

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des  
Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Dr. med. M. Bucher)

Inhalative Sedierung mit Sevofluran auf der Intensivstation- eine  
retrospektive Analyse und Vergleich mit intravenösen  
Sedierungskonzepten

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der  
Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kristina Kubosch  
geboren am 12.09.1977 in Mülheim an der Ruhr

Gutachter:

Prof. Dr. med. Heinz Laubenthal, Med. Fak., Ruhr- Universität Bochum

Prof. Dr. med. Franz Kehl, Med. Fak., Klinikum Karlsruhe

Prof. Dr. habil. Fritz Markwardt, Med. Fak., MLU Halle- Wittenberg

05.10.2011

23.05.2012

## Referat

Die Entwicklung des Anästhesiegasrezirkulierungssystems AnaConDa® (ACD) ermöglicht den Einsatz volatiler Anästhetika im Rahmen der Analgosedierung intensivmedizinischer Patienten, bei denen bisher aufgrund technischer Gegebenheiten primär intravenöse Sedierungskonzepte zur Anwendung kamen. Das Potential des neuen Konzeptes liegt neben den organprotektiven Eigenschaften und dem geringen Nebenwirkungsspektrum der volatilen Substanzen vor allem in ihrer besseren Steuerbarkeit mit Verkürzung der Beatmungsdauer durch Vermeidung langer Weaningphasen. Wir führten eine retrospektive Analyse von im Zeitraum November 2005 bis Juli 2007 durchgeführten inhalativen Langzeitsedierungen mit Sevofluran durch. Die analgetische Therapie erfolgte hierbei mit dem ultrakurz wirksamen Remifentanyl. Im Untersuchungszeitraum wurden Vital-, Beatmungs- und Laborparameter entsprechend stationsspezifischer Standards erhoben, sowie die Zeit bis zum Erreichen der Spontanatmung nach Sedierungsende dokumentiert. Die gewonnenen Daten verglichen wir mit denen intravenöser Sedierungskonzepte der Medikamentenkombinationen Propofol und Remifentanyl, Propofol und Sufentanyl bzw. Midazolam und Sufentanyl. Die Auswertung erfolgte retrospektiv durch Analyse der elektronischen Patientenakte im Patientendaten-Managementsystem. Ziel der Untersuchung war, Sicherheit und Effizienz einer Langzeitsedierung mit Sevofluran zu prüfen sowie Vor- bzw. Nachteile im Vergleich zur intravenösen Analgosedierung herauszufinden. Es wurden 66 Patienten analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung des ACD technisch problemlos und sicher ist. Nach einer durchschnittlichen Anwendungsdauer von 4,5-5 Tagen konnten die Patienten bereits nach 12 Minuten (Min-Max: 0-650 Minuten) entweder adäquat neurologisch beurteilt oder in die Spontanatmung überführt und extubiert werden. Patienten mit intravenösen Konzepten benötigten dafür signifikant länger. Klinisch relevante Veränderungen der Beatmungs-, Vital- und Laborparameter waren nicht nachweisbar. Die inhalative Sedierung ist eine neue und sichere Option im Rahmen der Analgosedierung intensivmedizinischer Patienten und kann im Vergleich zu intravenösen Substanzen zu einer Optimierung des Behandlungsprozesses sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht beitragen.

Kubosch, Kristina: Inhalative Sedierung mit Sevofluran auf der Intensivstation- eine retrospektive Analyse und Vergleich mit intravenösen Sedierungskonzepten. Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 79 Seiten, 2011

## Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
1.1	Volatile Anästhetika auf der Intensivstation	1
1.2	Aktuelle Sedierungskonzepte	2
1.3	Charakteristik der intravenösen Hypnotika für die Langzeitsedierung	5
1.3.1	Propofol	5
1.3.2	Midazolam	6
1.4	Charakteristik der Opioidanalgetika für die Langzeitsedierung	7
1.4.1	Fentanyl und Sufentanil	7
1.4.2	Remifentanil	8
1.5	Charakteristik der volatilen Anästhetika für die Langzeitsedierung	10
1.6	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Wirkungen von Sevofluran	12
1.6.1	Pharmakokinetik	12
1.6.2	Pharmakodynamik und klinische Wirkungen	12
2	Zielstellung	17
3	Material und Methode	18
3.1	Patientencharakterisierung	18
3.2	Durchführung der Untersuchungen	18
3.2.1	Methodenbeschreibung „Inhalative Sedierung“	18
3.2.2	Monitoring	20
3.2.3	Laborparameter	22
3.3	Befragung des Pflegepersonals	23
3.4	Statistik	23

4	Ergebnisse	24
4.1	Demographische Aspekte	24
4.2	Erkrankungsprofil bei Aufnahme	25
4.3	Vitalparameter	27
4.4	Beatmungsparameter	28
4.5	ICP und CPP	29
4.5.1	ICP	29
4.5.2	CPP	30
4.6	Laborparameter	31
4.6.1	Leberparameter	32
4.6.2	Retentionsparameter	38
4.7	Katecholamindosierungen	42
4.8	Weaningzeiten im Vergleich	43
4.9	Sevofluranverbrauch im Verlauf der Sedierung	47
4.10	Befragung des Pflegepersonals	48
4.11	„Der besondere Fall“: Opiat- und Benzodiazepinentzug unter Anwendung von Sevofluran	51
5	Diskussion	52
5.1	Stellenwert der Analgosedierung in der Intensivmedizin	52
5.2	Vitalparameter	53
5.3	Beatmungsparameter	54
5.4	ICP und CPP	55
5.5	Leber- und Retentionsparameter	57
5.6	Katecholamindosierungen	60
5.7	Weaningzeiten	61
5.8	Befragung des Pflegepersonals	63
5.9	Arbeitsplatzbelastung	65
5.10	Methodische Probleme	66
5.10.1	Studiendesign	66
6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	70
8	Thesen	78

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACD	Anesthetic Conserving Device
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AZV	Atemzugvolumen
bpm	Beats per minute
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CPP	Cerebral perfusion pressure
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
etCO <sub>2</sub>	Endexpiratorisches CO <sub>2</sub>
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potentiale
GCS	Glasgow Coma Score
HF	Herzfrequenz
HME	Heat and Moisture Exchanger
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
ICM <sup>®</sup>	Intensive Care Manager
ICP	Intracranial pressure, intrakranieller Druck
ITS	Intensivtherapiestation
MAP	Arterieller Mitteldruck
MLAEP	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
n	Anzahl
PEEP	Positive endexpiratory pressure
p <sub>mean</sub>	Atemmitteldruck
PONV	Postoperative nausea and vomiting
PRIS	Propofol-Infusionssyndrom
RR <sub>dia</sub>	Diastolischer Blutdruck
RR <sub>mean</sub>	Mitteldruck
RR <sub>sys</sub>	Systolischer Blutdruck
SAEP	Späte akustisch evozierte Potentiale,
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie
SVR	Systemic vascular resistance
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie

# 1 Einleitung

## 1.1 Volatile Anästhetika auf der Intensivstation

Sevofluran ist ein im operativen Bereich seit vielen Jahren etabliertes Inhalationsanästhetikum. Sein schnelles An- und Abfluten bedingt eine gute Steuerbarkeit der Narkose mit kurzen Aufwachzeiten. Durch das begrenzte Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika und den verschiedenen organprotektiven Wirkungen [1; 2; 3; 4] kommt Sevofluran bei breiten Patientenkollektiven, z.B. bei kardialen Risikopatienten und Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen zur Anwendung. Die Metabolisierung des Gases wird nach heutigem Kenntnisstand nicht durch eine bestehende Niereninsuffizienz beeinträchtigt [5]. Kenntnisse bezüglich der Langzeitwirkungen des Gases sind jedoch gering. Die Durchführung von Langzeitsedierungen mit volatilen Anästhetika war bisher aufgrund des fehlenden Equipments (fehlende Narkosegasabsaugung, technische Ausstattung der Beatmungsgeräte) auf der Intensivstation kaum zu realisieren. Mit Entwicklung des neuen Anesthetic Conserving Device (kurz: ACD) wurden jedoch entsprechende Voraussetzungen geschaffen, was neue Perspektiven für die Langzeitsedierung intensivmedizinischer Patienten eröffnet. Die Möglichkeit, volatile Anästhetika im Rahmen der Langzeitsedierung zu nutzen, fand in den S2-Leitlinien zwar bereits Erwähnung [6], ein eindeutiger Stellenwert wird ihr jedoch erst in den 2009 überarbeiteten S3-Leitlinien beigemessen [7]. Hier wird jedoch Isofluran aufgrund der besseren Studienlage gegenüber Sevofluran bevorzugt. Ohne engmaschige Kontrolle der Serumfluoridkonzentration wird empfohlen, die Anwendungsdauer von Sevofluran auf maximal 48 Stunden zu beschränken. Bei länger dauernder Sedierung sollte eine Umstellung des Sedierungskonzeptes erfolgen. Vor Einführung der S3-Leitlinien wurde die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) unter Anwendung von Propofol für die Sedierung bis 72 Stunden und Midazolam für die Sedierung ab 72 Stunden Dauer empfohlen [6]. Eine Umfrage von Martin et. al. bestätigte diese Vorgehensweise für deutsche Intensivtherapiestationen [8]. Propofol bewirkt jedoch eine ausgeprägte negative Inotropie mit Abfall des Herzzeitvolumens und des systemischen Gefäßwiderstandes. Durch den hohen Fettgehalt kann es zu Hyperlipidämie und akuter Pankreatitis kommen. Eine seltene, aber schwerwiegende und potentiell tödliche Komplikation stellt das sogenannte Propofolinfusionssyndrom dar [9; 10; 11]. Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es zum „Ceiling-Effekt“ kommen. Dieser beschreibt den Umstand, dass trotz Dosissteigerung keine Zu-

nahme der Wirkungen eintritt. Des Weiteren ist die Gefahr einer Kumulation und des Auftretens von Entzugserscheinungen nach Langzeitanwendung gegeben. Nach prolongierter Sedierung mit Propofol bzw. Midazolam sind Weaningzeiten im Stunden- bis Tagesbereich zu erwarten [12; 13]. Potentielle Vorteile der volatilen Anästhetika liegen in einer deutlich schnelleren Weaningphase, weiterhin beschreiben Meiser et. al. einen opioid-sparenden Effekt durch die analgetische Potenz der volatilen Anästhetika [14]. Hierdurch kommt es zu geringerer Beeinträchtigung der Spontanatmung unter laufender Sedierung und weniger ausgesprägten gastrointestinalen Motilitätsstörungen [15]. Durch die bettseitige Messung der in- und expiratorischen Gaskonzentrationen ist überdies ein kontinuierliches Monitoring des Sedierungsniveaus möglich. Volatile Anästhetika besitzen somit das Potential, die Patientenverweildauer auf der ITS im Sinne der Optimierung des Behandlungsprozesses zu verkürzen. Ebenso lassen sich durch die schnellere neurologische Beurteilbarkeit klinische Untersuchungen effektiver planen. Für den Patienten unnötiger und nachteiliger Stress durch lange Weaningphasen ist durch Anwendung volatiler Anästhetika vermeidbar. Besonders in Kombination mit dem ultrakurz wirksamen Remifentanil lässt sich die günstige Pharmakokinetik der volatilen Anästhetika nutzen. Bisher ist Isofluran das am intensivsten untersuchte Inhalationsanästhetikum zur Langzeitsedierung. Eine sichere Anwendung, schnellere Aufwachzeiten und frühzeitigere Mobilisation der Patienten im Vergleich zur TIVA wurden bereits von mehreren Autorengruppen beschrieben [16; 17; 18]. Es ist anzunehmen, dass auch Sevofluran unter Bedingungen der Langzeitsedierung diese Vorteile in sich vereint.

## **1.2 Aktuelle Sedierungskonzepte**

In den vergangenen Jahren konnte ein deutlicher Einstellungswandel bezüglich intensivmedizinischer Sedierungskonzepte beobachtet werden: Wurde noch vor wenigen Jahren die möglichst tiefe Sedierung des kritisch kranken Patienten mit häufigen Nebenwirkungen wie Ileus, Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression gefordert [19], sind heute „wache, kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen tolerieren und im Rahmen ihrer Möglichkeit aktiv unterstützen“ ein maßgebliches Ziel [6]. Eine frühzeitige Entwöhnung vom Respirator (Weaning, aus dem englischen „to wean“, abstillen) und Verkürzung der intensivmedizinischen Behandlungsdauer werden angestrebt. Die medikamentöse Analgesie, Anxiolyse und

vegetative Abschirmung des wachen Patienten treten in den Vordergrund. Das Sedierungsniveau soll hierbei jederzeit an die geplanten pflegerischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie an psychische Belastungssituationen des Patienten adaptiert werden können. Schneller Wirkeintritt sowie gute Steuerbarkeit des Sedativums bzw. Analgetikums sind hierfür unerlässlich.

Weitere Anforderungen an ein „ideales“ Sedativum bzw. Analgetikum sind:

- organunabhängige Metabolisierung
- keine Akkumulation oder Bildung aktiver Metabolite
- einfache Anwendung und Titration möglich
- keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- keine Toleranz- und Suchtentwicklung

Keines der in Deutschland etablierten Sedativa bzw. Analgetika wird all diesen Ansprüchen gerecht. Bei der Festlegung individueller Sedierungskonzepte für den kritisch kranken Patienten muss folglich eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, wobei u.a. die zu erwartende Sedierungsdauer, das Alter des Patienten sowie akute und chronische Erkrankungen Beachtung finden müssen.

In Deutschland etablierte Hypnotika zur intravenösen Langzeitsedierung sind Propofol, sowie Midazolam aus der Substanzgruppe der Benzodiazepine. Barbiturate sind nur speziellen Indikationen wie z.B. der Reduktion des Hirnstoffwechsels bei neurochirurgischen und neurotraumatologischen Patienten vorbehalten. Propofol hat mit einer kontext-sensitiven Halbwertszeit von 40 Minuten (nach achtstündiger, kontinuierlicher Infusion) eine vergleichsweise kurze Wirkdauer und gute Steuerbarkeit. Aufgrund seines Risikoprofils mit Gefahr der Ausbildung eines PRIS bestehen jedoch Anwendungsbeschränkungen für die Langzeitsedierung [9; 10; 11]. Midazolam ist aufgrund seines günstigen Risiko-Nutzen-Profiles das am häufigsten eingesetzte Sedativum im Rahmen der Langzeitsedierung. Seine kontext-sensitive Halbwertszeit beträgt jedoch bereits nach 8-stündlicher, kontinuierlicher Infusion 70 Minuten. Bei Langzeitanwendung und hohen Dosierungen verlängert sie sich oft zusätzlich in erheblichem Maße [13]. Ostermann et. al. verglichen im Jahr 2000 die Sedierungskonzepte von 164 Intensivstationen in den Vereinigten Staaten [20]. Es zeigte sich unter anderem, dass die Zeit bis zur Extubation nach Sedierung mit Propofol deutlich kürzer war als nach Anwendung von Midazolam. Selbiges galt für Isofluran.

Die 2009 überarbeiteten S3-Leitlinien der DGAI empfehlen nun neben der TIVA erstmals auch volatile Anästhetika für die Langzeitsedierung [7]. Isofluran sollte hierbei gegenüber Sevofluran bevorzugt werden. Die Begründung liegt zum einen in der besseren Studienlage bezüglich Langzeitsedierungen mit Isofluran und zum anderen in der möglichen nephrotoxischen Potenz von Sevofluran. Im Falle der Anwendung von Sevofluran werden daher engmaschige Kontrollen des Serumfluoridspiegels und eine Umstellung des Sedierungskonzeptes nach 48 Stunden empfohlen.

Zur analgetischen Therapie auf der ITS werden vornehmlich Opioide verabreicht, weiterhin kommen periphere Analgetika und regionale Analgesieverfahren in Betracht. Eine adjuvante Therapie kann mit dem Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonist Clonidin, sowie Ketamin und Neuroleptika durchgeführt werden. Für die Langzeitsedierung finden vornehmlich die lang- bzw. mittellang wirksamen Opioide Fentanyl und Sufentanil Anwendung. Mit dem 1996 in Deutschland zugelassenen Remifentanil steht nun jedoch erstmals ein Opioid zur Verfügung, welches die Vorteile einer organunabhängigen Metabolisierung und einer kurzen Wirkdauer in sich vereint. Es erfüllt damit wesentliche Kriterien eines „idealen Opioids“. Durch die kurze kontext-sensitive Halbwertszeit von drei bis vier Minuten ist unabhängig von der Applikationsdauer nahezu unmittelbar nach Beendigung der Zufuhr keine Opiatwirkung mehr vorhanden. Zeitnahe Extubation und rasche neurologische Beurteilbarkeit werden somit möglich [21; 22]. Es bestehen bisher keine Anwendungsbeschränkungen hinsichtlich bestehender Organinsuffizienzen sowie der Applikationsdauer. Mit fortschreitender Etablierung von Remifentanil für die Langzeitsedierung steigt auch der Bedarf nach einem gut steuerbaren, nebenwirkungsarmen und kurzwirksamen Hypnotikum. Unter diesem Gesichtspunkt gewinnt die mögliche Anwendung volatiler Anästhetika als Alternative zu Propofol und Midazolam im Rahmen intensivmedizinischer Sedierungskonzepten zunehmend an Bedeutung.

## **1.3 Charakteristik der intravenösen Hypnotika für die Langzeitsedierung**

### **1.3.1 Propofol**

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein Hypnotikum, welches im klinischen Alltag zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung, sowie zur Sedierung in der Intensivmedizin verwendet wird. Es besitzt keine analgetische, sondern ausschließlich hypnotische Wirkung. Mit einem Wirkeintritt innerhalb von 30-45 Sekunden nach Bolusinjektion und einer annähernd konstanten kontext-sensitiven HWZ von etwa 40 Minuten ist es vergleichsweise gut steuerbar. In verschiedenen Untersuchungen wurde eine kürzere Weaningperiode nach Langzeitsedierung mit Propofol im Vergleich zu Benzodiazepinen beschrieben [12; 20; 23]. Die höheren Medikamentenkosten werden hierbei möglicherweise durch die kürzeren Weaningzeiten relativiert [12]. Als ZNS-Wirkungen wurden ein dosisabhängiger Abfall des zerebralen Blutflusses und des zerebralen O<sub>2</sub>-Verbrauches ohne sonstige Beeinträchtigung des zerebralen Stoffwechsels beschrieben [24]. Der Abbau erfolgt hepatisch; die hierbei entstehenden Metabolite sind inaktiv und werden unverändert renal eliminiert. Bei kardial vorerkrankten Patienten ist Propofol aufgrund seiner ausgeprägt negativ inotropen Wirkung nur eingeschränkt zu empfehlen. Es bewirkt zudem eine hypotone Kreislagsituation durch periphere Vasodilatation. Propofol liegt als Fettemulsion vor, daher ist besonders bei bestehenden Fettstoffwechselstörungen Achtsamkeit geboten. Eine seltene, aber schwerwiegende und potentiell tödliche Komplikation stellt das PRIS dar. Ursächlich vermutet wird eine Störung des mitochondrialen Stoffwechsels durch langdauernde Propofolinfusion, wodurch es zu Rhabdomyolyse, metabolischer Azidose und therapierefraktärem Herzversagen kommen kann. Bei einer Dosierungsbeschränkung auf 4mg/kgKG/h, sowie einer maximalen Infusionsdauer von 7 Tagen wird Propofol als sicher erachtet [10]. Fallberichte beschrieben jedoch Symptome des PRIS und akute Anstiege der Transaminasen auch nach kleinem chirurgischem Eingriff, des Weiteren nach einer Anwendungsdauer von 25 Stunden (bei hoher Dosierung des Propofol in diesem Zeitraum) bzw. einer Infusionszeit von 5 Stunden [9; 25; 26]. Obgleich dies Einzelfallberichte mit heterogenem Patientengut und unterschiedlichen Propofoldosierungen sind, sollten sie vermehrte Aufmerksamkeit bei der routinemäßigen Anwendung von Propofol nach sich ziehen.

### 1.3.2 Midazolam

Midazolam wird routinemäßig zur Prämedikation, zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung sowie für die Langzeitsedierung auf Intensivtherapiestationen verwendet. Laut Martin et. al. nutzten im Jahr 2005 90% aller Intensivstationen in Deutschland Midazolam im Rahmen der Langzeitsedierung [8]. Benzodiazepine zeichnen sich durch eine sehr gute Kreislaufstabilität und hohe therapeutische Breite aus. Neben ihrer sedativ-hypnotischen Wirkung haben sie antikonvulsive, muskelrelaxierende, anxiolytische und amnestische Eigenschaften. Eine Unterteilung der Substanzgruppe erfolgt aufgrund unterschiedlich langer Halbwertszeiten in kurz- und langwirksame Benzodiazepine, wobei Midazolam mit einer HWZ von 2-3 Stunden der kurzwirksamen Gruppe angehört. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Benzodiazepine gehören ein ausgeprägter Ceiling-Effekt sowie die Gefahr einer Suchtentwicklung mit Entzugssymptomatik [27; 28]. Durch ihre im Vergleich zu anderen Hypnotika lange kontext-sensitive HWZ gestaltet sich das Weaning nach Langzeitanwendung meist prolongiert [27; 28; 29]. Malacrida et. al. fanden ein erhöhtes Verteilungsvolumen für Midazolam bei kritisch kranken Patienten und eine daraus resultierende verlängerte Eliminationshalbwertszeit [30]. Nicht selten werden (reversible) Hang-Over-Effekte mit Reaktionsverlangsamung und Einschränkung motorischer und kognitiver Fähigkeiten beobachtet. Die Verstoffwechslung erfolgt überwiegend hepatisch; im Falle des Midazolam entsteht u.a. L-Hydroxymethylmidazolam als aktiver Metabolit, der die Wirkung von Midazolam zwar verstärkt, sie jedoch aufgrund seiner kürzeren HWZ von etwa 1 Stunde normalerweise nicht verlängert. Ein zweiter Metabolit ist 4-Hydroxymidazolam. Die Ausscheidung beider Abbauprodukte erfolgt renal nach Kopplung an Glukuronsäure. Bei bestehender Niereninsuffizienz können die aktiven Metabolite kumulieren und die Midazolamwirkung um Tage verlängern [13]. Als Kontraindikationen für die Verwendung von Benzodiazepinen gelten normalerweise schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom, spinale und zerebelläre Ataxie, Schlafapnoesyndrom und Alkohol- bzw. Medikamentenintoxikation. Diese Kontraindikationen sind jedoch beim kritisch kranken Patienten und unter intensivmedizinischen Bedingungen als relativ zu sehen. Eine Antagonisierung ist mit Flumazenil möglich.

**Tab. 1:** Vor- und Nachteile der intravenösen Hypnotika im Überblick

	<b>Propofol</b>	<b>Midazolam</b>
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rascher Wirkungseintritt</li> <li>- kurze Wirkdauer</li> <li>- gute Steuerbarkeit</li> <li>- kein PONV</li> <li>- keine aktiven Metabolite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Kreislaufstabilität</li> <li>- hohe therapeutische Breite</li> <li>- Anxiolyse</li> <li>- anterograde Amnesie</li> <li>- geringe Kosten</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- negativ inotrop</li> <li>- peripherer Widerstandsverlust</li> <li>- Anstieg von Triglyceriden, Amylasen, Lipase</li> <li>- Kontaminationsgefahr</li> <li>- PRIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceiling-Effekt</li> <li>- Delir- und Suchtentwicklung</li> <li>- paradoxe Phänomene (Agitation statt Sedierung)</li> <li>- lange HWZ</li> <li>- Hang-Over-Effekt</li> </ul>

#### **1.4 Charakteristik der Opioidanalgetika für die Langzeitsedierung**

##### **1.4.1 Fentanyl und Sufentanil**

Fentanyl und Sufentanil sind hoch potente, synthetische Opioide, die vor allem für balancierte Anästhesien und die Langzeitsedierung verwendet werden; Fentanyl ist zudem zur transdermalen Applikation geeignet. Opioide wirken stark analgetisch und sedierend, sowie in unterschiedlichem Ausmaß anxiolytisch und euphorisierend. Unerwünschte Nebenwirkungen sind u.a. Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation. Eine weitere Gefahr ist die Suchtentwicklung. Ihre Wirkung entfalten die Opioide durch Bindung an Opioidrezeptoren, die im zentralen und peripheren Nervensystem zu finden sind. Die Rezeptoren besitzen eine komplexe Struktur mit verschiedenen Untereinheiten. Die zentrale analgetische Wirkung wird durch die Untereinheiten  $\mu_1$  und  $\mu_2$  hervorgerufen; diese bewirken auch Stimmungsaufhellung und Euphorie und sind somit für die Suchtentwicklung entscheidend. Die  $\kappa$ - und  $\sigma$ -Untereinheiten der Rezeptoren vermitteln eine analgetische Wirkung auf Rückenmarksebene. Eine Unterteilung der Opioide erfolgt nach unterschiedlicher Rezeptorwirkung in

reine Agonisten, gemischte Agonisten-Antagonisten, Partialantagonisten und reine Antagonisten. Ein „ideales Opioid“, welches zu Schmerzfremheit ohne Atemdepression und Abhängigkeit führen würde, gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Fentanyl und Sufentanil unterscheiden sich hauptsächlich in der kontext-sensitiven HWZ und der analgetischen Potenz. Gemessen an der natürlichen Muttersubstanz Morphin wirkt Sufentanil 1000-fach stärker analgetisch und ist das potenteste synthetische Opioid. Fentanyl besitzt eine 100-fach stärkere Wirkung als Morphin. Obgleich potenter als Fentanyl, weist Sufentanil eine für die Langzeitsedierung günstigere Pharmakokinetik mit einer kürzeren kontext-sensitiven HWZ auf [31]. Da beide Substanzen lipophil sind und sich im Fettgewebe anreichern, muss die Gefahr der Kumulation und des Auftretens von Rebound-Phänomenen beachtet werden. Beide Opiode finden im Rahmen der Langzeitsedierung breite Anwendung. Ihre Metabolisierung erfolgt zu etwa 90% hepatisch durch das Cytochrom P450-System; nur etwa 10% werden unverändert renal eliminiert. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist daher bei Fentanyl und Sufentanil nicht notwendig. Mit Ausnahme des Vorliegens einer Allergie bestehen keine absoluten Kontraindikationen für die Anwendung von Opioidanalgetika im Rahmen der Langzeitsedierung. Bei Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen oder Intoxikationen ist eine Antagonisierung mit Naloxon bzw. Naltrexon möglich.

#### **1.4.2 Remifentanil**

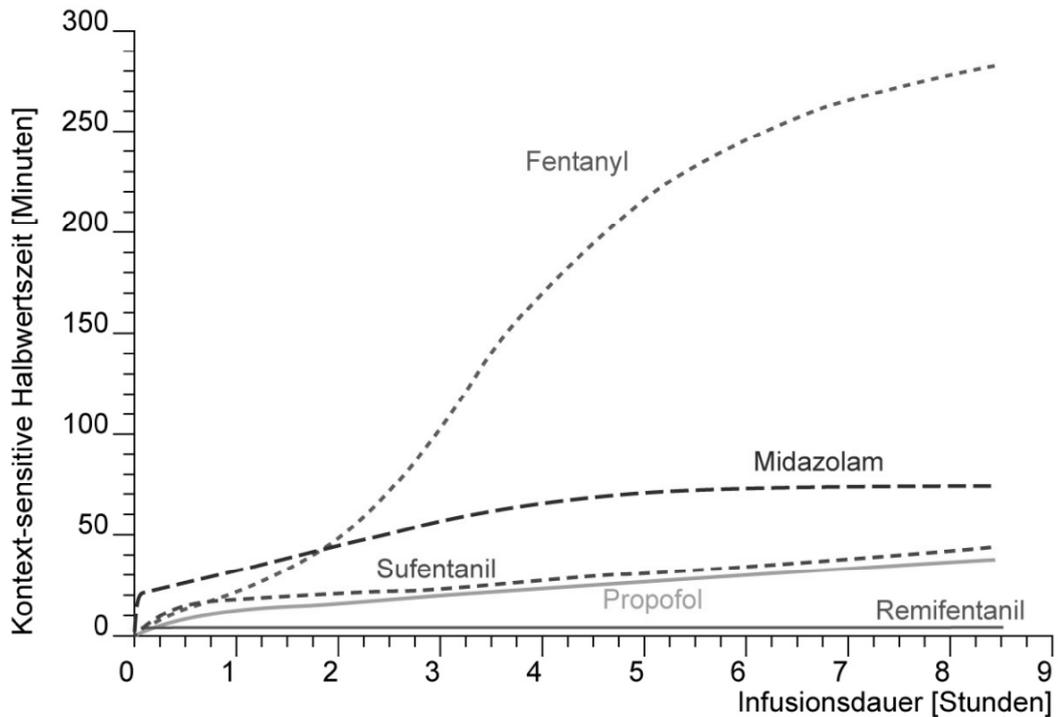
Remifentanil ist ein ultrakurz wirksames synthetisches Opioid, welches sich insbesondere pharmakokinetisch von seiner Substanzklasse abhebt. Durch sein geringes Verteilungsvolumen und den organunabhängigen Abbau durch unspezifische Serumesterasen beträgt die kontext-sensitive Halbwertszeit von Remifentanil nahezu konstant 3-4 Minuten; die Gefahr einer Kumulation besteht nicht [32]. Der entstehende Metabolit Remifentanilsäure besitzt kaum Affinität zum Opioidrezeptor und kann daher als inaktiv betrachtet werden. Remifentanil ist seit 1996 für die klinische Anwendung in Deutschland zugelassen. Es findet hauptsächlich Anwendung bei der Einleitung und Aufrechterhaltung balancierter Anästhesien; einen Schwerpunkt bilden die diagnostischen und therapeutischen Eingriffe im ambulanten Bereich. Remifentanil gewinnt ebenfalls zunehmend an Bedeutung für intensivmedizinische Sedierungskonzepte. Durch die gute Steuerbarkeit und seine einzigartige Pharmakokinetik ist es auch für

multimorbide Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen geeignet. Auf die zerebrale Autoregulation, den ICP und den CPP nimmt Remifentanyl keinen Einfluss [33]. Trotz Tachyphylaxie ermöglicht es im Rahmen der Langzeitsedierung eine problemlose Anpassung des Sedierungsniveaus an aktuelle Anforderungen. Eine Sedierungsvertiefung im Rahmen diagnostischer bzw. therapeutischer Maßnahmen ist ebenso problemlos möglich wie das Weaning oder die neurologische Beurteilung des Patienten [22; 34; 35; 36]. Remifentanyl weist ferner die gleichen erwünschten und unerwünschten Wirkungen wie die anderen Opiode auf.

**Tab. 2:** Vor- und Nachteile der Opioidanalgetika im Überblick

	<b>Fentanyl und Sufentanyl</b>	<b>Remifentanyl</b>
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Kreislaufstabilität</li> <li>- keine aktiven Metabolite</li> <li>- antagonistisierbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- günstige Pharmakokinetik</li> <li>- hohe Kreislaufstabilität</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kumulation und Rebound-Phänomene</li> <li>- Suchtentwicklung</li> <li>- Atemdepression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sofortige analgetische Therapie nach Absetzen</li> <li>- Suchtentwicklung</li> <li>- Atemdepression</li> <li>- erhöhte Thoraxrigidität</li> </ul>

Die nachfolgende Abbildung vergleicht die kontext-sensitiven Halbwertszeiten der gebräuchlichen Opioidanalgetika und Hypnotika.



**Abb. 1:** Kontext-sensitive Halbwertszeiten der gebräuchlichen Hypnotika und Opioidanalgetika für die Langzeitsedierung [mod. nach 32; 37]

### 1.5 Charakteristik der volatilen Anästhetika für die Langzeitsedierung

Volatile Anästhetika sind in der klinischen Routine etablierte Hypnotika, die üblicherweise über einen Vapor der Atemluft zugeführt werden. Sie wirken hypnotisch und muskelrelaxierend, außerdem besitzen sie eine unterschiedlich ausgeprägte analgetische Potenz [38].

Der genaue Wirkmechanismus der volatilen Anästhetika ist bis heute nicht bekannt. Gesichert ist, dass die neuronale Aktivität in verschiedenen Bereichen des ZNS durch Interaktion mit der neuronalen Membran beeinflusst wird. Zu nennen sind hier insbesondere der Hippocampus, das retikuläre Gebiet des Stammhirns, der Thalamus und der Cortex. Beobachtet wurden Änderungen der Membranpermeabilität und eine vermehrte Mobilität von Membrankomponenten, die zu einer verminderten Leitfähigkeit der Neuronen führten. Inhalationsanästhetika binden hierbei sowohl an die Lipidmembran (hydrophobe Wirkkomponente) als auch an Membranproteine (hydrophile Wirkkomponente). Welche dieser Bindungen die anästhetische Wirkung auslöst, ist

unklar. Ein weiterer Wirkort der Inhalationsanästhetika ist die Synapse. Im synaptischen Spalt kommt es zur Beeinflussung der Transmission, wobei die Wiederaufnahme von Transmittern in das präsynaptische Neuron und auch die Rezeptorbindung verändert werden. Hiervon betroffene Transmitter sind Dopamin, Glutamat, Noradrenalin und Acetylcholin. Die Elimination der volatilen Anästhetika erfolgt hauptsächlich pulmonal, des weiteren findet in unterschiedlicher Ausprägung eine hepatische bzw. renale Metabolisierung statt. Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten sind entscheidend für die Geschwindigkeit des An- und Abflutens und damit für die Steuerbarkeit. Zur klinischen Anwendung kommen heute vor allem fluorierte Kohlenwasserstoffe wie Isofluran, Desfluran und Sevofluran. Während für Desfluran aufgrund des niedrigen Siedepunktes ein spezieller Vapor benötigt wird, sind Isofluran und Sevofluran mit dem ACD kompatibel und damit problemlos auch auf Intensivtherapiestationen anwendbar. Die meisten Erfahrungen zur Langzeitsedierung mit volatilen Anästhetika liegen bisher mit Isofluran vor [16; 17; 18; 39]. Eine deutsche Arbeitsgruppe untersuchte auch die Anwendung von Sevofluran via ACD während einer postoperativen Nachbeatmungszeit von im Mittel acht Stunden nach stattgehabtem thoraxchirurgischen Eingriff sowie renale Funktionsparameter unter prolongierter Sedierung mit Sevofluran [40; 41].

**Tab. 3:** Physikalische und chemische Eigenschaften von Sevofluran und Isofluran [nach 1; 42; 43; 44]

	<b>Sevofluran</b>	<b>Isofluran</b>
<b>Geruch</b>	angenehm	unangenehm
<b>Atemwegsirritation</b>	nein	ja
<b>Blut/Gas-Verteilungskoeffizient</b>	0,69	1,4
<b>Öl/Gas-Verteilungskoeffizient</b>	47	91
<b>Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient</b>	1,7	1,6
<b>MAC (%)</b>	2,05	1,15
<b>Metabolisierung (%)</b>	< 5	< 0,2
<b>Metabolite</b>	F <sup>-</sup> , Hexafluorisopropanol	F <sup>-</sup> , Trifluoressigsäure

## **1.6 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Wirkungen von Sevofluran**

### **1.6.1 Pharmakokinetik**

Der niedrige Blut/Gas-Verteilungskoeffizient (0,69) von Sevofluran hat eine rasche Diffusion vom Alveolarraum ins Blut zur Folge. Dies bewirkt ein schnelles An- und Abfluten des Gases mit kurzen Einschlaf- und Aufwachzeiten. Es wird zu 95-99% pulmonal eliminiert. Shiraishi et al. wiesen 1990 nach, dass innerhalb der ersten Stunde nach Beendigung der Sevofluranzufuhr 40% des Gases pulmonal eliminiert werden, was ein deutlich höherer Anteil ist als bei Halothan, Enfluran und Isofluran und sich in kürzeren Aufwachzeiten widerspiegelt [45]. Die Elimination von Sevofluran wird in zwei Phasen unterteilt: die  $\alpha$ -Phase ist abhängig von der Ventilation und dem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten. Ihr folgt die langsamere  $\beta$ -Phase, die die Gewebeelimination widerspiegelt. Sie korreliert mit der Expositionszeit und den verschiedenen Gewebe/Blut-Koeffizienten. Die Biotransformationsrate beträgt 1-5% und erfolgt nahezu ausschließlich durch das Cytochrom P450-System in der Leber (Phase-I-Biotransformation) [42; 43]. Hierbei entstehen die Metabolite Hexafluorisopropanol (HFIP), anorganisches Fluorid und CO<sub>2</sub>. HFIP wird wiederum in der Leber glukuronidiert (Phase-II-Biotransformation) und im Urin ausgeschieden. Zu einem geringen Anteil wird Sevofluran in der Niere mikrosomal defluoriniert. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang ebenfalls die Entstehung von Compound A im Atemkalk als potentiell schädlichem Degradationsprodukt von Sevofluran (siehe auch:Toxizität).

### **1.6.2 Pharmakodynamik und klinische Wirkungen**

#### **Kardiovaskuläre Effekte**

Die kardiovaskulären Effekte von Inhalationsanästhetika wurden in verschiedenen klinischen Studien und Tierexperimenten untersucht.

Im Vergleich mit Iso- und Enfluran zeigte Sevofluran die höchste Stabilität der Herzfrequenz bei gesunden Erwachsenen zwischen 19 und 30 Jahren bei 1,5 MAC [2; 4]. Bezüglich des Blutdruckverhaltens besteht für alle Inhalationsanästhetika ein dosisabhängiger Abfall des arteriellen Mitteldruckes durch Abnahme des Herzzeitvolu-

mens (HZV) und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR). Dies liegt zum einen in direkten kardialen Effekten (Inhibition des transmembranösen Calciumstroms in die Kardiomyozyten) und zum anderen in Wirkungen auf das autonome Nervensystem begründet. Es konnte gezeigt werden, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Sevofluran bei gesunden Erwachsenen bei 1,5 MAC geringgradig ist und kein signifikanter Unterschied zu Iso- und Desfluran besteht [2]. Sevofluran zeigt eine geringere koronardilatierende Wirkung als Isofluran, was den koronaren „Steal-Effekt“ deutlich vermindert [2; 4].

### **Sevofluran und Lungenfunktion**

Für Sevofluran wird im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika eine geringere Atemwegsirritation beschrieben [1]. Es zeichnet sich durch einen aromatischen, nicht stechenden Geruch aus, welcher von Probanden nicht als unangenehm empfunden wird. Hierdurch unterbleiben bei Inhalation von Sevofluran unerwünschte Effekte wie Apnoe, Salivation, Husten und Laryngospasmus weitgehend [46; 47; 48; 49]. Durch seine bronchodilatierende Wirkung ist Sevofluran geeignet für Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen [50; 51]. Unter Spontanatmung wird ein konzentrationsabhängiger Abfall des Atemminutenvolumens- vornehmlich durch eine Verminderung des Atemzugvolumens- registriert. Diesem Effekt liegen zwei Mechanismen zugrunde: die Minderung des zentralen Atemantriebes im Glomus caroticum und eine muskelrelaxierende Wirkung. Nach Beendigung der Sevofluranzufuhr klingt der atemdepressive Effekt rasch ab [52].

### **Sevofluran und ZNS**

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass unter Sedierung mit Sevofluran die zerebrale Autoregulation und die zerebrale CO<sub>2</sub>-Antwort erhalten bleiben [53; 54; 55; 56]. Dies bedeutet, dass ein erhöhter intrazerebraler Druck auch unter Sedierung mit Sevofluran durch Hyperventilation gesenkt werden kann. Eine andere Arbeitsgruppe fand jedoch eine dosisabhängige Zunahme des zerebralen Blutflusses, sowie eine verminderte CO<sub>2</sub>-Antwort unter Sevofluran [57]. Das Wirkprofil von Sevofluran scheint insgesamt günstiger zu sein als jenes von Isofluran [56], zumal es

im Vergleich als geringerer zerebraler Vasodilatator gilt [58]. Artru et. al maßen bei 8 Patienten, die sich supratentoriellen Tumoroperationen unterzogen, den intrakraniellen Druck mittels einer intraparenchymatösen Sonde und fanden keinen Anstieg desselben unter Anästhesie mit 0,5, 1,0 und 1,5 MAC Sevofluran [59].

Im Tiermodell konnte Sevofluran bei 0,9 MAC den zerebralen O<sub>2</sub>-Verbrauch um 50% mindern [60; 61]. Werner et. al fanden 1995 bei Ratten nach inkompletter zerebraler Ischämie unter Sedierung mit Sevofluran ein besseres Gesamt- und neurologisches Outcome als unter Sedierung mit Isofluran [62].

Zu den Effekten von Sevofluran auf das EEG gehören eine dosisabhängige Latenzzunahme und Amplitudenabnahme der MLAEP [63], Zunahme der „total power“ und „relative power“ im theta- und delta-Band, sowie Abnahme der „relative power“ im beta-Band unter steigenden Dosierungen, was von Schwender et. al. und Tatsumi et. al. als Verringerung der zerebralen Stoffwechselaktivität interpretiert wird [64; 65]. Es gibt Hinweise, dass ein schnelles Anfluten hoher Konzentrationen von Sevofluran initial eine Anregung des ZNS induzieren kann, bevor es zu den typischen o.g. EEG-Veränderungen kommt. Die Auslösung von Krampfpotentialen durch Sevofluran wird jedoch insgesamt kontrovers diskutiert. Artru et al. fanden im EEG unter 0,5, 1,0 und 1,5 MAC Sevofluran keine epileptiformen Veränderungen [59]. Eine weitere Autorengruppe berichtete über einen wahrscheinlich Lokalanästhetika-induzierten tonisch-klonischen Krampfanfall, der mit Barbituraten sowie Narkosevertiefung mit Sevofluran erfolgreich therapiert wurde [66]. Zwei Kausistiken aus der pädiatrischen Anästhesie berichteten jedoch unabhängig voneinander über tonisch-klonische Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten (ohne Ableitung eines EEG) während Narkoseeinleitung mit Sevofluran [67] sowie über das Auftreten kurz andauernder Krampfpotentiale im EEG ohne klinische Zeichen eines Krampfanfalles [68]. Insgesamt werden die Wirkungen von Sevofluran auf das zentrale Nervensystem also kontrovers diskutiert. Die aktuelle Studienlage bietet jedoch keinen Hinweis auf nachteilige Wirkungen von Sevofluran auf das neurologische Outcome.

### **Sevofluran und Leberfunktion**

Sevofluran wird zu 1-5% hepatisch durch das Cytochrom P450-System metabolisiert, wobei Hexafluorisopropanol (HFIP), sowie die Nebenprodukte anorganisches Fluorid und CO<sub>2</sub> entstehen. HFIP wird in einer Phase-II-Biotransformation glukuronidiert und

im Urin ausgeschieden. Im Gegensatz zu Halothan, Isofluran und Desfluran entsteht bei der Metabolisierung von Sevofluran keine Trifluoressigsäure. Diese könnte durch Bindung an Lipoproteine der hepatozellulären Membran eine gegen den Hepatozyten gerichtete Immunreaktion auslösen und gilt als Auslöser der sog. „Halothan-Hepatitis“. In verschiedenen klinischen Untersuchungen fanden sich keine Hinweise auf ein relevantes hepatotoxisches Potential von Sevofluran [69; 70; 71; 72; 73; 74; 75]. Zwar wurden in fast allen Untersuchungen transiente Erhöhungen der Transaminasen bzw. Cholestaseparameter festgestellt; diese gingen jedoch nicht mit klinischen Symptomen einer hepatischen Funktionseinschränkung einher. Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass die Sauerstoffversorgung der Leber über die A. hepatica unter Narkosebedingungen nicht beeinträchtigt wird [76; 77], was ebenfalls gegen eine potentiell leberschädigende Wirkung spricht.

Gleichwohl existieren mehrere Einzelfalldarstellungen- vornehmlich aus der pädiatrischen Anästhesie- die über massive Funktionseinschränkungen der Leber bis hin zur Lebernekrose nach Sevofluranexposition berichten [78; 79; 80; 81]. Eine multifaktorielle Genese des akuten Geschehens ließ sich jedoch in keinem Fall ausschließen.

### **Sevofluran und Nierenfunktion**

Das bei der hepatischen Metabolisierung von Sevofluran entstehende anorganische Fluorid besitzt eine potentiell nephrotoxische Wirkung. In verschiedenen Untersuchungen konnten erhöhte Serumfluoridkonzentrationen nach Sevofluranexposition nachgewiesen werden, die jedoch klinisch nicht mit Zeichen einer renalen Funktionseinschränkung einher gingen [14; 32; 40; 41; 49]. Eine in den 70er Jahren in Folge klinischer Erfahrungen mit Methoxyfluran propagierte „nephrotoxische Schwelle“ von 50µM ist besonders in Anbetracht aktueller Untersuchungen als historisch zu betrachten. Bislang konnte keine Nephrotoxizität der entstehenden Fluoridverbindungen im Sinne eines Anstiegs des Serumkreatinin- oder Harnstoffspiegels selbst bei vorbestehender Niereninsuffizienz nachgewiesen werden [5; 40; 70; 71; 82; 83; 84; 85; 86]. Ein weiteres Degradationsprodukt von Sevofluran ist Compound A, welches bei Kontakt von Sevofluran mit dem Atemkalk von halbgeschlossenen Narkosesystemen entsteht. Dieses hat sich im Rattenmodell als nephrotoxisch erwiesen [87]. Es existieren jedoch zahlreiche klinische Untersuchungen, die zwar transiente Albumin- und Glukosurie sowie Erhöhung verschiedener laborchemischer Parameter nach

Sevofluranexposition fanden; diese gingen aber nicht mit einem Anstieg des Serumkreatininspiegels, einer eingeschränkten renalen Konzentrationsfähigkeit oder klinischen Zeichen einer Niereninsuffizienz einher [70; 71; 74; 82; 83; 88]. Demnach sind die unter Narkosebedingungen ermittelten erhöhten Compound A-Serumspiegel beim Menschen anscheinend ohne klinische Relevanz.

## **Toxizität**

Besonders hinsichtlich einer Langzeitanwendung von Sevofluran gewinnt die Frage nach der Toxizität der Abbauprodukte erneut an Bedeutung. Zwar konnten Studien zeigen, dass unter Sevofluran auftretende temporäre Erhöhungen der Serumfluoridkonzentration auch nach Applikation mit mehreren Stunden Dauer ohne klinische Relevanz blieben (siehe auch: Sevofluran und Nierenfunktion). Beobachtungen im Rahmen der Langzeitsedierung stehen jedoch bislang aus. Eine Untersuchung an 5 Patienten, die 7 Tage lang mit Isofluran sediert wurden, stützt jedoch aufgrund stabiler laborchemischer und klinischer Parameter der Nierenfunktion trotz vorliegenden erhöhten Serumfluoridspiegeln die Annahme, dass es bei Langzeitsedierung mit Sevofluran ebenfalls zu keiner Einschränkung der Nierenfunktion durch anorganisches Fluorid kommt [39]. In Anlehnung an diese Thematik existiert existiert eine Untersuchung zum Sevofluran, die über Stabilität der Nierenfunktion nach repetitiven Narkosen berichtet [89].

Dem Compound A kommt im Rahmen der Langzeitsedierung mit dem ACD keine Bedeutung zu, da es sich nur im Atemkalk halbgeschlossener Narkosesysteme bildet.

## **Kontraindikationen**

### **Maligne Hyperthermie**

Sevofluran kann eine maligne Hyperthermie auslösen und ist daher bei bekannter Disposition bzw. manifester maligner Hyperthermie kontraindiziert.

## 2 Zielstellung

Ziel unserer Arbeit war, im Rahmen einer retrospektiven Analyse die Effizienz und Sicherheit einer Langzeitsedierung mit Sevofluran zu überprüfen. Zu diesem Zweck analysierten wir Vital-, Beatmungs- und Laborparameter im Sedierungszeitraum sowie die Weaningzeiten, um günstige Wirkungen bzw. Nebenwirkungen des volatilen Anästhetikums in der Langzeitanwendung zu erkennen. Der Vergleich mit etablierten intravenösen Sedierungskonzepten in Anlehnung an die zu diesem Zeitpunkt gültigen S2-Leitlinien der DGAI diente dazu, Vor- und Nachteile der einzelnen Sedierungsformen gegenüberzustellen.

Hierbei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- 1) Die inhalative Langzeitsedierung mit Sevofluran ermöglicht signifikant kürzere Weaningzeiten und eine raschere neurologische Beurteilbarkeit im Vergleich zu intravenösen Sedierungskonzepten.
- 2) Die inhalative Sedierung mit Sevofluran führt nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der hämodynamischen Parameter und damit nicht zu einem erhöhten Katecholaminverbrauch.
- 3) Die Langzeitanwendung von Sevofluran führt bei intensivmedizinischen Patienten nicht zu klinisch relevanten nephro- oder hepatotoxischen Veränderungen.
- 4) Bei Patienten mit neurochirurgischem Grundleiden führt eine Langzeitanwendung von Sevofluran nicht zu klinisch relevanten Veränderungen des intrakraniellen Druckes sowie des zerebralen Perfusionsdruckes.
- 5) Die Anwendung des ACD im klinischen Alltag ist technisch problemlos und bietet sowohl für den Patienten als auch für das Personal eine hohe Sicherheit.

### **3 Material und Methode**

#### **3.1 Patientencharakterisierung**

Auf der operativen ITS der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Halle wurden ab November 2005 Analgosedierungen mit einer Kombination aus Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>, Abbott) und Remifentanil (Ultiva<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline) durchgeführt. Die Sedierung mit Sevofluran erfolgte bei einer zu erwartenden Langzeitsedierung über 48 Stunden oder bei unzureichender Sedierungstiefe unter totaler intravenöser Sedierung.

Intensivmedizinische Patienten im Analysezeitraum November 2005 bis Juli 2007 wurden folgenden Gruppen entsprechend dem zugrunde liegenden Sedierungskonzept zugeordnet:

- Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>, AstraZeneca) und Remifentanil (Ultiva<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline)
- Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>, AstraZeneca) und Sufentanil (Sufenta<sup>®</sup>, Janssen-Cilag)
- Midazolam (Midazolam<sup>®</sup>, DeltaSelect) und Sufentanil (Sufenta<sup>®</sup>, Janssen-Cilag)

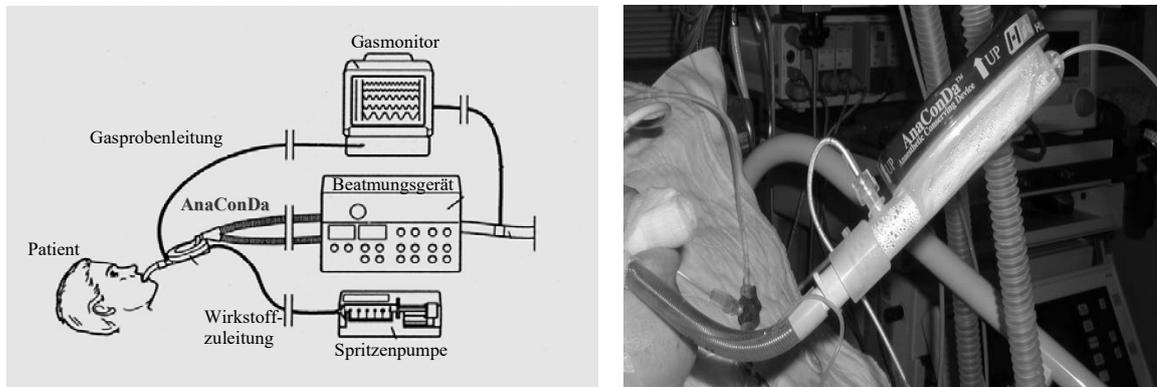
Ausschlusskriterien waren eine zu erwartende kurze Sedierungsdauer <48 Stunden, ein schlechterer Allgemeinzustand als ASA IV sowie eine maligne Hyperthermie bzw. die Disposition hierfür.

#### **3.2 Durchführung der Untersuchungen**

##### **3.2.1 Methodenbeschreibung „Inhalative Sedierung“**

Die Applikation von Sevofluran erfolgte kontinuierlich via Spritzenpumpe in einen Miniaturverdampfer, den sog. Anesthetic Conserving Device, kurz ACD (AnaConDa<sup>®</sup>, Sedanamedical, Schweden). Dieser wird an Stelle des üblichen HME-Filters in das Schlauchsystem des Beatmungsgerätes (z.B. Evita4<sup>®</sup>, Fa. Dräger, Lübeck) integriert. Er speichert durch einen integrierten lipophilen Aktivkohlepartikelfilter abgeatmetes Narkosegas und führt es zum größten Teil (bei klinisch relevanten Konzentrationen bis

zu 90%) der Inspirationsluft wieder zu. Es besteht ein systemspezifischer Totraum von 100ml, der ein Atemzugvolumen von mindestens 350ml erforderlich macht.



**Abbildung 2:** Setup für die Sedierung mit volatilen Anästhetika (links) sowie der miniaturisierte Vapor (AnaConDa®) im klinischen Einsatz

Die Effektivität der Gaszufuhr wird ebenfalls durch das Atemzugvolumen bestimmt. Der Filter wird patientenbezogen eingesetzt und sollte nach Herstellerangaben nach 24 Stunden gewechselt werden. Durch die sog. Gasprobenleitung wird ein Teil des im Filter befindlichen Gases zum externen Gasmonitor (z.B. Vamos®, Fa. Dräger) geleitet. Hier werden die in- und expiratorischen Anästhesiegaskonzentrationen und der CO<sub>2</sub>-Gehalt der Ausatemluft gemessen.



**Abb. 3:** Externer Gasmonitor „Vamos®“, Fa. Dräger

Aufgrund mangelnder Narkosegasabsaugung auf der Intensivstation stehen zur Restgasfiltration derzeit drei spezielle Filtertypen zur Verfügung (Aldasorber<sup>®</sup>, Shirley Aldred&Co Ltd mit einer Verwendungsdauer von 48 Stunden, Novasorb<sup>®</sup>, Fa. NovaMed GmbH mit einer Verwendungsdauer von 72 Stunden und CONTRAfluran<sup>™</sup>, ZeoSys GmbH mit einer Verwendungsdauer von bis zu 120 Stunden). Das Sevofluran wird mittels eines speziellen Adapters in die dem System beigefügte 50ml-Perfusor-spritze aufgezogen. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass sich keine Gasbläschen bilden. In ihnen können sich die volatilen Anästhetika anreichern (sog. „Autopumping“), was bei Applikation zur Überdosierung führen kann. Gefördert wird Autopumping auch durch Temperatursprünge zwischen Lagerort des volatilen Anästhetikums und der Raumtemperatur am Applikationsort. Mit einer Infusionsrate von etwa 25ml/h wird das System vorgefüllt, bis am externen Gasmonitor erste Konzentrationen angezeigt werden. Dann kann die Infusionsrate dem gewünschten Anästhesieniveau angepasst werden. Durch die hohe Rezirkulation des Narkosegases registriert man bei Verwendung des ACD am Gasmonitor inspiratorisch niedrigere Sevoflurankonzentrationen als endexpiratorisch. Die endexpiratorische Gaskonzentration dient demnach als Richtgröße zur Dosierung des volatilen Anästhetikums. Die analgetische Therapie wurde mit Remifentanyl 0,1-0,3µg/kg/min durchgeführt. Die Steuerung der Analgosedierungstiefe erfolgte entsprechend stationsinterner Standards 2-stündlich anhand vegetativer Reaktionen, Pupillenweite und Reaktion des Patienten auf Ansprache bzw. Schmerzreiz.

Bei geplantem Weaning wurde die Sevofluranapplikation beendet und die Zeit bis zum Einsetzen der Spontanatmung und Erreichen der Kooperativität dokumentiert. Zur Anwendung eines alternativen Sedierungskonzeptes führten die geplante Tracheotomie, eine unzureichende Sedierung bzw. unerwünschte Ereignisse (z.B. Anstiege des ICP bei neurochirurgischen Patienten) unter Sedierung mit Sevofluran.

### **3.2.2 Monitoring**

Das Monitoring der Vitalparameter umfasste die invasive Messung von  $RR_{sys}$ ,  $RR_{dia}$  und MAP, die kontinuierliche Ableitung eines 3-Kanal-EKG, der HF, der peripheren  $O_2$ -Sättigung sowie des ZVD. Alle genannten Parameter dienen routinemäßig zur Überwachung des kritisch kranken Patienten auf Intensivtherapiestationen. Sie wurden durch einen bettseitigen Patientenmonitor kontinuierlich erfasst und 2-stündlich im ICM dokumentiert.

Die Normwerte der jeweiligen Parameter betragen:

RR <sub>sys</sub> :	100-130mmHg
RR <sub>dia</sub> :	60-85mmHg
MAP:	70-105mmHg
HF:	50-100bpm
ZVD:	3-10mmHg
SpO <sub>2</sub> :	95-100%

Alle untersuchten Patienten wurden druckkontrolliert beatmet (Evita4<sup>®</sup>, Fa. Dräger, Lübeck). Die Parameter Atemfrequenz, PEEP und Beatmungsdruck waren von den behandelnden Ärzten und Pflegekräften gewählte Geräteeinstellungen am Respirator. Ziel war ein Atemzugvolumen von 4-7ml/kgKG. Das Atemminutenvolumen errechnete sich aus dem durch den gewählten Beatmungsdruck zustande kommenden Atemzugvolumen und der Atemfrequenz. Die Respiratoreinstellung wurde wie üblich an die Konstitution des Patienten und seine vorbestehende bzw. aktuelle klinische Situation angepasst. Das endexpiratorische CO<sub>2</sub> wurde via Kapnometrie im Nebenstrom am Beatmungsgerät gemessen. Der Normbereich beträgt 4-6kPa. Die Messung des ICP bzw. des CPP erfolgte via intraparenchymalem Messsensor (Codman<sup>®</sup>) oder externer Ventrikeldauerdrainage. Der zerebrale Perfusionsdruck beträgt unter physiologischen Bedingungen (ICP 10-15mmHg) etwa 70mmHg und errechnet sich nach der Formel:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Da also die Berechnung des CPP lediglich der Differenz zweier Werte entspricht, kommt der Betrachtung von MAP und ICP bei der Interpretation des CPP besondere Bedeutung zu. Bei erhöhtem ICP konnte eine Anhebung des arteriellen Mitteldruckes auf >80mmHg nötig sein, um eine adäquate zerebrale Perfusion sicher zu stellen. Dies wurde bei entsprechender Indikation durch kontinuierliche Applikation von Norepinephrin (Arterenol<sup>®</sup>, Aventis) und/oder Dobutamin (Dobutamine inj. USP<sup>®</sup>, Rotexmedica) bzw. intravenöse Volumenzufuhr gewährleistet. Diese Therapieoptionen kamen auch zur Kreislaufstabilisierung bei septischen Krankheitsbildern und zum Ausgleich negativer Kreislaufeffekte der Sedativa und Opioidanalgetika zum Einsatz.

Bezüglich der Entwöhnung vom Respirator dokumentierten wir in unserer Untersuchung die Zeit ab Beendigung der Sedierung bis zum Einsetzen der Spontanatmung. Des Weiteren bezogen wir die Kooperativität als Parameter für die Vigilanz in die Analyse mit ein, die durch das Befolgen einfacher Kommandos wie Augen öffnen auf Anruf oder Händedruck auf Aufforderung ermittelt wurde. Auf Analyse der GCS wurde verzichtet, da zum einen bei Aufnahme auf unsere Intensivtherapiestation ein Großteil der Patienten bereits analgosediert war, zum anderen am Ende des Untersuchungszeitraumes teilweise das Sedierungskonzept geändert wurde, ohne dass ein Weaning stattgefunden hatte.

Die Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung und des resultierenden Therapie- und Pflegeaufwandes erfolgte routinemäßig durch tägliche Bestimmung des OPS-Scores „Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ (Basisprozedur 8-980), der durch Addition der Punktwerte des SAPS-Scores und des Core-10-TISS-Scores generiert wurde [90]. Ein hoher Punktwert bedeutete einen höheren Pflegeaufwand.

### **3.2.3 Laborparameter**

Zur Überwachung der Leber- und Nierenfunktion während des Sedierungszeitraumes wurden routinemäßig die Leberfunktionsparameter ASAT (Aspartat-Aminotransferase), ALAT (Alanin-Aminotransferase) und  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -Glutamyltransferase), sowie die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff ermittelt.

Die Normwerte der jeweiligen Parameter betragen:

ALAT: <0,56  $\mu$ mol/l

ASAT: <0,52  $\mu$ mol/l

$\gamma$ -GT: <0,63  $\mu$ mol/l

Kreatinin: <88  $\mu$ mol/l

Harnstoff: 3,6-8 mmol/l

Bezüglich der Retentionsparameter wurden in allen Gruppen Patienten nicht mit in die Statistik einbezogen, die bereits vor Beginn des Beobachtungszeitraumes pathologisch erhöhte Kreatinin- und Harnstoffserumspiegel mit Dialysepflichtigkeit aufwiesen.

### **3.3 Befragung des Pflegepersonals**

Die Befragung zur Praktikabilität und Akzeptanz des ACD im klinischen Alltag erschien uns wichtig, da das Pflegepersonal durch die intensive Arbeit am Patienten maßgeblich an der Umsetzung des jeweilig gewünschten Sedierungskonzeptes beteiligt ist. Neben der im Vergleich zu ärztlichen Mitarbeitern größeren Exposition gegenüber dem volatilen Anästhetikum wurden seitens der Pflegekräfte auch wichtige praktische Erfahrungen im Umgang mit dem ACD gesammelt. Die Befragung erfolgte durch einen standardisierten anonymen Fragebogen, der im Juli 2008 allen Pflegekräften unserer Station ausgehändigt wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren auf unserer Intensivtherapiestation im Zeitraum von etwa 3 Jahren bereits zahlreiche Langzeitsedierungen mit Sevofluran durchgeführt worden. Der Fragebogen bestand aus geschlossenen Fragen und Hybridfragen. Kapitel 5.8 widmet sich der Darstellung der Ergebnisse.

### **3.4 Statistik**

Die Erfassung und Speicherung aller für unsere Untersuchung relevanten Vital-, Beatmungs- und Laborparameter erfolgte im Patientendaten-Managementsystem ICM<sup>®</sup> (Fa. Dräger, Lübeck). Als Abfragetool wurde das Programm Crystal Report<sup>®</sup> (SAP AG, Walldorf) verwendet, welches den Datenexport aus der von der Firma Dräger aufgesetzten Reporting-Datenbank zum ICM- Life-System<sup>®</sup> in eine Excel-Datei erlaubt.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit StatView für Windows Version 5.0.1. (SAS Inc., Cary, NC 27513) durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Median $\pm$ SD mit Minimal- und Maximalwerten dargestellt. Die Mittelwertvergleiche erfolgten mit dem t-test für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . Für die vergleichende Darstellung des ICP und CPP wurde der Box-Whisker-Plot gewählt. Die Box stellt den Interquartilbereich dar, in dem 50% der Werte liegen und wird begrenzt durch das 25%- und das 75%-Quartil. Eine die Box teilende Linie bezeichnet die Lage des Medians. Die Whisker in der Darstellung geben das 10%- bzw. 90%-Quartil

wieder. Die Minimal- und Maximalwerte wurden in tabellarischer Form beigefügt, da sie mehr als das 1,5-fache der Länge der Box von dieser entfernt sind (Hältespielraum). Bezüglich der Norepinephrindosierungen ist in Abbildung 15 als obere Begrenzung der Box der Median und als Whisker die positive SD aufgetragen.

## **4 Ergebnisse**

Insgesamt konnten 66 Patienten analysiert und den jeweiligen Gruppen wie folgt zugeordnet werden:

- Sevofluran und Remifentanil: n=29
- Propofol und Remifentanil: n=14
- Propofol und Sufentanil: n=14
- Midazolam und Sufentanil: n=9

### **4.1 Demographische Aspekte**

Das mittlere Alter aller Patienten im Untersuchungszeitraum betrug  $56,0 \pm 18,7$  Jahre. Die Patienten, die zur Sedierung Sevofluran erhielten, waren im Mittel  $52,0 \pm 20,6$  Jahre alt und damit signifikant jünger als die Patienten, die Propofol/Remifentanil ( $56,0 \pm 11,7$  Jahre) bzw. Propofol/Sufentanil ( $63,0 \pm 15,5$  Jahre) erhielten.

Das mittlere Alter der Patienten in der Midazolamgruppe betrug  $53,0 \pm 23,6$  Jahre.

Die Sedierungsdauer in allen Gruppen betrug 4,5-5,0 Tage.

Eine Zusammenschau von demographischen Daten, die prognostische Faktoren für das zu erwartende Outcome und die Behandlungsdauer von intensivmedizinisch betreuten Patienten darstellen, bietet Tabelle 4.

**Tab. 4:** Demographische Aspekte in den einzelnen Gruppen

\* p<0,05 vs. Sevofluran/Remifentanil

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>Patienten (n)</b>	29	14	14	9
<b>Alter (J)</b>	52,0±20,6	56,0±11,7*	63,0±15,5*	53,0±23,6
<b>Art. Hypertonie</b>	14 (48,3%)	7 (50%)	7 (50%)	3 (33,3%)
<b>COPD</b>	1 (3,45%)	0	1 (7,1%)	0
<b>Niereninsuffizienz</b>	5 (17,2%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)	5 (55,6%)
<b>Dialyse</b>	1 (3,5%)	0	1 (7,1%)	2 (22,2%)
<b>Diabetes mellitus</b>	4 (13,8%)	3 (21,3%)	3 (21,3%)	2 (22,2%)

#### 4.2 Erkrankungsprofil bei Aufnahme

In der folgenden Tabelle 5 werden relevante Aufnahmediagnosen, der mittlere Beginn des Untersuchungszeitraumes (Behandlungstag auf der ITS seit Aufnahme) und die Dauer der Untersuchung aufgeführt, sowie der Zustand des Patienten und der zu erbringende Aufwand für seine Pflege bzw. diagnostische und therapeutische Maßnahmen im OPS-Score für die „Intensivmedizinische Komplexbehandlung“ zu verschiedenen Zeiten des Untersuchungszeitraumes zusammengefasst [90]. Im Falle der Hauptdiagnose Sepsis oder Polytrauma rechneten wir im Verlauf mit einer höheren Inzidenz von Organinsuffizienzen, und im Falle einer neurochirurgischen Diagnose (intrazerebrale Blutung, Contusio cerebri oder Tumorgeschehen) mit prolongierten Weaningzeiten bzw. späterem Erreichen der Kooperativität.

Die Definition der Sepsis erfolgte gemäß den Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen) des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2008 [91]. Ein Polytrauma lag laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie dann vor, wenn eine Verletzung mehrerer Körperregionen oder Organsysteme vorlag, von denen eine einzelne bzw. die Kombination mehrerer Verletzungen vital bedrohlich war.

Tab. 5: Erkrankungsprofil und Sedierungsmerkmale

\* Liegedauer des Patienten (Tage) auf der ITS bei Untersuchungsbeginn

	Sevofluran/ Remifentanil	Propofol/ Remifentanil	Propofol/ Sufentanil	Midazolam/ Sufentanil
<b>Sepsis (wenn Hauptdiagnose)</b>	6 (20,7%)	0	2 (14,3%)	2 (22,2%)
<b>Polytrauma</b>	6 (20,7%)	0	1 (7,1%)	2 (22,2%)
<b>Neurochirurgie</b>	16 (55,2%)	10 (71,4%)	9 (64,3%)	4 (44,4%)
<b>OPS-Score bei Aufnahme</b>	59±13,1	66±7,4	61,5±11,0	58±17,9
<b>OPS-Score 24h vor Untersuchung</b>	57±14,6	65±7,7	60,5±11,5	50±24,1
<b>OPS-Score 24h nach Untersuchung</b>	54±11,7	58,5±10,7	58,5±10,1	54±15,2
<b>Beginn Beobachtung (Tag)*</b>	4	1	1	5
<b>Dauer der Untersuchung (d)</b>	5±3,0	4,5±2,0	5±1,2	5±1,8

In allen Gruppen hatte der mittlere OPS-Score 24 Stunden nach Beendigung des Untersuchungszeitraumes einen geringeren Punktwert als bei Aufnahme, was einer Zustandverbesserung des Patienten entsprach. Betrachtet man die Entwicklung des Scores im Zeitraum 24 Stunden vor Beginn der Untersuchung bis 24 Stunden nach Untersuchungsende, zeigte sich dieselbe Entwicklung in der Sevofluran-Gruppe und in den Propofol-Gruppen. Lediglich in der Midazolam-Gruppe zeigte sich in diesem Zeitintervall ein Anstieg des OPS-Score im Sinne einer erneuten Zustandsverschlechterung. Diese Unterschiede sind bei fehlender Signifikanz nur als Tendenzen zu werten. Der Beobachtungszeitraum begann in den Propofol-Gruppen bereits am Aufnahmetag, während die Sedierung mit Sevofluran und Midazolam mit dem 4. bzw. 5. Tag nach Aufnahme deutlich später einsetzte.

### 4.3 Vitalparameter

Aus Tabelle 6 kann entnommen werden, dass alle Medianwerte der Vitalparameter in den einzelnen Gruppen unter laufender Sedierung vergleichbar waren und sich innerhalb der jeweiligen Normbereiche bewegten. Lediglich in Hinblick auf die Herzfrequenz ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen. Hierbei war die mittlere Herzfrequenz in der Propofol/Remifentanil-Gruppe am niedrigsten und die mittlere Herzfrequenz in Midazolam/Sufentanil-Gruppe am höchsten.

**Tab. 6** Vitalparameter im Vergleich

\*p<0,05 vs. Propofol/Remifentanil

\*\*p<0,0001 vs. Propofol/Remifentanil

+p<0,005 vs. Midazolam/Sufentanil

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>RR<sub>sys</sub></b> [mmHg]	140±14,7 (105-178)	138±15,1 (96-178)	138±14 (101-170)	140±14,7 (105-169)
<b>RR<sub>dia</sub></b> [mmHg]	66±9,8 (38-98)	66±10,0 (44-88)	62±11 (47-96)	72±8,5 (48-89)
<b>MAP</b> [mmHg]	90±10,5 (69-118)	91±11,7 (65-113)	88±10,8 (67-118)	92±10,0 (74-118)
<b>HF</b> [bpm]	73±16,2 <sup>**+</sup> (44-119)	64±11,5 (46-97)	70±15,4 <sup>*,+</sup> (46-110)	83±20,2 <sup>**</sup> (47-124)
<b>SpO<sub>2</sub></b> [%]	100±0,4 (97-100)	100±0,4 (98-100)	100±0,4 (98-100)	100±0,6 (98-100)

#### 4.4 Beatmungsparameter

Tabelle 7 zeigt die im Mittel gewählten Respiratoreinstellungen und das hieraus resultierende Atemminutenvolumen, sowie das endexpiratorische CO<sub>2</sub> als Parameter der Ventilationsqualität. Es existierten signifikante Unterschiede hinsichtlich aller Beatmungsparameter zwischen den einzelnen Gruppen. Die Medianwerte des endexpiratorischen CO<sub>2</sub> bewegten sich in allen Gruppen im Bereich der Normoventilation.

Tab. 7 Beatmungsparameter im Vergleich

\*\*p<0,0001 vs. Sevofluran      \*p<0,05 vs. Sevofluran      \*\*p<0,005 vs. Sevofluran  
 †p<0,005 vs. Midazolam/ Sufentanil      †p<0,0005 vs. Propofol/ Remifentanil  
 • p<0,05 vs. Propofol/ Remifentanil      ††p<0,0002 vs. Midazolam/ Sufentanil

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>AF</b> [ /min]	22±3,2 (14-35)	19±1,6 <sup>**,+</sup> (12-25)	21±3,3 <sup>*,•</sup> (13-30)	22±3,4 (11-30)
<b>PEEP</b> [mbar]	12±1,4 <sup>†</sup> (7-14)	11±1,4 (8-14)	11±1,4 <sup>†,††</sup> (8-15)	12±1,8 <sup>†</sup> (10-15)
<b>P<sub>mean</sub></b> (mbar)	19±2,4 (9-24)	17±2,3 <sup>**,+††</sup> (9-21)	17±2,2 <sup>**,+††</sup> (10-21)	19±2,2 (13-21)
<b>AZV</b> [ml]	620±0,1 (613-894)	550±0,1 <sup>**</sup> (538-762)	560±0,1 <sup>**</sup> (546-859)	582±0,1 <sup>*</sup> (559-844)
<b>AMV</b> [l/min]	13,2±2,2 (13,4-19,0)	10,6±1,8 <sup>**,+</sup> (10,3-15,2)	11,3±2,5 <sup>**</sup> (10,7-17,9)	12,2±2,3 <sup>*</sup> (12,2-17,6)
<b>etCO<sub>2</sub></b> [kPa]	4,8±0,7 (4,7-6,7)	4,5±0,6 <sup>††,*</sup> (4,5-6,5)	4,5±0,7 <sup>†,††</sup> (4,5-6,6)	5,1±0,7 <sup>*</sup> (5,1-6,8)

## 4.5 ICP und CPP

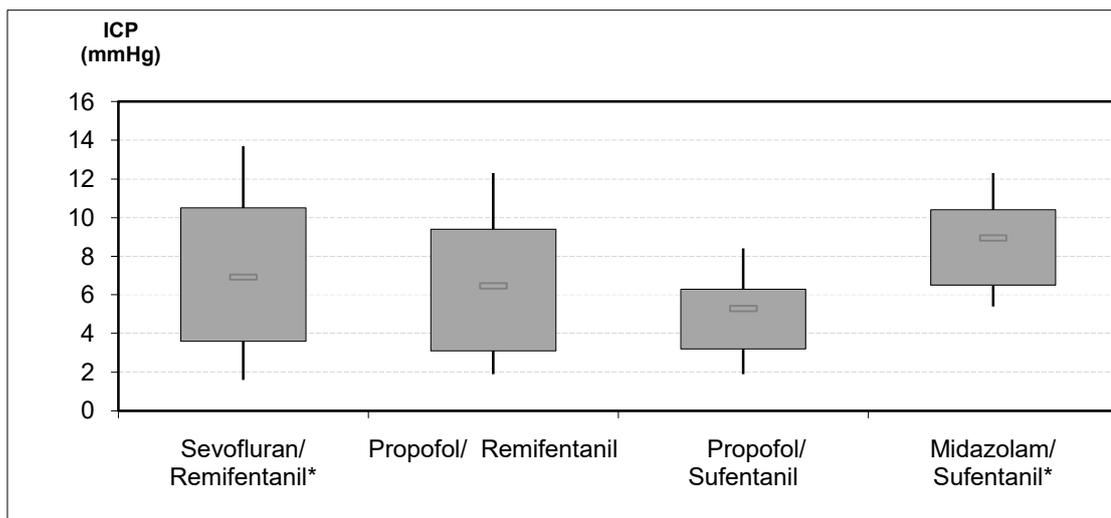
### 4.5.1 ICP

Es ergaben sich, wie in folgender Tabelle 8 und Abbildung 4 dargestellt ist, signifikante Unterschiede des gemessenen intrakraniellen Druckes zwischen den einzelnen Gruppen: Der mittlere ICP in der Propofol/Sufentanil-Gruppe war mit  $5,3 \pm 2,9$  mmHg signifikant niedriger als in der Sevofluran/Remifentanil-Gruppe ( $6,9 \pm 4,4$  mmHg) und in der Midazolam/Sufentanil-Gruppe ( $8,9 \pm 3,1$  mmHg). Die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte des ICP innerhalb der einzelnen Gruppen finden sich in Tabelle 8.

Tab. 8: ICP: Median im Vergleich mit SD unter Angabe von Min und Max

\* $p < 0,05$  vs. Propofol/ Sufentanil

	Median (mmHg)	SD (mmHg)	Min (mmHg)	Max (mmHg)
<b>Sevofluran/Remifentanil*</b>	6,9	4,4	0,5	18
<b>Propofol/Remifentanil</b>	6,5	3,9	1	16
<b>Propofol/Sufentanil</b>	5,3	2,9	1	11
<b>Midazolam/Sufentanil*</b>	8,9	3,1	6	14



\* $p < 0,05$  vs. Propofol/Sufentanil

Abb. 4: Vergleich der ICP-Werte zwischen den verschiedenen Gruppen

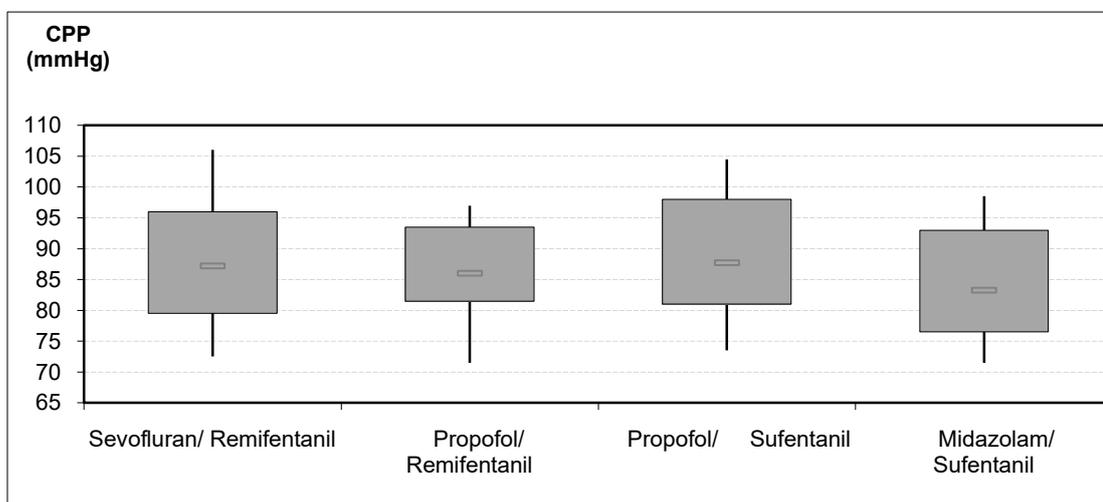
#### 4.5.2 CPP

Tabelle 9 und Abbildung 5 vergleichen den zerebralen Perfusionsdruck der neurochirurgisch erkrankten Patienten in den einzelnen Gruppen während des Sedierungszeitraumes.

Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 9** CPP: Median im Vergleich mit SD unter Angabe von Min und Max

	Median (mmHg)	SD (mmHg)	Min (mmHg)	Max (mmHg)
<b>Sevofluran/Remifentanil</b>	87,3	12,3	65,5	112
<b>Propofol/Remifentanil</b>	86	10,4	59	102
<b>Propofol/Sufentanil</b>	87,7	10,6	64,5	105
<b>Midazolam/Sufentanil</b>	83,3	10,8	68,5	102



**Abb. 5** Vergleich der CPP-Werte zwischen den verschiedenen Gruppen

#### 4.6 Laborparameter

Die folgenden Kapitel vergleichen die Leber- und Nierenretentionsparameter im Zeitfenster der Sedierung.

Aufgrund bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraumes bestehender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden in den einzelnen Gruppen Patienten von der Auswertung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff ausgenommen. Insgesamt betraf dies:

In der

- Sevoflurangruppe n= 5
  - Propofol/Remifentanil-Gruppe n= 2
  - Propofol/Sufentanil-Gruppe n= 1
  - Midazolam/Sufentanil-Gruppe n= 5
- Patienten.

Tabelle 10 stellt dar, für wie viele Patienten in den einzelnen Gruppen Leberwerte im Sedierungszeitraum ermittelt werden konnten und wie hoch der Anteil der Patienten war, deren Retentionsparameter analysiert wurden:

Tab. 10: Anteil der Patienten mit ausgewerteten Laborparametern

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>ALAT (n)</b>	23 (79,3%)	10 (71,4%)	13 (92,9%)	8 (88,9%)
<b>ASAT (n)</b>	25 (86,2%)	10 (71,4%)	12 (85,7%)	8 (88,9%)
<b>γ-GT (n)</b>	24 (82,8%)	10 (71,4%)	11 (78,6%)	8 (88,9%)
<b>Kreatinin (n)</b>	21 (72,4%)	10 (71,4%)	13 (92,9%)	3 (33,3%)
<b>Harnstoff (n)</b>	23 (79,3%)	10 (71,4%)	11 (78,6%)	3 (33,3%)

#### 4.6.1 Leberparameter

In Tabelle 11 ist ersichtlich, dass ALAT und ASAT in der Propofol/Remifentanyl-Gruppe signifikant niedriger waren als in der Sevofluran- und der Midazolam-Gruppe.

Die  $\gamma$ -GT war in beiden Propofol-Gruppen signifikant niedriger als in der Sevofluran-Gruppe.

Tab. 11: Leberparameter im Vergleich

\*p<0,05 vs. Sevofluran

+p<0,05 vs. Midazolam

\*\*p<0,05 vs. Propofol/Remifentanyl

•p<0,05 vs. Propofol/Sufentanyl

	Sevofluran/ Remifentanyl	Propofol/ Remifentanyl	Propofol/ Sufentanyl	Midazolam/ Sufentanyl
<b>ALAT</b> [ $\mu$ mol/l s ]	0,8 $\pm$ 1,4 (0,2-6,2)	0,3 $\pm$ 0,8* <sup>+</sup> (0,2-3,1)	0,6 $\pm$ 1,6 (0,2-6,1)	1,0 $\pm$ 0,6 (0,3-3,3)
<b>ASAT</b> [ $\mu$ mol/l s ]	0,7 $\pm$ 1,7 (0,1-11,7)	0,4 $\pm$ 0,6* <sup>+</sup> (0,2-2,4)	0,7 $\pm$ 0,5 (0,3-1,8)	1,2 $\pm$ 0,6 (0,3-2,6)
<b><math>\gamma</math>-GT</b> [ $\mu$ mol/l s ]	2,4 $\pm$ 6,3** <sup>•</sup> (0,1-29,8)	0,6 $\pm$ 3,6 (0,1-12,4)	2,5 $\pm$ 1,4 (0,2-3,9)	2,6 $\pm$ 4,6 (0,2-17,4)

Um den Verlauf der einzelnen Parameter zu verdeutlichen, werden sie im Folgenden als Liniendiagramme dargestellt. Patienten mit besonderen Auffälligkeiten der Leberparameter werden am Ende des Kapitels einzeln aufgeführt.

ASAT:

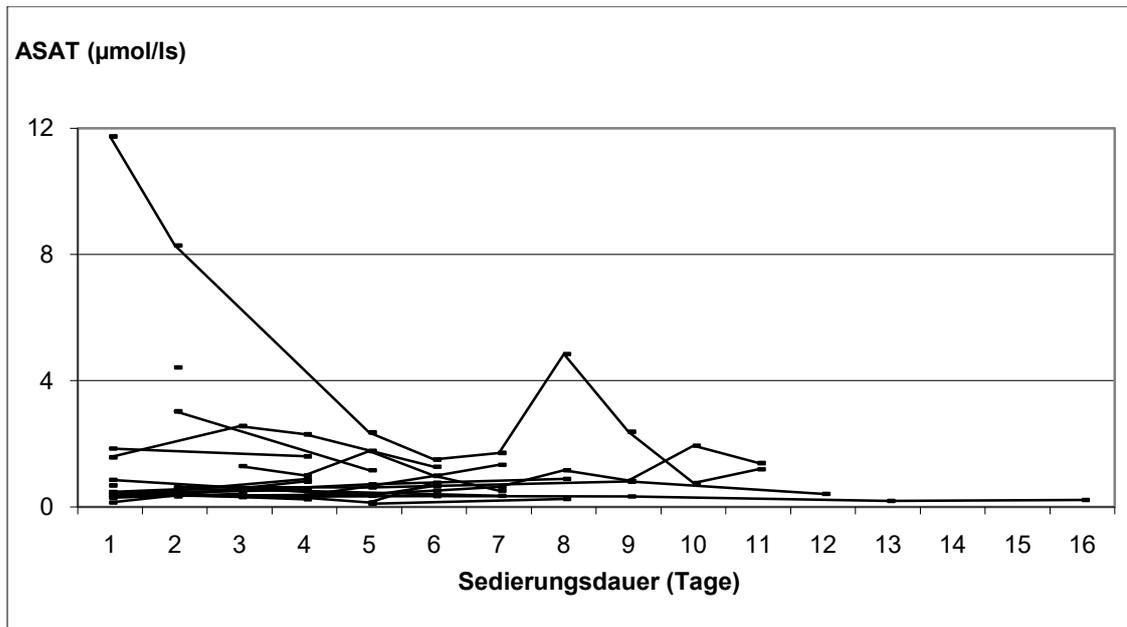
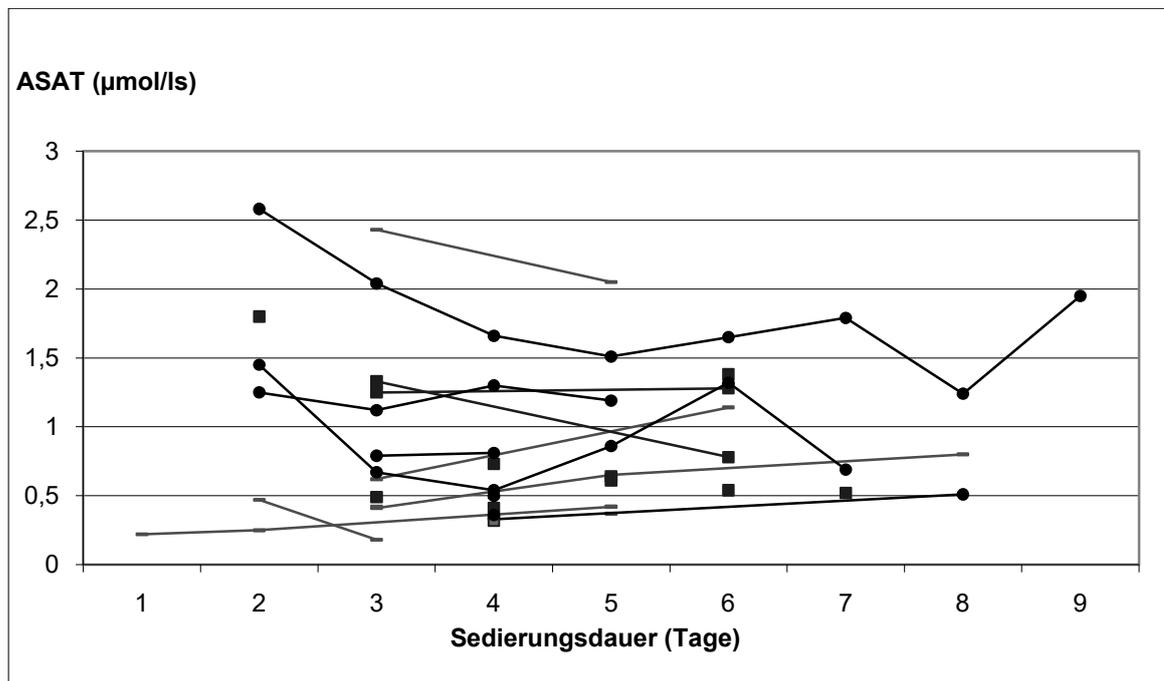


Abb. 6: ASAT im Verlauf (Sevofluran-Gruppe)



rot: Propofol/Remifentanyl

blau: Propofol/Sufentanyl

schwarz: Midazolam/Sufentanyl

Abb. 6a: ASAT im Verlauf (Kontrollgruppen)



$\gamma$ -GT:

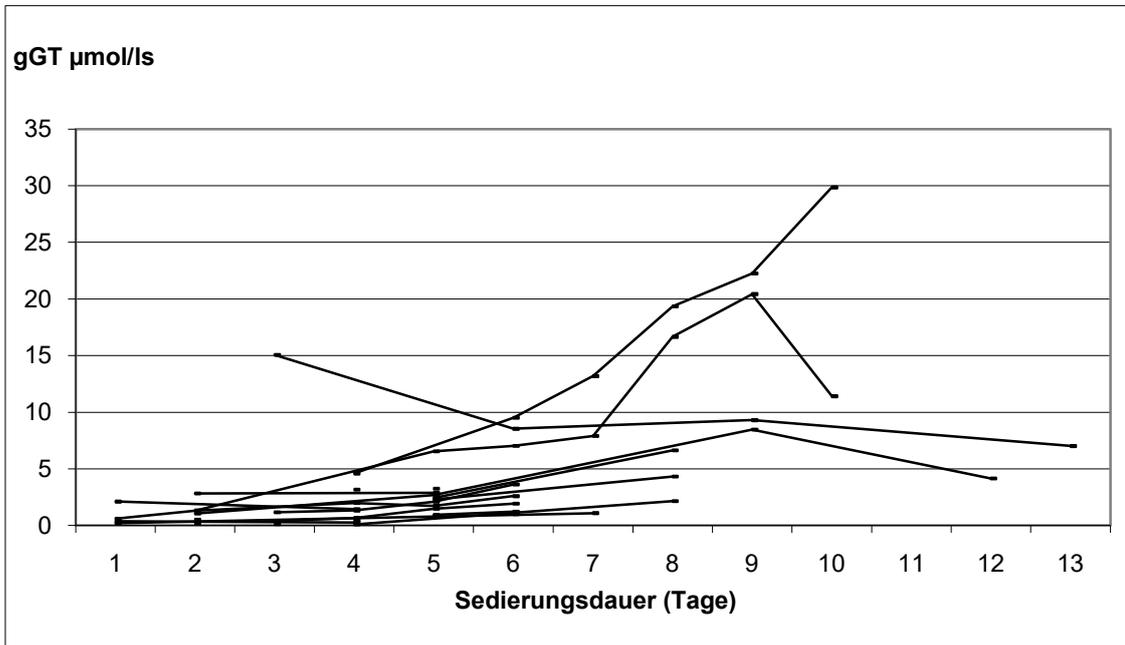
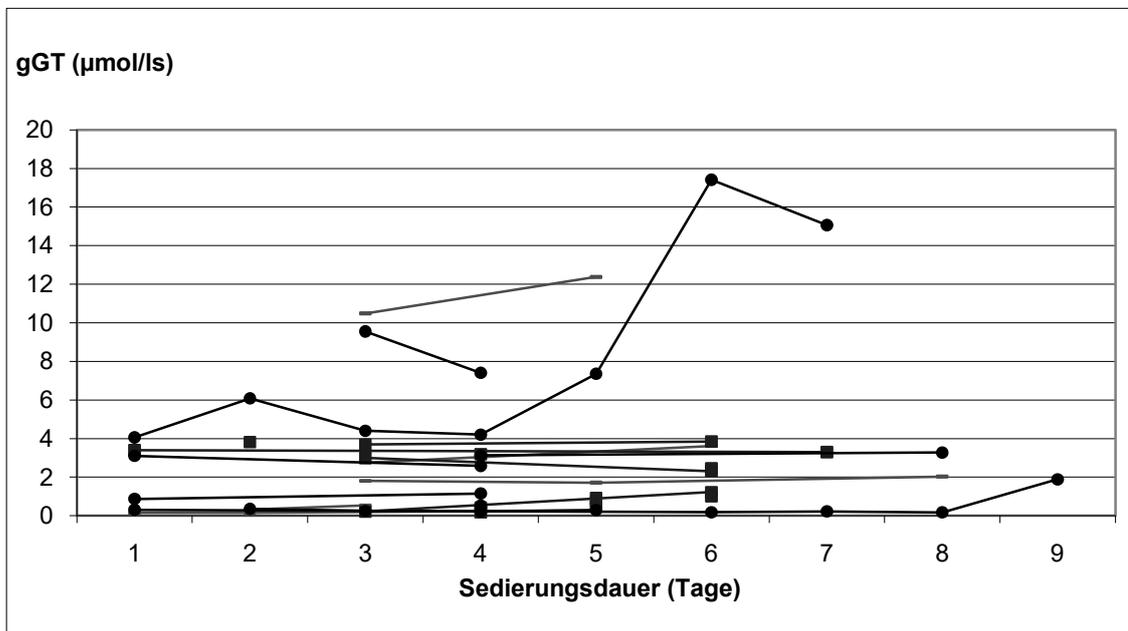


Abb. 8:  $\gamma$ -GT im Verlauf (Sevofluran-Gruppe)



rot: Propofol/Remifentanil

blau: Propofol/Sufentanil

schwarz: Midazolam/Sufentanil

Abb. 8a:  $\gamma$ -GT im Verlauf (Kontrollgruppen)

Wie in den Abbildungen 6 und 6a deutlich wird, überstieg die ASAT in allen Gruppen den oberen Grenzwert von  $0,52\mu\text{mol/l}$  deutlich. Der Maximalwert der ASAT von  $11,7\mu\text{mol/l}$  unter Sevofluran war jedoch ein Initialwert (Patient 1) und sank im Verlauf ab. Eine eindeutige Tendenz der ASAT zum Anstieg im Verlauf der jeweiligen Sedierung ließ sich in keiner Gruppe feststellen.

Auch die ALAT überschritt in allen Gruppen den oberen Normwert von  $0,56\mu\text{mol/l}$  (Abbildungen 7 und 7a). Es bestand eine Häufung der gemessenen Werte im Bereich bis  $2\mu\text{mol/l}$ . Eine Tendenz zum Anstieg der ALAT ließ sich in der Sevofluran-Gruppe ab dem 5. Sedierungstag beobachten. Auffällig war in dieser Gruppe ein Patient, bei dem die ALAT zunächst auf ein Maximum von  $6,2\mu\text{mol/l}$  anstieg. Im weiteren Sedierungsverlauf konnten jedoch wieder sinkende Werte beobachtet werden (Patient 1). In der Propofol/Sufentanil-Gruppe stieg die ALAT bei einem Patienten bis auf  $6,1\mu\text{mol/l}$ . Dies war ein Initialwert, der sich im Verlauf regredient zeigte (Patient 2).

Eine deutliche Überschreitung des oberen Normbereiches ließ sich auch bei der  $\gamma$ -GT feststellen. Es zeigte sich hier eine Häufung der gemessenen Werte bis  $4\mu\text{mol/l}$ . In der Sevofluran-Gruppe stieg die  $\gamma$ -GT wie schon die ALAT trendmäßig ab dem 5. Tag an. In den Kontrollgruppen blieben die  $\gamma$ -GT-Werte annähernd konstant bis  $4\mu\text{mol/l}$ .

In der Sevofluran-Gruppe fielen 3 Patienten besonders auf, bei denen die  $\gamma$ -GT über  $10\mu\text{mol/l}$  hinaus anstieg. Ein Wert von  $15,1\mu\text{mol/l}$  war jedoch ein Initialwert, der im weiteren Verlauf abfiel (Patient 3). In einem Fall stieg die  $\gamma$ -GT im Sedierungsverlauf bis auf  $20,4\mu\text{mol/l}$  an, um dann wieder abzufallen (Patient 1).

In einem Fall ließ sich eine durchweg steigende  $\gamma$ -GT bis zu einem Maximalwert von  $29,8\mu\text{mol/l}$  beobachten (Patient 4).

Werte von  $>10\mu\text{mol/l}$  wurden ebenfalls bei einem Patienten der Propofol/Remifentanil-Gruppe (Patient 5) und einem Patienten der Midazolam-Gruppe beobachtet (Patient 6).

Insgesamt zeigte sich eine Tendenz zum Anstieg der ALAT und der  $\gamma$ -GT in der Sevofluran-Gruppe ab dem 5. Sedierungstag. Über den 6. Sedierungstag hinaus war die Datenlage besonders in den Kontrollgruppen lückenhaft.

## Patientendaten

### Patient 1:

männlicher, 20-jähriger Patient, Polytrauma nach Fenstersturz aus der 8. Etage mit multiplen Beckenfrakturen, stumpfem Bauchtrauma mit traumatischer Milz- und Nierenruptur links, retroperitonealem Hämatom, Verbrauchskoagulopathie

### Patient 2:

weibliche, 45-jährige Patientin, aneurysmatische Subarachnoidalblutung, nebenbefundlich Gastroenteritis

### Patient 3:

weibliche, 65-jährige Patientin, septischer Schock infolge Parotisabszess und Abszess der Halsweichteile, nebenbefundlich Alkoholabusus

### Patient 4:

männlicher, 52-jähriger Patient, Epiglottisabszess, nebenbefundlich Alkoholabusus, paralytischer Ileus, Leberdysfunktion toxischer Genese lt. internist. Konsil (nach Beendigung der intravenösen Fluconazoltherapie Regredienz der Cholestaseparameter)

### Patient 5:

weibliche, 66-jährige Patientin, Gesichtspflegmone, nebenbefundlich Myasthenia Gravis, immunsuppressive Therapie, Typ-II-Diabetes mit diabetischer Nephropathie, Adipositas, CIHK, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation zwei Monate zuvor

### Patient 6:

männlicher, 50-jähriger Patient, Z.n. Sturz aus 4m Höhe in suizidaler Absicht, Schädel-Hirn-Trauma, Hämatothorax rechts, akute Blutungsanämie, Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) mit akutem Nierenversagen, nebenbefundlich chronischer Alkoholabusus

#### 4.6.2 Retentionsparameter

Tab. 12: Retentionsparameter im Vergleich

\*p<0,05 vs. Sevofluran    †p<0,05 vs. Midazolam

	Sevofluran/ Remifentanil	Propofol/ Remifentanil	Propofol/ Sufentanil	Midazolam/ Sufentanil
<b>Kreatinin</b> [µmol/l]	70±41 (31-254)	74±25 (50-170)	86±35* (43-204)	79±31 (51-158)
<b>Harnstoff</b> [mmol/l]	7,5±4,7 (1-26,2)	7,6±4,2 (2,3-18,1)	9,6±5,1*, † (3,1-22,4)	5±4 (2,8-14,9)

Es ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede:

- Der Serumkreatininspiegel war in der Propofol/Sufentanil-Gruppe höher als in der Sevofluran-Gruppe.
- Der Serumharnstoffspiegel war in der Propofol/Sufentanil-Gruppe höher als in der Sevofluran- und der Midazolam-Gruppe.

Der mittlere Serumkreatininspiegel war im Verlauf des Beobachtungszeitraumes in allen Gruppen im Normbereich. Der mittlere Serumharnstoffspiegel überschritt nur in der Propofol/Sufentanil-Gruppe den oberen Grenzwert von 8mmol/l.

Aus den folgenden Abbildungen 9 und 9a wird ersichtlich, dass der Serumkreatininspiegel weder in der Sevofluran-Gruppe noch in den Kontrollgruppen im Sedierungsverlauf eine allgemeine Tendenz zum Anstieg zeigte. Für den Serumharnstoffverlauf kann ein Trend zum Anstieg auf Werte bis 15mmol/l in allen Gruppen beschrieben werden (siehe Abbildung 10 und 10a). Ein Kreatininserumspiegel von 150µmol/l wurde bei zwei Patienten der Sevofluran-Gruppe (Patienten 7; 8), einem Patienten der Propofol/Remifentanil-Gruppe (Patient 9), zwei Patienten der Propofol/Sufentanil-Gruppe (Patienten 10; 11) und einem Patienten der Midazolam-Gruppe (Patient 12) überschritten. Der Serumharnstoffspiegel stieg bei 2 Patienten der Sevofluran-Gruppe (Patienten 11; 12) und einem Patienten der Propofol/Sufentanil-Gruppe (Patient 13) höher als 20mmol/l.

Eine Nierenersatztherapie musste bei keinem Patienten zur Anwendung kommen.

Kreatinin:

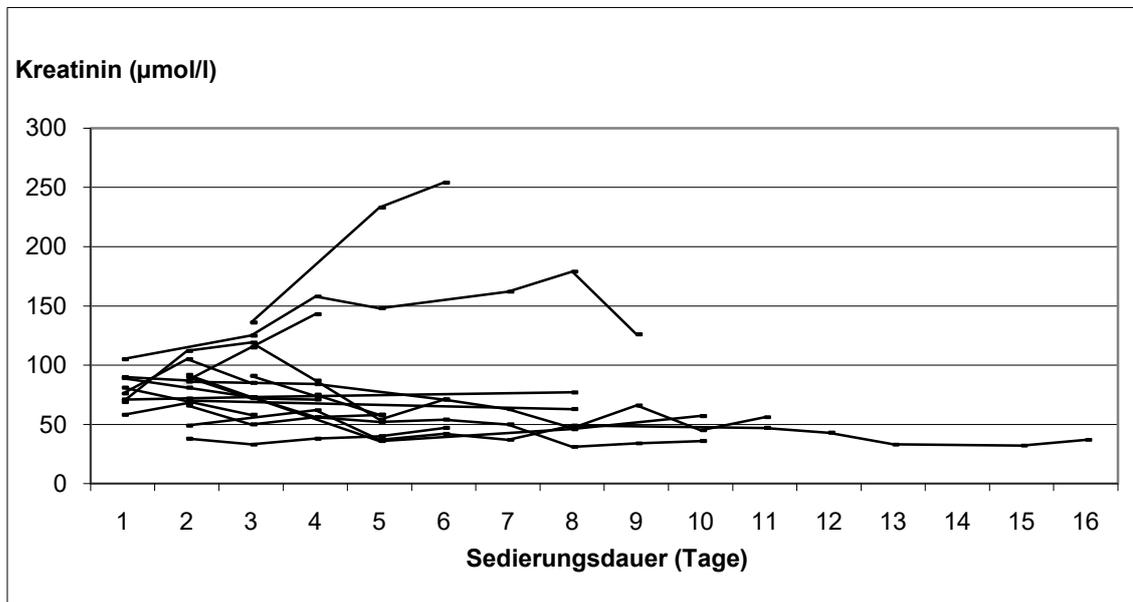
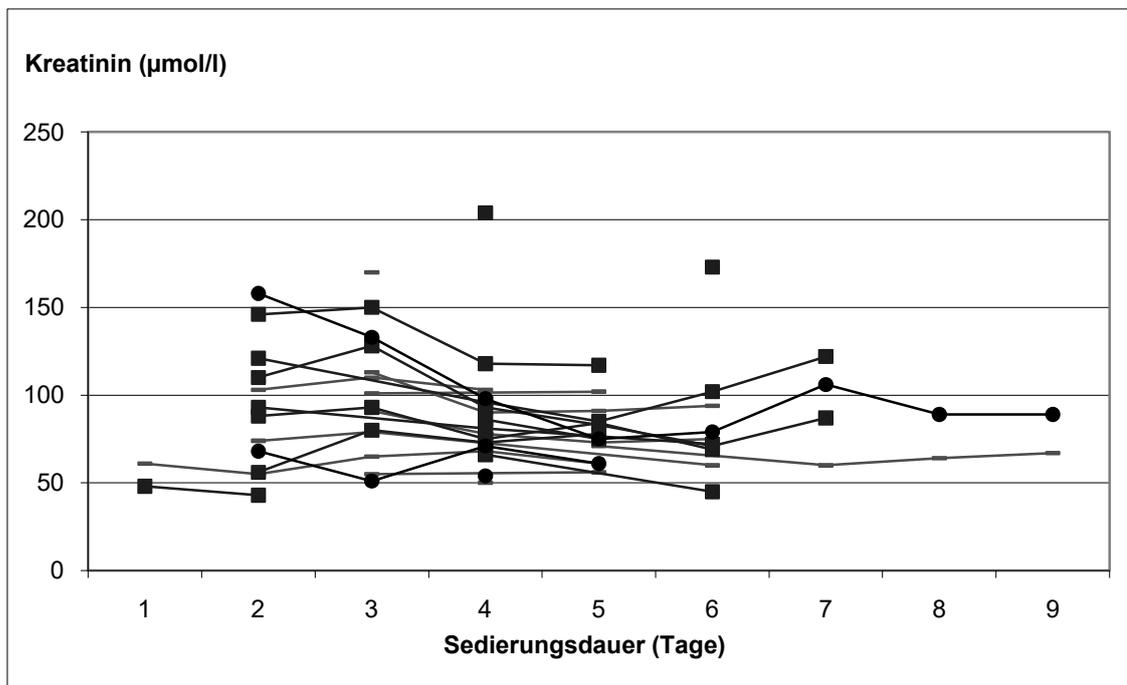


Abb. 9: Kreatininserumspiegel im Verlauf (Sevofluran-Gruppe)



rot: Propofol/Remifentanyl

blau: Propofol/Sufentanyl

schwarz: Midazolam/Sufentanyl

Abb. 9a: Kreatininserumspiegel im Verlauf (Kontrollgruppen)

## Harnstoff

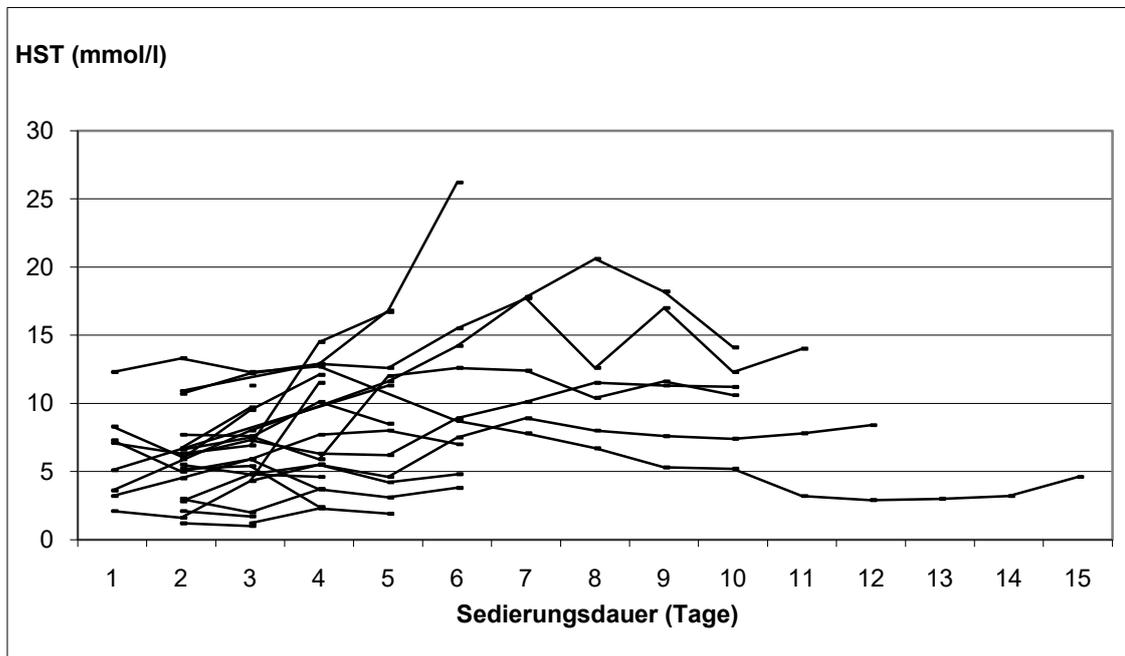
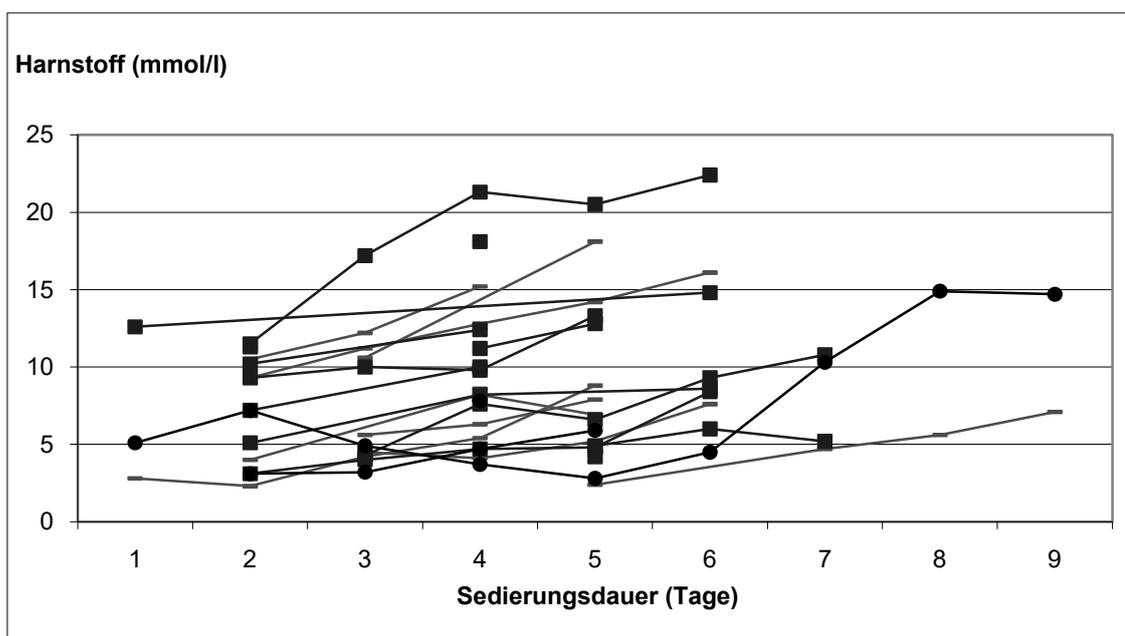


Abb. 10: Harnstoffserumspiegel im Verlauf (Sevofluran-Gruppe)



rot: Propofol/Remifentanil

blau: Propofol/Sufentanil

schwarz: Midazolam/Sufentanil

Abb. 10a: Harnstoffserumspiegel im Verlauf (Kontrollgruppen)

## Patientendaten:

### Patient 7:

weibliche, 81-jährige Patientin, intrazerebrale Blutung unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Phenprocoumon, nebenbefundlich arterielle Hypertonie

### Patient 8:

männlicher, 55-jähriger Patient, intrazerebrale Blutung, keine bekannten Vorerkrankungen

### Patient 9:

männlicher, 73-jähriger Patient, intrazerebrale Blutung, nebenbefundlich arterielle Hypertonie mit hypertensiver Krise, Tachyarrhythmia absoluta, Adipositas, Typ-II-Diabetes

### Patient 10:

männlicher, 65-jähriger Patient, traumatische subdurale Blutung nach Treppensturz, nebenbefundlich pAVK mit Phenprocoumontherapie

### Patient 11:

männlicher, 41-jähriger Patient, intrazerebrale Blutung, nebenbefundlich arterielle Hypertonie

### Patient 12:

männlicher, 22-jähriger Patient, stumpfes Bauchtrauma durch Einklemmung im Fahrstuhl, nebenbefundlich Schmetterlingsfraktur des Beckens, Mesenterialeinriss mit Darmischämie und nachfolgender Ileozökalresektion, akute Peritonitis

### Patient 13:

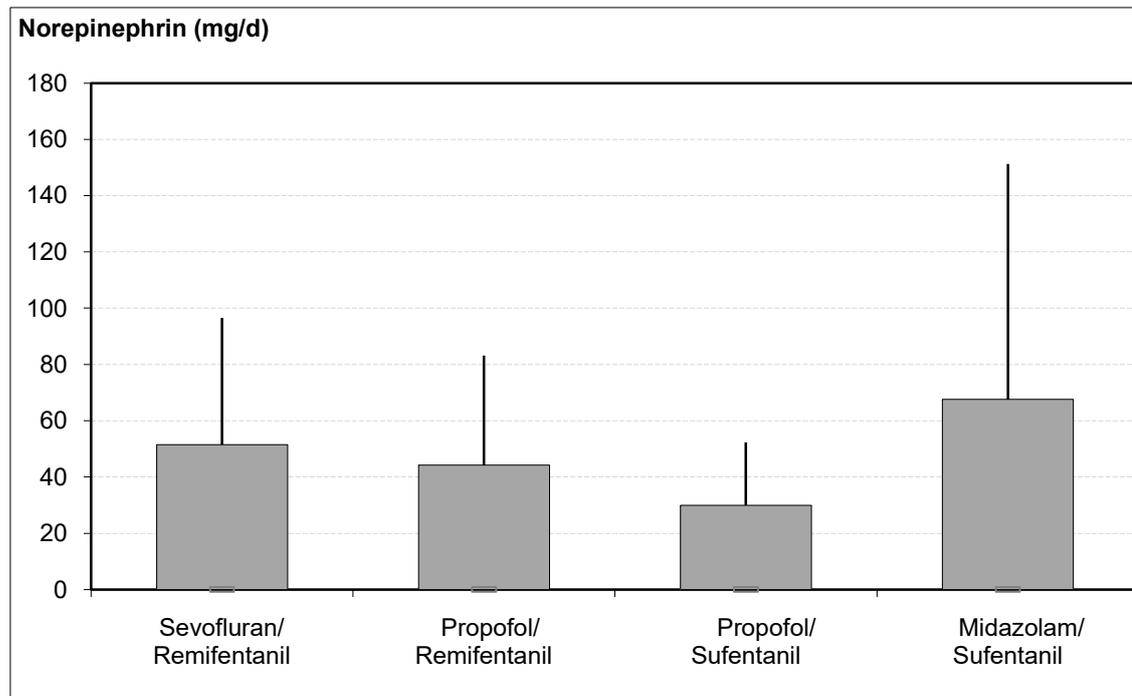
weibliche, 79-jährige Patientin, Sepsis mit Multiorganversagen bei Nachweis von Candida albicans in der Blutkultur, nebenbefundlich Bronchopneumonie, Herzinsuffizienz, paralytischer Ileus, arterielle Hypertonie, Typ-II-Diabetes

#### 4.7 Katecholamindosierungen

In Tabelle 13 und Abbildung 11 werden die Katecholamindosierungen und die Fallzahlen für die Katecholamintherapie in den einzelnen Gruppen gegenübergestellt:

**Tab. 13:** Katecholamindosierung (Tagesverbrauch und Fallzahlen) in den einzelnen Gruppen

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>Norepinephrin [mg/d]</b>	51,5±45,0 (5,2-149,6) <b>n=16 (55,2%)</b>	44,2±39,0 (5,7-123,7) <b>n=13 (92,9%)</b>	30,0±22,3 (2,6-82,0) <b>n=12 (85,7%)</b>	67,6±83,6 (2,6-278,0) <b>n= 9 (100%)</b>
<b>Dobutamin [mg/d]</b>	1813,3±1045,5 (174,9-3622,5) <b>n= 9 (31,1%)</b>	3183,9 <b>n= 1 (7,1%)</b>	1232,1±953,8 (502,5-2512,9) <b>n= 4 (28,6%)</b>	1030,5±1040,3 (5,2-2547,7) <b>n= 5 (55,6%)</b>



**Abb. 11:** Norepinephrin-Tagesverbrauch im Beobachtungszeitraum (Median+ positive SD)

Es ist ersichtlich, dass der Anteil der Patienten mit kontinuierlicher Katecholamintherapie in der Sevoflurangruppe niedriger war als in den Kontrollgruppen. In der Midazolam/Sufentanil-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit kontinuierlicher Norepinephrintherapie 100%.

Der mittlere Norepinephrin-Tagesverbrauch war in der Midazolam/Sufentanil-Gruppe ebenfalls am höchsten, in der Propofol/Sufentanil-Gruppe war er tendentiell am geringsten.

Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

#### 4.8 Weaningzeiten im Vergleich

Die nachfolgende Tabelle vergleicht die Sedierungsdauer, die Zeit ab Sedierungsbeendigung bis zum assistierten Beatmungsmodus CPAP bzw. Extubation/ Spontanatmung und die Zeit ab Sedierungsende bis zum Erreichen der Kooperativität.

Tab. 14: Vergleich von Sedierungsdauer, Zeit bis zum Einsetzen der Spontanatmung und Kooperativität

\* p<0,001: Eigenatmung und Kooperativität: Signifikanz zwischen allen Gruppen gegeben.

	<b>Gruppe</b>	<b>Median</b>	<b>min- max</b>
<b>Sedierungsdauer</b> <b>[Tage]</b>	Sevofluran/Remifentanil (n=29)	5	2-13
	Propofol/Remifentanil (n=14)	4,5	3-10
	Propofol/Sufentanil (n=14)	5	3-7
	Midazolam/Sufentanil (n=9)	5	3-8
<b>Eigenatmung *</b> <b>[min]</b>	Sevofluran/Remifentanil (n=15)	12	0-650
	Propofol/Remifentanil (n=14)	74	12-1198
	Propofol/Sufentanil (n=14)	158	2-2086
	Midazolam/Sufentanil (n=8)	299	66-1866
<b>Kooperativität *</b> <b>[min]</b>	Sevofluran/Remifentanil (n=14)	20	0-300
	Propofol/Remifentanil (n=11)	94	1-1520
	Propofol/Sufentanil (n=11)	120	60-7800
	Midazolam/Sufentanil (n=8)	385	40-4008

Die Sedierungsdauer war in den verschiedenen Gruppen vergleichbar.

Die Eigenatmung setzte in der Sevofluran-Gruppe signifikant am frühesten ein, gefolgt von der Propofol/Remifentanil-Gruppe, der Propofol/Sufentanil-Gruppe und der Midazolam/Sufentanil-Gruppe. In der gleichen Reihenfolge wurde auch die Kooperativität erreicht.

Nebenwirkungen der Sedierung wie Übelkeit, Erbrechen oder Shivering wurden in keinem Fall beobachtet.

In der Sevofluran-Gruppe befand sich mit 55,2% ein geringerer Patientenanteil mit neurochirurgischer Aufnahmediagnose als in den Propofol-Gruppen. Gleichwohl wurden im Vergleich zu allen Kontrollgruppen Eigenatmung und Kooperativität signifikant schneller erreicht. Folgende Tabellen befassen sich mit einer weiteren Untergliederung der Patienten in neurochirurgische und nicht-neurochirurgische Patienten.

Tab. 15: Eigenatmung: neurochirurgische vs. nicht-neurochirurgische Patienten

\*p<0,01

\*\*p<0,05

<b>Sedierungskonzept</b>	<b>n</b>	<b>Sedierungsdauer</b> [d]	<b>Median</b> [min]	<b>min-max</b> [min]
<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	NCH= 10*	5 (3-9)	6	0-42
	n. NCH= 5	5 (3-9)	28	4-650
<b>Propofol/ Remifentanil</b>	NCH= 10**	4 (3-10)	74	12-1198
	n. NCH= 4	5 (4-8)	78	34-166
<b>Propofol/ Sufentanil</b>	NCH= 9	5 (4-7)	150	21-2086
	n. NCH= 5	4 (3-6)	211	2-620
<b>Midazolam/ Sufentanil</b>	NCH= 4	4 (3-5)	1014	310-1504
	n. NCH= 5	5 (3-8)	160	66-1866

Tab. 16: Kooperativität: neurochirurgische vs. nicht-neurochirurgische Patienten

\*p<0,01    \*\*p<0,05

Sedierungskonzept	n	Sedierungsdauer	Median	min-max
		[d]	[min]	[min]
<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	NCH= 9*	5 (3-9)	7	0-160
	n. NCH= 5	5 (3-9)	28	10-300
<b>Propofol/ Remifentanil</b>	NCH= 8**	4 (3-10)	94	1-1520
	n. NCH= 3	5 (4-8)	130	40-220
<b>Propofol/ Sufentanil</b>	NCH= 8	5 (4-7)	120	60-7800
	n. NCH= 3	4 (3-6)	150	80-800
<b>Midazolam/ Sufentanil</b>	NCH= 4	4 (3-5)	460	310-3480
	n. NCH= 5	5 (3-8)	160	40-4008

Es zeigte sich, dass entgegen unseren Erwartungen in der Sevofluran- und den Propofol-Gruppen sowohl Eigenatmung als auch Kooperativität von den neurochirurgischen Patienten schneller erreicht wurden als von den nicht-neurochirurgischen Patienten. In der Sevofluran- und der Propofol/Remifentanil-Gruppe waren die Unterschiede signifikant. Der umgekehrte Fall fand sich lediglich in der Midazolam-Gruppe.

In Tabelle 14 fällt auf, dass die Zeiten bis zum Einsetzen der Spontanatmung und Erreichen der Kooperativität in der Sevofluran-Gruppe nur in n=15 (51,7%) bzw. n=14 (48,3%) Fällen dokumentiert wurden. Dies ist ein deutlich geringerer Anteil als in den Kontrollgruppen. In den übrigen Fällen wurde entweder die Sedierung vor Beginn der Eigenatmung bzw. Kooperativität wieder begonnen, eine Eigenatmung bzw. Kooperativität aufgrund der vorliegenden Erkrankungsschwere nicht erreicht oder das Sedierungskonzept unter laufender Analgosedierung umgestellt.

Im Falle der letztgenannten Situation konnten folgende Gründe ermittelt werden:

- Umstellung der Sedierung auf TIVA bei Anlage einer Tracheostomie (n=4)
- Pressen gegen die maschinelle Beatmung (n=2)
- tendenzieller Anstieg des intrakraniellen Druckes (n=4)
- Strecksynergismen unter laufender Sedierung (n=1)
- Umstellung der Sedierung auf Midazolam bei neu aufgetretener kritischer Erkrankung (n=1)

Die diesbezügliche Analyse der Patientenakten erbrachte folgende Ergebnisse:

Bei einem der zwei betroffenen Patienten war nach Sedierungsumstellung die maschinelle Beatmung problemlos, während bei dem zweiten Patienten das Problem weiterhin bestand. Bei keinem der betroffenen Patienten stabilisierten sich die gemessenen ICP-Anstiege durch die Änderung des Sedierungskonzeptes. Der maximale ICP-Wert unter Sedierung mit Sevofluran betrug 18mmHg. Die Strecksynergismen bei einem weiteren Patienten traten einmalig am 4. Sedierungstag unter Sevofluran auf und führten zur sofortigen Anwendung eines alternativen Sedierungskonzeptes.

Auch in den Kontrollgruppen wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet:

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung von unerwünschten Reaktionen im Laufe der Sedierung

	<b>Sevofluran/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Remifentanil</b>	<b>Propofol/ Sufentanil</b>	<b>Midazolam/ Sufentanil</b>
<b>ICP- Anstiege (n)</b>	4 (25%)	2 (20%)	0	1 (25%)
<b>Beatmungs- probleme (n)</b>	2 (6,9%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)	2 (22,2%)
<b>Hypertonie (n)</b>	0	1 (7,1%)	0	1 (11,1%)
<b>Strecken/ Krämpfe (n)</b>	1 (6,3%)	0	0	0

Es ist ersichtlich, dass unerwünschte Reaktionen auch in den Kontrollgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit vorkamen. Beatmungsprobleme traten in den Kontrollgruppen tendentiell häufiger auf, hypertensive Entgleisungen wurden ausschließlich in den Kontrollgruppen dokumentiert. Eine Umstellung des Sedierungskonzeptes fand hier jedoch nicht statt.

#### 4.9 Sevofluranverbrauch im Verlauf der Sedierung

Für einige Pharmaka wie die Benzodiazepine und Opiode sind Gewöhnungseffekte beschrieben. Hiermit ist eine Toleranzentwicklung gegenüber der Substanz gemeint, die mit der Notwendigkeit einhergeht, eine Dosiserhöhung im Sedierungsverlauf vorzunehmen, um eine gleich bleibende Sedierungstiefe zu erreichen. Wir analysierten die durchschnittliche Sevofluran-Dosierung (ml/h) innerhalb der ersten und letzten 24 Stunden des Beobachtungszeitraumes sowie den maximalen stündlichen Verbrauch um herauszufinden, ob ähnliche Effekte auch für Sevofluran beschrieben werden können. Der mittlere Sevofluranverbrauch aller Patienten betrug  $6,3\text{ml/h} \pm 1,7\text{ml/h}$ .

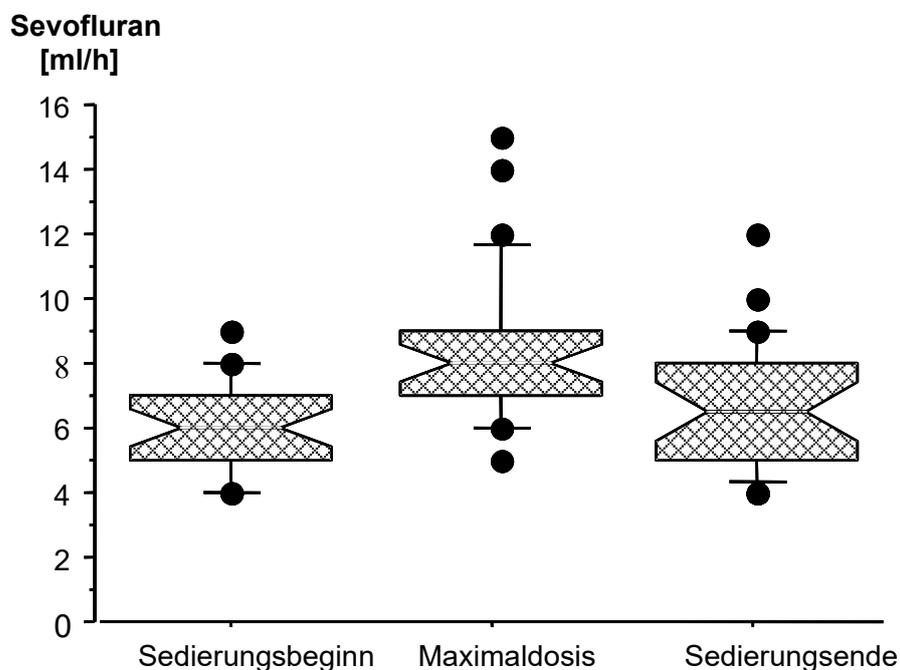


Abb. 12: Durchschnittlicher Sevofluranverbrauch in ml/h

Abbildung 12 zeigt, dass der durchschnittliche Sevofluranverbrauch innerhalb der ersten 24 Stunden am niedrigsten war und im Laufe des Sedierungszeitraumes einen Maximalwert erreichte. In den letzten 24 Stunden war der Sevofluranverbrauch im Mittel wieder niedriger.

Ein Gewöhnungseffekt lässt sich demnach aus unseren Untersuchungsergebnissen nicht ableiten.

#### **4.10 Befragung des Pflegepersonals**

Es wurden nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes 35 Fragebögen zur Langzeitsedierung mit Sevofluran an die Krankenschwestern und -pfleger unserer Intensivtherapiestation ausgehändigt. Die Umfragebeteiligung betrug 97,1% (n=34), hiervon waren

**63,6% weiblich** (n=21) und **36,4% männlich** (n=12).

Die Sedierungsqualität unter Sevofluran im Vergleich zu anderen Sedierungskonzepten (Aussage 1) wurde insgesamt von

- **9%** als **besser**,
- **65%** als **genauso gut** und
- **21%** als **schlechter** beurteilt.

Des Weiteren wurde zu folgenden Aussagen bezüglich des ACD bzw. Sevofluran im klinischen Alltag Stellung bezogen:

Aussage 2: Die Anwendung des ACD im klinischen Alltag ist unkompliziert.

Aussage 3: Die Sedierung mit Narkosegas kann im Vergleich zur intravenösen Anästhesie Vorteile bieten (Kreislaufstabilität, kürzere Weaningzeiten).

Aussage 4: Wenn ich die Sedierungsart festlegen würde, würde ich mich je nach Patient (z.B. geplante neurologische Fenster) für Narkosegas entscheiden.

Aussage 5: Ich glaube, dass die Sedierung mit Narkosegas auf Intensivstationen mittel- bis langfristig zur Routine wird.

Aussage 6: Ich finde es gut, dass wir zu den ersten gehören, die diese Sedierungsform anwenden.

Aussage 7: Ich habe keine Bedenken/ Ängste, dass Sevofluran mir selber schaden könnte.

Die folgende Abbildung befasst sich mit den Stellungnahmen zu den einzelnen Aussagen.

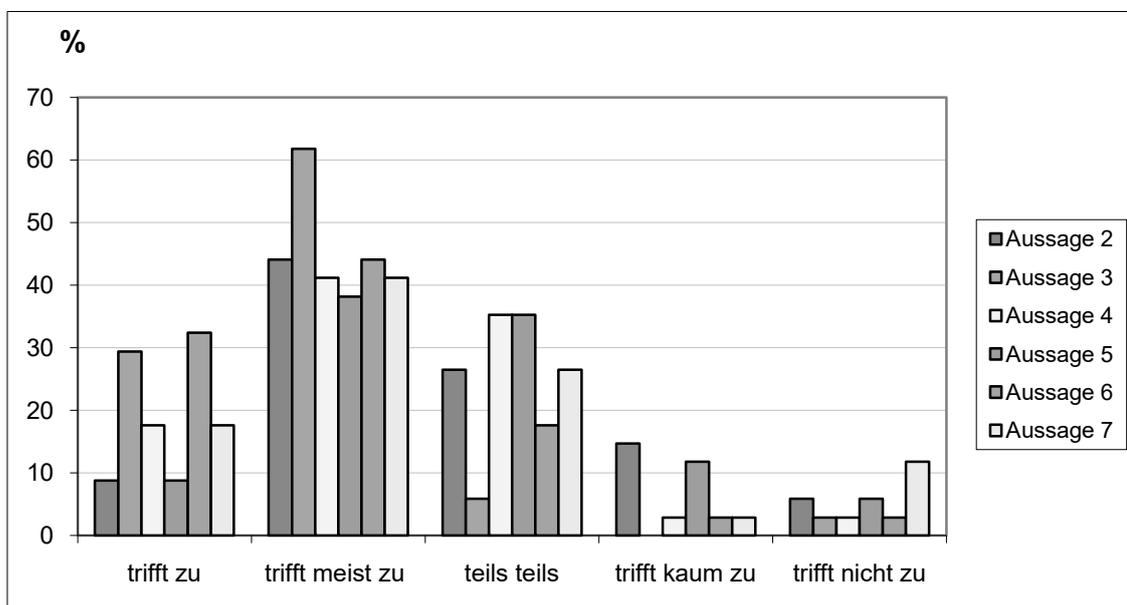


Abb. 13: Stellungnahmen zu den Aussagen 2-7

Zu Aussage 2 und 7 waren für den Fall, dass mit „trifft kaum zu“ bzw. „trifft nicht zu“ geantwortet wurde, weitere Stellungnahmen möglich:

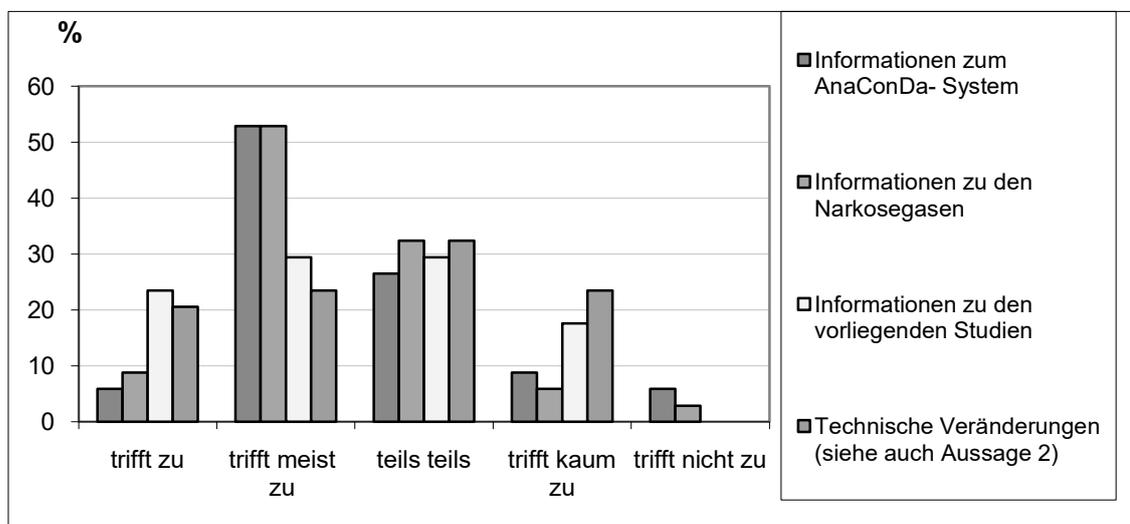
Bezüglich Aussage 2 gab es folgende Kritikpunkte:

- undichter (n=10) bzw. schwergängiger (n=1) Adapter zum Befüllen der Spritze
- der Aufwand des Auf- und Abbaus des ACD bei innerklinischem Krankentransport (n=7)
- häufige Wasseransammlungen im CO<sub>2</sub>-Sensor (n=3)
- zu viel Equipment (n=2)
- fehlende in- und expiratorische Sevofluranmessung in Modulform (n=1)
- unpassende Alarmgrenzen (n=4)

Folgende Bedenken wurden zu Aussage 7 ergänzend geäußert:

- „Spätfolgen“ (n=2)
- Hautreizungen (n=2)
- Müdigkeit (n=2)
- unerfüllter Kinderwunsch (n=1)
- Kopfschmerzen (n=1).

Auf die Frage, was aus pflegerischer Sicht verbessert werden könnte, wurde wie folgt geantwortet:



**Abb. 14:** Verbesserungsbedarf aus pflegerischer Sicht

Mehr Informationen zum ACD wünschten sich 58,8% (n=20) der Befragten. Zu den Narkosegasen sollte laut 61,8% (n=21) mehr informiert werden. 52,9% (n=18) interessierten sich für die aktuelle Studienlage, 44,1% (n=15) hielten technische Veränderungen des ACD für notwendig (siehe hierzu Abbildung 14 und Stellungnahmen zu Frage 2).

#### **4.11 „Der besondere Fall“: Opiat- und Benzodiazepinentzug unter Anwendung von Sevofluran**

Besondere Erwähnung soll in unserer Untersuchung ein Patient finden, bei dem unter Sedierung mit Sevofluran problemlos ein Opioid- und Benzodiazepinentzug durchgeführt wurde.

Es handelte sich um einen polytraumatisierten, männlichen, 21-jährigen Patienten nach Verkehrsunfall. Im Rahmen der Diagnostik konnten folgende Verletzungen gesichert werden:

- traumatische Subarachnoidalblutung beidseits
- traumatisches Epiduralhämatom links frontal
- Hirnödem
- Pneumothorax links
- Fremdkörper im linken Unterlappenbronchus mit Unterlappenatektase
- multiple Frakturen der Schädel- und Gesichtsschädelknochen

Der Patient wurde 38 Tage lang intensivmedizinisch versorgt. Rezidivierende Anstiege des intrakraniellen Druckes  $>20\text{mmHg}$ , die Entwicklung zerebraler Gefäßspasmen und eine ausgeprägte pulmonale Instabilität machten eine prolongierte Analgosedierung notwendig. Diese erfolgte mit einer Kombination aus Midazolam und Sufentanil. Die operative Versorgung der Mittelgesichtsfrakturen konnte aufgrund der pulmonalen und zerebralen Situation erst am 14. Tag nach Aufnahme durchgeführt werden. Postoperativ wurde die Sedierung mit Midazolam bei geplantem Weaning beendet, die Sufentanildosierung wurde reduziert. Es zeigten sich im Folgenden wiederholt massive Anstiege des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Der Patient war stark agitiert und nicht führbar. Zeitweise musste er bei vorliegender Eigengefährdung an den Extremitäten und am Becken fixiert werden. Eine Überführung in die Spontanatmung gelang nicht, so dass eine erneute Analgosedierung notwendig wurde. Diese wurde mit Propofol und Sufentanil durchgeführt und bei mangelnder Sedierungstiefe mit Clonidin und Ketamin supplementiert. Auch unter höchsten Dosierungen der Analgosedativa kam es mehrfach zu Arousal-Reaktionen, die mit Bolusgaben von Benzodiazepinen bzw. Propofol kupiert wurden. Aufgrund des vorliegenden Symptomenkomplexes war eine Opiat- und Benzodiazepinabhängigkeit nach Langzeitsedierung sehr wahrscheinlich, und wir begannen eine Detoxifikationstherapie. Hierfür wurden 6-stündliche Bolus-

gaben von Diazepam verabreicht und- bei fehlender Entzugssymptomatik- täglich um 10% in der Dosis reduziert. Die Opioidtherapie wurde beendet. Zur Überbrückung des Opioidentzuges wurde für 56 Stunden eine Sedierung mit Sevofluran durchgeführt. Es waren im Mittel 6,5ml/h nötig, um ein adäquates Sedierungsniveau zu erreichen. Eine Supplementierung der Sedierung war nicht nötig. Zu Arousal kam es nicht. Nach Beendigung der Sedierung konnte der Patient unmittelbar in die Spontanatmung überführt werden. Während des weiteren stationären Aufenthaltes herrschten stabile kardiopulmonale Verhältnisse. Der Patient war zur Person orientiert und bedingt kooperativ, was eine zeitnahe Mobilisierung und die Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung ermöglichte. Entzugssymptome traten nicht mehr auf. Der Opiatentzug war während der Sedierung mit Sevofluran erfolgreich beendet worden, die Benzodiazepindosierung wurde weiterhin problemlos reduziert.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Stellenwert der Analgosedierung in der Intensivmedizin**

Ein Aufenthalt auf einer Intensivtherapiestation bedeutet für den Patienten eine außerordentliche Stessbelastung. Ursächlich sind neben der bestehenden Grunderkrankung die Umgebungsbedingungen sowie die notwendigen- zu einem nicht unerheblichen Anteil schmerzhaften- Manipulationen und Therapien zu nennen. Sedierung und analgetische Therapie haben daher weitgehende Schmerz- und Angstfreiheit, sowie die Toleranz notwendiger Maßnahmen wie z.B. einer maschinellen Beatmung, zum Ziel [7]. Für diese Analgosedierung sind schnell anflutende Medikamente ideal, die eine kurze Wirkdauer bei geringen Nebenwirkungen besitzen, nicht kumulieren und damit eine gute Steuerbarkeit besitzen. Des Weiteren sollte nicht die Gefahr der Toleranz- bzw. Abhängigkeitsentwicklung vorliegen. Wie in Kapitel 1 beschrieben, vereint keines der zurzeit gebräuchlichen Pharmaka alle diese Anforderungen an eine „ideales“ Analgetikum bzw. Sedativum in sich. Das ultrakurz wirksame Remifentanyl aus der Gruppe der Opioidanalgetika hat jedoch aufgrund seiner guten Steuerbarkeit sowie der organunabhängigen Metabolisierung einen neuen Stellenwert für die Langzeitsedierung erreicht. Seine günstige Pharmakokinetik mit einer kurzen kontext-sensitiven Halbwertszeit von wenigen Minuten eröffnet neue Möglichkeiten für die Prozessoptimierung auf Intensiv-

therapiestationen. Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die Kombination eines Sedativums mit Remifentanil die Weaningzeiten (und damit die Zeit der maschinellen Beatmung und deren Komplikationen) signifikant verkürzt werden kann [22; 34; 35; 36]. Ein optimaler Nutzen dieser Vorteile wäre in Kombination mit einem Sedativum zu erreichen, welches ebenso gut steuerbar ist. Bislang war Propofol mit seiner nahezu konstanten kontext-sensitiven Halbwertszeit von 40 Minuten das Sedativum mit der günstigsten Pharmakokinetik. Für die Langzeitanwendung bestehen jedoch aufgrund des Vorliegens als Fettemulsion und möglichen schwerwiegenden Komplikationen wie dem PRIS Beschränkungen. Für eine Sedierungsdauer von mehr als 7 Tagen kommen also im Wesentlichen Sedativa aus der Gruppe der Benzodiazepine in Betracht, die eine lange kontext-sensitive Halbwertszeit und große individuelle Unterschiede in der Metabolisierung aufweisen. Lange Weaningzeiten und große Zeitfenster bis zum Erreichen einer neurologischen Beurteilbarkeit des Patienten sind die Folge. Mit Entwicklung des ACD wurde die Anwendung von Narkosegasen auf Intensivtherapiestationen vereinfacht. Ihre günstige Pharmakokinetik wird damit auch im Rahmen der Langzeitsedierung nutzbar. Einige Arbeitsgruppen führten bereits- zum Teil unter Verwendung des ACD- Sedierungen mit volatilen Anästhetika auf Intensivtherapiestationen durch [14; 15; 16; 17; 18; 39; 40; 41; 92; 93]. Untersuchungen zur Langzeitanwendung von Sevofluran liefert die aktuelle Literatur jedoch nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Analgosedierung mit Sevofluran und Remifentanil in den klinischen Alltag auf unserer Intensivtherapiestation eingebunden. Es sollte vor allem untersucht werden, ob die Anwendung von Sevofluran tatsächlich kürzere Weaning- und Beatmungszeiten im Vergleich zu den etablierten intravenösen Sedierungskonzepten bietet. Des Weiteren wurden Vital-, Beatmungs- und Laborparameter analysiert, um mögliche unerwünschte Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung zu erkennen.

## **5.2 Vitalparameter**

Die in unserer Arbeit analysierten Kreislaufparameter umfassten HF,  $RR_{sys}$ ,  $RR_{dia}$ , MAP und  $SpO_2$ . Die Medianwerte der aufgeführten Parameter befanden sich in allen Gruppen im Normbereich. Statistisch signifikante Unterschiede offenbarten sich nur bei der Herzfrequenz, die im Mittel in der Propofol/Remifentanil-Gruppe niedriger war als in der Sevofluran/Remifentanil-Gruppe und der Midazolam/Sufentanil-Gruppe. Allein durch

die gewählten Sedierungskonzepte, die Altersverteilung oder die zugrunde liegenden Erkrankungen lässt sich dieses Ergebnis sicherlich nicht zufrieden stellend erklären. Da sich die mittlere Herzfrequenz jedoch in allen Gruppen innerhalb des Normbereiches von 50-100bpm bewegte, ist eine klinische Relevanz der erhobenen Unterschiede zumindest anzuzweifeln. Zusammenschauend können alle erhobenen Kreislaufparameter- die Minimal- und Maximalwerte eingeschlossen- mit Stressreaktionen auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen, septische Kreislaufsituation oder den Weaningprozess im Rahmen der Intensivtherapie hinreichend erklärt werden. Überdies wurde der MAP bei gegebener Indikation gezielt über den Normbereich hinaus angehoben, um z.B. den zerebralen Perfusionsdruck oder die renale Perfusion zu optimieren. Die Kreislaufparameter wurden also nicht ausschließlich durch die Grunderkrankungen des Patienten und die gewählte Sedierungsform beeinflusst, sondern durch eine Vielzahl von Faktoren. Trotz der insgesamt geringen Gruppenstärken ergab sich eine deutliche Vergleichbarkeit der erhobenen Werte. Hieraus leiten wir ab, dass Sevofluran auch unter Bedingungen der Langzeitsedierung nicht zu einem erhöhten Auftreten von Kreislaufinsuffizienz im Vergleich zu intravenösen Sedierungskonzepten führt. Hierfür spricht auch die vergleichende Analyse des Katecholaminverbrauches innerhalb des Sedierungszeitraumes (s. Kap. 4.7). Unsere Ergebnisse stützen somit bisherige Untersuchungen, die unter Sedierung mit volatilen Anästhetika Stabilität der Vitalparameter postulierten [4; 16].

### **5.3 Beatmungsparameter**

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, waren die dokumentierten Beatmungsparameter AF, PEEP und  $p_{\text{mean}}$  von den betreuenden Ärzten bzw. dem Pflegepersonal gewählte Respiratoreinstellungen entsprechend der Konstitution (AZV 4-7ml/kgKG) und der Erkrankungssituation des jeweiligen Patienten. Da bezüglich dieser Merkmale eine hohe individuelle Schwankungsbreite existiert, traten erwartungsgemäß statistisch relevante Unterschiede der analysierten Parameter auf. Unabhängig hiervon war es unter Sedierung mit Sevofluran zu jeder Zeit problemlos möglich, das durch die baulichen Bedingungen des ACD (systemspezifischer Totraum: 100ml) erforderliche Atemzugvolumen von mindestens 350ml und ein situationsadaptiertes Atemminutenvolumen zu realisieren. Studien, die respiratorische Probleme unter der Sedierung mit Sevofluran beschreiben, sind nicht bekannt. Vielmehr wurde Sevofluran bislang als sehr gut atem-

wegsverträglich und nicht atemwegsirritierend beschrieben [1]. Dies bestätigen auch die in unserer Analyse erfassten endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen und die periphere Sauerstoffsättigung: die Medianwerte der Kapnometrie aller Gruppen bewegten sich im Bereich der Normoventilation; die periphere Sauerstoffsättigung betrug in allen Gruppen zwischen 97% und 100%. Die maximale endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration aller Gruppen betrug 6,8kPa, was einer im Rahmen des Weaningprozesses tolerablen und- von Ausnahmen wie z.B. gleichzeitiger Erhöhung des ICP abgesehen- nicht akut interventionsbedürftigen Hyperkapnie entspricht. Hinweise auf Sevofluran-vermittelte respiratorische Komplikationen ergaben sich in keinem Fall. Unsere Untersuchungsergebnisse unterstützen somit die Annahme, dass eine Langzeitbeatmung unter Sedierung mit Sevofluran das Risiko für respiratorische Komplikationen nicht erhöht. Bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen wie Asthma bronchiale oder COPD sind sogar Vorteile volatiler Anästhetika gegenüber intravenösen Sedierungskonzepten beschrieben: Nickel et. al. berichteten in einer Kasuistik über die erfolgreiche Therapie einer infekt-exazerbierten COPD mit Halothan unter Nutzung des ACD [93]. Andere Arbeitsgruppen wiesen nach, dass volatile Anästhetika eine Bronchodilatation bewirken; Sevofluran kommt zudem eine größere Senkung der pulmonalen Resistance zu als Isofluran und Halothan [50; 51]. Licker et. al. empfehlen für Allgemeinanästhesien bei COPD-Patienten ebenfalls die Nutzung volatiler Anästhetika [94]. Eventuell stellt eine Langzeitsedierung mit Sevofluran also insbesondere für Patienten mit bestehender obstruktiver Lungenerkrankung eine sinnvolle Alternative zur intravenösen Sedierung dar. Mit dieser wichtigen Fragestellung sollten sich weiter führende Untersuchungen befassen.

#### **5.4 ICP und CPP**

Die Medianwerte des ICP bewegten sich in unserer Untersuchung in allen Gruppen im Normbereich von 5-15mmHg. Es zeigten sich jedoch innerhalb des Normbereiches signifikant erhöhte Medianwerte des ICP in der Midazolam- und der Sevofluran-Gruppe gegenüber der Propofol/Sufentanil-Gruppe. Der durchschnittliche ICP war in der Midazolam-Gruppe am höchsten. Der höchste maximale ICP-Wert (18mmHg) wurde hingegen in der Sevofluran-Gruppe gemessen. Er betraf eine 67-jährige Patientin, die nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und Aneurysmaclipping einen rechtsseitigen Mediainfarkt erlitt. Im weiteren Verlauf wurde eine Dekompressionskraniotomie

durchgeführt sowie die Sedierung auf Midazolam umgestellt. Selbst unter diesen Massnahmen stieg der ICP im Rahmen eines malignen Hirnödems weiter an. Im weiteren Verlauf demarkierte sich ein kompletter Hemisphäreninfarkt, in dessen Folge die Patientin verstarb. Der ICP-Anstieg auf 18mmHg war in diesem Fall also mit dem schweren intensivmedizinischen Grundleiden hinreichend erklärbar. Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem gewählten Sedierungskonzept war nicht anzunehmen. Von Interesse ist in diesem Kontext dennoch die Frage, ob eine (Langzeit-) Sedierung mit Sevofluran bei neurochirurgischen und -traumatologischen Patienten vermehrt zu neurologischen Komplikationen im Vergleich zu intravenösen Sedierungskonzepten führen kann. Dagegen spricht, dass trotz kontroverser Meinungen bezüglich der Effekte auf die neurologische Integrität (siehe Kapitel 1.6.2) Sevofluran heutzutage ein weit verbreitetes und routinemäßig angewandtes Anästhetikum im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe ist. Literatur, die über ein schlechteres neurologisches Outcome nach Sevofluran berichtet, existiert hingegen nicht. Bezüglich unserer Untersuchung muss darauf hingewiesen werden, dass die Ableitung des ICP entweder via intrakranieller Messsonde oder externer Ventrikeldauerdrainage erfolgte. Bei Vorhandensein einer Ventrikeldauer- oder einer Lumbaldrainage bestand also die Möglichkeit, Liquor cerebrospinalis als ICP-senkende Maßnahme zu entnehmen. Entsprechend dem fachübergreifenden Standard wurden Werte größer als 15mmHg jedoch zunächst durch Sedierungsvertiefung, milde Hyperventilation bzw. medikamentöse Therapie (Mannitol, Barbiturate) kuptiert. Die genannten ICP-senkenden Massnahmen wurden bei Bedarf gruppenübergreifend erfolgreich angewendet. In Absprache mit den Neurochirurgen der Klinik wurde im Einzelfall über eine weiter führende Diagnostik (cCT) oder operative Intervention entschieden. Letzteres war in unserer Untersuchung lediglich in einem Fall nötig (siehe oben) und lag in der schwerwiegenden Grunderkrankung begründet.

Die Analyse des CPP ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Medianwerte betragen etwa 80mmHg und lagen damit im angestrebten Bereich. Allerdings war (wie in Kapitel 4.7 beschrieben) in den Kontrollgruppen häufiger die Zufuhr von Katecholaminen nötig, um einen ausreichenden MAP aufrecht zu erhalten. Dies lässt sich in den Propofol-Gruppen eventuell durch die negativ inotropen Effekte des Hypnotikums erklären. In der Midazolam-Gruppe ist die Möglichkeit der Datendiskussion durch die geringen Fallzahlen sehr eingeschränkt. Es ist jedoch anzumerken, dass die Erkrankungsschwere laut Score DRG im Beobachtungszeitraum nur in der Midazolam-Gruppe anstieg (siehe Kapitel 4.2, Tabelle 5), was neu aufgetretene

Komplikationen bzw. Organinsuffizienzen mit resultierender Katecholaminpflichtigkeit annehmen ließ.

Der Diskussion bedarf der Umstand, dass bei vier Patienten der Sevofluran-Gruppe aufgrund eines tendentiellen ICP-Anstiegs frühzeitig eine Umstellung des Sedierungskonzeptes stattfand (siehe Kapitel 4.8). Etablierte Konzepte wurden bei Erhöhung des ICP jedoch beibehalten und bei Bedarf supplementiert. Diese Handlungsweise liegt am wahrscheinlichsten in der zu diesem Zeitpunkt noch mangelnden Routine und Erfahrung im Umgang mit Sevofluran und dem ACD begründet. Laut nachfolgender Analyse der elektronischen Patientenakten sank der ICP bei keinem der genannten Patienten nach Änderung des Sedierungskonzeptes wieder ab. Es konnte also Sevofluran als ursächlicher Faktor mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Aufgrund der in unserer Untersuchung gruppenübergreifend stabilen intrakraniellen Druck- und Perfusionsverhältnisse sowie fehlenden eindeutigen Hinweise auf ICP-Anstiege durch das volatile Anästhetikum erachten wir eine Langzeitsedierung auch neurochirurgischer Patienten mit Sevofluran für sicher. Eventuell empfiehlt sich aufgrund der insgesamt lückenhaften Datenlage sowie der geringen Fallzahlen unserer Untersuchung eine kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Druckes. Weitere Untersuchungen sollten die Auswirkungen einer Langzeitanwendung von Sevofluran auf das zentrale Nervensystem vor allem in Hinblick auf das neurologische Outcome genauer analysieren.

## **5.5 Leber- und Retentionsparameter**

Die Medianwerte der Leberparameter ASAT, ALAT und  $\gamma$ -GT befanden sich in unserer Untersuchung gruppenübergreifend im Normbereich. Hieraus schließen wir, dass keines der angewandten Sedierungskonzepte das definitive Risiko einer hepatotoxischen Wirkung in sich birgt. Unter intensivmedizinischen Bedingungen können die Serumkonzentrationen aller von uns analysierten Leberparameter ansteigen. Ursächlich zu nennen sind neben den Erkrankungen des Patienten v.a. die medikamentöse Therapie (z.B. Antibiotikatherapie) und die Beatmung mit PEEP. So kam es in unserer Untersuchung auch in allen Gruppen erwartungsgemäß zu moderaten Anstiegen, in Einzelfällen auch zu deutlichen Anstiegen der Leberparameter. Bezüglich der sechs in

Kapitel 4.6.1 gesondert vorgestellten Patienten konnte dieser Verlauf durch die Haupt- und Nebendiagnosen hinreichend erklärt werden. Bei Patient 4 lag laut Konsil durch die Kollegen der Inneren Medizin unseres Hauses eine Leberdysfunktion toxischer Genese vor. Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes (und damit der Sevofluranzufuhr) stiegen die Leber- und Cholestaseparameter zunächst weiter an, um dann jedoch nach Beendigung der intravenösen Fluconazoltherapie deutlich abzufallen.

In unserer Analyse fanden sich jedoch innerhalb des Normbereiches signifikant niedrigere Serumwerte von ALAT und ASAT in der Propofol/Remifentanyl-Gruppe gegenüber der Sevofluran- und Midazolam-Gruppe. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet das Erkrankungsprofil bei Aufnahme: In der genannten Gruppe fand sich mit 71,4% der höchste Anteil der Patienten mit neurochirurgischer Aufnahmediagnose; gleichzeitig jedoch keine Patienten mit den Diagnosen Sepsis bzw. Polytrauma, die eine Laborkonstellation mit erhöhten Leber- und Retentionsparameter erwarten lassen würden. Hingegen war der Anteil der Patienten mit Sepsis und Polytrauma in der Sevofluran- bzw. Midazolam-Gruppe mit 41,4% bzw. 44,5% am höchsten. Die signifikant höheren  $\gamma$ -GT-Serumwerte in der Sevofluran-Gruppe gegenüber den Propofol-Gruppen könnten ebenfalls in dieser Konstellation begründet liegen.

Betrachtet man den Verlauf von ALAT und  $\gamma$ -GT in der Sevofluran-Gruppe genauer, kann man einen trendmäßigen, langsamen Anstieg ab dem 5. Sedierungstag ableiten. Ab dem 9. Tag ließ sich bei der  $\gamma$ -GT dann ein eher wieder rückläufiger Trend beobachten. Innerhalb der ersten 6 Beobachtungstage zeigte sich in allen Gruppen die höchste Dichte an erhobenen Leberparametern. In diesem Zeitfenster waren die Verläufe aller drei Parameter gruppenübergreifend vergleichbar. Über den 6. Untersuchungstag hinaus war aufgrund der lückenhaften Datenlage besonders im Kontrollgruppenbereich keine definitive vergleichende Aussage möglich. Zusammenfassend lassen die erhobenen Daten keinen definitiven Rückschluss auf eine hepatotoxische Wirkung von Sevofluran zu, ein sicherer Ausschluss gelingt jedoch ebenfalls nicht. Bereits die jeweiligen Grunderkrankungen in Kombination mit der notwendigen intensivmedizinischen Therapie konnten in jedem hervorgehobenen Einzelfall unserer Analyse eine hinreichende Erklärung für die gefundenen Laborkonstellationen liefern. Die meisten Arbeiten der aktuellen Literatur sehen keine hepatotoxischen Wirkungen von Sevofluran [69; 70; 71; 77; 95], jedoch gibt es auch Berichte, die anhand von Fallbeispielen das Gegenteil postulieren [78; 79]. Ebenso wurden Fallbeispiele publiziert, die toxische Leberschädigungen nach Propofolexposition beschrieben [9; 11; 26]. In der überwiegenden Zahl dieser Fälle ist wahrscheinlich von einer multifaktoriellen Genese bzw. einer unbekanntem individuellen Disposition auszugehen.

Um endgültige Aussagen hinsichtlich einer eventuellen hepatotoxischen Wirkung von Sevofluran- besonders für eine Sedierungsdauer länger als 6 Tage- treffen zu können, werden weitere Untersuchungen notwendig sein. Es empfiehlt sich bei routinemäßigem Gebrauch von Sevofluran für die Langzeitsedierung eine engmaschige Kontrolle der Leber- und Cholestaseparameter.

Zur Überwachung der Nierenfunktion wurden routinemäßig die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Bei Niereninsuffizienz mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate <50% sowie bei Exsikkose steigen die Serumkonzentrationen beider Parameter bekanntermaßen an. Für erhöhte Serumharnstoffkonzentrationen gibt es zudem eine Vielzahl extrarenaler Ursachen wie Malnutrition, metabolische Azidose, hohe Eiweisszufuhr und katabole Stoffwechsellage. Da nahezu alle intensivmedizinisch betreuten Patienten bei Eintreffen eine Exsikkose bzw. in Bezug auf ihre Erkrankung einen Postaggressionsstoffwechsel aufweisen, werden passager erhöhte Retentionsparameter oft beobachtet.

Unsere Untersuchung ergab insgesamt im Normbereich befindliche Medianwerte der Retentionsparameter im Sedierungszeitraum. Eine Ausnahme bildete der Median des Serumharnstoffes in der Propofol/Sufentanil-Gruppe, der mit 9,6mmol/l erhöht war. In dieser Gruppe ergaben sich insgesamt signifikant höhere Retentionsparameter gegenüber der Sevofluran- und der Midazolam-Gruppe. Die Diagnosen Polytrauma bzw. Sepsis stellen wichtige Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens dar, jedoch war der Anteil dieser Patienten mit 7,1% bzw. 14,3% in der Propofol/Sufentanil-Gruppe sogar geringer als in den anderen Gruppen. Allein durch vergleichende Analyse der Haupt- und Nebendiagnosen ist diese Labor-konstellation also nicht hinreichend erklärbar. Ebenso bietet die aktuelle Literatur mit Ausnahme des PRIS, welches mit akutem Nierenversagen vergesellschaftet ist, keine Hinweise auf nephrotoxische Wirkungen von Propofol. Kein Patient unserer Analyse zeigte jedoch Zeichen des PRIS. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2009 konnten zwischen Propofol- und Sevofluran-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Retentionsparameter sowie keine renale Funktionseinschränkung festgestellt werden. Jedoch war hier anders als in unserer Analyse der Untersuchungszeitraum auf 24 Stunden begrenzt [40]. Zu betonen ist diesbezüglich, dass trotz erhöhter Retentionsparameter bei keinem der untersuchten Patienten ein Nierenersatzverfahren angewendet werden musste. Durch Therapie der Grunderkrankung, Erhöhung des Flüssigkeitsumsatzes und Anpassung der enteralen und parenteralen Nährstoffzufuhr konnte in allen Fällen eine Stabilisierung der Nierenfunktion erreicht werden.

Abschließend können wir also aus unserer Untersuchung keine eindeutige nephrotoxische Wirkung von Sevofluran oder einem anderen Sedierungskonzept ableiten und postulieren, dass eine Langzeitsedierung mit Sevofluran gefahrlos möglich ist. Ähnliche Ergebnisse erzielten bereits die Arbeiten anderer Autoren bezüglich der Wirkung von Isofluran [16; 18]. Eine engmaschige Kontrolle der Retentionsparameter ist jedoch- wie in der Intensivtherapie bereits fachübergreifender Standard- sinnvoll.

Es wird in diesem Zusammenhang immer wieder die Frage nach der Serumfluoridkonzentration gestellt. Verschiedene Autoren ermittelten unter Sedierung mit Sevofluran zwar erhöhte Serumfluoridkonzentrationen, jedoch gingen diese nie mit klinischen Zeichen einer renalen Funktionseinschränkung einher [5; 40; 42; 84; 85; 95]. In unserer Untersuchung wurde daher auf die Bestimmung der Serumfluoridkonzentration verzichtet.

## **5.6 Katecholamindosierungen**

Aus Tabelle 13 und Abbildung 11 des Kapitels 4.7 geht hervor, dass der Anteil der Patienten, die eine intravenöse kontinuierliche Katecholamintherapie erhielten, in der Sevofluran-Gruppe am geringsten war. Gleichwohl war in diesem Patientenkollektiv der Anteil der polytraumatisierten Patienten und der Patienten mit septischer Erkrankung am höchsten. Dies lässt auf eine insgesamt stabile Kreislaufsituation unter Langzeitsedierung mit Sevofluran schließen, was auch die Ergebnisse von Ebert et. al. sowie Rolf und Van Aken unterstützt [2; 4]. Propofol besitzt eine ausgeprägte negativ inotrope Wirkung, was den Anteil der Patienten mit kontinuierlicher Katecholamintherapie von 92,9% bzw. 85,7% in den Propofol-Gruppen erklären kann. Zu berücksichtigen ist in diesem Kontext jedoch die Möglichkeit, dass innerhalb der Propofol-Gruppen schon aufgrund des hohen Anteils der Patienten mit neurochirurgischer Aufnahmediagnose eine intravenöse Katecholamintherapie zur Anhebung des CPP nötig gewesen sein kann. Die Tatsache, dass der Norepinephrin-Tagesverbrauch in den Propofol-Gruppen insgesamt geringer war als in der Sevofluran- und der Midazolam-Gruppe, kann diese Annahme untermauern. Es kann also in den Propofol-Gruppen ursächlich sowohl auf eine ausgeprägtere negativ inotrope Wirkung des Sedativums, als auch auf eine im Grundkontext der Erkrankung indizierte unterstützende Katecholamintherapie geschlossen werden.

In der Midazolam-Gruppe war sowohl der Anteil der betroffenen Patienten, als auch

der Tagesverbrauch von Norepinephrin tendentiell am höchsten. Benzodiazepine gelten zwar als äußerst kreislaufstabil, dennoch stehen unsere Ergebnisse nicht unbedingt mit dieser Tatsache in Widerspruch.

Der Tabelle 5 kann entnommen werden, dass die Sedierung mit Midazolam im Mittel am 5. Behandlungstag- und damit im Vergleich zu den anderen Gruppen am spätesten- begonnen wurde. Die Sedierung mit Sevofluran begann einen Tag früher, während Propofol zumeist bereits am Aufnahmetag verabreicht wurde. Bekanntermaßen steigt das Risiko für Komplikationen unter anderem mit der Verweildauer auf der Intensivtherapiestation. Zu den Komplikationen gehören vor allem beatmungsassoziierte Pneumonien und katheterassoziierte Infektionen [96; 97; 98]. Es ist also anzunehmen, dass bei Beginn der Sedierung mit Midazolam bereits eine höhere Zahl von Komplikationen eingetreten war als in den übrigen Gruppen. Kürzer wirksame Sedierungskonzepte wurden also bei (neu) zu erwartender prolongierter Sedierungsdauer auf Midazolam umgestellt. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen im Rahmen der Intensivtherapie. Die Annahme wird unterstützt durch den ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführten Verlauf des OPS-Scores, dessen Punktwert sich während des Beobachtungszeitraumes ausschließlich in der Midazolam-Gruppe- im Sinne einer Zustandsverschlechterung- leicht erhöhte.

Aufgrund fehlender Signifikanz sind unsere Ergebnisse bezüglich der Norepinephrintherapie nur als Tendenzen zu werten. Als solche unterstützen sie jedoch die Annahme, dass unter Langzeitsedierung mit Sevofluran mindestens vergleichbar stabile hämodynamische Verhältnisse zu erwarten sind wie unter Anwendung eines intravenösen Sedierungskonzeptes.

## **5.7 Weaningzeiten**

Erwartungsgemäß waren in unserer Untersuchung die Weaningzeiten und die Zeit bis zum Erreichen der Kooperativität nach Sedierung mit Sevofluran signifikant kürzer als in den Kontrollgruppen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen anderer Autoren [14; 15; 16; 41]. Durch Kombination mit dem ultrakurz wirksamen Remifentanyl wurde die günstige Pharmakokinetik des volatilen Anästhetikums in sinnvoller Weise ergänzt. Bei den intravenösen Sedierungskonzepten war die Weaningzeit und die Zeit bis zum Erreichen der Kooperativität in der Propofol/Remifentanyl-Gruppe am kürzesten, gefolgt von der Propofol/Sufentanyl- und der Midazolam-Gruppe. Dieses Ergebnis

entsprach ebenfalls unseren Erwartungen. Die Ergebnisse in den Tabellen 15 und 16 des Kapitels 4.8 schließen aus, dass der geringere Anteil von Patienten mit neurochirurgischer Diagnose eine maßgebliche Rolle für die kürzeren Weaningzeiten innerhalb der Sevofluran-Gruppe spielte. Im Mittel fanden sich mit Ausnahme der Midazolam-Gruppe sogar durchweg geringere Weaningzeiten der neurochirurgischen Patienten gegenüber den nicht-neurochirurgischen Patienten. Diese Ergebnisse deckten sich nicht mit unseren Erwartungen, da im Rahmen neurologischer Schädigungen oftmals mit pathologischen Atemmustern, sowie einer stark verzögerten Vigilanzzunahme zu rechnen ist. Zu bedenken war in diesem Zusammenhang die Möglichkeit, dass die neurochirurgischen Patienten bereits tracheotomiert waren, was aufgrund des gesicherten Atemweges bei anhaltend eingeschränkter Bewusstseinslage eine zügigere Überführung in die Spontanatmung möglich machte. Die erneute Analyse der Patientenakten unter dieser Fragestellung erbrachte jedoch, dass der Anteil der tracheotomierten Patienten unter den nicht-neurochirurgischen Patienten höher war. Wir können also sowohl feststellen, dass eine neurochirurgische Grunderkrankung keinen negativen Einfluss auf den Weaningprozess hatte als auch, dass die günstige Pharmakokinetik des Sevofluran ausschlaggebend für die deutlich kürzeren Weaningzeiten gewesen sein musste.

Auffallend in unserer Untersuchung war die zeitnahe Änderung des Sedierungskonzeptes bei Auftreten unerwünschter Reaktionen unter Sedierung mit Sevofluran. Außer der planmäßigen Beendigung der Sedierung zur Anlage einer Tracheotomie in n=4 Fällen führten u.a. Beatmungsprobleme und tendentielle Anstiege des ICP zur Anwendung etablierter intravenöser Konzepte. In Kapitel 4.8 wurde bereits erwähnt, dass bei keinem der Patienten mit erhöhten ICP-Werten diese nach Sedierungsumstellung wieder sanken, weshalb Sevofluran als alleiniger Auslöser anzuzweifeln ist.

Tabelle 17 gibt Aufschluss darüber, dass auch in den Kontrollgruppen Komplikationen im Laufe der Sedierung auftraten. Die häufigsten Komplikationen wurden in der Midazolam-Gruppe dokumentiert. Dies führte jedoch nicht zur Anwendung einer alternativen Sedierungsmethode. In einer Untersuchung von Sackey et. al. wurde ebenfalls bei 5 Patienten der Isofluran-Gruppe und bei 6 Patienten der Midazolam-Gruppe (bei gleicher Gruppenstärke von jeweils 20 Patienten) eine mangelnde Sedierungstiefe dokumentiert [16]. Bekanntermaßen kann es bei jedem Sedierungskonzept zu ungenügender Sedierung oder anderen unerwünschten Ereignissen kommen. Die Gründe hierfür sind wahrscheinlich multifaktoriell und nicht immer eindeutig zu identifizieren.

Die Gründe für die rasche Änderung der Sedierungsform in unserer Untersuchung sind also am ehesten auf anfängliche Unsicherheiten im Umgang mit dem ACD und Sevofluran zurückzuführen.

## **5.8 Befragung des Pflegepersonals**

Wir konnten bei unserer Befragung eine hohe Umfragebeteiligung von 97,1% verzeichnen.

Anhand der Ergebnisse kann man von einer insgesamt breiten Akzeptanz der Sedierung mit volatilen Anästhetika auf der Intensivstation sprechen. Die Sedierungsqualität unter Sevofluran im Vergleich zu anderen Sedierungskonzepten beurteilten 74% der Befragten als „genauso gut“ oder „besser“, 21% befanden sie als schlechter. Dass die Sedierung mit Sevofluran gegenüber der intravenösen Sedierung Vorteile wie z.B. größere Kreislaufstabilität und kürzere Weaningzeiten bieten kann, befanden sogar 91,1% der Befragten. Die Praktikabilität des ACD im klinischen Alltag beurteilten 52,9% als gut oder sehr gut, 20,6% als schlecht oder sehr schlecht. Es wurden einige Kritikpunkte am technischen Equipment geäußert, dies betraf insbesondere den Adapter zum Befüllen der Perfusorspritze. Hier kam es des Öfteren zu Undichtigkeit mit Austritt von Sevofluran und entsprechender Gasexposition des Pflegepersonals. Auch wurde der Ab- und Wiederaufbau des ACD bei innerklinischem Krankentransport als zu aufwändig bewertet. Im Vergleich hierzu hat eine Arbeitsgruppe aus Bochum bereits Patienten nach Beendigung eines operativen Eingriffes problemlos unter Verwendung des ACD vom OP-Bereich zur Intensivtherapiestation transportiert [99]. Hierfür wurde der ACD 15 Minuten vor Beendigung der Sevofluranzufuhr in das Kreissystem des Beatmungsgerätes integriert und mit Sevofluran gefüllt. Der Transport der Patienten erfolgte unter kontrollierter Beatmung ohne weitere Sevofluranzufuhr. Eine effektive Sedierung unter Ausnutzung der „Reflektoreigenschaften“ des ACD war für 18 Minuten problemlos möglich. Während unserer Untersuchung wurde die Sedierung bei innerklinischem Transport immer mit Propofol durchgeführt. Die vorliegende Arbeit lässt jedoch die Vermutung zu, dass dieser Aufwand in Zukunft in Abhängigkeit vom zu erwartenden Transportweg und Zeitaufwand zumindest teilweise vermieden werden könnte.

Einige Pflegekräfte berichteten über Sorgen bezüglich der eigenen Gesundheit in Zusammenhang mit einer Sevofluran-Exposition am Arbeitsplatz. Es wurden unter anderem Angst vor „Spätfolgen“ und auch unerfüllter Kinderwunsch thematisiert. Hobbhahn et. al. befassten sich bereits 1998 mit der Frage, ob Fertilitätsstörungen, eine erhöhte Abort- bzw. Missbildungsrate oder das Auftreten maligner Erkrankungen durch Exposition mit Inhalationsanästhetika hervorgerufen werden können [100]. Er fand insgesamt widersprüchliche Angaben. Aus einer kanadischen Klinik wurde über eine erhöhte Spontanabortrate und kongenitale Missbildungen bei Anästhesie- und OP-Personal berichtet. Über Höhe der Exposition und Art des Anästhesiegases existierten jedoch keine Angaben. Fertilitätsstörungen und erhöhte Spontanabortraten unter Belastung mit N<sub>2</sub>O konnten in einer anderen Untersuchung durch das Einrichten einer Narkosegasabsaugung auf Normalwerte verbessert werden. Den gleichen negativen Einfluss auf die Fertilität wie erhöhte N<sub>2</sub>O-Exposition hatte Schicht- und Nachtarbeit. Zur Feststellung eines möglichen gentoxischen Risikos stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung, die für Sevofluran negativ waren. Die Bedeutung dieser Testverfahren für das tatsächliche Auftreten maligner Erkrankungen oder Mutationen ist jedoch unklar. Hobbhahn zieht folgendes Resümee aus seiner Arbeit: „Weder die Schädlichkeit noch die Unbedenklichkeit einer chronischen Exposition gegenüber von Spurenkonzentrationen von Inhalationsanästhetika gilt als bewiesen. Im Sinne einer vorsorglichen Maßnahme wird aber eine weitestgehende Reduktion der Arbeitsplatzbelastung durch Inhalationsanästhetika angestrebt.“ Da für Sevofluran kein MAK-Wert definiert wurde, ist eine Feststellung und Messung potentiell krankheitsauslösender Konzentrationen nicht möglich. Sackey et. al. untersuchten die Exposition der Pflegekräfte während der inhalativen Sedierung mit Isofluran unter Verwendung des ACD. Sie fanden heraus, dass die Belastung mit Isofluran nur etwa ein Viertel im Vergleich zur herkömmlichen Anwendung mit einem Vapor betrug [17]. Es ist also insgesamt davon auszugehen, dass unter Berücksichtigung bestimmter Vorsichtsmassnahmen wie z.B. Verwendung von geschlossenen Absaugsystemen das Risiko für die eigene Gesundheit sehr gering ist. Auf diese Thematik wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

Neben den geäußerten Bedenken einerseits widerspiegelten die Antworten auf die Frage nach Verbesserungsvorschlägen ein breites Interesse: 85,3% der Befragten wünschten sich mehr Informationen zum ACD, 94,1% zu den Narkosegasen und 82,3% zur aktuellen Studienlage.

Die Anwendung und Etablierung neuer Strategien, sowie die Einführung technischer Neuerungen führt oft zu kontroversen Meinungen und Bedenken. Die Tatsache, dass die Einführung des ACD auf unserer Intensivtherapiestation ohne Studienprotokoll stattgefunden hatte und nötige Einweisungen in das Equipment sukzessive vorgenommen wurden, kann dazu beigetragen haben, Unsicherheiten- auch im Umgang mit unerwünschten Ereignissen- während der Sedierung mit Sevofluran zu schaffen. Durch gezieltere Information und gemeinsame Diskussionen könnten Probleme und Unsicherheiten leichter angesprochen und ausgeräumt werden.

## **5.9 Arbeitsplatzbelastung**

In Zusammenhang mit der Verwendung volatiler Anästhetika stellt sich immer wieder die Frage nach einer möglichen Gesundheitsgefährdung des Personals durch Exposition gegenüber diesen Substanzen. Besonders bei Anwendung von Anästhesiegasen in der Intensivbehandlung besteht neuer Diskussionsbedarf. Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) fordert für Bau, Einrichtung und Organisation von Intensivbehandlungseinheiten eine Klimaanlage gemäß DIN 1946 mit einer Luftwechselzahl von 22x/h [101]. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Intensivstationen dieses Kriterium erfüllen und nur wenige über eine entsprechende Narkosegasabsaugung verfügen. Demzufolge ist die Anwendung eines „geschlossenen Narkosesystems“ (z.B. Physioflex<sup>®</sup>, Zeus<sup>®</sup>, Fa. Dräger) anzustreben. Auch der ACD erfüllt konstruktionsbedingt die Ansprüche an ein geschlossenes System. Er enthält einen Aktivkohlefilter, der bis zu 90% des abgeatmeten Narkosegases speichert und der Inspirationsluft wieder zuführt. Der übrige Anteil von etwa 10% gelangt im Rahmen der Restgasfiltration direkt in einen hierfür vorgesehenen Filter. Für Sevofluran wurde- wie oben bereits erwähnt- bisher kein MAK-Wert festgelegt. Dieser ist definiert als die maximal zulässige Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, bei der keine gesundheitsschädigende Wirkung zu erwarten ist. Er gilt für eine tägliche Exposition gegenüber der Substanz von 8 Stunden unter der Annahme einer wöchentlichen Arbeitszeit von 42 Stunden. Sackey et al. fanden während der Langzeitanwendung von Isofluran mit dem ACD nur eine geringe Arbeitsplatzbelastung durch das volatile Anästhetikum. Sie befand sich immer innerhalb des internationalen Richtwertes von im Mittel 0,1ppm [16; 17]. Naturgemäß ergeben sich in der täglichen Routine einer Intensivstation dennoch Situationen mit kurzzeitiger Exposition des

Personals, z.B. beim Durchführen der Bronchialtoilette [92]. Bezüglich solcher Situationen wurden für andere inhalative Anästhetika Obergrenzen der Kurzzeitbelastung definiert: In keinem 15minütigen Zeitraum darf die 4-fache MAK überschritten werden. Die Dauer dieser erhöhten Exposition wiederum soll innerhalb einer 8-stündigen Schicht insgesamt eine Stunde nicht überschreiten. Möglichkeiten, die Exposition des Personals zu minimieren sind- auch bei Anwendung von Sevofluran- die Nutzung eines geschlossenen Absaugsystems, sowie die Aktivierung der Voroxygenierung am Beatmungsgerät. Diese führt zu einer Unterbrechung der Beatmung ohne Veränderung der eingestellten Beatmungsparameter. Es ist also anzunehmen, dass die Arbeitsplatzbelastung durch Sevofluran unter Verwendung des ACD insgesamt gering ist. Durch umsichtige Handhabung und Beachtung der angeführten Vorsichtsmaßnahmen kann sie weiter gesenkt werden.

## **5.10 Methodische Probleme**

### **5.10.1 Studiendesign**

Limitierungen unserer Analyse waren neben dem monozentrischen Design vor allem die insgesamt geringen Fallzahlen und unterschiedlichen Gruppenstärken. Des Weiteren schränkte eine ausgeprägte Heterogenität der Patienten hinsichtlich der vorliegenden Grunderkrankungen die Interpretationsmöglichkeiten der erhobenen Befunde ein. Einschlusskriterien in die vorliegende Studie waren neben einer zu erwartenden Langzeitsedierung ein Allgemeinzustand nicht schlechter als ASA IV. Patienten die im Untersuchungszeitraum diese Kriterien erfüllten, wurden bei Verfügbarkeit des ACD unabhängig von ihren Grunderkrankungen eingeschlossen. Dies führte dazu, dass z.B. auch Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz bzw. Urosepsis, die bereits vor Beginn unserer Untersuchung dialysepflichtig waren, untersucht wurden. Da wir jedoch unter anderem eventuelle Hinweise auf eine mögliche nephrotoxische Wirkung von Sevofluran identifizieren wollten, war für die Analyse der Retentionswerte eine weitere Selektion der Patienten sinnvoll (siehe Kapitel 4.6).

Weiterhin erwähnenswert ist das retrospektive Design unserer Arbeit. Die Erhebung der untersuchten Parameter folgte keinem Studienprotokoll, sondern stationsinternen Standards. Daher lag eine engmaschige Dokumentation nicht in allen Fällen vor. Dies

betraf vor allem die Leberparameter und die Retentionswerte. Dieser Umstand musste bei der Gegenüberstellung und Beurteilung der einzelnen Parameter mit beachtet werden und führte teilweise zu mangelnder Aussagekraft.

## **6 Zusammenfassung**

Mit Entwicklung des ACD Mitte der 90-er Jahre ist es gelungen, ein geschlossenes System zur Applikation volatiler Anästhetika unabhängig vom Vorhandensein einer Narkosegasabsaugung bereitzustellen. Damit gewinnen volatile Anästhetika einen neuen Stellenwert für die Sedierung auf Intensivtherapiestationen, wo sie aufgrund fehlender technischer Voraussetzungen bisher nur bedingt einsetzbar waren. Die aktuelle Praxis favorisiert die Anwendung von Propofol für die Sedierung bis 72 Stunden und Midazolam im Rahmen der Langzeitsedierung. Beide besitzen jedoch spezifische Nachteile: Propofol wirkt ausgeprägt negativ inotrop, zudem kann bei Langzeitanwendung ein lebensbedrohliches Propofol-Infusionssyndrom auftreten. Benzodiazepine besitzen eine lange kontext-sensitive Halbwertszeit, die sich in deutlich verlängerten Weaningzeiten widerspiegelt. Hingegen zeichnen sich die volatilen Anästhetika durch eine günstige Pharmakokinetik, die mit kurzen Weaningzeiten einhergeht, sowie hohe Kreislaufstabilität aus. Vor allem Isofluran und Sevofluran werden im operativen Bereich routinemäßig auch bei Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko und bestehenden Organinsuffizienzen angewendet. Durch Entwicklung des ACD werden die organprotektiven Wirkungen der volatilen Anästhetika auch für Intensivpatienten nutzbar. Wir führen auf der operativen ITS der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle seit November 2005 inhalative Langzeitsedierungen mit Sevofluran unter Anwendung des ACD durch und analysierten retrospektiv den Zeitraum von November 2005 bis Juli 2007. Ziel unserer Untersuchung war, Sicherheit und Praktikabilität des ACD im klinischen Alltag zu überprüfen, neue Fragestellungen zu erarbeiten sowie Vor- und Nachteile einer Langzeitsedierung mit Sevofluran im Vergleich zu etablierten Sedierungskonzepten herauszufiltern. Einschlusskriterium war eine zu erwartende Langzeitsedierung, Ausschlusskriterium ein schlechterer Allgemeinzustand als ASA IV sowie eine Disposition zur Malignen Hyperthermie. Labor-, Vital- und Beatmungsparameter wurden im Untersuchungszeitraum entsprechend den stationsinternen Standards erhoben, die Steuerung der Analgosedierungstiefe erfolgte anhand vegetativer Reaktionen. Am Ende des

Beobachtungszeitraumes dokumentierten wir die Zeit bis zum Erreichen von Spontanatmung bzw. Extubation und Kooperativität. Die Datengewinnung erfolgte retrospektiv durch Analyse der elektronischen Patientenakte im Patientendaten-Management-System. Die erhobenen Daten wurden mit den Kontrollgruppen Propofol und Remifentanil, Propofol und Sufentanil sowie Midazolam und Sufentanil verglichen. Insgesamt konnten 66 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Wie angenommen, fanden wir signifikant kürzere Weaningzeiten in der Sevofluran-Gruppe gegenüber den Kontrollgruppen, hierbei wurde die günstige Pharmakokinetik des Sevofluran durch die rasche, organunabhängige Metabolisierung des zur Analgesie applizierten Remifentanil sinnvoll ergänzt. Engmaschige neurologische Beurteilung und zeitnahe Extubation waren problemlos zu realisieren. Die Beatmungs- und Kreislaufparameter verhielten sich unter Sedierung mit Sevofluran stabil, überdies war der Anteil der Patienten mit kontinuierlicher intravenöser Katecholamintherapie in dieser Gruppe am geringsten. Die Annahme eines eindeutigen Vorteils gegenüber den Kontrollgruppen ist jedoch diesbezüglich aufgrund der Heterogenität der Patientengruppen, fehlender Signifikanz und der geringen Fallzahlen nicht möglich. Bezüglich der Organwirkungen wurden erwartungsgemäß keine eindeutigen Hinweise für das Vorliegen einer Hepato- oder Nephrotoxizität gefunden. Dies bestätigt die Arbeiten anderer Autoren und unterstützt die Annahme, dass auch im Rahmen der Langzeit-sedierung keine Anwendungsbeschränkungen für Sevofluran hinsichtlich bestehender Organinsuffizienzen bestehen [5; 40; 70; 71; 77; 84; 85; 95; 102]. Die Verträglichkeit des Gases zeigte sich auch im Ausbleiben unerwünschter Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Shivering. Eine Toleranzentwicklung gegenüber Sevofluran konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Neben dem routinemäßigen Gebrauch kann die Sedierung mit Sevofluran auch einen entscheidenden Beitrag als Alternativverfahren für Patienten leisten, die intravenös unzureichend sediert sind. Dies zeigte ein erfolgreich durchgeführter Opioidentzug eines Patienten unter Analgosedierung mit Sevofluran. Bei den neurochirurgischen Patienten fanden sich signifikant höhere ICP-Werte in der Sevofluran- und der Midazolam-Gruppe gegenüber der Propofol/Sufentanil-Gruppe. Die Medianwerte aller Gruppen blieben hierbei im Normbereich und die Maximalwerte mit 18mmHg (Sevofluran-Gruppe) im medikamentös therapierbaren Bereich. In Anlehnung an die aktuelle Literatur, in der die Wirkungen von Sevofluran auf das zentrale Nervensystem kontrovers diskutiert werden und aufgrund der Tatsache, dass mit Ausnahme von tierexperimentellen Arbeiten keine vergleichenden Untersuchungen zum neurologischen Outcome vorliegen, halten wir

aufgrund unserer Ergebnisse bei Langzeitsedierung neurochirurgischer Patienten mit Sevofluran eine kontinuierliche Messung des ICP für sinnvoll [53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 103]. Entscheidende Hinweise auf Sevofluran-vermittelte ICP-Anstiege fanden sich nicht.

Die Befragung des Pflegepersonals zur Nutzung des ACD im routinemäßigen Gebrauch ergab eine insgesamt hohe Akzeptanz. Bemängelt wurden vor allem der hohe Aufwand beim Auf- und Abbau des Systems für innerklinische Transporte. Des Weiteren fiel Undichtigkeit des Adapters zum Befüllen der Perfusorspritze mit rezidivierender Gasexposition des Personals auf, was auch Bedenken hinsichtlich eventueller gesundheitlicher Beeinträchtigungen bzw. Fertilitätsstörungen aufwarf. In der aktuellen Literatur finden sich zwar keine eindeutigen Hinweise auf eine Toxizität von Sevofluran, es wird jedoch generell geraten, die Gasexposition möglichst gering zu halten. Dies wird z.B. durch Maßnahmen wie Nutzung eines geschlossenen Absaugsystems für die Bronchialtoilette erreicht [100]. Eine andere Autorengruppe fand heraus, dass unter Nutzung des ACD die Anästhesiegasexposition des Pflegepersonals geringer war als im operativen Bereich [17].

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse unserer Analyse, dass die Anwendung des ACD im Rahmen der Analgosedierung sicher und für den Patienten gefahrlos zu realisieren ist. Wir postulieren, dass volatile Anästhetika das Potential besitzen, die Beatmungs- und damit potentiell auch die Patientenverweildauer auf der Intensivstation signifikant zu verkürzen. Sie könnten damit auch zur Kostensenkung bei primär erhöhtem finanziellem Aufwand durch das Equipment des ACD beitragen. Weitere Untersuchungen sollten sich einer Kostenanalyse, einer Gegenüberstellung der Patientenverweildauer auf der Intensivtherapiestation, sowie dem neurologischen Outcome nach Langzeitsedierung mit Sevofluran im Vergleich zur TIVA widmen.

Limitierungen unserer Arbeit bestehen vor allem im retrospektiven Design mit zum Teil unvollständiger Datenlage. Hierdurch, sowie durch die niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen war die Vergleichbarkeit einiger Parameter deutlich eingeschränkt. Die wesentlichen Ziele, Erfahrungsberichte zur Sicherheit und Praktikabilität einer Langzeitsedierung mit Sevofluran unter Nutzung des ACD im klinischen Alltag zu liefern sowie neue Fragestellungen zu erarbeiten, konnten jedoch erreicht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Doi, M.; Ikeda, K. (1993): Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. In: Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie, Jg. 40, H. 2, S. 122–126.
- [2] Ebert, T. J.; Kharasch, E. D.; Rooke, G. A.; Shroff, A.; Muzi, M. (1997): Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group. In: Anesthesia and analgesia, Jg. 85, H. 5, S. 993–999.
- [3] Hert, Stefan G. de; Broecke, Pieter W. ten; Mertens, Els; van Sommeren, Esther W.; Blier, Ivo G. de; Stockman, Bernard A.; Rodrigus, Inez E. (2002): Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. In: Anesthesiology, Jg. 97, H. 1, S. 42–49.
- [4] Rolf, N.; van Aken, H. (1998): [Cardiovascular effects of sevoflurane]. In: Der Anaesthetist, Jg. 47 Suppl 1, S. S11-8.
- [5] Conzen, P. F.; Nuscheler, M.; Melotte, A.; Verhaegen, M.; Leupolt, T.; van Aken, H.; Peter, K. (1995): Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. In: Anesthesia and analgesia, Jg. 81, H. 3, S. 569–575.
- [6] Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P. et al (2005): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin-S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. In: Anästh Intensivmed, Jg. 46, Supplement Nr. 1, S. 1–20.
- [7] AWMF online (2009): S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l.pdf).
- [8] Martin, Jörg; Parsch, Axel; Franck, Martin; Wernecke, Klaus D.; Fischer, Matthias; Spies, Claudia (2005): Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. In: Critical care (London, England), Jg. 9, H. 2, S. R117-23.
- [9] Kneiseler, G.; Bachmann, H. S.; Bechmann, L. P.; Dechene, A.; Heyer, T.; Baba, H. et al. (2010): A Rare Case of Propofol-Induced Acute Liver Failure and Literature Review. In: Case reports in gastroenterology, Jg. 4, H. 1, S. 57–65.
- [10] Wappler, Frank; Horn, Jeannette (2007): Propofol infusion syndrome: is there any more information? In: Anesthesiology, Jg. 107, H. 1, S. 175-6; author reply 176.
- [11] Withington, Davinia E.; Decell, Mary K.; Al Ayed, Tareq (2004): A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. In: Paediatric anaesthesia, Jg. 14, H. 6, S. 505–508.
- [12] Barrientos-Vega, R.; Mar Sánchez-Soria, M.; Morales-García, C.; Robas-Gómez, A.; Cuenca-Boy, R.; Ayensa-Rincon, A. (1997): Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. In: Critical care medicine, Jg. 25, H. 1, S. 33–40.
- [13] Bauer, T. M.; Ritz, R.; Haberthür, C.; Ha, H. R.; Hunkeler, W.; Sleight, A. J. et al. (1995): Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. In: Lancet, Jg. 346, H. 8968, S. 145–147.

- [14] Meiser, A.; Sirtl, C.; Bellgardt, M.; Lohmann, S.; Garthoff, A.; Kaiser, J. et al. (2003): Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 90, H. 3, S. 273–280.
- [15] Meiser, A.; Bellgardt, M.; Vogelsang, H.; Sirtl, C.; Weber, T. (2010): [Functioning of the anaesthetic conserving device: aspects to consider for use in inhalational sedation]. In: *Der Anaesthetist*, Jg. 59, H. 11, S. 1029–1040.
- [16] Sackey, Peter V.; Martling, Claes-Roland; Granath, Fredrik; Radell, Peter J. (2004): Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. In: *Critical care medicine*, Jg. 32, H. 11, S. 2241–2246.
- [17] Sackey, Peter V.; Martling, Claes-Roland; Nise, Gun; Radell, Peter J. (2005): Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. In: *Critical care medicine*, Jg. 33, H. 3, S. 585–590.
- [18] Spencer, E. M.; Willatts, S. M. (1992): Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. In: *Intensive care medicine*, Jg. 18, H. 7, S. 415–421.
- [19] Merriman, H. M. (1981): The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. In: *Intensive care medicine*, Jg. 7, H. 5, S. 217–224.
- [20] Ostermann, M. E.; Keenan, S. P.; Seiferling, R. A.; Sibbald, W. J. (2000): Sedation in the intensive care unit: a systematic review. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association*, Jg. 283, H. 11, S. 1451–1459
- [21] Baillard, C.; Cohen, Y.; Le Toumelin, P.; Karoubi, P.; Hoang, P.; Ait Kaci, F. et al. (2005): [Remifentanil-midazolam compared to sufentanil-midazolam for ICU long-term sedation]. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, Jg. 24, H. 5, S. 480–486.
- [22] Des Breen; Karabinis, Andreas; Malbrain, Manu; Morais, Rex; Albrecht, Sven; Jarnvig, Inge-Lise et al. (2005): Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. In: *Critical care (London, England)*, Jg. 9, H. 3, S. R200-10.
- [23] Muellejans, Bernd; Matthey, Thomas; Scholpp, Joachim; Schill, Markus (2006): Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. In: *Critical care (London, England)*, Jg. 10, H. 3, S. R91.
- [24] Oshima, T.; Karasawa, F.; Satoh, T. (2002): Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, Jg. 46, H. 7, S. 831–835.
- [25] Liolios, Antonios; Guérit, Jean-Michel; Scholtes, Jean-Louis; Raftopoulos, Christian; Hantson, Philippe (2005): Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 100, H. 6, S. 1804–1806.
- [26] Mehta, N.; DeMunter, C.; Habibi, P.; Nadel, S.; Britto, J. (1999): Short-term propofol infusions in children. In: *Lancet*, Jg. 354, H. 9181, S. 866–867.
- [27] Shafer, A. (1998): Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. In: *Critical care medicine*, Jg. 26, H. 5, S. 947–956.

- [28] Shafer, A.; Doze, V. A.; White, P. F. (1990): Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients. In: *Critical care medicine*, Jg. 18, H. 9, S. 1039–1041.
- [29] Oldenhof, H.; Jong, M. de; Steenhoek, A.; Janknegt, R. (1988): Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? In: *Clinical pharmacology and therapeutics*, Jg. 43, H. 3, S. 263–269.
- [30] Malacrida, R.; Fritz, M. E.; Suter, P. M.; Crevoisier, C. (1992): Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. In: *Critical care medicine*, Jg. 20, H. 8, S. 1123–1126.
- [31] Hughes, M. A.; Glass, P. S.; Jacobs, J. R. (1992): Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. In: *Anesthesiology*, Jg. 76, H. 3, S. 334–341.
- [32] Egan, T. D.; Lemmens, H. J.; Fiset, P.; Hermann, D. J.; Muir, K. T.; Stanski, D. R.; Shafer, S. L. (1993): The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. In: *Anesthesiology*, Jg. 79, H. 5, S. 881–892.
- [33] Engelhard, K.; Reeker, W.; Kochs, E.; Werner, C. (2004): Effect of remifentanil on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, Jg. 48, H. 4, S. 396–399.
- [34] Soltész, S.; Biedler, A.; Silomon, M.; Schöpflin, I.; Molter, G. P. (2001): Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 86, H. 6, S. 763–768.
- [35] Tipps, L. B.; Coplin, W. M.; Murry, K. R.; Rhoney, D. H. (2000): Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. In: *Neurosurgery*, Jg. 46, H. 3, S. 596-601; discussion 601-2.
- [36] Wilhelm, Wolfram; Kreuer, Sascha (2008): The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. In: *Critical care (London, England)*, Jg. 12 Suppl 3, S. S5.
- [37] Bachmann, H. (2007) : SOP Sedierung und Analgesie. In: Nichtkommerzielle Seiten für Intensivmedizin aus Bamberg, [www.intensiv-med.de/SOP\\_SeSAM.pdf](http://www.intensiv-med.de/SOP_SeSAM.pdf).
- [38] Larsen, R.: Inhalationsanästhetika. In: Larsen: Anästhesie. 8. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2006, S. 20-55.
- [39] Osborne, M. A.; Eddleston, J. M.; McNicoll, W. (1996): Inorganic fluoride concentration after long-term sedation with isoflurane. In: *Intensive care medicine*, Jg. 22, H. 7, S. 677–682.
- [40] Röhm, Kerstin D.; Mengistu, Andinet; Boldt, Joachim; Mayer, Jochen; Beck, Grietje; Piper, Swen N. (2009): Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 108, H. 6, S. 1848–1854.
- [41] Röhm, Kerstin D.; Wolf, Michael W.; Schöllhorn, Thilo; Schellhaass, Alexander; Boldt, Joachim; Piper, Swen N. (2008): Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. In: *Intensive care medicine*, Jg. 34, H. 9, S. 1683–1689.
- [42] Kharasch, E. D.; Karol, M. D.; Lanni, C.; Sawchuk, R. (1995): Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. In: *Anesthesiology*, Jg. 82, H. 6, S. 1369–1378.

- [43] Kharasch, E. D.; Thummel, K. E. (1993): Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. In: *Anesthesiology*, Jg. 79, H. 4, S. 795–807.
- [44] Yasuda, N.; Targ AG; Eger EI (1989): Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 69, S. 370-373.
- [45] Shiraishi, Y.; Ikeda, K.: Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. In: *Journal of clinical anesthesia*, Jg. 2, H. 6, S. 381–386.
- [46] Dashfield, A. K.; Birt, D. J.; Thurlow, J.; Kestin, I. G.; Langton, J. A. (1998): Recovery characteristics using single-breath 8% sevoflurane or propofol for induction of anaesthesia in day-case arthroscopy patients. In: *Anaesthesia*, Jg. 53, H. 11, S. 1062–1066.
- [47] Hall, J. E.; Stewart, J. I.; Harmer, M. (1997): Single-breath inhalation induction of sevoflurane anaesthesia with and without nitrous oxide: a feasibility study in adults and comparison with an intravenous bolus of propofol. In: *Anaesthesia*, Jg. 52, H. 5, S. 410–415.
- [48] Jellish, W. S.; Lien, C. A.; Fontenot, H. J.; Hall, R. (1996): The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 82, H. 3, S. 479–485.
- [49] Thwaites, A.; Edmonds, S.; Smith, I. (1997): Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 78, H. 4, S. 356–361.
- [50] Rooke, G. A.; Choi, J. H.; Bishop, M. J. (1997): The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. In: *Anesthesiology*, Jg. 86, H. 6, S. 1294–1299.
- [51] Volta, C. A.; Alvisi, V.; Petrini, S.; Zardi, S.; Marangoni, E.; Ragazzi, R. et al. (2005): The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 100, H. 2, S. 348–353.
- [52] Doi, M.; Ikeda, K. (1987): Postanesthetic respiratory depression in humans: a comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane. In: *Journal of anesthesia*, Jg. 1, H. 2, S. 137–142.
- [53] Cho, S.; Fujigaki, T.; Uchiyama, Y.; Fukusaki, M.; Shibata, O.; Sumikawa, K. (1996): Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. Transcranial Doppler study. In: *Anesthesiology*, Jg. 85, H. 4, S. 755–760.
- [54] Gupta, S.; Heath, K.; Matta, B. F. (1997): Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 79, H. 4, S. 469–472.
- [55] Kitaguchi, K.; Ohsumi, H.; Kuro, M.; Nakajima, T.; Hayashi, Y. (1993): Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. In: *Anesthesiology*, Jg. 79, H. 4, S. 704–709.
- [56] Summors, A. C.; Gupta, A. K.; Matta, B. F. (1999): Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 88, H. 2, S. 341–345.

- [57] Conti, A.; Iacopino, D. G.; Fodale, V.; Micalizzi, S.; Penna, O.; Santamaria, L. B. (2006): Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 97, H. 3, S. 333–339.
- [58] Matta, B. F.; Heath, K. J.; Tipping, K.; Summors, A. C. (1999): Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. In: *Anesthesiology*, Jg. 91, H. 3, S. 677–680.
- [59] Artru, A. A.; Lam, A. M.; Johnson, J. O.; Sperry, R. J. (1997): Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 85, H. 3, S. 587–592.
- [60] Manohar, M.: Regional brain blood flow and cerebral cortical O<sub>2</sub> consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. In: *Journal of cardiovascular pharmacology*, Jg. 8, H. 6, S. 1268–1275.
- [61] Scheller, M. S.; Tateishi, A.; Drummond, J. C.; Zornow, M. H. (1988): The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. In: *Anesthesiology*, Jg. 68, H. 4, S. 548–551.
- [62] Werner, C.; Möllenberg, O.; Kochs, E.; Schulte J am Esch (1995): Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 75, H. 6, S. 756–760.
- [63] Schwender, D.; Conzen, P.; Klasing, S.; Finsterer, U.; Pöppel, E.; Peter, K. (1995): The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 81, H. 4, S. 817–822.
- [64] Schwender, D.; Daunderer, M.; Klasing, S.; Finsterer, U.; Peter, K. (1998): Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. In: *Anaesthesia*, Jg. 53, H. 4, S. 335–342.
- [65] Tatsumi, K.; Hirai, K.; Furuya, H.; Okuda, T. (1995): Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 80, H. 5, S. 940–943.
- [66] Saitoh, K.; Tsukamoto, N.; Mitsuhata, H.; Hirabayashi, Y.; Shimizu, R. (1996): Convulsions associated with epidural analgesia during sevoflurane anaesthesia. In: *Paediatric anaesthesia*, Jg. 6, H. 6, S. 495–497.
- [67] Adachi, M.; Ikemoto, Y.; Kubo, K.; Takuma, C. (1992): Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 68, H. 2, S. 214–215.
- [68] Woodforth, I. J.; Hicks, R. G.; Crawford, M. R.; Stephen, J. P.; Burke, D. J. (1997): Electroencephalographic evidence of seizure activity under deep sevoflurane anesthesia in a nonepileptic patient. In: *Anesthesiology*, Jg. 87, H. 6, S. 1579–1582.
- [69] Bito, H.; Ikeda, K. (1996): Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 82, H. 1, S. 173–176.
- [70] Ebert, T. J.; Frink, E. J.; Kharasch, E. D. (1998a): Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. In: *Anesthesiology*, Jg. 88, H. 3, S. 601–610.

- [71] Ebert, T. J.; Messana, L. D.; Uhrich, T. D.; Staacke, T. S. (1998b): Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 86, H. 3, S. 662–667.
- [72] Frink, E. J. (1995): The hepatic effects of sevoflurane. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 81, H. 6 Suppl, S. S46-50.
- [73] Kharasch, E. D.; Frink, E. J.; Artru, A.; Michalowski, P.; Rooke, G. A.; Nogami, W. (2001): Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 93, H. 6, S. 1511-20, table of contents.
- [74] Obata, R.; Bito, H.; Ohmura, M.; Moriwaki, G.; Ikeuchi, Y.; Katoh, T.; Sato, S. (2000): The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 91, H. 5, S. 1262–1268.
- [75] Suttner, S. W.; Schmidt, C. C.; Boldt, J.; Hüttner, I.; Kumle, B.; Piper, S. N. (2000): Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 91, H. 1, S. 206–212.
- [76] Conzen, P. F.; Vollmar, B.; Habazettl, H.; Frink, E. J.; Peter, K.; Messmer, K. (1992): Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 74, H. 1, S. 79–88.
- [77] Frink, E. J.; Morgan, S. E.; Coetzee, A.; Conzen, P. F.; Brown, B. R. (1992): The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. In: *Anesthesiology*, Jg. 76, H. 1, S. 85–90.
- [78] Alotaibi, Wadha M. (2008): Severe hepatic dysfunction after sevoflurane exposure. In: *Saudi medical journal*, Jg. 29, H. 9, S. 1344–1346.
- [79] Jang, Youngho; Kim, Insoo (2005): Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. In: *Paediatric anaesthesia*, Jg. 15, H. 12, S. 1140–1144.
- [80] Khalil, Samia; Glorimar, Medina; Tabrizi, Hessam Khalili (2006): Sevoflurane-induced hepatotoxicity? In: *Paediatric anaesthesia*, Jg. 16, H. 7, S. 806; author reply 806-7.
- [81] Singhal, Shashideep; Gray, Tedra; Guzman, Grace; Verma, Arun; Anand, Kris: Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. In: *American journal of therapeutics*, Jg. 17, H. 2, S. 219–222.
- [82] Eger, E. I.; Koblin, D. D.; Bowland, T.; Ionescu, P.; Laster, M. J.; Fang, Z. et al. (1997): Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 84, H. 1, S. 160–168.
- [83] Higuchi, H.; Adachi, Y.; Wada, H.; Kanno, M.; Satoh, T. (2001): The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 92, H. 3, S. 650–655.
- [84] Higuchi, H.; Arimura, S.; Sumikura, H.; Satoh, T.; Kanno, M. (1994): Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anaesthesia. In: *British journal of anaesthesia*, Jg. 73, H. 2, S. 239–240.
- [85] Higuchi, H.; Sumikura, H.; Sumita, S.; Arimura, S.; Takamatsu, F.; Kanno, M.; Satoh, T. (1995): Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. In: *Anesthesiology*, Jg. 83, H. 3, S. 449–458.

- [86] McGrath; Hodgins; DeBree; Frink; Nossaman; Bikhazi (1998): A Multicenter Study Evaluating the Effects of Sevoflurane on Renal Function in Patients With Renal Insufficiency. In: *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, Jg. 3, H. 3, S. 229–234.
- [87] Gonsowski, C. T.; Laster, M. J.; Eger, E. I.; Ferrell, L. D.; Kerschmann, R. L. (1994): Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. In: *Anesthesiology*, Jg. 80, H. 3, S. 566–573.
- [88] Goldberg, M. E.; Cantillo, J.; Gratz, I.; Deal, E.; Vekeman, D.; McDougall, R. et al. (1999): Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 88, H. 2, S. 437–445.
- [89] Nishiyama, T.; Hanaoka, K. (1998): Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 87, H. 2, S. 468–473.
- [90] Burchardi H., Specht, M., Braun, J., Schleppers, A., Martin, J.: OPS-Code 8-980 "Intensivmedizinische Komplexbehandlung". Stellungnahme, Inhalte und Kodiervorschriften.
- [91] Robert-Koch-Institut, Berlin: Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen) 6. Auflage, Berlin 2008.
- [92] Hoerauf, K.; Koller, C.; Vescia, F.; Metz, C.; Hobbhahn, J. (1995): [Exposure of intensive care personnel to isoflurane in long-term sedation]. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, Jg. 30, H. 8, S. 483–487.
- [93] Nickel, E. A.; Benken, I.; Bartels, U.; Voelckel, W. G.; Quintel, M. (2007): [AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease]. In: *Der Anaesthesist*, Jg. 56, H. 6, S. 587–591.
- [94] Licker, Marc; Schweizer, Alexandre; Ellenberger, Christoph; Tschopp, Jean-Marie; Diaper, John; Clergue, François (2007): Perioperative medical management of patients with COPD. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, Jg. 2, H. 4, S. 493–515.
- [95] Frink, E. J.; Ghantous, H.; Malan, T. P.; Morgan, S.; Fernando, J.; Gandolfi, A. J.; Brown, B. R. (1992): Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 74, H. 2, S. 231–235.
- [96] Eggimann, P.; Pittet, D. (2001): Infection control in the ICU. In: *Chest*, Jg. 120, H. 6, S. 2059–2093.
- [97] Fleming, C. A.; Balaguera, H. U.; Craven, D. E. (2001): Risk factors for nosocomial pneumonia. Focus on prophylaxis. In: *The Medical clinics of North America*, Jg. 85, H. 6, S. 1545–1563.
- [98] Kollef, Marin H. (2005): What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? In: *Respiratory care*, Jg. 50, H. 6, S. 714-21; discussion 721-4.
- [99] Bergmann, Max Sebastian (2009): Inhalative Sedierung frisch operierter Patienten vom OP zur Intensivstation mit dem System AnaConDa®- ein Qualitätssicherungsprojekt. Hochschulschrift. Ruhr- Universität Bochum, Klinik für Anästhesie des St. Josef Hospital.
- [100] Hobbhahn, J.; Wiesner, G.; Taeger, K. (1998): [Occupational exposure and environmental pollution: the role of inhalation anesthetics with special consideration of sevoflurane]. In: *Der Anaesthesist*, Jg. 47 Suppl 1, S. S77-86.

[101] Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): Bauliche Gestaltung und Einrichtung von Intensivbehandlungseinheiten. April 1989, aktualisiert März 1999.

[102] Frink, E. J.; Malan, T. P.; Isner, R. J.; Brown, E. A.; Morgan, S. E.; Brown, B. R. (1994): Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. In: *Anesthesiology*, Jg. 80, H. 5, S. 1019–1025.

[103] Marval, Paul D.; Perrin, Mandy E.; Hancock, Sally M.; Mahajan, Ravi P. (2005): The effects of propofol or sevoflurane on the estimated cerebral perfusion pressure and zero flow pressure. In: *Anesthesia and analgesia*, Jg. 100, H. 3, S. 835-40, table of contents.

## 8 Thesen

1. Eine Langzeitsedierung mit volatilen Anästhetika ist mit dem ACD technisch problemlos zu realisieren.
2. Die Qualität der Analgosedierung mit Sevofluran ist mit der etablierter intravenöser Sedierungskonzepte vergleichbar.
3. Eine zeitnahe Umstellung des Sedierungskonzeptes beim Auftreten unerwünschter Ereignisse war vor allem auf anfängliche Unsicherheiten im Umgang mit dem ACD zurückzuführen.
4. Es finden sich auch bei Langzeitanwendung keine eindeutigen Hinweise auf das Vorliegen einer organotoxischen Wirkung von Sevofluran.
5. Durch Anwendung volatiler Anästhetika im Rahmen der Langzeitsedierung können Weaningzeiten in erheblichem Maße verkürzt werden.
6. Es ergaben sich keine sicheren Hinweise auf einen Sevofluran-vermittelten Anstieg des ICP. Bei Verwendung von Sevofluran zur Langzeitsedierung neurochirurgischer Patienten empfiehlt sich eine kontinuierliche Messung des ICP.
7. Durch schnellere Weaningzeiten kann möglicherweise die ITS-Verweildauer signifikant verkürzt werden. Des Weiteren können hierdurch die höheren Initialkosten eventuell relativiert werden. Zur Klärung dieser Fragen sind weiter führende Untersuchungen notwendig.
8. Sevofluran kann für spezielle Indikationen wie z.B. unzureichende intravenöse Sedierung eine sinnvolle Alternative zu etablierten Konzepten darstellen.
9. Die Möglichkeit einer engmaschigen neurologischen Beurteilung ist bei Sedierung mit Sevofluran gegeben.

10. Das Risiko für das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Shivering nach Langzeitsedierung mit Sevofluran ist gering.

11. Zur optimalen Nutzung der günstigen Pharmakokinetik volatiler Anästhetika ist eine Kombination mit dem ultrakurz wirksamen Remifentanil sinnvoll.

12. Es fanden sich keine Hinweise für eine Toleranzentwicklung gegenüber Sevofluran.

## **Lebenslauf**

Name: Kristina Kubosch geb. Schwalb  
Anschrift: Mozartstr. 25  
06114 Halle  
Geburtstag: 12. September 1977  
Geburtsort: Mülheim an der Ruhr  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: geschieden, 1 Sohn

### **Schulbildung:**

08/1984- 08/1988 Gemeinschaftsgrundschule an der Trooststraße, Mülheim an der Ruhr  
08/1988- 08/1997 Gymnasium Luisenschule, Mülheim an der Ruhr, Abitur 1997

### **Ausbildung:**

10/1997- 06/2004 Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Staatsexamen  
ab 08/2004 Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg

Halle, den

## **Erklärung**

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur angefertigt habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich zu keinem Zeitpunkt eine Dissertation zu diesem oder einem anderen Thema an der Martin-Luther-Universität oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe.

Halle, den

Kristina Kubosch

## **Danksagung**

Für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit danke ich

Herrn Prof. Dr. med. J. Radke

(ehem. Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Mein besonderer Dank gilt

Herrn PD Dr. med. habil. J. Soukup

(ehem. Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)

für die Überlassung des Themas, die kompetente Anleitung und Unterstützung, die zahlreichen fachlichen Hinweise und die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Für die technische Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Analyse danke ich

Frau Dipl.-Math. C. Hennig

(IT-Verantwortliche der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Dem Ärzte- und Pflegerteam der Anästhesie-Intensivstation 2 gilt mein Dank für die praktische Unterstützung während der Untersuchungen, die Mithilfe bei der Auswertung und die gute Zusammenarbeit.

