

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Volk

## **Evaluation der Aufwach- und Extubationszeiten im Rahmen der IsoConDa-Studie**

Dissertation  
zur  
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von Nina Solding  
geboren am 17.05.1995 in Pforzheim

Tag der Promotion: 21. April 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter: PD Dr. Andreas Meiser

Prof. Dr. Robert Bals

# I INHALTSVERZEICHNIS

<b>II</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>III</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>5</b>
<b>IV</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS UND ANHANG .....</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	7
1.2	Abstract .....	9
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>10</b>
2.1	Die Sedierung auf der Intensivstation.....	10
2.2	Propofol .....	11
2.3	Volatile Anästhetika .....	12
2.4	Applikation volatiler Anästhetika .....	16
2.4.1	Anaesthetic Conserving Device - AnaConDa®.....	17
2.5	Zielsetzung.....	19
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>20</b>
3.1	Studiendesign.....	20
3.1.1	Einschlusskriterien.....	20
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	20
3.1.3	Zielgrößen der IsoConDa-Studie.....	21
3.2	Studienablauf.....	22
3.2.1	Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien.....	22
3.2.3	Ablaufplan .....	23
3.2.4	Erfassung des Aufwachverhaltens.....	25
3.2.5	Erfassung der Extubationszeiten.....	25
3.2.6	Erfassung der Ventilator-free days .....	26
3.2.7	Software und Statistik .....	26

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
4.1	Patientencharakteristika .....	28
4.2	Aufwachverhalten .....	30
4.2.1	Aufwachverhalten im 1. Sedierungsfenster .....	30
4.2.2	Aufwachverhalten im 2. Sedierungsfenster .....	31
4.3	Extubationszeiten .....	35
4.4	Ventilator-free days .....	38
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>39</b>
5.1	Aufwachzeiten nach inhalativer Sedierung.....	40
5.2	Limitationen der Methode .....	46
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	47
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>55</b>

## II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AnaConDa	Anaesthetic Conserving Device
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BIS	Bispektralindex
BPS	Behavioural Pain Scale
BTPS	body temperature pressure saturated
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
HME	heat moisture exchanger
h	Stunden
IQR	interquartile range
MAC	minimal alveolar concentration
MAP	mean arterial pressure
Pa <sub>CO2</sub>	alveolärer Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure
PS	pressure support
RAAS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SF	Sedierungsfenster
VFD	Ventilator-free days

### III ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Strukturformeln Inhalationsanästhetika
- Abbildung 2:** Das AnaConDa-System
- Abbildung 3:** Aufbau des AnaConDa-Systems
- Abbildung 4:** Ablaufplan
- Abbildung 5:** Aufwachparameter im 1. Sedierungsfenster
- Abbildung 6:** Aufwachparameter im 2. Sedierungsfenster
- Abbildung 7:** Kaplan-Meier Diagramm, RASS-Anstieg um 1
- Abbildung 8:** Kaplan-Meier Diagramm, RASS-Anstieg um  $\geq 2$
- Abbildung 9:** Kaplan-Meier Diagramm, Befolgen von Aufforderungen
- Abbildung 10:** Extubationen im 1. und 2. Sedierungsfenster
- Abbildung 11:** Extubationszeiten
- Abbildung 12:** Ventilator-free days (VFD)

## **IV TABELLENVERZEICHNIS UND ANHANG**

**Tabelle 1:** Chemische und physikalische Eigenschaften volatiler Anästhetika

**Tabelle 2:** Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika

**Tabelle 4:** Ausgangsbedingungen vor Sedierungsstopp

**Tabelle 5:** Gründe für Abbruch und keine Extubation im 1. Sedierungsfenster

**Tabelle 6:** Gründe für Abbruch und keine Extubation im 2. Sedierungsfenster

**Anlage 1:** Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

**Anlage 2:** Behavioral Pain Scale (BPS)

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Die IsoConDa-Studie (Registrierung: EudraCT 2016-004551-67) ist eine große randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit der Isofluransedierung bei invasiv beatmeten Patienten. Ziel dieser Studie ist die Zulassung von Isofluran zur Therapie kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation. Als Hauptzielgröße der IsoConDa-Studie wird die Zeit erfasst, in der sich die Patienten im Zielsedierungsbereich zwischen -1 und -4 auf der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) befinden. In 21 Zentren deutschlandweit und 3 Zentren in Slowenien wurden insgesamt 301 Patienten eingeschlossen. Homburg als koordinierendes Zentrum schloss 66 Patienten ein. In der vorliegenden Arbeit soll anhand dieser Patienten das Aufwachverhalten nach Isofluransedierung im Vergleich zum Aufwachverhalten nach Propofolsedierung evaluiert werden. Hauptzielgröße ist der Unterschied der Extubationszeiten zwischen beiden Studiengruppen. Als Nebenzielgrößen werden die Zeiten bis zum Aufwachen und bis zur Wiedererlangung kognitiver Funktionen und die Ventilator-free days (VFD) innerhalb 30 Tagen betrachtet.

**Methodik:** Insgesamt 66 Patienten wurden eingeschlossen und nach Randomisierung entweder mit Isofluran via AnaConDa® System (Sedana Medical, Danderyd, Schweden) oder mit Propofol sediert. Die angestrebte Sedierungstiefe lag bei RASS-Werten zwischen -1 und -4. Nach  $24\pm 6$  und nach  $48\pm 6$  Stunden wurde die Sedierung für ein Sedierungsfenster gestoppt und folgende Werte gemessen: Zeit bis RASS-Anstieg um einen RASS-Punkt (RASS+1), Zeit bis RASS-Anstieg um  $\geq 2$  RASS-Punkte (RASS+2), Zeit bis alle 4 Extremitäten auf Aufforderung bewegt wurden (4-Extr) und Zeit bis zur Extubation. Die Zeiten der Aufwachparameter wurden für beide Sedierungsfenster gepoolt und mittels Log-Rank-Test ausgewertet. Die Auswertung der Extubationszeiten und der Ventilator-free days erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

**Ergebnisse:** Patienten der Isoflurangruppe zeigten ein signifikant schnelleres Aufwachverhalten (Isofluran vs. Propofol: Median [Interquartilsabstand]; RASS+1: 3,0 [1,0-4,5] vs. 4,0 [2,0-12,8] Minuten,  $P > 0,001$ ; RASS+2: 6,0 [3,0-12,0] vs. 17,5 [4,8-31,3] Minuten,  $P = 0,001$ ; 4-Extr.: 8,0 [3,0-20,0] vs. 14,5 [1,8-36,3] Minuten,  $P = 0,007$ ) und konnten signifikant schneller extubiert werden (10,0 [8,0-27,0] vs. 70,0 [24,5-126,0] Minuten,  $P = 0,011$ ). Es zeigte sich ein Trend zu mehr Ventilator-free days in der Isoflurangruppe (28 [22-29] Tage vs. 22 [3 - 28] Tage  $p = 0,057$ ).



**Schlussfolgerung:** Dies ist die erste Studie, die das Aufwachverhalten nach bis zu 48 Stunden Sedierung auf der Intensivstation mit Isofluran im Vergleich zu Propofol untersucht hat. Nach Sedierungsstopp wurden mit Isofluran sedierte Patienten signifikant schneller wach, zeigten eine signifikant schnellere kognitive Erholung und konnten signifikant schneller extubiert werden.

## 1.2 Abstract

**Background:** The IsoConDa study (registration: EudraCT 2016-004551-67) is a large randomized controlled phase III multicenter study to confirm efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated patients. The aim of the study is to achieve authority approval of isoflurane for intensive care unit (ICU) sedation. The primary objective measure of the IsoConDa study was the time the patients were within target sedation depth defined as a Score between -1 and -4 of the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). 21 sites in Germany and three in Slovenia enrolled 301 patients in total, of which 66 were enrolled by the coordinating center Homburg. In this study project, emergence of this subgroup of 66 patients sedated with either isoflurane or propofol was studied further. The primary objective measure of this study was the time from stop of study drugs until extubation in those patients that could be extubated during the study. Secondary objective measures were emergence times, and ventilator free days (VFD) within 30 days after start of the study drugs.

**Methods:** 66 patients randomized to sedation with either isoflurane via the AnaConDa® system (Sedana Medical, Danderyd, Sweden) or with propofol were included. Target sedation depth was a RASS Score of -1 to -4. After  $24\pm 6$  and after  $48\pm 6$  hours, the study drugs were stopped and the times until the RASS Score increased by one point (RASS+1), by  $\geq 2$  points (RASS+2), until the patients moved all four extremities on command (4-Extr) and until extubation were measured. Emergence times were pooled for both sedation windows and analyzed with a log-rank test. Extubation times and VFD were analyzed with a Mann-Whitney U-test.

**Results:** Patients after isoflurane showed significantly faster emergence (isoflurane vs. propofol: median [interquartile range]; RASS+1: 3.0 [1.0-4.5] vs. 4.0 [2.0-12.8] minutes,  $P > 0.001$ ; RASS+2: 6.0 [3.0-12.0] vs. 17.5 [4.8-31.3] minutes,  $P = 0.001$ ; 4-Extr.: 8.0 [3.0-20.0] vs. 14.5 [1.8-36.3] minutes,  $P = 0.007$ ) and could be extubated significantly faster (10.0 [8.0-27.0] vs. 70.0 [24.5-126.0] minutes,  $P = 0.011$ ). There was a trend towards more VFD in the isoflurane group (28 [22-29] vs. 22 [3-28] days,  $P = 0.057$ ).

**Conclusion:** This is the first study to show significantly faster emergence and shorter extubation times after up to 48 hours ICU sedation with isoflurane compared to propofol.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 Die Sedierung auf der Intensivstation

Auf die Intensivstation werden Patienten aufgenommen, die aufgrund ihrer kritischen Erkrankung oder nach langandauernden Operationen ausreichend überwacht werden müssen. Auch Stress, Schlaflosigkeit und Schmerzen können während der Behandlung auftreten und beispielsweise ein Delir verursachen, sodass ein frühzeitiges Management erforderlich ist.

Die Mehrzahl der Patienten auf der Intensivstation ist beatmet und benötigt daher eine analgetische und sedierende Therapie (Soliman et al., 2001). Eine optimale Analgosedierung basiert auf einer adäquaten Schmerztherapie unter Dämpfung der Bewusstseinslage. Ziel ist ein wacher, schmerzfreier, spontanatmender Patient, der gut kooperiert und alle medizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert. Ein an den Patienten angepasstes Analgesie- und Sedierungsmanagement erfordert zunächst die Beurteilung des Krankheits- und Behandlungsverlaufes sowie die Bewertung der aktuellen Schmerzsituation. So können ein Sedierungsziel, die nötige Analgesie, sowie die dafür benötigten Analgetika beziehungsweise Sedativa festgelegt werden (Tonner et al., 2003). Zur Evaluation der Sedierungstiefe und der Analgesie bei beatmeten Patienten gibt es verschiedene Scoringssysteme, beispielsweise die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS, Anlage 1) und die Behavioral Pain Scale (BPS, Anlage 2). Das Erreichen des Sedierungs- und Analgesieziels sollte mindestens einmal pro Schicht überprüft werden (Baron et al. 2015). Eine tiefe Sedierung sollte nur bei bestimmten Indikationen erfolgen, um deren negative Auswirkungen zu vermeiden (Kress et al., 2000). Nach Baron et al. führt eine tiefe Sedierung zu einer gesteigerten Infektionsgefahr, einer kardiorespiratorischen Depression, einer längeren Beatmungsdauer, einer abnehmenden Darmmotilität und Thrombosen infolge längerer Immobilisation. Gegenwärtig gibt es für kritisch kranke Patienten unterschiedliche Sedierungskonzepte, da es das ideale Medikament zur Sedierung noch nicht gibt. Nach Tonner et al. müsste ein ideales Sedativum folgende Eigenschaften besitzen:

- geringe Kosten
- effektive Sedierung
- schneller Wirkeintritt
- kurze Wirkdauer
- keine Akkumulation oder aktive Metabolite
- große therapeutische Breite
- einfache Anwendung und Titration möglich
- keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression

- Metabolisierung durch Organinsuffizienzen nicht beeinträchtigt
- keine Toleranz- und Suchtentwicklung
- keine Immunsuppression
- keine Beeinträchtigung endokrinologischer Regelkreise

Für den klinischen Alltag gibt es eine S3 - Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivstation". Sie empfiehlt die spezifische Indikation, das individuelle Sedierungsziel, die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik bei der Auswahl des Sedativums zu berücksichtigen. Es sollen gut steuerbare Sedativa eingesetzt werden (DGAI and DIVI 2015).

In Deutschland wird zur Kurzzeitsedierung vorwiegend Propofol eingesetzt (Martin et al., 2007). Es wird intravenös appliziert und ist zur Sedierung für bis zu 7 Tage zugelassen. Ist eine Sedierungsdauer über 7 Tage indiziert, kann das Benzodiazepin Midazolam verwendet werden. Weitere weniger häufig verwendete Medikamente zur Sedierung auf der Intensivstation sind Etomidate, Ketamin, Barbiturate und Alpha2-Adrenozeptoragonisten. Bei Patienten, die über ein Tracheostoma oder einen Endotrachealtubus invasiv beatmet werden, wird die inhalative Sedierung als Alternative zur intravenösen Sedierung betrachtet (Martin et al., 2010). Das gilt insbesondere für invasiv-beatmete Patienten, bei denen kurze Aufwachzeiten angestrebt werden. (Baron et al. 2015)

## **2.2 Propofol**

Das am häufigsten in Deutschland eingesetzte Medikament für die Kurzzeitsedierung bis 24 Stunden und die Entwöhnung vom Beatmungsgerät ist Propofol. Es wirkt sedierend und hypnotisierend, allerdings nicht analgetisch. Propofol hat eine Zulassung ab dem 17. Lebensjahr für maximal 7 Tage. Zur Sedierung auf der Intensivstation sollte eine Dosis von maximal 4mg/kg/h angestrebt werden (DGAI and DIVI 2015).

Propofol (2,6,-Diisopropylphenol) ist stark hydrophob und wird deshalb in einer Öl-Wasser-Emulsion verabreicht. Nach Reed et al 1996 unterstützt Propofol die Transmission der A-Untereinheit des GABA-Rezeptors an der Lipidmembran und inhibiert so die Freisetzung des exzitatorischen Transmitters Glutamat. Des Weiteren wird durch Propofol der zelluläre Natriumeinstrom gehemmt.

Für die Metabolisierung von Propofol in der Leber spielt Cytochrom P450 2B6 eine große Rolle. Die inaktiven Abbauprodukte wie beispielsweise Sulfate und Glukuronide werden über die Niere ausgeschieden. Reed und Kollegen beschreiben die Pharmakokinetik von Propofol mithilfe eines 3-Kompartiment-Modells. Blut beziehungsweise Plasma stellt das zentrale

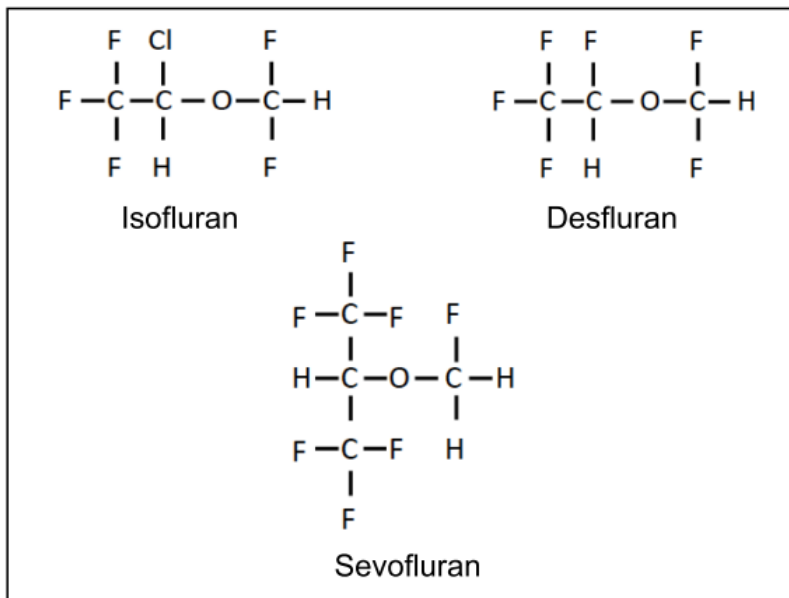
Kompartiment dar. Aus ihm findet eine rasche Umverteilung von Propofol, die sogenannte  $\alpha$ -Phase, in das zweite und dritte Kompartiment statt. Das zweite Kompartiment beinhaltet gut durchblutete Organe wie das Gehirn, das dritte Kompartiment besteht aus schlecht durchbluteten Geweben wie zum Beispiel Fettgewebe. Da Propofol eine gut lipidlösliche Substanz ist, tendiert es dazu, sich im Fettgewebe anzureichern. Die Blutkonzentration von Propofol sinkt also deutlich schneller als die Konzentration im Fettgewebe. Bei erneuter Injektion mit gleicher Dosis trifft Propofol auf ein vorgesättigtes drittes Kompartiment, und es kommt zu überhöhten Plasmapiegeln. Demnach muss eine Dosisanpassung zur Erhaltung des pharmakologischen Effekts bei Nachinjektionen beachtet werden (Schulte am Esch 2007). Die Zeit nach Infusionsstopp, nach der die Plasmakonzentration von einer Substanz nur noch 50% beträgt, wird als kontextsensitive Halbwertszeit bezeichnet. Die kontextsensitive Halbwertszeit nach einer achtstündigen Infusionsdauer von Propofol liegt bei etwa 40 Minuten (Wappler 2006). Wird Propofol länger verabreicht, kommt es zur Rückflutung aus Gewebespeichern und die kontextsensitive Halbwertszeit verlängert sich. Neben dem möglichen Blutdruckabfall durch peripheren Widerstandsverlust besteht bei Langzeitsedierung die Gefahr eines Propofolinfusionssyndroms (Motsch and Roggenbach, 2004). Die Rhabdomyolyse-Parameter und der Säure-Base-Haushalt sollten daher engmaschig überwacht werden, um ein Propofolinfusionssyndrom frühzeitig zu erkennen ((AkdÄ) 2004).

### **2.3 Volatile Anästhetika**

Nach der S3 - Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivstation" besteht auch die Möglichkeit der Sedierung mittels volatiler Anästhetika. Allerdings stellt die Anwendung inhalativer Anästhetika zur Sedierung von Intensivpatienten einen off-label-use dar. Daher sollten Beatmungsparameter, Hämodynamik, Nieren- und Leberwerte engmaschig überwacht und die Indikation zur Sedierung täglich neu gestellt werden. Nach Brandt wurden bereits Ende des 18. Jahrhunderts Gase beschrieben, die bei Inhalation medizinische Wirkung zeigten (Brandt et al. 1997). Stoffe wie Lachgas, Äther und Chloroform kamen hierbei zur Anwendung. Am 16. Oktober 1846, dem sogenannten "Äthertag von Boston" führte der Zahnarzt William Thomas Green Morton erstmals eine öffentliche Äthernarkose durch. Dieser Tag gilt als Geburtsstunde der modernen Anästhesie. Äther war, trotz verursachter starker Übelkeit und hoher Explosivität, lange das Standardnarkosemittel. Ab 1956 fand Halothan seinen Einzug in die Anästhesie. Es ist Grundlage für weitere eingeführte volatile Anästhetika. In Deutschland werden derzeit Isofluran, Sevofluran und Desfluran verwendet (Abbildung 1). Bei diesen Inhalationsanästhetika handelt es sich um farblose, klare, nicht explosive und nicht brennbare Flüssigkeiten. Sie sind UV-Licht-

beständig, Alkali-stabil, reagieren nicht mit Metallen und benötigen keine Stabilisatoren (Schulte am Esch, 2007; Larsen, 2018).

Isofluran ist ein halogenerter Methyl-Ethyl-Ether, bei dem im Unterschied zu Desfluran und Sevofluran ein Fluoratom durch ein Chloratom ersetzt ist (Abb. 1). Die Schädigung der Ozonschicht durch Isofluran ist daher größer als durch Desfluran oder Sevofluran.



**Abbildung 1: Strukturformeln Inhalationsanästhetika** aus (Wessendorf 2016)

Inhalationsanästhetika gelangen als Gasgemisch in die Lungenalveolen und diffundieren dann ins Blut, um mit dem Kreislauf zum Gehirn zu gelangen.

Die Aufnahme des Inhalationsanästhetikums aus den Alveolen in den Organismus ist abhängig von dessen Löslichkeit im Blut. Ein Maß hierfür ist der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient (siehe Tabelle 1). Er beschreibt das Verhältnis der Anästhetikakonzentrationen in der Gasphase und im Blut bei gleichen Partialdrücken. Je höher der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, desto besser ist die Löslichkeit im Blut und desto langsamer die Einleitung, Vertiefung und Abflachung der Narkose (Larsen 2018). Schon Meyer und Overton versuchten die Potenz der inhalativen Anästhetika mithilfe der Lipophilie zu beschreiben. Demnach ist ein inhalatives Anästhetikum umso potenter, je lipophiler es ist. Die Lipophilie wird in Tabelle 1 durch den Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten beschrieben.

**Tabelle 1: Chemische und physikalische Eigenschaften volatiler Anästhetika**, modifiziert nach (Larsen 2018; Meiser et al. 2010)

	<b>Isofluran</b>	<b>Sevofluran</b>	<b>Desfluran</b>
<b>Summenformel und chemische Bezeichnung</b>	C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> ClF <sub>5</sub> O Difluormethyl-1-Chlor-2,2,2-Trifluorethyl-ether	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> F <sub>7</sub> O Fluormethyl-1,1,1,3,3,3-Hexafluor-isopropyl-Ether	C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> F <sub>6</sub> O Difluormethyl-1,1,1,2-Tetrafluorethyl-Ether
<b>Siedepunkt [°C]</b>	48,5	58,5	22,8
<b>Dampfdruck bei 20°C [hPa]</b>	240	203	885
<b>Molmasse [g/mol]</b>	184,5	200,1	168,0
<b>Spezifisches Gewicht [g/ml]</b>	1,45	1,53	1,47
<b>Dampfvolumen von 1ml Flüssigkeit [ml, BTPS]</b>	213,23	207,5	237,5
<b>Blut/Gas-Verteilungskoeffizient</b>	1,4	0,69	0,42
<b>Öl/Gas-Verteilungskoeffizient</b>	90,8	53,4	18,7
<b>Metabolisierungsrate [%]</b>	0,2	2 - 5	0,02
<b>MAC für 31-65 Jahre [Vol%]</b>	1,2	2,0	6,0
<b>Sedierung [Vol%]</b>	0,4 - 0,6	0,7 - 1,0	2,0 - 3,0

Aus der allgemeinen Gasgleichung ( $pV=nRT$ ) und der Molmasse ( $V_{flp}=nMM$ ) lässt sich das Dampfvolumen unter Körperbedingungen („body temperature pressure saturated“, BTPS) berechnen als:  $V(ml)=1000 \cdot V_{fl} \cdot \rho \cdot RT / MM \cdot (p-p_{H_2O})$ ; mit  $V_{fl}$  Volumen der Flüssigkeit in ml,  $\rho$  spezifisches Gewicht,  $R$  allgemeine Gaskonstante ( $8,31 J \cdot K^{-1} \cdot Mol^{-1}$ ),  $T$  Körpertemperatur ( $310,15 K$ ),  $MM$  molare Masse,  $p$  Luftdruck ( $101,3 kPa$ ),  $p_{H_2O}$  Wasserdampfdruck ( $6,3 kPa$ ).

Heutzutage verwendet man ein indirektes Maß für die Wirkstärke verschiedener Inhalationsanästhetika, um die anästhetische Potenz vergleichen zu können: die minimale alveoläre Konzentration ( $MAC_{50}$ ). Sie ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Isofluran hat mit 1,2 einen sehr geringen MAC-Wert. Seine Wirkstärke ist also deutlich größer als die von Sevofluran oder Desfluran. Des Weiteren gibt es Faktoren, die den MAC-Wert beeinflussen und ihn entweder reduzieren oder erhöhen. Zu den reduzierenden Faktoren zählen beispielsweise zunehmendes Alter, Hypothermie, Hypoxie, Anämie, Hypotonie, Schwangerschaft sowie die Kombination mit Barbituraten, Benzodiazepinen, Ketamin und Opioiden. MAC-erhöhende Faktoren sind Fieber, chronischer Alkoholabusus und Hyperthyreose (Larsen 2018)

Zur inhalativen Sedierung auf der Intensivstation wird die  $MAC_{awake}$  angestrebt (Meiser et al. 2003). Sie gibt an, bei welcher Konzentration 50% der Patienten auf Ansprache die Augen öffnen beziehungsweise reagieren, und liegt etwa bei einem Drittel bis einem Viertel des MAC-Wertes für die Hautinzision. Bei dieser Konzentration bleiben autonome Funktionen wie Herz-Kreislaufregulation, Spontanatmung und Temperaturregulation größtenteils unbeeinflusst.

Alle Inhalationsanästhetika reduzieren das Bewusstsein, die Schmerzempfindung, die Abwehrreflexe sowie die Muskelspannung, da sie eine reversible Hemmung der neuronalen Aktivität in verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems bewirken. Daher kommt es dosisabhängig zur Abnahme der Frequenzen im EEG bis hin zur "burst suppression". Des Weiteren wirken Inhalationsanästhetika dosisabhängig atemdepressiv und bronchodilatatorisch bei erhöhtem Bronchomotorentonus. Zusätzlich zeigen sie eine vasodilatatorische und negativ inotrope Wirkung, bei der durch Verringerung des peripheren Widerstandes auch der arterielle Mitteldruck abnimmt. Sie relaxieren die Skelettmuskulatur und verstärken die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien, sodass der Dosisbedarf an Muskelrelaxantien unter Inhalationsanästhesie vermindert ist. Alle Inhalationsanästhetika sind Triggersubstanzen der malignen Hyperthermie (Larsen 2018).

Die Elimination erfolgt größtenteils über die Lunge, ein variabler Anteil wird im Körper metabolisiert. Bei Isofluran ist die Metabolisierungsrate von 0,2% um etwa das 20-fache geringer als bei Sevofluran. Diese geringe Metabolisierungsrate weist darauf hin, dass Isofluran weder nephro- oder hepatotoxisch, noch karzinogen, mutagen oder teratogen ist. Isofluran wird wie Desfluran hauptsächlich über eine Cytochrom P-450 vermittelte Dehalogenierung und O-Dealkylierung in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen geringe Mengen Trifluoressigsäure. Sevofluran wird durch Glukuronidierung entgiftet. Metabolite sind Hexafluoroisopropanol,  $CO_2$  und anorganisches Fluorid. Des Weiteren entsteht in einer Reaktion mit trockenem Atemkalk der nephrotoxische Vinyläther Compound A.

Letztendlich bietet die inhalative Sedierung mit Isofluran viele Vorteile. Der Bedeutendste ist die geringe Metabolisierungsrate und die dadurch bedingte wahrscheinlich fehlende Nephro- und Hepatotoxizität durch Metabolite. Weitere Vorteile stellen die mäßige Blut- und Gewebelöslichkeit dar, die eine schnelle Ein- und Ausleitung und Vertiefung der Sedierung entsprechend des Bedarfs ermöglichen. Auch die gute muskelrelaxierende Wirkung ist vorteilhaft. Außerdem hat es im Vergleich zu Enfluran und Halothan eine geringere kardiodepressive Wirkung: Isofluran sensibilisiert weder das Myokard gegenüber Katecholaminen, noch hat es eine arrhythmogene Wirkung.



## **2.4 Applikation volatiler Anästhetika**

Bei der Anwendung volatiler Anästhetika ist die exakt dosierte Applikation zur Vermeidung einer Übersiedierung sehr wichtig. Da volatile Anästhetika bei Raumtemperatur als Flüssigkeiten vorliegen, benötigt man einen Verdampfer. Sie versetzen die zuvor flüssigen Anästhetika in den gasförmigen Zustand, sodass diese verabreicht werden können. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Inhalationsnarkotika sind sehr unterschiedlich, man benötigt abhängig von Siedepunkt, Sättigungskonzentration und Dampfdruck verschiedene Verdampfer. Ein heute gebräuchliches Prinzip zur Verdampfung volatiler Anästhetika ist das sogenannte Flow-Bypass-Prinzip nach dem auch der als Vapor bezeichnete Flow-Verdampfer der Firma Dräger arbeitet (Wessendorf 2016). Hierbei wird der Frischgasfluss in zwei Ströme aufgeteilt. Einer strömt durch die Verdunsterkammer, der andere durch die Bypass-Leitung. Der Strom durch die Verdunsterkammer wird mit Inhalationsanästhetikum gesättigt, der Strom durch die Bypass-Leitung verlässt den Verdunster ohne Kontakt zum Anästhetikum. Beide Ströme vermischen sich anschließend und strömen über den Vaporausgang in den Inspirationsschenkel des Atmungssystems (Oczenski 2017).

Desfluran hat einen höheren Dampfdruck und einen sehr viel niedrigeren Siedepunkt als Isofluran oder Sevofluran (siehe Tabelle 1). Deshalb benötigt man für die Applikation von Desfluran einen speziellen Verdampfer, beispielsweise den Tec6 von GE Healthcare (Andrews et al. 1993).

Die Verdampfer werden im Operationssaal zusammen mit einem Anästhesiesystem verwendet. Es besteht aus einem geschlossenen oder halbgeschlossenen Rückatemsystem, welches als Kreissystem konzipiert ist. Ein Respiратор, ein CO<sub>2</sub>-Absorber und der Vaporator sind kreisförmig angeordnet und über Ventile und Schlauchsysteme miteinander verbunden (Oczenski 2017). Beim halbgeschlossenen System erhält der Patient über den inspiratorischen Schenkel volatile Anästhetika und Frischgas. Über den expiratorischen Schenkel abgeatmetes CO<sub>2</sub> wird in Atemkalk absorbiert. Ventile verhindern eine Rückatmung von Gas. Ein Teil der Atemluft wird in der Expiration durch ein Überdruckventil in die Narkosegasabsaugung gegeben. Dieses Verfahren ist sehr wirtschaftlich, da nur 0,5-1,0 Liter Frischgas pro Minute benötigt werden (low-flow). Das geschlossene System funktioniert ebenfalls auf der Grundlage des Kreisteils, allerdings wird im Gegensatz zum halbgeschlossenen System verhindert, dass Gase verloren gehen. So sind mit 0,2-0,5 Liter pro Minute noch geringere Frischgasmengen erforderlich.

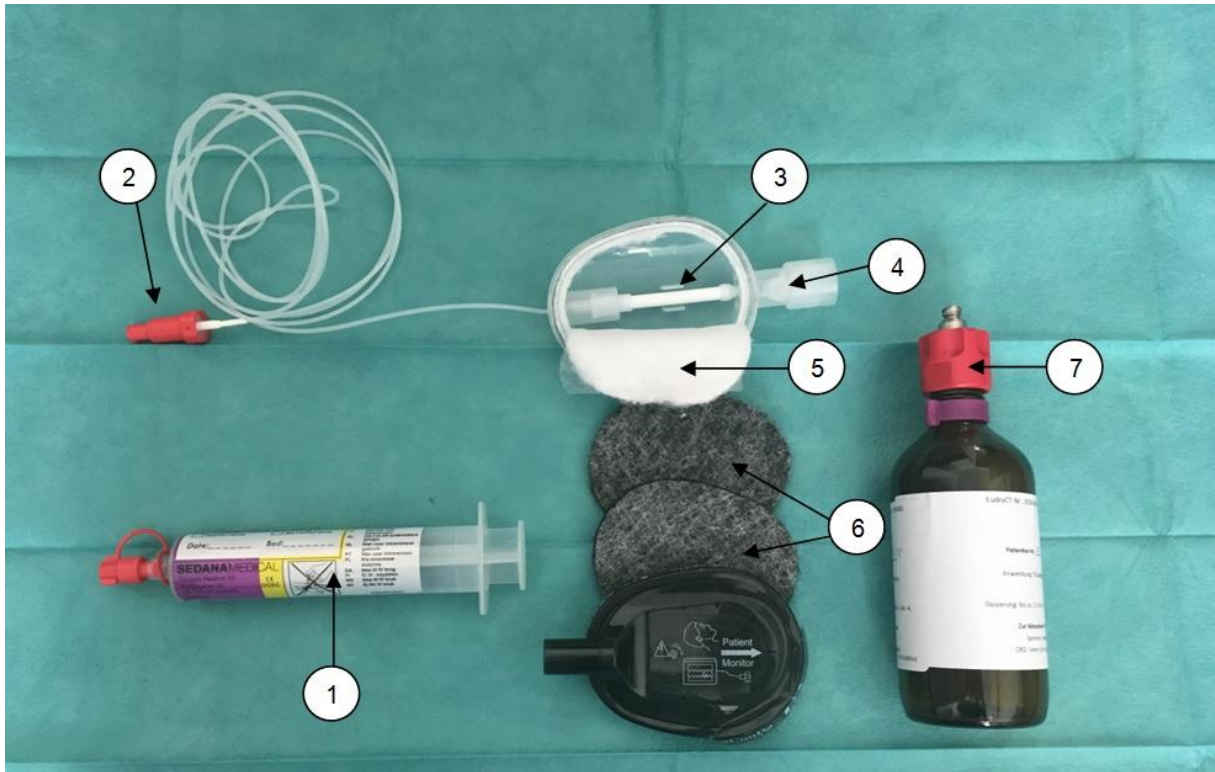
Aufgrund der Platzbedingungen auf der Intensivstation ist ein solches Anästhesiesystem eher ungeeignet. Des Weiteren ist ein personalunabhängiger stand-alone-Betrieb nicht möglich (Wessendorf 2016).

#### **2.4.1 Anaesthetic Conserving Device - AnaConDa®**

Das Anaesthetic Conserving Device, kurz AnaConDa, ist ein Medizinprodukt der Firma Sedana Medical in Danderyd, Schweden. Seit 2004 wird es in Deutschland benutzt. Bei einem Totraum von 100ml eignet es sich für Atemzugvolumina ab 350ml. Seit 2017 ist das kleinere Modell AnaConDa-S® erhältlich. Es hat einen Totraum von 50ml und eignet sich für Atemzugvolumina ab 200ml.

Das AnaConDa-System (Abbildung 2) ermöglicht die Einsparung volatiler Anästhetika mithilfe der Anästhesiegasreflektion. Flüssiges Isofluran oder Sevofluran aus der AnaConDa-Spritze, eingespannt in die Spritzenpumpe, gelangt über die Wirkstoffzuleitung zum Evaporator. Er besteht aus porösem Kunststoff, wodurch das noch flüssige Anästhetikum hindurchtreten und verdampfen kann. Die Anästhetikamoleküle gelangen zum Anästhetikareflektor. Er besteht aus in einen watteartigen Befeuchtungsfiter eingewobenen Karbonfasern. An diesen Karbonfasern lagern sich die Anästhetikamoleküle während der Expiration an und werden bei der nächsten Inspiration wieder zum Patienten transportiert. 90% der Moleküle werden am Reflektor festgehalten und anschließend wieder zurückgeführt. Durch dieses Prinzip der Anästhetikareflektion kann der Verbrauch im Vergleich zu einem offenen System um etwa 90% gesenkt werden. Die restlichen 10%, die den Reflektor passieren, werden kontinuierlich über die Spritzenpumpe hinzugefügt.

Dadurch werden Anästhetika eingespart, sodass ein ökonomischer Verbrauch der volatilen Anästhetika in Kombination mit einem Intensivrespirator möglich ist (Wessendorf 2016). Außerdem ist kein Rückatemsystem mit Atemkalk wie im Operationssaal mehr nötig. Die Bildung potentiell toxischer Substanzen wie Compound A und Kohlenstoffmonoxid durch eine Reaktion mit Atemkalk besteht nicht. Diese Substanzen können also bei ökologisch sinnvollem Betrieb unter Low- oder Minimal-Flow nicht im Anästhesiesystem kumulieren und wieder vom Patienten aufgenommen werden. Nach Bellgardt et al. wird die Verwendung einer Anästhesiegasfortleitung empfohlen, um die Arbeitsplatzbelastung mit volatilen Anästhetika zu vermeiden (Bellgardt et al. 2013).



**Abbildung 2: Das AnaConDa-System**

- 1 AnaConDa-Spritze mit Schraubkonnektor und Verschlussstopfen
- 2 Wirkstoffzuleitung mit Ventil und Schraubkonnektor
- 3 Evaporator (Narkosegasverdampfer)
- 4 Gasmessport
- 5 Bakterien- und Virenfilter
- 6 Anästhetikareflektor
- 7 Anästhetikaflasche mit Fülladapter

Das AnaConDa-System wird wie ein Bakterien-/Virenfilter ("heat and moisture exchanger", HME) verwendet und zwischen Endotrachealtubus und Y-Stück platziert. Außerdem benötigt man eine Spritzenpumpe, einen Narkosegasmonitor und eine Anästhesiegaseliminierung (AnaConDa ( Anaesthetic Conserving Device ) – Applikationssystem für Anästhetika AnaConDa - Gebrauchsanweisung 2017).

## **2.5 Zielsetzung**

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde im Rahmen der IsoConDa-Studie (Registrierung: EudraCT 2016-004551-67) evaluiert. Die IsoConDa-Studie ist eine große randomisierte, kontrollierte Phase-III-Multicenterstudie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit der Sedierung mit Isofluran bei invasiv beatmeten Patienten. Es soll gezeigt werden, dass eine Sedierung mit Isofluran zur Aufrechterhaltung einer effektiven Sedierung der Sedierung mit Propofol nicht unterlegen ist.

In der vorliegenden Arbeit soll daher das Aufwachverhalten der mit Isofluran sedierten Patienten im Vergleich zum Aufwachverhalten der mit Propofol sedierten Patienten evaluiert werden. Hauptzielgröße ist der Unterschied der Extubationszeiten zwischen beiden Studiengruppen. Als Nebenzielgrößen werden die Zeiten bis zum Aufwachen und bis zur Wiedererlangung kognitiver Funktionen und die Ventilator-free days (VFD) innerhalb 30 Tagen betrachtet.

Derzeit werden zwei weitere Dissertationsprojekte am gleichen Patientenkollektiv durchgeführt. In diesen Arbeiten werden das neuropsychologische Follow-up und die Mortalität sowie Spontanatmungsparameter im Vergleich zwischen Isofluran und Propofol sowie zwischen AnaConDa® und AnaConDa-S® untersucht.

## **3 MATERIAL UND METHODIK**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der IsoConDa-Studie handelt es sich um eine kontrollierte, randomisierte, unverblindete, multizentrische Studie zur Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit der Isofluran-Sedierung mittels AnaConDa - System bei invasiv beatmeten Intensivpatienten. Im Zeitraum zwischen Juli 2017 und Januar 2020 wurden in insgesamt 21 Zentren in Deutschland und Slowenien 301 Patienten (gemeint sind immer beide Geschlechter) in die IsoConDa-Studie eingeschlossen, davon 66 Patienten in Homburg. Der maximale Studienzeitraum beträgt  $48 \pm 6$  Stunden. Die meisten Patienten sind vor Studienbeginn aufgrund ihrer Erkrankung bereits sediert und intubiert und können nicht selbst einwilligen. Die Einwilligung erfolgt durch Vorsorgebevollmächtigte oder durch vom Amtsgericht via Eilbetreuung bestellte Betreuer. Diese werden über die Studie aufgeklärt. Nachträglich wird die Einwilligung der Patienten über die Verwendung der erfassten Daten eingeholt.

Das Ethikvotum wurde eingeholt und lag zum Zeitpunkt des Studienbeginns vor (Nummer Zustimmung Ethikkommission 11/17).

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

- männliche oder weibliche Patienten  $\geq 18$  Jahre
- Sedierungs- und Beatmungsdauer vor Studienbeginn  $\leq 48$  Stunden
- zu erwartende Sedierungsdauer nach Randomisierung  $\geq 24$  Stunden
- Sedierung mit Propofol zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Sedierungstiefe innerhalb der RASS-Werte -1 und -4
- unterschriebene Einwilligungserklärung

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- erforderliche Sedierungstiefe innerhalb 8 Stunden vor Randomisierung nicht erreicht
- genetische Prädisposition für maligne Hyperthermie oder maligne Hyperthermie in der Vorgeschichte
- nicht kompensiertes akutes Kreislaufversagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (MAP  $< 55$ mmHg trotz i.v. Flüssigkeiten und Vasopressoren)
- Leberfunktionsstörungen Stadium C gemäß Child-Pugh Score (Cholongitas et al. 2005)
- Alle zwecks der Studie klinisch signifikanten Auffälligkeiten bei den klinischen Chemie- oder Hämatologieergebnissen zum Zeitpunkt des Screenings

- akute neurologische Ausfälle ohne Hirndruckmessung (z.B. Schlaganfall, Schädelhirntrauma)
- geplante Operation oder anderweitige Sedierung innerhalb 24 Stunden nach Randomisierung
- Atemzugvolumen < 350ml
- Krankheiten in der Anamnese, durch die die Studienteilnahme ein zu hohes Risiko birgt
- dauerhafte Muskelrelaxierung zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Schwangerschaft
- Allergie oder Unverträglichkeit gegen Propofol oder Isofluran
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die eine medikamentöse Behandlung innerhalb von drei Monaten nach der ersten Verabreichung des Prüfpräparats umfasst
- dokumentierte Einschränkung der medizinischen Behandlung

### **3.1.3 Zielgrößen der IsoConDa-Studie**

#### Hauptzielgröße:

- zu zeigen, dass die Sedierung mit Isofluran einer Sedierung mit Propofol in Bezug auf die Aufrechterhaltung einer adäquaten Sedierung ohne rescue sedation nicht unterlegen ist

#### Nebenzielgrößen:

- Bewertung des Sicherheitsprofils von Isofluran im Vergleich zu Propofol im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, biochemische Laborwerte, Vitalparameter und Organfunktion
- Bewertung der Fähigkeit zur Spontanatmung bei mit Isofluran sedierten Patienten im Vergleich zu Propofol
- Evaluation der Aufwachzeiten während der täglichen Sedierungsfenster auf der Intensivstation bei mit Isofluran sedierten Patienten im Vergleich zu Propofol
- Evaluation des Einsatzes von Analgetika und Bewertung des Schmerzes anhand der Behavioural Pain Scale (BPS) bei mit Isofluran sedierten Patienten im Vergleich zu Propofol
- Evaluation der Beatmungs- und Intensivtage innerhalb 30 Tagen nach Studienende
- Evaluation der Extubationszeit nach Isofluransedierung im Vergleich zur Propofolsedierung

## 3.2 Studienablauf

### 3.2.1 Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien

Die verwendeten Geräte und Verbrauchsmaterialien sind in Tabelle 2 angegeben.

**Tabelle 2: Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien**

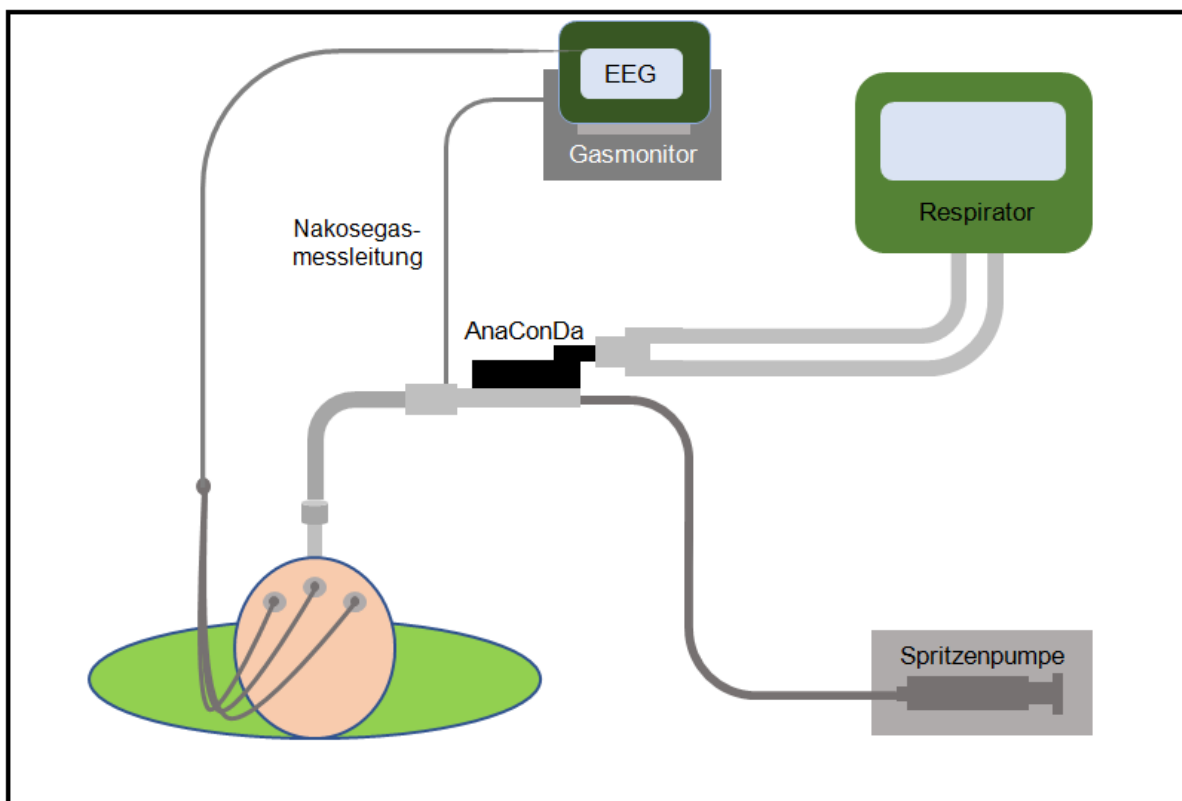
Intensivrespirator EVITA IV®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Gasmonitor Vamos®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Anästhesiegasfortleitungssystem FlurAbsorb Filter	Sedana Medical, Danderyd, Schweden
Spritzenpumpe Perfusor	Braun Melsungen AG, Deutschland
Anaesthetic Conserving Device AnaConDa®	Sedana Medical, Danderyd, Schweden
Geschlossene Absaugung	Halyard Health, Apharetta, USA
Gasmessleitung	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Wasserfalle	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Root® mit SedLine™	Masimo Corporation, Irvine, USA
SedLine™ EEG Sensor	Masimo Corporation, Irvine, USA
Nafion dryer tubing	Sedana Medical, Danderyd, Schweden
Normoline™ Adapter	Masimo Sweden AB, Danderyd, Schweden
Isofluran 100% Inhalation Vapour, Liquid	Piramal Healthcare, Northumberland, UK
Propofol Hexal® 20mg/ml	Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland

### 3.2.2 Aufbau des AnaConDa - Systems

Zuerst wird eine Anästhesiegaseliminierung zur Vermeidung von Raumluftkontamination aufgebaut. Sie besteht aus einem Anästhesiegasfilter (FlurAbsorb, Sedana Medical), der mithilfe eines Flexschlauches am Intensivrespirator EVITA IV konnektiert wird. Über einen Adapter am Anästhesiegasfilter wird ein Sauerstoff-Verbindungsschlauch mit dem Gasmonitor verbunden, um das Probengas abzuleiten. An der Wasserfalle des Gasmonitors wird eine Narkosegasmessleitung angeschlossen. Diese Narkosegasmessleitung wird mit dem AnaConDa - Messport konnektiert, um kontinuierlich die endtidalen Kohlenstoffdioxid- und Isoflurankonzentrationen messen zu können. Zur Vorbereitung der Anästhetikaspritze wird der Fülladapter auf die Anästhetikaflasche aufgeschraubt und dann das flüssige

Isofluran in die Spritze aufgezogen und mit der Verschlusskappe verschlossen. Diese Spritze wird anschließend in die vorprogrammierte Spritzenpumpe eingespannt. Nun wird die AnaConDa zwischen den Endotrachealtubus beziehungsweise Tracheostoma und Y-Stück des Beatmungsschlauches eingebaut, die Wirkstoffzuleitung mit der Spritze verbunden und mit einem Bolus über die Spritzenpumpe gefüllt.

Im Verlauf der Studie wurde der Gasmonitor Vamos® durch den Root® mit SedLine® der Firma Masimo ersetzt. EEG-Elektroden erfassen zusätzlich Daten von den Frontallappen (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Aufbau des AnaConDa-Systems**

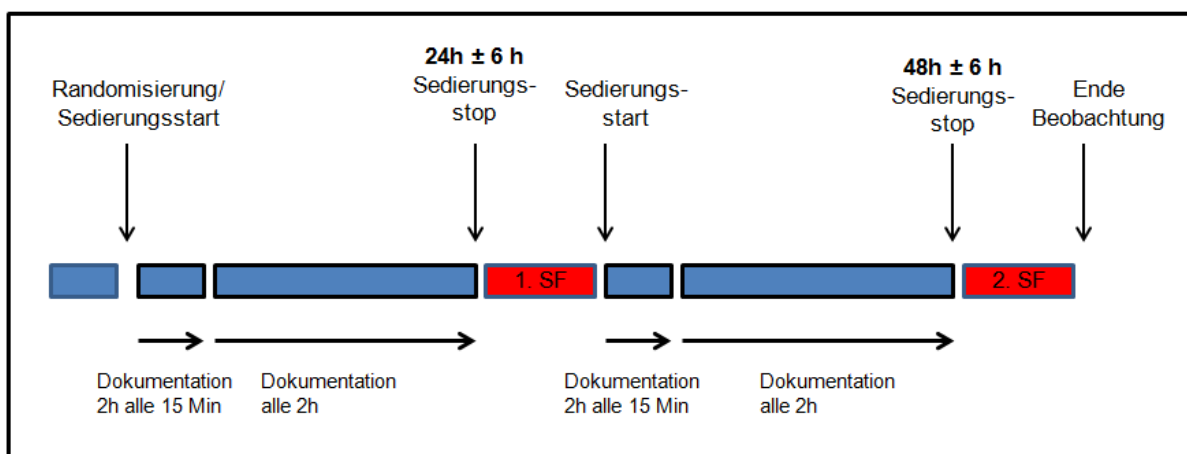
### **3.2.3 Ablaufplan**

Nach Erhalt der Einwilligung erfolgte die Randomisierung. Alle Patienten erhielten zur Analgesie das Opioid Sufentanil. Wurde der Patient der Propofol - Gruppe zugeordnet, wurde lediglich das bereits laufende Propofol durch das Studien - Propofol ersetzt. Zur Applikation von Isofluran wurde das AnaConDa - System aufgebaut (Abbildung 4). Patientendiagnosen, -daten und das intensivmedizinische Standardmonitoring wurden mittels bestehendem Intensiv - Patientendatenmanagement erfasst (Cupra, Version 5, Cupra System, Berlin, Deutschland).

Nach Sedierungsstart mit der jeweiligen Studienmedikation wurden in den ersten zwei Stunden alle 15 Minuten die RASS - Scores, die BPS - Scores, die endtidale



Isoflurankonzentration und die Laufraten des Sedativums und des Opioids dokumentiert und gegebenenfalls angepasst. Anschließend erfolgte die Dokumentation im Zwei - Stunden - Rhythmus (Abbildung 4). Eine Spontanatmung wurde bei jedem Patienten angestrebt. Nach  $24 \pm 6$ h fand das erste Sedierungsfenster statt. Hierfür musste das AnaConDa - System durch einen HME - Filter ersetzt werden. Der Wechsel des Systems erfolgte am Ende der Inspiration bei abgeklemmtem Endotrachealtubus. Die Sedierung wurde gestoppt und das Aufwachverhalten in den ersten 15 Minuten minütlich anhand der RASS-Scores erhoben. Im Zeitraum zwischen 15 und 60 Minuten wurden die RASS-Scores in 5-Minuten-Intervallen erfasst. Anschließend erfolgte die Dokumentation der RASS-Scores alle 15 Minuten, bis 120 Minuten erreicht waren. Ziel des Sedierungsfensters war es, dass der Patient auf Aufforderung die Augen öffnet, alle Extremitäten bewegt und, wenn klinisch möglich, extubiert wird. Die dafür benötigte Zeit wurde in Minuten dokumentiert. Der Beobachtungszeitraum war zu Ende, wenn der Patient extubiert werden konnte oder eine weitere Sedierung, zum Beispiel bei einem tracheotomierten Patienten, nicht mehr indiziert war. Bei Patienten, die nicht extubiert werden konnten und weiter sediert werden mussten, wurde die Sedierung wieder mit dem jeweiligen Studienmedikament gestartet. Die Sedierungstiefe, die BPS - Scores, die endtidalen Gaskonzentrationen und die Laufraten des Sedativums und des Opioids wurden weiterhin nach dem oben genannten Schema erfasst.  $48 \pm 6$ h nach Sedierungsstart mit dem Studienmedikament wurde die Sedierung erneut gestoppt und das Aufwachverhalten dokumentiert. Nach Beendigung dieses zweiten Sedierungsfensters war der Beobachtungszeitraum für alle Patienten beendet. Bei Patienten, die weiter sediert werden mussten, wurde die Sedierung mit dem Medikament fortgeführt, mit dem die Patienten während der Studie sediert worden sind.



**Abbildung 4: Ablaufplan**

Zeiträume der Datenerhebung bis zum ersten Sedierungsfenster (SF) nach  $24 \pm 6$ h beziehungsweise bis zum zweiten Sedierungsfenster nach  $48 \pm 6$ h.

h = Stunde

### **3.2.4 Erfassung des Aufwachverhaltens**

Das Aufwachverhalten der Patienten nach Sedierungsstopp wurde anhand der erreichten RASS-Scores dokumentiert. Nicht alle Patienten hatten zu Beginn des Sedierungsfensters den gleichen Ausgang - RASS - Score. Daher wurde die Zeit bis zum RASS - Anstieg um einen, beziehungsweise größer/gleich zwei RASS - Punkte erfasst. Patienten, die direkt um zwei oder mehr RASS - Punkte anstiegen und folglich kein Wert für einen RASS - Anstieg um einen RASS - Punkt dokumentiert werden konnte, erhielten dafür als Wert die Zeit für einen RASS - Anstieg um größer/gleich zwei RASS - Punkte. Ein weiterer Parameter zur Erfassung des Aufwachverhaltens war die Befolgung von Aufforderungen. Die Patienten sollten ihre Augen öffnen und beide Hände und Füße bewegen. Die Zeit, zu der alle Extremitäten auf Aufforderung bewegt wurden, wurde ebenfalls dokumentiert. Die Auswertung erfolgte über einen Zeitraum von 120 Minuten.

Die Zeiten beider Sedierungsfenster innerhalb einer Studiengruppe wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Bestand eine Normalverteilung, wurden die Werte mit dem t-Test verglichen, nicht-normalverteilte Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeiten beider Sedierungsfenster innerhalb einer Studiengruppe feststellbar war, wurden beide Sedierungsfenster gepoolt ausgewertet. Die Auswertung der Zeiten für die einzelnen Aufwachparameter erfolgte mittels Log-Rank-Test, ein nicht-parametrischer Test zum Vergleich unverbundener Stichproben. Dieser Test hat den Vorteil, dass auch Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden können, die einen der Parameter in der vorgegebenen Zeit nicht erreicht haben oder bei denen das Sedierungsfenster vorzeitig abgebrochen wurde. Patienten, die einen der Parameter nicht erreicht haben, wurden in der Auswertung als zensiert dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte als Kaplan-Meier Kurve.

### **3.2.5 Erfassung der Extubationszeiten**

Die Extubationszeiten beider Sedierungsfenster innerhalb einer Studiengruppe wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Bestand eine Normalverteilung, wurden die Werte mit dem t-Test verglichen, nicht-normalverteilte Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den Extubationszeiten beider Sedierungsfenster innerhalb einer Studiengruppe feststellbar war, wurden die Extubationszeiten beider Sedierungsfenster gepoolt ausgewertet. Nur intubierte Patienten gingen in die Dokumentation mit ein. Ob ein Patient im Sedierungsfenster extubiert werden konnte, hing von hämodynamischen Parametern, respiratorischen Parametern und der Vigilanz des Patienten ab. Um die Möglichkeit einer Extubation in Betracht zu ziehen, musste der Patient kreislaufstabil bei  $< 0,2 \mu\text{g/kg/min}$  Noradrenalin sein. Weitere

Voraussetzungen waren ein Oxygenierungsindex  $\geq 250\text{mmHg}$ , ein PEEP (positive end-expiratory pressure)  $\leq 10\text{mbar}$ , ein PS (Pressure Support)  $<7\text{mbar}$  und ein RASS-Wert von 0 bis -1. War eine dieser Voraussetzungen nicht gegeben, konnte der Patient nicht extubiert werden.

Die Zeit zwischen Sedierungsstopp und Extubation wurde gemessen und dokumentiert. Die graphische Darstellung der Zeiten erfolgte mittels Boxplot. Verglichen wurden die Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Extubationszeiten wurden - anders als bei der Erfassung des Aufwachverhaltens - nicht mit dem Log-Rank Test, sondern mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

### **3.2.6 Erfassung der Ventilator-free days**

Ventilator-free days (VFD) werden häufig in Studien zum Thema ARDS verwendet. Sie sind eine effiziente Methode, um den kombinierten Effekt einer Intervention auf das Überleben und die Beatmungsdauer zu beurteilen (Yehya et al. 2019).

In dieser Arbeit wurden die VFD innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen erfasst. Tag 0 ist der Tag der Randomisierung. VFD=0 bedeutet der Patient verstarb innerhalb dieser 30 Tage ohne extubiert worden zu sein oder war über einen Zeitraum von 30 Tagen hinaus beatmet. Konnte die Beatmung innerhalb der 30 Tage beendet werden, berechnen sich die VFD aus der Differenz zwischen 30 Tagen und der Anzahl der Tage, die der Patient beatmet war.

Die VFD der einzelnen Studiengruppen wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung getestet und anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Boxplot.

### **3.2.7 Software und Statistik**

Die erfassten Daten wurden mit der Software Microsoft® Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) dokumentiert und mit der Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, USA) ausgewertet.

Die Bild- und Diagrammbearbeitung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, USA), der Software Microsoft® Office PowerPoint 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und dem Programm Paint für Windows® 10 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Die schriftliche Abfassung der Arbeit wurde mit Microsoft® Office Word 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erstellt.

Mit der Meta-Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) erfolgte die Literaturrecherche.

Kategoriale Variablen wurden dargestellt als Zahlen mit Prozentzahlen in Klammern. Die beiden Gruppen wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [IQR] dargestellt und mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Die Aufwachparameter wurden mittels Log-Rank-Test ausgewertet und als Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

Die Darstellung der Extubationszeiten und der VFD erfolgte als Boxplot. Ausgewertet wurden die Extubationszeiten und die VFD mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

Ein Signifikanzniveau von 5% wurde angenommen.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientencharakteristika

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 66 randomisierte Patienten, bei denen während des Studienzeitraums ein oder zwei Sedierungsfenster durchgeführt wurden. 33 Patienten wurden mit Isofluran sediert, 33 Patienten erhielten Propofol. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Patientencharakteristika.

<u>Patientendaten</u>			
	<b>Isoflurangruppe</b> (n=33)	<b>Propofolgruppe</b> (n=33)	<b>p-Wert</b>
Männlich	21 (63,6)	22 (66,6)	0,93
Alter (Jahre)	64,2 ± 12,3	64,9 ± 13,5	0,827
Gewicht (kg)	83,8 ± 21,3	89,3 ± 25,6	0,355
Größe (cm)	167,7 ± 27,8	173,0 ± 7,5	0,294
SAPS II	34,45 ± 14,49	42,59 ± 20,11	0,065
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	84,78 ± 16,98	87,15 ± 12,07	0,523
MAP (mmHg)	76,34 ± 8,01	77,18 ± 6,74	0,646
intubiert	24 (72,7)	28 (84,8)	0,228
tracheotomiert	9 (27,3)	5 (15,2)	0,228

**Tabelle 3: Patientencharakteristika**

Die Daten sind angegeben als Anzahl der Patienten mit Prozentzahlen in Klammern oder als Mittelwert ± Standardabweichung; der SAPS II wurde zu Beginn der Studie erhoben (SAPS = Simplified Acute Physiology Score; MAP = Mean arterial Pressure)

Demographie und Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Auch in den Vitalparametern gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isofluran- und Propofolpatienten.

	Isoflurangruppe	Propofolgruppe	p-Wert
Sedierungsdauer während der Studie (h)	31,3± 13,8	34,4 ± 12,3	0,35
Sedierungsdauer vor 1.SF (h)	19,5 ± 4,2	20,0 ± 3,6	0,66
Sedierungsdauer nach 1.SF (h)	22,6 ± 3,1	23,1 ± 5,9	0,78
Isofluran (ml/h)	3,3 ± 1,31		
Propofol (mg/kg/h)		2,0 ± 1,1	
Sufentanil (µg/kg/h)	0,22 ± 0,07	0,29 ± 0,18	0,038
Ausgangs-RASS			
Vor 1. SF	-4 ± 0,6	-3 ± 1,2	0,009
Vor 2. SF	-4 ± 0,3	-3 ± 1,3	0,13

**Tabelle 4: Ausgangsbedingungen vor Sedierungsstopp**

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; dargestellt sind die Sedierungsdauer während des gesamten Studienzeitraums, die Sedierungsdauer vor den jeweiligen Sedierungsfenstern, der Ausgangs-RASS vor Sedierungsstopp und die Dosierungen von Sufentanil und des jeweiligen Sedativums

In der Sedierungsdauer während des gesamten Studienzeitraums und der Sedierungsdauer vor den jeweiligen Sedierungsfenstern gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Patienten der Isoflurangruppe waren unmittelbar vor dem 1. Sedierungsfenster signifikant tiefer sediert als Patienten der Propofolgruppe.

Isofluranpatienten benötigten während des Studienzeitraums signifikant weniger Sufentanil als Patienten der Propofolgruppe.

## 4.2 Aufwachverhalten

### 4.2.1 Aufwachverhalten im 1. Sedierungsfenster

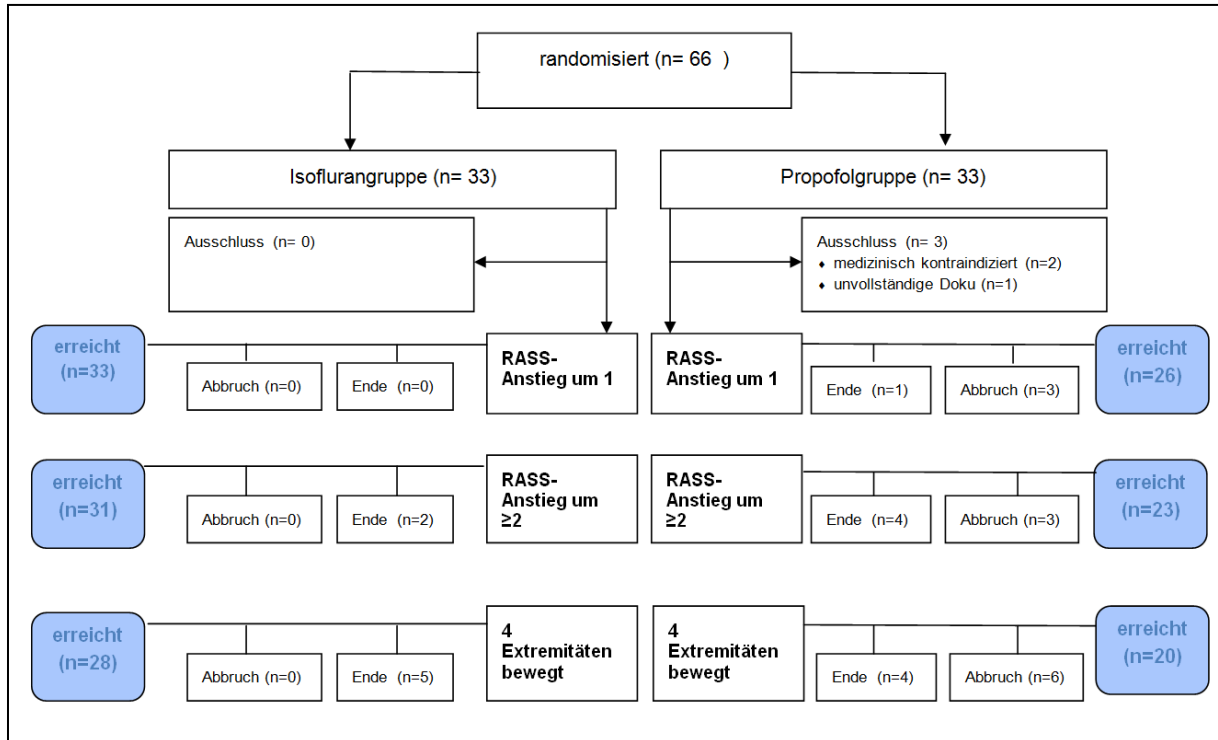
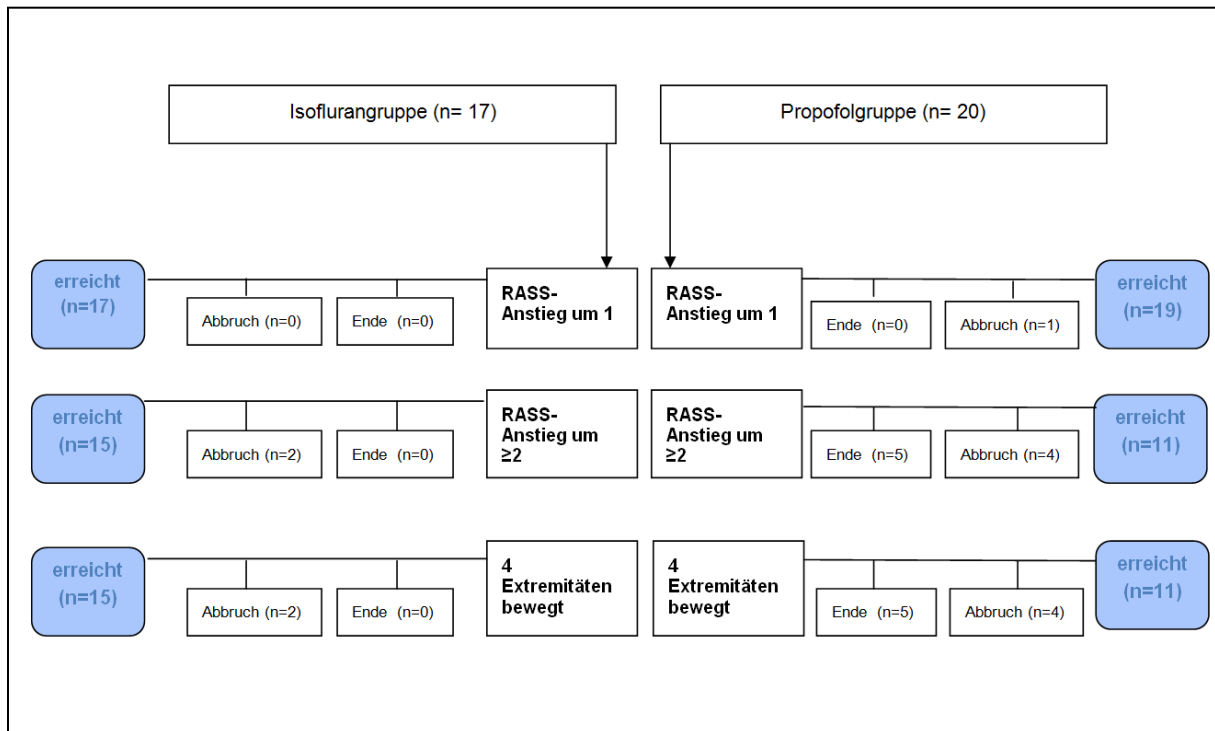


Abbildung 5: Aufwachparameter im 1. Sedierungsfenster (2h)

Abbildung 5 zeigt die Aufwachparameter im 1. Sedierungsfenster. Alle randomisierten Isofluranpatienten erhielten nach  $24 \pm 6$ h ein erstes Sedierungsfenster. In der Propofolge Gruppe wurden 3 Patienten ausgeschlossen und erhielten kein Sedierungsfenster. Als Ziel des Sedierungsfensters wurde das Bewegen aller 4 Extremitäten definiert. Ein Sedierungsfenster dauerte 2 Stunden. Hat der Patient einen dieser Parameter innerhalb der 2 Stunden nicht erreicht oder wurde das Sedierungsfenster vorzeitig abgebrochen, so wurde er im Log-Rank Test ab diesem Zeitpunkt zensiert. Gründe für einen vorzeitigen Abbruch waren Agitation, ein Anstieg des systolischen Blutdrucks auf  $\geq 180$ mmHg oder ein Anstieg der Herzfrequenz auf  $\geq 140$ /min.

#### 4.2.2 Aufwachverhalten im 2. Sedierungsfenster



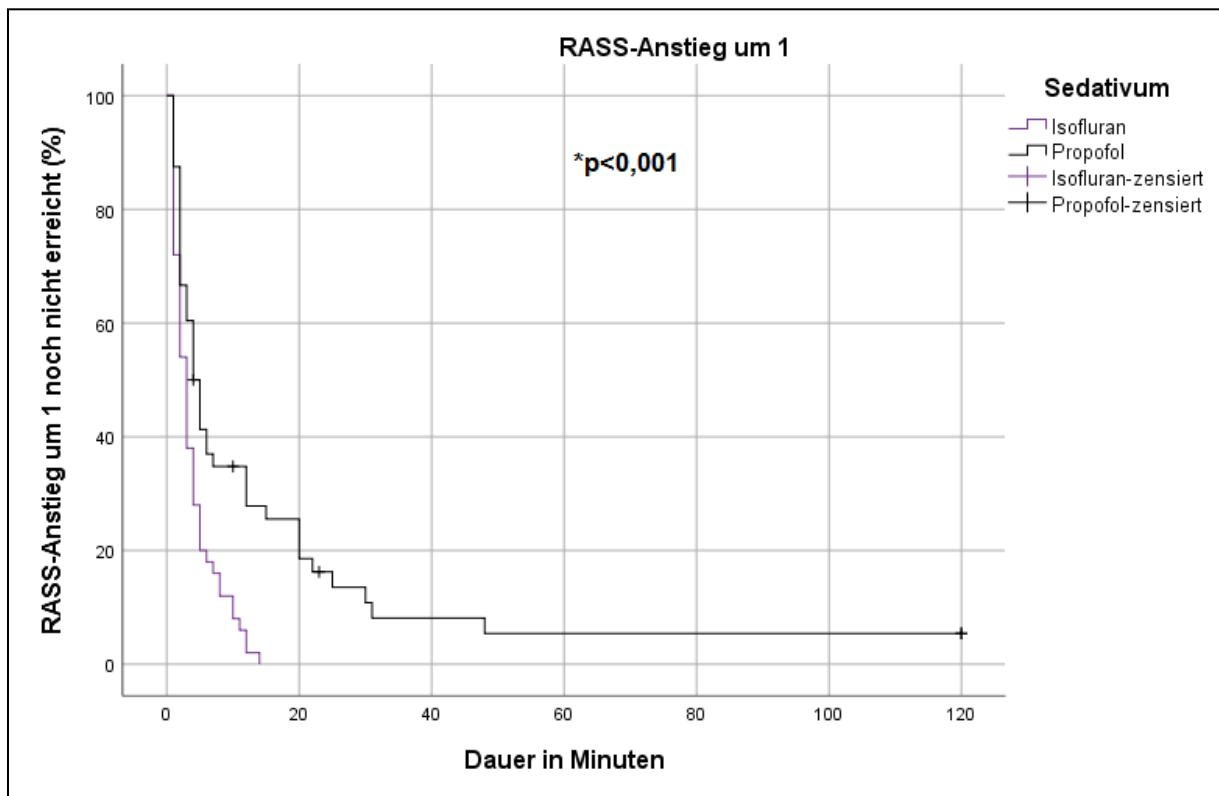
**Abbildung 6: Aufwachparameter im 2. Sedierungsfenster (2h)**

Abbildung 6 zeigt die Aufwachparameter im 2. Sedierungsfenster nach  $48 \pm 6h$ .

In der Isoflurangruppe wurden 6 Patienten im 1. Sedierungsfenster extubiert, die tracheotomierten Patienten (n=9) und ein weiterer intubierter Patient wurden nach dem 1. Sedierungsfenster nicht weiter sediert. 17 Isofluranpatienten erhielten nach  $48 \pm 6h$  ein zweites Sedierungsfenster. In der Propofolgruppe wurden 5 Patienten im 1. Sedierungsfenster extubiert, 4 tracheotomierte Patienten und zwei intubierte Patienten wurden nach dem 1. Sedierungsfenster nicht weiter sediert. Bei einem Patienten aus der Propofolgruppe war ein zweites Sedierungsfenster ebenfalls kontraindiziert und bei einem weiteren Patienten war die Dokumentation des Sedierungsfensters nicht vollständig. Bei 20 Propofolpatienten wurden die Aufwachparameter im 2. Sedierungsfenster analysiert.

Die Zeiten jedes Aufwachparameters in beiden Sedierungsfenstern wurden innerhalb einer Studiengruppe mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht und anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. In den jeweiligen Gruppen fand sich kein Unterschied zwischen den Werten des ersten und des zweiten Sedierungsfensters, sodass beide Sedierungsfenster gepoolt ausgewertet wurden. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Log-Rank Tests.





**Abbildung 7: Kaplan-Meier Diagramm, RASS-Anstieg um 1**

lila = Isoflurangruppe (n=50), schwarz = Propofolgruppe (n=50)

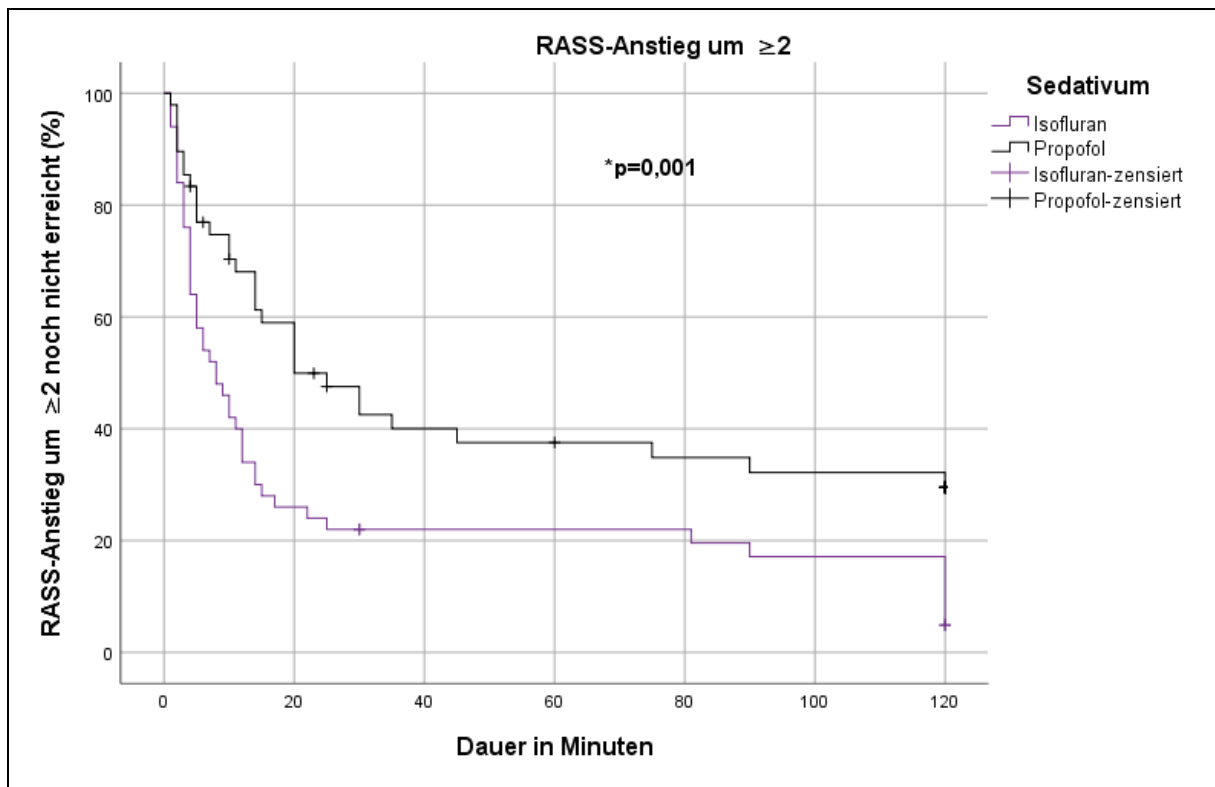
Die y-Achse stellt den Anteil der Patienten dar, die noch keinen RASS-Anstieg um einen RASS-Punkt erreicht haben. Die x-Achse zeigt die benötigte Zeit in Minuten. Für jeden Patienten, der einen RASS-Anstieg um einen RASS-Punkt erreicht hat, fällt die Kurve senkrecht nach unten ab. Patienten, bei denen das Sedierungsfenster abgebrochen werden musste, bevor sie einen RASS-Anstieg um einen RASS-Punkt erreicht hatten, wurden ab diesem Zeitpunkt zensiert. Dies ist mit einem kleinen senkrechten Strich dargestellt.

Abbildung 7 zeigt den RASS-Anstieg um einen Punkt, gepoolt für beide Sedierungsfenster.

Isofluranpatienten erreichten immer einen RASS-Anstieg um einen Punkt. Propofolpatienten erreichten fünfmal keinen RASS-Anstieg um einen Punkt innerhalb von zwei Stunden nach Sedierungsstopp, wobei das Sedierungsfenster viermal vorzeitig abgebrochen werden musste.

Patienten der Isoflurangruppe erreichten also signifikant häufiger einen RASS-Anstieg um einen Punkt (50/50 vs. 45/50,  $p=0,02$ ) und zeigten einen signifikant schnelleren Anstieg (3 [1-4,5] vs. 4 [2-12.75] Minuten,  $p=0,036$ ) als Patienten der Propofolgruppe.

Mittels Log-Rank-Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=<0,001$ )

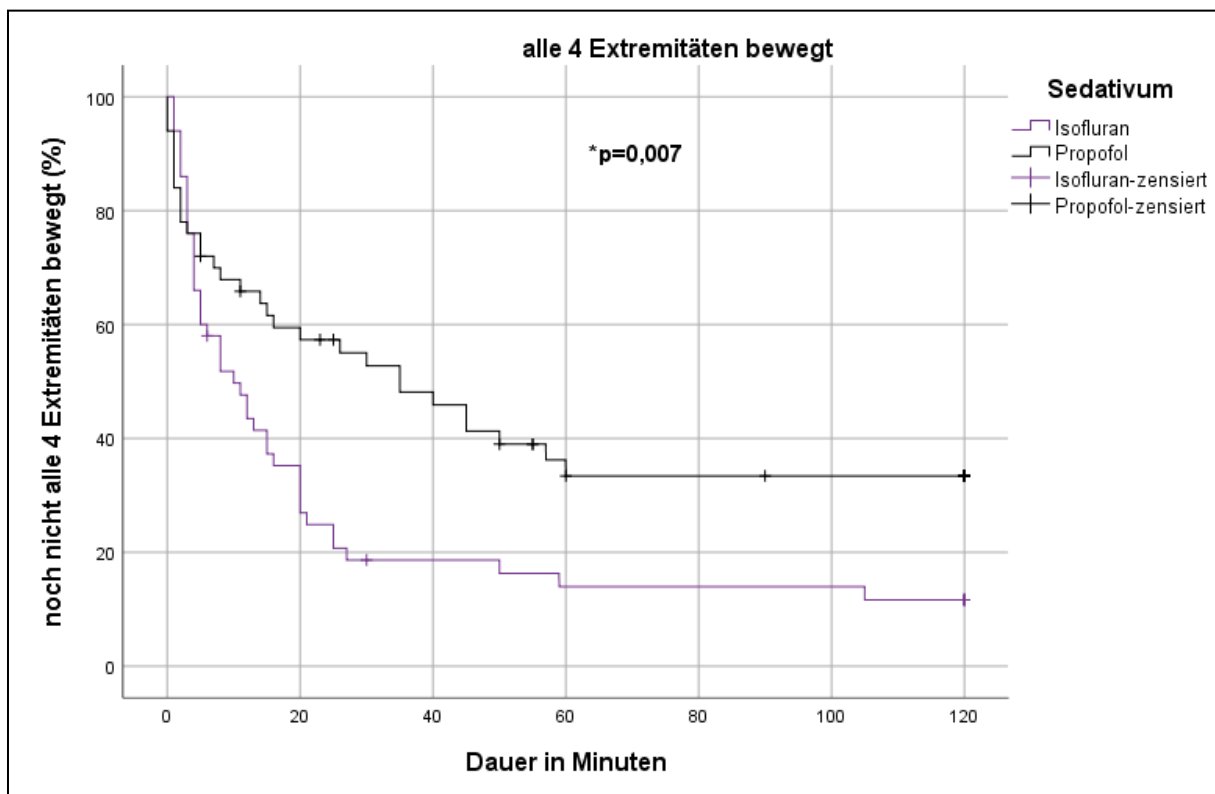


**Abbildung 8: Kaplan-Meier Diagramm, RASS-Anstieg um  $\geq 2$**

lila = Isoflurangruppe (n=50), schwarz = Propofolgruppe (n=50)

Die y-Achse stellt den Anteil der Patienten dar, die noch keinen RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte erreicht haben. Die x-Achse zeigt die benötigte Zeit in Minuten. Für jeden Patienten, der einen RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte erreicht hat, fällt die Kurve senkrecht nach unten ab. Patienten, bei denen das Sedierungsfenster abgebrochen werden musste, bevor sie einen RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte erreicht hatten, wurden ab diesem Zeitpunkt zensiert. Dies ist mit einem kleinen senkrechten Strich dargestellt.

Abbildung 8 zeigt den RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte, gepoolt für beide Sedierungsfenster. Isofluranpatienten erreichten viermal keinen RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte innerhalb von zwei Stunden nach Sedierungsstopp, wobei das Sedierungsfenster zweimal vorzeitig abgebrochen werden musste. Propofolpatienten erreichten 16-mal keinen RASS-Anstieg um 2 oder mehr RASS-Punkte innerhalb von zwei Stunden nach Sedierungsstopp, wobei das Sedierungsfenster siebenmal vorzeitig abgebrochen werden musste. Ein Propofolpatient erreichte nach 127 Minuten einen RASS-Anstieg um 2 RASS-Punkte und wurde mit in die Auswertung genommen. Patienten der Isoflurangruppe erreichten also signifikant häufiger einen RASS-Anstieg um zwei oder mehr RASS-Punkte (46/50 vs. 34/50,  $p=0,003$ ) und zeigten im Trend einen schnelleren Anstieg (6 [3-12] vs. 17,5 [4,75-31,25] Minuten, nicht signifikant) als Patienten der Propofolgruppe. Mittels Log-Rank-Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,001$ ).



**Abbildung 9: Kaplan-Meier Diagramm, Befolgen von Aufforderungen**

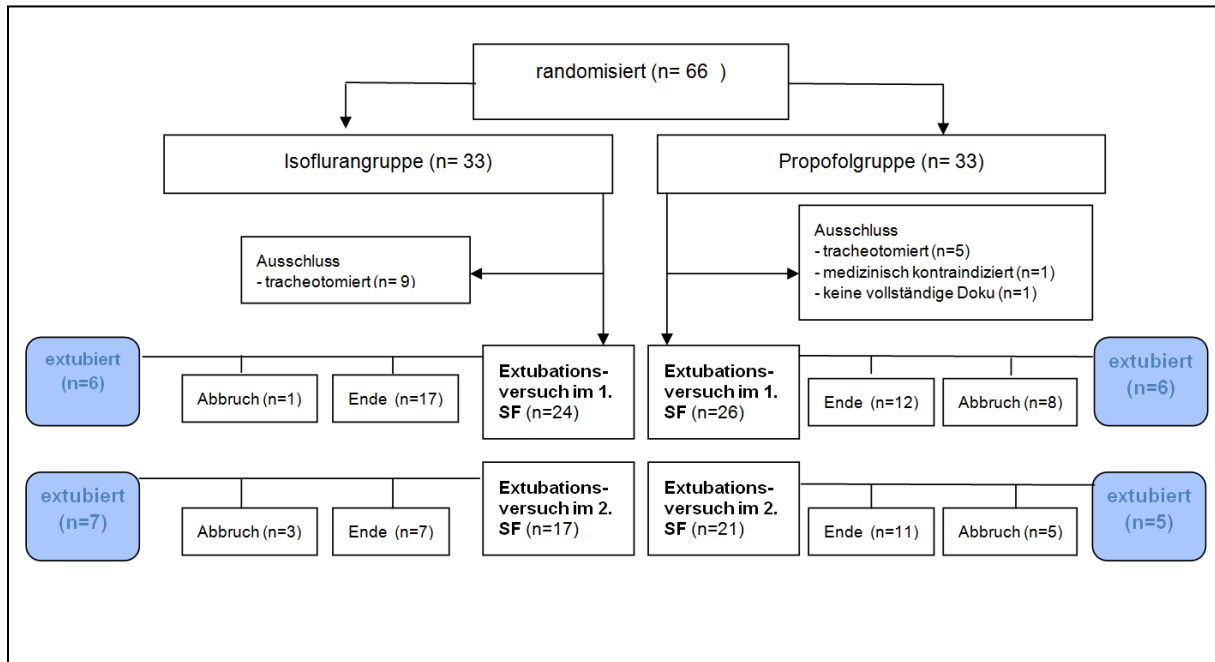
lila = Isoflurangruppe (n=50), schwarz = Propofolgruppe (n=50)

Die y-Achse stellt den Anteil der Patienten dar, die noch nicht alle 4 Extremitäten auf Aufforderung bewegt haben. Die x-Achse zeigt die benötigte Zeit in Minuten. Für jeden Patienten, der alle 4 Extremitäten auf Aufforderung bewegt hat, fällt die Kurve senkrecht nach unten ab. Patienten, bei denen das Sedierungsfenster abgebrochen werden musste, bevor sie alle 4 Extremitäten auf Aufforderung bewegt hatten, wurden ab diesem Zeitpunkt zensiert. Dies ist mit einem kleinen senkrechten Strich dargestellt.

Abbildung 9 zeigt die Zeiten, bis die Patienten alle vier Extremitäten auf Aufforderung bewegten, gepoolt für beide Sedierungsfenster. Isofluranpatienten waren dazu siebenmal nicht in der Lage, wobei das Sedierungsfenster zweimal vorzeitig abgebrochen werden musste. Propofolpatienten waren dazu 19-mal nicht in der Lage, wobei das Sedierungsfenster zehnmal vorzeitig abgebrochen werden musste.

Patienten der Isoflurangruppe bewegten also signifikant häufiger alle vier Extremitäten (43/50 vs. 31/50,  $p=0,006$ ) und taten dies im Trend schneller als Patienten der Propofolgruppe (8 [3-20] vs. 14,5 [1,75-36,25] Minuten, nicht signifikant). Mittels Log-Rank-Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,007$ ).

### 4.3 Extubationszeiten



**Abbildung 10: Extubationen im 1. und 2. Sedierungsfenster**

Dargestellt sind die Extubationen im 1. und 2. Sedierungsfenster; 9 Isofluranpatienten wurden ausgeschlossen, n=24 Extubationsversuche im 1. Sedierungsfenster, n=6 Extubationen. Ein Isofluranpatient wurde nach dem ersten Sedierungsfenster nicht weiter sediert, n=17 Extubationsversuche im 2. Sedierungsfenster, n=7 Extubationen. 7 Propofolpatienten wurden ausgeschlossen, n=26 Extubationsversuche im 1. Sedierungsfenster, n=6 Extubationen. Bei einem Propofolpatient war das 1. Sedierungsfenster kontraindiziert, im 2. Sedierungsfenster fand ein Extubationsversuch statt, n=21 Extubationsversuche im 2. Sedierungsfenster, n=5 Extubationen.

Nicht alle randomisierten Patienten konnten in die Erfassung der Extubationszeiten mit einbezogen werden. Abbildung 10 zeigt eine Übersicht über die erfolgten Extubationen in beiden Sedierungsfenstern. Die Gründe für den Abbruch beziehungsweise das Ende eines Extubationsversuchs sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 angegeben.

In der Isoflurangruppe wurde ein Patient nach dem 1. Sedierungsfenster nicht weiter sediert, es fand also kein Extubationsversuch in einem 2. Sedierungsfenster statt. Ein Propofol-Patient erhielt nach  $24\text{h} \pm 6\text{h}$  keinen Extubationsversuch, da ein Sedierungsfenster medizinisch kontraindiziert war. Ein Extubationsversuch erfolgte nach  $48\text{h} \pm 6\text{h}$  im 2. Sedierungsfenster.

Ob ein Extubationsversuch durchgeführt werden konnte, war abhängig von hämodynamischen Parametern, respiratorischen Parametern und der Vigilanz des Patienten. Um die Möglichkeit einer Extubation in Betracht zu ziehen, musste der Patient kreislaufstabil bei  $< 0,2 \mu\text{g/kg/min}$  Noradrenalin sein. Weitere Voraussetzungen waren ein Oxygenierungsindex  $\geq 250\text{mmHg}$ , ein PEEP (positive end-expiratory pressure)  $\leq 10\text{mbar}$ , ein

PS (Pressure Support) <7mbar und ein RASS-Wert von 0 bis -1. War eine dieser Voraussetzungen nicht gegeben, konnte der Patient nicht extubiert werden.

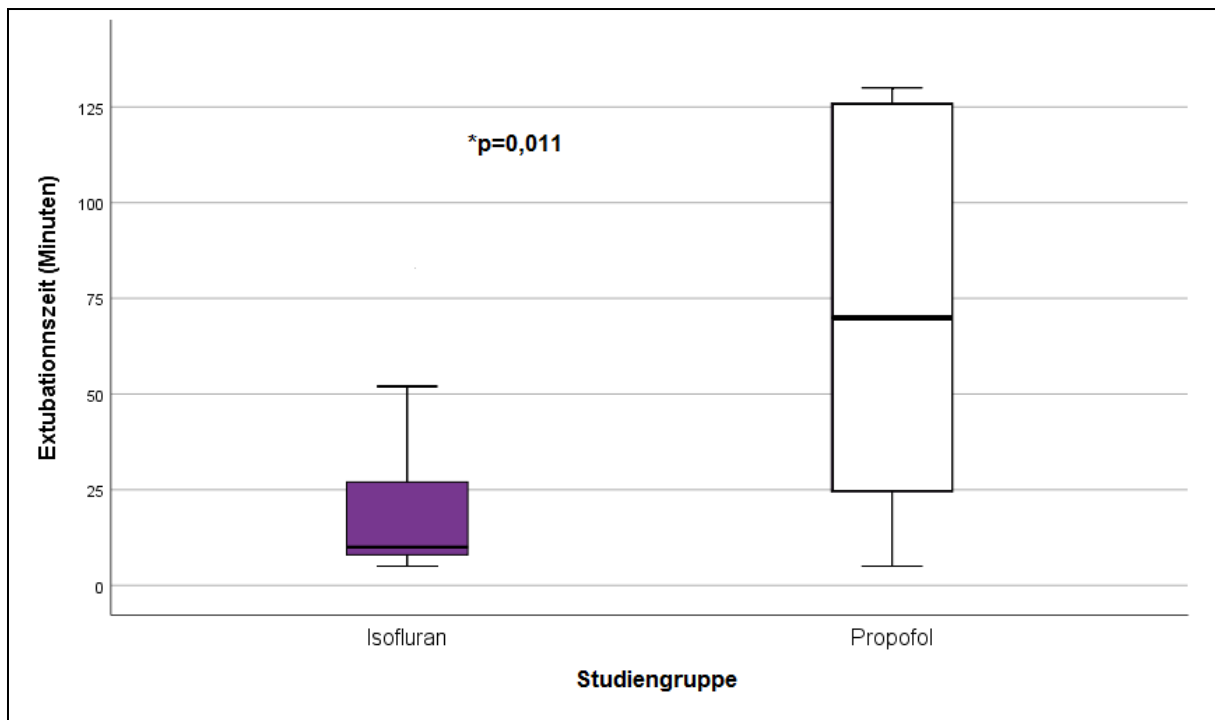
Innerhalb der jeweiligen Studiengruppe konnte zwischen den beiden Sedierungsfenstern kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden. Die Extubationszeiten beider Sedierungsfenster wurden gepoolt ausgewertet.

<b>1. Sedierungsfenster</b>	<b>Isoflurangruppe (n=24)</b>	<b>Propofolgruppe (n=26)</b>
<u>Gründe für Abbruch des SF</u>		
- Blutdruck <sub>sys</sub> ≥ 180mmHg	n=0	n=4
- Herzfrequenz ≥ 140/min	n=0	n=1
- Agitation	n=1	n=3
<u>Gründe für keine Extubation</u>		
- Hämodynamik	n=2	n=0
- respiratorisch	n=8	n=7
- Vigilanz	n=7	n=5

**Tabelle 5: Gründe für Abbruch und keine Extubation im 1. Sedierungsfenster**

<b>2. Sedierungsfenster</b>	<b>Isoflurangruppe (n=17)</b>	<b>Propofolgruppe (n=21)</b>
<u>Gründe für Abbruch des SF</u>		
- Blutdruck <sub>sys</sub> ≥ 180mmHg	n=3	n=1
- Herzfrequenz ≥ 140/min	n=0	n=2
- Agitation	n=0	n=2
<u>Gründe für keine Extubation</u>		
- Hämodynamik	n=0	n=2
- respiratorisch	n=5	n=4
- Vigilanz	n=2	n=5

**Tabelle 6: Gründe für Abbruch und keine Extubation im 2. Sedierungsfenster**

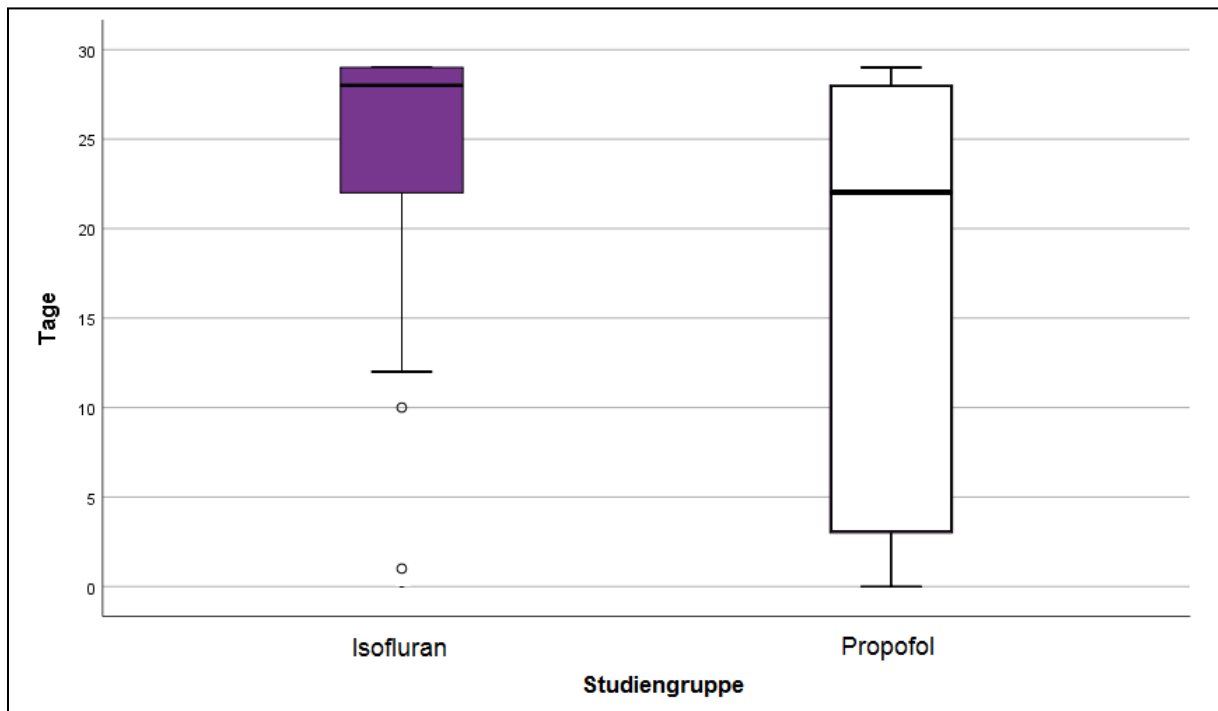


**Abbildung 11: Extubationszeiten**

lila = Isofluran (n=13), weiß = Propofol (n=11); dargestellt ist der Median als horizontale schwarze Linie, das 1. und das 3. Quartil (Inhalt der Box) sowie Minimum und Maximum (Antennen)

Abbildung 11 veranschaulicht die Auswertung der Extubationszeiten mithilfe eines Boxplot. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten der Isoflurangruppe signifikant schneller extubiert wurden (10 [8,0 - 27,0] vs. 70 [24,5 - 126,0] Minuten,  $p=0,011$ ). Auffallend ist auch die deutlich geringere Spannweite der Extubationszeiten in der Isoflurangruppe.

#### 4.4 Ventilator-free days



**Abbildung 12: Ventilator-free days (VFD)**

lila = Isofluran (n=33), weiß = Propofol (n=33); dargestellt ist der Median als horizontale schwarze Linie, das 1. und das 3. Quartil (Inhalt der Box) sowie Minimum und Maximum (Antennen)

Abbildung 12 zeigt die beatmungsfreien Tage der Isofluran- und Propofolpatienten im Zeitraum von 30 Tagen. Es zeigte sich ein Trend zu mehr VFD in der Isoflurangruppe (28 [22-29] vs. 22 [3 - 28] Tage), welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

## 5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der IsoConDa-Studie 66 Patienten ausgewertet, die nach der Randomisierung entweder mit Isofluran via AnaConDa oder intravenös mit Propofol sediert wurden. Die IsoConDa-Studie ist die erste Studie, die Isofluran mit der langsamsten Kinetik unter den drei heute gebräuchlichen volatilen Anästhetika mit Propofol, dem intravenösen Sedativum mit der raschesten Elimination verglichen hat. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten der Isoflurangruppe signifikant schneller aufwachten und eine signifikant schnellere kognitive Erholung zeigten. Insgesamt konnten 13 Patienten der Isoflurangruppe und 11 Patienten der Propofolgruppe extubiert werden. Auch die Zeit zwischen Sedierungsstopp und Extubation war bei den Isofluranpatienten signifikant kürzer als bei den Patienten der Propofolgruppe. Auffallend war eine deutlich geringere Spannweite der Extubationszeiten in der Isoflurangruppe. Der Opioidverbrauch während des Studienzeitraums war in der Isoflurangruppe signifikant geringer. Des Weiteren zeigte sich ein Trend zu mehr VFD in der Isoflurangruppe. Die inhalative Sedierung mit Isofluran via AnaConDa erschien als sicher und gut praktikabel.

Grund für die kürzeren Aufwach- und Extubationszeiten könnte der Unterschied zwischen Propofol und Isofluran in der Pharmakokinetik sein. Das intravenöse Sedativum Propofol wird in der Leber über Cytochrom P450 2B6 metabolisiert und die Abbauprodukte dann renal ausgeschieden. Die Metabolisierung von Propofol ist demnach abhängig von der Leber- und Nierenfunktion des Patienten. Außerdem ist Propofol sehr lipophil und akkumuliert nach längerer Applikation im Fettgewebe. Isofluran als volatiles Anästhetikum wird größtenteils pulmonal eliminiert, nur 0,2% werden metabolisiert. Die Eliminierung von Isofluran ist also nicht von der Leber- oder Nierenfunktion des Patienten abhängig. Dieser Vorteil ist speziell auf der Intensivstation von großer Bedeutung. Das Patientenkollektiv auf der Intensivstation wird immer älter und ist meist multimorbid, sodass Leber- und Nierenfunktion durch konsekutive Multimedikation und Organalterungsprozesse bereits eingeschränkt sind (Clegg et al. 2013). Des Weiteren hat Isofluran den Vorteil, dass es weniger akkumuliert als Propofol. Durch den geringen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten flutet Isofluran schnell an und wieder ab und ist deshalb in seinem Einsatz gut steuerbar. Dies erleichtert auch die Abläufe auf der Intensivstation. Eine Extubation ist aufgrund der guten Steuerbarkeit von Isofluran und der vergleichsweise kürzeren Aufwach- und Extubationszeit besser planbar als unter intravenöser Sedierung. Gerade zu Zeiten von Personalmangel hat das den Vorteil, dass die Sedierung nicht schon früh morgens abgestellt werden muss und der Patient sich selbst überlassen wird. Die Sedierung kann abgestellt werden, wenn Zeit ist, den Patienten während seiner Aufwachphase intensiv zu betreuen und auf dessen Bedürfnisse einzugehen.



Die Hauptzielgröße dieser Arbeit unterschied sich von der Hauptzielgröße der IsoConDa-Studie. Hauptzielgröße der IsoConDa-Studie war, zu zeigen, dass eine Sedierung mit Isofluran zur Aufrechterhaltung einer effektiven Sedierung der Sedierung mit Propofol nicht unterlegen ist. Hierfür wurde der prozentuale Anteil der Zeit evaluiert, in der sich die Patienten der jeweiligen Studiengruppe im Bereich der Ziel-RASS Werte zwischen -1 und -4 befanden. Als Nebenzielgrößen wurde das Sicherheitsprofil von Isofluran im Vergleich zu Propofol hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, Laborparameter, Vitalparameter, Organfunktionen und der Fähigkeit zur Spontanatmung evaluiert. Des Weiteren wurden die Aufwach- und Extubationszeiten nach Sedierungsstopp sowie der Analgetikaverbrauch und die Schmerzbewertung anhand der BPS dokumentiert. Im Rahmen eines Follow-ups wurden die Intensivverweildauer, die Beatmungsdauer und die beatmungsfreie Zeit innerhalb von 30 Tagen nach Studienende evaluiert.

## **5.1 Aufwachzeiten nach inhalativer Sedierung**

Die Aufwachzeiten korrelieren mit dem Wirkverlust des jeweiligen Medikaments nach Applikationsstopp. Um die Geschwindigkeit des Wirkverlusts nach Applikationsstopp zu beschreiben, verwendet man die kontextsensitive Halbwertszeit. Sie beschreibt die Dauer, in der die Plasmakonzentration des Medikaments auf 50% der Ausgangskonzentration abgefallen ist. Diese Zeit wird auch als 50%-Dekrementzeit bezeichnet. Die kontextsensitive Halbwertszeit für Propofol liegt nach achtstündiger Applikation bei 40 Minuten (Wappler 2006). Diese verlängert sich allerdings mit zunehmender Infusionsdauer, da es zur Rückflutung aus Gewebespeichern kommt. Dies ist bei Isofluran nicht in dem Maße der Fall. Klinisch relevanter ist jedoch die  $MAC_{awake}$ . Sie gibt an, bei welcher Konzentration 50% der Patienten auf Ansprache die Augen öffnen beziehungsweise reagieren, und liegt etwa bei einem Drittel des MAC-Wertes für die Hautinzision. Die  $MAC_{awake}$  sollte zur inhalativen Sedierung auf der Intensivstation nicht wesentlich überschritten werden, da bei dieser Konzentration autonome Funktionen wie Herz-Kreislaufregulation, Spontanatmung und Temperaturregulation größtenteils unbeeinflusst sind, das Bewusstsein jedoch ausgeschaltet bleibt (Meiser et al. 2017). Werden Patienten mit einer Konzentration nahe der  $MAC_{awake}$  sediert, wachen sie nach Sedierungsstopp schnell auf. Patienten die tiefer sediert werden, müssen nach Sedierungsstopp zuerst die  $MAC_{awake}$  erreichen und benötigen daher mehr Zeit, um wach zu werden. Des Weiteren kann die Kombination mit Opioiden dazu führen, dass noch pharmakologische Effekte auftreten, obwohl bereits ein Großteil des Anästhetikums eliminiert wurde. Beobachtet wird dieser Effekt bei höheren Abfallzeiten wie der 90%-Dekrementzeit, der Zeit bis zu einem Konzentrationsabfall um 90% auf 10% der

Ausgangskonzentration (Kato et al. 1999). Bei hohen Opioidkonzentrationen kommt es vermehrt zur Atemdepression und damit zu niedrigeren Atemfrequenzen. Die Abatmung von CO<sub>2</sub> und volatilen Anästhetika ist verlangsamt, was zu Hyperkapnie und einem verlangsamten Aufwachen führt.

Auch Eger und Kollegen sehen eine geringe alveoläre Ventilation als mögliche Ursache langer Dekrementzeiten. Durch geringe alveoläre Ventilation verlängert sich die Eliminationsphase der volatilen Anästhetika, und es kommt dadurch zu verlängerten Aufwachzeiten (Eger et al. 2005).

Des Weiteren können auch Erkrankungen des Patienten Einfluss auf die Aufwachzeiten nehmen. So ist es denkbar, dass eine Bewusstseinsstörung aufgrund einer septischen Enzephalopathie das Aufwachen verzögert und somit die Aufwachzeiten verlängert sind.

Bei beatmeten Patienten steigt die Inzidenz für Critical-Illness-Polyneuropathie und -myopathie mit zunehmender Beatmungsdauer, insbesondere bei Patienten mit Multiorgandysfunktion, Sepsis und ARDS (Kollmar 2016). Daraus können verspätete oder fehlende Extremitätenbewegungen resultieren und damit die Erfassung der Aufwachzeiten verfälscht werden.

In der ersten randomisierten klinischen Studie zur inhalativen Sedierung wurden 60 Patienten über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden entweder mit Isofluran oder mit Midazolam sediert (Kong et al. 1989). Isofluran wurde dem Luft-Sauerstoff-Gemisch mittels Vaporisator zugeführt. Die Studie zeigte die sichere Anwendung von Isofluran auf der Intensivstation während eines Zeitraums von bis zu 24 Stunden. Des Weiteren konnten Kong et al. unter Isofluran signifikant kürzere Aufwachzeiten und signifikant kürzere Extubationszeiten (Isofluran 60 [30-130 Minuten], Midazolam 195 [50-1080 Minuten]) zeigen. Die Aufwachzeit wurde definiert als die Zeit zwischen Sedierungsstopp und der Zeit, bis die Zehen auf Aufforderung bewegt wurden.

In einer randomisierten Studie zur postoperativen Sedierung auf der Intensivstation wurden 60 Patienten nach großen Operationen für 10,6h ± 5,5h invasiv beatmet und wurden entweder mit Desfluran oder mit Propofol sediert (Meiser et al. 2003). Die Sedierungstiefe wurde anhand des Ramsay Sedation Score erfasst. Die mit Desfluran sedierten Patienten zeigten nach Sedierungsstopp ein signifikant schnelleres Aufwachverhalten (Desfluran vs. Propofol: 5 [1,8 - 11] Minuten vs. 8,6 [2,7 - 25] Minuten) und konnten signifikant schneller extubiert werden (Desfluran vs. Propofol: 7,7 [4 - 17] Minuten vs. 13,5 [5 - 102] Minuten). Das Aufwachverhalten wurde anhand des Bispektralindex (BIS) erfasst. Gemessen wurde die Zeit bis zum Erreichen eines BIS > 75. Des Weiteren konnte eine schnellere mentale Erholung der mit Desfluran sedierten Patienten beobachtet werden. Die mentale Erholung

wurde mithilfe eines Gedächtnistests erfasst, bei dem sich die Patienten 5 Worte merken und diese nach einer definierten Zeit wiederholen mussten.

Unter Verwendung eines geringen Frischgasflusses waren die reinen Medikamentenkosten pro Tag für Desfluran geringer als die für Propofol. Die Autoren beschrieben die postoperative Sedierung erwachsener Patienten mit Desfluran als einfach und gut durchführbar. Diese Art der Sedierung stellt für Meiser et al. eine sichere und gut steuerbare Alternative zur intravenösen Sedierung dar. Die in dieser Arbeit beschriebene geringere Spannweite der Extubationszeiten in der Desflurangruppe konnte auch in der vorliegenden Arbeit für die Extubationszeiten der Isoflurangruppe beobachtet werden.

Die Verwendung eines Narkosegerätes ist allerdings auf einer Intensivstation nicht praktikabel.

In der ersten randomisierten, kontrollierten Studie, die die Verwendung des AnaConDa-Systems zur Langzeitsedierung evaluierte, wurden 40 Patienten entweder inhalativ via AnaConDa-System mit Isofluran oder intravenös mit Midazolam über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden sediert (Sackey et al. 2004). Die Sedierungstiefe wurde anhand des Bloomsbury Sedation Score erfasst. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die mit Isofluran sedierten Patienten nach Beendigung der Sedierung signifikant schneller aufwachten, Aufforderungen befolgten (Isofluran vs. Midazolam:  $10 \pm 8$  vs.  $110 \pm 132$  Minuten) und auch signifikant schneller extubiert werden konnten (Isofluran vs. Midazolam:  $10 \pm 5$  vs.  $252 \pm 271$  Minuten). Der Anteil der Zeit, in der die gewünschte Sedierungstiefe erreicht war, war bei beiden Medikamenten gleichwertig.

Die Autoren sehen in der inhalativen Sedierung mit Isofluran via AnaConDa eine sichere und effiziente Sedierungsmethode für kritisch kranke Patienten mit einem geringeren Akkumulationsrisiko im Vergleich zur üblichen intravenösen Sedierung.

Passend zu den Erkenntnissen dieser Studie sind die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit. Die mit Isofluran sedierten Patienten wurden ebenfalls signifikant schneller wach, befolgten Aufforderungen signifikant schneller und konnten signifikant schneller extubiert werden (Isoflurangruppe  $10 [8,0 - 27,0$  Minuten], Propofolgruppe  $70 [24,5 - 126,0$  Minuten]).

Nach dieser Studie publizierten die Autoren ein prospektives Kurzzeit- und Langzeit-Follow-up. Das Kurzzeit-Follow-up wurde bis 4 Tage nach Medikamentenstopp erfasst, das Langzeit-Follow-up wurde nach 6 Monaten mittels Fragebogen erfasst. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Zeitraum der 4 Tage nach Sedierungsstopp gezeigt werden. Allerdings zeigte die Auswertung des Langzeit-Follow-ups nach 6 Monaten einen Trend dazu, dass es nach Isofluran-Sedierung zu weniger Halluzinationen und Wahnvorstellungen

kam als nach einer Sedierung mit intravenösen Anästhetika wie Midazolam (Sackey et al. 2008).

Im Jahr 2005 veröffentlichte Hanafy eine randomisierte Studie mit 24 männlichen Patienten nach koronararteriellem Bypass. Darin evaluiert er die Sicherheit und Effizienz der postoperativen inhalativen Sedierung mit Isofluran via AnaConDa-System im Vergleich zur intravenösen Sedierung mit Midazolam. Die Patienten wurden für bis zu 24 Stunden sediert. Die Sedierungstiefe wurde anhand des Ramsay Sedation Score erfasst. Die Analgesie erfolgte in beiden Gruppen mit Morphin. Neben Aufwach- und Extubationszeiten wurden auch Parameter zur Hämodynamik, Sedierungstiefe, Morphinverbrauch, Nierenfunktion und Leber- und Herzenzyme dokumentiert. Hanafy konnte in dieser Studie signifikant kürzere Aufwachzeiten (Isofluran vs. Midazolam:  $16 \pm 3$  vs.  $60 \pm 20$  Minuten) und Extubationszeiten (Isofluran vs. Midazolam:  $15 \pm 5$  vs.  $120 \pm 30$  Minuten) nach Isofluran-Sedierung zeigen. Auch die Zeit bis zur Mobilisation aus dem Bett war bei den Isofluranpatienten signifikant kürzer, als nach Midazolam-Sedierung (Isofluran vs. Midazolam:  $8 \pm 2$  Stunden vs.  $14 \pm 3$  Stunden). Die Sedierungstiefe, erfasst anhand des Ramsay-Scores, war bei beiden Patientengruppen gleichwertig. Hanafy beschreibt die inhalative Sedierung männlicher Patienten nach koronararteriellem Bypass als sicher und effektiv mit kürzeren Aufwachzeiten im Vergleich zur Sedierung mit Midazolam (Hanafy 2005).

Röhm und Kollegen publizierten 2008 ebenfalls eine randomisierte Studie zur Sevofluran-Sedierung mittels AnaConDa-System nach kardiochirurgischen Eingriffen. 70 Patienten wurden für diese prospektive, kontrollierte Studie randomisiert und erhielten entweder Sevofluran oder Propofol. Hauptzielgröße der Studie war die Extubationszeit. Ebenfalls dokumentiert wurden Aufwachzeiten, Anästhetikaverbrauch und Intensivverweildauer. Die Studie konnte signifikant kürzere Extubationszeiten (Sevofluran vs. Propofol: 22 [8-46] vs. 151 [69-299] Minuten) und eine signifikant kürzere Beatmungsdauer bei Patienten mit Sevofluransedierung im Vergleich zu Propofol zeigen. Bei gleicher Sedierungstiefe in beiden Gruppen, gemessen anhand des RASS und des BIS, konnten Patienten der Sevoflurangruppe nach Sedierungsstopp Aufforderungen signifikant schneller befolgen (Median; Sevofluran vs. Propofol: 7 vs. 42 Minuten). Röhm et al. beschreiben die Sedierung mit Sevofluran als sichere effektive Alternative zur Sedierung mit Propofol (Röhm et al. 2008).

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich ebenfalls mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. Genau wie in der Studie von Röhm et al. konnten inhalativ sedierte Patienten signifikant schneller Aufforderungen befolgen.

Jerath et al. konnten 2015 vergleichbare Ergebnisse beobachten. Auch diese randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen. 74 der 141 Studienpatienten erhielten Propofol, 67 wurden entweder mit Isofluran oder mit Sevofluran sediert. Die Anästhesie intraoperativ erfolgte bereits mit der jeweiligen Studienmedikation und wurde postoperativ weitergeführt. Jerath und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit inhalativer Sedierung signifikant schneller bereit zur Extubation waren (Isofluran/Sevofluran vs. Propofol: 135 [95-200] vs. 215 [150-280] Minuten) und nach Sedierungsstopp auch signifikant schneller extubiert werden konnten (Isofluran/Sevofluran vs. Propofol: 182 [140-255] vs. 291 [210-420] Minuten)(Jerath et al. 2015).

Eine weitere randomisierte klinische Studie zur Langzeitsedierung mit inhalativer Sedierung wurde 2011 von Mesnil und dessen Arbeitsgruppe veröffentlicht (Mesnil et al. 2011). 60 Patienten wurden entweder inhalativ mit Sevofluran oder intravenös mit Propofol oder Midazolam über einen Zeitraum von 24 bis 96 Stunden sediert. Die Sedierungstiefe wurde anhand des Ramsay Sedation Score erfasst. Wie in allen bereits erwähnten Studien konnten auch Mesnil und seine Arbeitsgruppe kürzere Aufwachzeiten (Sevofluran vs. Propofol vs. Midazolam:  $19 \pm 12$  vs.  $91 \pm 35$  Minuten vs.  $260 \pm 150$  Minuten) und Extubationszeiten (Sevofluran vs. Propofol vs. Midazolam:  $34 \pm 13$  vs.  $326 \pm 13$  vs.  $600 \pm 13$  Minuten) in der Sevoflurangruppe beobachten. Der Anteil der Zeit in der gewünschten Sedierungstiefe war zwischen den Gruppen vergleichbar. Anders als bei Patienten, die mit Midazolam oder Propofol sediert wurden, traten in der Sevoflurangruppe keine Halluzinationen auf. Diesen Trend beschreiben auch Sackey et al. in ihrer Studie von 2008.

In allen der zitierten Studien konnten signifikant kürzere Aufwach- und Extubationszeiten nach Sedierung mit inhalativen Anästhetika im Vergleich zur Sedierung mit intravenösen Anästhetika gezeigt werden. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. In der jetzigen Arbeit, in der erstmals Isofluran mit Propofol verglichen wurde, zeigten sich sogar noch deutlich kürzere Extubationszeiten bei inhalativ sedierten Patienten (Isofluran vs. Propofol: 10 [8,0 - 27,0] vs. 70 [24,5 - 126,0] Minuten). Dies ist interessant, da Sevofluran durch seinen geringeren Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten eine schnellere Kinetik aufweist als Isofluran.

Die zitierten Arbeiten untersuchten neben den Aufwachzeiten und Extubationszeiten auch andere Aspekte wie den Opioidverbrauch, die Auswirkung auf verschiedene Organfunktionen und die Krankenhausverweildauer.

In der Arbeit von Sackey und Kollegen zeigte sich in der Midazolamgruppe die Tendenz zu einem höheren Morphinverbrauch, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (Sackey et al. 2004). In einer späteren Arbeit konnte bei Sevofluranpatienten ebenfalls ein geringerer Remifentanilverbrauch innerhalb 24 Stunden nach Sedierungsende beobachtet werden (Mesnil et al. 2011). Die Autoren begründen dies mit der antagonistischen Wirkung von inhalativen Anästhetika am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein geringerer Opioidverbrauch in der Isoflurangruppe beobachtet werden. In den anderen Studien war der Opioidverbrauch in der Gruppe der inhalativ sedierten Patienten vergleichbar zum Opioidverbrauch der intravenös sedierten Patienten (Hanafy 2005; Jerath et al. 2015; Röhm et al. 2008).

Des Weiteren wurde in einigen Studien die Auswirkung der inhalativen Sedierung auf die Leber- und Nierenfunktion untersucht. Bei der Metabolisierung volatiler Anästhetika, speziell bei der Verwendung von Sevofluran, wird anorganisches Fluorid freigesetzt, das potentiell nephrotoxisch ist. Keine der Studien hat eine Beeinflussung der Organfunktion beobachtet (Hanafy 2005; Mesnil et al. 2011; Sackey et al. 2004).

Bezüglich der Intensiv- und Krankenhausverweildauer konnten lediglich Röhm und Kollegen signifikant kürzere Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit Sevofluran-Sedierung beobachten. Die Intensivverweildauer war in beiden Gruppen vergleichbar (Röhm et al. 2008). In weiteren Studien zeigte sich kein Unterschied in der Intensiv- und Krankenhausverweildauer (Hanafy 2005; Jerath et al. 2015).

## 5.2 Limitationen der Methode

Die Patienten wurden nach Einschluss in die Studie zwar randomisiert, jedoch erfolgte die Sedierung der Patienten mit den jeweiligen Medikamenten unverblindet. Dies kann zum sogenannten Rosenthal-Effekt führen: durch die Erwartungen des Versuchsleiters kommt es zu eventuellen Verzerrungen der Studienergebnisse. Um diesem Effekt entgegen zu wirken, wurden alle Zeiten objektiv erfasst und der Ablauf der Studie bei jedem Patienten unabhängig von der Medikation streng nach Protokoll durchgeführt. Eine Verblindung ist bei inhalativer Sedierung nicht praktikabel. Endtidale Konzentrationen des volatilen Anästhetikums könnten im Falle einer Propofolsedierung nicht gemessen werden, und die Verblindung wäre hinfällig. Man müsste daher auf ein Gasmonitoring verzichten, allerdings würde das den Patienten unnötig gefährden. Wären rasche Bolusgaben nötig, müssten beide Perfusoren gleichzeitig bedient werden, um die Sedierung zu vertiefen. Dies ist möglicherweise mit einem zu hohen Risiko für die Patienten verbunden. Auch beim Spritzenwechsel oder der Diskonnektion vom Patienten wäre eine Verblindung durch den unverkennbaren Geruch volatiler Anästhetika hinfällig.

In Bezug auf die Extubationszeiten gibt es zu kritisieren, dass nur etwas mehr als ein Drittel der ausgewerteten 66 Patienten im Beobachtungszeitraum extubiert werden konnten. Daraus ergibt sich eine relativ geringe Fallzahl von 24 Patienten. Aus dieser Anzahl lässt sich nicht auf die Gesamtheit der Patienten auf der Intensivstation schließen. Allerdings konnte auch mit dieser relativ geringen Anzahl an Extubationen ein signifikanter Unterschied der Extubationszeiten zwischen inhalativer Sedierung mit Isofluran und intravenöser Sedierung mit Propofol gezeigt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen vieler bereits durchgeführter Studien.

In die Analyse der Aufwachzeiten gingen alle Patienten mit ein.

### 5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die inhalativ mit Isofluran beatmet wurden, nach Sedierungsstopp einen signifikant schnelleren RASS-Anstieg zeigen und signifikant schneller alle Extremitäten auf Aufforderung bewegen. Auch die Extubationszeiten waren in der Isoflurangruppe signifikant kürzer und zeigten eine geringere Streuung. Dies ermöglicht eine bessere Planbarkeit der Extubation und damit eine optimale Betreuung des Patienten während der Aufwachphase.

Die Verwendung volatiler Anästhetika zu Langzeitsedierung wird in der deutschen Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ zwar als Alternative zur intravenösen Sedierung genannt, dennoch handelt es sich hierbei zum jetzigen Zeitpunkt um einen "off-label use" (Baron et al. 2015). Mit der Belegung der Sicherheit und Effizienz der inhalativen Sedierung mit Isofluran via Anaconda durch die IsoConDa-Studie wird sich dies ändern und die inhalative Sedierung weiter verbreitet werden.

In der aktuellen Pandemie-Situation durch COVID-19 ist dies mehr denn je von Bedeutung. Seit Anfang des Jahres 2020 steigen die Virusverbreitung und damit die Fallzahlen rapide an. In schweren Fällen müssen die Patienten zum Teil wochenlang beatmet werden. Es kommt zu Lieferengpässen der gebräuchlichen Sedativa wie Propofol und Benzodiazepinen, die eine vorausschauende Ressourcenallokation notwendig machen, um die geltenden Qualitätsstandards auf der Intensivstation gewährleisten zu können (Herrmann et al. 2020). Jerath und Kollegen sehen eine mögliche Lösung dieser Problematik in der Verwendung volatiler Anästhetika (Jerath et al. 2020). Neben einer hohen Verfügbarkeit und guten Steuerbarkeit dieser Medikamente sehen die Autoren die Möglichkeit, dass es unter inhalativer Sedierung zur Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und zu kürzeren Beatmungsdauern bei Patienten mit COVID-19 ARDS kommt. Eine Verbesserung des Gasaustausches sowie eine Reduktion inflammatorischer Zytokine konnten bereits Jabaudon et al. für die Verwendung von Sevofluran im Vergleich zu Midazolam demonstrieren (Jabaudon et al. 2017). Die vermuteten organprotektiven Effekte volatiler Anästhetika könnten möglicherweise eine Überlegenheit gegenüber intravenösen Sedativa andeuten. Um diese Ergebnisse auch an COVID-Patienten zu bestätigen, bedarf es jedoch weiterer größerer randomisierter, kontrollierter Studien.



Um weitere positive Aspekte der inhalativen Sedierung evaluieren zu können, starteten Mitte des Jahres 2020 zwei weitere randomisierte, kontrollierte Studien, die SESAR-Studie (NCT04235608) und die INASED-Studie (NCT04341350). Beide Studien vergleichen volatile Anästhetika mit einer intravenösen Propofolsedierung. Ziel der SESAR-Studie (NCT04235608) ist, einen Unterschied in der Mortalität und der beatmungsfreien Tage bei mit Sevofluran sedierten ARDS-Patienten zu zeigen. Die INASED-Studie (NCT04341350) evaluiert die Auswirkung einer Isofluransedierung auf die Delirinzidenz. Die Ergebnisse dieser Studien bleiben abzuwarten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. (AkdÄ), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2004. "Schwere Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Nach Propofol-Infusionen Zur Sedierung." *Deutsches Ärzteblatt* 101(20): 3447–48. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2004/20041210.html> (June 12, 2018).
2. "AnaConDa ( Anaesthetic Conserving Device ) – Applikationssystem Für Anästhetika AnaConDa - Gebrauchsanweisung." 2017. (5): 15223. [https://www.sedanamedical.de/wp-content/uploads/2017/08/Anaconda\\_IFU\\_German-1.pdf](https://www.sedanamedical.de/wp-content/uploads/2017/08/Anaconda_IFU_German-1.pdf).
3. Andrews, J. Jeff, Robert V. Johnston, and George C. Kramer. 1993. "Consequences of Misfilling Contemporary Vaporizers with Desflurane." *Canadian Journal of Anaesthesia* 40(1): 71–76.
4. Baron, Ralf et al. 2015. "Evidence and Consensus Based Guideline for the Management of Delirium, Analgesia, and Sedation in Intensive Care Medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – Short Version." *GMS German Medical Science* 13: 2–42.
5. Bellgardt, M et al. 2013. "Inhalative Anästhetika in Der Intensivmedizin." *Intensivmedizin up2date* 9: 185–202. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344438>.
6. Brandt, L et al. 1997. *Illustrierte Geschichte Der Anästhesie*. 1st ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
7. Cholongitas, E et al. 2005. "Systematic Review: The Model for End-Stage Liver Disease - Should It Replace Child-Pugh's Classification for Assessing Prognosis in Cirrhosis?" *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 22(11–12): 1079–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305721> (June 1, 2018).
8. Clegg, Andrew et al. 2013. "Frailty in Elderly People." In *The Lancet*, Lancet Publishing Group, 752–62. <http://dx.doi.org/10.1016/> (October 6, 2020).
9. DGAI, and DIVI. 2015. "S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung Und Delirmanagement in Der Intensivmedizin." *AWMF-Leitlinien-Register* (001): 1–217. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf).
10. Eger, Edmond I, and Steven L. Shafer. 2005. "Tutorial: Context-Sensitive Decrement Times for Inhaled Anesthetics." *Anesthesia & Analgesia* 101(3): 688–96. <http://journals.lww.com/00000539-200509000-00017> (July 20, 2020).

11. Hanafy, Mohamed A. 2005. "Clinical Evaluation of Inhalational Sedation Following Coronary Artery Bypass Grafting." *Egyptian Journal of Anaesthesia* 21(3): 237–42.
12. Herrmann, J. et al. 2020. "Analgosedierung Bei Covid-19-Intensivpatienten. Besondere Aspekte Während Der Pandemie." *Anästh Intensivmed*: 154–58.
13. Jabaudon, Matthieu et al. 2017. "Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome a Randomized Controlled Pilot Study." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195(6): 792–800.
14. Jerath, Angela et al. 2015. "Volatile-Based Short-Term Sedation in Cardiac Surgical Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial." *Critical Care Medicine* 43(5): 1062–69.
15. Jerath, Angela, Niall D Ferguson, and Brian Cuthbertson. 2020. "Inhalational Volatile-Based Sedation for COVID-19 Pneumonia and ARDS." *Intensive Care Medicine* 46(8): 1563–66. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06154-8>.
16. Katoh, Takasumi et al. 1999. "The Effect of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Somatic and Sympathetic Responses to Surgical Incision." *Anesthesiology* 90(2): 398–405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9952144/> (July 20, 2020).
17. Kollmar, R. 2016. "Critical-Illness-Polyneuropathie Und -Myopathie Als Neurologische Komplikationen Der Sepsis." *Nervenarzt* 87(3): 236–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842898/> (July 20, 2020).
18. Kong, Kin Leong et al. 1989. 298 BrAlcdj *Isoflurane Compared with Midazolam for Sedation in the Intensive Care Unit*.
19. Kress, John P., Anne S. Pohlmann, Michael F. O'Connor and Jessie B. Hall. 2000. "Interruption of Sedative Infusion in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation." *The New England Journal of Medicine*: 1471–77.
20. Larsen, Reinhard. 2018. *Anästhesie*. Urban & Fischer in Elsevier.
21. Martin J., Heymann A., Bäsell K., Baron R., Biniek R., Bürkle H., Dall P., Dictus C., Eggers V., Eichler I., Engelmann L., Garten L., Hartl W., Haase U., Huth R., Kessler P., Kleinschmidt S., Koppert W., Kretz FJ., Laubenthal H., Marggraf G., Meiser A., Neugebauer E., Neuhaus, Spies. 2010. "Evidence and Consensus-Based German Guidelines for the Management of Analgesia , Sedation and Delirium in Intensive Care – Short Version." 8.
22. Martin, J. et al. 2007. "Changes in Sedation Management in German Intensive Care Units between 2002 and 2006: A National Follow-up Survey." *Critical Care* 11(6): 1–7.
23. Meiser, A. et al. 2010. "Funktionsweise Des 'Anaesthetic Conserving Device' : Besonderheiten Beim Einsatz Zur Inhalativen Sedierung." *Anaesthesist* 59(11): 1029–40.

24. Meiser, A. et al. 2003. "Desflurane Compared with Propofol for Postoperative Sedation in the Intensive Care Unit." *British Journal of Anaesthesia* 90(3): 273–80.
25. Meiser, A., H. Bomberg, T. Volk, and H. V. Groesdonk. 2017. "Neue Technische Entwicklungen Der Inhalativen Sedierung." *Anaesthesist* 66(4): 274–82.
26. Mesnil, Malcie et al. 2011. "Long-Term Sedation in Intensive Care Unit: A Randomized Comparison between Inhaled Sevoflurane and Intravenous Propofol or Midazolam." *Intensive Care Medicine* 37(6): 933–41.
27. Motsch, J. and J. Roggenbach. 2004. "Propofol-Infusionssyndrom." *Der Anaesthesist* 53(10): 1009–24. <http://link.springer.com/10.1007/s00101-004-0756-3> (June 12, 2018).
28. Oczenski, W. 2017. *Atmen - Atemhilfen*. 10. Auflag. Georg Thieme Verlag KG.
29. Payen, J.F. et al. 2001. "Assessing Pain in Critically Ill Sedated Patients by Using a Behavioral Pain Scale." *Critical care medicine* 29(12): 2258–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801819> (June 3, 2018).
30. Röhm, Kerstin D. et al. 2008. "Short-Term Sevoflurane Sedation Using the Anaesthetic Conserving Device after Cardiothoracic Surgery." *Intensive Care Medicine* 34(9): 1683–89.
31. Sackey, Peter V. et al. 2008. "Short- and Long-Term Follow-up of Intensive Care Unit Patients after Sedation with Isoflurane and Midazolam-A Pilot Study." *Critical Care Medicine* 36(3): 801–6.
32. Sackey, Peter V., Claes Roland Martling, Fredrik Granath and Peter J. Radell. 2004. "Prolonged Isoflurane Sedation of Intensive Care Unit Patients with the Anesthetic Conserving Device." *Critical Care Medicine*.
33. Schulte am Esch, J. 2007. "Inhalationsanästhetika Aus Duale Reihe - Anästhesie." In © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2007.
34. Sessler, Curtis N. et al. 2002. "The Richmond Agitation – Sedation Scale Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients."
35. Soliman, H. M., C. Mélot and J. L. Vincent. 2001. "Sedative and Analgesic Practice in the Intensive Care Unit: The Results of a European Survey." *British Journal of Anaesthesia* 87(2): 186–92. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.2.186>.
36. Tonner, Peter H., Norbert Weiler, Andrea Paris and Jens Scholz. 2003. "Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit." *Current opinion in anaesthesiology* 16(2): 113–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021449> (June 11, 2018).
37. Wappler, Frank. 2006. "Das Propofol- Infusionssyndrom." *Deutsches Ärzteblatt* 103: 705–10.

38. Wessendorf, Marcel. 2016. "Effizienz Der Desfluran-Reflektion in Abhängigkeit von Tidalvolumen , Atemfrequenz Und Patientenkonzentration in Einem Modellversuch: AnaConDa® versus MIRUS™." Universität des Saarlandes.
39. Yehya, Nadir et al. 2019. "Reappraisal of Ventilator-Free Days in Critical Care Research." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 200(7): 828–36.

## **7 DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. Andreas Meiser für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung. Seine Unterstützung und Geduld, die guten Ratschläge und Ideen und die schnelle Beantwortung jeglicher Fragen haben maßgeblich zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Bei Verena Fuchs, Florian Behne und Kathrin Meiers möchte ich mich für die Unterstützung bei der Datengewinnung bedanken. Verena Fuchs danke ich vor allem für all die motivierenden Worte und die hilfreichen Ratschläge beim Erstellen dieser Arbeit und für die tolle Zusammenarbeit auf der Intensivstation.

Ein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern der Interdisziplinären Operativen Intensivstation für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht hat. Eure unendliche Geduld, die vielen hilfreichen Ratschläge, die motivierenden Worte und der Rückhalt während des gesamten Studiums sind das Fundament dieser Arbeit. Vielen Dank, ohne Euch wäre dies alles nicht möglich gewesen.

## **8 LEBENSLAUF**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 9 ANHANG

### Anlage 1: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Wert	Beschreibung	Erläuterung
+4	Streitlustig	Streitlustig oder gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Entfernt oder zieht an Schläuchen/Kathetern, aggressiv gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Häufig ungezielte Bewegungen, Atmen gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, Bewegungen aber nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Auf Ansprache nicht vollständig wach aber hält > 10 Sekunden Blickkontakt
-2	Leichte Sedierung	Kurzes Erwachen auf Ansprache, < 10 Sekunden Blickkontakt
-3	Mäßige Sedierung	Bewegungen auf Ansprache aber kein Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache aber Bewegung auf körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf körperlichen Reiz

Richmond Agitation-Sedation Scale; Übersetzung von (Sessler et al.2002)

Die Richmond Agitation-Sedation Scale unterteilt die Sedierungstiefe in verschiedene Stufen. Sie reicht von +4 (streitlustig) bis -5 (nicht erweckbar) und wird nach einem bestimmten Schema erhoben. Zuerst wird der Patient beobachtet, ob er aufmerksam und ruhig (RASS 0) oder unruhig (RASS +1) ist, agitiert (RASS +2) oder streitlustig (RASS +4) ist. Ist das nicht der Fall, wird der Patient laut angesprochen und dazu aufgefordert, seine Augen zu öffnen. Reagiert der Patient weder mit Blickkontakt länger (RASS -1) oder kürzer (RASS -2) als 10 Sekunden, noch mit einer Bewegung (RASS -3), wird ein körperlicher Reiz gesetzt. Dieser Reiz kann ein Schulterschütteln oder ein kräftiges Beklopfen der Glabella sein. Dabei wird beobachtet, ob der Patient eine Reaktion zeigt (RASS -4) oder diese weiterhin ausbleibt (RASS -5).



## Anlage 2: Behavioral Pain Scale (BPS)

Item	Beschreibung	Punkte
Gesichtsausdruck	Entspannt	1
	Teilweise angespannt	2
	Stark angespannt	3
	Grimassieren	4
Bewegung der oberen Extremitäten	Keine Bewegung	1
	Teilweise Bewegung	2
	Anziehen mit Bewegung der Finger	3
	Ständiges Anziehen	4
Adaption an Beatmungsgerät	Beatmung wird gut toleriert	1
	Seltenes Husten	2
	Kämpfen mit dem Beatmungsgerät	3
	Kontrollierte Beatmung nicht möglich	4

Behavioral Pain Scale: Übersetzung von (Payen et al. 2001)

Die Behavioral Pain Scale dient zur Erfassung des Schmerzgrades bei Patienten, die nicht kommunizieren können. Sie enthält drei Unterskalen: Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremitäten und Adaption an das Beatmungsgerät. Jede Unterskala beinhaltet vier Abstufungen, die die Schmerzstärke widerspiegeln sollen. Die jeweiligen Punkte der Unterskalen werden zu einem Score addiert.

Der BPS Score reicht also von 3 (kein Schmerz) bis 12 (maximaler Schmerz), dabei wird ein Score kleiner gleich 6 angestrebt.