

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Monozentrische, retrospektive Datenanalyse der Auswirkung verschiedener  
Sedierungsformen auf die Körpertemperaturregulation und den  
Körpertemperaturverlauf bei kritisch kranken Patienten**

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

2024

vorgelegt von Marius Graf  
geboren am 16.03.1997 in Aachen

Tag der Verteidigung: 22.04.2024

Dekan: Prof. Dr. med. Menger

Erstberichterstatter: PD. Dr. med. Meiser

Zweitberichterstatter: Prof. Dr. med. Böhm

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>4</b>
1.1	ZUSAMMENFASSUNG .....	4
1.2	ABSTRACT.....	6
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
2.1	FIEBER BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN AUF DER INTENSIVSTATION .....	8
2.2	KÖRPERTEMPERATURREGULATION.....	10
2.2.1	<i>Blutgefäße der Haut</i> .....	11
2.2.2	<i>Schweißdrüsen</i> .....	11
2.2.3	<i>Schüttelfrost</i> .....	12
2.3	PROPOFOL.....	13
2.4	ISOFLURAN.....	14
2.5	INHALATIVE SEDIERUNG IN DER INTENSIVMEDIZIN .....	15
2.5.1	<i>Maligne Hyperthermie</i> .....	16
2.6	VERGLEICH DER INTRAVENÖSEN UND DER INHALATIVEN SEDIERUNG .....	17
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b> .....	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
4.1	EINSCHLUSSKRITERIEN & BEENDIGUNG DER DATENERHEBUNG .....	21
4.2	ERHOBENE DATEN .....	22
4.3	SEDIERUNGSTAGE.....	22
4.4	SEDIERUNGSGRUPPEN .....	23
4.5	FIEBERTAGE.....	23
4.6	OPIOIDGABE AN ISO- & PRO-TAGEN UND UMRECHNUNG IN MORPHIN-ÄQUIVALENTE .....	24
4.7	BERECHNUNG DES BODY-MASS-INDEX.....	25
4.8	BERECHNUNG SAPS II UND SOFA-SCORE .....	25
4.9	STATISTISCHE DATENANALYSE.....	26
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
5.1	PATIENTENPOPULATION .....	27
5.2	BIOMETRISCHE DATEN .....	29
5.2.1	<i>Sedierungsgruppen</i> .....	29
5.2.2	<i>Sedierungstage</i> .....	30
5.2.3	<i>Fiebertage</i> .....	31
5.3	FIEBERHÄUFIGKEIT.....	32
5.4	AUSGANGSTEMPERATUR.....	34
5.5	MAXIMALTEMPERATUR .....	36
5.6	ZEIT BIS ZUM FIEBER (38,5 °C).....	38

5.7	ZEIT BIS ZUR MAXIMALEN KÖRPERTEMPERATUR .....	41
5.8	MAXIMALER TEMPERATURANSTIEG IN EINER STUNDE .....	43
5.9	MAXIMALER TEMPERATURANSTIEG IN ZWEI STUNDEN.....	45
5.10	VERGLEICH DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER ZWISCHEN DEN SEDIERUNGSGRUPPEN ..	47
5.10.1	<i>Procalcitonin</i> .....	47
5.10.2	<i>Leukozyten</i> .....	48
5.11	VERGLEICH DER CK-ANSTIEGE ZWISCHEN DEN SEDIERUNGSGRUPPEN .....	49
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
6.1	BEEINFLUSSUNG DER KÖRPERTEMPERATURREGULATION.....	51
6.2	MALIGNEN HYPERTHERMIE ODER SEPSIS? .....	59
6.3	LIMITIERUNGEN .....	60
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>75</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>76</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>77</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

**Einführung:** Intensivmedizinische Patienten benötigen häufig eine Sedierung, um lebenserhaltende, aber belastende Maßnahmen (Beatmung) zu tolerieren. Die hierfür verwendeten Anästhetika supprimieren alle die Thermoregulation. Isofluran zeigt eine weitgehend erhaltene thermoregulatorische Regulation bei niedrigen Sedierungstiefen. In der vorliegenden Arbeit wird die unterschiedliche Auswirkung von Isofluran- und Propofolsedierung auf kritisch kranke Patienten hinsichtlich der Körpertemperaturregulation untersucht.

**Methoden:** Hierfür wurde retrospektiv eine Ein-Jahres-Kohorte untersucht. Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 96 Stunden beatmet und 48 Stunden sediert sein. Die Körpertemperatur wurde über den Urinkatheter gemessen. Als „Fieber“ wurde eine Körperkerntemperatur  $\geq 38,5$  °C gewertet. Die erhobenen Daten wurden nach Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index sowie Opioid-Dosierung, Sedierungstag und SAPS-II und SOFA-Score adjustiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 97 Patienten eingeschlossen. Von diesen 97 Patienten erhielten 13 Patienten ausschließlich Isofluran (ISO), 21 Propofol (PRO) und 63 Patienten beide Sedativa. Kumuliert wurden 725 Sedierungstage untersucht (257 Isofluransedierungstage, 468 Propofolsedierungstage).

Unter einer Sedierung mit Isofluran trat Fieber doppelt so häufig auf: odds ratio [95% Konfidenzintervall]: 2,4 [1,1; 5,1], ISO: 41/257 (16%) vs. PRO: 41/468 (9%). Die Fieberschwelle (38,5 °C) wurde unter Isofluransedierung 5 Stunden schneller erreicht als unter Propofol (average difference [95% KI] -320 Minuten [-454, -187],  $p < ,001$ ). Die Maximaltemperatur wurde unter Isofluran ebenfalls 5 Stunden schneller erreicht als unter Propofol (average difference [95% KI]: -301 Minuten [-465, -138],  $p < ,001$ ). Der maximale Temperaturanstieg in einer Stunde war unter Isofluran um 0,13 °C steiler als unter Propofol ([0,02; 0,23],  $p = ,019$ ). In zwei Stunden war der maximale Temperaturanstieg unter Isofluran um 0,17 °C steiler als unter Propofol ([0,05, 0,29],  $p = ,06$ ). Die Minimaltemperatur war unter Isofluran um 0,33°C höher als unter Propofol ([0,07, 0,59],  $p = ,012$ ). Die Maximaltemperatur unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Es bestand kein Unterschied zwischen den Sedierungsformen hinsichtlich der Entzündungsparameter. Es ergab sich in keinem Fall ein Anhalt für eine maligne Hyperthermie.

**Schlussfolgerung:** In der untersuchten Kohorte hatten Patienten unter einer Isofluransedierung signifikant häufiger Fieber, sowie schneller und steilere Temperaturanstiege. Der schnellere Temperaturanstieg bei Isofluran im Vergleich zur Propofolsedierung spiegelt höchstwahrscheinlich eine weniger abgeschwächte Thermoregulation innerhalb der Sedierungsdosisbereiche wider und sollte nicht mit einer malignen Hyperthermie verwechselt werden, sofern keine typischen Symptome auftreten. Die klinische Bedeutung der hier beschriebenen Ergebnisse muss noch ermittelt werden.

## 1.2 Abstract

Title: Monocentric, retrospective data analysis of the effect of different forms of sedation on body temperature regulation and body temperature progression in critically ill patients

**Introduction:** Intensive care patients often require sedation to tolerate life-sustaining but stressful measures (e.g., ventilation). The anesthetics used for this purpose all largely suppress physiological mechanisms of thermoregulation. Isoflurane, however, allows for a largely preserved thermoregulatory response at low sedation depths. The present study will therefore investigate the differential effects of isoflurane and propofol sedation on body temperature regulation in critically ill patients.

**Methods:** A one-year cohort was studied retrospectively. To be included, patients had to be ventilated for at least 96 hours, and sedated for 48 hours. Body temperature was measured using a urinary catheter. A core body temperature  $\geq 38.5$  °C was defined as "fever". All data were adjusted for age, gender, body mass index, opioid dosage, sedation day and SAPS-II and SOFA score.

**Results:** A total of 97 patients were included. Of these, 13 patients received only isoflurane (ISO), 21 only propofol (PRO), and 63 received both sedatives. A total of 725 sedation days were examined (257 isoflurane sedation days, 468 propofol sedation days).

Under sedation with isoflurane, fever occurred twice as often: odds ratio [95% confidence interval]: 2.4 [1.1; 5.1], ISO: 41/257 (16%) vs. PRO: 41/468 (9%). The fever threshold (38.5 °C) was reached 5 hours faster under isoflurane sedation than under propofol (average difference [95% CI] -320 minutes [-454, -187],  $p < .001$ ). The maximum temperature was also reached 5 hours faster under isoflurane than under propofol (average difference [95% CI]: -301 minutes [-465, -138],  $p < .001$ ). The maximum temperature rise in one hour was 0.13 °C steeper under isoflurane than under propofol ([0.02; 0.23],  $p = .019$ ). In two hours, the maximum temperature rise under isoflurane was 0.17 °C steeper than under propofol ([0.05, 0.29],  $p = .06$ ). The minimum temperature was 0.33°C higher under isoflurane than under propofol ([0.07, 0.59],  $p = .012$ ). The maximum temperature did not differ between the groups. There was no difference between the sedation forms in terms of patients' inflammation parameters. No signs of malignant hyperthermia were recorded.

**Conclusion:** In this cohort, patients under isoflurane sedation developed fever more often, and with faster and steeper temperature increases. Faster temperature rises with isoflurane compared to propofol sedation most likely reflect less attenuated thermoregulation

mechanisms within the sedation dose ranges and should not be confused with malignant hyperthermia in the absence of typical symptoms. The clinical significance of these findings remains to be determined.



## 2 Einleitung

### 2.1 Fieber bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation

Fieber ist über Jahrtausende hinweg das Hauptsymptom einer Erkrankung gewesen. Fieber ist auch bei intensivmedizinisch betreuten Patienten<sup>1</sup> häufig. Abhängig von der behandelten Patientenpopulation findet sich bei 25-70% der Fälle Fieber [78].

In der klinischen Praxis wird Fieber meist nach Stationstraditionen therapiert. Diagnostische Algorithmen und standardisierte Therapieverfahren sind verfügbar, finden allerdings selten Anwendung [79].

Der Begriff Fieber ist definiert worden als Erhöhung der Körperkerntemperatur auf  $>38,3^{\circ}\text{C}$ . Körperkerntemperaturen von  $37,5$  bis  $38,3^{\circ}\text{C}$  sind als „subfebril“ definiert. Die wissenschaftliche Evidenz für diese Definitionen ist gering, sie sind weitestgehend willkürlich festgelegt worden [21,79,82].

Im Wesentlichen unterscheidet man zwei Arten des Fiebers. Die erste Art bezeichnet ein Fieber als Reaktion des Körpers auf ein Eindringen von Bakterien, Pilze, Viren oder Mikroorganismen. Dabei bewirken die endogenen Pyrogene (unter anderem Interleukin-6, TNF-alpha) eine Veränderung des hypothalamischen Temperatursollwerts. Es kommt zu einer physiologischen, geplant erhöhten Änderung der Körpertemperatur [21].

Die zweite Art des Fiebers ist eine Reaktion auf eine nicht infektiöse Ursache. Die Ursachen hierfür sind unter anderem neurologische Erkrankungen, Medikamente oder Intoxikationen [21].

Abbildung 1 gibt einen Überblick über mögliche Ursachen und die Unterscheidung der verschiedenen Fieberformen.

Fieber geht sowohl mit positiven als auch mit negativen Effekten einher. Als potenziell günstige Effekte sind die verbesserte Leukozytenfunktion, eine Hemmung der Virusreplikation sowie die gesteigerte Antikörperbildung zu nennen. Die erhöhte Perfusion ist ein sowohl positiver als auch negativer Effekt. Einerseits führt dies zu einer gesteigerten lokalen Antibiotikawirkung. Andererseits führt die erhöhte Perfusion zu einer erhöhten kardialen Auswurfleistung, was sich bei limitierter kardialer Reserve negativ auswirken kann. Als weitere negative Effekte sind ein erhöhter Energieumsatz, vermehrte Arrhythmien, sowie eine verlängerte Beatmungs- und Liegedauer zu nennen [21,61,76,83].

---

<sup>1</sup> Bei allen Bezeichnungen, die auf Personen bezogen sind, meint die gewählte Formulierung immer beide Geschlechter, auch wenn aus Gründen der leichteren Lesbarkeit die männliche Form verwendet wurde.

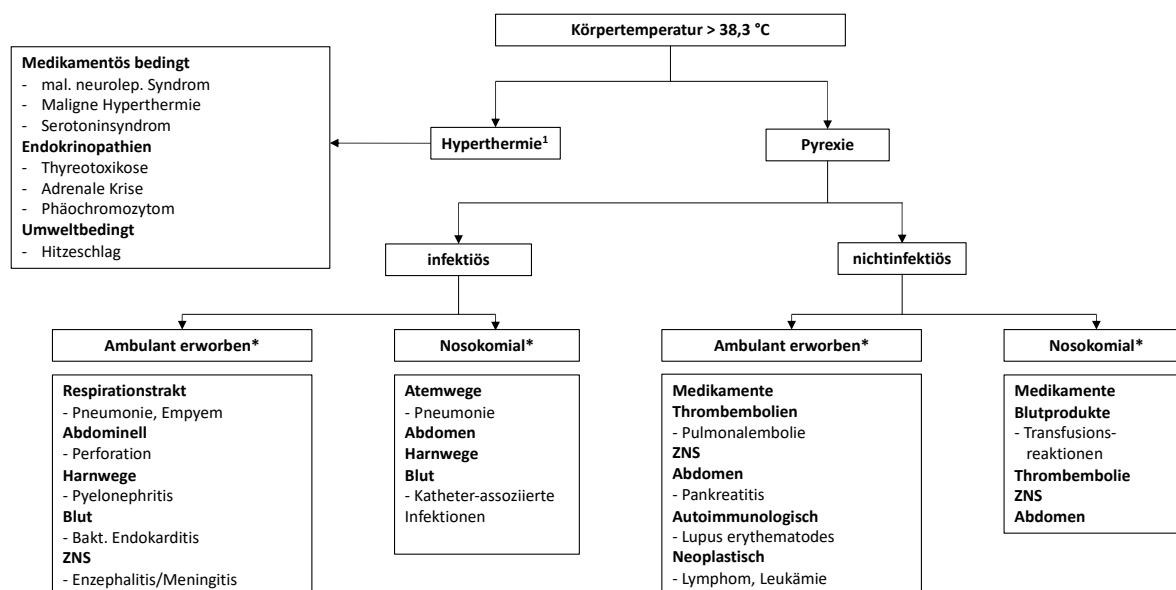


Abbildung 1 Beispielhafte Ursachen für Fieber bei intensivmedizinischen Patienten; <sup>1</sup> = Körpertemperatur > 41°C; ZNS = Zentralnervensystem; \* = Beispiele; modifiziert nach [21]

Therapeutisch stehen die Verfahren der physikalischen Kühlung und die medikamentöse Intervention (Paracetamol, Metamizol oder andere nichtsteroidale Antirheumatika) zur Wahl [21,80].

Der Einfluss der Fiebersenkung auf den Krankheitsverlauf oder die Prognose ist in wenigen, teils sehr heterogenen Studien untersucht worden. In der FACE-Studie untersuchte man 750 intensivstationär betreute Patienten. Die Autoren der Studie verglichen die Effekte der physikalischen und der pharmakologischen Kühlung bezüglich septischer und nichtseptischer Patienten. Für septische Patienten konnte eine gesteigerte Mortalität unter pharmakologischer Therapie nachgewiesen werden. Die physikalische Therapie wies in beiden Gruppen keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf auf [21,22].

## 2.2 Körpertemperaturregulation

Die Körpertemperaturregulation des Menschen geschieht in drei Phasen: afferente Temperaturwahrnehmung, zentrale Verarbeitung und efferente Antwort.

Die afferente Temperaturwahrnehmung geschieht über Rezeptoren. Kältereize werden über A-delta-Fasern weitergeleitet, Wärmereize über C-Fasern [51]. Die erfassten Reize werden über das Rückenmark in den anterioren Hypothalamus weitergeleitet und dort verarbeitet. Der Hypothalamus reguliert bei Säugetieren die Körpertemperatur [92].

Diese liegt physiologisch im Bereich von 37°C. Schwankungen durch die zirkadiane Rhythmik (1°C) und Menstruation (0,5°C) sind normal.

Im Hypothalamus werden die afferenten Thermosignale mit einem Sollwert abgeglichen [88]. Kommt es innerhalb dieses Werteabgleichs zu einer Abweichung, werden „Gegenmaßnahmen“ ergriffen, um den Sollwert zu erreichen.

Der Sollwert wird dem Hypothalamus in einem mehrstufigen Prozess vermittelt. Hierbei spielen pyretische und antipyretische Faktoren eine wesentliche Rolle. Die wesentlichen pyretischen Faktoren sind bspw. Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1) und der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Diese Mediatoren vermitteln eine Ausschüttung des Prostaglandins E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [16–19]. PGE<sub>2</sub> vermittelt dem Hypothalamus eine Erhöhung des „Temperatursollwerts“. Zeitgleich werden mehrere antipyretisch wirksame Mediatoren ausgeschüttet. Hierzu zählen Interleukin-10 (IL-10), Vasopressin und auch alpha-Melanozyten-stimulierendes-Hormon ( $\alpha$ -MSH) [55,56]. Durch ein zeitgleiches Aktivieren und Inhibieren pyretischer und antipyretischer Mediatoren wird ein zu starker Anstieg der Körpertemperatur verhindert [75]. Das Zusammenspiel dieser Mediatoren ist in Abbildung 2 dargestellt.

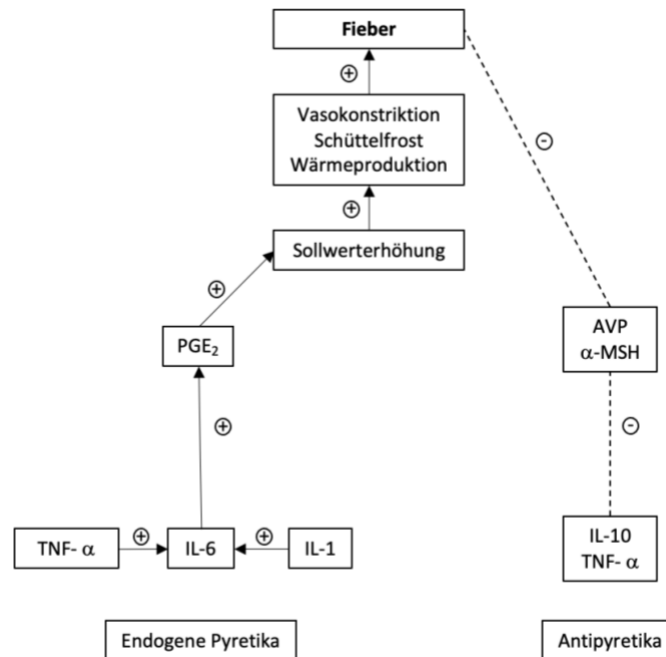


Abbildung 2 Physiologischer Fiebermechanismus; TNF- $\alpha$  = Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha; IL-1/-6/-10 = Interleukin-1/-6/-10; PGE<sub>2</sub> = Prostaglandin E<sub>2</sub>,  $\alpha$ -MSH =  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes-Hormon; AVP = antidiuretisches Hormon; + = Verstärkung des Fiebers; - = Inhibition des Fiebers; TNF- $\alpha$  wirkt sowohl pro- als auch antipyretisch

Dem Körper stehen zum Erreichen dieses neuen Wertes mehrere Stellglieder zur Wahl [108] (siehe Abbildung 3).

### 2.2.1 Blutgefäße der Haut

Soll die Körpertemperatur erhöht werden, kommt es zu einer Vasokonstriktion der peripheren Arterien und Arteriolen mit Volumenzentrierung in Thorax und Abdomen. Um die Temperatur zu senken werden, periphere Arterien und venöse Kapazitätsgefäße der Haut dilatiert [38,39]. Das Blutvolumen gelangt in die periphere Haut und kann somit die im Blut gespeicherte Wärme an die Umwelt abgeben [104,105].

### 2.2.2 Schweißdrüsen

Schweißdrüsen sind der wesentliche Mechanismus des Körpers, um Wärme abzugeben. Steigt die Außentemperatur über die Körpertemperatur, ist es sogar die einzige Möglichkeit. Dabei wird der Schweiß von einer großen Anzahl an Drüsen (1,6-4 Millionen) auf die Haut abgegeben. Der auf der Haut befindliche Schweiß vaporisiert und entzieht dabei der Haut Wärme [108].

### 2.2.3 Schüttelfrost

Ist der Körper großer Kälte ausgesetzt, wird er zuerst versuchen, über eine Vasokonstriktion die Körpertemperatur zu erhöhen. Gelingt dies nicht, wird über rhythmische Kontraktionen der Skelettmuskulatur eine erhöhte Stoffwechselleistung der Muskelzellen und damit Wärme generiert. Es entsteht Schüttelfrost (Shivering) [15]. Dabei wird der Skelettmuskel hochfrequent kontrahiert, wodurch ATP hydrolysiert wird. Da keine mechanische Arbeit verrichtet wird, wird die Energie in Form von Wärme abgegeben [25]. Shivering steigert die metabolische Wärmeproduktion auf das dreifache.

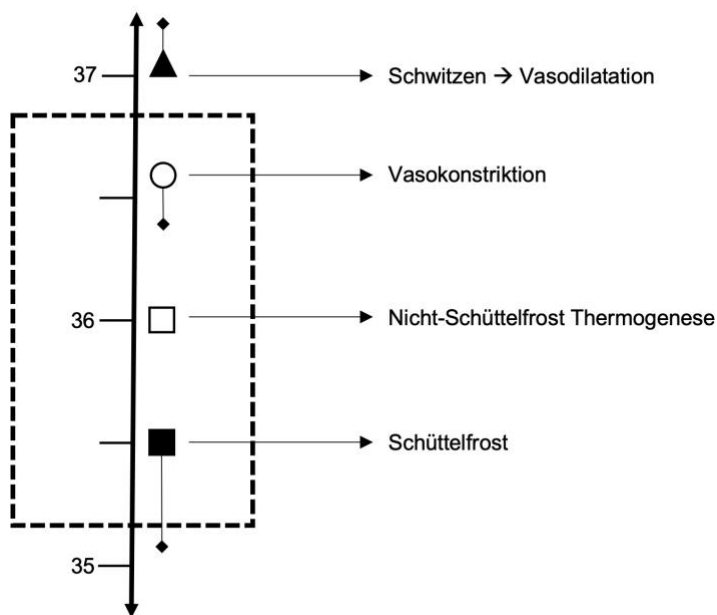


Abbildung 3 Thermoregulationsmechanismen; gestrichelte Box = Bereich der hypothalamischen Thermoregulation; Symbole wie Dreieck, Kreis, Viereck stellen die jeweiligen Thermoregulationsmaßnahmen des Körpers dar. Die angefügten Striche beschreiben den Bereich, bis wo die Maßnahme wirksam ist. Graphik nach [51]

## 2.3 Propofol

Propofol ist ein intravenöses Anästhetikum aus der Gruppe der Alkylphenolderivate. Es hat die in Abbildung 4 dargestellte Strukturformel und trägt die chemische Bezeichnung 2,6-Diisopropylphenol. Es wurde 1989 klinisch eingeführt [2]. Heutzutage ist es eines der am häufigsten eingesetzten intravenösen Anästhetika weltweit [37].

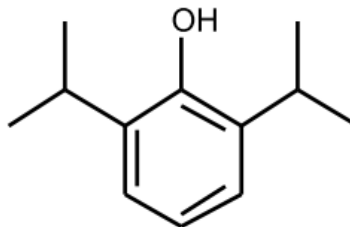


Abbildung 4 Strukturformel von Propofol [110]

Propofol wird bereits kurz nach Injektion hepatisch metabolisiert, an Glucuronsäure gebunden und renal ausgeschieden.

Im klinischen Alltag findet Propofol besonders in der Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen im operativen Setting Anwendung. Nach Verabreichung der Einleitungsdosis (2-3 mg/kg für Erwachsene) führt es, bei einmaliger Gabe, zu einem ca. 4-8 Minuten anhaltenden Bewusstseinsverlust.

Außerdem ist Propofol zur totalen intravenösen Anästhesie und auch zur Langzeitsedierung auf den Intensivstationen zugelassen. Propofol hat einen belegten antiemetischen Effekt [59]. Es kann gelegentlich zu einem „Propofolinjektionsschmerz“ kommen. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Hypotension, Bradykardien und Apnoe [59]. Die früher diskutierte Kontraindikation einer Soja- oder Eiweißallergie wird mittlerweile weniger streng betrachtet, weil es sich bei dem verwendeten Soja- und Eiweißsubstanzen um synthetisch hergestellte Zusätze handelt, welche das allergene Epitop nicht mehr aufweisen.

Zur intensivmedizinischen Sedierung ist eine Dosierung von 4 mg/kg/h nicht zu überschreiten. Eine seltene (Inzidenz: 3 %), aber lebensbedrohliche Komplikation (Mortalität: 37%) der kontinuierlichen (>24h) Propofolinfusion ist das „Propofolinfusionssyndrom“ (PRIS) [57]. Hierbei handelt es sich um eine Störung im mitochondrialen Fettstoffwechsel mit einer Blockade der Atmungskette. Es kommt zu einer schweren Laktatazidose und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Therapeutisch ist die Sedierungsform zu wechseln auf bspw. eine inhalative Sedierung [14].

## 2.4 Isofluran

Isofluran ist ein volatiles Anästhetikum aus der Gruppe der halogenierten Kohlenwasserstoffe. Es hat die Summenformel  $C_3H_2ClF_5O$ . Es hat die in Abbildung 5 dargestellte Strukturformel und ist in Deutschland bereits seit 1984 zur Allgemeinanästhesie zugelassen.

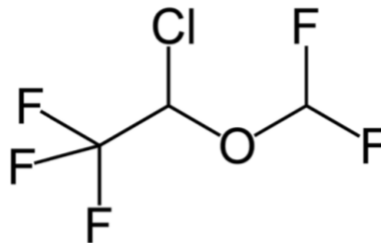


Abbildung 5 Strukturformel von Isofluran

Es ist nicht explosiv oder brennbar. Isofluran liegt bei Raumtemperatur als farblose, nach Äther riechende Flüssigkeit vor. Aufgrund des stechenden Geruchs ist eine inhalative Einleitung nicht möglich.

Mit einer minimalen alveolären Konzentration (MAC) von 1,15 Volumenprozent (Vol%) ist Isofluran das potenteste, heute genutzte volatile Anästhetikum. Aufgrund seines jedoch hohen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 1,4 ist Isofluran träge und flutet langsamer an und ab, weshalb es heutzutage im operativen Setting eine untergeordnete Rolle spielt.

Isofluran unterliegt mit 0,2% einer sehr geringen Biotransformation. Das Abbauprodukt der Biotransformation ist Trifluoressigsäure. Der Großteil (>95%) des Isoflurans wird unverändert alveolär abgeatmet.

Im klinischen Alltag findet Isofluran überwiegend im intensivmedizinischen Setting Anwendung. Hier ist eine geringere Konzentration von ca. 0,3-0,5 MAC zur inhalativen Sedierung notwendig.

Isofluran wird in der aktuellen Leitlinie zur Sedierung in der Intensivmedizin empfohlen und ist dafür auch seit 2021 zugelassen [14,67].

## 2.5 Inhalative Sedierung in der Intensivmedizin

Die inhalative Sedierung wird seit über 30 Jahren auf Intensivstationen weltweit eingesetzt. Zur Anwendung kommen hierbei heutzutage die volatilen Anästhetika Sevofluran, Isofluran und Desfluran.

Mit der Einführung des Anästhetika-Reflektors „AnaConDa“ (Sedana Medical, Uppsala, Schweden) im Jahr 2004 erlangte die Sedierungsform eine einfachere Anwendbarkeit [6,48,103]. Seit der Phase III Studie [67] und der Zulassung zur inhalativen Sedierung ist das Produkt unter dem Namen Sedaconda ACD (Sedana Medical, Danderyd, Schweden) erhältlich.

Die Anwendung volatiler Anästhetika begrenzt sich aus technischen Gründen nur auf intubierte oder tracheotomierte Patienten. Bei nichtinvasiven Beatmungsformen kann die inhalative Sedierung nicht verwendet werden [66].

Die Hauptindikation für den Einsatz inhalativer Anästhetika ist das akute Lungenversagen (ARDS). Ihre bronchodilatierende Wirkung machen den Einsatz volatiler Anästhetika beim Asthma bronchiale, bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sowie zum „Weaning“ besonders attraktiv und sinnvoll. Darüber hinaus profitieren besonders nicht ausreichend intravenös sedierte (Polytoxikomanie) sowie neurologisch erkrankte Patienten (Status epilepticus, Myoklonien) von ihrem Einsatz. Insgesamt zeigte sich, dass man die inhalative Sedierung bei nahezu allen beatmeten Intensivpatienten einsetzen kann. [6,9,40,41,47,60,77,94,109]

Die Frage nach organprotektiven Effekten bei einer Anwendung der inhalativen Sedierung ist Gegenstand aktueller Forschung. Im Tiermodell konnten bereits organprotektive Effekte für nahezu alle Organsysteme nachgewiesen werden. Dieser Effekt wurde für auch Opioide belegt, nicht jedoch für Propofol oder Benzodiazepine [4,6].

Die Anwendung des Sedaconda-Systems ermöglicht den unkomplizierten Einsatz der inhalativen Sedierung bei gleichzeitiger Verwendung eines normalen, modernen Intensivrespirators. Für dieses Verfahren kommt insbesondere das Narkosegas Isofluran in Betracht. [6,66]

Aktuell belegen mehrere randomisierte kontrollierte Studien die Durchführbarkeit und Sicherheit der inhalativen Sedierung. Die Verwendung einer inhalativen Sedierung führte zu vermehrter und früherer Spontanatmung, einer verkürzten Aufwachzeit sowie einer verkürzten Erholungszeit im Vergleich zu einer intravenösen Sedierung [64,68,87,91,103].



Die einzige absolute Kontraindikation für die Anwendung inhalativer Anästhetika ist die erlebte maligne Hyperthermie oder eine hierzu entsprechende genetische Disposition [6].

### 2.5.1 Maligne Hyperthermie

Die MH ist eine durch Triggersubstanzen ausgelöste Erkrankung. Gesicherte Auslöser sind volatile Anästhetika wie Sevofluran, Enfluran, Halothan und Isofluran. Auch das Muskelrelaxantium Succinylcholin kann eine Maligne Hyperthermie induzieren

Nach neueren Erkenntnissen liegt die Prävalenz des mutierten Allels in der deutschen Bevölkerung bei circa 1:2.000-1:3.000 [116].

Pathophysiologisch liegt ein autosomal-dominant vererbter Defekt des Ryanodin-Rezeptor-Subtyp-1 (RYR-1) vor. Wird dem Körper eine der oben genannten Triggersubstanzen zugeführt, kommt es zu einer gesteigerten myoplasmatischen Calciumkonzentration. Das Calcium wird dabei unkontrolliert und unbegrenzt aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum durch die RYR-1-Kanäle freigesetzt. Die RYR-1-Kanäle sind, durch die Mutation bedingt, dauerhaft geöffnet. Es kommt zu einem dauerhaften Einstrom von Calcium. Durch den gesteigerten Calciumgehalt im Myoplasma wird die Aktin-Myosin-Bindung dauerhaft aktiviert. Dadurch entsteht eine dauerhafte Muskelkontraktion und massive Stoffwechselentgleisung. Es entsteht ein Hypermetabolismus, für dessen Energiebedarfsdeckung aerobe und anaerobe Stoffwechselwege zeitgleich aktiviert werden. [90].

Die klinische Symptomatik der MH ist sehr variabel und durch die Symptomatik des Hypermetabolismus geprägt. Zu den frühen Symptomen zählen Herzrhythmusstörungen, ein Anstieg des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>, eine generalisierte Muskelrigidität, auch in Form eines Masseterspasmus („Trismus“) [45]. Im Nachgang der Krise können sekundäre Organkomplikationen wie ein Nierenversagen sowie neuronale Funktionsstörungen auftreten [45].

Die klinische Diagnostik wird mittels Blutgasanalyse (BGA) und einer Labordiagnostik gemacht. In der BGA wird eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose sichtbar. Außerdem können eine Laktämie, eine Hyperkaliämie und eine Hypoxämie auftreten.

Die Therapie bei Verdacht auf Vorliegen einer MH ist unverzüglich einzuleiten. Es gilt sofort die Triggersubstanzzufuhr zu beenden, eine triggerfreie Narkose zu etablieren und die Operation schnellstmöglich zu beenden. Prognoseentscheidend ist die rasche Gabe von Dantrolen in einer Dosierung von 2,5mg/kg KG [113]. Ein engmaschiges intensivmedizinisches Monitoring ist durchzuführen. Die Anwendung von Dantrolen konnte die Mortalität einer MH-Krise von 80% auf weniger als 5% senken [89].

## 2.6 Vergleich der intravenösen und der inhalativen Sedierung

Die Sedierung ist ein fundamentaler Baustein der modernen Intensivmedizin. Über 85% der intensivmedizinischen Patienten benötigen während ihres Aufenthaltes eine Sedierung [114]. Die Sedierung ermöglicht die Tolerierung einer invasiven Beatmung und sichert somit das Überleben der Patienten [14].

Bis vor wenigen Jahren wurde zumeist eine intravenöse Sedierung angewandt. Die hierfür am häufigsten verwendeten Medikamente sind Midazolam und Propofol [63,84]. Während der COVID-19-Pandemie entstanden Versorgungsengpässe für Propofol und Midazolam, sodass vermehrt eine alternative Form angewandt wurde: die inhalative Sedierung [119]. Dem Verfahren der inhalativen Sedierung mit Isofluran konnte eine große Sicherheit und Effizienz attestiert werden [67]. Es wurde 2021 zur Sedierung von Patienten auf Intensivstationen zugelassen [67]

Intravenöse Anästhetika werden seit über 30 Jahren verwendet. Der Metabolismus und die Clearance dieser Medikamente sind organabhängig und werden größtenteils durch Leber und Niere gewährleistet [3]. Kritisch kranke Patienten weisen meist eine Dysfunktion von Leber und Niere auf [37]. Dies führt zu einer unvorhersehbaren Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik [119] und bei über 60% der Patienten zur einer Übersedierung [37].

Volatile Anästhetika, wie Isofluran, werden organunabhängig abgeatmet und werden im Beispiel von Isofluran nur zu 0,2% metabolisiert [119]. Unter der Verwendung von volatilen Anästhetika, insbesondere Sevofluran, konnte ein Anstieg des Serumfluorids gemessen werden, welcher mit einer passageren Polyurie assoziiert war, eine Nephrotoxizität konnte nicht belegt werden [85].

Organprotektive Effekte wurden für die Organe Gehirn, Lunge, Leber und Darm nachgewiesen. Die vermutete Ursache dieser Organprotektion scheinen prä- und postkonditionierende Effekte der volatilen Anästhetika und eine verminderte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine zu sein [35,36,81,119]. Außerdem konnte unter inhalativer Sedierung in mehreren Studien der Bedarf kreislaufsupportiver Medikamente reduziert werden [30,99,100,106].

Für die inhalative Sedierung konnte im Vergleich zur intravenösen Sedierung mit Propofol ein Analgetika sparender Effekt nachgewiesen werden [65,69]. Auch der Post-Extubations-Bedarf an Analgetika ist unter zuvor durchgeführter inhalativer Sedierung geringer als unter Propofol [68]. Ebenso müssen andere Medikamente, wie beispielsweise Muskelrelaxantien, unter inhalativer Sedierung signifikant seltener appliziert werden [44].

Es gibt weitere Hinweise darauf, dass die Verwendung von Isofluran einen gezielteren Bewusstseinsverlust hervorruft, unter gleichzeitigem Erhalt zentraler Hirnstammfunktionen (Atmung, Schutzreflexe, Thermoregulation).

Die Patienten atmen schneller wieder selbstständig unter vollständigem Erhalt ihrer Schutzreflexe, welche zentral im Hirnstamm vermittelt werden. Nach inhalativer Sedierung sind Patienten signifikant schneller extubierbar als unter Verwendung von Propofol [65,68,91,103].

Auch während einer inhalativen Sedierung ist die Spontanatmung stabiler und besser erhalten als unter einer Sedierung mit Propofol [72].

Die zentral im Hypothalamus regulierte Körpertemperatur wird durch volatile und intravenöse Anästhetika beeinflusst.

Beide Anästhetika-Gruppen beeinflussen dosisabhängig die Temperaturregulation. Der Effekt auf die Sweating-threshold ist für beide Medikamente identisch und linear: beide heben die Sweating-threshold dosisabhängig an.

Für Propofol ist ein linearer Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis und den Vasoconstriction- und Shivering-thresholds beschrieben [50,51].

Für volatile Anästhetika ist dieser Zusammenhang nicht-linear. Im Bereich niedriger Konzentrationen ist die Auswirkung auf die Vasoconstriction- und Shivering-thresholds noch gering. Erst bei höheren Dosierungen, wie sie auch im Operationssaal zum Erreichen einer MAC von 1,0 benötigt werden, wird sie stärker [50,51]. In Abbildung 6 ist ein Vergleich der Auswirkung der beiden Anästhetika auf die Körpertemperaturregulation dargestellt.

Die bisherigen Studien wurden größtenteils im Setting des Operationssaals durchgeführt. Hier beläuft sich die Applikationsdauer, aufgrund der Operationslänge, meist auf wenige Stunden, wohingegen die Sedierung auf einer Intensivstation meist über mehrere Tage hinweg stattfindet. Außerdem sind die verabreichten Dosierungen von volatilen Anästhetika im Operationssaal deutlich höher. Für eine Allgemeinanästhesie wird eine MAC von 0,5-1 benötigt. Für eine kontinuierliche Sedierung auf der Intensivstation sind niedrigere Dosierungen von 0,3-0,5 MAC notwendig.

Sowohl volatile als auch intravenöse Anästhetika scheinen direkt auf den Hypothalamus zu wirken, sich in ihrer Auswirkung jedoch von Medikament zu Medikament zu unterscheiden [51].

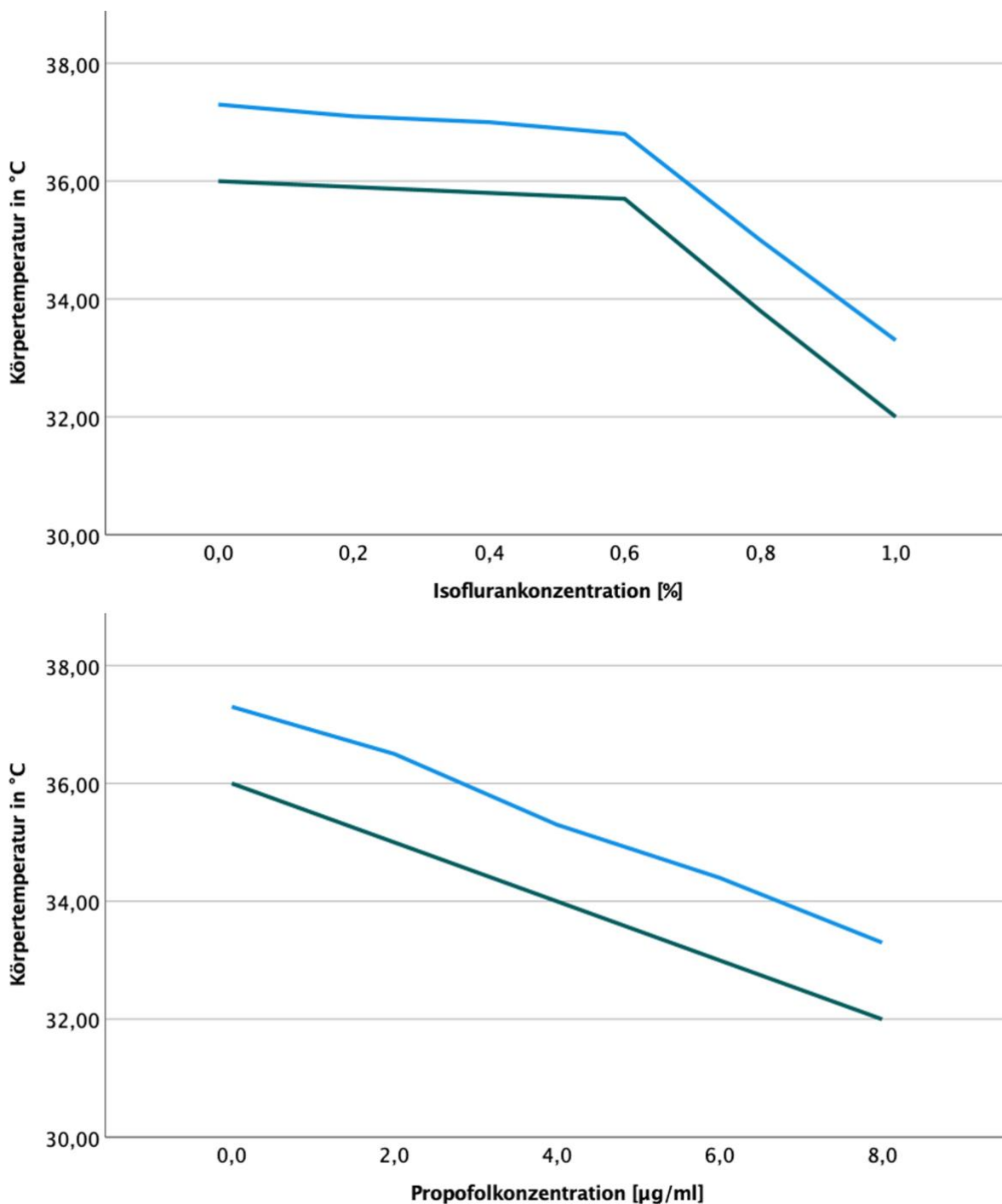


Abbildung 6 Darstellung der Auswirkung der Anästhetikadosierung von Isofluran und Propofol auf die Temperaturregulation. Blau = Vasoconstriction-threshold, Grün = Shivering-threshold. Für Propofol liegt ein linearer Zusammenhang zwischen Dosierung und Beeinflussung der Temperaturregulation vor, für Isofluran ist der Zusammenhang nicht-linear. Modifiziert nach [51]

### 3 Fragestellung und Zielsetzung

In mehreren aktuellen Studien wurden Patienten aufgrund starker Temperaturanstiege, aus Furcht vor einer malignen Hyperthermie, ausgeschlossen [42,101,119].

Auch die klinische Beobachtung zeigt, dass Körpertemperaturanstiege unter einer inhalativen Sedierung mit Isofluran häufiger und schneller geschehen als unter einer Sedierung mit Propofol.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Sedierung mit Isofluran bei langzeitbeatmeten kritisch kranken Patienten einer Intensivstation mit rezidivierenden septischen Episoden häufiger und mit rascheren Temperaturanstiegen einhergeht als eine Sedierung mit Propofol. Zur Überprüfung dieser Annahme wurden drei Forschungshypothesen aufgestellt:

- 1.) Unter einer Sedierung mit Isofluran sind Temperaturmaxima über 38,5°C häufiger als unter einer Sedierung mit Propofol.
- 2.) Unter einer Sedierung mit Isofluran sind Temperaturmaxima höher als unter einer Sedierung mit Propofol.
- 3.) Unter einer Sedierung mit Isofluran sind Temperaturanstiege schneller und steiler als unter einer Sedierung mit Propofol.

## 4 Material und Methoden

Nach vorläufiger Sichtung der Patientenakten wurde ein Studienprotokoll erstellt und ein Antrag an die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes gestellt. Nach Erteilung eines positiven Votums (23.11.2020, Kenn-Nr. 295/20) wurde eine EDV-Abfrage der 2019 auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI, Gebäude 57, Universitätsklinikum des Saarlandes, Germany) behandelten Patienten durchgeführt.

Die Patientenkurven wurden tageweise gesichtet. Die Daten wurden aus dem elektronischen Patientenaktensystem der IOI (COPRA, Version 5.24.1131, Copra System, Berlin, Germany) erhoben. Die erhobenen Daten wurden tageweise gemittelt und elektronisch erfasst. Ein Behandlungstag begann um 6 Uhr und endete am Folgetag um 6 Uhr.

Alle in der Studie erfassten Patienten wurden auf der IOI behandelt. Die IOI ist eine anästhesiologisch geführte Erwachsenen-Intensivstation mit operativem Schwerpunkt.

### 4.1 Einschlusskriterien & Beendigung der Datenerhebung

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Bedingungen erfüllten:

- volljährige Patienten
- mindestens einen intensivstationären Aufenthalt auf der IOI
- Beatmungsdauer  $\geq$  96 Stunden
- Kontinuierliche Sedierung  $\geq$  48 Stunden mit entweder Isofluran oder Propofol

Die Datenerfassung wurde beendet, wenn:

- die Sedierung beendet wurde
- der Patient verstarb
- der Patient die Station verließ (bspw. Verlegung)

## 4.2 Erhobene Daten

Neben allgemeinen biometrischen Daten wurden folgende Daten erhoben:

- Körpertemperaturdaten:
  - o Ausgangstemperatur des Fieberanstieges
  - o Maximaltemperatur des Fiebers
  - o Zeit bis zum Erreichen des Fiebers (38,5°C) in Minuten
  - o Zeit bis zum Erreichen der maximalen Körpertemperatur in Minuten
  - o maximaler Temperaturanstieg in einer Stunde
  - o maximaler Temperaturanstieg in zwei Stunden
- Infusionsraten von Sedativa (Isofluran in ml/h, Propofol in ml/kg/h) und Opioiden (Remifentanil & Sufentanil jeweils in µg/kg/h)
- Verabreichung antiinflammatorischer Medikamente (NSAID)
- Laborparameter (Leukozyten [Zellen/µl], Procalcitonin [ng/ml], Kreatinkinase [U/L])

## 4.3 Sedierungstage

Für jeden intensivstationären Aufenthaltstag eines Patienten wurde, bei stattgefundener Sedierung, ein Sedierungstag gezählt. Die Sedierungstage wurden elektronisch erfasst und gepoolt. Abhängig vom verwendeten Sedativum bildeten sich zwei Arten der Sedierungstage:

- Isofluransedierungstage (ISO-Tage): Ein Tag wurde als Isofluransedierungstag gewertet, wenn der Patient an diesem Tag zur Sedierung Isofluran ohne zusätzliches Propofol erhielt.
- Propofolsedierungstag (PRO-Tage): Ein Tag wurde als Propofolsedierungstag gewertet, wenn der Patient an diesem Tag zur Sedierung Propofol ohne zusätzliches Isofluran erhielt.

Erfolgte an einem Aufenthaltstag eine Sedierungsumstellung (Isofluran zu Propofol vice versa), wurde nach der Umstellung ein sechsstündiges Intervall eingehalten, in welchem keine Temperaturveränderungen gewertet wurden. Betrug die an dem Tag verbleibende Restsedierungszeit über 12 Stunden, wurde der Tag zu der neu begonnenen Sedierungsform gezählt. Betrug die Restsedierungszeit unter 12 Stunden, wurde der Tag zur ehemaligen Sedierungsform gezählt. Die Erfassung einer durch einen Carry-over-effect hervorgerufenen Temperaturveränderung wurde so verhindert. Temperaturveränderungen wurden an diesen „halben Tagen“ nur für den Sedierungszeitraum erhoben.

#### 4.4 Sedierungsgruppen

Es bildeten sich drei Patientengruppen, sogenannte Sedierungsgruppen:

- Isofluran (ISO): Patienten erhielten zur Sedierung ausschließlich Isofluran
- Propofol (PRO): Patienten erhielten zur Sedierung ausschließlich Propofol
- Propofol + Isofluran (PRO/ISO): Patienten erhielten zur Sedierung Propofol und Isofluran

Welcher Patient welche Sedierungsform erhielt, wurde durch das behandelnde ärztliche Team individuell entschieden.

#### 4.5 Fiebertage

Eine einheitliche Definition, ab welcher Körpertemperatur von „Fieber“ gesprochen wird, existiert nicht [21,79,82]. Für diese Arbeit ist ein Körpertemperaturanstieg auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  als Fieber definiert.

Jeder Sedierungstag wurde auf einen Körpertemperaturanstieg auf über  $38,5^{\circ}\text{C}$  geprüft. Bei Fieber wurden Ausgangstemperatur, Maximaltemperatur, maximaler Temperaturanstieg in einer und in zwei Stunden mit Uhrzeit notiert. Aus den notierten Zeitpunkten der Ausgangs- und Maximaltemperatur, sowie des Temperaturanstiegs auf  $38,5^{\circ}\text{C}$  wurde die Dauer des Temperaturanstieges berechnet.

Die Ausgangstemperatur, Maximaltemperatur, benötigte Zeit bis zum Erreichen der Fieberschwelle ( $38,5^{\circ}\text{C}$ ), die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Körpertemperatur, der maximale Temperaturanstieg in einer und in zwei Stunden wurden zwischen den ISO- und PRO-Fiebertagen verglichen.

Mögliche Einflussfaktoren wurden ebenfalls zwischen den ISO- und PRO-Fiebertagen verglichen und beim Vergleich der Temperaturzielgrößen im Rahmen der statistischen Auswertung als mögliche Confounder berücksichtigt. Diese Confounder waren: Alter [Jahre], Geschlecht, BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ], Morphinäquivalente [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ], Sedierungsdauer [Tage], SAPS-II-Punkte bei Aufnahme auf Intensivstation, SOFA-Score-Punkte am jeweiligen Fiebertag.



#### 4.6 Opioidgabe an ISO- & PRO-Tagen und Umrechnung in Morphin-Äquivalente

Standardmäßig wurde Remifentanyl (Remifentanyl-hameln, Hameln Pharma GmbH, Hameln, Deutschland) zur Analgesie intravenös mittels Spritzenpumpe (Braun® Space Perfusor, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) verabreicht. An 21,7% der Sedierungstage wurde Sufentanyl (Sufentanyl-hameln, Hameln Pharma GmbH, Hameln, Deutschland) verwendet. Die durchschnittlichen täglichen Opioidinfusionsraten wurden zwischen den ISO- und PRO-Tagen verglichen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der ISO- und PRO-Tage wurden die Infusionsraten der verschiedenen Opioiden in Morphinäquivalenzdosierungen (MEQ) umgerechnet. Die kürzere Halbwertszeit des Remifentanyls, gegenüber dem Sufentanyl, wurde durch eine Division durch 60 berücksichtigt. Die gewählte Formel entspricht der aktuell üblichen Form der Umrechnung [44,72] Die Morphinäquivalenzdosierungen wurden wie folgt umgerechnet:

$$\text{MEQ rate } [\mu\text{g/kg/h}] = \text{Sufenta-Rate } [\mu\text{g/kg/h}] \times 1000 = (\text{Remi } [\mu\text{g/kg/min}] \times 200 \times 60)/60$$

Opioidagonist	Dosis [mg]	Relative Potenz
Morphin	10	1
Remifentanyl	0,1	200
Sufentanyl	0,01	1000

Tabelle 1 Vergleich der relativen Opioidpotenz; Angaben in mg [7,102]

#### 4.7 Berechnung des Body-Mass-Index

Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte nach Llewellyn-Jones in  $\text{kg}/\text{m}^2$  nach der unten angegebenen Formel [58].

$$BMI \left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Gewicht} [\text{kg}]}{(\text{Körpergröße} [\text{m}])^2}$$

#### 4.8 Berechnung SAPS II und SOFA-Score

Die Berechnung des Simplified Acute Physiology Score (SAPS) erfolgte nach Le Gall et al [26]. Die Berechnung des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score erfolgte nach Vincent et al [112].

## 4.9 Statistische Datenanalyse

Für die Auswertung der Daten wurden die Statistikprogramme Microsoft Excel (Microsoft Corporation – Rodmond, USA) und R (Version 4.2.2, mit den Statistikpaketen „tableone“ und „gee-pack“, Version 0.13.2) verwendet. Die Graphiken wurden mit SPSS® (SPSS Statistics 28.0.1.1, IBM – Armonk, USA) erstellt.

Die Auswertung wurde unterstützt und beraten durch das Institut für medizinische Biometrie (Leitung: Prof. Dr. S. Wagenpfeil, Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik (IMBEI), Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg).

Quantitative sowie qualitative Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Testes auf Normalverteilung überprüft. Die Patientencharakteristika wurden mittels standardisierten mittleren Unterschiedes (engl.: standardized mean difference, SMD) verglichen.

Zur Berücksichtigung von Messwiederholungen wurden verallgemeinerte Schätzungsgleichungen berechnet. Für die Auswertung wurde die jeweils passende Arbeitskorrelationsmatrix anhand des „quasi likelihood information criterion“ (QIC) und biologischer Plausibilität gewählt [27].

Die Ergebnisse der verallgemeinerten Schätzungsgleichung wurden nach möglichen, biologisch plausiblen, Covariablen (Alter, Geschlecht, BMI, MEQ, SAPS II, SOFA) adjustiert. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenpopulation

Aus der Datenabfrage ergaben sich 158 Patienten mit einer Gesamtbeatmungsdauer von über 96 Stunden (siehe Abbildung 7). 97 Patienten erhielten für eine Dauer von mehr als 48 Stunden eine kontinuierliche Sedierung.

13 der 97 Patienten (13,4%) sind mit Isofluran sediert worden. 21 Patienten (21,6%) sind mit Isofluran und Propofol sediert worden. 63 Patienten (64,9%) sind ausschließlich mit Propofol sediert worden. Insgesamt wurden 725 Sedierungstage untersucht. An 257 Tagen (35,4%) wurde Isofluran verwendet. An 468 Tagen (64,6%) wurde Propofol verwendet.

Ein Anstieg der Körpertemperatur auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  ist für die Belange dieser Arbeit als „Fiebertag“ oder "Fieber“ definiert. An 41 Isofluransedierungstagen ergab sich ein Körpertemperaturanstieg auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (16,0%). An ebenfalls 41 Propofolsedierungstagen ergab sich ein Körpertemperaturanstieg auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (8,8% der Sedierungstage mit Propofol).

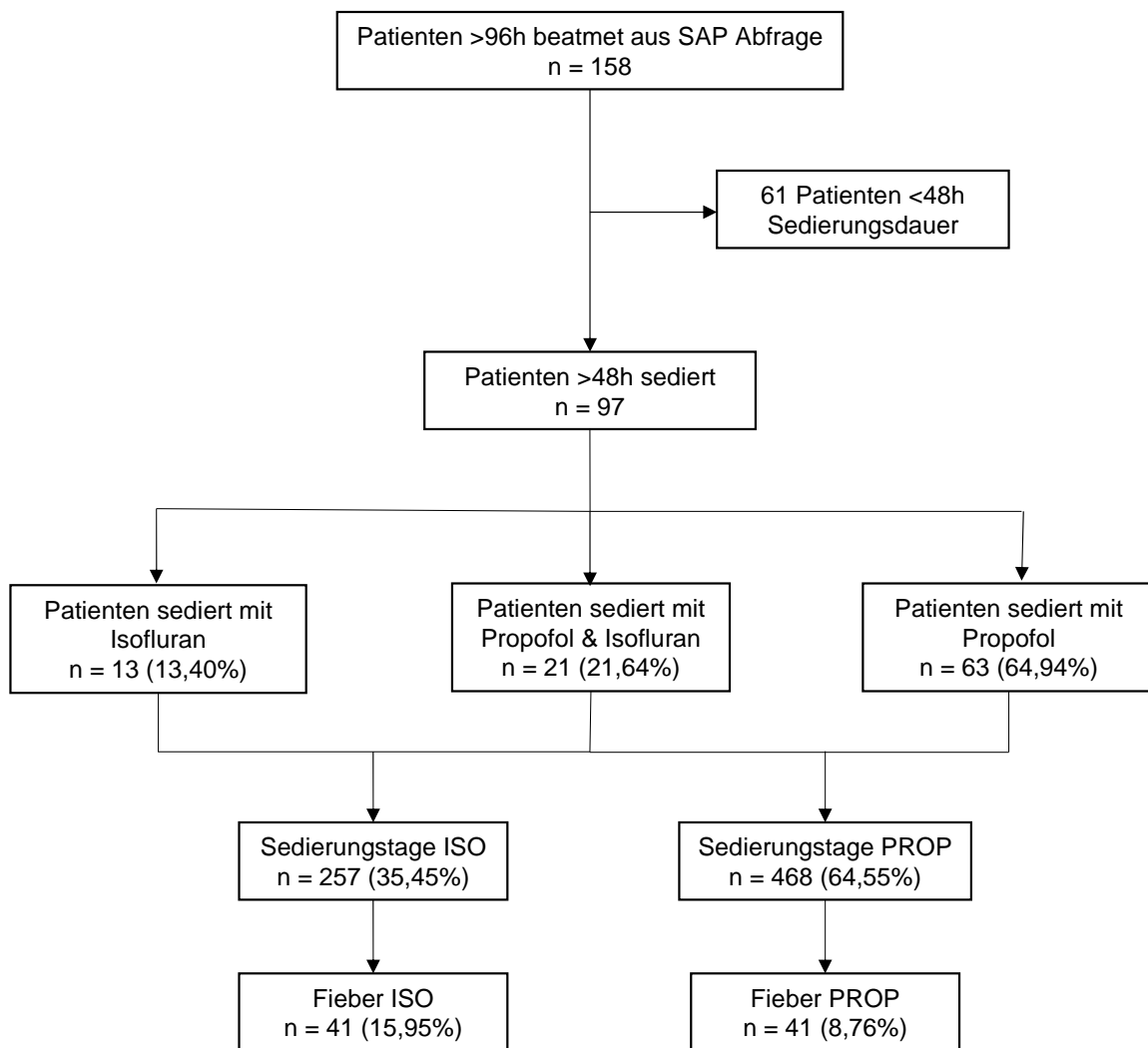


Abbildung 7 Zusammensetzung der Studienkohorte mit Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

## 5.2 Biometrische Daten

### 5.2.1 Sedierungsgruppen

66 der insgesamt 97 Patienten waren Männer (68,0%) und 31 Frauen (32,0%). Die Patienten sind im Mittel 63 Jahre alt gewesen (SD  $\pm$  15 Jahre). Sie waren im Durchschnitt 172 Zentimeter groß (SD  $\pm$  9 cm) und 88 Kilogramm schwer (SD  $\pm$  28). Von den insgesamt 97 Patienten wiesen 39 Patienten (40,2%) Fieber auf. 58 (59,8%) Patienten hatten kein Fieber.

Patienten die ausschließlich Isofluran (ISO) erhielten waren im Mittel jünger als die der anderen beiden Gruppen. Patienten, die ausschließlich mit Propofol (PRO) sediert wurden, waren überwiegend männlich.

Bei den anderen untersuchten Variablen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Sedierungsgruppen (siehe Tabelle 2).

	ISO (n = 13)	ISO & PRO (n = 63)	PRO (n = 21)	aSMD
Alter [Jahre]	53 ( $\pm$ 16)	67 ( $\pm$ 13)	58 ( $\pm$ 15)	,631
Geschlecht [M : F]	9 : 4	37 : 26	20 : 1	,621
Größe [cm]	176 ( $\pm$ 11)	171 ( $\pm$ 9)	175 ( $\pm$ 11)	,324
Gewicht [kg]	95 ( $\pm$ 40)	85 ( $\pm$ 26)	89 ( $\pm$ 23)	,206
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31 ( $\pm$ 14)	29 ( $\pm$ 9)	29 ( $\pm$ 7)	,136
BSA [m <sup>2</sup> ]	2.11 ( $\pm$ 0.46)	1.99 ( $\pm$ 0.32)	2.07 ( $\pm$ 0.32)	,218
Intensivaufenthalt [d]	29 ( $\pm$ 35)	28 ( $\pm$ 50)	51 ( $\pm$ 38)	,376

*Tabelle 2 Gruppencharakteristik der Sedierungsgruppen; Angaben als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; aSMD = gemittelte standardisierte mittlere Differenz*

### 5.2.2 Sedierungstage

An 257 (35,4 %) der 725 Sedierungstage wurde Isofluran verwendet. An 468 (64,6 %) Sedierungstagen wurde Propofol verwendet. Die Patienten gingen mit mindestens 3 Sedierungstagen und mit maximal 23 Sedierungstagen in die Auswertung ein.

Unter Propofolsedierung wurde an 3 Sedierungstagen ein NSAID verabreicht (2-mal Ibuprofen, 1 mal Metamizol). Unter Isofluransedierung wurde an keinem Sedierungstag ein NSAID verabreicht.

Patienten an Isofluransedierungstagen waren jünger und insgesamt länger sediert als Patienten an Propofolsedierungstagen.

Bei den anderen untersuchten Variablen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede (siehe Tabelle 3).

	ISO (n = 257)	PRO (n = 468)	SMD
Alter [Jahre]	53 ( $\pm$ 16)	65 ( $\pm$ 14)	,791
Geschlecht [M : F]	203 : 54	285 : 183	,402
Größe [cm]	175 ( $\pm$ 9)	171 ( $\pm$ 9)	,477
Gewicht [kg]	94 ( $\pm$ 33)	86 ( $\pm$ 27)	,268
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31 ( $\pm$ 11)	30 ( $\pm$ 9)	,113
BSA † [m <sup>2</sup> ]	2.11 ( $\pm$ 0.38)	1.99 ( $\pm$ 0.35)	,314
MEQ [ $\mu$ g/kg/h]	94 ( $\pm$ 147)	81 ( $\pm$ 192)	,078
Länge der Sedierung [Tage]	7 ( $\pm$ 4)	4 ( $\pm$ 3)	,770
SAPS II [Punkte]	36 ( $\pm$ 11)	42 ( $\pm$ 12)	,428

*Tabelle 3 Auswertung der Sedierungstage; Angaben als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; SMD = standardisierte mittlere Differenz (standardized mean difference); MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation*

### 5.2.3 Fiebertage

An 41 Isofluransedierungstagen hatten Patienten Fieber. An ebenfalls 41 Propofolsedierungstagen hatten Patienten Fieber.

Patienten an Isofluran-Fiebertagen waren im Mittel jünger, größer und häufiger männlich als Patienten an Propofol-Fiebertagen.

Bei den anderen untersuchten Variablen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede (siehe Tabelle 4).

	ISO (n = 41)	PRO (n = 41)	SMD
Alter [Jahre]	51 ( $\pm$ 14)	64 ( $\pm$ 15)	,878
Geschlecht [M : F]	39 : 2	26 : 15	,839
Größe [cm]	179 ( $\pm$ 6)	172 ( $\pm$ 9)	,924
Gewicht [kg]	98 ( $\pm$ 24)	87 ( $\pm$ 24)	,439
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30 ( $\pm$ 6)	30 ( $\pm$ 7)	,135
BSA † [m <sup>2</sup> ]	2.19 ( $\pm$ 0.32)	2.03 ( $\pm$ 0.31)	,526
MEQ [ $\mu$ g/kg/h]	87 ( $\pm$ 134)	30. ( $\pm$ 44)	,569
Sedierungstag an dem das Fieber auftrat [Tage]	5 ( $\pm$ 3)	4 ( $\pm$ 3)	,535
SAPS II [Punkte]	36 ( $\pm$ 8)	36 ( $\pm$ 9)	,067
SOFA [Punkte]	11 ( $\pm$ 3)	11 ( $\pm$ 2)	,135

*Tabelle 4 Auswertung der Fiebertage; Angaben als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; SMD = standardisierte mittlere Differenz (standardized mean difference); MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score*



### 5.3 Fieberhäufigkeit

Fieber trat im Vergleich zu den Propofolsedierungstagen häufiger unter einer Sedierung mit Isofluran auf (siehe Abbildung 8). An 41 der 257 Isofluransedierungstage trat Fieber auf. An ebenfalls 41 der 468 Propofolsedierungstage trat Fieber auf. Fieber trat doppelt so häufig unter einer Sedierung mit Isofluran auf (Odds-Ratio: 2,1; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI): [1,0; 4,2];  $p = ,038$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung).

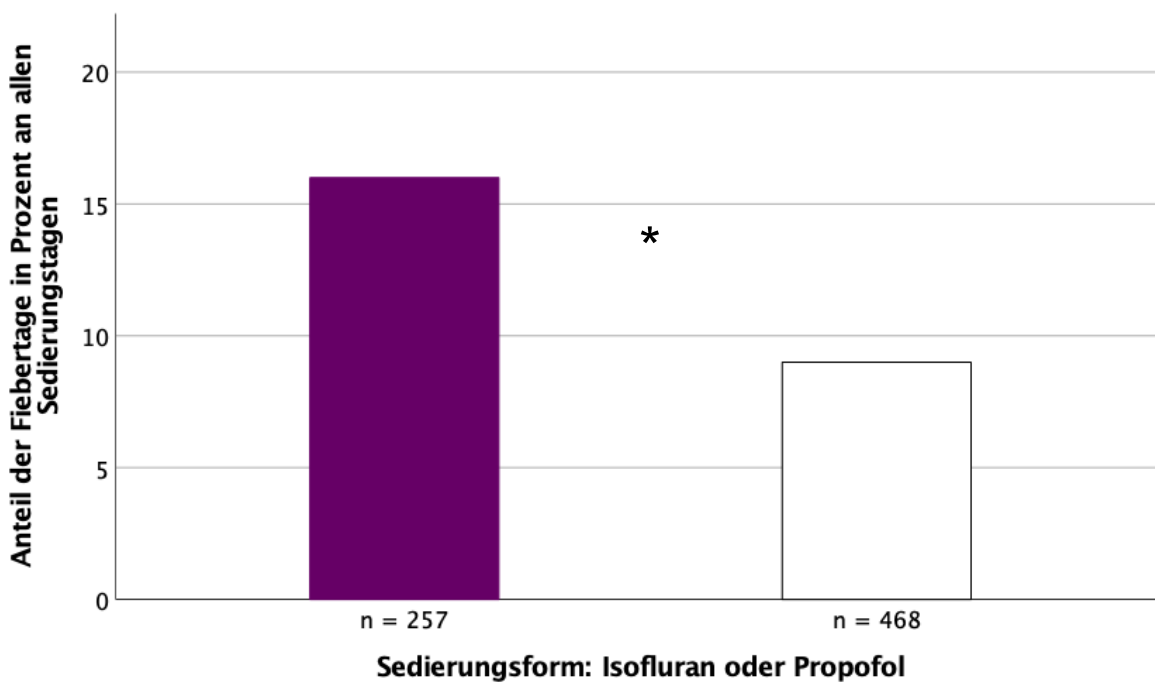


Abbildung 8 Vergleich des Anteils der Fiebertage an den Sedierungstagen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett;  $n = 257$  Sedierungstage, davon 41 Fiebertage) und Propofol (weiß;  $n = 468$  Sedierungstage, davon 41 Fiebertage); \*  $p = ,038$

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 5) zeigt sich der Einfluss der Sedierungsform auf die Fieberhäufigkeit noch deutlicher. Mit zunehmender Dauer der Sedierung nahm die Fieberhäufigkeit ab. Mit Zunahme der SAPS II Punkteanzahl nahm die Fieberhäufigkeit tendenziell ab.

	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
		Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	2,42	1,14	5,14	<b>,021</b>
Alter [Jahre]	1,00	0,98	1,03	,725
Geschlecht [männlich]	0,64	0,27	1,52	,313
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,02	0,99	1,05	,249
MEQ [µg/kg/h]	1,00	1,00	1,00	,272
Sedierungstag	0,90	0,82	0,99	<b>,032</b>
SAPS II	0,97	0,94	1,00	,070

*Tabelle 5 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Fieberhäufigkeit (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; n = 725 Sedierungstage*

## 5.4 Ausgangstemperatur

Die Ausgangstemperatur war unter Isofluransedierung im Trend höher als unter Propofolsedierung (ISO: 37,7 °C (SD ± 0,8); PRO: 37,4 °C (SD ± 0,7) siehe Abbildung 9). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Regressionskoeffizient: 0,28; 95%-KI: [-0,05; 0,61];  $p = ,095$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung).

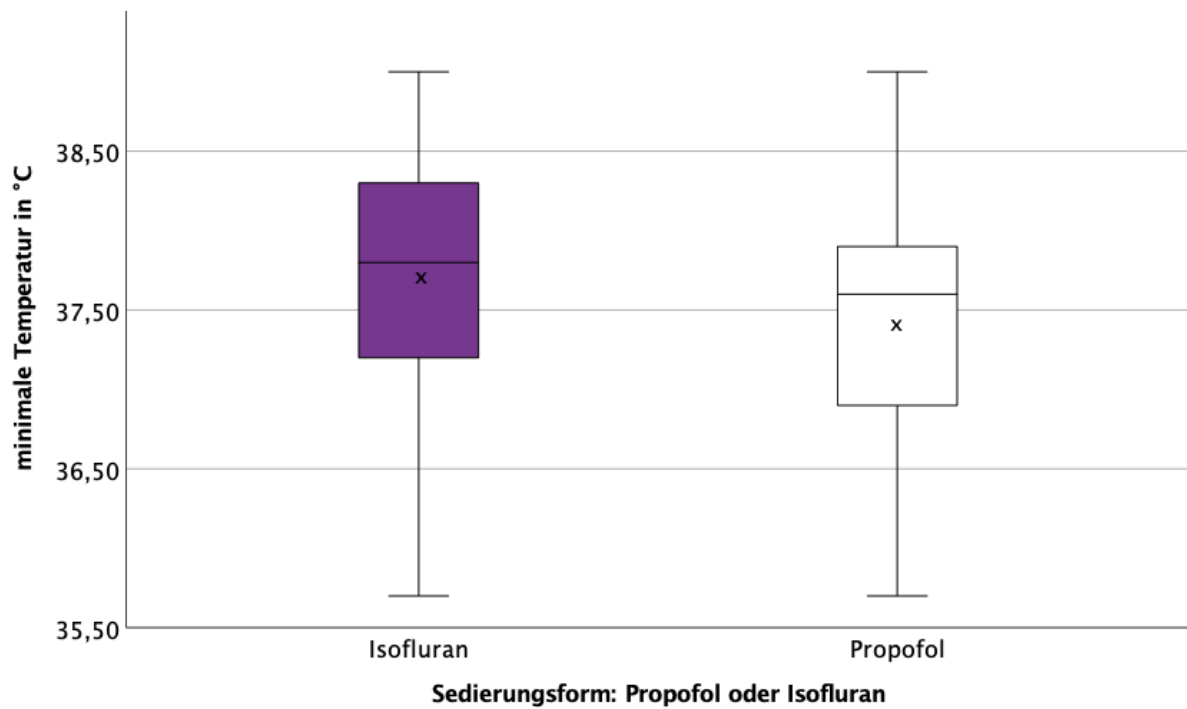


Abbildung 9 Vergleich der Ausgangstemperaturen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett;  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß;  $n = 41$  Fiebertage);  $x$  = Mittelwert der Ausgangstemperatur für die jeweilige Sedierungsform; der Unterschied war statistisch nicht signifikant

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 6) ging die Sedierungsform „Isofluran“ mit einer um 0,33 °C höheren Ausgangstemperatur einher. Außerdem ging ein Anstieg des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> mit einer um 0,05 °C höheren Ausgangstemperatur einher. Die Zunahme der Opioidäquivalente um 1 µg/kg/h ging tendenziell mit einer um 0,0005°C höheren Ausgangstemperatur einher.

	Regressions-	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
	koeffizient	Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	0,33	0,07	0,59	<b>,012</b>
Alter [Jahre]	5 x 10 <sup>-3</sup>	-0,01	0,02	,375
Geschlecht [männlich]	-0,17	-0,76	0,42	,568
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,05	0,03	0,07	<b>&lt;,001</b>
MEQ [µg/kg/h]	5 x 10 <sup>-4</sup>	-1,5 x 10 <sup>-3</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	0,659
Sedierungstag	-0,02	-0,06	0,03	,507
SAPS II	-0,02	-0,05	1,8 x 10 <sup>-3</sup>	,070
SOFA	-8 x 10 <sup>-3</sup>	-0,07	0,05	,794

*Tabelle 6 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Ausgangstemperatur (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage*

## 5.5 Maximaltemperatur

Die maximale Körpertemperatur war an ISO-Fiebertagen tendenziell höher als an PRO-Fiebertagen (siehe Abbildung 10).

Die im Mittel erreichte maximale Körpertemperatur betrug an ISO-Fiebertagen  $39,23^{\circ}\text{C}$  ( $\text{SD} \pm 0,38^{\circ}\text{C}$ ), an PRO-Fiebertagen  $39,13^{\circ}\text{C}$  ( $\text{SD} \pm 0,48^{\circ}\text{C}$ ). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Regressionskoeffizient: 0,10; 95%-KI: [-0,09; 0,28];  $p = ,299$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung).

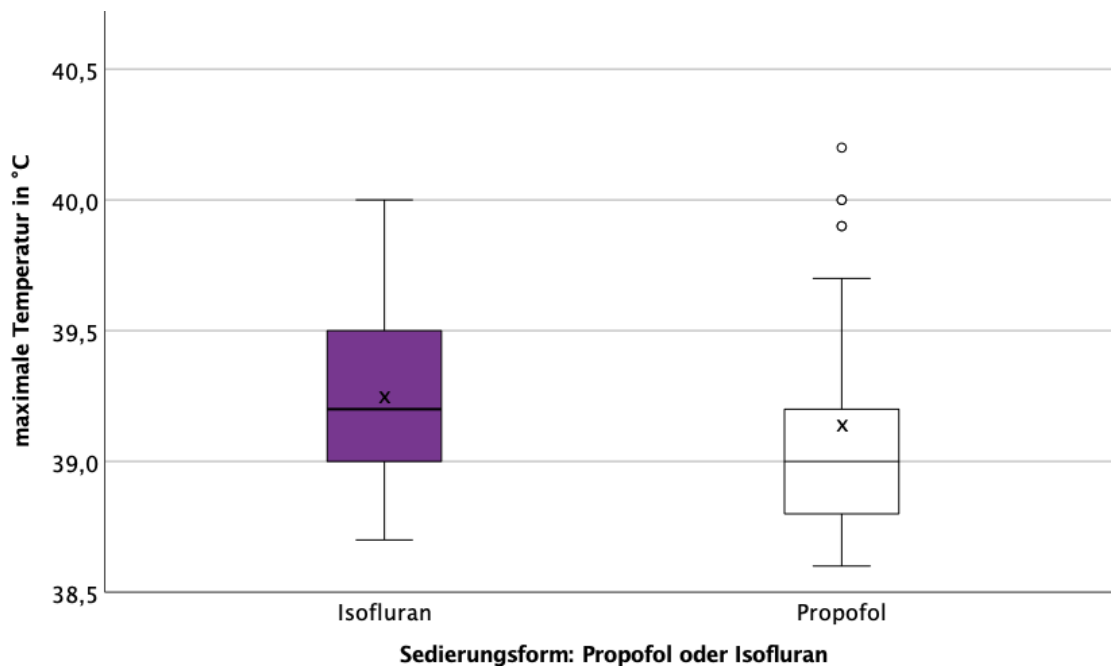


Abbildung 10 Vergleich der maximal erreichten Körpertemperaturen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett;  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß;  $n = 41$  Fiebertage),  $x =$  Mittelwert der maximalen Temperatur für die jeweilige Sedierungsform; der Unterschied war statistisch nicht signifikant

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 7) ging eine Erhöhung der Opioidäquivalente um 1 mit einer um 0,0015 °C höheren Maximaltemperatur einher. Eine Erhöhung des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup>, ging mit einer Erhöhung der Maximaltemperatur um 0,0015°C einher. Eine Erhöhung des SAPS II um einen Punkt, führte zu einer geringfügigen Senkung der Maximaltemperatur.

	Regressions-	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
	koeffizient	Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	0,07	-0,09	0,23	,407
Alter [Jahre]	3 x 10 <sup>-3</sup>	-4,5 x 10 <sup>-3</sup>	0,01	,444
Geschlecht [männlich]	0,07	-0,22	0,36	,642
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,02	4,6 x 10 <sup>-3</sup>	0,03	<b>,008</b>
MEQ [µg/kg/h]	1,5 x 10 <sup>-3</sup>	8,2 x 10 <sup>-4</sup>	2,1 x 10 <sup>-3</sup>	<b>&lt;,001</b>
Sedierungstag	2 x 10 <sup>-3</sup>	-0,02	0,03	,871
SAPS II	-0,01	-0,03	-7,4 x 10 <sup>-4</sup>	<b>,039</b>
SOFA	-4 x 10 <sup>-3</sup>	-0,04	0,03	,798

*Tabelle 7 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Maximaltemperatur (verallgemeinerte Schätzungsgleichung), BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage*

## 5.6 Zeit bis zum Fieber (38,5 °C)

Unter einer Sedierung mit Isofluran wurde die Fieberschwelle im Mittel nach 210 Minuten erreicht (SD  $\pm 157$ ). Unter einer Sedierung mit Propofol wurde die Fieberschwelle im Mittel nach 497 Minuten erreicht (SD  $\pm 273$ ).

Unter einer Sedierung mit Isofluran haben die Patienten die Fieberschwelle von 38,5 °C signifikant schneller erreicht (Regressionskoeffizient: -285; 95%-KI: [-389; -183];  $p = <,001$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung) (siehe Abbildung 11).

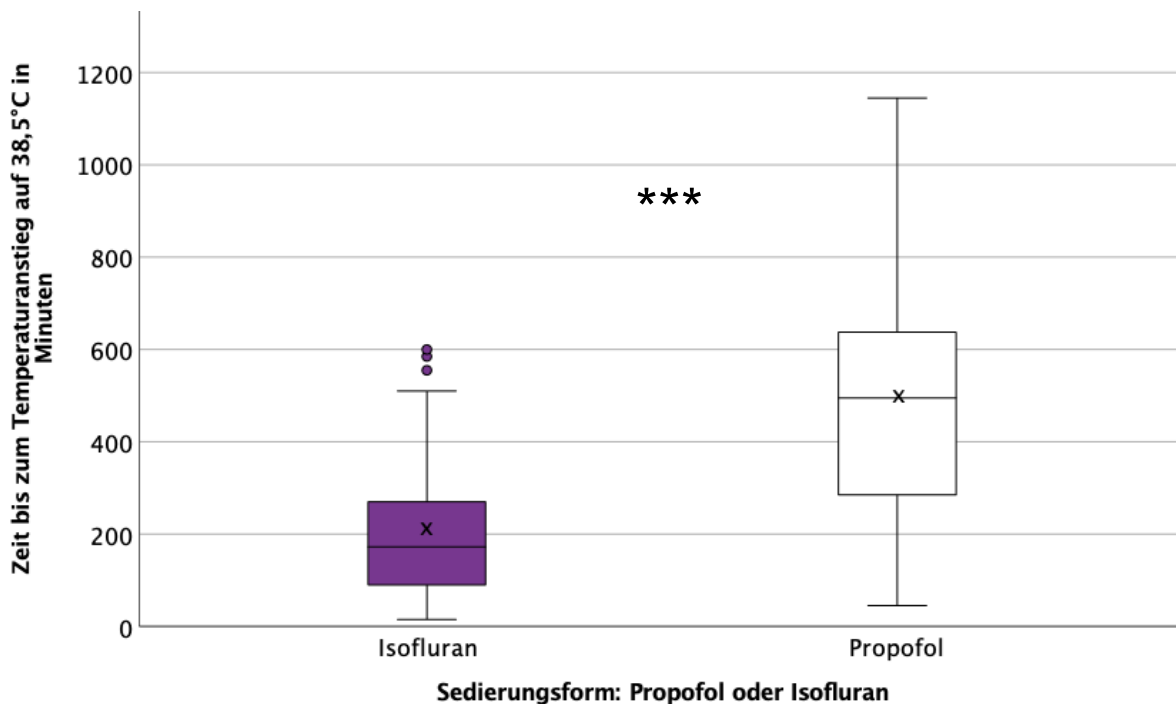


Abbildung 11 Vergleich der Zeit von der Ausgangstemperatur bis zum Erreichen von 38,5°C zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 36$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 40$  Fiebertage); \*\*\*  $p = <,001$  (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Erreichen von 38,5 °C

In Abbildung 12 ist zur Erläuterung des Messverfahrens beispielhaft die Fieberkurve eines Isofluransedierungstages (violett) und die eines Propofolsedierungstages (grau) aufgeführt.

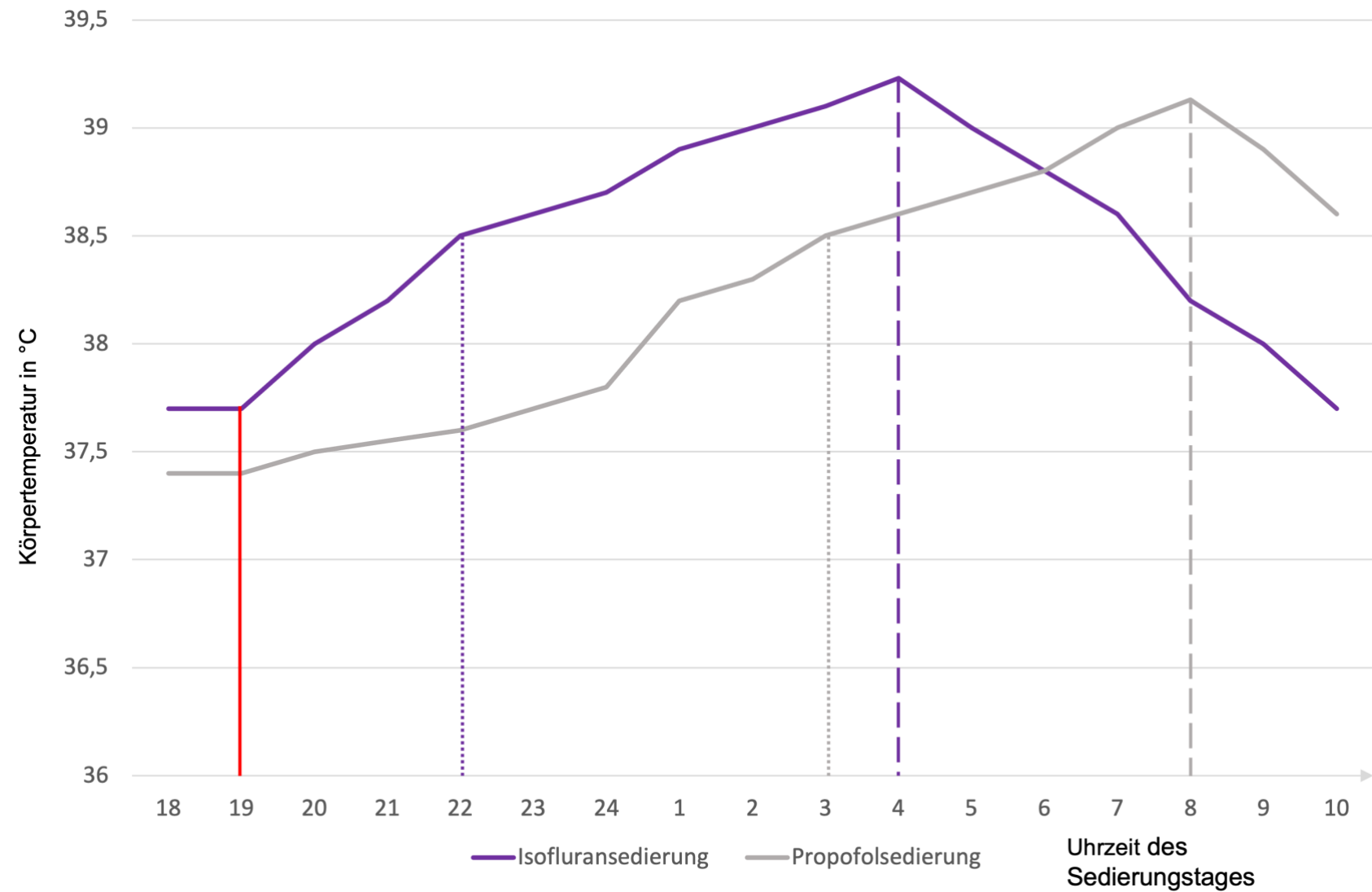


Abbildung 12 Beispielhafter Verlauf einer Fieberkurve für einen Isofluransedierungstag (violett) und Propofolsedierungstag (grau); rote Linie = Zeitpunkt des Beginns des Temperaturanstieges (Ausgangstemperatur), gepunktete Linie = Zeitpunkt des Erreichens von 38,5°C, gestrichelte Linie = Zeitpunkt des Erreichens der Maximaltemperatur



In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 8) ging die Verwendung von Isofluran mit einem um 320 Minuten schnelleren Anstieg der Körpertemperatur auf 38,5°C einher.

	Regressions- koeffizient	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
		Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	-320	-454	-186	<b>&lt;,001</b>
Alter [Jahre]	-2	-6	2	,364
Geschlecht [männlich]	36	-106	174	,614
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,87	-6	5	,755
MEQ [µg/kg/h]	-0,28	-0,91	0,34	,373
Sedierungstag	8,75	-1,7	19,2	,100
SAPS II	7	-0,35	14,33	,062
SOFA	-7,88	-22,34	6,57	,285

*Tabelle 8 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Zeit bis zum Erreichen von 38,5 °C in Minuten (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = täglich erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 76 Fiebertage*

## 5.7 Zeit bis zur maximalen Körpertemperatur

Die im Mittel benötigte Zeit, um die maximale Körpertemperatur zu erreichen, betrug an ISO-Fiebertagen 533 Minuten (SD  $\pm$  243). An PRO-Fiebertagen betrug die benötigte Zeit 786 Minuten (SD  $\pm$  426).

Die maximale Körpertemperatur wurde an ISO-Fiebertagen signifikant schneller erreicht als an PRO-Fiebertagen (Regressionskoeffizient: -240; 95%-KI: [-383; -96];  $p = ,001$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung) (siehe Abbildung 13).

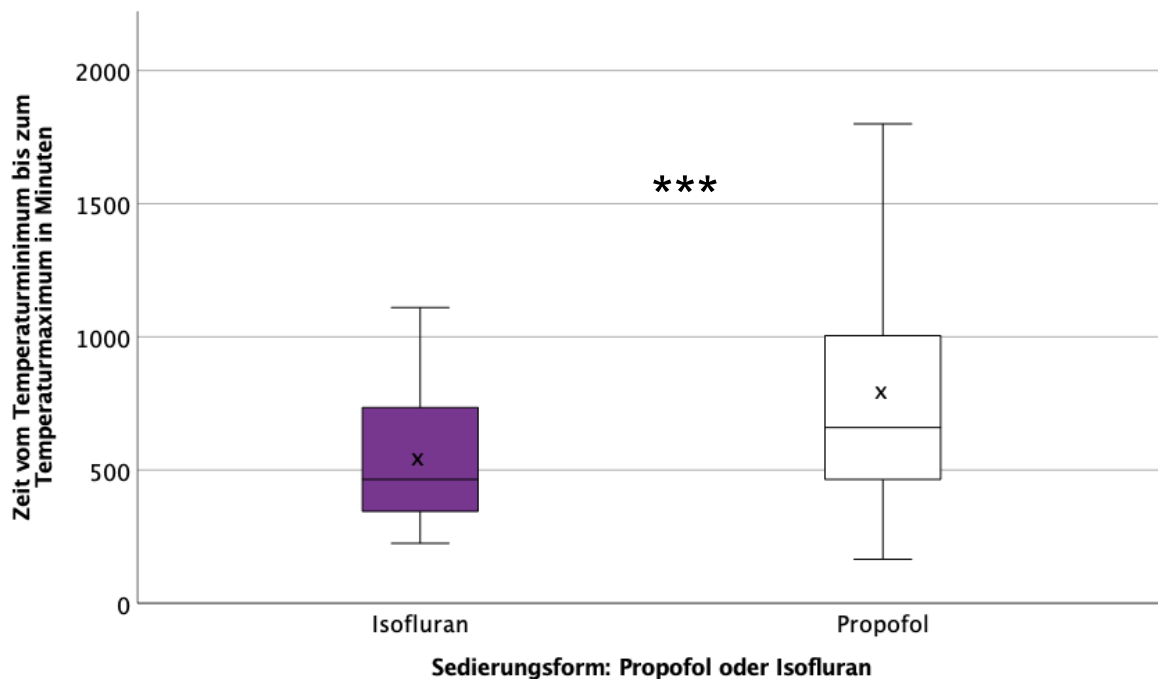


Abbildung 13 Vergleich der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Temperaturmaximum zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 41$  Fiebertage); \*\*\*  $p = ,001$  (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Temperaturmaximum für die jeweilige Sedierungsform

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 9) ging die Verwendung von Isofluran mit einem um 301 Minuten schnelleren Anstieg der Körpertemperatur bis zu ihrem Maximum einher. Ein Anstieg des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> ging mit einer um 17 Minuten verlängerten Zeit bis zum Erreichen des Temperaturmaximums einher. Dauerte die Sedierung bereits einen Tag länger an, ging dies ebenfalls mit einer um 17 Minuten verlängerten Zeit bis zum Erreichen des Temperaturmaximums einher.

	Regressions-	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
	koeffizient	Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	-301	-465	-138	<b>&lt;,001</b>
Alter [Jahre]	-0,67	-6	5	,818
Geschlecht [männlich]	-59	-233	116	,509
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	17	9	24	<b>&lt;,001</b>
MEQ [µg/kg/h]	0,55	-0,31	1,41	,208
Sedierungstag	17	2	34	<b>,027</b>
SAPS II	3	-8	14	,568
SOFA	-18	-37	0,18	0,052

*Tabelle 9 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Körpertemperatur in Minuten (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage*

## 5.8 Maximaler Temperaturanstieg in einer Stunde

Der mittlere, maximale Temperaturanstieg in einer Stunde betrug unter Isofluransedierung  $0,47^{\circ}\text{C}/\text{h}$  ( $\text{SD} = \pm 0,23$ ), unter Propofolsedierung  $0,37^{\circ}\text{C}/\text{h}$  ( $\text{SD} = \pm 0,23$ ) (weiteres siehe Abbildung 14). Der Unterschied war statistisch signifikant (Regressionskoeffizient:  $0,14$ ; 95%-KI:  $[0,05; 0,23]$ ;  $p = ,003$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung).

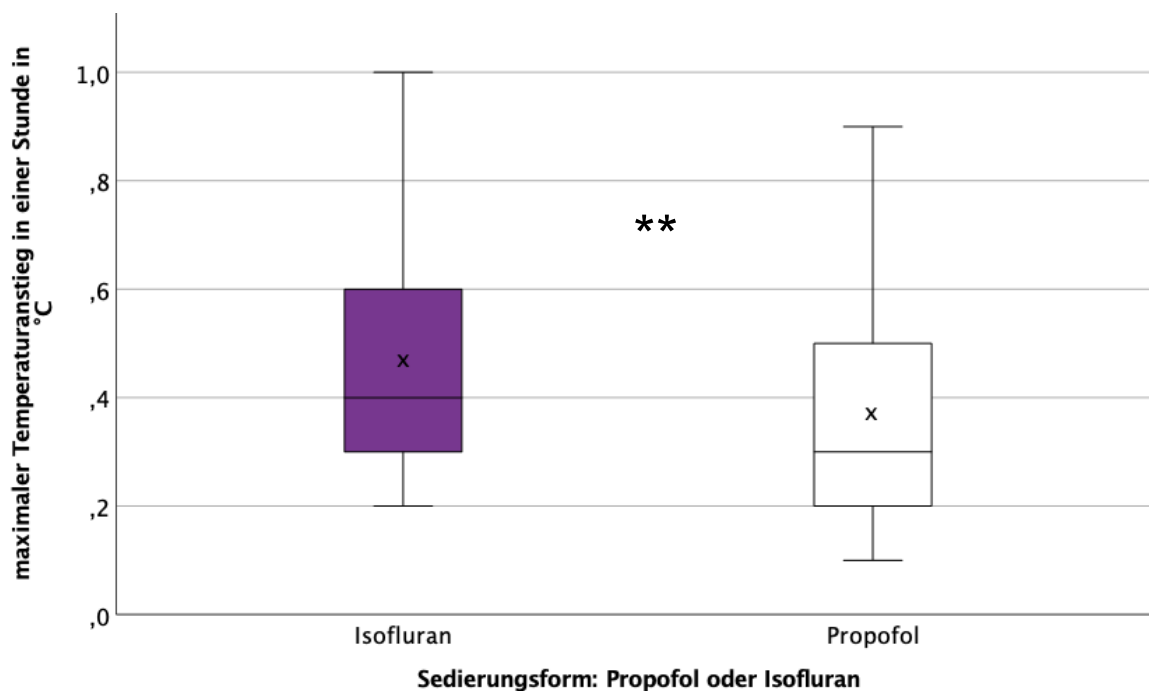


Abbildung 14 Vergleich des maximalen Temperaturanstiegs in einer Stunde zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 41$  Fiebertage);  $** p = ,003$  (verallgemeinerte Schätzungsgleichung);  $x$  = Mittelwert des maximalen Temperaturanstiegs in einer Stunde für die jeweilige Sedierungsform.

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 10) ging die Verwendung von Isofluran mit einem um 0,13 °C steileren Temperaturanstieg in einer Stunde einher. Ein Anstieg des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> ging mit einem um 0,02°C flacheren maximalen Temperaturanstieg einher.

	Regressions-	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
	koeffizient	Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	0,13	0,02	0,23	<b>,019</b>
Alter [Jahre]	$7,9 \times 10^{-5}$	$-3,8 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	,967
Geschlecht [männlich]	0,04	-0,10	0,18	,596
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,02	-0,02	-0,01	<b>,001</b>
MEQ [ $\mu$ g/kg/h]	$-1,5 \times 10^{-6}$	$-5 \times 10^{-4}$	$5 \times 10^{-4}$	,995
Sedierungstag	$-9,5 \times 10^{-5}$	-0,01	0,01	,989
SAPS II	$6,2 \times 10^{-3}$	$-2,6 \times 10^{-4}$	0,01	,060
SOFA	$-2,4 \times 10^{-3}$	-0,02	0,02	,911

*Tabelle 10 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf den maximalen Körpertemperaturanstieg in einer Stunde (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage*

## 5.9 Maximaler Temperaturanstieg in zwei Stunden

Der mittlere, maximale Temperaturanstieg in zwei Stunden betrug unter Isofluransedierung  $0,64^{\circ}\text{C}/2\text{h}$  ( $\text{SD} = \pm 0,31$ ), unter Propofolsedierung  $0,49^{\circ}\text{C}/2\text{h}$  ( $\text{SD} = \pm 0,24$ ) (weiteres siehe Abbildung 15). Der Unterschied war statistisch signifikant (Regressionskoeffizient:  $0,22$ ; 95%-KI:  $[0,11; 0,33]$ ;  $p = <,001$ ; verallgemeinerte Schätzungsgleichung).

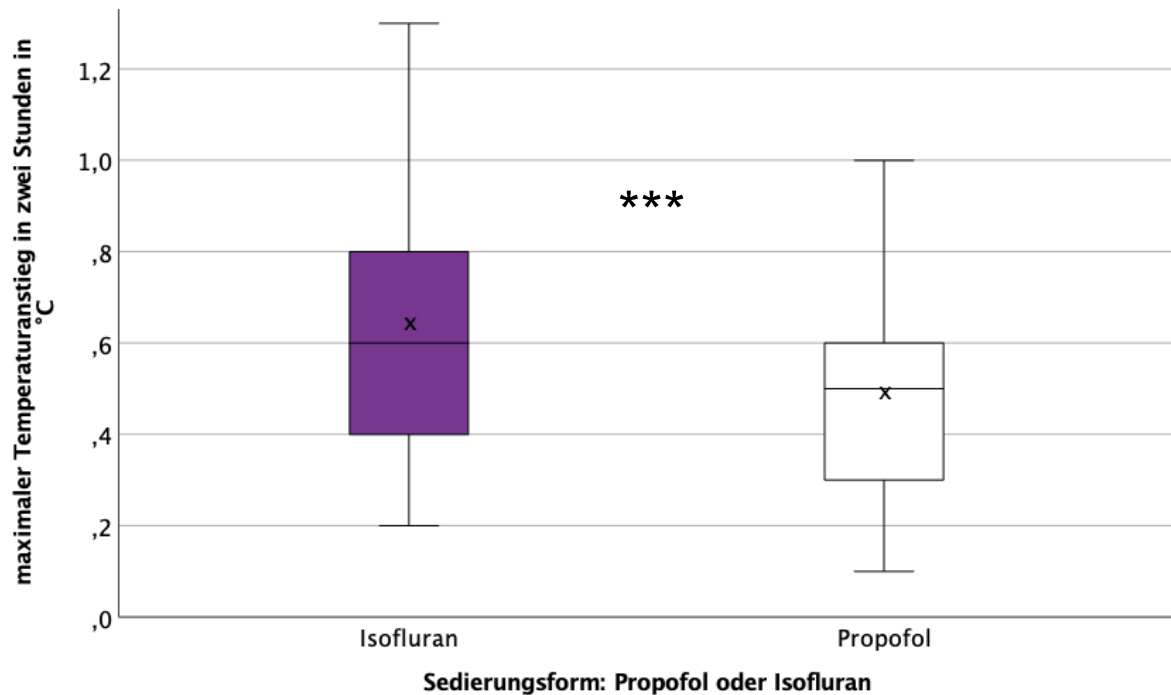


Abbildung 15 Vergleich des maximalen Temperaturanstiegs in zwei Stunden zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 41$  Fiebertage); \*\*\*  $p = <,001$  (verallgemeinerte Schätzungsgleichung);  $x$  = Mittelwert des maximalen Temperaturanstiegs in zwei Stunden für die jeweilige Sedierungsform

In der, nach möglichen Confoundern adjustierten, multivariaten verallgemeinerten Schätzungsgleichung (siehe Tabelle 11) ging die Verwendung von Isofluran mit einem um 0,17 °C steileren Temperaturanstieg in einer Stunde einher. Außerdem ging ein Anstieg des BMI mit einem, um 0,02°C flacheren maximalen Temperaturanstieg in zwei Stunden einher.

	Regressions- koeffizient	95%-Konfidenzintervall		Signifikanz
		Unterer	Oberer	
Sedierungsform [Isofluran]	0,17	0,05	0,29	<b>,006</b>
Alter [Jahre]	$-3 \times 10^{-4}$	-0,01	0,01	,916
Geschlecht [männlich]	0,05	-0,15	0,26	,618
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,02	-0,03	$-4,6 \times 10^{-3}$	<b>,005</b>
MEQ [µg/kg/h]	$-4 \times 10^{-4}$	$-4 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	,358
Sedierungstag	$2,7 \times 10^{-3}$	-0,01	0,02	,741
SAPS II	$2,4 \times 10^{-3}$	-0,01	0,01	,611
SOFA	$-2 \times 10^{-3}$	-0,03	0,02	,875

*Tabelle 11 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf den maximalen Körpertemperaturanstieg in zwei Stunden (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage*

## 5.10 Vergleich der Entzündungsparameter zwischen den Sedierungsgruppen

### 5.10.1 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) war sowohl unter Isofluran- als auch unter Propofolsedierung an Fiebertagen erhöht (Cut-Off 0,5 ng/ml). Unter Isofluransedierung kam es vor, während und nach dem Fieberanstieg zu, im Mittel, niedrigeren PCT-Spiegeln (siehe Abbildung 16). Vereinzelt wurden an Fiebertagen PCT-Werte von über 12 ng/ml gemessen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

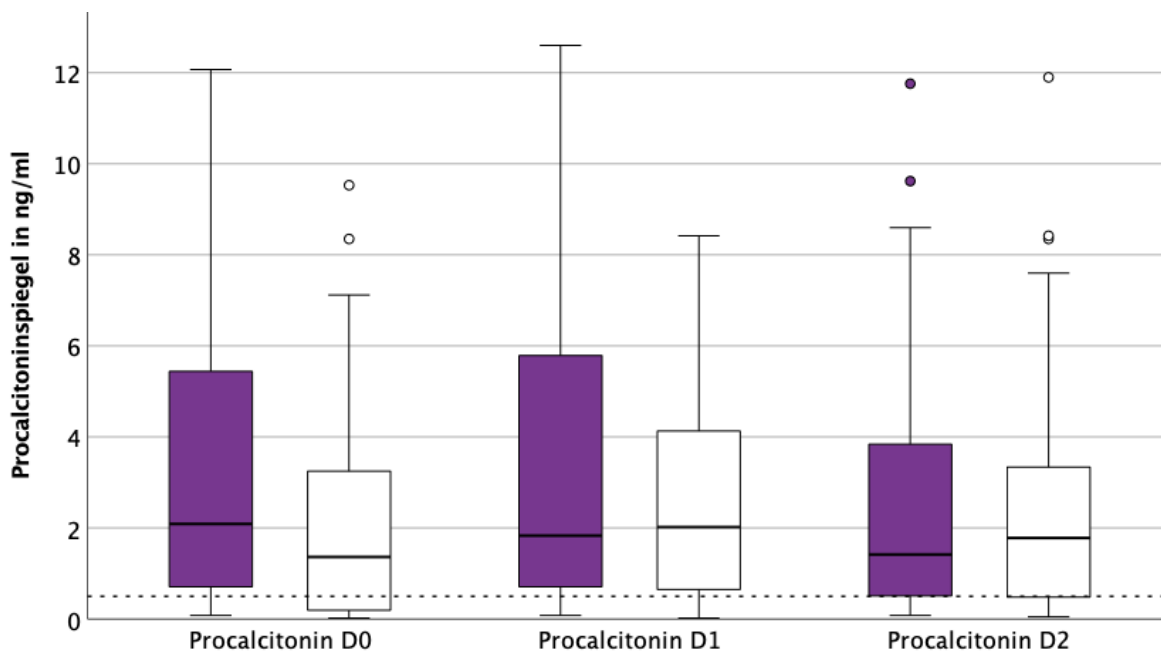


Abbildung 16 Vergleich der Procalcitoninspiegel zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 40$  Fiebertage); PCT-D0 = Procalcitoninspiegel am Tag vor dem Fieberanstieg; PCT-D1 = Procalcitoninspiegel am Tag des Fieberanstiegs; PCT-D2 = Procalcitoninspiegel am Tag nach dem Fieberanstieg; gestrichelte Linie = Cut-off-Schwelle des Procalcitonin-Wertes; der Unterschied war statistisch nicht signifikant



### 5.10.2 Leukozyten

Die Leukozytenzahl war, sowohl unter Isofluran als auch Propofol, an Fiebertagen erhöht (Cut-Off 10.000 Zellen/ $\mu$ l). Unter einer Sedierung mit Propofol war die Leukozytenzahl im Mittel höher als unter einer Sedierung mit Isofluran (siehe Abbildung 17). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

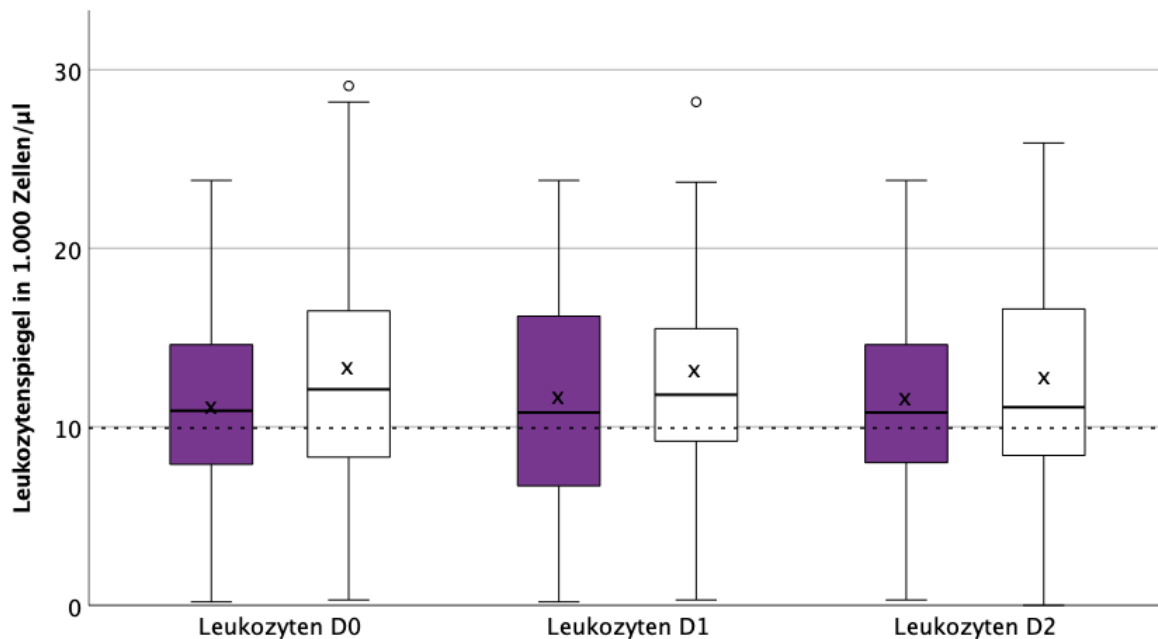


Abbildung 17 Vergleich der Leukozytenzahl zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett,  $n = 41$  Fiebertage) und Propofol (weiß,  $n = 41$  Fiebertage); Leukozyten-D0 = Leukozytenzahl am Tag vor dem Fieberanstieg; Leukozyten-D1 = Leukozytenzahl am Tag des Fieberanstiegs, Leukozyten-D2 = Leukozytenzahl am Tag nach dem Fieberanstieg; x = Mittelwert der Leukozytenzahl; gestrichelte Linie = Cut-off-Schwelle des Leukozyten-Wertes

### 5.11 Vergleich der CK-Anstiege zwischen den Sedierungsgruppen

An 10 der 82 Fiebertagen kam es zu einem Kreatinkinase-Anstieg (CK-Anstieg) über 1500 U/L. An Isofluransedierungstagen kam es nicht signifikant häufiger zu CK-Anstiegen (Isofluran: 6 Anstiege (15%) vs. Propofol: 4 Anstiege (10%)). An Propofolsedierungstagen war der CK-Anstieg im Mittel und im Median tendenziell höher (siehe Abbildung 18).

Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein MH-Verdacht.

Eine weiterführende statistische Auswertung war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

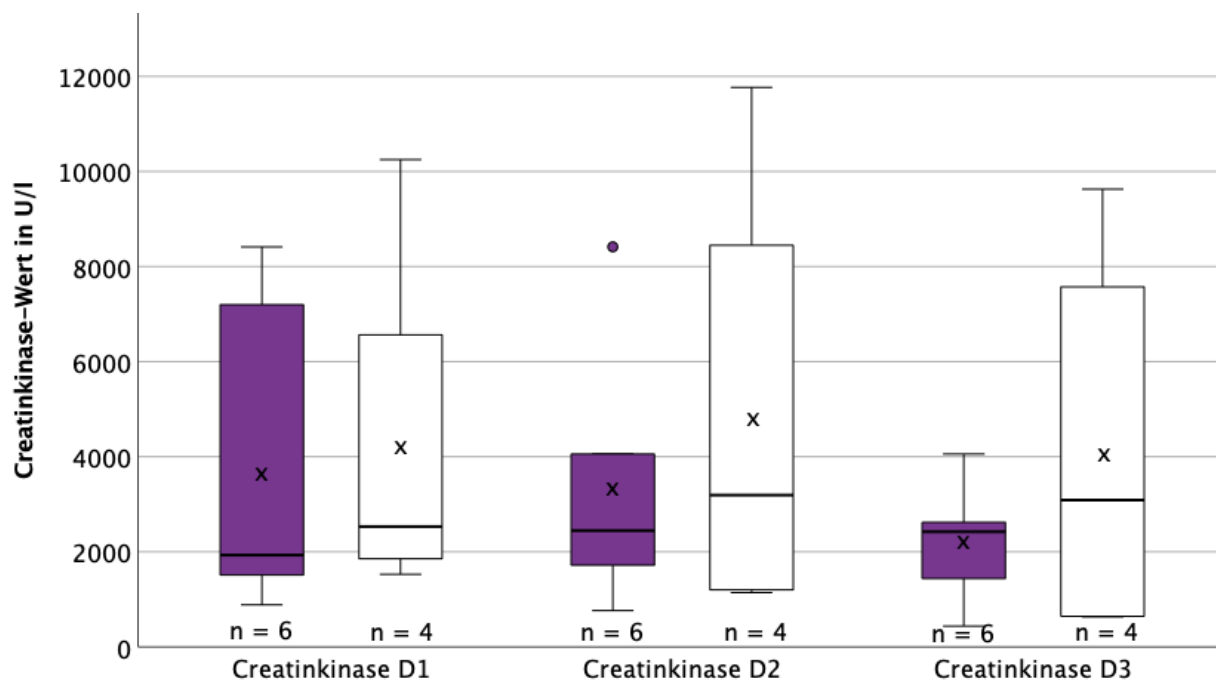


Abbildung 18 Vergleich der Kreatinkinasewerte zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 6 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 4 Fiebertage); Creatinkinase-D1 = Kreatinkinase-Wert am ersten Tag nach dem Fieberanstieg; Creatinkinase-D2 = Kreatinkinase-Wert am zweiten Tag nach dem Fieberanstieg; Creatinkinase-D3 = Kreatinkinase-Wert am dritten Tag nach dem Fieberanstieg; x = Mittelwert des Kreatinkinaspiegels

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen von Isofluran und Propofol auf die Temperaturregulation kritisch kranker Patienten verglichen. In der untersuchten Studienpopulation hatten Patienten unter einer Isofluransedierung, im Vergleich zu einer Propofolsedierung, doppelt so häufig Fieber. Die Minimaltemperatur der Patienten war unter Isofluran um 0,27 °C höher als unter Propofol. Die Fieberschwelle wurde unter Isofluransedierung 5 Stunden schneller erreicht als unter Propofol. Die Maximaltemperatur wurde unter Isofluran ebenfalls fast 5 Stunden schneller erreicht als unter Propofol. Der maximale Temperaturanstieg in einer Stunde war unter Isofluran um 0,13 °C steiler als unter Propofol. In zwei Stunden war der maximale Temperaturanstieg unter Isofluran um 0,17°C steiler als unter Propofol. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Sedierungsformen hinsichtlich der Entzündungsparameter.

Dies bedeutet, dass die Sedierungsform die Temperaturregulation kritisch kranker Patienten signifikant beeinflusst. Außerdem ließen sich noch weitere Einflussfaktoren nachweisen:

Ein Anstieg des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> führte zu einer höheren Ausgangstemperatur, höheren Maximaltemperatur und längeren Zeit bis zum Erreichen der Maximaltemperatur. Durch eine BMI-Zunahme um 1 kg/m<sup>2</sup> wurde der maximale Temperaturanstieg in einer und in zwei Stunden reduziert. Eine Zunahme der Sedierungsdauer um einen Tag führte zu einer Abnahme der Fieberhäufigkeit und einer verlängerten Zeit bis zum Erreichen der Maximaltemperatur. Eine Zunahme der MEQ um 1 µg/kg/h führte zu einer erhöhten Maximaltemperatur. Eine Zunahme der SAPS II Punktzahl bei Aufnahme reduzierte die Maximaltemperatur.

Alle Patienten in dieser Studie waren kritisch kranke Patienten. An Fiebertagen wiesen alle Patienten im Mittel 11 Punkte im SOFA-Score auf. Alle Patienten mit Fieber wiesen zum Zeitpunkt des Fiebers und/oder bis zwei Tage nach dem Fieber erhöhte Entzündungsparameter auf. Das beobachtete Fieber lässt sich folglich auf eine generalisierte Entzündungsreaktion zurückführen.

## 6.1 Beeinflussung der Körpertemperaturregulation

Die Ergebnisse dieser Studie sind von großer klinischer Relevanz. Die inhalative Sedierung ist ein häufig angewandtes Verfahren, welches sich weiterhin steigendem Interesse in der Intensivmedizin erfreut [5,67,119]. Fieber ist bei kritisch kranken Patienten unter inhalativer Sedierung ein nicht ungewöhnliches Symptom. Es wurde bereits fälschlicherweise als maligne Hyperthermie gedeutet [34,101,119]. Die Kenntnis um häufigere, steilere und schnellere Temperaturanstiege unter einer inhalativen Sedierung ist also klinisch relevant.

Diese Ergebnisse blieben auch nach der statistischen Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, BMI, MEQ, Sedierungstagedauer und SAPS- und SOFA-Punkteanzahl signifikant bestehen.

Die häufigeren und schnelleren Temperaturanstiege lassen sich dadurch erklären, dass Propofol die Körpertemperaturregulation, in dem für eine Sedierung auf einer Intensivstation notwendigen Dosisbereich, stärker beeinträchtigt als Isofluran.

Die humane Körpertemperaturregulation funktioniert ähnlich einem technischen Regelkreis. Im Folgenden werden zum besseren Verständnis des Regelkreises verschiedene Begriffe eingeführt und definiert:

- **Regelgröße:** Zielgröße der Beeinflussung (bspw. Raumtemperatur beim Heizungsthermostat).
- **Ist-Wert:** Aktueller Wert der Regelgröße (bspw. aktuelle Raumtemperatur beim Heizungsthermostat).
- **Soll-Wert:** Ziel-Wert der Regelgröße, auch als Führungsgröße bezeichnet (bspw. gewünschte Raumtemperatur beim Heizungsthermostat)
- **Regler:** Vermittelt den Effekt zwischen Stellgliedern und der Regelgröße (bspw. Ventil zur Bestimmung der Wasserdurchflussmenge eines Heizkörpers beim Heizungsthermostat)
- **Stellglied:** Beeinflussung der Regelgröße durch Aktivität (bspw. Wasserdurchflussmenge Heizkörpers beim Heizungsthermostat)
- **Störglied:** Von außen auf den Regelkreis störend einwirkender Faktor (bspw. Außentemperatur beim Heizungsthermostat)
- **Negative Rückkopplung:** Regulationskonzept des Regelkreises. Bei Erreichen des Sollwertes reduziert der Regler die Aktivität und verhindert damit eine weitere Veränderung der Regelgröße (bspw. Reduzierung der Heizkörpertemperatur nach Erreichen der gewünschten Raumtemperatur um ein weiteres Aufheizen zu vermeiden)

Überträgt man diese Begriffe in die humane Körpertemperaturregulation, entspricht die Körpertemperatur der „Regelgröße“. Im Hypothalamus ist der Soll-Wert festgeschrieben. Er stellt Abweichungen zwischen Ist- und Soll-Wert fest.

Außerdem fungiert der Hypothalamus als Regler. Er regelt die Aktivierung und Deaktivierung der Stellglieder zur Erreichung des Soll-Wertes.

Bei Unterschreitung des Soll-Werts werden die Stellglieder zur Wärmeproduktion aktiviert. Bei Überschreitung des Soll-Werts werden die Stellglieder zur Kühlung aktiviert.

Der Ist-Wert darf in engen Grenzen vom Soll-Wert abweichen, ohne dass thermoregulatorische Abwehrmechanismen aktiviert werden. Mit Überschreiten der Grenzen (auch als Schwellen bezeichnet) werden thermoregulatorische Abwehrmechanismen ausgelöst. Der Temperaturbereich zwischen den Schwellen wird als Zwischenschwellenbereich bezeichnet. Dieser Zwischenschwellenbereich beträgt normalerweise 0,2 °C.

Unterschreitet der Ist-Wert der Körpertemperatur die untere Schwelle des Soll-Wertes (Unterkühlung des Patienten) aktiviert der Regler die Stellglieder zur Wärmeproduktion und zum Wärmeerhalt. Im Folgenden wird diese Schwelle als „Schüttelfrostschwelle“ bezeichnet. Überschreitet der Ist-Wert der Körpertemperatur die obere Schwelle des Soll-Wertes (Überwärmung des Patienten), aktiviert der Regler die Stellglieder zur Wärmeabgabe. Im Folgenden wird diese Schwelle als „Vasodilatationsschwelle“ bezeichnet.

Das effektivste Stellglied zur Reaktion auf Temperaturveränderungen ist eine Verhaltensänderung (bspw. Erwärmung durch Bekleiden, Kühlung durch Entkleiden).

Thermoregulatorische Abwehrmechanismen zur Wärmeproduktion sind beispielsweise Vasokonstriktion und Schüttelfrost. Die Vasokonstriktion reduziert die Hautdurchblutung peripherer Körperteile. Hierdurch wird die Wärmeabgabe, durch Konvektion oder Verdunstung, an die Umwelt reduziert. Schüttelfrost ist eine unfreiwillige muskuläre Aktivität, welche die metabolische Stoffwechsellistung auf das bis zu Dreifache steigert. Durch den schnellen, unkoordinierten Tremor (ca. 50 Hz.) und die muskuläre Aktivität wird Wärme generiert. Eine kleine Abnahme der Körpertemperatur führt zu Vasokonstriktion. Weitere Abnahme der Körpertemperatur führt zu Schüttelfrost.

Thermoregulatorische Abwehrmechanismen zur Wärmeabgabe sind Vasodilatation und Schwitzen. Vasodilatation steigert die periphere Durchblutung der Haut und führt zur Wärmeabgabe vom Blut an die Umwelt. Schwitzen wird über postganglionäre, cholinerge Nerven vermittelt. Der Schweiß wird in nicht gleichmäßig verteilten Drüsen produziert und auf die Haut abgegeben. Hier wird durch die Verdunstung des Schweißes der Haut Wärme entzogen und der Körper gekühlt.

Störglieder in der humanen Temperaturregulation sind beispielsweise die Umgebungstemperatur oder die Bekleidung des Patienten.

Die humane Temperaturregulation wird über eine negative Rückkopplung geregelt. Mit Erreichen des Soll-Werts wird die Aktivität der Stellglieder so weit reduziert, dass der Erhalt des Soll-Werts gesichert ist, eine weitere Erwärmung/Kühlung des Patienten jedoch ausbleibt.

Die Körpertemperaturregulation wird durch Anästhetika beeinflusst [50]. Die ersten Studien hierzu lieferte die Arbeitsgruppe von Daniel Sessler sowie die Arbeitsgruppe von Andrea Kurz [117]. Sie untersuchten in den 1990er Jahren die Auswirkungen einer Allgemeinanästhesie auf die Thermoregulation junger, gesunder Probanden. Diese wurden mit verschiedenen Anästhetika in verschiedenen Konzentrationen in eine Allgemeinanästhesie versetzt und anschließend aktiv gewärmt oder gekühlt. Gemessen wurde die Reaktion des Körpers auf diese Temperaturveränderungen. Kurz et al kamen zu der Erkenntnis, dass die durch Anästhetika hervorgerufene Hemmung der Reaktion des Reglers dosisabhängig ist.

Propofol und Isofluran führen beide dosisabhängig zu einer starken Absenkung der Schüttelfrostschwelle und zu einer Anhebung der Schwelle für das Schwitzen. Dadurch vergrößert sich der Zwischenschwellenbereich um das bis zu 20-fache. Die Reaktion des Körpers auf einen Wärmeverlust tritt erst später ein. Dies bedingt eine Hypothermieeigung [13,51,93].

Typische, sedierende Propofol-Plasmakonzentrationen von 2-4 µg/ml führen zu einer Absenkung der Schüttelfrostschwelle um 1,2-2,4 °C [50,62]. Typische, sedierende endtidale Isofluran-Konzentrationen hingegen führen zu einer Absenkung von weniger als 1 °C [50,62]. Auch in der vorliegenden Arbeit war die Ausgangstemperatur unter Propofolsedierung signifikant niedriger.

Isofluran hat eine MAC von 1,15 Volumenprozent. Die zu einer intensivmedizinischen Sedierung benötigten Dosierung liegt für Isofluran bei ca. 0,4-0,6 Volumenprozent [6]. Bis zu dieser Konzentration konnte nachgewiesen werden, dass die Thermoregulation durch Isofluran kaum beeinflusst wird [50]. Erst ab einer Konzentration von >0,5 Volumenprozent wird die Thermoregulation beeinflusst [117].

Die Regelung der Körpertemperatur geschieht im anterioren Hypothalamus. Der Hypothalamus dient als Regler. Er regelt die Aktivität der Stellglieder nach den peripheren Afferenzen, die den Ist-Wert vermitteln, zum Erreichen des Soll-Wertes.

Die Afferenzen werden über Kanäle der „transient-receptor-potential“ (TRP) detektiert. Eine Blockade der Wärme-Rezeptoren (bspw. TRPM2) führt zu einer verminderten Reaktion des Körpers auf Hyperthermie. Die physiologischen Kühlungsmechanismen werden nicht aktiviert, die Körpertemperatur steigt weiter an [71]. Die Blockade von Kälte-Rezeptoren (bspw. TRPM8) führt zu einer verminderten Reaktion auf eine Hypothermie [1].

Isofluran und Propofol beeinflussen in tierexperimentellen Studien TRP-Kanäle [43,97]. Für Isofluran konnte eine Aktivierung des TRPM8-Kanals nachgewiesen werden [1], was einer Hypothermie vorbeugen würde. Dies wäre ein weiterer Erklärungsansatz für die höhere Minimaltemperatur unter einer Isofluransedierung, erklärt jedoch nicht die rasanten Temperaturanstiege unter Isofluran.

Die Ursache für die thermoregulatorischen Unterschiede scheinen durch eine unterschiedliche Wirkung auf die Regulationszentren im Hypothalamus bedingt zu sein [51].

Einen weiteren Hinweis auf die unterschiedliche Wirkung auf die Regulationszentren bietet die Regulation der Spontanatmung. Unter einer Sedierung mit Isofluran konnte in Studien mehr Spontanatmung nachgewiesen werden [67,72,73]. Der Erhalt der Spontanatmung wird zentral durch die im Hirnstamm befindlichen PHOX-2B-Chemorezeptoren beeinflusst [10]. Isofluran führt zu einer verstärkten Erregbarkeit dieser Chemorezeptoren, Propofol nicht [54,72,118]. Isofluran führt über diesen Mechanismus zu einer verstärkten Spontanatmung [23,31,72,96]. Das Krankheitsbild des „congenital central hypoventilation syndrome“ (CCHS) wird in über 90% der Fälle durch eine Mutation des PHOX-2B Rezeptors ausgelöst [86]. Die Patienten erleiden nächtliche Apnoephasen von unterschiedlicher Schwere [86,98]. Darüber hinaus weisen die Patienten auch eine dysfunktionale Thermoregulation auf, wie spontanes Schwitzen, sowie das Ausbleiben von Fieber bei Infektionen [86,111].

Der Phox-2B-Chemorezeptor scheint einen Einfluss auf die Spontanatmung sowie auf die Thermoregulation zu haben. Dies spricht ebenfalls für eine, verglichen mit Propofol, verminderte Suppression zentraler Regulationszentren durch Isofluran.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Temperaturverläufe der Patienten durch den BMI beeinflusst wurden. Die Ausgangstemperatur und die Zeit bis zum Erreichen der Maximaltemperatur stiegen mit Zunahme des BMI an.

Für den Zusammenhang zwischen BMI und Temperaturregulation konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem höheren BMI langsamere Temperaturveränderungen hatten. Das Verhältnis von Temperaturverlust zur Masse pro Körperoberfläche ist umgekehrt proportional [49,51]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich in diese Erkenntnisse ein.

Der Opioidverbrauch war unter einer Sedierung mit Isofluran höher als unter einer Sedierung mit Propofol. Dies entspricht nicht den in der Literatur angegebenen Werten. Zwar konnten Soukup et al ebenfalls höhere Opioide unter inhalativer Sedierung nachweisen [101], jedoch konnten diverse andere Studien einen opioid-sparenden Effekt der inhalativen Sedierung nachweisen [65,67,119].

Opioide beeinträchtigen ebenfalls die Körpertemperaturregulation [117]. In dieser Arbeit konnte nur eine signifikante Beeinflussung der Maximaltemperatur durch Opioide nachgewiesen werden. Ein Anstieg der morphinäquivalenten Dosierungen um 1 µg/kg/h führte zu einem Anstieg der Maximaltemperatur um 0,0015°C. Dieser Effekt ist sehr gering und wird daher nicht als klinisch relevant erachtet.

Fieber ist ein häufiges Symptom der Intensivmedizin [52]. In der vorliegenden Studie wiesen 40% der Patienten Fieber auf. Dieser Anteil entspricht dem in der Literatur angegebenen Anteil [8,21]. Bhavani et al untersuchten in einer Studie die Körpertemperatur von 12.403 intensivstationär behandelten Patienten. Die Autoren definierten Fieber als eine Körpertemperatur von >38,0°C. Von den 12.403 Patienten wiesen 4694 Patienten (38 %) Fieber auf [8].

Fieberursachen sind vielfältig [12,21]. Sunden-Cullberg et al wiesen nach, dass einem Fieber in über 60% der Fälle eine Sepsis zugrunde liegt [107]. Für intensivstationäre Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Sepsis, die kein Fieber entwickelten, eine signifikant schlechtere Prognose hatten als Patienten mit Fieber [8].

Die Temperaturregulation und die immunologische Funktion unterliegen einem interferierenden Regelkreislauf. Eine Infektion löst eine Entzündungsreaktion aus. Diese wird über inflammatorisch wirksame Cytokine, wie TNF-alpha oder Interleukin 6 und 8 vermittelt. Hierdurch wird die Produktion von Entzündungsparametern (EZP) wie Procalcitonin oder Leukozyten stimuliert. Es kommt zu einem PCT- und Leukozytenanstieg [20,29].

Die Temperaturregulation wird ebenfalls über Cytokine wie TNF-alpha und Interleukin-6 reguliert [8,20]. Diese führen zu einer verstärkten Ausschüttung von Prostaglandin E2 in der Area präoptica des Hypothalamus. Hierdurch wird der Sollwert der Körpertemperatur angehoben [16–19,93].

Temperatur- und Immunregulation haben teilweise gemeinsame Stellglieder. Es lassen sich durch die Messung der Körpertemperatur Rückschlüsse auf die Immunfunktion ziehen [8]. Für Isofluran ist ein antiinflammatorischer Effekt und eine verminderte Ausschüttung von Entzündungsparametern nachgewiesen [35,36,81,119]. Es wäre also zu erwarten, dass Patienten mit einem geringeren Level an Entzündungsparametern auch seltener Fieber aufweisen. In der vorliegenden Studie ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Sedierungsarten hinsichtlich der Höhe der laborchemischen Entzündungsparameter (PCT, Leukozytenanzahl) nachweisen.

Dennoch hatten Patienten unter Isofluransedierung signifikant häufiger Fieber. Dies ist ein mögliches Indiz dafür, dass die Temperaturregulation unter Isofluran weniger stark supprimiert wird als unter Propofol.



Ein höheres Alter schränkt die Immunfunktion ein [74]. Eine mögliche Beeinflussung der Körpertemperaturveränderungen durch das Alter wurde statistisch berücksichtigt. Es konnte keine Beeinflussung nachgewiesen werden.

Die Patienten in dieser Studie erreichten sowohl die Fieberschwelle (38,5 °C), als auch ihre Maximaltemperatur, unter einer Sedierung mit Isofluran signifikant und deutlich schneller. Darüber hinaus verlief der Anstieg der Körpertemperatur in einer und in zwei Stunden an Isofluransedierungstagen signifikant steiler.

Young et al wiesen 2011 in einer 405.359 Patienten umfassenden Studie nach, dass für kritisch kranke Patienten mit einer Infektion ein frühes Erreichen einer hohen Körpertemperatur mit einer geringeren in-hospital-mortality assoziiert ist [120]. Young et al erfassten von 2005-2009 Patienten auf 330 Intensivstationen in Großbritannien, Australien und Neuseeland. Die Patienten wurden nach „infektiös“ und „nicht infektiös“ eingeteilt. Diese Einteilung nach „infektiös“ oder „nicht infektiös“ wurde nach APACHE-III<sup>2</sup>- und ICNARC-Score<sup>3</sup> vorgenommen. Patienten mit einer Körpertemperatur >38,5 °C hatten bei einer Infektion ein geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten mit einer Körpertemperatur <38,5 °C.

Young et al erhoben ebenfalls den SAPS-II-Punktescore. Für die Gruppe „infektiös“ betrug der Score im Mittel 38,1 Punkte, für die Gruppe „nicht-infektiös“ 28,6 Punkte. Dies entspricht den Werten der vorliegenden Studie (Isofluransedierung: 36 Punkte, Propofolsedierung: 36 Punkte).

Außerdem konnten Sunden-Cullberg et al in einer 2610 Patienten umfassenden Studie nachweisen, dass Fieber mit einer allgemein verringerten Mortalität und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt assoziiert ist [107]. In der Sunden-Cullberg-Studie wiesen Patienten mit einer Körpertemperatur <38,29 °C eine signifikant höhere Mortalität (25-36 %) auf. Patienten mit einer Körpertemperatur >38,3°C hatten eine signifikant geringere Mortalität (15-20 %). Nach Sunden-Cullberg et al könnte ein möglicher Grund hierfür die frühere Gabe einer antibiotischen Therapie sein. Patienten mit einer Körpertemperatur <38,29°C erhielten die erste antibiotische Therapie nach Hospitalisierung im Mittel nach 74-104 Minuten. Patienten mit einer Körpertemperatur >38,3°C erhielten die erste antibiotische Therapie nach Hospitalisierung im Mittel nach 49-60 Minuten. Die Entscheidung zu einer Isofluransedierung kann eine Infektion durch früheres und wahrscheinlicheres Fieber frühzeitiger sichtbar werden lassen. Die Therapie der Infektion könnte früher begonnen werden.

---

<sup>2</sup> APACHE-III-Score: Score zur Ermittlung des Sterberisikos. Einbezogen werden Alter, Vitalparameter (bspw. Herzfrequenz, Serumkreatinin etc.), sowie Vorerkrankungen der Patienten (bspw. vorbestehende Organinsuffizienz, Immunsuppression, Dringlichkeit des operativen Eingriffes) [46]

<sup>3</sup> ICNARC-Score: Risikovorhersagemodell für das Sterberisiko vor der endgültigen Entlassung aus dem Akutkrankenhaus. Einbezogen werden 12 physiologische Parameter, welche während der ersten 24h auf der Intensivstation erhoben werden (u.a. pH-Wert, Serumharnstoff, Körpertemperatur) [32]

Die Suppression von Fieber durch die Verwendung von Antipyretika ist mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert [24,95,120]. Eine mögliche Ursache für eine gesteigerte Mortalität ist die verzögerte Diagnostik von Infektionen durch Senkung von Fieber. Fieber ist ein Schlüsselsymptom einer Infektion [70]. Die Maskierung von Fieber durch Gabe von Antipyretika kann zu einer Fehldiagnose führen [78]. Bei sehr hohem Fieber sollte jedoch die Gabe von Antipyretika erwogen werden.

## 6.2 Maligne Hyperthermie oder Sepsis?

Volatile Anästhetika stellen heutzutage eine gute Alternative zu den intravenösen Anästhetika dar [67]. Wie in dieser Studie gezeigt wurde, sind unter inhalativer Sedierung rasante Anstiege der Körpertemperatur möglich und häufig.

Eine mögliche Differentialdiagnose eines raschen Temperaturanstieges ist die maligne Hyperthermie. Die Vermutung einer malignen Hyperthermie (MH), anstelle einer Sepsis, ist möglich und führte bereits zum Patientenausschluss von Studien [34,101,119].

Die klinische Unterscheidung einer MH von einer Sepsis ist ausschließlich anhand der Körpertemperatur nur schwer möglich. Die Pathophysiologie der beiden Krankheitsbilder unterscheidet sich: Bei einer Hyperthermie bleibt der Temperatursollwert unverändert. Die erhöhte Temperatur entsteht durch eine, im Falle der MH, unkontrolliert gesteigerte Stoffwechselleistung. Der hypothalamische Soll-Wert bleibt unverändert und wird ungewollt überschritten. [33].

Beim Fieber wird der hypothalamische Soll-Wert hochreguliert. Zum Erreichen des neuen Soll-Werts muss der Körper aktiv seine Temperatur anheben, beispielsweise durch Schüttelfrost und eine Vasokonstriktion.

Bei der MH wird durch eine Triggersubstanz (siehe Kapitel 2.5.1) eine massiv erhöhte Stoffwechselleistung ausgelöst. Das endtidale CO<sub>2</sub> und der O<sub>2</sub>-Verbrauch steigen an, die Patienten werden tachykard, es kommt zu einer generalisierten Muskelrigidität, typischerweise zu Beginn im Musculus Masseter. Durch die hohe Stoffwechselleistung wird Wärme generiert und die Körpertemperatur steigt. Um dem ungewünschten Temperaturanstieg entgegenzuwirken, werden bereits frühzeitig thermoregulatorische Abwehrmechanismen zur Temperatursenkung aktiviert (Schwitzen, Vasodilatation). [28] Im weiteren Verlauf der MH werden laborchemische Parameter des Muskelzelluntergangs nachgewiesen (Hyperkaliämie, massive Kreatinin-Kinase- und Myoglobin-Anstiege) [113].

Bei der Sepsis führen körperfremde Pyrogene (z.B. Bakterienbestandteile, Viren) zu einer Steigerung des Soll-Wertes im Hypothalamus. Es werden die Stellglieder zur Wärmegenerierung (Vasokonstriktion, Schüttelfrost) aktiviert. Dies führt zu einem Temperaturanstieg. Erst nach Erreichen des neuen Soll-Wertes werden die Stellglieder zur Kühlung aktiviert und die Patienten beginnen zu schwitzen. Der Schüttelfrost zur Temperaturerhöhung weist eine Frequenz von ca. 50 Hz auf, der Rigor der MH ist eine generalisierte Kontraktion ohne Relaxation. Bei der Sepsis werden im weiteren Verlauf laborchemische Entzündungsparameter nachgewiesen (erhöhtes Interleukin-6, Leukozytose, CRP & PCT-Anstieg). [115]

Die Unterscheidung der MH von der Sepsis ist im klinischen Setting nicht immer eindeutig möglich. Sowohl die maligne Hyperthermie als auch die Sepsis sollten entschlossen und schnell therapiert werden.

### 6.3 Limitierungen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, explorative Studie. Der Goldstandard für diese Studie wäre eine prospektive, randomisierte Studie. Ziel der Studie war die erstmalige, wissenschaftliche Untersuchung einer klinischen Beobachtung zu ermöglichen. Eine prospektive, randomisierte Studie wäre hierfür mit wesentlich größerem Aufwand verbunden gewesen.

Die Körpertemperatur wurde einmal pro Stunde digital im COPRA-Programm dokumentiert. Die Auflösung der Daten ist daher grob.

Fieber ist international nicht einheitlich definiert. Das American College of Critical Care Medicine schlägt beispielsweise für intensivmedizinische Patienten, ohne Immunsuppression oder Neutropenie, eine Körpertemperatur von  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  als Fieber vor [11]. In anderen Studien wurde jedoch Fieber ebenfalls ab einer Temperatur von  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  definiert [120].

Die Körpertemperatur unterliegt teils großen Tagesverlaufsschwankungen. Die Schwankungen belaufen sich auf ca.  $1^{\circ}\text{C}$  [21,53].

Der in dieser Arbeit als „Fieber“ definierte Wert von  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  weicht ausreichend von der physiologischen Kerntemperatur ab. Diese Entscheidung limitierte die Populationsgröße, gewährte allerdings eine qualitative Sicherheit. Die Ergebnisse der Studie waren trotz geringerer Populationsgröße statistisch hochsignifikant.

Die Stichprobengröße dieser Studie ist mit 97 Patienten klein. Jedoch wurde, mit insgesamt 725 Sedierungstagen, eine sehr große Anzahl an Sedierungstagen untersucht.

Durch das Studiendesign wurden Messwiederholungen ermöglicht und die Patienten teilweise mit sich selbst verglichen. Einem so möglichen Inter-patient-clustering wurde durch die Auswahl spezieller statistischer Verfahren, wie der verallgemeinerten Schätzungsgleichung, und der Auswahl der korrekten Arbeitskorrelationsmatrix vorgebeugt. Trotz der Messwiederholungen waren die Ergebnisse der Studie statistisch signifikant.

Die Temperaturregulation unterliegt zahlreichen Confoundern, wie Körpergröße, Körpergewicht, BMI etc. Diese Confounder wurden durch eine gezielte Adjustierung der statistischen Verfahren berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studie sind nach Adjustierung weiterhin statistisch hochsignifikant.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abeele F Vanden, Kondratskyi A, Dubois C, Shapovalov G, Gkika D, Busserolles J, Shuba Y, Skryma R, Prevarskaya N (2013) Complex modulation of the cold receptor TRPM8 by volatile anaesthetics and its role in complications of general anaesthesia. *J Cell Sci* 126:4479–4489
2. Baker MT, Naguib M (2005) Propofol: The challenges of formulation. *Anesthesiology* 103:860–876
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41:263–306
4. Bein B, Meybohm P (2010) Perioperative Organprotektion Organprotektion durch Konditionierung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* 45:254–261
5. Beitler JR, Talmor D (2022) Volatile anesthetics for ICU sedation: the future of critical care or niche therapy? *Intensive Care Med* 48:1413–1417
6. Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013) Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmed up2date* 09:185–204
7. Bhatnagar M, Pruskowski J (2019) Opioid Equivalency. StatPearls Publishing
8. Bhavani S V., Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM (2019) Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 200:327–335
9. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL (1986) Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 14:832–833
10. Bourgeois T, Ringot M, Ramanantsoa N, Matrot B, Dauger S, Delclaux C, Gallego J (2019) Breathing under Anesthesia A Key Role for the Retrotrapezoid Nucleus Revealed by Conditional Phox2b Mutant Mice. *Anesthesiology* 130:995–1006
11. Chamorro C, Romera MA, Balandin B (2008) Fever in critically ill patients. *Crit Care Med* 36:3129–3130
12. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J (1999) A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25:668–673
13. Conway A (2016) A Review of the Effects of Sedation on Thermoregulation: Insights for the Cardiac Catheterization Laboratory. *J Perianesthesia Nurs* 31:226–236
14. DAS-Taskforce (2015) S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. Revision 2015 (DAS-Leitlinie2015) – Kurzversion. *GMS Ger Med Sci* 13:22–42
15. DeGroot DW, Kenney WL (2007) Impaired defense of core temperature in aged humans

- during mild cold stress. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 292:103–108
16. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GW, Le H V., Nagabhushan TL, Hamilton NC, Coceani F (1984) Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest* 74:906–913
  17. Dinarello CA, Cannon JG, Mier JW, Bernheim HA, LoPreste G, Lynn DL, Love RN, Webb AC, Auron PE, Reuben RC (1986) Multiple biological activities of human recombinant interleukin 1. *J Clin Invest* 77:1734–1739
  18. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bernheim HA, Beutler B, Cerami A, Figari IS, Palladino MA, O'Connor J V. (1986) Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 163:1433–1450
  19. Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coceani F (1991) Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res* 562:199–206
  20. Drewry AM, Mohr NM, Ablordeppey EA, Dalton CM, Doctor RJ, Fuller BM, Kollef MH, Hotchkiss RS (2022) Therapeutic Hyperthermia Is Associated With Improved Survival in Afebrile Critically Ill Patients With Sepsis: A Pilot Randomized Trial. *Crit Care Med* 50:924–934
  21. Druml W (2019) Fever in the critically ill: To treat or not to treat. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 114:173–184
  22. Egi M, Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, Tada K, Tanaka K, Ietsugu K, Uehara K, Dote K, Tajimi K, Morita K, Matsuo K, Hoshino K, Hosokawa K, Lee KH, Lee KM, Takatori M, Nishimura M, Sanui M, Ito M, Honda N, Okayama N, Shime N, Tsuruta R, Nogami S, Yoon SH, Fujitani S, Koh SO, Takeda S, Saito S, Hong SJ, Yamamoto T, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishiyama T, Igarashi T, Kakihana Y, Koh Y (2012) Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 16:1–13
  23. Eikermann M, Malhotra A, Fassbender P, Zaremba S, Jordan AS, Gautam S, White DP, Chamberlin NL (2008) Differential effects of isoflurane and propofol on upper airway dilator muscle activity and breathing. *Anesthesiology* 108:897–906
  24. Evers S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Perrin K, Beasley R (2010) The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: Systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 103:403–411
  25. Eyolfson DA, Tikuisis P, Xu X, Weseen G, Giesbrecht GG (2001) Measurement and prediction of peak shivering intensity in humans. *Eur J Appl Physiol* 84:100–106
  26. Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A New Simplified Acute Physiology Score

- (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc* 270:2957–2963
27. Geys H, Molenberghs G, Ryan LM (2010) Generalized estimating equations. *Methods Inf Med* 49:421–425
  28. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F (2010) Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 105:417–420
  29. Großmann S, Schroll S, Pfeifer M (2021) Prokalzitonin auf der Intensivstation: Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 116:561–569
  30. Guerrero Orriach JL, Aliaga MR, Galan Ortega M, Rubio Navarro M, Navarro Arce I, Cruz Manas J (2013) Sevoflurane in Intraoperative and Postoperative Cardiac Surgery Patients. Our Experience in Intensive Care Unit with Sevoflurane Sedation. *Curr Pharm Des* 19:3996–4002
  31. Hao X, Ou M, Li Y, Zhou C (2021) Volatile anesthetics maintain tidal volume and minute ventilation to a greater degree than propofol under spontaneous respiration. *BMC Anesthesiol* 21:1–9
  32. Harrison DA, Rowan KM (2008) Outcome prediction in critical care: the ICNARC model. *Curr Opin Crit Care* 14:506–512
  33. Helf D, Schneiderbanger D, Markus CK, Johannsen S, Schuster F (2018) Abortive course of malignant hyperthermia following preclinical induction of general anesthesia using succinylcholine. *Anaesthesist* 67:275–279
  34. Ihn CH, Joo JD, Choi JW, Kim DW, Jeon YS, Kim YS, Jung HS, Kwon SY (2009) Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: Volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res* 37:1760–1771
  35. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Bastien Faure JS, Roszyk L, Thibault S, Blondonnet R, Clairefond G, Guerin R, Perbet S, Cayot S, Godet T, Pereira B, Sapin V, Bazin JE, Futier E, Constantin JM (2017) Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 195:792–800
  36. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND (2016) Volatile anesthetics is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Respir Crit Care Med* 193:1202–1212
  37. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, Steel A, Beattie WS (2017) Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: A



- meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg* 124:1190–1199
38. Johnson JM, Kellogg DL (2010) Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation. *Front Biosci* 2:825–853
  39. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL (2014) Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol* 4:33–89
  40. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A (1990) Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 97:698–701
  41. Jung C, Granados M, Marsol P, Murat I, Gall O (2008) Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa® device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. *Burns* 34:136–138
  42. Kaura V, Hopkins PM (2020) Sevoflurane may not be a complete sigh of relief in COVID-19. *Br J Anaesth* 125:487–488
  43. Kelemen B, Lisztes E, Vladár A, Hanyicska M, Almássy J, Oláh A, Szöllösi AG, Péntes Z, Posta J, Voets T, Bíró T, Tóth BI (2020) Volatile anaesthetics inhibit the thermosensitive nociceptor ion channel transient receptor potential melastatin 3 (TRPM3). *Biochem Pharmacol* 174:113826
  44. Kermad A, Speltz J, Danziger G, Mertke T, Bals R, Volk T, Lepper PM, Meiser A (2021) Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients—a retrospective chart review. *J Anesth* 35:625–632
  45. Klingler W, Norbert Roewer S, Frank Schuster W, Frank Wappler W (2018) S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. *Anästh Intensivmed* 59:204–208
  46. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell FE (1991) The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100:1619–1636
  47. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS, Gibson JR, Koncelik J, Wessel HB (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus: A clinical series. *Anesthesiology* 71:653–659
  48. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C (1989) Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 298:1277–1280
  49. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lenhardt R, Lackner F (1995) Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesth Analg* 80:562–567
  50. Kurz A, Xiong J, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T (1997) Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Ann N Y Acad Sci* 813:778–785
  51. Kurz A (2008) Physiology of Thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 22:627–644

52. Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P (2011) Clinical review: Fever in septic ICU patients - friend or foe? *Crit Care* 15:1–7
53. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT (2008) Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med* 36:1531–1535
54. Lazarenko RM, Fortuna MG, Shi Y, Mulkey DK, Takakura AC, Moreira TS, Guyenet PG, Bayliss DA (2010) Anesthetic activation of central respiratory chemoreceptor neurons involves inhibition of a THIK-1-like background K(+) current. *J Neurosci* 30:9324–9334
55. Leon LR, Kozak W, Kluger MJ (1998) Role of IL-10 in inflammation - Studies using cytokine knockout mice. *Ann N Y Acad Sci* 856:69–75
56. Leon LR, Kozak W, Rudolph K, Kluger MJ (1999) An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 276:81–89
57. Li WK, Chen XJC, Altshuler D, Islam S, Spiegler P, Emerson L, Bender M (2022) The incidence of propofol infusion syndrome in critically-ill patients. *J Crit Care* 71:1–6
58. Llewellyn-Jones D, Abraham S (1984) Quetelet index in diagnosis of anorexia nervosa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289:497
59. Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A (2010) Propofol. *J Pain Symptom Manage* 40:466–470
60. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB (1994) Respiratory mechanics in status asthmaticus: Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 106:1401–1406
61. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, Kushner R, Schmidt GA, Wood LDH (1995) Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 151:10–14
62. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C (1995) Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82:1169–1180
63. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, Wong C, Meade MO, Stewart TE, Cook DJ (2006) Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 34:374–380
64. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 90:273–280
65. Meiser A, Laubenthal H (2005) Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:523–538
66. Meiser A, Bellgardt M, Vogelsang H, Sirtl C, Weber T (2010) Funktionsweise des “anaesthetic conserving device”: Besonderheiten beim Einsatz zur inhalativen Sedierung. *Anaesthesist* 59:1029–1040

67. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, Schwarzkopf K, Knafelj R, Faltlhauser A, Thal SC, Soukup J, Kellner P, Drüner M, Vogelsang H, Bellgardt M, Sackey P (2021) Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 9:1231–1240
68. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933–941
69. Misra S, Koshy T (2012) A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. *Indian J Anaesth* 56:518–523
70. Mohr N, Skrupky L, Fuller B, Moy H, Alunday R, Wallendorf M, Micek S, Fagley R (2012) Early antipyretic exposure does not increase mortality in patients with gram-negative severe sepsis: A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 7:463–470
71. Morrison SF, Nakamura K (2019) Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu Rev Physiol* 81:285–308
72. Müller-Wirtz LM, Behne F, Kermad A, Wagenpfeil G, Schroeder M, Sessler DI, Volk T, Meiser A (2022) Isoflurane promotes early spontaneous breathing in ventilated intensive care patients: A post hoc subgroup analysis of a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 66:354–364
73. Müller-Wirtz LM, Grimm D, Albrecht FW, Fink T, Volk T, Meiser A (2022) Increased Respiratory Drive after Prolonged Isoflurane Sedation: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 11:1–10
74. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G (2019) The immune system and its dysregulation with aging. *Subcell Biochem* 91:21–43
75. Negishi C, Lenhardt R (2003) Fever during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17:499–517
76. Netzer G, Dowdy DW, Harrington T, Chandolu S, Dinglas VD, Shah NG, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Hasday JD, Needham DM (2013) Fever is associated with delayed ventilator liberation in acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc* 10:608–615
77. Nickel EA, Benken I, Bartels U, Voelckel WG, Quintel M (2007) AnaConDa® als ultima-ratio-therapie: Fallbericht einer chronisch obstruktiven lungenerkrankung. *Anaesthesist* 56:587–591
78. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB (2012) Fever in the critically ill: A review of epidemiology, immunology, and management. *J Intensive Care Med* 27:290–297

79. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Kourenti D, Dimopoulos G, de Waele J, Timsit JF (2013) Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: A EUROBACT investigators' survey. *Crit Care* 17:2–8
80. Niven DJ, Stelfox HT, Laupland KB (2013) Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 28:303–310
81. O'Gara B, Talmor D (2016) Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive Care Med* 42:1487–1489
82. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, Masur H (2008) Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 Update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36:1330–1349
83. Park DW, Egi M, Nishimura M, Chang Y, Suh GY, Lim CM, Kim JY, Tada K, Matsuo K, Takeda S, Tsuruta R, Yokoyama T, Kim SO, Koh Y (2016) The association of fever with total mechanical ventilation time in critically ill patients. *J Korean Med Sci* 31:2033–2041
84. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, Binhas M, Genty C, Rolland C, Bosson JL (2007) Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 106:687–695
85. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V, Pereira B, Chabanne R, Constantin JM, Chopineau J, Bazin JE (2014) A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 80:655–665
86. Ramanantsoa N, Vaubourg V, Matrot B, Vardon G, Dauger S, Gallego J (2007) Effects of temperature on ventilatory response to hypercapnia in newborn mice heterozygous for transcription factor Phox2b. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 293:2027–2035
87. Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN (2008) Short-term sevoflurane sedation using the anaesthetic conserving device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 34:1683–1689
88. Romanovsky AA (2007) Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 292:37–46
89. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K (2015) Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 10:1–19
90. Rüffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D (2007) Maligne hyperthermie. The ugly. *Anaesthesist* 56:923–929
91. Sackey P V., Martling CR, Granath F, Radell PJ (2004) Prolonged isoflurane sedation

- of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 32:2241–2246
92. Satinoff E (1978) Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science* (80- ) 201:16–22
  93. Sessler DI (2016) Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 387:1–10
  94. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK (2006) Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 32:927–933
  95. Shann F (1995) Antipyretics in severe sepsis. *Lancet* 345:338
  96. Simons JCP, Pierce E, Diaz-Gil D, Malviya SA, Meyer MJ, Timm FP, Stockholm JB, Rosow CE, Kacmarek RM, Eikermann M (2016) Effects of depth of propofol and sevoflurane anesthesia on upper airway collapsibility, respiratory genioglossus activation, and breathing in healthy volunteers. *Anesthesiology* 125:525–534
  97. Sinha S, Sinharoy P, Bratz IN, Damron DS (2015) Propofol causes vasodilation in vivo via TRPA1 ion channels: role of nitric oxide and BKCa channels. *PLoS One* 10:1–14
  98. Society AT (1999) Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 160:368–373
  99. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvariño A, García-Perez ML, Pastor E, Aguilar G, Martí FJ, Carratala A, Belda FJ (2012) Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: A double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 29:561–569
  100. Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J (2009) State of the art: Sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care* 24:535–544
  101. Soukup J, Michel P, Christel A, Schitteck GA, Wagner N-M, Kellner P (2022) Prolonged Sedation with Sevoflurane in Comparison to Intravenous Sedation in Critically Ill Patients – A Randomized Controlled Trial. *J Crit Care* 74:154–251
  102. Speltz JP (2021) Vergleich der inhalativen Isofluransedierung mit der intravenösen Propofolsedierung bei invasiv beatmeten Covid-19 Patienten.
  103. Spencer EM, Willatts SM (1992) Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 18:415–421
  104. Stephens DP, Aoki K, Kosiba WA, Johnson JM (2001) Nonnoradrenergic mechanism of reflex cutaneous vasoconstriction in men. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 280:1496–1504
  105. Stephens DP, Saad AR, Bennett LAT, Kosiba WA, Johnson JM (2004) Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 287:1404–1409
  106. Steurer MP, Steurer MA, Baulig W, Piegeler T, Schläpfer M, Spahn DR, Falk V,

- Dreessen P, Theusinger OM, Schmid ER, Schwartz D, Neff TA, Beck-Schimmer B (2012) Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care* 16:1–9
107. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Björk J, Inghammar M (2017) Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med* 45:591–599
108. Tansey EA, Johnson CD (2015) Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ* 39:139–148
109. Thomson H, Harper NJ, Parkes A (2007) Use of the AnaConDa™ anaesthetic delivery system to treat life-threatening asthma. *Anaesthesia* URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300319/>
110. Trapani G, Altomare C, Sanna E, Biggio G, Liso G (2012) Propofol in Anesthesia. Mechanism of Action, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery. *Curr Med Chem* 7:249–271
111. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D (2004) Epidemiologic Survey of 196 Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatr Pulmonol* 37:217–229
112. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–710
113. Wappler F (2018) S1 guidelines on malignant hyperthermia: Update 2018. *Anaesthesist* 67:529–532
114. Weinert CR, Calvin AD (2007) Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 35:393–401
115. Wilhelm W, Sakka SG (2023) *Praxis der Intensivmedizin*.
116. Wolak S, Rücker · B, Kohlschmidt · N, Doetsch · S, Bartsch · O, Zechner · U, Tzanova · I (2014) Homozygote und “compound”-heterozygote RYR1-Mutationen. *Anaesthesist* 63:643–650
117. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T (1996) Isoflurane Produces Marked and Nonlinear Decreases in the Vasoconstriction and Shivering Thresholds. *Anesthesiology* 85:240–245
118. Yang Y, Ou M, Liu J, Zhao W, Zhuoma L, Liang Y, Zhu T, Mulkey DK, Zhou C (2020) Volatile Anesthetics Activate a Leak Sodium Conductance in Retrotrapezoid Nucleus Neurons to Maintain Breathing during Anesthesia in Mice. *Anesthesiology* 133:824–838
119. Yassen KA, Jabaudon M, Alsultan HA, Almousa H, Shahwar DI, Alhejji FY, Aljaziri ZY (2023) Inhaled Sedation with Volatile Anesthetics for Mechanically Ventilated Patients

- in Intensive Care Units : A Narrative Review. *J Clin Med* 12:1–15
120. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, Finfer S, Harrison D, Myburgh J, Rowan K (2012) Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 38:437–444

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Vergleich der relativen Opioidpotenz; Angaben in mg [7,102].....	24
Tabelle 2 Gruppencharakteristik der Sedierungsgruppen; Angaben als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; aSMD = gemittelte standardisierte mittlere Differenz .....	29
Tabelle 3 Auswertung der Sedierungstage; Angaben als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; SMD = standardisierte mittlere Differenz (standardized mean difference); MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation.....	30
Tabelle 4 Auswertung der Fiebertage; Angaben als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung); BSA = Körperoberfläche (body-surface-area) nach Mosteller; BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; SMD = standardisierte mittlere Differenz (standardized mean difference); MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score.....	31
Tabelle 5 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Fieberhäufigkeit (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; n = 725 Sedierungstage.....	33
Tabelle 6 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Ausgangstemperatur (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage.....	35
Tabelle 7 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Maximaltemperatur (verallgemeinerte Schätzungsgleichung), BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage.....	37
Tabelle 8 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Zeit bis zum Erreichen von 38,5 °C in Minuten (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = täglich erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 76 Fiebertage .....	40



Tabelle 9 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Körpertemperatur in Minuten (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage ..... 42

Tabelle 10 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf den maximalen Körpertemperaturanstieg in einer Stunde (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage ... 44

Tabelle 11 multivariate Auswertung des Einflusses der Confounder auf den maximalen Körpertemperaturanstieg in zwei Stunden (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); BMI = Body-Mass-Index nach Llewellyn-Jones; MEQ = Morphinäquivalente; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation; SOFA = am Fiebertag erhobener Sepsis-related Organ Failure Assessment score; n = 82 Fiebertage ... 46

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispielhafte Ursachen für Fieber bei intensivmedizinischen Patienten; <sup>1</sup> = Körpertemperatur > 41°C; ZNS = Zentralnervensystem; * = Beispiele; modifiziert nach [21].. 9	
Abbildung 2 Physiologischer Fiebermechanismus; TNF- $\alpha$ =Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha; IL-1/-6/-10 = Interleukin-1/-6/-10; PGE2 = Prostaglandin E2, $\alpha$ -MSH = $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes-Hormon; AVP = antidiuretisches Hormon; + = Verstärkung des Fiebers; - = Inhibition des Fiebers; TNF- $\alpha$ wirkt sowohl pro- als auch antipyretisch..... 11	
Abbildung 3 Thermoregulationsmechanismen; gestrichelte Box = Bereich der hypothalamischen Thermoregulation; Symbole wie Dreieck, Kreis, Viereck stellen die jeweiligen Thermoregulationsmaßnahmen des Körpers dar. Die angefügten Striche beschreiben den Bereich, bis wo die Maßnahme wirksam ist. Graphik nach [51] ..... 12	
Abbildung 4 Strukturformel von Propofol [110]..... 13	
Abbildung 5 Strukturformel von Isofluran..... 14	
Abbildung 6 Darstellung der Auswirkung der Anästhetikadosierung von Isofluran und Propofol auf die Temperaturregulation. Blau = Vasoconstriction-threshold, Grün = Shivering-threshold. Für Propofol liegt ein linearer Zusammenhang zwischen Dosierung und Beeinflussung der Temperaturregulation vor, für Isofluran ist der Zusammenhang nicht-linear. Modifiziert nach [51]..... 19	
Abbildung 7 Zusammensetzung der Studienkohorte mit Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden.....28	
Abbildung 8 Vergleich des Anteils der Fiebertage an den Sedierungstagen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett; n= 257 Sedierungstage, davon 41 Fiebertage) und Propofol (weiß; n = 468 Sedierungstage, davon 41 Fiebertage); * p = ,038..... 32	
Abbildung 9 Vergleich der Ausgangstemperaturen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett; n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß; n = 41 Fiebertage); x = Mittelwert der Ausgangstemperatur für die jeweilige Sedierungsform; der Unterschied war statistisch nicht signifikant..... 34	
Abbildung 10 Vergleich der maximal erreichten Körpertemperaturen zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett; n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß; n = 41 Fiebertage), x = Mittelwert der maximalen Temperatur für die jeweilige Sedierungsform; der Unterschied war statistisch nicht signifikant..... 36	
Abbildung 11 Vergleich der Zeit von der Ausgangstemperatur bis zum Erreichen von 38,5°C zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 36 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 40 Fiebertage); *** p = <,001 (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Erreichen von 38,5 °C..... 38	
Abbildung 12 Beispielhafter Verlauf einer Fieberkurve für einen Isofluransedierungstag (violett) und Propofolsedierungstag (grau); rote Linie = Zeitpunkt des Beginns des	

Temperaturanstieges (Ausgangstemperatur), gepunktete Linie = Zeitpunkt des Erreichens von 38,5°C, gestrichelte Linie = Zeitpunkt des Erreichens der Maximaltemperatur.....	39
Abbildung 13 Vergleich der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Temperaturmaximum zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 41 Fiebertage); *** p = ,001 (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert der Zeit vom Temperaturminimum bis zum Temperaturmaximum für die jeweilige Sedierungsform .	41
Abbildung 14 Vergleich des maximalen Temperaturanstiegs in einer Stunde zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 41 Fiebertage); ** p = ,003 (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert des maximalen Temperaturanstiegs in einer Stunde für die jeweilige Sedierungsform. ....	43
Abbildung 15 Vergleich des maximalen Temperaturanstiegs in zwei Stunden zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 41 Fiebertage); *** p = <,001 (verallgemeinerte Schätzungsgleichung); x = Mittelwert des maximalen Temperaturanstiegs in zwei Stunden für die jeweilige Sedierungsform .....	45
Abbildung 16 Vergleich der Procalcitoninspiegel zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 40 Fiebertage); PCT-D0 = Procalcitoninspiegel am Tag vor dem Fieberanstieg; PCT-D1 = Procalcitoninspiegel am Tag des Fieberanstiegs; PCT-D2 = Procalcitoninspiegel am Tag nach dem Fieberanstieg; gestrichelte Linie = Cut-off-Schwelle des Procalcitonin-Wertes; der Unterschied war statistisch nicht signifikant.....	47
Abbildung 17 Vergleich der Leukozytenzahl zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 41 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 41 Fiebertage); Leukozyten-D0 = Leukozytenzahl am Tag vor dem Fieberanstieg; Leukozyten-D1 = Leukozytenzahl am Tag des Fieberanstiegs, Leukozyten-D2 = Leukozytenzahl am Tag nach dem Fieberanstieg; x = Mittelwert der Leukozytenzahl; gestrichelte Linie = Cut-off-Schwelle des Leukozyten-Wertes.....	48
Abbildung 18 Vergleich der Kreatinkinasewerte zwischen den Sedierungsformen Isofluran (violett, n = 6 Fiebertage) und Propofol (weiß, n = 4 Fiebertage); Creatinkinase-D1 = Kreatinkinase-Wert am ersten Tag nach dem Fieberanstieg; Creatinkinase-D2 = Kreatinkinase-Wert am zweiten Tag nach dem Fieberanstieg; Creatinkinase-D3 = Kreatinkinase-Wert am dritten Tag nach dem Fieberanstieg; x = Mittelwert des Kreatinkinasespiegels .....	49

## 10 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden im Journal „Intensive Care Medicine“ veröffentlicht:

Müller-Wirtz LM, Graf M, Volk T, Meiser A (2023) Rapid temperature increases under isoflurane sedation. Intensive Care Med 49:703–705

Teile dieser Arbeit wurden vom Autor auf dem LIVES 2023, dem Jahreskongress der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), in Mailand vorgestellt.

## 11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Andreas Meiser für die Bereitstellung des Themas danken. Seine geduldige und motivierende Unterstützung, sowie seine ansteckende Begeisterung für die Wissenschaft haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Ich möchte mich außerdem bei Herrn PD Dr. med. Meiser für die Möglichkeit zur Präsentation der Daten in Mailand bedanken. Es war eine großartige Erfahrung.

Ausdrücklich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Lukas Müller-Wirtz bedanken. Seine statistische Expertise, sein Ideenreichtum und seine Unterstützung haben die Veröffentlichung dieser Daten erst möglich gemacht. Ich danke Dir von Herzen für Deine Hilfe.

Ich möchte mich bei allen Freunden, Kommilitonen und Weggefährten bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben. Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle Julia Schulze-Berge. Ohne Dich wäre mir dieses Unterfangen nicht gelungen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder Nicolas, sowie meinen Eltern. Ihr seid mein immerwährendes Sicherheitsnetz, unendliche Unterstützung und Antrieb. Familia ante omnia.

## 12 Lebenslauf

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