11	Prilocainmenge in mg/kg KG vs. maximaler cMetHb-Spiegel.....	40
12	Streudiagramm: Funktionelle Sauerstoffsättigung vs. cMetHb _{art}	42
13	Streudiagramm: Funktionelle bzw. fraktionelle Sauerstoffsättigung vs. cMetHb _{art}	43
14	Absorptionsspektren für verschiedene Hämoglobinformen	51
15	CO-Pulsoximeter Masimo Radical7 [®] (Masimo Corp., Irvine, CA).....	67
16	Pulsoximeterkalibrationskurve.....	67

Tabellenverzeichnis

1	Mittelwerte der demografischen Daten.....	32
2	Varianzanalytische Ergebnisse der Pulsoximetrie.....	35
3	Analyse der Abweichungen für den gesamten Messbereich...	35
4	Analyse der Abweichungen für Messbereiche mit einem unterschiedlichen Perfusionsindex.....	36
5	Vierfelderschema der diagnostischen Parameter.....	37
6	Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweite der arteriellen und venösen Methämoglobinkonzentrationen.....	40
7	Varianzanalytische Ergebnisse der arteriellen und venösen Methämoglobinkonzentrationen.....	41
8	ASA – Risikogruppen für Narkosen.....	68
9	Weiterführende Angaben zum Patientenkollektiv.....	69
10	Weitere Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse.....	70

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Zentrale und periphere Regionalanästhesien erfahren im klinischen Alltag eine zunehmende Anwendung und Popularität [4, 19, 30, 31, 50, 79]. Gerade bei orthopädischen Patienten scheinen sich eine geringere Komplikationsrate [13, 30, 68, 70, 79, 86], eine bessere postoperative Analgesie [17, 30, 58, 68, 79], eine frühere Rehabilitation [21, 51, 58] und eine höhere Patientenzufriedenheit [30, 51, 75] nachweisen zu lassen. Periphere Nervenblockaden der unteren Extremität zeigen gegenüber den rückenmarksnahen Verfahren eine höhere hämodynamische Stabilität, fehlende Blasenentleerungsstörungen und weniger schwerwiegende Komplikationen [70, 88]. Der Nachteil ist jedoch, dass für eine ausreichende periphere Blockade größere Mengen an Lokalanästhetika benötigt werden. Mit steigender Dosis geht eine Zunahme der Gefahr toxischer Nebenwirkungen einher, die neurologisch als generalisierter Krampfanfall oder kardial in Form von Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand auftreten können.

Die empfohlenen Maximaldosierungen beruhen auf tierexperimentellen Befunden oder sind empirisch gewonnen und nicht evidenzbasiert. Aus diesem Grund wird auch der Versuch, mit der Formulierung von Maximal- oder Grenzdosierungen in Abhängigkeit vom Injektionsort und verwendeten Lokalanästhetikum [59] eine höhere Sicherheit zu schaffen, kritisch diskutiert [66, 71, 76, 89, 99].

Das Lokalanästhetikum Prilocain hat im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika die geringste Systemtoxizität. Verantwortlich hierfür ist sein

hohes Verteilungsvolumen und die Tatsache, dass die Lunge ein Reservoir für Prilocain darstellt, da bei Passage dieses Organs ein Großteil der Substanz dort gespeichert wird. Darüber hinaus zeichnet es sich durch eine schnelle Anschlagszeit aus [30, 38, 40, 41, 60, 80, 84, 85, 89, 99].

Dieses Lokalanästhetikum hat jedoch den Nachteil, dass seine Metaboliten (O-Toluidin und Nitrotoluidin) über eine Oxidierung des zweiwertigen Eisens des Hämoglobins zu einer vermehrten Bildung von Methämoglobin (MetHb) führen, die dementsprechend eine verminderte Sauerstofftransportkapazität zur Folge hat [11, 30, 37, 38, 78, 80, 89]. Das Ausmaß dieser Methämoglobinbildung zeichnet sich durch eine hohe interindividuelle Variabilität aus [36, 89]. Es wird lediglich in der Literatur wiederholt berichtet, dass eine positive Korrelation zwischen der Prilocaindosis pro kg KG und dem Ausmaß [11, 41, 45, 89] als auch Zeitpunkt [38, 89, 90] der maximal erreichten MetHb-Konzentration besteht. Das zu erwartende Ausmaß der Methämoglobinämie nicht voraussagen zu können, könnte der Grund dafür sein, warum Prilocain trotz seiner im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika geringeren Nebenwirkung nicht in allen Ländern für die Regionalanästhesie zugelassen ist.

Bisher war eine Bestimmung des MetHb-Spiegels nur über die CO-oximetrische Blutgasanalyse möglich [3, 42, 63, 72, 91, 96]. Die dafür nötige Blutabnahme ist eine invasive Maßnahme, deren Ergebnis nur eine Momentaufnahme einer sich noch ändernden MetHb-Konzentration darstellen kann [3, 48, 54].

1.2 Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist ein nichtinvasives Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung der Oxygenierung des arteriellen Blutes, die über die Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins (SaO_2 bzw. SpO_2) ermittelt

wird [41]. Durch die einfache und sichere Handhabung gehört heute, 30 Jahre nach ihrer Erfindung, diese Überwachungsmethode in Anästhesieabteilungen zum Überwachungsstandard bei jeder Vollnarkose und Regionalanästhesie [9, 29, 54, 67, 72]. Die Firma Masimo Corp., Irvine, CA hat ein Gerät (Masimo Radical 7[®]) entwickelt, das neben der Sauerstoffsättigung auch den Anteil von MetHb am gesamten Hämoglobin (SpMet [%]) bestimmen kann.

Untersuchungen von Barker et al. haben in einer präklinischen Studie eine hohe Messgenauigkeit des Gerätes festgestellt [7]. Ließe sich auch im klinischen Alltag der MetHb-Spiegel zuverlässig pulsoximetrisch überwachen, könnte die Sicherheit der Regionalanästhesie bei Verwendung von Prilocain deutlich gesteigert werden.

Für die Untersuchung der Messgenauigkeit von pulsoximetrisch erhobenen Daten sind arterielle Blutproben nötig. Ließe sich eine Übereinstimmung zwischen arteriell und venös bestimmten MetHb-Konzentrationen feststellen, könnte in folgenden Studien die Messgenauigkeit pulsoximetrisch bestimmter MetHb-Werte an Hand venöser Blutproben berechnet werden. Diese würde für die Studienteilnehmer einen höheren Komfort während der Studie und ein weiter verringertes Komplikationsrisiko bedeuten.

Der Perfusionsindex (PI) beschreibt die Perfusion an der Überwachungsstelle des Pulsoximeters. Ein niedriger PI wirkt sich negativ auf die Messgenauigkeit eines Pulsoximeters aus [29, 33, 47].

Das Radical 7[®] misst und zeigt die funktionelle Sättigung an (Abb. 1): Die Menge oxygenierten Hämoglobins, ausgedrückt als Prozentsatz des Hämoglobins, das Sauerstoff transportieren kann. Es misst keine fraktionelle Sättigung, die definiert ist als Prozentsatz des oxygenierten Hämoglobins vom gesamten gemessenen Hämoglobin, einschließlich der Dyshämoglobine (Carboxyhämoglobin, Methämoglobin). Dies bedeutet, dass sich mit

steigender Methämoglobinkonzentration die funktionelle (SpO₂ [%]) und fraktionelle Sauerstoffsättigung (O₂Hb [%]) voneinander unterscheiden und, wie in vielen Studien und Fallbeispielen beschrieben, die Messgenauigkeit der funktionellen Sättigung abnimmt [2, 3, 18, 30, 34, 41, 53, 57, 63, 64, 67, 91, 92, 93, 97].

$$\text{O}_2\text{Hb} [\%] = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{Hb} + \text{MetHb} + \text{COHb}} \times 100$$

$$\text{SpO}_2 [\%] = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{Hb} + \text{MetHb} + \text{COHb}} \times 100$$

Abb. 1: Formeln zur Berechnung der fraktionellen (O₂Hb [%]) und funktionellen Sauerstoffsättigung (SpO₂ [%]). Hb = Hämoglobin; HbO₂ = Oxyhämoglobin, MetHb = Methämoglobin; COHb = Carboxyhämoglobin

1.3 Methämoglobinämie

Das Hämoglobin ist im menschlichen Blut dauernd oxidierenden Substanzen ausgesetzt, unter denen Wasserstoffperoxid (H₂O₂) eine besondere Bedeutung zukommt. Durch diese oxidierenden Substanzen wird ständig MetHb gebildet, in dem das Eisen des Hämanteils in dreiwertiger Form (Fe³⁺) vorliegt und keinen Sauerstoff binden kann. Eine zunehmender MetHb-Spiegel geht auch mit einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve einher, so daß die O₂-Affinität des verbleibenden Hämoglobins erhöht ist.

Der aktuelle Methämoglobinspiegel wird durch ein Gleichgewicht zwischen Hb-Oxidation und MetHb-Reduktion bestimmt. Für die Reduktionsreaktion

stehen den Erythrozyten mehrere Enzymsysteme, vor allem die NADH-abhängige MetHb-Reduktase, zur Verfügung (Abb. 2).

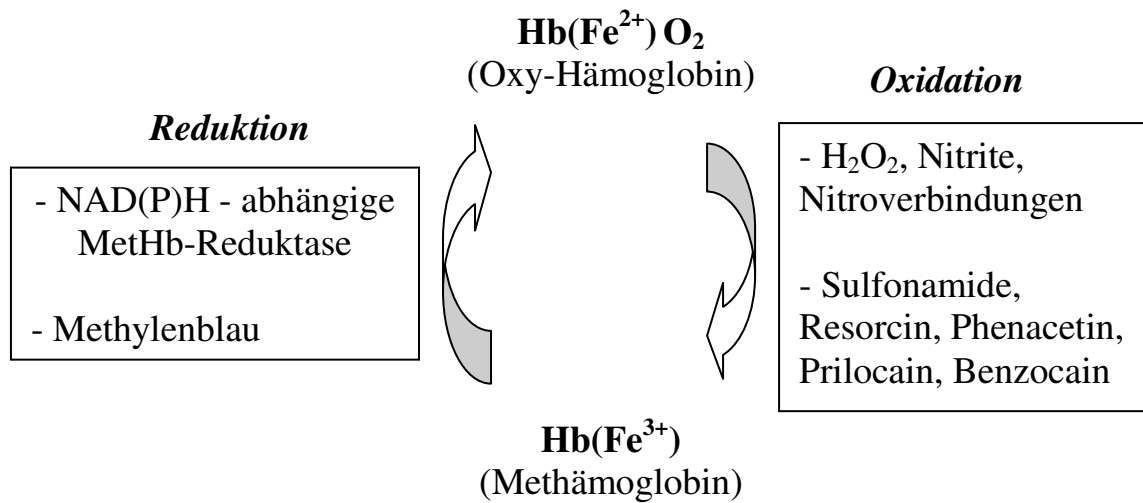


Abb. 2: Reaktionskreislauf zwischen Oxyhämoglobin und Methämoglobin durch Reduktion und Oxidation des zentralen Eisen-Ions

Normalerweise werden täglich ungefähr 3 % des Hämoglobins zu MetHb oxidiert und teilweise reduziert, was beim Gesunden zu MetHb-Konzentrationen bis 1 % führt. Eine Met-Hämoglobinämie liegt vor, wenn Konzentrationen über 2 % erreicht werden [23, 57, 74, 87, 93, 96].

Weiterhin können zahlreiche Substanzen Hämoglobin direkt oder indirekt über ihre Metaboliten oxidieren. Zur ersten Gruppe gehören Nitrite (Brunnenwasser), Nitrate oder Nitroverbindungen, zur zweiten Sulfonamide, Resorcin, Phenacetin und vor allem die Lokalanästhetika Prilocain und Benzocain [3, 7, 23, 48, 57, 65, 72, 87, 93, 96].

Neben diesen erworbenen Methämoglobinämien existieren seltene kongenitale Formen. Sie beruhen entweder auf einer Abnormität des Hämoglobins im Globinteil oder auf Enzymdefekten der NADH-abhängigen MetHb-Reduktase [23, 64, 87, 93, 96].

Die Symptome der Methämoglobinämie erklären sich als Folge der abnehmenden Sauerstofftransportkapazität und der damit einhergehenden Laktatanhäufung mit metabolischer Azidose, die durch die Hemmung der aeroben Glykolyse entsteht. So werden in der Literatur Symptome von Übelkeit und Kopfschmerz bis hin zu Zyanose, Dyspnoe, Multiorganversagen und Kreislaufstillstand beschrieben. Ausmaß und Schwere der klinischen Symptomatik sind sowohl von der MetHb-Konzentration im Blut, als auch vom Hämoglobingehalt, kardiopulmonalen Vorerkrankungen und vielen anderen Faktoren abhängig. Deshalb stellen vielfach publizierte Aussagen über Symptome, die sich allein an MetHb-Spiegeln orientieren, nur sehr ungenaue Richtwerte dar, die allein auf empirischen Einschätzungen beruhen [3, 7, 18, 20, 23, 45, 48, 57, 64, 80, 89, 93, 96].

Therapeutisch wird bei symptomatischen Patienten Methylenblau in einer Dosierung von 1-2 mg/kg KG der 1 %-igen Lösung i.v. appliziert. Methylenblau wird unter der Voraussetzung, dass die NADPH-Reduktase vorhanden ist, zu Leukomethylen reduziert, welches die Fähigkeit besitzt, Methämoglobin zu Hämoglobin zu reduzieren. Die Glucose-6-phosphat Dehydrogenase ist als Produzent des Co-Substrats NADPH ebenfalls Voraussetzung für die Wirkung von Methylenblau. Fehlender Therapieerfolg mit Methylenblau ist somit höchst verdächtig für einen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase- Mangel, der bei Afrikanern (10-20 %) und Südeuropäern häufig ist. Ab Konzentrationen über 60 % oder bei Versagen der Methylenblau-Therapie kann eine Austauschtransfusion nötig sein [18, 30, 38, 40, 64, 80, 93, 96].

1.4 Ziele und Fragestellung dieser Arbeit

Folgende Fragestellungen und H_0 -Hypothesen werden in dieser Studie bearbeitet:

1. Welche Übereinstimmungen ergeben sich bei der Methämoglobinmessung zwischen dem CO-Pulsoximeter Masimo Radical7[®] (SpMet) und dem CO-oximetrischen Standard Blutgasanalysator ABL 625 Radiometer America, Copenhagen (cMetHb_{art}) als Referenzgerät?

$$H_0: \text{SpMet} [\%] = \text{cMetHb}_{\text{art}} [\%]$$

2. Sind Unterschiede in der Analyse der Abweichungen von cMetHb_{art} [%] und SpMet [%] für Messergebnisse mit einem unterschiedlichen Perfusionsindex vorhanden?

$$H_0: (\text{SpMet} - \text{cMetHb}_{\text{art}}) \text{ mit PI} \geq 1 = (\text{SpMet} - \text{cMetHb}_{\text{art}}) \text{ mit PI} < 1$$

3. Wie verhält sich der CO-oximetrisch gemessene MetHb-Spiegel (cMetHb_{art} [%]) über einen Zeitraum von sechs Stunden bei zwei Standard-Regionalanästhesieverfahren mit jeweils unterschiedlichen Prilocainmengen ?

$$H_0: \text{cMetHb}_{\text{art}} [\%] \text{ Gruppe I} = \text{cMetHb}_{\text{art}} [\%] \text{ Gruppe II}$$

4. Sind Unterschiede zwischen arteriellem (cMetHb_{art}) und venösem MetHb-Spiegel (cMetHb_{ven}) vorhanden?

$$H_0: c\text{MetHb}_{\text{art}} [\%] = c\text{MetHb}_{\text{ven}} [\%]$$

5. Ist ein Einfluß der Methämoglobinämie auf die Messgenauigkeit der funktionellen Sauerstoffsättigung (SpO_2) erkennbar?

$$H_0: \text{SpO}_2 [\%] = \text{SaO}_2 [\%]$$

6. Wie unterscheidet sich die pulsoximetrisch bestimmte, funktionelle Sauerstoffsättigung (SpO_2 [%]) von der CO-oximetrischen, fraktionellen Sättigung (O_2Hb [%]) bei steigender Methämoglobin-Konzentration?

$$H_0: \text{SpO}_2 [\%] = \text{O}_2\text{Hb} [\%]$$

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen sind von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 07-078 mit dem Schreiben vom 09.07.2007 genehmigt worden.

In die Studie wurden 16 männliche und 24 weibliche Patienten der Klinik für Orthopädie der Universität zu Lübeck mit einem mittleren Alter von 55 Jahren (Minimum 20 Jahre, Maximum 79 Jahre) und einem ASA-Status von I-III eingeschlossen (ASA = Klassifizierung der Krankheitsschwere von der American Society of Anesthesiologists, ASA I-V; s. Anhang II).

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten der Klinik für Orthopädie der Universität zu Lübeck, die sich zur Schulterarthroskopie (Gruppe I) oder Knieoperation (Gruppe II) im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikation für eine Regionalanästhesie entschieden haben. Es wurden diese beiden Gruppen mit den unterschiedlichen Eingriffen ausgewählt, da sich die entsprechenden Regionalanästhesieverfahren sowohl im Applikationsort als auch in den empfohlenen Prilocaindosierungen deutlich unterscheiden (Abb. 3).

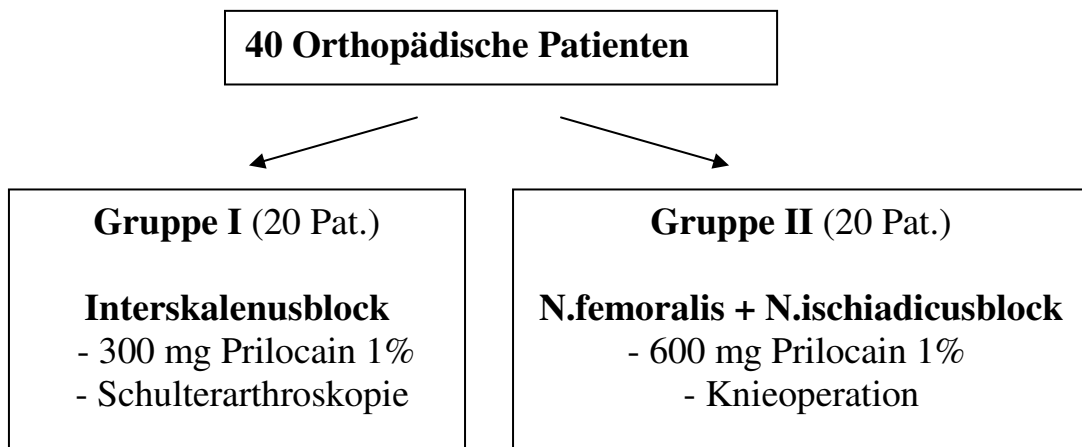


Abb. 3: Studiendesign

Von den insgesamt 46 Patienten, die im Zeitraum von Juli 2007 bis Februar 2008 im Rahmen der Studie untersucht wurden, waren sechs Patienten für die weitere Auswertung auszuschließen: Drei Patienten wurden zu Beginn der Studie nur mit dem Radical 57[®], einem Vorgänger des Radical 7[®] pulsoximetrisch überwacht. Dies läßt jedoch kein Auslesen aufgezeichneter Daten zu. Bei zwei weiteren Patienten, ebenfalls aus der Anfangsphase der Studie, war ein eindeutiger Beleg der notierten, pulsoximetrischen Werte anhand der aufgezeichneten Werte nicht möglich. Ein anderer Patient erhielt zu den anfangs injizierten 300mg Prilocain noch weitere 225 mg Naropin.

Die Aufklärung der Patienten (Anhang III) über die Studie erfolgte im Rahmen der Prämedikationssprechstunde und fand spätestens am Vortag der Operation statt. Das schriftliche Einverständnis konnte jederzeit auch während der Durchführung der Messungen mündlich widerrufen werden. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert erhoben. Die Zuordnung zur Identifikation (Name und Geburtstag) erfolgt getrennt auf Papier und ist beim Studienleiter unter Verschluss.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren, einem Hämoglobin-Wert unter 12 g/dl, einer ASA-Klassifikation von IV und höher, allgemeinen Kontraindikationen gegen eine Regionalanästhesie oder einer Unverträglichkeit von Prilocain.

2.2 Regionalanästhesie

2.2.1 Methode

Bei den Patienten der Gruppe I wurde eine interskalenäre Plexusblockade in der Technik nach Meier [20] durchgeführt und über die liegende Nadel 300 mg Prilocain als 1 % Lösung injiziert. Verwendet wurden das Plexolong acc Meier Set (Fa. Pajunk, Nadel: 5 cm, 19 G und ein 20 G Katheter) und ein Nervenstimulator (Stimuplex HNS 11, Braun Melsungen). Injiziert wurde nur dann, wenn sich bei einer Stromstärke von 0,3 – 0,5 mA/ Impulsdauer 0,1 ms eine Kontraktion der Kennmuskulatur nachweisen ließ.

Patienten der Gruppe II erhielten in einem ebenfalls standardisierten Ablauf einen N. femoralis Block nach Winnie in der Modifikation nach Meier (50 mm Nadel, Fa. Braun) und anschließend eine anteriore Blockade des N. ischiadicus nach Meier. Für beide Blockaden wurden nach erfolgreicher Stimulation (Kontraktion der Kennmuskulaturen bei 0,3 - 0,5 mA/ Impulsdauer 0,1 ms) über die Stimulationsnadel jeweils 300 mg Prilocain als 1% Lösung, also in der Summe beider Blockaden 600 mg Prilocain, injiziert.

2.2.2 Lokalanästhetikum

Das Medikament „Xylonest“ (Wirkstoff „Prilocainhydrochlorid“) der Firma „Astra Zeneca GmbH, 22876 Wedel“ wurde in der handelsüblichen 1 % Form als Lokalanästhetikum verwendet.

2.3 Messdurchführung

Der Vorbereitung des Patienten für die Regionalanästhesie erfolgte entsprechend dem Standard der Klinik für Anästhesiologie im Vorbereitungsraum des Operationssaals. Der Sensor des Radical 7[®] wurde nach einem Selbsttest des Gerätes am distalen Ende des Zeigefingers des nicht führenden Armes angebracht. Nach Prämedikation mit Midazolam wurde zur Sedierung und Analgesie vor Beginn der Anästhesie 10 µg Sufentanyl intravenös gegeben. Auf eigenen Wunsch konnten die Patienten während des Eingriffs zur weiteren Sedierung Propofol in einer Dosierung von maximal 2-3 mg/kg/h erhalten. Nach Durchführung des Allen-Tests wurde die A. radialis des nicht führenden Armes unter lokaler Betäubung punktiert und ein intraarterieller Verweilkatheter in der Technik nach Seldinger eingeführt. Da keine der Operationen länger als sechs Stunden dauerte, erfolgte ein Teil der Überwachung postoperativ im Aufwachraum. Bei Bedarf erhielten die Patienten eine Schmerzmedikation mit Piritramid 70 µg/kg KG.

0, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten nach der ersten Injektion von Prilocain (Abb. 4) wurden folgende R7[®]-Parameter im Studienprotokoll (Anhang IV) dokumentiert: SpMet [%], SpO₂ [%], PI und Uhrzeit der Messung. Vor diesen Messzeitpunkten wurde die den Herstellerangaben gemäße Platzierung der PO-Sensors kontrolliert. Während der Messungen wurde auf stabile SpMet- und SpO₂-Werte, eine plethysmografische Wellenform mit hohem Signal IQTM im Display (s. Kapitel 2.4.2) geachtet. Zusätzlich zur schriftlichen Dokumentation wurden die R7[®]-Parameter kontinuierlich vom PO aufgezeichnet und im Gerätespeicher hinterlegt. Die Messdaten konnten somit verifiziert werden.

Zu den o.g. Messzeitpunkten wurde zuerst eine arterielle und dann eine venöse Blutprobe entnommen. Die arterielle Blutentnahme erfolgte exakt zu

zum Zeitpunkt, an dem die R7[®]-Parameter abgelesen wurden. Die venöse Blutprobe geschah innerhalb von zwei Minuten im Anschluß daran. Beide Blutproben wurden darauf mit einem CO-oximetrischen Blutgas-analysegerät (ABL-625, Radiometer America, Copenhagen) ausgewertet. Die Ergebnisse der Blutgasanalysen wurden von dem zum Blutgasanalysator gehörigen Drucker ausgedruckt und zusammen mit dem Studien-Datenblatt des Patienten archiviert.

Eine Auswertung der Daten erfolgte erst nach zweimaliger Überprüfung der Patienten- und Messdaten.

Schaubild Messdurchführung

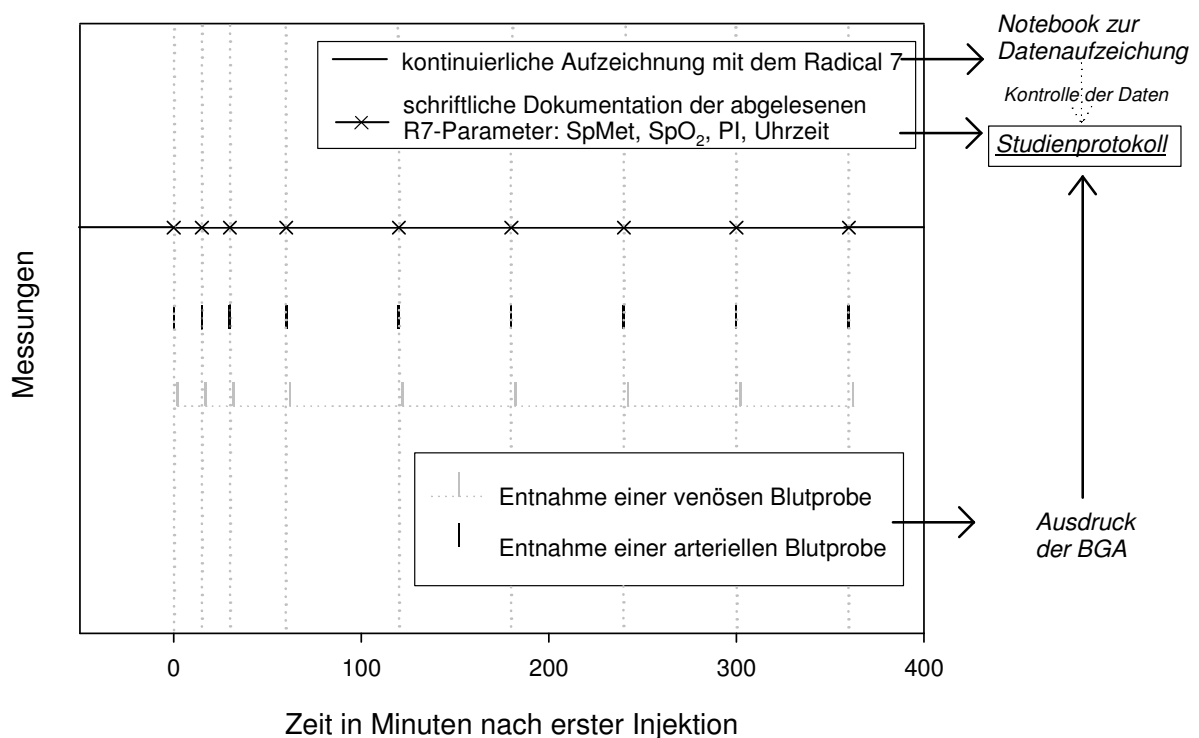


Abb. 4: Schaubild Messdurchführung: Schematische Darstellung der Messungen und deren Dokumentation zu den neun Messzeitpunkten.

2.4 Geräte

2.4.1 Blutgasanalysen (Referenzmessung)

Als Referenzmessung für das pulsoximetrische Verfahren dienten die Daten von arteriellen Blutgasanalysen (BGA). Hierfür wurden jeweils 2 ml Blut aus einem Katheter der Arteria radialis des nicht führenden Armes (und einer Venenverweilkanüle in einer Cubitalvene) gewonnen und unmittelbar darauf (≤ 3 Min.) für eine Temperatur von 37° Grad mit dem CO-Oximeter im Blutgasanalysator (ABL 625, Fa. Radiometer America, Copenhagen) analysiert. Zu jeder Messung wurden dem Patienten als Vorlauf 5 ml Blut über den arteriellen Zugang und 10 ml Blut über den venösen Katheter mit einer Kunststoffspritze entnommen. Für die eigentliche Blutentnahme zur Messung im BGA-Gerät standen 2 ml Monovetten[®] LH (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) zur Verfügung. Das Blutgasanalysegerät unterstand regelmäßiger und ordnungsgemäßer Kalibrierung und Wartung. Der Hersteller gibt die Genauigkeit der MetHb-Bestimmung mit einer Standardabweichung von $\pm 0,5$ an [61].

2.4.2 CO- Pulsoximeter Radical 7[®] (Fa. Masimo Corp., Irvine, CA)

Das CO-Pulsoximeter Radical 7[®] (Anhang I) ist ein Überwachungsgerät zur fortlaufenden, nicht invasiven Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins (SpO_2), der Pulsrate (PR) und der arteriellen Methämoglobinkonzentration ($SpMet$). Im Display wird darüber hinaus auch eine plethysmographische Wellenform (Pulskurve), der Perfusionsindex (PI) sowie die Signalidentifizierung und -güte (Signal IQ[™]) angezeigt. Dieses PO ist zur Verwendung an Erwachsenen, Kindern, Kleinkindern und Neugeborenen bei Bewegung oder ohne Bewegung sowie für Patienten mit guter oder schwacher Durchblutung in Krankenhäusern,

krankenhausähnlichen Einrichtungen sowie in mobilen Umgebungen oder zu Hause bestimmt. Das Gerät kann als Handgerät oder frei stehender Monitor (Tischgerät) verwendet werden.

Bei der Pulsoximetrie erfolgt die Messung aller Parameter mit Hilfe eines Sensors am Patienten, bei Erwachsenen normalerweise an der Fingerspitze. Der Sensor erfasst Signaldaten am Patienten und sendet diese über ein Patientenkabel an das Überwachungsgerät (Abb. 5).

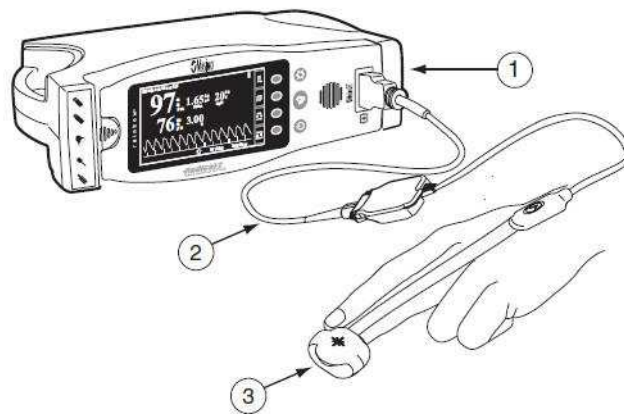


Abb. 5: CO-Pulsoximeter Radical 7[®]
1: Gerät; 2: Patientenkabel; 3: Sensor [49]

Die Pulsoximetrie basiert darauf, dass Oxyhämoglobin (oxygeniertes Blut), Deoxyhämoglobin (nicht oxygeniertes Blut), Carboxyhämoglobin (COHb; Hämoglobin mit Kohlenmonoxidanteilen) und Methämoglobin (MetHb; Blut mit oxidierten Hämoglobinanteilen) rotes und infrarotes Licht in unterschiedlicher Weise absorbieren.

Wird durch Leuchtdioden (LEDs) Licht mit unterschiedlichen Wellenlängen (500 – 1000 nm) durch reichlich mit Kapillaren versorgtes Gewebe geleitet, lässt sich auf der Gegenseite (Transmission) mit Hilfe einer Photodiode die Intensität des Lichtes messen, das von den Hämoglobinformen absorbiert wird (Abb. 6). Das Radical 7[®] generiert hierfür insgesamt acht Wellenlängen

(LED 1-8), die vom Hersteller nicht genauer genannt werden. Dyshämoglobinämien können durch konventionelle Pulsoximeter nicht erfasst werden, da ihre auf lediglich zwei Wellenlängen beruhenden Messung der Lichtabsorption auch nur die Erfassung von zwei verschiedenen Hämoglobinformen ermöglicht: Idealerweise Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin.

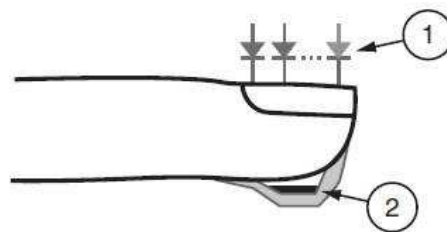


Abb. 6: Aufbau des Fingerclips: 1: LED 1-8 (Photodioden);
2: Lichtdetektor [49]

Durch die Messung der Differenz der Absorption in der Systole und der Diastole lässt sich einerseits eine plethysmographische Wellenform (Pulskurve) graphisch darstellen, andererseits wird so verhindert, dass nicht pulsatile Gewebe, wie z.B. Knochen und venöses Blut, die Werte verfälscht (Abb. 7).

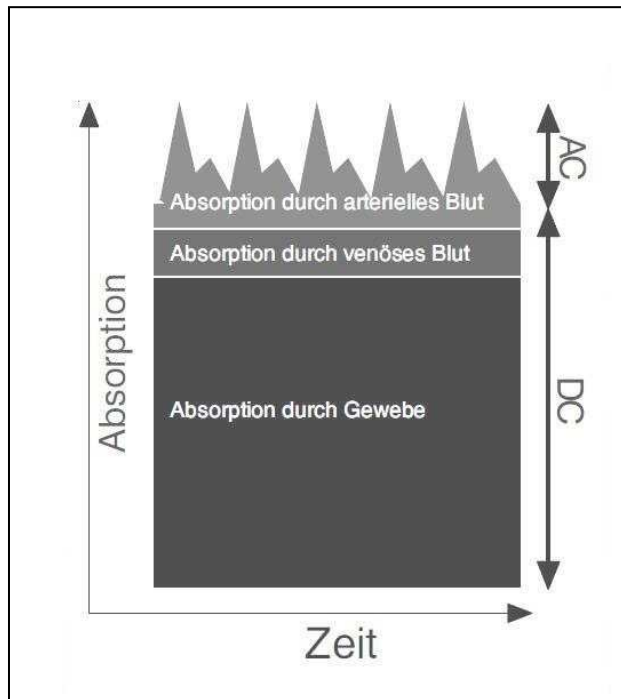


Abb. 7: Graphische Darstellung der pulsatilen Absorption:
 AC: pulsativer Absorptionswert der LED;
 DC: konstanter Absorptionswert der LED [16]

Der Perfusionsindex (PI) beschreibt die Perfusion an der Überwachungsstelle. Gemessen wird diese durch einen Vergleich zwischen dem pulsierenden Signal (AC) und dem nicht-pulsierenden Signal (DC). Dieses Verhältnis wird in Prozent ausgedrückt. Es werden Werte zwischen 0,02 und 20 % angezeigt. Ein Wert $\geq 1 \%$ wird für eine hinreichende Messgenauigkeit vom Hersteller empfohlen. Die Höhe der vertikalen Linie der Signal IQTM zeigt die Güte des plethysmografischen Signals an. Ein hoher vertikaler Balken, der mit der Spitze des Arterienpulses zusammenfällt, zeigt an, dass die SpO₂- und SpMet-Messung auf einem Signal hoher Güte basiert. Bei einer niedrigen Signalgüte erscheint automatisch eine entsprechende Meldung im Display.

Das Gerät soll möglichst nicht in der Nähe von elektrochirurgischen oder sonstigen Geräten benutzt werden, die elektrische Störungen verursachen können. Als Messstelle für den Sensor sollen auch nicht Finger mit künstlichen Fingernägeln, übermäßig viel Nagellack oder Stellen mit übermäßig starkem Umgebungslicht gewählt werden.

Das Radical 7[®] speichert kontinuierlich einen Datensatz mit SpO₂, Pulsrate, PI, SpMet und Systemmeldungen in einem dafür vorgesehenen Speicher. Die Trenddauer wurde von uns auf 10 Sekunden eingestellt, so dass dieser Datensatz während der Messungen alle 10 Sekunden abgespeichert wurde. Diese Datensätze konnten über eine serielle Schnittstelle und der Software „TrendCom[®]“ (Fa. Masimo Corp., Irvine, CA) mit einem Laptop ausgelesen und nach Umwandlung in Form einer Excel-Tabelle abgespeichert werden.

Der Hersteller gibt die Genauigkeit der SpMet-Bestimmung für den Bereich von 1-15 % mit einer Standardabweichung von ± 1 an. Die Messgenauigkeit wurde an Hand von Probanden in einem Bereich von 0-15 % SpMet validiert und gilt nur für Messorte im bewegungslosen Zustand [49].

2.5. Statistische Auswertungsverfahren

Zur statistischen Analyse wurden die abgelesenen Werte des Radical 7[®] und die korrespondierenden blutgasanalytischen Ergebnisse der arteriellen und venösen Blutproben herangezogen, die zu den definierten 9 Messzeitpunkten bei 40 Patienten erhoben wurden. Ziel war es, insgesamt für jeden Parameter $n = 360$ Messergebnisse zu erhalten. Trotz intensiver Bemühungen war auf Grund der klinischen Versorgung der Patienten nicht zu jedem vorgesehenen Zeitpunkt eine vollständige und standardisierte Datenerhebung gewährleistet, so dass insgesamt ein SpMet-Wert des Radical 7[®] und zwei arterielle MetHb-Werte nicht erhoben werden konnten. Die drei fehlenden Werte wurden nach dem Imputationsverfahren der Linearen Regression geschätzt. Außerdem konnten 81 venöse MetHb-Werte nicht erhoben werden. Hier kam eine Berechnung fehlender Werte nicht in Frage.

Für die statistische Auswertung kam das Programm Software Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 für Windows zum Einsatz. Die Ergebnisse wurden graphisch mit dem Programm SigmaPlot 9.01 aufgearbeitet.

Für den Vergleich der Testsystems (Radical 7[®]) mit dem Referenzsystem (BGA) bezüglich der MetHb-Daten wurde die 2x9-faktorielle Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung auf den beiden Faktoren „Methode“ (2-stufig: Test- vs. Referenzsystem) und „Zeit“ (9 Messzeitpunkte) angewendet. Dieses Testverfahren wurde auch für die Analyse der Abweichungen für Messwerte mit einem unterschiedlichen Perfusionsindex sowie dem Vergleich arterieller und venöser Methämoglobinspiegel angewandt.

Die Übereinstimmung der beiden Messmethoden wurde mit der Korrelationsanalyse und der Methode nach Bland & Altman [15] bestimmt. Bei der Bland & Altman (B&A)-Analyse wird davon ausgegangen, dass für einen Vergleich zweier Messsysteme beide Verfahren einem gewissen Fehler unterliegen. Dies bedeutet, dass auch das Referenzverfahren nicht absolut exakt messen kann. Der tatsächliche Wert wird also am ehesten dem Mittelwert der beiden Verfahren entsprechen, so dass dieser auf der X-Achse des Diagramms aufgetragen wird. Auf der y-Achse wird die Differenz der beiden Methoden (Testgerät - Referenzgerät) aufgeführt. Der Bias beschreibt den Mittelwert der Differenzen von allen Datenpaaren. Die einfache Standardabweichung ($\pm 1 s$) der Differenzen gilt als Maß der Streuung um den Bias. Die zweifache Standardabweichung ($\pm 2 s$) stellt das 95 %-ige Vertrauensintervall dar und wird als „Grenzen der Übereinstimmung“ bezeichnet.

Für den Vergleich von $cMetHb_{art}$ [%] zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den beiden Gruppen, galt folgende Voraussetzung: Es handelt sich um unverbundene Stichproben. Konnte mit dem Kolmogorow-Smirnov-Test eine

Normalverteilung dieser Stichproben nachgewiesen werden, so wurde der t-Test für unabhängige Variablen durchgeführt. Bestand keine Normalverteilung, so wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt.

Statistische Signifikanz wurde für $p < 0.05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Die demografischen Daten der beiden Patientengruppen zeigt Tab. 1. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

	Gruppe I	Gruppe II
n	20	20
Alter [Jahre]	52 (\pm 15)	58 (\pm 16)
Größe [cm]	170 (\pm 9)	171 (\pm 13)
Gewicht [kg]	83 (\pm 19)	85 (\pm 16)
BMI [kg/m²]	28,7 (\pm 6)	29,2 (\pm 5)
Anzahl Männer	8	8
Anzahl Frauen	12	12
ASA I	6	6
ASA II	10	10
ASA III	4	4

Tab. 1: MW \pm s (Mittelwert \pm Standardabweichung) der demografische Daten. Gruppe I: Interskalenusblock mit 300 mg Prilocain; Gruppe II: kombinierter N. femoralis-/ N. ischiadikus Block mit 600 mg Prilocain

3.2 Messgenauigkeit der pulsoximetrischen Methämoglobin-Bestimmung

3.2.1 Für den gesamten Messbereich

Die Korrelationsanalyse der Methämoglobinkonzentration (Abb. 8), gemessen einerseits durch das Radical 7[®] (SpMet) und andererseits arteriell (cMetHb_{art}), zeigt eine "hohe Korrelation" [98]: $r = 0,945$; $R^2 = 0,893$; ($p < 0,001$).

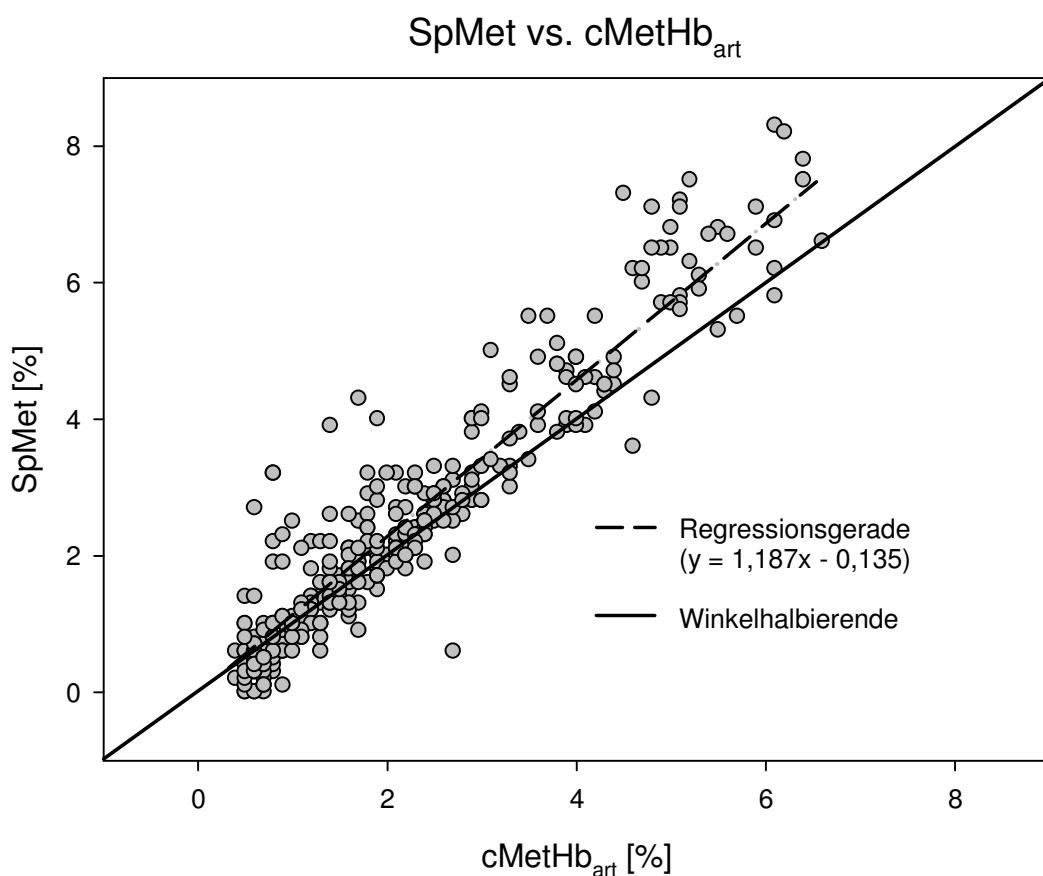


Abb. 8: Streudiagramm: Pulsoximetrische MetHb-Bestimmung durch das Radical 7[®] (SpMet) vs. arterielle Methämoglobinkonzentration durch BGA (cMetHb_{art}).

Eine Steigung der Regressionsgeraden von 1,187 gilt als Ausdruck für eine systematische Abweichung. Sie beschreibt die Tendenz des Pulsoximeters,

bei höheren MetHb-Werten etwas höhere Konzentrationen zu messen als die laborchemisch ermittelten Werte.

In dem Diagramm nach Bland & Altman sind auf der y-Achse die Abweichungen der beiden Messmethoden voneinander, definiert als die Differenz von SpMet und cMetHb, gegen den Mittelwert des jeweiligen Datenpaares auf der x-Achse aufgezeichnet:

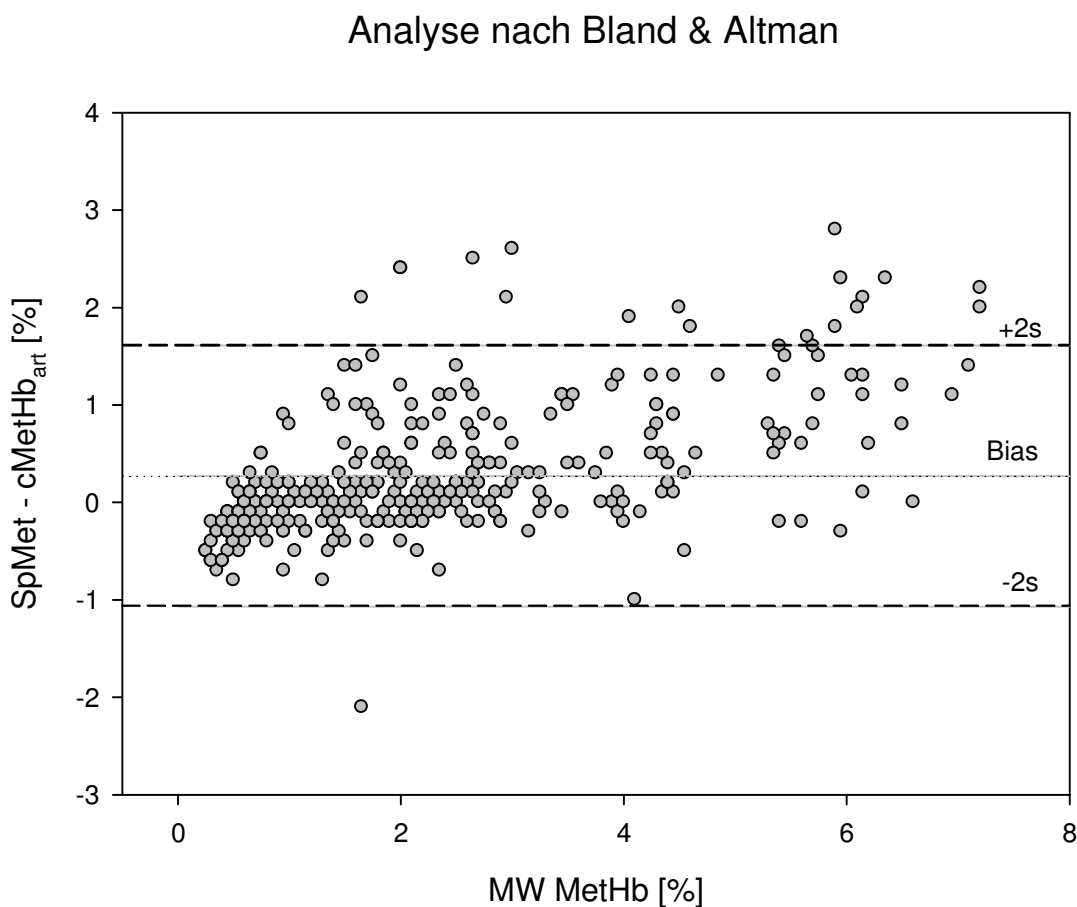


Abb. 9: Differenz vs. Mittelwert der beiden Messmethoden. Bias $\pm 2s$ = Mittelwert \pm zweifache Standardabweichung aller Differenzen

Der Bias in dieser graphischen Darstellung arbeitet den systematischen Fehler heraus. In Tabelle 2 ist für den gesamten Messbereich eine systematische Abweichung von + 0,27 % aufgezeigt. Das Radical 7[®] zeigt somit die gemessene Methämoglobinkonzentration im Mittel um 0,27 % höher an, als die arterielle BGA. Die MANOVA gibt diesen Unterschied zwischen dem

Testsystem (SpMet [%]) und dem Referenzsystem (cMetHb_{art} [%]) als signifikant an: $H_1: \text{SpMet} [\%] \neq \text{cMetHb}_{\text{art}} [\%]$. Auch der Haupteffekt „Zeit“ und die Interaktion der beiden Haupteffekte sind signifikant (Tab. 2).

	n	cMetHb		Zeit		Interaktion	
		F	p	F	p	F	p
SpMet	360	18,34	< 0.001	59,28	< 0.001	7,369	< 0.001

Tab. 2: Varianzanalytische Ergebnisse der Pulsoximetrie.

Nach der graphischen Darstellung nach Bland & Altman folgt zur Verdeutlichung die tabellarische Übersicht der Analyse der Abweichungen für den gesamten Messbereich:

N	Bias	1 s	2 s	Min.	Max.
360	0,27	0,67	1,34	-2,1	2,8

Tab. 3: Analyse der Abweichungen für den gesamten Messbereich

Tab. 3 stellt auch den Wert der doppelten Standardabweichung (2 s) dar. Nach Bland & Altman liegt damit die untere Grenze der Übereinstimmung bei -1,07 und die obere Grenze der Übereinstimmung bei 1,61. Die Differenzen der beiden Messmethoden liegen somit zu 95 % in diesem Bereich (Abb. 9). Anders ausgedrückt: 95% der SpMet-Werte stimmen auf $\pm 1,34$ % mit dem arteriellen Wert überein. Bei einer arteriell bestimmten MetHb-Konzentration von 2,0 zeigt das Radical 7[®] zu 95 % SpMet-Werte im Bereich von 0,7 bis 3,3 % an.

3.2.2 Für Messbereiche mit einem unterschiedlichem Perfusionsindex

Führt man in Anlehnung an Tab. 3 eine Analyse der Abweichungen für Messbereiche mit einem unterschiedlichen Perfusionsindex vor, erhält man folgende Zahlen:

Perfusionsindex	n	Bias	s	2s	Min.	Max.
PI ≥ 1	326	0,24	0,64	1,28	-2,1	2,8
PI < 1	33	0,6	0,8	1,6	-1,0	2,5

Tab. 4: Analyse der Abweichung für Messbereiche mit einem unterschiedlichen Perfusionsindex. *** = $p \leq 0.001$

Die MANOVA zeigt, dass sich die Differenzen zwischen Testsystem (SpMet [%]) und Referenzsystem (cMetHb_{art} [%]) signifikant unterscheiden, wenn man die Messbereiche nach Werten mit einem PI von ≥ 1 und < 1 trennt. Aus diesem Grund wird die H_0 -Hypothese zugunsten der H_1 -Hypothese verworfen:

$$H_1: (\text{SpMet} - \text{cMetHb}_{\text{art}}) \text{ mit PI} \geq 1 \neq (\text{SpMet} - \text{cMetHb}_{\text{art}}) \text{ mit PI} < 1$$

3.2.3 Sensitivität und Spezifität

Die folgenden diagnostischen Parameter [101] wurden hinsichtlich der Fragestellung berechnet, mit welcher Sicherheit das Radical 7[®] pulsoximetrisch eine Methämoglobinämie (cMetHb_{art} ≥ 2 %) diagnostizieren kann. Die Berechnung erfolgte an Hand des folgenden Vierfelderschemas:

		Radiometer ABL 625		
		Positiv / cMetHb _{art} ≥ 2 %	negativ / cMetHb _{art} < 2 %	
Radical 7 [®]	positiv / SpMet ≥ 2 %	161	33	194
	negativ / SpMet < 2 %	5	161	166
		166	194	

Tab. 5: Vierfelderschema hinsichtlich der pulsoximetrischen Erkennung einer Methämoglobinämie (cMetHb_{art} ≥ 2 %)

Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass SpMet ≥ 2 % vom Radical7[®] angezeigt wird, wenn cMetHb_{art} ≥ 2 % ist.): **97,0 %**

Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass SpMet < 2 % vom Radical7[®] angezeigt wird, wenn cMetHb_{art} < 2 % ist.): **83,0 %**

Positiv prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit, dass cMetHb_{art} ≥ 2 % ist, wenn vom Radical7[®] SpMet ≥ 2 % angezeigt wird.): **83,0 %**

Negativ prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit, dass cMetHb_{art} < 2 % ist, wenn vom Radical7[®] SpMet < 2 % angezeigt wird.): **97,0 %**

Prävalenz (Anzahl aller Messergebnisse mit cMetHb_{art} ≥ 2 % im Verhältnis zu allen Messergebnissen von cMetHb_{art} [%]): **46,1 %**

3.3 Methämoglobinämie

Verlauf der arteriellen MetHb-Konzentration
in beiden Regionalanästhesie-Gruppen

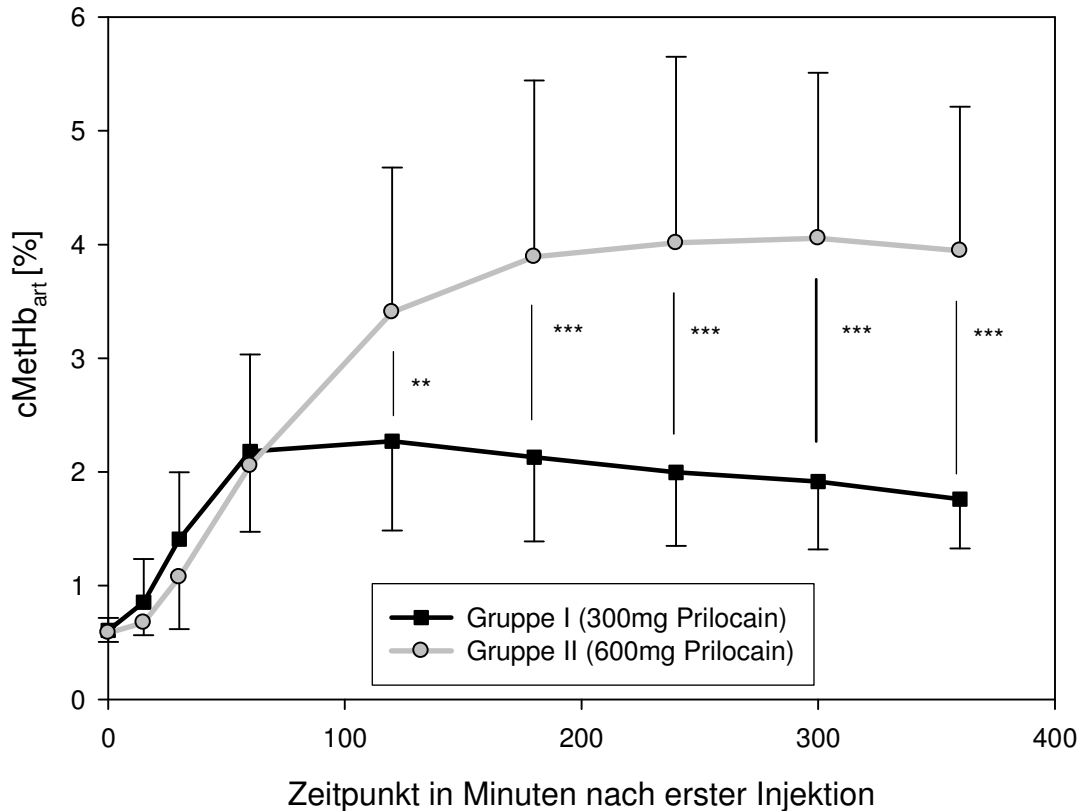


Abb. 10: Mittelwerte der arteriellen Methämoglobinkonzentrationen (cMetHb_{art}) in beiden Gruppen zu 9 Messzeitpunkten. Gruppe I: Interskalenusblock, 300 mg Prilocain; Gruppe II: kombinierter N. femoralis- / N. ischiadicus Block, 600 mg Prilocain

Der Nullwert zu Beginn der Regionalanästhesie von cMetHb_{art} lag im Mittel bei 0,6 % (Bereich 0,4 – 0,8 %). Bei den Patienten mit einem Interskalenusblock war das MetHb-Maximum im arteriellen Blut $2,3 \pm 0,8$ % (MW \pm s) mit einer Spannweite von 0,9 – 4,2 %, welches am häufigsten zum Zeitpunkt 120 Min. auftrat. Von den insgesamt 20 Patienten dieser Gruppe konnte bei 65 % eine Methämoglobinämie (cMetHb_{art} > 2 %) festgestellt werden.

Der Höchstwert beim kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus – Block war $4,1 \pm 1,5 \%$ mit einer Spannbreite von 1,6 - 6,1 %, wobei hier dieser Wert am häufigsten nach 5 Stunden erreicht wurde. In dieser Gruppe wurde bei 95 % aller arteriellen Blutgasanalysen ein $c\text{MetHb}_{\text{art}} \geq 2 \%$ bestimmt.

Der Anstieg der $c\text{MetHb}_{\text{art}}$ verlief in der Gruppe I etwas rascher, so dass im Mittel die Werte der Gruppe I zu den Messzeitpunkten 15, 30 und 60 Minuten nach erster Injektion über denen der Gruppe II liegen. Ab dem Messzeitpunkt 120 Minuten sind im Mittel die Werte für $c\text{MetHb}_{\text{art}}$ in der Gruppe II höher. Zu diesen Zeitpunkten ist der Unterschied signifikant (Abb. 10):

$$H_1: c\text{MetHb}_{\text{art}} [\%] \text{ Gruppe I} \neq c\text{MetHb}_{\text{art}} [\%] \text{ Gruppe II}$$

(für die Messzeitpunkte 120, 180, 240, 300 und 360 Min.)

Die Korrelationsanalyse der Abb. 11 zeigt einen "starken linearen Zusammenhang" [98] zwischen der injizierten Prilocainmenge pro kg KG einerseits und der maximal bei einem Patienten gemessenen, arteriellen MetHb-Konzentration andererseits: $R^2 = 0,559$, $r = 0,747$ ($p < 0,001$).

So wurde bei dem Patienten mit der auf das Körpergewicht bezogenen höchsten Dosierung (12 mg/kg KG) auch die höchste, arterielle MetHb-Konzentration von 6,6 % in dieser Studie bestimmt.

Prilocainmenge in mg/kg KG vs.
maximale cMetHb_{art}-Konzentration

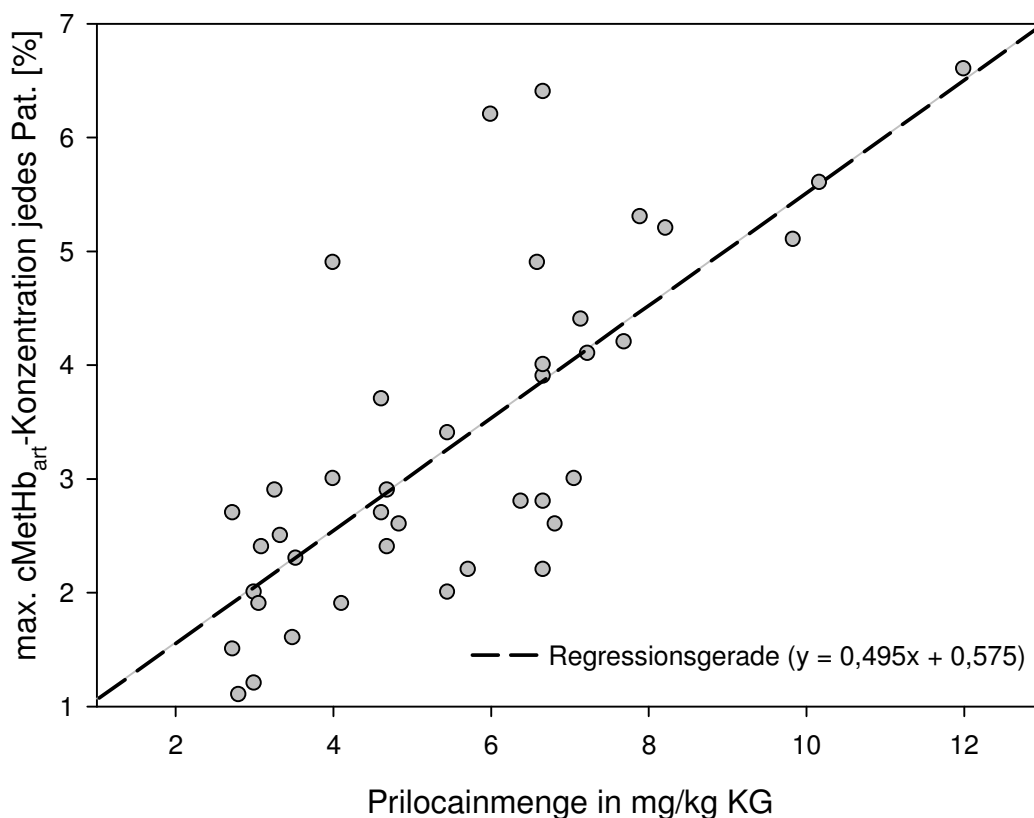


Abb. 11: Streudiagramm: Injizierter Prilocaindosis in mg/kg KG vs. dem maximal gemessenen cMetHb_{art}-Spiegels jedes Patienten.

3.4 Vergleich arterieller und venöser Methämoglobinkonzentrationen

Die MetHb-Konzentration der arteriellen Blutes war im Mittel $2,16 \pm 1,48 \%$ (MW \pm s). Die Bestimmung der venösen MetHb-Konzentrationen ergab im Mittel $2,00 \pm 1,34 \%$ (n = 276).

	cMetHb _{art} [%]	cMetHb _{ven} [%]
n	360	276
MW (%)	2,16	2,00
s	1,48	1,34
Spannweite	0,4 - 6,6	0,4 - 6,1

Tab. 6: Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweite der arteriellen und venösen Methämoglobinkonzentrationen.

Die MANOVA (Tab. 7) zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen arteriellen ($c\text{MetHb}_{\text{art}}$ [%]) und venösen ($c\text{MetHb}_{\text{ven}}$ [%]) MetHb-Konzentrationen:

$$H1: c\text{MetHb}_{\text{art}} [\%] \neq c\text{MetHb}_{\text{ven}} [\%].$$

Auch der Haupteffekt „Zeit“ und die Interaktion der beiden Haupteffekte sind signifikant.

	n	cMetHb _{art}		Zeit		Interaktion	
		F	p	F	p	F	p
cMetHb _{ven}	360	29,88	< 0.001	46,79	< 0.001	4,49	< 0.01

Tab. 7: Varianzanalytische Ergebnisse der arteriellen und venösen Methämoglobinkonzentrationen

3.5 Einfluß der Methämoglobinämie auf die Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung

Bei Auftragung der arteriellen MetHb-Konzentration ($c\text{MetHb}_{\text{art}}$ [%]) gegenüber der funktionellen Sättigung (bestimmt durch das Radical 7[®] bzw. der arteriellen BGA) entsteht folgendes Diagramm:

SpO₂ und SaO₂ [%] vs. cMetHb_{art} [%]

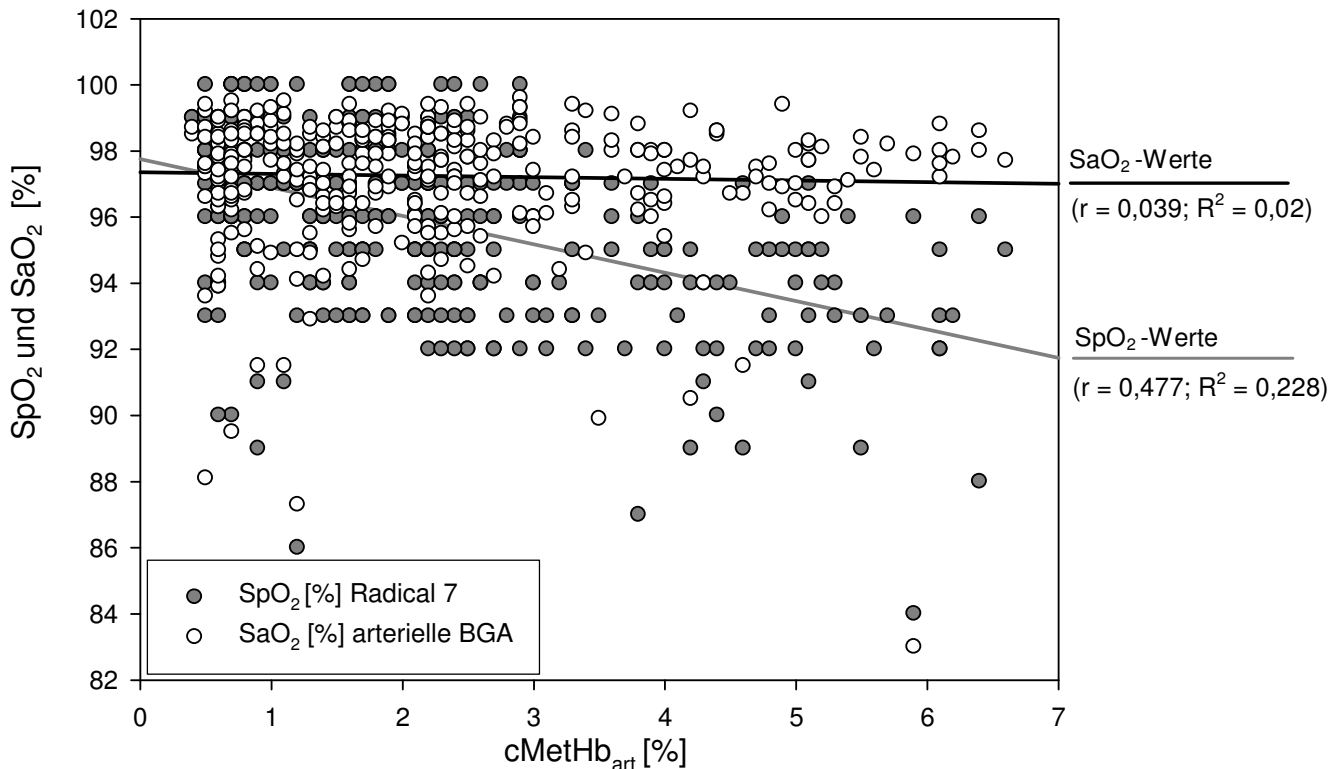


Abb. 12: Streudiagramm mit Regressionsgeraden: Beschreibt die Korrelation zwischen der arteriellen MetHb-Konzentration (cMetHb_{art} [%]) und der funktionellen Sättigung bestimmt durch das Radical 7[®] (SpO₂ [%]) bzw. der arteriellen BGA (SaO₂ [%]).

Die Regressionsgerade der SaO₂-Werte behält bei steigendem cMetHb_{art} [%] einen nahezu horizontalen Verlauf ($y = 97,355 - 0,05x$). Die Regressionsgerade der SpO₂-Werte hingegen beschreibt eine negative Steigung ($y = 97,751 - 0,858x$). Somit wird bei steigender MetHb-Konzentration die funktionelle Sättigung des PO im Vergleich zur blutgasanalytischen Methode im Mittel als zu niedrig angezeigt.

3.6 Vergleich von funktioneller und fraktioneller Sauerstoffsättigung bei steigender Methämoglobinkonzentration

In der Abb. 13 wurde die arterielle MetHb-Konzentration (cMetHb_{art} [%]) gegenüber der funktionellen Sättigung des Radical 7 (SpO₂ [%]) und der fraktionellen Sättigung der arteriellen BGA (O₂Hb [%]) aufgetragen:

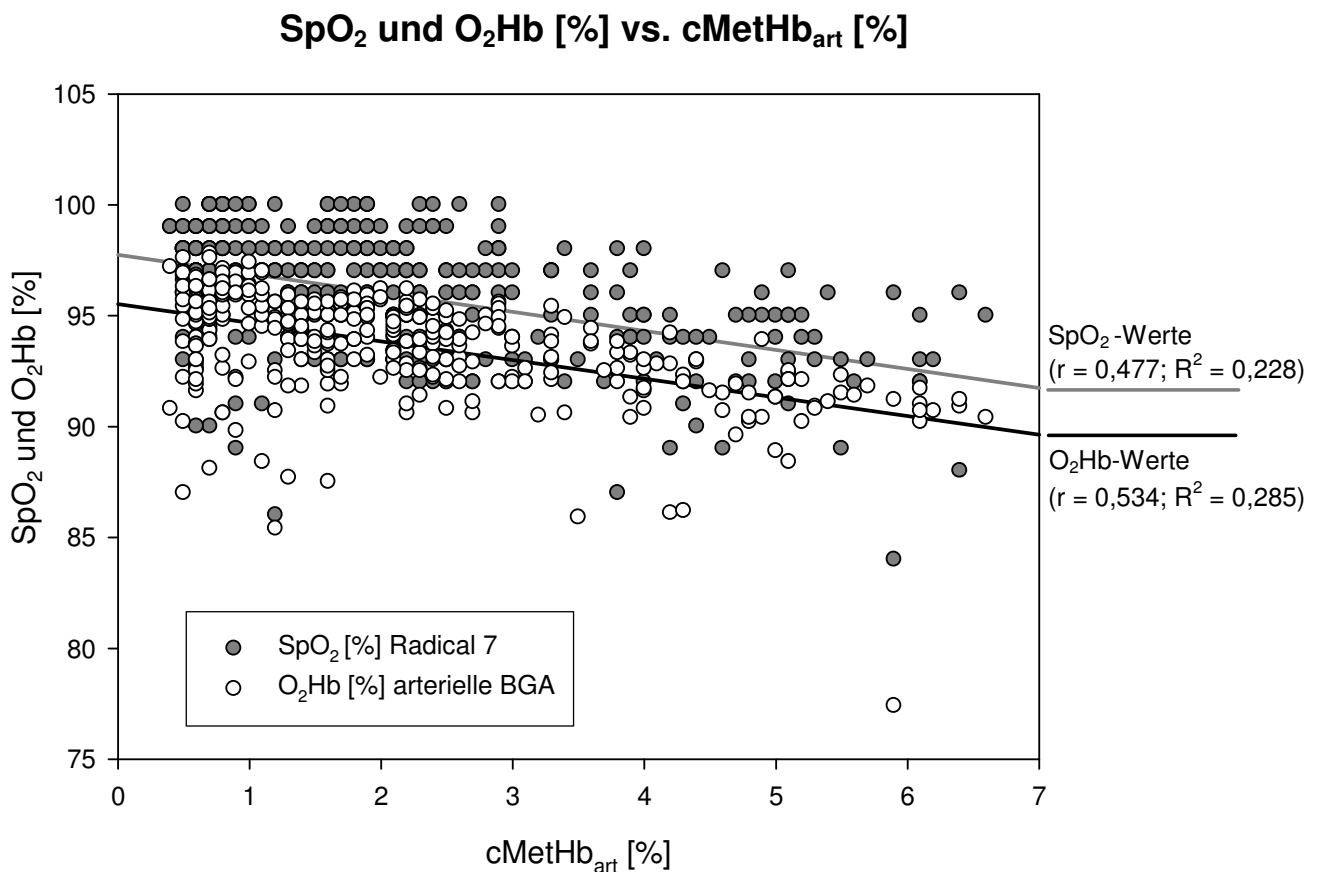


Abb. 13: Streudiagramm mit Regressionsgeraden: Beschreibt die Korrelation zwischen der arteriellen MetHb-Konzentraion (cMetHb_{art} [%]) und der funktionellen Sättigung (SpO₂ [%]) bzw. fraktionellen Sättigung (O₂Hb [%]).

Die Regressionsgeraden der SpO₂- ($y = 97,751 - 0,858 x$) und O₂Hb-Werte ($y = 95,520 - 0,840 x$) beschreiben beide eine negative Steigung mit nahezu paralleler Anordnung. Die Differenz der beiden Geraden beträgt im Mittel 2,21 %.

3.7 Weitere Parameter der Blutgasanalyse

Eine Übersicht der Auswertung der anderen Blutgasanalyse-Parameter, die vom Radiometer ABL 625 automatisch mitbestimmt wurden ist im Anhang II unter Tab. 10 zu finden. Eine Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Verlauf und Vergleich der beiden Gruppen.

4 Diskussion

Der Vergleich der pulsoximetrische MetHb-Bestimmung mit der arteriellen Blutgasanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,945$ und einen Bias von $0,27$ mit einer Standardabweichung von $0,67$ (Abb. 8, Tab. 3). Dies gilt für arterielle MetHb-Konzentrationen bis $6,6\%$, dem höchsten gemessenen Wert dieser Studie. Die Sensitivität des Radical 7[®], Methämoglobinämien ($c\text{MetHb}_{\text{art}} \geq 2\%$) zu erkennen, beträgt 97% . Ein niedriger Perfusionsindex ($\text{PI} < 1$), als Maß für die Durchblutung des Messortes, wirkt sich negativ auf die Messgenauigkeit aus (Tab. 4).

Bei steigendem MetHb-Konzentrationen beschreibt Abb. 8 die Tendenz des PO_2 , höhere MetHb-Konzentrationen zu messen als die laborchemisch ermittelten Werte. Die funktionelle Sauerstoffsättigung ($\text{SpO}_2 [\%]$) hingegen wird bei steigenden MetHb-Konzentrationen im Mittel als zu niedrig angezeigt, entspricht dann aber wiederum im Mittel mit einer Abweichung von $+ 2,21\%$ der blutgasanalytisch bestimmten, fraktionellen Sättigung (Abb. 12, 13).

Bei den Patienten mit einem Interskalenusblock war das Maximum von $c\text{MetHb}_{\text{art}}$ im arteriellen Blut $2,3 \pm 0,8\%$ ($\text{MW} \pm \text{s}$) mit einer Spannweite von $0,9 - 4,2\%$, welches am häufigsten zum Zeitpunkt 120 min auftrat. Der Höchstwert beim kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus – Block war $4,1 \pm 1,5\%$ mit einer Spannweite zwischen $1,6 - 6,1\%$, wobei hier dieser Wert am häufigsten nach 5 Stunden erreicht wurde.

Die Korrelationsanalyse zwischen der injizierten Prilocainmenge pro kg KG einerseits und der maximal gemessenen, arteriellen $c\text{MetHb}$ -Konzentration andererseits ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,747$ mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,559$ (Abb. 11).

Der Vergleich arterieller und venöser MetHb-Spiegel ergab, dass die arteriellen MetHb-Konzentrationen um $0,11 \pm 0,22$ % über den venösen MetHb-Konzentrationen liegen ($p < 0,001$).

4.1 Messgenauigkeit der pulsoximetrischen Methämoglobin-Bestimmung

Barker et al. [7] konnten in einer Laborstudie einen ähnlich hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,985$), aber einen besseren Bias von 0,00 und eine Standardabweichung von 0,45 errechnen. Hierfür mag es zwei Gründe geben: Zum einen ist trotz wärmeerhaltender Maßnahmen nicht bei jedem Patienten während der Operation eine konstant warme Temperatur der Akren zu erreichen. Als Folge der verminderten peripheren Perfusion konnte nicht immer ein PI von ≥ 1 erreicht werden, was sich nachweislich negativ auf die Messgenauigkeit auswirkt (Tab. 4) [29, 33, 47].

Ein weiterer, möglicher Grund für einen besseren Perfusionsindex und konsekutiv höherer Messgenauigkeit in der Laborstudie ist die Verwendung von Natriumnitrit zur Induzierung der Methämoglobinämie bei den Probanden. Dies führt zu einer Vasodilatation mit entsprechender erhöhten Durchblutung der Akren.

Abb. 8 beschreibt diese zunehmende Ungenauigkeit als Tendenz des Pulsoximeters, bei höheren MetHb-Werten etwas höhere Konzentrationen zu messen als laborchemisch. Das entspricht den Vorstellungen der Hersteller, die ihre Eichkurven bewusst so gewählt haben, dass die tatsächliche MetHb-Konzentration bei zunehmendem Spiegel überschätzt wird, um den Patienten vor möglichen bzw. nicht erkannten Methämoglobinämien zu schützen. Dies bedeutet auch, dass oben genannter Bias und Standardabweichung zwar für die Gesamtheit unserer Datenpaare gilt, sich aber für Messbereiche mit unterschiedlichen Methämoglobinkonzentrationen unterscheiden. Bei Betrachtung der Diagramme zur Messgenauigkeit der pulsoximetrischen

Messgenauigkeit von MetHb bis 12 % von Barker et al. [7] ist dies ebenso zu beobachten. Es wird darauf aber in der Publikation nicht weiter eingegangen. Hier wären weitere Untersuchungen, beispielsweise im Zusammenhang von Liposuction-OP [11, 44, 73, 95], notwendig, um auch in klinisch relevanteren Bereichen die Messgenauigkeit des Radical 7[®] zu überprüfen.

4.2 Methämoglobinämie

Der Zusammenhang zwischen Prilocain und der Entstehung von Methämoglobin war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [20, 26, 37, 38, 44, 45, 72, 80, 84, 85, 89, 90] und Fallbeispiele [12, 25, 36, 37, 39, 40, 64]. Keine der bisherigen Studien konnte die Entwicklung des MetHb-Spiegels bei diesen beiden Regionalanästhesien mit Prilocaingabe so detailliert darstellen wie in dieser Studie, da weniger Messzeitpunkte über einen kürzeren Zeitraum herangezogen wurden.

Bei beiden Regionalanästhesieverfahren wurden die maximal empfohlenen Grenzdosierungen von Prilocain injiziert. Diese wurden von Niesel et al. [59] 1991 zum ersten Mal in Abhängigkeit von der jeweiligen Regionalanästhesietechnik formuliert. Sie implizierten damit die Tatsache, dass die Durchblutung der Injektionsstelle, und damit die Resorption, große Unterschiede in der maximalen Plasmakonzentration verursacht und diese je nach Injektionsort sehr unterschiedlich ist [76, 77, 99].

Abb. 10 zeigt, dass sich die beiden Regionalanästhesie-Gruppen sowohl im Zeitpunkt als auch im Ausmaß des gemessenen MetHb-Maximums signifikant voneinander unterscheiden. Dies könnte, neben einer Sättigung der Stoffwechsellage durch die höhere Dosis, auch durch eine unterschiedliche Resorption aufgrund unterschiedlicher Injektionsorte bedingt sein.

Der höchste, in der Gruppe I (Interskalenusblockade mit 300 mg Prilocain) gemessene Wert von 4,9 % wurde 60 Minuten nach der Anlage des Interskalenusblocks bei einer 20-jährigen Frau beobachtet. Sowohl Geschlecht als auch das Alter der Patientin bestätigen unsere eigenen klinischen Erfahrungen und die von Vasters et al. [89] als Prädiktoren erkannten Faktoren für die Entwicklung hoher Methämoglobinspiegel. MacLean et al. untersuchten in ihrer Studie die Plasmakonzentration von Prilocain nach Interskalenusblockade und fanden Spitzenspiegel nach 20-30 Minuten [46].

Kortgen et al. [38] konnten bei der kombinierten N. femoralis-/ N. ischiadicus-Blockade mit insgesamt 600 mg Prilocain 1 % (allerdings mit 0,25 mg Adrenalinzusatz) bei insgesamt 24 Pat. ein mittleres MetHb-Maximum von 6,5 % nach 180 Min. im venösen Blut beobachten. Diese Studie enthielt jedoch keine weiteren Messpunkte zwischen 180 und 360 Min. Ein Maximalwert von 11,3 % wurde hier nach 360 Min. gemessen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei einer 33 Jahre alten Patientin ohne Vorerkrankungen (ASA I), die zu einer Hallux Valgus Operation einen kombinierten N. femoralis - /N. ischiadicus Block mit 600 mg Prilocain erhielt, 240 Minuten nach der ersten Prilocaininjektion eine Lippenzyanose beobachtet werden. Die arterielle Blutgasanalyse und das Radical 7[®] bestimmten beide einen MetHb-Wert von 6,6 %. Dieser Wert entspricht der in dieser Studie maximal gemessenen Methämoglobinkonzentration.

Berechnet man mit diesem relativen Anteil von MetHb am gesamten Hämoglobin die absolute MetHb-Konzentration, so konnte bei dieser Patienten mit 0,9 g/dl MetHb auch der höchste absolute MetHb-Wert dieser Studie bestimmt werden.

Bei Subtraktion dieses Wertes vom totalen Hämoglobinwert (tHb) konnte bei dieser Patientin, wie auch allen anderen, keine dadurch (neu) aufgetretene Anämie ($< 13,5$ g/dl [m]; < 12 g/dl [w]) [96] festgestellt werden.

Die weiteren Ergebnisse der BGA zum Zeitpunkt des MetHb-Maximums waren bis auf die Sauerstoffsättigung unauffällig: Die funktionelle Sättigung betrug 97,7 %, die fraktionelle Sättigung hingegen nur 90,4 %. Das Radical 7[®] bestimmte eine (funktionelle) Sauerstoffsättigung von 92 % und eine PR (Pulsrate) von 77/Min. Die Patientin äußerte hierbei keine Beschwerden, so dass sich die Therapie auf supportive und beobachtende Maßnahmen beschränken konnte.

Vasters et al. [89] gaben sogar an, dass in dieser Dosierung MetHb-Konzentrationen bis 15 % zu erwarten sind. Nach Wagner et al [90] und Niesel et al. [59] ist dabei auch gelegentlich eine Lippenzyanose festzustellen. Diese sei aber, zumindest bei nicht-anämischen Patienten mit ASA I-II, ohne weitere klinische Bedeutung. Bellamy et al. [12] berichteten ebenfalls von einer Patientin, die nach nur 360 mg Prilocain für einen N. femoralis Block eine MetHb-Konzentration erreichte, die mit einer Bewußtseinstrübung und Tachykardie einherging und eine Therapie mit Methylenblau erforderlich machte.

Der Patientin mit dem höchsten, gemessenen MetHb-Konzentration dieser Studie wurde von allen Patienten die höchste Prilocaindosierung pro kg KG, nämlich 12 mg/kg KG injiziert. Die damit gemachte Beobachtung entspricht der Aussage von Niesel et al [59], dass ab einer Dosis von 8-10 mg/kg KG mit ersten klinischen Symptomen zu rechnen sei. Lund et al [45] geben wiederum an, dass bei der Verwendung von 600 mg Prilocain praktisch keine Symptome zu erwarten seien. Drei weiteren Patienten wurden ebenfalls Dosierungen über 8 mg/kg KG injiziert, jedoch ohne jegliche Symptomatik.

Die Ergebnisse dieser Studie und die zitierten Untersuchungen bestätigen die Aussage von Vasters et al. [89], dass die Methämoglobin-Entstehung einer hohen interindividuellen Variabilität unterliegt und das zu erwartende Ausmaß der Methämoglobinämie nicht vorauszusagen ist. Die Ergebnisse der Abb. 11 entsprechen der These, dass das Ausmaß der Methämoglobinämie mit der Prilocaindosis pro kg KG korreliert [11, 41, 45, 89]. Außerdem unterstützen die Ergebnisse der Abb. 10 die Beobachtung anderer Studien: Je höher die Prilocaindosierung gewählt wird, desto später wird die maximale MetHb-Konzentration erreicht [38, 89, 90]. Diese Beobachtung hat klinische Konsequenzen: So befinden sich Patienten, mit einem kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus Block, fünf Stunden nach Beginn der Regionalanästhesie bereits auf dem Stationszimmer oder zumindest noch im AWR. Dabei ist gerade in diesem Zeitraum mit einer maximalen Methämoglobinkonzentration zu rechnen.

Ogleich in unserer Studie keine klinisch relevanten Methämoglobinspiegel gemessen werden konnten, läßt sich durch unsere Ergebnisse keine Aussage über die Sicherheit der verwendeten Maximaldosierungen machen. Bei einer so hohen interindividuellen Variabilität der Methämoglobinbildung nach Prilocaingabe kann ein untersuchtes Patientengut von 2 x 20 Patienten für diese Fragestellung nicht ausreichend repräsentativ sein. Da der häufigste Grund für Nebenwirkungen die akzidentelle intravasale Injektion ist, bei der bereits nach deutlich geringeren Mengen systemische Erscheinungen beobachtet werden [76, 99], kann auch diesbezüglich keine Aussagen gemacht werden. Desweiteren könnten gerade schwer wiegende kardiopulmonale Vorerkrankungen oder ausgeprägte Anämien einer verhältnismäßig milden Methämoglobinämie eine pathologische Bedeutung zukommen lassen [38, 93].

4.3 Vergleich arterieller und venöser Methämoglobinkonzentrationen

Der Vergleich arterieller und venöser MetHb-Spiegel ergab, dass die arteriellen MetHb-Konzentrationen um $0,11 \pm 0,22 \%$ über den venösen MetHb-Konzentrationen liegen ($p < 0,001$). Trotz Signifikanz ist dieses Ergebnis nur bedingt deutbar, da die Messgenauigkeit der MetHb-Bestimmung mit $\pm 0,5 \%$ für das Radiometer ABL 625 über der mittleren Differenz von $0,11 \%$ liegen. Ein möglicher Aspekt des Erklärungsmodells für diese Differenz mag die Tatsache sein, dass die Lunge ein Reservoir für Prilocain darstellt [30] und bei Passage dieses Organs ein Großteil der Substanz dort gespeichert wird. Darüber hinaus konnten arterielle und venöse Blutproben nicht exakt zum selben Zeitpunkt, sondern die venösen Proben mit einer Verzögerung von max. 2 Min. später abgenommen werden (Abb. 4), so dass bereits innerhalb dieses Zeitunterschiedes eine Veränderung der MetHb-Konzentration stattgefunden haben kann.

Zahlreiche Studien haben die Entwicklung von MetHb nach Prilocaingabe an Hand venöser Blutproben untersucht [20, 26, 37, 38, 44, 45, 72, 80, 84, 85, 89, 90]. Für weitere Studien zur Untersuchung der Messgenauigkeit der pulsoximetrischen MetHb-Bestimmung sollten weiterhin arterielle Blutgasanalysen als Referenzmessung herangezogen werden.

4.4 Einfluß der Methämoglobinämie auf die pulsoximetrische Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung

Die Beobachtung, dass die (funktionelle) Sauerstoffsättigung durch Pulsoximeter bei Methämoglobinämien als zu niedrig angezeigt wird, wurde bereits in vielen Studien und Fallbeispielen gemacht [2, 3, 18, 30, 34, 41, 53, 57, 63, 64, 67, 91, 92, 93, 97]. Barker et al. haben in einer tierexperimentellen Studie MetHb-Spiegel bis 60% induziert und beobachtet, dass sich SpO_2 auf

ein Sättigungsplateau von 85% einpendelte und nicht weiter fiel [10]. Als Grund hierfür wird dargelegt, dass MetHb sowohl bei 660 nm als auch bei 940 nm Licht absorbiert (Abb. 14). Damit wird sowohl der Nenner als auch der Zähler der R-Ratio (Abb.16) beeinflusst. Je höher also die MetHb-Konzentration wird, desto mehr nähert sich die R-Ratio dem Wert 1. Dieser wiederum entspricht einer SpO₂-Anzeige von 85 %.

COHb verändert die Absorption der Wellenlängen 660 nm (roter Bereich) mehr als die Wellenlängen im Bereich von 940 nm (infraroter Bereich), hat aber insgesamt nur einen geringen Einfluß auf die PO-Messung. MetHb verändert die Absorption der beiden Wellenlängen immens und läßt demzufolge keinen sicheren Rückschluß auf die PO-Messung zu.

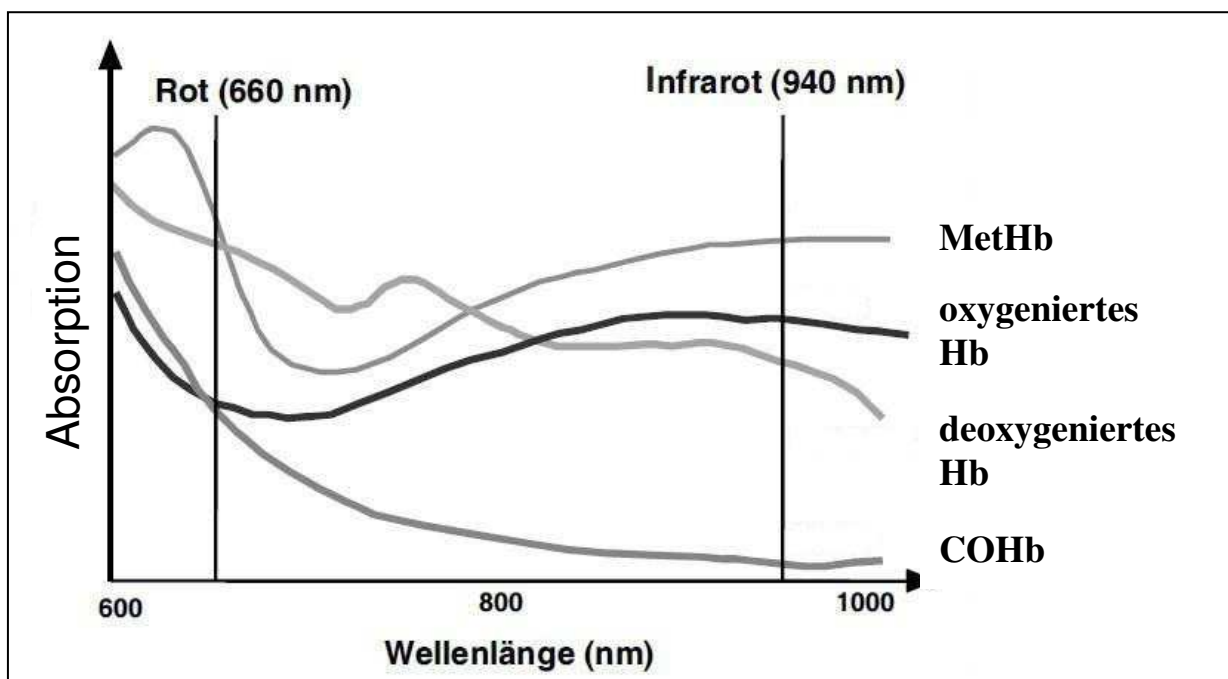


Abb. 14: Darstellung der Absorptionsspektren für verschiedene Hämoglobinformen. *Abszisse:* Wellenlänge in nm. *Ordinate:* Absorption [16]

Ogleich die funktionelle Sauerstoffsättigung des Radical 7[®] sich bei steigender MetHb-Konzentration zunehmend von der blutgasanalytisch bestimmten, funktionellen Sauerstoffsättigung unterscheidet, stellt sie doch

valide Ergebnisse dar, da sie wiederum mit einer mittleren Differenz von + 2,21 % der fraktionellen Sauerstoffsättigung entspricht (Abb. 13). Diese ist bei steigender Methämoglobinkonzentration die genauere Messung, da sie als Prozentsatz des oxygenierten Hämoglobins vom gesamten gemessenen Hämoglobin definiert ist und somit auch die Dyshämoglobine (Carboxyhämoglobin und Methämoglobin) berücksichtigt. Die mittlere Differenz von + 2,21 % kann zu einem Großteil über das Carboxyhämoglobin (COHb) erklärt werden: Der Mittelwert aller blutgasanalytisch bestimmten COHb-Werte beträgt 1,51 %.

4.5. Diskussion der Methodik

Barker et al. [7] verwendeten als Standardverfahren zur MetHb-Bestimmung den Mittelwert von drei CO-Oximetern. Dieses Verfahren gilt sicherlich als die genaueste Methode, da es einzelne Ausreißer der oximetrischen MetHb-Bestimmung durch den Mittelwert abfängt. In unserer Studie wurde das Ergebnis eines CO-Oximeters zum Vergleich mit den Ergebnissen des Radical 7[®] verwendet. Dieses wurde wöchentlich von der betreuenden MTA justiert und kalibriert.

4.6. Fazit und klinische Bewertung

Das Radical 7[®] ist ein neues Pulsoximeter, mit dem unter klinischen Bedingungen bei der Regionalanästhesie mit Prilocain MetHb-Konzentrationen bis 6,6% und gleichzeitig die Sauerstoffsättigung kontinuierlich und hinreichend zuverlässig pulsoximetrisch bestimmt werden können.

5 Zusammenfassung

Prilocain zeichnet sich durch eine geringe Neuro- und Kardiotoxizität aus, kann jedoch mit einer hohen interindividuellen Variabilität zu einer vermehrten Bildung von Methämoglobin (MetHb) führen. Herkömmliche Pulsoximeter sind nicht in der Lage MetHb zu messen. Deswegen führen erst klinische Symptome einer kritisch erhöhten MetHb-Konzentration über eine Blutgasanalyse zur Diagnose und Einleitung einer Therapie.

Das Masimo Radical 7[®] (Masimo Corp., Irvine, CA) ist ein neues Pulsoximeter, das neben der Sauerstoffsättigung auch pulsoximetrisch MetHb (SpMet) messen kann. Primäres Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war die Überprüfung der Messgenauigkeit des Puls CO-Oximeters Radical 7[®] (Masimo Corp., Irvine, CA) bei der Bestimmung von Methämoglobin. Sekundäres Ziel war hinsichtlich der Methämoglobinbildung der Vergleich zweier Regionalanästhesieverfahren mit unterschiedlichen Grenzdosierungen.

In die Studie wurden 40 orthopädische OP-Patienten (ASA I-III) eingeschlossen: 20 Patienten mit einem Interskalenusblock zur Schulterarthroskopie und 20 Patienten mit einem kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus Block für eine Knieoperation. Bei beiden Regionalanästhesieverfahren wurden unter Verwendung eines Nervenstimulators (Stimuplex HNS 11, Braun Melsungen, Germany) die maximal empfohlenen Grenzdosierungen von Prilocain injiziert: 300 mg Prilocain 1 % für den Interskalenusblock und 600 mg (2 x 300 mg) Prilocain 1 % für den kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus Block. Zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten nach der ersten Prilocaininjektion wurden aus einem Katheter der A. radialis des nicht führenden Armes Blutproben entnommen und mit dem CO-Oximeter im

Blutgasanalysator (ABL 625, Radiometer Kopenhagen) ausgewertet. Die Daten vom Radical 7[®] wurden von Beginn der Regionalanästhesie an über einen Zeitraum von sechs Stunden aufgezeichnet.

Aus $n = 360$ Datenpaaren für MetHb wurde der Korrelationskoeffizient ($r = 0,945$) und mit der Regressionsanalyse das Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,893$) errechnet. Die Übereinstimmung der Messergebnisse beider Verfahren nach Bland & Altman war $0,27 \pm 0,67 \%$ (MW \pm s). Die Sensitivität des Pulsoximeters für die Erkennung von Methämoglobinwerten oberhalb von 2 % beträgt 97 % (Spezifität = 83 %).

Ein niedriger Perfusionsindex ($PI < 1$), als Maß für die Durchblutung des Messortes, wirkt sich negativ auf die Messgenauigkeit aus. Bei steigendem MetHb-Konzentrationen konnte gezeigt werden, dass das Radical 7[®] die Tendenz hat, höhere MetHb-Konzentrationen zu messen als die laborchemisch ermittelten Werte. Die funktionelle Sauerstoffsättigung (SpO_2 [%]) hingegen wird bei steigenden MetHb-Konzentrationen als zu niedrig angezeigt, entspricht dann aber wiederum im Mittel mit einer Abweichung von + 2,21 % der blutgasanalytisch bestimmten, fraktionellen Sauerstoffsättigung.

Bei den Patienten mit einem Interskalenusblock war das Maximum von MetHb im arteriellen Blut $2,3 \pm 0,8 \%$ (MW \pm s) mit einer Spannweite von 0,9 – 4,2 %, welches am häufigsten zum Zeitpunkt 120 min auftrat. Der Höchstwert beim kombinierten N. femoralis- / N. ischiadicus – Block war $4,1 \pm 1,5 \%$ mit einer Spannweite zwischen 1,6 - 6,1 %, wobei hier dieser Wert am häufigsten nach 5 Stunden erreicht wurde. Bei keinem unserer Patienten konnten wir kritisch hohe Methämoglobinkonzentration nachweisen. Die Korrelationsanalyse zwischen der injizierten Prilocainmenge pro kg KG einerseits und der maximal gemessenen, arteriellen cMetHb-

Konzentration andererseits ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,747$ mit dem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,559$.

Der Vergleich arterieller und venöser MetHb-Spiegel ergab, dass die arteriellen MetHb-Konzentrationen um $0,11 \pm 0,22$ %-Punkte über den venösen MetHb-Konzentrationen liegen ($p < 0,001$).

Das Radical 7[®] ist ein neues Pulsoximeter, mit dem unter klinischen Bedingungen bei der Regionalanästhesie mit Prilocain MetHb-Konzentrationen bis 6,6 % und gleichzeitig die Sauerstoffsättigung kontinuierlich und hinreichend zuverlässig pulsoximetrisch bestimmt werden können.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Alexander CM, Teller LE, Gross JB:
Principles of pulse oximetry: Theoretical and practical considerations.
Anesthesia and Analgesia 68, 368-76 (1989)
- 2 Anderson ST, Hajduczek J, Barker SJ:
Benzocaine-induced Methemoglobinemia in an Adult: Accuracy of
Pulse Oximetry with Methemoglobinemia
Anesthesia and Analgesia 67, 1099-1101 (1988)
- 3 Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM:
Acquired Methemoglobinemia - A retrospective series of 138 cases at 2
teaching hospitals.
Medicine 83, 265-273 (2004)
- 4 Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Bouaziz H,
Kamran S:
Major complications of Regional Anesthesia in France.
Anesthesiology 97, 1274-80 (2002)
- 5 Barker SJ:
Motion-resistant pulse oximetry: A comparison of new and old models.
Anesthesia and Analgesia 95, 967-972 (2002)
- 6 Barker SJ, Curry J, Morgan S, Bauder W:
New pulse oximeter measures methemoglobin levels in human
volunteers.
Anesthesia and Analgesia 102, 102(3S): S5 (2006)
- 7 Barker SJ, Curry J, Redford, D, Morgan, S:
Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse
oximetry.
Anesthesiology 105, 892-897 (2006)
- 8 Barker SJ, Hyatt J, Shah NK, Kao J:
The effect of sensor malpositioning on pulse oximeter accuracy during
hypoxemia.
Anesthesiology 79, 248-254 (1993)

- 9** Barker SJ, Shah NK:
The effects of motion on the performance of pulse oximeters in volunteers.
Anesthesiology 86, 101-108 (1997)
- 10** Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J:
Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 70, 112-117 (1989)
- 11** Beck-Schimmer B, Pasch T:
Tumeszenz-Lokalanästhesie.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 37, 84-88 (2002)
- 12** Bellamy MB, Hopkins PM, Halsall PJ, Ellis FR:
A study into the incidence of methaemoglobinaemia after "three-in-one" block with prilocaine.
Anaesthesia 47, 1084-1085 (1992)
- 13** Bishop JY, Sprague M, Gelber J, Krol M, Rosenblatt MA, Gladstone J, Flatow EL:
Interscalene regional anesthesia for shoulder surgery.
The Journal of bone and joint surgery. American Volume 87, 974-979 (2005)
- 14** Bland JM, Altman DG:
A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement.
Computers in Biology and Medicine 5, 337-340 (1990)
- 15** Bland JM, Altman DG:
Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies.
The Statistician 32, 307-317 (1983)
- 16** Bone HG, Marquardt U:
Pulsoxymetrie – eine Übersicht für Anwender.
Medizintechnik 119, 146-149 (1999)
- 17** Borgeat A, Ekatodramis G:
Anaesthesia for shoulder surgery.
Best practice & Research Clinical Anaesthesiology 16, 211-225 (2002)

- 18** Bradberry SM:
Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis, and management including the use of methylene blue.
Toxicological reviews 22, 13-27 (2003)
- 19** Bröking K, Waurick R:
How to teach regional anesthesia.
Current opinion in Anaesthesiology 19, 526-530 (2006)
- 20** Büttner J, Klose R, Dreesen H:
Vergleichende Untersuchung von Prilocain 1% und Mepivacain zur axillären Plexusanästhesie.
Regionalanästhesie 10, 70-75 (1987)
- 21** Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, Athis F:
Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery.
Anesthesiology 91, 8-15 (1999)
- 22** Casati A, Fanelli G, Beccaria P, Magistris L, Albertin A, Torri G:
The effects of single or multiple injections on the volume on the volume of 0,5% Ropivacaine required for femoral nerve blockade.
Anesthesia and Analgesia 93, 183-186 (2001)
- 23** Curry S:
Methemoglobinemia.
Annals of Emergency Medicine 11, 214-221 (1982)
- 24** Dennig L, Billich R, Bührle E:
Die kombinierte Ischiadicus / "3 in 1" - Blockade im operativen Routinebetrieb.
Regionalanästhesie 10, 114-120 (1987)
- 25** Dumont L, Mardirosoff C, Dumont C, Mattys M, Massaut J:
Methaemoglobinemia induced by a low dose of prilocaine during interscalene block.
Acta Anaesthesiologica Belgica 46, 39-42 (1995)
- 26** Eifert B, Hahn R, Maier B, Konrad F, Georgieff M:
Die kombinierte "3-in-1"/Ischiadicus-Blockade. Blockadeerfolg, Serumspiegel und Nebenwirkungen bei Einsatz von je 700mg Mepivacain 1% ohne und mit Adrenalin sowie Prilocain 1%.
Anaesthesist 45, 52-58 (1996)

- 27** Eisenkraft JB:
Pulse oximeter desaturation due to methemoglobinemia.
Anesthesiology 68, 279-282 (1988)
- 28** Fitzsimons MG, Gaudette RR, Hurford WE:
Critical rebound Methemoglobinemia after methylene blue treatment.
Pharmacotherapy 24, 538-540 (2004)
- 29** Gehring H:
Pulse oximeter in a comparative test.
Intensive Care Med 32, 1287-1289 (2006)
- 30** Graf BM, Martin E:
Periphere Nervenblockaden. Eine Übersicht über neue Entwicklungen einer alten Technik.
Anaesthesist 50, 312-322 (2001)
- 31** Greensmith JE, Murray WB:
Complications of regional anesthesia.
Current opinion in Anaesthesiology 19, 531-537 (2006)
- 32** Herold, G: *Innere Medizin. Köln* (2008)
- 33** Hummler HD, Engelmann A, Pohlandt F, Högel J, Franz AR:
Decreased accuracy of pulse oximetry measurements during low perfusion caused by sepsis: Is the perfusion index of any value?
Intensive Care Med 32, 1428-1431 (2006)
- 34** Jackson SH, Barker SJ:
Methemoglobinemia in a patient receiving flutamide.
Anesthesiology 82, 1065-1067 (1995)
- 35** Jansen T, Barnung S, Mortensen CR, Jansen EC:
Isobuty-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 47, 1300-1301 (2003)
- 36** Kaendler L, Dorszewski A, Daehnert, I:
Methaemoglobinaemia after cardiac catheterisation: a rare cause of cyanosis.
Heart 90, e51 (2004)

- 37** Knobeloch L, Goldring J, LeMay W, Anderson H:
Prilocaine induced Methemoglobinemia.
The Journal of the American Medical Association 272 , 1403-1404
(1994)
- 38** Kortgen A, Janneck U, Vetsch A, Bauer M:
Methämoglobinämie durch Prilocain nach Plexusanästhesien.
Reduktion durch prophylaktische Gabe von Ascorbinsäure?
Anaesthesist 52, 1020-1026 (2003)
- 39** Kreeftenberg HG, Braams R, Nauta P:
Methemoglobinemia after low-dose prilocaine in an adult patient
receiving barbiturate comedication.
International Anesthesia Research Society 104, 459-460 (2007)
- 40** Kreutz, RW, Kinni ME:
Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine.
Oral Surgery 56, 480-482 (1983)
- 41** Larsen R: Anästhesie. 7. neu bearbeitete und erweiterte Auflage.
Urban & Fischer, München-Jena (2002)
- 42** Lee J, El-Abaddi N, Duke A, Cerussi AE, Brenner M, Tromberg BJ:
Noninvasive in vivo monitoring of methemoglobin formation and
reduction with broadband diffuse optical spectroscopy.
Journal of Applied Physiology 100, 615-622 (2006)
- 43** Lee S, Tremper KK, Barker SJ
Effects of anemia on pulse oximetry and continuous mixed venous
hemoglobin Saturation monitoring in dogs.
Anesthesiology 75, 118-122 (1991)
- 44** Lindenblatt N, Belusa L, Tiefenbach B, Schareck W, Olbrisch RR:
Prilocaine Plasma Levels and Methemoglobinemia in Patients
undergoing Tumescant liposuction involving less than 2000ml.
Aesthetic Plastic Surgery 28, 435-440 (2004)
- 45** Lund PC, Cwik JC:
Citanest - A clinical and laboratory study.
Anesthesia and Analgesia 44, 712-721 (1965)
- 46** MacLean D, Chambers WA, Tucker GT, Wildsmith JAW:
Plasma prilocaine concentrations after three techniques of brachial
plexus blockade.
British Journal of Anaesthesia 60, 136-139 (1988).

- 47** Masimo Corporation, Irvine, CA
Clinical Applications of Perfusion Index.
<http://www.masimo.com/pdf/whitepaper/LAB3410F.pdf>
(Tag des Zugriffs: 06.04.2008)
- 48** Masimo Corporation, Irvine, CA
Demystifying methemoglobinemia: A clinically pervasive disorder with
Ambiguous symptoms masking prevalence, morbidity and mortality.
<http://www.masimo.com/pdf/whitepaper/LAB4280A.PDF>
(Tag des Zugriffs: 07.05.2008)
- 49** Masimo Corporation, Irvine, CA
Radical 7 with color display signal extraction pulse co-oximeter with
Rainbow Technology.
Operator`s manual (2007).
- 50** McQuillan P:
Regional anesthesia.
Current opinion in Anaesthesiology 14, 731-732 (2001)
- 51** Meier G, Bauereis C, Heinrich C:
Der interskalenäre Plexuskatheter zur Anästhesie und postoperativen
Schmerztherapie. Erfahrungen mit einer modifizierten Technik.
Anaesthesist 46, 715-719 (1997)
- 52** Meier J, Pape A, Lauscher P, Zwißler B, Habler O:
Hyperoxia in lethal methemoglobinemia: Effects on sxygen transport,
tissue Oxygenation, and survival in pigs.
Critical Care Medicine 33, 1582-1588 (2005)
- 53** Michaelis G, Biscopig J, Sälzer A, Hempelmann G:
Effect of dyshemoglobinemia on accuracy of measurement in pulse
oximetry in operations of long duration.
Anästhesie Intensivtherapie Notfallmedizin 23, 102-108 (1988)
- 54** Mihm FG, Halperin BD:
Noninvasive detection of profound arterial desaturations using a pulse
Oximetry device.
Anesthesiology 62, 85-87 (1985)
- 55** Mohorovic L:
The role of methemoglobinemia in early and late complicated
pregnancy.
Medical Hypotheses 68, 1114-1119 (2007)

- 56** Mohorovic L:
The level of maternal methemoglobin during pregnancy in an air-polluted environment.
Environmental Health Perspectives 111, 1902-1905 (2003)
- 57** Nguyen St, Cabrales RE, Bashour CA, Rosenberger TE, Michener JA, Yared JP:
Benzocaine induced Methemoglobinemia.
Anesthesia and Analgesia 90, 369-371 (2000)
- 58** Nielsen KC, Steele SM:
Outcome after regional anaesthesia in the ambulatory setting – is it worth it?
Best practice & Research Clinical Anaesthesiology 16, 145-157 (2002)
- 59** Niesel HC, Kaiser H:
Grenzdosis für Lokalanästhetika.
Regionalanästhesie 14, 79-82 (1991)
- 60** Niesel HC, van Aken H:
Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 2002
- 61** Radiometer Copenhagen
Blutgas-, Oxymetrie-, Elektrolyt- und Metabolitsysteme.
Referenzhandbuch
Ausgabe G, Artikel-Nr.: 985-789(2003)
- 62** Ralston AC, Webb RK, Runciman WB:
Potential errors in pulse oximetry. Effects of interference, dyes, dyshaemoglobins and other pigments.
Anaesthesia 46, 291-295 (1991)
- 63** Rausch-Madison S, Mohsenifar Z:
Methodologic problems encountered with co-oximetry in methemoglobinemia.
The American Journal of the Medical Sciences 314, 203-206 (1997)
- 64** Rehman HU:
Methemoglobinemia.
Western Journal of Medicine 175, 193-196 (2001)

- 65** Reynolds F:
Adverse affects of local anaesthetics.
British Journal of Anaesthesia 59, 78-95 (1987)
- 66** Reynolds F:
Maximum recommended doses of local anesthetics: A constant cause of confusion.
Reg Anesth Pain Med 30, 314-316 (2005).
- 67** Rieder HU, Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA:
Pulse Oximetry in methaemoglobinaemia. Failure to detect low oxygen saturation.
Anaesthesia 44, 326-327 (1989)
- 68** Rigg JRA, Myles PA, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS:
Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a Randomised trial.
Lancet 359, 1276-82 (2002)
- 69** Trivedi NS, Alkire MT, Shah NK, Hyatt J, Jacobsen BP, Barker SJ:
Pulse oximeter failure rates: Effects of low perfusion.
Anesthesiology 81, A154 (1994)
- 70** Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Zundert A, Sage D, Futter M, Clark T, MacMahon S:
Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials.
British Medical Journal 321, 1-12 (2000)
- 71** Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF:
Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept.
Regional Anesthesia and Pain Medicine 29, 564-575 (2004)
- 72** Rudlof B, Lampert R, Brandt L:
The use of pulse oximetry in prilocaine induced methemoglobiemia.
Anaesthesist 44, 887-891 (1995)
- 73** Rudlof K, Ruffert H, Wehner M, Wetzig T, Eichhorn K, Olthoff D:
Tumescent anaesthesia for dermatological surgery. Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine.
Anaesthesist 56, 785-789 (2007)

- 74** Sachdeva R, Pugged JG, Casale LR, Meizlish JL, SW Zarich:
Benzocaine induced methemoglobinemia.
Texas Heart Institute Journal 30, 308-310 (2003)
- 75** Schulz-Stübner S:
The critically ill patient and regional anesthesia.
Current opinion in Anaesthesiology 19, 538-544 (2006)
- 76** Scott DB:
Maximum recommended doses of local anaesthetic drugs.
British Journal of Anaesthesia 63, 373-374 (1989)
- 77** Scott DB, Jebson JR, Braid DP, Örtengren B, Frisch P:
Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine.
British Journal of Anaesthesia 44, 1040-1049 (1972)
- 78** Scott DB, Owen JA, Richmond J:
Methaemoglobinaemia due to Prilocaine.
Lancet 3, 728-729 (1964)
- 79** Singelyn FJ, Capdevila X:
Regional anaesthesia for orthopaedic surgery.
Anaesthesiology 14, 733-740 (2001)
- 80** Thiessen F, Bergmann J, Steinhoff H:
Methemoglobinemia following blockade of the brachial plexus mit
Prilocain.
Regionalanästhesie 7, 94-95 (1984)
- 81** Tremper KK, Barker SJ:
Pulse Oximetry.
Anesthesiology 70, 98-108 (1989)
- 82** Tremper KK, Hufstedler SM, Barker SJ, Adams AL, Wong DH,
Zaccari J, Benik K, Lemons V:
Accuracy of a pulse oximeter in the critically ill adult: Effect of
temperature and hemodynamics.
Anesthesiology 63, A175 (1985)
- 83** Trivedi NS, Shah Nk, Jacobsen BP, Hyatt J, Vu L, Barker SJ:
Failure rate of pulse oximeters during various motions.
Anesthesiology 81, A504

- 84** Tryba M, Kurth H, Zenz M:
Clinical and toxicologic study of axillary plexus block with prilocaine or mepivacaine.
Regional-Anästhesie 10, 31-36 (1987)
- 85** Tryba M, Kurth H, Zenz M:
Klinische und toxikologische Untersuchung zur axillären Plexusblockade mit Prilocaine oder Mepivacain.
Regionalanästhesie 10, 31-36 (1987)
- 86** Tziavrangos E, Schug SA:
Regional anaesthesia and perioperative outcome.
Current opinion in Anaesthesiology 19, 521-525 (2006)
- 87** Umbreit, J:
Methemoglobin - It's not just blue: A concise review.
American Journal of Hematology 82, 134-144 (2007)
- 88** Van Aken H, Waurick R:
Periphere Nervenblockaden: mehr Fragen als Antworten?
Anaesthesist 50, 311 (2001)
- 89** Vasters FG, Eberhart LHJ, Koch T, Kranke P, Wulf H, Morin AM:
Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following Peripheral regional anaesthesia.
European Journal of Anaesthesiology 23, 760-765 (2006)
- 90** Wagner F, Mißler B:
Kombinierter Ischiadikus/ 3-in-1-Block: Prilocain 500mg vs. 650mg.
Anaesthesist 46, 195-200 (1997)
- 91** Walker JP, Houston H, Miller S, Rouan GW:
Acute methemoglobinemia secondary to topical benzocaine spray.
Advanced Studies in Medicine 3, 45-48 (2003)
- 92** Watcha MF, Connor MT, Hing AV:
Pulse oximetry in methemoglobinemia.
American Journal of Diseases of Children 143, 845-847 (1989)
- 93** White CD, Weiss LD:
Varying presentations of methemoglobinemia: Two cases.
The Journal of Emergency Medicine 9, 45-49 (1991)

- 94** Winnie AP:
Interscalene Brachial Plexus Block.
Anesthesia and Analgesia 49, 455-466 (1970)
- 95** Wissenschaftlicher Arbeitskreis Regionalanästhesie der DGAI:
Tumeszenz-Lokalanästhesie.
Anästh. Intensivmed. 41, 114-115 (2000)
- 96** Wright RO, Lewander WJ, Woolf AK:
Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology and clinical management.
Annals of Emergency Medicine 34, 646-656 (1998)
- 97** Yang JJ, Lin N, Lv R, Zhao F, Zhang J, Xu JG:
Methemoglobinemia misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 49, 586-588 (2005)
- 98** Ziegler, A:
Medizinische Biometrie: Skript zur Vorlesung Sommersemester 2009
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Universität zu Lübeck
(2005)
- 99** Zink W, Graf BM:
Toxikologie der Lokalanästhetika.
Anaesthesist 52, 1102-1123 (2003)

7 Anhang

Anhang I Abbildungen



Abb. 15: CO-Pulsoximeter Masimo Radical7[®] (Masimo Corp., Irvine, CA) [49]

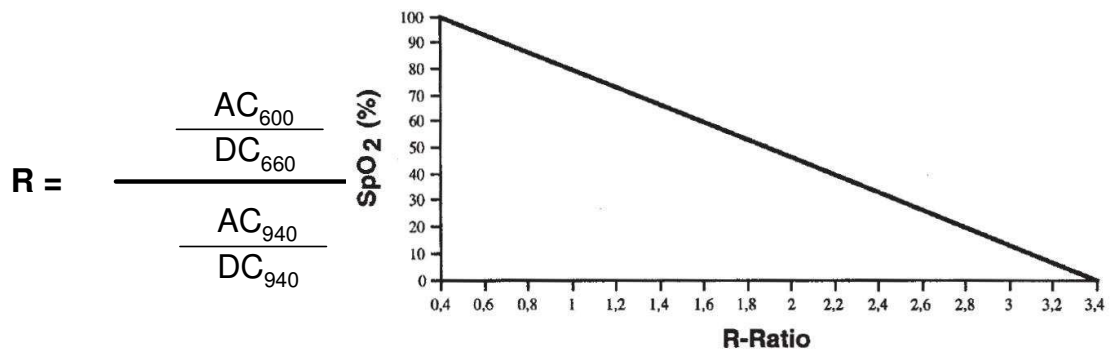


Abb. 16 : Pulsoximeterkalibrationskurve anhand des R-Ratio: Durch Messung der pulsatilen (AC) – und konstanten (DC) Absorptionswerte bei 660 bzw. 940 nm kann das Verhältnis (ratio R) der pulsatilen Absorption berechnet werden. Dieser R-Ratio-Wert wird einer experimentell erhobenen Sauerstoffsättigung zugeordnet [16]

Anhang II Tabellen

Tab. 8: ASA – Risikogruppen für Narkosen

ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA IV	Schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht
ASA V	Moribund, Tod innerhalb von 24h mit oder ohne Operation zu erwarten

Tab. 9: Weiterführende Angaben zum Patientenkollektiv

	n	Koeffizient (Steigung)	Konstante (y-Achsen abschnitt)	Standardfehler des Schätzers	Bias	Precision	R
Fall-Nr.	360	1,187	-0,135	0,61	0,268	1,3316	0,945
1	9	1,086	-0,351	0,21	-0,12	0,47	0,993
2	9	1,159	-0,318	0,2135	-0,01	0,48	0,981
3	9	0,837	0,357	0,40685	0,13	0,79	0,836
4	9	1,305	-0,859	0,26681	-0,42	0,59	0,937
5	9	1,054	-0,004	0,53827	0,21	1,05	0,984
6	9	0,793	0,606	0,68012	0,37	1,28	0,4
7	9	1,34	-0,682	0,1451	-0,08	0,64	0,993
8	9	1,207	-0,043	0,1762	0,2	0,39	0,964
9	9	1,235	-0,172	0,10266	0,04	0,23	0,956
10	9	1,198	0,526	0,8228	1,16	1,76	0,959
11	9	1,271	-1,021	0,96139	0,04	2,18	0,954
12	9	1,263	-0,635	0,51669	-0,08	1,09	0,931
13	9	1,169	0,241	1,0391	0,74	2,05	0,921
14	9	1,196	-0,403	0,24255	0,13	0,68	0,989
15	9	1,112	-0,206	0,06771	-0,01	0,23	0,998
16	9	1,156	-0,31	0,52656	0,2	1,15	0,976
17	9	1,182	-0,337	0,13084	-0,12	0,3	0,975
18	9	1,208	-0,439	0,47269	0,11	1,07	0,969
19	9	0,61	1,274	0,71695	0,61	1,43	0,508
20	9	1,382	-0,392	0,75126	0,89	2,09	0,97
21	9	1,155	0,775	0,94426	1,34	1,93	0,957
22	9	1,425	-0,078	0,3358	0,77	0,9	0,96
23	9	1,088	-0,336	0,16246	-0,18	0,36	0,992
24	9	0,884	0,246	0,38264	0,06	0,73	0,824
25	9	1,257	-0,486	0,36774	0,1	0,92	0,974
26	9	1,181	-0,117	0,18702	0,36	0,66	0,996
27	9	1,804	-0,725	0,37032	0,4	1,15	0,948
28	9	0,892	0,456	0,93716	0,31	1,76	0,435
29	9	0,594	0,234	0,19156	-0,12	0,4	0,573
30	9	0,836	0,698	0,44389	0,4	0,87	0,853
31	9	0,647	0,868	0,94357	0,38	1,79	0,284
32	9	1,191	-0,367	0,20258	-0,04	0,46	0,974
33	9	1,117	0,182	0,31357	0,38	0,61	0,928
34	9	1,198	0,025	0,41056	0,52	0,98	0,979
35	9	1,207	-0,445	0,40867	0,16	1,03	0,983
36	9	1,027	-0,047	0,44017	0	0,82	0,896
37	9	1,218	-0,28	0,23631	0,14	0,57	0,976
38	9	1,463	0,13	0,76717	1,26	1,77	0,916
39	9	0,616	0,736	0,41522	0,02	0,95	0,745
40	9	1,262	-0,401	0,38425	0,49	1,37	0,992

Tab. 10: Weitere Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse

Die folgenden Parameter des Säure-Basen-Haushalts wurden bei den arteriellen Blutgasanalysen vom Blutgasanalysator ABL 625 (Fa. Radiometer America, Copenhagen) automatisch mit ausgegeben. Eine Auswertung ergab keine signifikanten Unterschied im Verlauf und Vergleich der beiden Gruppen. Eine Übersicht der erhobenen Wert ist zur Vollständigkeit an dieser Stelle aufgeführt:

**Gruppe I
Interskalenusblock (300 mg Prilocain)**

Zeitpunkt der Messung	pH	HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	BE [mmol/l]	SBC [mmol/l]	COHb [%]
	0	7,375 ± 0,04	25,0 ± 1,65	0,3	24,5 ± 1,3
15	7,370 ± 0,04	24,6 ± 1,77	-0,1	24,2 ± 1,3	2,0 ± 1,5
30	7,363 ± 0,04	24,5 ± 1,52	-0,2	23,8 ± 1,1	2,0 ± 1,4
60	7,349 ± 0,04	24,2 ± 1,74	-0,5	23,5 ± 1,3	1,8 ± 1,2
120	7,353 ± 0,05	23,4 ± 1,74	-0,6	23,0 ± 1,5	1,7 ± 1,1
180	7,345 ± 0,05	23,4 ± 1,73	-0,8	22,9 ± 1,5	1,9 ± 1,7
240	7,360 ± 0,04	22,9 ± 1,99	-0,6	22,8 ± 1,8	1,5 ± 0,8
300	7,377 ± 0,04	23,2 ± 1,94	-0,3	23,3 ± 1,6	1,5 ± 0,8
360	7,385 ± 0,04	23,4 ± 1,66	-0,1	22,5 ± 4,7	1,4 ± 0,7

**Gruppe II
Kombinierter N. femoralis - / N. ischiadicus Block (600 mg Prilocain)**

Zeitpunkt der Messung	pH	HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	BE [mmol/l]	SBC [mmol/l]	COHb [%]
	0	7,374 ± 0,03	25,3 ± 1,94	0,3	24,6 ± 1,3
15	7,383 ± 0,04	24,7 ± 1,92	-0,1	24,4 ± 1,1	1,4 ± 1,0
30	7,374 ± 0,04	24,7 ± 2,31	-0,2	24,3 ± 1,2	1,4 ± 0,9
60	7,370 ± 0,04	24,5 ± 2,08	-0,5	24,0 ± 1,3	1,4 ± 0,9
120	7,373 ± 0,02	24,1 ± 1,75	-0,6	23,8 ± 1,3	1,2 ± 0,8
180	7,388 ± 0,02	23,5 ± 2,09	-0,8	22,7 ± 4,8	1,2 ± 0,6
240	7,402 ± 0,04	23,5 ± 1,98	-0,6	23,9 ± 1,4	1,2 ± 0,6
300	7,407 ± 0,05	23,7 ± 2,19	-0,3	24,2 ± 1,5	1,1 ± 0,5
360	7,411 ± 0,05	23,7 ± 2,14	-0,1	24,3 ± 1,6	1,1 ± 0,5

Tab.10: Mittelwert ± SD (Standardabweichung) der Parameter des Säure-Basen-Haushalts. HCO₃⁻ = Aktuelles Bicarbonat; BE = Basenexzess; SBC = Standardbicarbonat, COHb = Carboxyhämoglobin [%]

Anhang III: Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Aufklärung

für die Studie

„Monitoring von Methämoglobin in der klinischen Anästhesie“

Leitung: Dr. med. Peter Söding

Pieper 06-1878, Telefon 3745, Sekretariat 4057

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Arzt oder den Studienleiter.

Zweck der Untersuchung

Die Klinik für Anästhesiologie untersucht die Aufnahme eines Lokalanästhetikums namens Prilocain vom Gewebe ins Blut bei verschiedenen Regionalanästhesieverfahren. Wir benutzen hierfür ein weiterentwickeltes Gerät, das den Methämoglobingehalt bittseitig bestimmen kann.

Prilocain ist zur Zeit das verträglichste Lokalanästhetikum. Es wird als Lokalanästhetikum der Wahl für die Regionalanästhesie empfohlen und deswegen von unserer Klinik seit vielen Jahren sicher angewendet.

Eine Nebenwirkung von Prilocain ist die Bildung von Methämoglobin, das Sauerstoff vom roten Blutfarbstoff verdrängen kann. Da diese Umwandlung in der Blutbahn stattfindet, ist der gemessene Methämoglobinspiegel ein Maß für die Aufnahme von Prilocain vom Gewebe ins Blut. Die kontinuierliche

und zuverlässige Überwachung dieses Wertes würde die Sicherheit von Regionalanästhesien weiter erhöhen.

Während einer Narkose wird bei jedem Patienten mit Hilfe eines Fingerclips der Sauerstoffgehalt im Blut gemessen. Das von uns in dieser Untersuchung verwendete Gerät kann nun zusätzlich über denselben Fingerclip den Methämoglobingehalt kontinuierlich bestimmen.

Diese Untersuchung hat keinen Einfluss auf die Durchführung der Narkose oder die Operation. Im Unterschied zum sonstigen Vorgehen wollen wir aber die vom Gerät gemessenen Werte im Labor überprüfen. Dafür muss von Beginn der Anästhesie an wiederholt ein Milliliter Blut aus einer Arterie und einer Vene entnommen werden (insgesamt weniger als 40ml). Um dabei wiederholte Punktionen zu vermeiden, verwenden wir hierfür eine arterielle Kunststoffkanüle und den venösen Katheter, der ohnehin bei jeder Narkose gelegt werden muss. Die arterielle Kanüle wird in die Handschlagader gelegt. Dies ist ein gängiges Verfahren zur besseren Herz- und Kreislaufüberwachung bei großen Operationen oder herzkranken und älteren Patienten.

Die Blutabnahmen finden im OP anfangs häufiger statt, nach der OP nur noch im Stundenabstand bis zur 6. Stunde nach Beginn der Narkose. Der Ablauf der Operation wird durch die Studie nicht verzögert. Die Daten werden mit einem tragbaren Computer aufgezeichnet.

Die entnommenen Blutproben werden nur für die beschriebene Untersuchung verwendet, verschlüsselt gekennzeichnet (pseudonymisiert), nur für den Versuchsleiter zugänglich aufbewahrt und unmittelbar anschließend entsorgt. Nur der Versuchsleiter kann diese Verschlüsselung der Blutproben aufheben.

Auftraggeber

Für diese Studie gibt es keinen Auftraggeber.

Nutzen

Der Studienteilnehmer profitiert von einer gesteigerten Überwachung in der Untersuchungsphase.

Für den Patienten im Allgemeinen besteht ein erheblicher Nutzen. Die kontinuierliche Überwachung der Methämoglobinspiegel bei einer Regionalanästhesie erlaubt das frühzeitige Erkennen dieser Nebenwirkung. Damit erhält der Narkosearzt die Möglichkeit, noch vor Einsetzen von Symptomen einer Überdosierung Gegen Schritte einzuleiten.

Risiko

Venöse Katheter werden regelmäßig bei jeder Narkose eingelegt. Arterielle Katheter verwenden wir häufig zur besseren Herz- und Kreislaufüberwachung bei herzkranken und älteren Patienten und bei größeren Operationen. Komplikationen dieser Katheterisierung sind sehr selten und umfassen Blutergüsse, Infektionen, Thrombosen, arteriovenöse Fisteln, Narbenbildungen und Durchblutungsstörungen der Hand. Die entnommene Blutmenge von ca 40 ml kann vom Herz-Kreislaufsystem ohne Schwierigkeiten kompensiert werden.

Versicherung

Falls Sie wider Erwarten auf Grund der Untersuchung Schäden erleiden sollten, haftet das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein über die mildenberger Versicherungsmakler KG nach allgemeinen Haftungsgrundsätzen.

Da ein neu entwickelter Sensor angewendet wird, besteht nach dem Medizinproduktegesetz eine Versicherung über 500.000 € bei der Allianz Versicherungs-Aktiengesellschaft.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Rücktritt

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert, d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.

Datenschutz

Die persönlichen Daten fallen unter die ärztliche Schweigepflicht. Sie werden in einer Akte gesammelt und beim Studienleiter unter Verschluss gehalten. Jeder Patient wird pseudonymisiert durch einen Code gekennzeichnet. Unter diesem Code können spezielle Daten, die für die Studie von Bedeutung sind, auch im Computer gespeichert werden. In der gesamten Untersuchungsreihe ist es den Mitarbeitern untersagt, persönliche Daten zu dokumentieren oder nach außen zu tragen.

Zweck der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels.

Art der erhobenen Daten

Die persönlichen Daten sind Name, Geburtstag, Gewicht, Größe, Diagnose, Nebenbefunde und Daten über den Kreislauf.

Datenverarbeitung

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Einhaltung der Datenschutzbestimmungen

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Zugangsberechtigte zu den personenbezogenen Daten benennen

Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt

(Wenn Daten an Dritte außerhalb der Studie weitergegeben werden, muss dieser Personenkreis benannt werden.)

Zeitpunkt der Löschung/Vernichtung/Anonymisierung der Daten

Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels, spätestens jedoch nach einem Jahr gelöscht.

Abschließender Hinweis

Sie haben Zeit, die Teilnahme zu überdenken. Falls Fragen auftauchen, steht Ihnen das gesamte Team zur Verfügung. Sie können jederzeit, auch mündlich, von der Teilnahme zurücktreten.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Hartmut Gehring für die Anregung zu dieser Arbeit und der optimalen Betreuung im weiteren Verlauf. Als besonders positiv und hilfreich habe ich die von Beginn an klare Festsetzung von Zielen bei gleichzeitig stetiger Erreichbarkeit und Beratung empfunden. Darüber hinaus danke ich für die jahrelange Betreuung und Unterstützung als Mentor im Rahmen des Mentorenprogramms der Universität zu Lübeck.

Ich danke meinem Betreuer Herrn Dr. Peter Söding aus der Klinik für Anästhesiologie, der die Umsetzung der klinischen Phase überhaupt erst möglich gemacht hat und immer ansprechbar gewesen ist. Hervorzuheben sind auch die zahlreichen klinischen Lehreinheiten, die ich im Rahmen dieser Studie erfahren durfte.

Für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Professor Hüppe aus der Klinik für Anästhesiologie.

Der Firma Masimo Corp., Irvine, CA danke ich für die Bereitstellung der Geräte samt Zubehör und Frau Angela Grünhagen für die freundliche Zusammenarbeit.

Des weiteren möchte ich Anästhesie-Schwester Regina und den Anästhesie-Pflegern Andreas und Lars für die praktische Unterstützung bei den Messungen danken.

Ich danke außerdem meiner Familie, meinen Freunden und meinen Arbeitskollegen für die wunderbare Unterstützung während des bisherigen Medizinstudiums und speziell während dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Matthias Deppe

Geburtsdatum: 26.04.1983

Geburtsort: Rheda-Wiedenbrück, Deutschland

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

1989 – 1993 Grundschule „Parkschule“ Rheda-Wiedenbrück

1993 – 2002 Ratsgymnasium Rheda-Wiedenbrück

2002 Abitur

Zivildienst

01.10.02 – 31.07.2003 Rettungssanitäter beim

Malteser Hilfsdienst e.V. Gütersloh

Studium

2003 - 2004 Studium der Zahnmedizin an der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

2004 Beginn des Studiums an der

Medizinischen Universität zu Lübeck

2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)

2007 Beginn der vorliegenden Dissertation in der

Klinik für Anästhesiologie der

Universität zu Lübeck

Veröffentlichung der Arbeitsergebnisse

Euroanaesthesia 2008
The European Anaesthesiology Congress
31. Mai – 3. Juni 2008
Kopenhagen, Dänemark
Posterpräsentation (Poster-Nr.: 8AP4-8)

HAI 2008 – Hauptstadtkongress der DGAI
für Anästhesiologie und Intensivtherapie mit Pflegesymposium
18.- 20. September 2008 im bcc Berliner Congress Center
Posterpräsentation (Poster-Nr.: PO 4.78)

ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting
18.-22.Oktober 2008 in Orlando, Florida
Posterpräsentation (Poster-Nr.: A558)

Söding P, Deppe M, Gehring H:
Pulse-Oximetric Measurement of Prilocaine-Induced Methemoglobinemia in
Regional Anesthesia.
Anesthesia and Analgesia 111, 1065-1068 (2010)