

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Aufwachzeiten und Pharmakoelimination im Sedierungsfenster  
im Rahmen der Studie: Desfluran versus Isofluran  
zur inhalativen Sedierung kritisch kranker Patienten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2018

vorgelegt von: Johannes Weis

geboren am: 28.06.1985 in Trier

Meiner Familie

## INHALT

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Formelverzeichnis	III
Anlagenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>VII</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	VII
1.2 Abstract.....	VIII
<b>2 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
2.1 Sedierungspraxis auf Intensivstation.....	1
2.2 Applikation volatiler Anästhetika.....	3
2.3 Effizienz und Verbrauchswerte des Reflexionssystems Mirus™ .....	5
2.4 Pharmakologie volatiler Anästhetika .....	6
2.4.1 Allgemeine Eigenschaften und Wirkung.....	6
2.4.2 Absorption, Verteilung und Umverteilung .....	9
2.4.3 Elimination und Einflussfaktoren .....	11
2.5 Aufwach- und Dekrementzeiten .....	13
2.6 Fragestellung und Zielsetzung .....	14
<b>3 METHODIK .....</b>	<b>15</b>
3.1 Studiendesign .....	15
3.2 Studienablauf .....	16
3.2.1 Vorbereitung & verwendete Geräte.....	16
3.2.2 Studiendurchführung.....	18
3.2.2.1 Beginn der inhalativen Sedierung.....	18
3.2.2.2 Begleitmedikation .....	18
3.2.2.3 Klinische Untersuchungen und Anpassungen der Konzentration .....	18
3.2.2.4 Messung von Konzentrationsabfall und Aufwachzeiten .....	19

3.3	Datenverarbeitung .....	20
3.3.1	Berechnung der Dekrementzeiten und Abflutungsquotienten .....	20
3.3.2	Aufwachzeiten und MAC-Berechnung .....	21
3.3.3	Verbrauchswerte und Einflussfaktoren.....	21
3.3.4	Eingesetzte Hilfsmittel.....	21
3.4	Statistische Verfahren.....	22
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>23</b>
4.1	Eingeschlossenes Patientenkollektiv .....	23
4.2	Pharmakoelimination im Sedierungsfenster.....	27
4.3	Aufwachzeiten im Sedierungsfenster .....	33
4.4	Verbrauchswerte innerhalb der Sedierungsphase.....	39
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
5.1	Überblick.....	42
5.2	Dekrementzeiten, Aufwachzeiten und Verbrauch.....	43
5.3	Literaturvergleich .....	48
5.4	Ausblick .....	55
5.5	Methodenkritik und Limitierungen .....	56
5.6	Schlussfolgerung .....	58
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>Dank .....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>73</b>

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Mirus™-Reflexionssystem: Controller mit Exchanger.....	3
Abbildung 2: Partialdruckanstiege über die Zeit bei konstanter inspiratorischer Konzentration .....	9
Abbildung 3: Simulation der Anflutung von Isofluran .....	10
Abbildung 4: Simulation der Abflutung von Isofluran .....	12
Abbildung 5: Versuchsaufbau .....	17
Abbildung 6: Studienablauf .....	23
Abbildung 7: Endtidaler Konzentrationsabfall von Desfluran und Isofluran .....	28
Abbildung 8: Endtidaler Konzentrationsabfall Patient #11 und #12 .....	29
Abbildung 9: 50%- & 70%-Dekrementzeiten je MAC bzw. Alter & Expositionsdauer .....	31
Abbildung 10: 80%-Dekrementzeit je Atemminutenvolumen.....	32
Abbildung 11: RASS-Verlauf im Sedierungsfenster .....	33
Abbildung 12: Reaktionszeiten im Sedierungsfenster .....	34
Abbildung 13: MAC <sub>awake</sub> im Sedierungsfenster.....	35
Abbildung 14: Aufwachzeiten je Konzentration, Remifentanillauftrate, Atemfrequenz.....	37
Abbildung 15: Mittlerer Verbrauch pro Stunde und pro MAC-Stunde .....	39
Abbildung 16: Verbrauch je Konzentration und Atemminutenvolumen.....	40
Abbildung 17: Konzentrationsabfall zwischen den Expirationen je Tidalvolumen .....	41

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Eigenschaften von Isofluran und Desfluran .....	7
Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten .....	9
Tabelle 3: Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien .....	17
Tabelle 4: Demographie.....	24
Tabelle 5: Parameter innerhalb des Sedierungszeitraumes.....	25
Tabelle 6: Ausgangsparameter vor Reflektorausbau .....	25
Tabelle 7: Diagnosen .....	26
Tabelle 8: Dekrementzeiten .....	27

## Formelverzeichnis

---

Formel 1: Alters- und temperaturkorrigierte MAC nach Eger [40].....	21
Formel 2: Formel zur Berechnung der MAC-Fraktion.....	21

**Anlagenverzeichnis**

---

Anlage 1: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) und NarcoTrend® .....	73
Anlage 2: Simulation der An- und Abflutung von Isofluran und Desfluran .....	74
Anlage 3: Patienteninformation und Einwilligungserklärung .....	75
Anlage 4: Algorithmus zum Erlangen von Spontanatmung (Sedierungsphase) .....	77
Anlage 5: Standardisierte klinische Untersuchung (Sedierungsphase) .....	77
Anlage 6: Case Report File – Dokumentation (Sedierungsphase) .....	78
Anlage 7: Case Report File – standardisierter Reaktionstest (Sedierungsfenster) .....	79
Anlage 8: Bland-Altman-Diagramme der Parallelmessung Mirus™-Controller – Vamos	80
Anlage 9: Demographie und Sedierungsphase – Einzelwerte .....	81
Anlage 10: Dekrementzeiten – Einzel- und Mittelwerte .....	82
Anlage 11: Atemfrequenz und Kohlenstoffdioxid – Verlauf nach Reflektorausbau .....	83
Anlage 12: Aufwachzeiten – Einzel- und Mittelwerte .....	84
Anlage 13: Aufwachzeiten – mittlere MAC-Fraktionen .....	85
Anlage 14: Verbrauchswerte – Einzel- und Mittelwerte .....	85
Anlage 15: Überlebensfunktionen mit Log-Rang-Test .....	86

## Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

---

ACD	Anaesthetic Conserving Device (auch AnaConDa)
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
atm	physikalische Atmosphäre (Druckeinheit)
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP / ASB	Continuous Positive Airway Pressure / Assisted Spontaneous Breathing
CT	Computertomographie
DES	Desfluran
€	Euro
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalogramm
et.	endtidal
F <sub>A</sub>	alveoläre Konzentration
F <sub>A0</sub>	Ausgangskonzentration
HF	Herzfrequenz
HME	Heat and Moisture Exchanger
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
ISO	Isofluran
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
KG	Körpergewicht
MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
MAC <sub>awake</sub>	Minimale Alveoläre Konzentration bei Augenöffnen auf Ansprache
MAC-Stunden	Produkt aus mittlerer MAC und Applikationsdauer in Stunden
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
mbar	Millibar
Min.	Minuten
min <sup>-1</sup>	pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NT-Index	NarcoTrend®-Index
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OLT <sub>X</sub>	orthotope Lebertransplantation
ORS	Open Reservoir Scavenger (-System)
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PONV	postoperative nausea and vomiting
PS	Pressure Support
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RR [s,m,d]	Blutdruck [systolisch, Mitteldruck, diastolisch]
R	Spearman-Korrelationskoeffizient
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
S.	Seite
SEVO	Sevofluran
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (-Score)
Std.	Stunde
std <sup>-1</sup>	pro Stunde
Tau	Tau-Korrelationskoeffizient
T10%	10%-Dekrementzeit (analog alle weiteren Dekrementzeiten)
T50%	50%-Dekrementzeit = kontextsensitive Halbwertszeit
VK	Verteilungskoeffizient
vs.	versus
Vol.-%	Volumenprozent
V <sub>T</sub>	Tidalvolumen
♀ / ♂	weiblich / männlich

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

**Einleitung:** Kritisch kranke Patienten auf Intensivstation können intravenös oder inhalativ mittels volatiler Anästhetika sediert werden. Das Mirus™-System (TIM GmbH, Andernach, Deutschland) kann neben Isofluran und Sevofluran auch Desfluran applizieren. Die Fragestellung war, ob Desfluran gegenüber Isofluran nach etwa vierundzwanzigstündiger Sedierung im Konzentrationsbereich um 0,2-0,6 MAC (Minimale Alveoläre Konzentration, altersadjustiert) kürzere Auswasch- (Dekrement-) und Aufwachzeiten zeigt. Zusätzlich wurde der Anästhetikaverbrauch evaluiert. Registriert wurde die Studie im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00011403).

**Methode:** Zwanzig kritisch kranke Patienten wurden nach positivem Ethikvotum und Einwilligung der bevollmächtigten Betreuer in einer prospektiven, kontrollierten Studie alternierend mit Desfluran oder Isofluran sediert. In einem Sedierungsfenster wurden die Aufwachzeiten sowie die endtidalen Konzentrationen mittels Vamos-Gasmonitor (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) gemessen. Der Verbrauch wurde anhand der Mirus™-Log-Dateien berechnet.

**Ergebnisse:** Nach (Mittelwert±Standardabweichung) 19,6±1,4 Sedierungsstunden bei 0,45±0,14 MAC fiel die Desflurankonzentration nach 4:05 Min. auf 20%±6% der Ausgangskonzentration und erreichte nach 22:25 Min. 10%±4%. Die Isoflurankonzentration fiel nach 20,6±2,5 Sedierungsstunden bei 0,37±0,17 MAC nach 5:05 Min. auf 40%±19% der Ausgangskonzentration, verharrte dann aber für eine etwa eine Stunde zwischen 40% und 30%. Bereits die 50%-Dekrementzeit war signifikant kürzer nach Desfluran als nach Isofluran (0,3±0,1 Min. vs. 10,2±19,8 Min, p=0,002 Log-Rang-Test). Die Zeit bis Richmond Agitation-Sedation Scale -2 betrug 5,9±3,4 Min vs. 31,3±20,3 Min (p=0,004), bis Augenöffnen 3,3±3,1 Min. vs. 10,0±8,1 Min. (p=0,072), bis zum Befolgen von Aufforderungen (Bewegen aller Extremitäten) 6,4±4,4 Min. vs. 22,7±21,5 Min. (p=0,037). Der Anästhetikaverbrauch pro Stunde betrug 28,6±11,9 ml Desfluran und 4,3±2,6 ml Isofluran und korrelierte mit der Konzentration und dem Atemminutenvolumen (p<0,001). Handhabungs- oder andere Probleme während der Sedierungsphase traten nicht auf.

**Schlussfolgerung:** Es konnte gezeigt werden, dass die etwa 20-stündige inhalative Sedierung kritisch kranker Patienten mit Desfluran mit kürzeren Dekrement- und Aufwachzeiten gegenüber der inhalativen Sedierung mit Isofluran einhergeht. Die Verbrauchswerte sind abhängig von Konzentration und Atemminutenvolumen. Zudem konnte sowohl Isofluran als auch Desfluran sicher angewendet werden.

## 1.2 Abstract

### **Awakening times and pharmacokinetic elimination in line with the study: desflurane versus isoflurane for inhalation sedation of critically ill patients**

**Objectives:** Critically ill patients in intensive care unit can be sedated with either intravenous sedatives or by inhalation of volatile anaesthetics. Besides isoflurane and sevoflurane, the Mirus™ system (TIM GmbH, Andernach, Germany) can also administer desflurane. The issue was whether desflurane would show faster wash-out (decrement) times and shorter awakening times compared to isoflurane when used at sedative concentrations (0.2 to 0.6 of MAC = minimal alveolar concentration, age adjusted) over 24 hours. Additionally, the consumption of anaesthetics was evaluated. The study was registered in the German Registry of Clinical Studies (DRKS00011403).

**Methods:** After ethical approval and informed consent of the legal representative, twenty critically ill patients were sedated alternately with desflurane or isoflurane in a prospective, controlled study. In a sedation window awakening was monitored and end-tidal concentrations were measured by the Vamos gas monitor (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany). Consumption was analyzed on the basis of the Mirus™ log files.

**Results:** After (mean±SD) 19.6±1.4 hours of sedation at 0.45±0.14 MAC, desflurane concentrations decreased to 20%±6% of the initial concentration after 4:05 minutes and continued to decrease, falling to 10%±4% after 22:25 min. After 20.6±2.5 hours at 0.37±0.17 MAC, isoflurane concentrations decreased to 40%±19% of the initial concentration after 5:05 minutes, but remained between 40% and 30% during the following hour. Already the 50% decrement times were significantly shorter with desflurane than with isoflurane (0.3±0.1 min vs. 10.2±19.8 min, p=0.002 Log-Rank Test). Time to Richmond Agitation-Sedation Scale -2 was 5.9±3.4 min vs. 31.3±20.3 min (p=0.004), time to eye-opening 3.3±3.1 min vs. 10.0±8.1 min (p=0.072), time to obeying commands (all extremities moved) 6.4±4.4 min vs. 22.7±21.5 min (p=0.037). Anaesthetic consumption per hour was 28.6±11.9 ml desflurane and 4.3±2.6 ml isoflurane, correlating with anaesthetic concentration and respiratory minute volume (p<0.001). There were no issues in handling or other problems during inhalation sedation.

**Conclusions:** It could be shown that inhalation sedation of critically ill patients over about twenty hours with desflurane stands out by shorter decrement times and faster awakening compared to inhalation sedation with isoflurane. Consumption depends on concentration and respiratory minute volume. Furthermore, it can be stated that sedation with isoflurane and desflurane could be performed safely.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 Sedierungspraxis auf Intensivstation

Invasive Maßnahmen wie die endotracheale Intubation und die maschinelle Beatmung werden auf Intensivstation (ICU, intensive care unit) häufig durchgeführt. Zudem leidet die Mehrzahl der Patienten auf ICU unter Schmerzen [1; 2]. Sie benötigen daher eine Dämpfung von Schmerzen und Bewusstsein (Analgesedierung). Beatmete Patienten können intravenös (i.v.; meist mit Propofol und Midazolam) oder inhalativ mittels volatiler Anästhetika (VA) sediert werden. Der Übergang zwischen einer flachen Sedierung bis hin zu einer tiefen Bewusstlosigkeit ist dosisabhängig. Zur Überprüfung der Sedierungstiefe stehen auf ICU beispielsweise die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) und Geräte für prozessierte Elektroenzephalogramme (EEG) wie NarcoTrend® zur Verfügung (siehe Anlage 1 S. 73). Eine Übersedierung soll vermieden werden. In diesem Zusammenhang werden protokollbasierte Sedierungen [3–5] und tägliche Sedierungsunterbrechungen (Sedierungsfenster) [6–8] diskutiert. Für die Praxis gibt es eine S3-Leitlinie mit dem Titel „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ [9]. Bereits die Auswahl der Medikamente soll anhand Indikation, Sedierungsziel und pharmakologischen Medikamenteneigenschaften erfolgen. Ziele dabei sind eine gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe, sowie eine rasche Beurteilbarkeit, Wachheit und Kooperativität nach Beendigung der Medikamentenzufuhr.

Heute gebräuchliche VA sind Isofluran (ISO), Sevofluran (SEVO) und Desfluran (DES). Sie sind prinzipiell für eine tiefe Sedierung geeignet [10], zeigen einen schnellen Wirkbeginn und müssen in ihrer Dosierung weniger oft angepasst werden als Midazolam und Propofol [11]. Die S3-Leitlinie empfiehlt zwar VA als Alternative bei indizierter tiefer Sedierung, ihre Verwendung außerhalb der Narkose entspricht allerdings einem „off label use“. Im Rahmen der tiefen Sedierung gelten für Midazolam und Propofol jedoch ebenfalls Einschränkungen. Diese rühren einerseits her vom Ceiling-Effekt des Midazolams und der Dosisgrenze des Propofols (Propofol-Infusions-Syndrom), andererseits von der Akkumulationsneigung und der organabhängig langen Eliminationszeit beider Medikamente. VA hingegen werden hauptsächlich pulmonal eliminiert. Akkumulationsbedingte Übersedierungen und verlängerte Aufwach- und Verweilzeiten langzeitsedierter Patienten auf ICU treten daher bevorzugt bei Midazolam und Propofol auf und können durch VA verringert werden [11]. Ein tiefe Sedierung mit Midazolam oder Propofol in den ersten 48 Stunden nach Intubation ist des Weiteren mit einer verzögerten Extubation und einer erhöhten Mortalität verknüpft [12]. Dagegen

könnten VA möglicherweise mit einer geringeren Mortalität [13] und Krankenhausverweildauer einhergehen [14]. Zudem scheint ihre dosisabhängige Atemdepression schwächer ausgeprägt zu sein als diejenige von Propofol und Midazolam [15].

Die Applikation von VA auf ICU war lange Zeit mit hohen technischen Voraussetzungen und Kosten verbunden. Heute stehen die Reflexionssysteme Anaesthetic Conserving Device (Sedana, Uppsala, Schweden) und Mirus™ (TIM GmbH, Andernach, Deutschland) zur Verfügung. Diese werden zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsschlauch platziert und adsorbieren einen Großteil der ausgeatmeten VA-Moleküle. Mit dem Atemgasfluss der Folgeinspiration werden die Moleküle wieder „mitgerissen“ und erneut inhaliert. Ziel ist, wie bei Kreisteilen von Narkosebeatmungsgeräten, die Einsparung von VA. Technisch bedingt konnten über Jahre hinweg nur ISO und SEVO mittels Reflexionssystem verabreicht werden. Vergleichsweise neu ist die Möglichkeit DES mittels Mirus™-System zu applizieren und zu reflektieren. DES wird gegenüber ISO bei operativen Eingriffen aufgrund seiner besseren Steuerbarkeit durch schnelleres An- und Abfluten [16] und den damit verbundenen kürzeren Aufwachzeiten [17] wertgeschätzt. Als Maß der Abflutung bzw. Pharmakoelimination dient die kontextsensitive Halbwertszeit (50%-Dekrementzeit, T50%). Sie bezeichnet diejenige Zeit nach Applikationsstopp bis Abfall um 50% und Erreichen von 50% der Ausgangskonzentration, in Abhängigkeit von der Applikationsdauer. Bestimmt wird sie über die endtidale (et.) VA-Konzentration in der Ausatemluft. Für eine ökonomische Betrachtung von Interesse ist hingegen die Verbrauchsmenge der VA. Insbesondere bei Langzeitanwendung des gegenüber ISO weniger potenten DES.

Bisher untersuchten nur wenige Arbeiten [18; 19] die Langzeitsedierung mit DES auf ICU. Dort werden kritisch kranke Patienten häufig wesentlich länger sediert als im Rahmen operativer Eingriffe. Für ein zügiges Erwachen und Beurteilen der Patienten in einer Sedierungspause (Sedierungsfenster), aber auch für einen geplanten Extubationsversuch (z.B. nach Entwöhnung vom Beatmungsgerät), sind kurze Halbwerts- und Aufwachzeiten auch auf ICU von großer klinischer Bedeutung. Auf den folgenden Seiten werden daher neben der Darstellung des Mirus™-Reflexionssystems mit Effizienzbetrachtung die pharmakologischen Eigenschaften von ISO und DES aufgezeigt. Ihre Pharmakokinetik (einschließlich Verteilung und Umverteilung im Körper, Pharmakoelimination und Aufwachzeiten) leitet in der Folge zur Forschungsfrage.

## 2.2 Applikation volatiler Anästhetika

Seit 1981 bzw. 1992 werden in Deutschland ISO und DES zur Inhalationsanästhesie im Rahmen operativer Eingriffe verwendet und ermöglichen dabei eine vollständige Bewusstseinsausschaltung. Da VA bei Raumtemperatur als Flüssigkeit vorliegen, müssen sie vor Inhalation verdampft werden. Bis ins Jahr 2004 wurden dazu stets Narkosebeatmungsgeräte mit klassischen Verdampfern benötigt, auch bei Anwendung der VA auf ICU, da Intensivbeatmungsgeräte i.d.R. über keinerlei Dosiereinrichtung für VA verfügen. Erst seit dem Jahr 2004 kann ISO (und SEVO) mit dem Reflexionssystem Anaesthetic Conserving Device (ACD) auch ohne Narkosebeatmungsgerät und stattdessen zusammen mit konventionellen Intensivbeatmungsgeräten verabreicht werden. Flüssiges ISO wird hierfür in eine VA-beständige 60 ml fassende Spritze aufgezogen und mittels Spritzenpumpe über eine Infusionsleitung dem ACD zugeführt. Dort verdampft es patientenseitig des Reflektors in einem porösen Verdampfungsröhrchen, begünstigt durch den benachbarten HME-Filter (heat and moisture exchanger mit Filter für Partikel, Bakterien und Viren), der die Atemluft erwärmt [20]. Der Einsatz von VA auf ICU wurde dadurch erheblich vereinfacht. Die Verwendung von DES in Kombination mit einem Reflexionssystem wurde indes erst 2013 mit dem Mirus™-System (Abbildung 1) ermöglicht. Bis heute ist es das einzig kommerziell erhältliche Reflexionssystem, mit dem auch DES verabreicht werden kann.



**Abbildung 1:** Mirus™-Reflexionssystem: Controller mit Exchanger

Platziert wird der Mirus™-Exchanger zwischen Beatmungsschlauch und z.B. Endotrachealtubus.

**Das Mirus™-System** vereint einen 250 ml fassenden VA-Vorratsbehälter, eine Dosiereinheit, sowie einen Beatmungs- und einen Gasmonitor in einem Gerät. Aufgrund der unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der VA werden individuelle Dosiereinheiten und somit verschiedene Gerätevarianten für ISO, SEVO und DES benötigt. Die elektronische, per „touch-screen“ zu bedienende Dosier- und Steuereinheit

wird als MIRUS™-Controller bezeichnet und arbeitet entgegen klassischer Verdampfer ohne Frischgasfluss. Der Mirus™-Exchanger wird zwischen Tubus (–Verlängerung) und Beatmungsschlauch platziert. Er besteht aus dem MIRUS™-Reflektor und dem Mirus™-Filter. Letzterer entspricht einem herkömmlichen HME-Filter. Der Mirus™-Reflektor hingegen besteht (wie der Reflektor des ACD) aus Kohlenstofffasern (Aktivkohle), die VA adsorbieren können.

Über vom Mirus™-Reflektor abgehende Leitungen findet eine stetige Messung von Atemgasfluss (Flow) und Atemgaskonzentration (VA, Kohlenstoffdioxid = CO<sub>2</sub>) statt. Anhand des Flows werden Expiration und Inspiration korrekt unterschieden und das VA als Satttdampf während der (erwarteten) frühinspiratorischen Phase pulsatil patientenseitig des Reflektors in den Mirus™-Exchanger injiziert. Dies geschieht erst, sobald die et. Konzentration unter etwa 80% der Zielkonzentration fällt und endet mit Erreichen von etwa 120% der Zielkonzentration [21]. Die Zielkonzentration wird in Form einer MAC-Fraktion vom Anwender festgelegt. Die MAC ist die Minimale Alveoläre Konzentration eines VA. Darunter versteht man diejenige Konzentration, bei der noch 50% der Patienten auf einen supramaximalen Schmerzstimulus mit einer Abwehrbewegung reagieren. Vor Betrieb müssen aufgrund der Altersabhängigkeit der MAC das Alter, aber auch weitere Parameter (Größe, Geschlecht, Ideales Körpergewicht) und Alarmgrenzen eingestellt werden. Entsprechend Alter und gewählter MAC-Fraktion wird die Zielkonzentration automatisch berechnet und die benötigte Dampfmenge appliziert. Die Steuerung der Sedierungstiefe anhand der MAC ist für Anästhesiologen ein bekanntes Prinzip. Ein Bolus wie beim ACD kann nicht gegeben werden. Stattdessen kann (ähnlich vor Hautschnitt im OP) die Zielkonzentration kurz vor therapeutischen oder pflegerischen Maßnahmen erhöht werden. Im Falle von Störungen wird die Applikation automatisch gestoppt. Das Risiko einer Fehlbedienung erscheint gering. Der Reflektor darf sieben Tage lang verwendet werden; der vorgeschaltete HME-Filter ist unabhängig vom Reflektor auswechselbar. Ein integrierter Akku kann die Stromversorgung für z.B. kurze Patiententransporte gewährleisten.

Der Reflektor kann nicht alle VA-Moleküle absorbieren, sodass einige Moleküle den Reflektor in der Expiration passieren. Das geschieht zunehmend bei Überschreiten der Adsorptionskapazität (Kapazität) des Reflektors [22], da bei Besetzung aller VA-Bindestellen keine weiteren VA-Moleküle gebunden werden können. Nichtreflektiertes VA wird (ähnlich wie bei Narkosebeatmungsgeräten) einem Anästhesie-Gas-Fortleitungssystem (AGS) zugeführt, um eine Belastung von Raumluft und Personal zu

vermeiden. Das Mirus™-System nutzt dafür ein Open Reservoir Scavenger System (ORS), angeschlossen an ein zentrales Vakuumsystem. Die Belastung von Raumluft und ICU-Personal erweist sich als gering bei Verwendung von AGS, geschlossenen trachealen Absaugsystemen und ausreichenden Raumluftwechseln durch Klimatechnik [23–25]. Gesundheitsschädliche Effekte für das ICU-Personal gelten als unwahrscheinlich [26]. Eine Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) für ISO und DES gibt es nicht [27]. Hinsichtlich Umweltschäden sind ISO und DES wenig ozonschädigend und tragen nur geringfügig zum Treibhauseffekt bei [28]. Da DES ausschließlich mit Fluor halogeniert ist, führt dessen photolytische Zerstörung zu einer gegenüber ISO geringeren Zerstörung der Ozonschicht.

### **2.3 Effizienz und Verbrauchswerte des Reflexionssystems Mirus™**

Ein wichtiges Merkmal für die ökonomische Betrachtung der Reflexionssysteme ist die Reflexionseffizienz (Effizienz) des Reflektors; denn nicht reflektiertes VA geht verloren. Über die Effizienz des Mirus™-Systems (und des ACD) liegen nur wenige Veröffentlichungen vor [21; 29–31]. Bomberg et al. [31] definieren die Effizienz als das Verhältnis zwischen reflektierter und zuvor ausgeatmeter VA-Menge. Bestimmt wird sie durch die von Material und Größe abhängige Kapazität des Reflektors [22], aber auch von der applizierten VA-Konzentration und dem Tidalvolumen ( $V_T$ ) [31]. Für das Mirus™-System für ISO fehlen Effizienzdaten in der Literatur. Hingegen liegt die im Laborversuch gemessene Effizienz des ACD für ISO (und SEVO) bei 90% bis Überschreiten der Reflektorkapazität von 10 ml VA-Dampf [22]. Mit auf ICU relevanten ISO-Konzentrationen sollte diese Dampfmenge gemäß den Autoren nicht überschritten werden. Die Effizienz der DES-Reflexion wurde vergleichend zwischen den Reflektormaterialien des ACD- und des Mirus™-Reflexionssystems in einem Laborversuch untersucht [21]. Bis 1,8 Vol.-% DES und 500 ml  $V_T$  betrug die Effizienz des Mirus™-Reflektors mindestens 80%. Bei einem 60 Jahre alten Patienten entspricht diese Konzentration 0,3 MAC. Da mittels ACD kein DES appliziert werden kann, ersetzten die Autoren anschließend das Mirus™-Reflektormaterial durch einen Zuschnitt des ACD-Reflektormaterials. Die danach gemessene Effizienz lag sogar bis 3,6 Vol.-% DES über 80%. Über die aus der Effizienz resultierende ISO- oder DES-Verbrauchsmenge des Mirus™-Systems liegen bislang nur sehr unzureichende Informationen vor.

## 2.4 Pharmakologie volatiler Anästhetika

In diesem Kapitel sollen pharmakologische Grundlagen und Besonderheiten von ISO und DES aufgezeigt werden, um eine Bewertung der T50% und der Aufwachzeiten vornehmen zu können. Der Schwerpunkt liegt daher auf der Elimination der VA und den damit verknüpften Einflussfaktoren Umverteilung und Akkumulation.

### 2.4.1 Allgemeine Eigenschaften und Wirkung

ISO und DES stammen vom Diäthyläther ab und haben ähnliche pharmakologischen Eigenschaften, unterscheiden sich allerdings insbesondere hinsichtlich der Löslichkeit im Blut und der Eliminierungsgeschwindigkeit. Ihre chemischen Eigenschaften beeinflussen darüber hinaus die Prozesse der Applikation, Absorption, Verteilung und Umverteilung im Körper und auch die Wirkstärke. Beide VA weisen eine deutlich geringere Metabolisierungsrate und ein dadurch besseres Nebenwirkungsprofil auf als ältere VA. Denn ihre Elimination erfolgt fast ausschließlich pulmonal und nur geringfügig hepatisch.

**Isofluran** (Difluoromethoxy-1-chloro-2,2,2-trifluoroethan) – ein racemischer Methylethyläther – ist ähnlich seinem Vorgänger und Strukturisomer Enfluran halogeniert mit einem Chlor- und fünf Fluoratomen. ISO kann nicht nur mittels Verdampfer, sondern auch mit Hilfe von Spritzenpumpen appliziert werden. Grund dessen ist der niedrige Dampfdruck und der deutlich über Raumtemperatur liegende Siedepunkt (Tabelle 1). Es besitzt einen ätherartigen Geruch, wirkt (gering) schleimhautreizend und wird daher nur zur Aufrechterhaltung, nicht aber zur Einleitung einer Narkose/Sedierung verwendet. Durch oxidative Cytochrom-P450-2E1-abhängige Metabolisierung in der Leber entstehen Trifluoressigsäure sowie Fluorid, Chlorid und CO<sub>2</sub>. Die Metabolisierungsrate ist jedoch gering.

**Desfluran** (Difluoromethyl-1-fluoro-2,2,2-trifluoroäthyläther). DES ist ein racemischer Methyläther, der ausschließlich mit Fluor halogeniert ist. Durch die Substitution des Chlors am  $\alpha$ -Ethylkohlenstoffatom mit Fluor besitzt DES eine gegenüber ISO geringere Blutlöslichkeit und schwächere Wirkstärke (höhere MAC in Vol.-%), sowie einen niedrigeren Siedepunkt und einen deutlich höheren Dampfdruck (Tabelle 1). Aufgrund des Dampfdruckes kann es nicht in Spritzen aufgezogen werden und wird ausschließlich mittels spezifischem, geheiztem Verdampfer appliziert. Der ätherartige Geruch bewirkt eine stärkere Schleimhautreizung als ISO. Auch DES wird daher nur zur Aufrechterhaltung einer Narkose/Sedierung verwendet. Die hepatische, ebenfalls

Cytochrom-P450-2E1-abhängige Metabolisierungsrate ist zehnfach geringer als diejenige von ISO, die Toxizität gilt daher als geringer. Wie bei ISO entstehen durch oxidativen Abbau Trifluoressigsäure, Fluorid und CO<sub>2</sub>.

**Tabelle 1: Eigenschaften von Isofluran und Desfluran**

	Isofluran	Desfluran
Strukturformel	$  \begin{array}{c}  \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\    \quad   \quad   \\  \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{F} \\    \quad   \quad   \\  \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F}  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\    \quad   \quad   \\  \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{F} \\    \quad   \quad   \\  \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F}  \end{array}  $
Dampfdruck bei 20°C [mmHg]	240	664
Siedepunkt [°C]	48,5	23,5
Aggregatzustand bei 20°C	flüssig	flüssig
Geruch	ätherartig	ätherartig
Schleimhautreizung	gering	deutlich
Metabolisierungsrate	0,2%	0,02%
Metabolisierungsweg	Abbau zu Trifluor-Essigsäure	
MAC (für 31-65 Jahre) [Vol.-% in 100% O <sub>2</sub> ]	1,2	6,0
MAC <sub>awake</sub> [Vol.-% in 100% O <sub>2</sub> ]	0,4-0,6	2,0-3,0

Quellen: F. Kehl in [32] (S. 48, 55), modifiziert nach [25]. MAC = minimale alveoläre Konzentration.

**Toxizität:** Trotz der genannten Abbauprodukte gelten ISO und DES als nicht hepatotoxisch [33] oder nephrotoxisch [11; 34; 35]. Trifluoressigsäure kann zwar prinzipiell mit Leberproteinen reagieren und ein Epitop für Autoantikörper bilden – ein immunologischer Leberschaden (Autoimmunhepatitis) nach wiederholten Narkosen mit ISO oder DES wurde allerdings nur selten beschrieben und basiert vermutlich auf einer Vorsensibilisierung durch Narkosen mit Halothan [36].

**Wirkort und Wirkstärke.** VA wirken zum einen im gesamten zentralen Nervensystem (ZNS = Gehirn und Rückenmark), zum anderen werden weitere Organe, beispielsweise das kardiovaskuläre System beeinflusst. Die genaue Wirkweise ist bis heute nicht geklärt. Bisher nachgewiesen wurden viele Wechselwirkungen zwischen VA und diversen neuronalen Ionenkanälen, Transmitter- und Rezeptorsystemen [37]. Ausschlaggebend für die Wirkstärke eines VA ist dessen Partialdruck im Blut und ZNS. Um eine identische Wirkung der VA zu erreichen, z. B. Toleranz eines chirurgischen Hautschnittes, wird ein gegenüber ISO um den Faktor 5 größerer Volumenanteil DES in der Inspirationsluft benötigt (siehe MAC in Tabelle 1). DES ist folglich weniger potent als ISO. Die MAC wurde definiert, um Inhalationsanästhetika trotz des Wirkstärken-

unterschiedes vergleichen zu können. Sie ist allerdings kein direktes Maß für die Wirkstärke oder Narkosetiefe, sondern für die Hemmung der spinalen Schmerzreaktion der Motoneurone im Vorderhorn. Anders ausgedrückt, sind unter einer reinen Inhalationsanästhesie nicht kortikale Neurone für eine Abwehrbewegung nach Hautschnitt verantwortlich, sondern spinale Neurone. Während die MAC bereits u.a. mit zunehmendem Alter, Anämie und Hypotension sinkt, kann sie zusätzlich durch Gabe von Opioiden herabgesetzt werden [38; 39]. Auch die Körpertemperatur hat Einfluss auf die MAC: Fieber erhöht die MAC, Hypothermie reduziert sie [40]. Patienten auf ICU erhalten i.d.R. Dosierungen im Rahmen eines Bruchteils ( $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$ ) der MAC [14; 34], mit dem Ziel diese nur so tief zu sedieren, dass sie auf Ansprache hin die Augen öffnen. Der Bruchteil der MAC, zu dem ein Patient die Augen auf Ansprache hin öffnet, wird als  $MAC_{awake}$  bezeichnet. Entgegen der MAC kann die  $MAC_{awake}$  nicht oder nur minimal durch Opiode herabgesetzt werden [38; 39]. Zur Quantifizierung der VA-Exposition unter Beachtung von Konzentration und Dauer dienen MAC-Stunden. Sie sind das Produkt aus mittlerer MAC und Applikationsdauer.

**Nichtsedierende Wirkeffekte.** Neben der sedierenden Wirkung sind VA mit einer Reihe weiterer Effekte verbunden, von denen nur einige beispielhaft erwähnt werden sollen. Bemerkenswert ist, dass autonome Funktionen wie Atem- und Kreislaufregulation erst durch höhere Partialdrücke beeinträchtigt werden als höhere kognitive Funktionen wie Bewusstsein und Gedächtnis [41]. Dies erlaubt, trotz Abschwächung der physiologischen Antwort auf Hyperkapnie und Hypoxie [42], eine suffiziente Spontanatmung unter (tiefer) Sedierung. Ein hypoventilationsbedingter Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes ( $P_aCO_2$ ) ist möglich. Alle VA wirken zudem bei bestehender Bronchokonstriktion bronchodilatativ und senken den Atemwegswiderstand [43]. Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (z.B. anaphylaxiebedingtem Bronchospasmus oder refraktärem Status asthmaticus) können davon profitieren [44; 45]. Da auch Blutdruck und Herzfrequenz in niedrigen Konzentrationen unbeeinflusst bleiben, ist ein stabiler kardiovaskulärer Sedierungsverlauf möglich. Gegenüber i.v. Sedativa ist die kardiovaskuläre Kreislaufstabilität vergleichbar oder besser [46]. Ein in der Literatur beschriebener schmerzlindernder und opioideinsparender Effekt wird zurückgeführt auf die Blockade von NMDA-(N-Methyl-Aspartat-)Rezeptoren [11]. VA weisen zudem kardioprotektive Effekte auf [47]; mögliche lungenprotektive und neuroprotektive Effekte sind nicht abschließend geklärt [10; 48]. In der Behandlung des refraktären Status epilepticus werden VA seit langem mit Erfolg eingesetzt [49; 50].

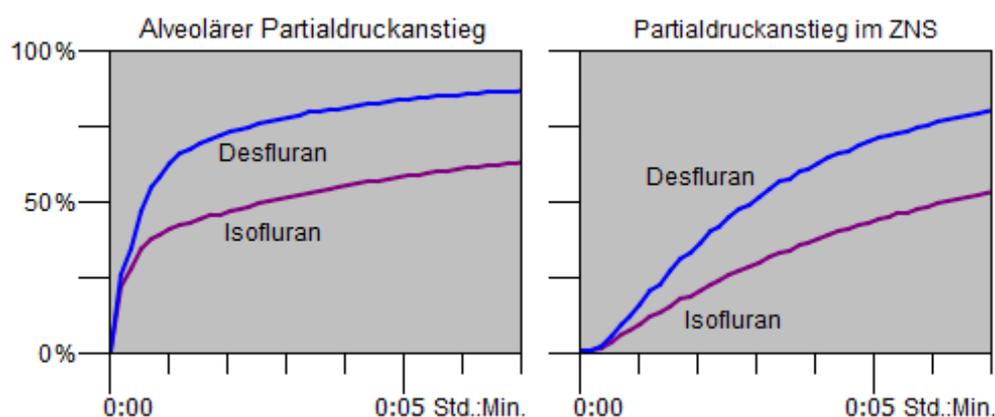
### 2.4.2 Absorption, Verteilung und Umverteilung

Zusammen mit der Inspirationsluft werden VA bis in die Alveolen transportiert und diffundieren rasch durch die alveolokapilläre Membran (Blut-Gas-Schranke). Diese und auch die Blut-Hirn-Schranke sind für VA gut permeabel. Treibende Kraft dabei ist der Partialdruckgradient zwischen Alveolen und Blut (bzw. Blut und Gehirn). Im Blut besitzen VA eine nur geringe physikalische Löslichkeit. Die Blutlöslichkeit oder besser die Verteilung eines VA zwischen alveolärer Gasphase und Blut lässt sich mit Hilfe des folgenden als Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (Blut-Gas-VK) bezeichneten Quotienten beschreiben und quantifizieren:  $\frac{\text{Konzentration VA}_{\text{Blut}}}{\text{Konzentration VA}_{\text{alveoläre Gasphase}}}$ . DES besitzt gegenüber ISO einen geringeren Blut-Gas-VK (Tabelle 2). Das Blut ist daher schneller mit DES als mit ISO gesättigt, DES flutet schneller im ZNS an. Die bei DES rascher steigenden Partialdrücke in den Alveolen und im ZNS werden in Abbildung 2 verdeutlicht.

**Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten**

	Isofluran	Desfluran
Blut-Gas-VK	1,4	0,4
Gehirn-Blut-VK	1,6	1,3
Muskel-Blut-VK	2,9	2,0
Fett-Blut-VK	45	27

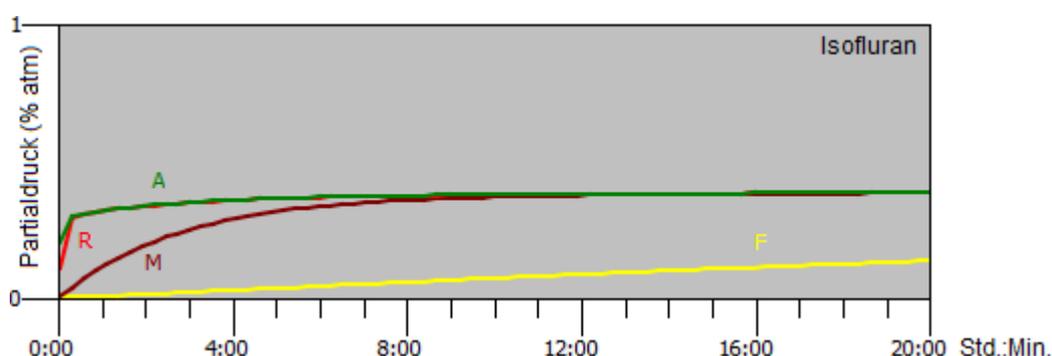
Quellen: F. Kehl in [32] (S. 51). VK=Verteilungskoeffizient bei 37°C.



**Abbildung 2:** Partialdruckanstiege über die Zeit bei konstanter inspiratorischer Konzentration

Verwendete Software: Gas Man® 4.3 [51]. Simulationsparameter siehe Anlage 2 S. 74. Achsen und Beschriftungen wurden angepasst.

Im Körper verteilt werden VA abhängig von der organspezifischen Durchblutung, gemessen am Anteil am Herzzeitvolumen (HZV). Die körperrgewichtbezogene Organdurchblutung des Gehirns mit etwa  $54 \text{ ml Blut min}^{-1}$  je Kilogramm ist deutlich größer als diejenige von Muskulatur oder Fettgewebe ( $2,7$  bzw.  $1,4 \text{ ml Blut min}^{-1}$  je kg) (Krämer und Spies S. 35 in [32]). VA gelangen dadurch sehr schnell in das ZNS. Zudem können theoretische „Kompartimente“ unterschieden werden, anhand von Ausmaß der Durchblutung und gewebespezifischer Affinität zu VA. Pharmakologische Mehrkompartimente-Modelle greifen diese Kompartimente auf und beschreiben, wie sich VA im Körper verteilen. Ausgehend vom zentralen Lungen-Kompartiment (Alveolen) reichern sich VA schnell in gut perfundierten Geweben (gefäßreiches oder „schnelles“ Kompartiment) an. In weniger gut perfundierten, „langsameren“ Kompartimenten steigt der Partialdruck hingegen langsamer. Zum schnellen Kompartiment mit einem großen Anteil am HZV gehören Herz, Leber, Niere und Gehirn. Muskulatur und Haut stellen das mittelschnelle Kompartiment dar, das Fettgewebe das langsame, nochmals geringer perfundierte Kompartiment. Zu beachten ist, dass Fettgewebe auch in gut perfundierten Geweben enthalten ist, oder diese umgibt (z.B. Mesenterium, Omentum, Perikard). Dieses Fettgewebe wird von manchen Autoren als viertes, das übrige Fettgewebe als fünftes Kompartiment gezählt [52; 53]. Abbildung 3 stellt simulierte Anstiegsgeschwindigkeiten sowie den Verlauf des ISO-Partialdruckes je Kompartiment bei konstanter Applikation dar. Während der Partialdruck in den Alveolen (A) und im Gehirn (R) nahezu zeitgleich steigt, benötigt die Muskulatur (M) und insbesondere das Fettgewebe (F) länger, bis höhere Partialdrücke erreicht werden.



**Abbildung 3:** Simulation der Anflutung von Isofluran

Mit Gas Man® 4.3 [51] simulierter Anstieg und Verlauf des Partialdruckes von ISO in den verschiedenen Kompartimenten bei konstanter inspiratorischer Konzentration. A=Alveolen, R=schnelles/gefäßreiches Kompartiment (Gehirn), M=Muskulatur, F=Fettgewebe. Simulationsparameter siehe Anlage 2 S. 74. Achsen und Beschriftungen wurden angepasst.

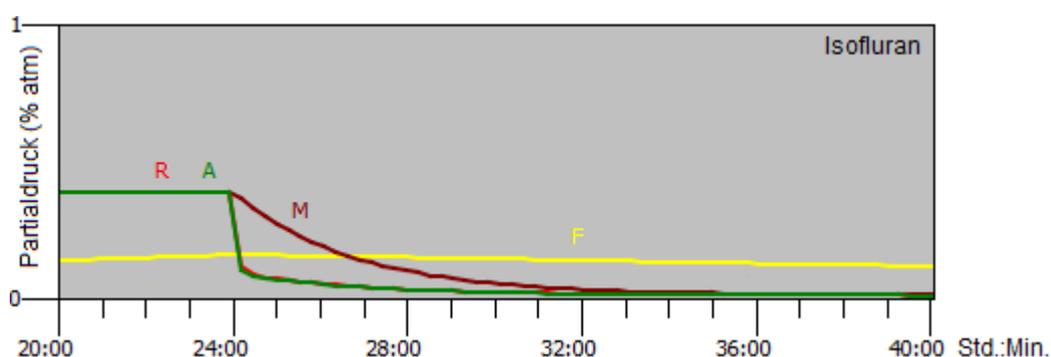
Für den passiven Übertritt der VA in die verschiedenen Gewebearten ist die spezifische VA-Affinität der Gewebe ausschlaggebend. Definiert und quantifiziert wird diese (und somit die VA-Löslichkeit im Gewebe) durch Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten ( $\text{Gewebe-Blut-VK} = \text{Quotient } \frac{\text{VA-Konzentration}_{\text{Gewebeart}}}{\text{VA-Konzentration}_{\text{Blut}}}$ ). Analog dem Blut-Gas-VK sind auch diese im Falle von DES stets kleiner als diejenigen von ISO (siehe Tabelle 2). Daher stellen sich Gleichgewichtszustände zwischen dem Partialdruck im Blut und in den Geweben bei DES rascher ein. Da der Partialdruck im ZNS für die Wirkung entscheidend ist, setzt auch diese im Falle von DES früher ein (vergleiche Partialdruck-Anstieg im ZNS in Abbildung 2). Pharmakokinetisch erweist sich die geringe Löslichkeit von DES somit als Vorteil, während sie für den Wirkeffekt noch von Nachteil war (höhere MAC). Während sich das Partialdruckgleichgewicht zwischen Blut und Fettgewebe in einem Zeitraum von Tagen einstellt (siehe Kurve F in Abbildung 3 oben und Abbildung 4 unten), stellt es sich zwischen Blut und Muskulatur nach etwa vier Stunden [54] ein. Zwischen Blut und ZNS liegt das Partialdruckgleichgewicht hingegen bereits nach wenigen Minuten [54] vor. Die Messung der VA-Konzentration in der Ausatemluft erlaubt dann eine Abschätzung der Wirkkonzentration im ZNS [55; 56]. Und auch im Konzentrationsabfall nach Applikationsstopp entsprechen die alveolären Konzentrationsabfallszeiten denjenigen des Gehirns [55].

Eine nach langer Applikationsdauer mögliche Akkumulation von VA betrifft vor allem das hochaffine Fettgewebe. Aufgrund der besseren Löslichkeit setzt die Akkumulation von ISO früher ein [55] und fällt insgesamt größer aus als diejenige von DES. Der VA-Aufnahme sind allerdings Grenzen gesetzt. Sie sinkt durch Sättigung der Gewebe und Erreichen des Partialdruckgleichgewichtszustandes zwischen Blut und Gewebe.

### **2.4.3 Elimination und Einflussfaktoren**

Neben dem geringfügigen hepatischen Abbau mit Defluoridierung durch Cytochrom P450 2E1 [57] und einem ebenfalls geringfügigen Verlust über Pleura und Peritoneum [58] sowie Haut [59], erfolgt die VA-Elimination größtenteils pulmonal. Bereits die Umverteilung des VA mit dem Blutfluss in die langsameren Kompartimente führt nach Applikationsstopp zur Abnahme des VA-Partialdruckes im ZNS. Das Fettgewebe nimmt zu diesem Zeitpunkt sogar noch VA auf, da es selbst nach 24 Stunden noch nicht gesättigt ist. Aus dem Blut in die Alveolen diffundiert DES aufgrund der geringeren Blutlöslichkeit schneller als ISO. Geschwindigkeitsbestimmend für die VA-Elimination sind neben der Blutlöslichkeit das Ausmaß der Akkumulation, das

Herzzeitvolumen, die inspiratorische VA-Konzentration und die alveoläre Ventilation. Die alveoläre Frischluftventilation führt zu einem hohen Konzentrationsgradienten zwischen Blut und alveolärer Gasphase und ist insbesondere für die frühe Eliminationsphase ( $\alpha$ -Eliminationsphase) von ISO bedeutsam. Die  $\alpha$ -Eliminationsphase zeigt sich in einem anfänglich raschen et. Konzentrationsabfall. Sie geht über in einen sich zunehmend verlangsamenden Konzentrationsabfall ( $\beta$ -Eliminationsphase), der mehrere Tage dauern kann [60]. Die  $\alpha$ -Eliminationsphase ergibt sich aus der raschen VA-Abgabe aus dem schnellen Kompartiment, die  $\beta$ -Eliminationsphase aus der langsameren VA-Abgabe aus dem mittelschnellen Kompartiment (Muskulatur) und der nochmals langsameren VA-Abgabe aus dem Fettgewebe. Abbildung 4 stellt simulierte Kurven der Partialdruckabfälle der verschiedenen Kompartimente nach Applikationsstopp und Frischluftventilation nach 24-stündiger ISO-Applikation dar. Während die ISO-Partialdrücke in den Alveolen (A) und im schnellen Kompartiment (R) rasch mit übereinstimmender Geschwindigkeit fallen, benötigt die Muskulatur (M) und insbesondere das nochmals geringer perfundierte Fettgewebe (F) länger, bis niedrige Partialdrücke erreicht werden. Die Simulation zeigt zudem einen auch nach 24-stündiger Applikation geringeren ISO-Partialdruck im Fettgewebe als in der Muskulatur. Die fallende alveoläre Partialdruckkurve (A) stellt eine Kurve mit multiexponentieller Gleichung dar [61]. Das Konzentrationsniveau ihres späteren Kurvenabschnittes wird von der verzögerten VA-Freisetzung aus der Muskulatur und insbesondere aus dem Fettgewebe bestimmt.



**Abbildung 4:** Simulation der Abflutung von Isofluran

Mit Gas Man® 4.3 [51] simulierter Abfall des Partialdruckes von ISO in den verschiedenen Kompartimenten: A=Alveolen, R=schnelles/gefäßreiches Kompartiment (Gehirn), M=Muskulatur, F=Fettgewebe. Simulationsparameter in Anlage 2 S. 74. Achsen und Beschriftungen wurden angepasst.

## 2.5 Aufwach- und Dekrementzeiten

Untersucht wird das frühe Aufwachverhalten oft anhand von Aufwach- und Extubationszeiten, sowie der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Übelkeit und Erbrechen. DES wird auf ICU bisher kaum verwendet, ein direkter Vergleich mit ISO nach längerer Sedierungsdauer fehlt in der Literatur. Löslichkeitsbedingt unterschiedlich schnelle Eliminationsgeschwindigkeiten von ISO und DES könnten aber die Aufwachzeiten insbesondere nach prolongierter Applikationsdauer beeinflussen [62]. Gemäß pharmakokinetischer Studien [53; 55; 60] verlängern sich mit zunehmender Sedierungsdauer die Dekrementzeiten beider VA. Die T50% allein lässt jedoch keine hinreichende Aussage über den Wirkverlust der VA (z.B. Aufwachzeitpunkt) oder über die kognitive Erholung zu. Je nach Ausgangskonzentration und Applikationsdauer ist stattdessen die T80% oder die T90% (Dekrementzeiten bis Konzentrationsabfall um 80% bzw. 90% auf 20% bzw. 10% der Ausgangskonzentration) relevanter. Man spricht auch von der „bedeutsamen Konzentrationsabfallszeit“ oder „relevant decrement time“. Während kognitive Leistungen bei  $\geq 0,1$  MAC zunehmend beeinträchtigt werden und psychomotorische Tests bei 0,2 MAC teilweise nicht mehr möglich sind, ist bei 0,05 MAC keinerlei Beeinträchtigung von kognitiver Leistung und manueller Gewandtheit feststellbar [63]. Ausgehend von beispielsweise 0,5 MAC wäre ein Konzentrationsabfall um 80% (auf 0,1 MAC) nötig, um eine kognitive Beeinträchtigung (größtenteils) aufzuheben. Damit wäre die T80% von Interesse. Analog sind für das Öffnen der Augen auf Ansprache ( $MAC_{awake}$ ) und Bewegen der Extremitäten auf Kommando unterschiedliche Konzentrationen und Dekrementzeiten relevant.

Gegenüber i.v. Sedativa sind die Aufwach- und Extubationszeiten nach Sedierung mit VA signifikant kürzer, Übelkeit und Erbrechen traten nach VA nicht häufiger auf [46]. Zudem ist die Aufwachqualität nach VA insgesamt besser: die Patienten sind weniger unruhig und aggressiv [11]. Sechs Monate nach Entlassung von ICU wurden Erinnerungen an Halluzinationen und Wahnvorstellungen tendenziell weniger häufig berichtet, von Patienten die mit ISO vs. Midazolam sediert wurden [64].

## 2.6 Fragestellung und Zielsetzung

Die bisherigen pharmakokinetischen Studien [53; 55; 60] betrachten die Elimination von DES und ISO nach lediglich bis zu sechsständiger Applikationsdauer. Anhand der unterschiedlichen Löslichkeit und Akkumulationsneigung beider VA können Vermutungen bezüglich der Dekrementzeiten nach längerer Applikationsdauer angestellt werden. Vergleichsstudien welche die Dekrement- und Aufwachzeiten nach Beendigung einer längeren Sedierung auf ICU mit DES versus ISO behandeln, gibt es keine. Maschinell beatmete Patienten auf ICU werden allerdings häufig 24 Stunden und länger sediert [65]. Im Anschluss sind lange kontextsensitive Dekrementzeiten und Aufwachzeiten möglich, theoretisch sowohl nach ISO als auch nach DES. Ungeklärt ist insbesondere, wie groß mögliche Unterschiede der Dekrement- und Aufwachzeiten nach etwa 24-stündiger Sedierung im auf ICU relevanten, niedrigen Konzentrationsbereich (0,2-0,6 MAC) nahe der  $MAC_{awake}$  ausfallen und wie groß der stündliche VA-Verbrauch unter Verwendung des Mirus™-Systems ist. Diese Forschungslücke wird mit der vorliegenden Arbeit aufgegriffen. Daneben sollten zwei weitere Dissertationsarbeiten die Phase der inhalativen Sedierung und die Nachbeobachtungsphase untersuchen. Dazu wurde eine prospektive, kontrollierte Studie auf ICU durchgeführt, welche die Sedierung mit DES und ISO vergleicht. Im Sedierungsfenster nach etwa 24 Stunden wurde der et. Konzentrationsabfall unter Spontanatmung gemessen. Gleichzeitig erfasste ein minütlich wiederholter Reaktionstest die Aufwachzeiten. Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

- 1) DES weist nach etwa vierundzwanzigständiger Sedierung mit Konzentrationen nahe der  $MAC_{awake}$  kürzere Dekrementzeiten auf als ISO.
- 2) Patienten, die mit Konzentrationen nahe der  $MAC_{awake}$  etwa 24 Stunden lang mit DES sediert wurden, zeigen ein rascheres Aufwachen als Patienten, die mit ISO sediert wurden.

### 3 METHODIK

#### 3.1 Studiendesign

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes lag vor (208/16). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00011403). Sie stellt eine prospektive, kontrollierte Studie mit alternierender Zuweisung der Patienten in die Studiengruppen ISO (inhalative Sedierung mittels Mirus™-System und ISO) und DES (inhalative Sedierung mittels Mirus™-System und DES) dar. Für beide VA stand jeweils nur eine Gerätevariante zur Verfügung. Maßgeblich für die Reihenfolge der Gruppeneinteilung war der Einwilligungszeitpunkt. Da die Patienten aufgrund ihrer akuten Erkrankung bereits intubiert und sediert waren, konnte die Studieneinwilligung durch den Patienten nicht vor Studienbeginn erfolgen. Vom Amtsgericht bestellte Betreuer wurden daher über die Studie aufgeklärt und um Einwilligung gebeten (Anlage 3 S. 75). Nachträglich wurde die Einwilligung der Patienten in die Verwendung der erhobenen Daten eingeholt. Die Studie wurde auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

#### **Zielgrößen:**

- T50% (primärer Endpunkt)
- Sekundärziele:
  - T80%
  - Zeit bis RASS -4, RASS -3, RASS -2, RASS -1, RASS 0
  - Zeit bis Narcotrend®-Stadium A (Wachheit)
  - Zeit bis Augenöffnen auf Aufforderung
  - Zeit bis erste Bewegung einer Extremität auf Aufforderung
  - Zeit bis erster Händedruck auf Aufforderung
  - Zeit bis Bewegung aller Extremitäten auf Aufforderung (Endpunkt)
  - VA-Verbrauchsmenge pro Stunde

#### **Einschlusskriterien:**

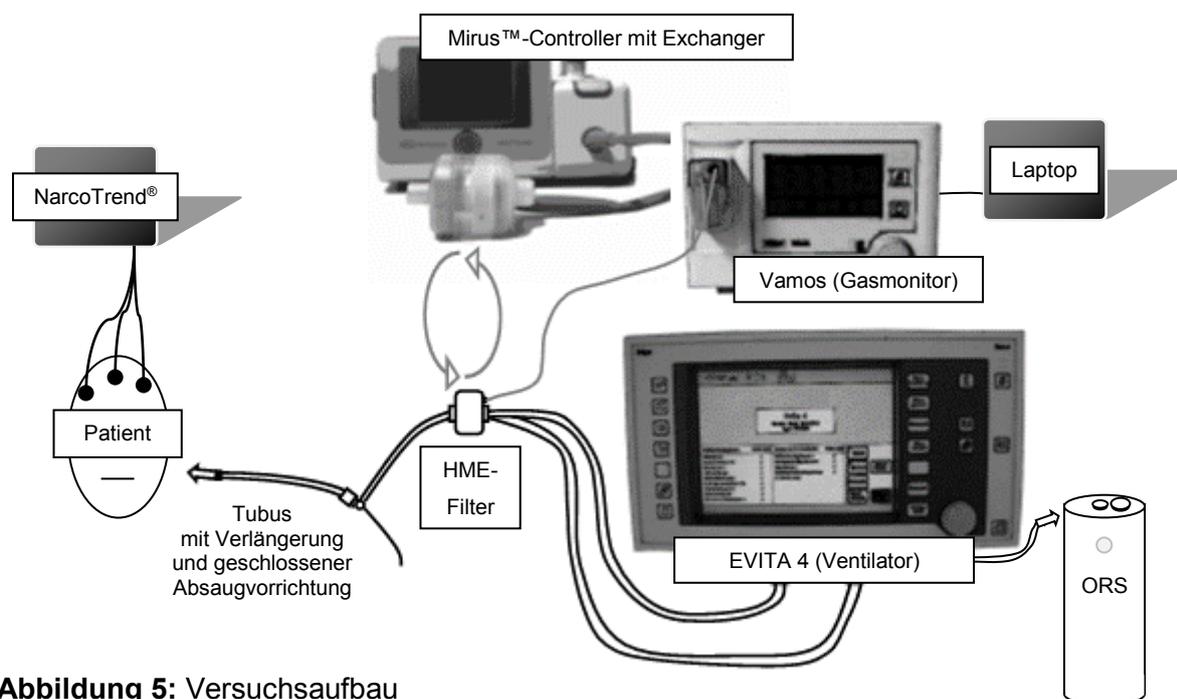
- beatmete Patienten  $\geq 18$  Jahre mit zu erwartender Sedierungsdauer  $\geq 24$  Stunden, z.B. Patienten mit Polytrauma, Thoraxtrauma, ARDS (acute respiratory distress syndrome), hohem i.v. Sedierungsbedarf

**Ausschlusskriterien:**

- Kontraindikationen für den Einsatz von VA (z.B. Schwangerschaft, Maligne Hyperthermie in der Anamnese)
- Sedierungs- oder Beatmungsdauer vor Studienbeginn > 48 Std.
- Atemzugvolumen < 300 ml (< 200 ml bei extrakorporaler Membranoxygenierung)
- Gehörlosigkeit oder Unfähigkeit bereits vor Erkrankungsbeginn einfache verbale Aufforderungen zu befolgen
- gravierende neurologische Ausfälle (Schädel-Hirn-Trauma mit massiver Blutung, erhöhter Hirndruck, hohe Wahrscheinlichkeit eines diffusen axonalen Schadens, fortgeschrittene Demenz)
- infauste Prognose (voraussichtliche Überlebenszeit < 24 Std. oder Therapielimitierung)

**3.2 Studienablauf****3.2.1 Vorbereitung & verwendete Geräte**

Nach Screening, Einwilligung und alternierender Gruppenzuteilung wurde der entsprechende Mirus™-Controller eingeschaltet und vorgeheizt. Tabelle 3 enthält die Gebrauchs- und Verbrauchsgegenstände mit Herstellerangaben. Neben dem bestehenden intensivmedizinischen Standardmonitoring wurde der EEG-Monitor NarcoTrend® mit dreipoliger EEG-Ableitung eingesetzt (Elektrodenanbringung gemäß Manual). Vorbereitend wurde die Haut mit Hautantiseptikum Cutasept® (BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland) und Kompressen gereinigt, entfettet und mittels Reinigungspaste One Step® AbrasivPlus (H+H Medizinprodukte GbR., Münster, Deutschland) abgerieben. Als Beatmungsgerät diente EVITA 4. Dieses wurde mit dem Mirus™-ORS-Clean-Air, angeschlossen an das Vakuumsystem, verbunden. Der Mirus™-Exchanger wurde zur Sedierung anstelle des HME-Filters platziert (Abbildung 5). Der Konzentrationsabfall der VA im Sedierungsfenster wurde nach Austausch des Mirus™-Exchangers durch einen HME-Filter mittels Vamos-Gasmonitor gemessen.



**Abbildung 5:** Versuchsaufbau

Nach Applikationsstopp von Isofluran/Desfluran und Ausbau des Mirus™-Exchangers wird der Konzentrationsabfall in der Ausatemluft über einen HME-Filter (heat and moisture exchanger mit Filter) mit Messgasleitung zum Gasmonitor gemessen und aufgezeichnet. ORS = Open Reservoir Scavenger System (angeschlossen an ein zentrales Vakuumsystem).

**Tabelle 3: Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien**

<b>EVITA 4</b>	Beatmungsgerät Version 04.26 27.11.2014, Type 8421828 Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland
<b>Mirus™</b> -Controller, -Exchanger, Open Reservoir Scavenger System	Zwei Controller, jeweils spezifisch für Desfluran oder Isofluran Hardwareversion: 1.5, Softwareversion: 1.05.04 Hersteller: TIM, Technologie Institut Medizin GmbH, Andernach, Deutschland Vertrieb: Pall GmbH, Dreieich, Deutschland
<b>Vamos</b> Wasserfalle, Gasmessleitung	Gasmonitor Software-Version: 03.07 Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland Messgenauigkeit ISO 21647
<b>HME-Filter</b> (heat and moisture exchanger mit Filter)	Humid-Vent Filter Compact S Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland
<b>Tubusverlängerung</b>	Int`Air Medical, Bourg-en-Bresse, Frankreich
<b>Absaugvorrichtung</b>	OptiFlo (48h 54cm), Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, Deutschland
<b>Isofluran, Forene®</b>	Aesica Queenborough Limited, Queenborough, UK
<b>Desfluran, Suprane®</b>	Baxter S.A., Lessines, Belgien
<b>NarcoTrend®</b>	EEG-Monitor zur Überwachung der Sedierungstiefe Softwareversion 3.0, Buildversion: [150703]R, für Intensivstation Narcotrend-Gruppe, Hannover, Deutschland
Elektroden	Ambu® BlueSensor, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland
<b>Laptop</b> (personal computer)	Betriebssystem Windows® 7, Microsoft® Corporation, Redmond, USA

### **3.2.2 Studiendurchführung**

#### **3.2.2.1 Beginn der inhalativen Sedierung**

Vor Beginn der inhalativen Sedierung wurden Ausgangswerte unter der bisherigen i.v. Propofolsedierung erhoben. Dazu zählten Vitalparameter, Katecholamin- und Opioid-Dosierung, Beatmungsparameter, Ergebnisse der Blutgasanalyse (BGA), Sedierungstiefe (RASS, NarcoTrend®-Index) und Reflexe (Anlage 5, Anlage 6 S. 77/78). Anschließend wurde der Mirus™-Controller konfiguriert (Patientenalter, Alarmgrenzen, Anflutungsgeschwindigkeit „Hase“) und eine Zielkonzentration von 0,3 MAC eingestellt. Bei einem positiven endexpiratorischen Druck von  $\geq 10$  mbar wurde ein Endotrachealtubus vor Diskonnektion geklemmt. Folgend wurde der Mirus™-Exchanger zwischen Trachealkanüle bzw. Endotrachealtubus mit Tubusverlängerung und Y-Teil des Beatmungsschlauches eingesetzt (Abbildung 5) und die Klemmung aufgehoben. Medikamentenvernebelungssysteme wurden ausgebaut, sofern vorhanden. Mit einer Zielkonzentration von 0,3 MAC wurde die inhalative Sedierung begonnen und die i.v. Sedierung beendet. Neben der Zielsedierungstiefe (RASS -3 bis -4) sollte eine Spontanatmung erreicht werden. Um diese zu begünstigen wurde die Remifentanildosierung halbiert und ein  $P_aCO_2$  von bis zu 60 mmHg angestrebt. Bei Bedarf wurde das Atemminutenvolumen (AMV) reduziert. Setzte keine Spontanatmung ein, wurde die Remifentanildosierung weiter reduziert. Bei Einsetzen von Spontanatmung wurde der Beatmungsmodus CPAP-ASB eingestellt und ein  $P_aCO_2$ -Zielwert zwischen 40-50 mmHg angestrebt. Anlage 4 S. 77 zeigt den Algorithmus zum Erlangen der Spontanatmung.

#### **3.2.2.2 Begleitmedikation**

Nur in kritischen Situationen durften Propofol-Boli verabreicht werden, beispielsweise bei Nichtbeatmenlassen durch „Pressen“ gegen das Beatmungsgerät oder Ähnliches. In einer solchen Situation wurde zuerst die MAC erhöht und bei Bedarf 0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht Propofol i.v. verabreicht. Andere Sedativa oder Hypnotika wurden nicht verwendet. Auch Relaxantien oder andere Opioide anstatt Remifentanil wurden nicht eingesetzt.

#### **3.2.2.3 Klinische Untersuchungen und Anpassungen der Konzentration**

Alle 2 Stunden ( $\pm 15$  Minuten) wurden die Patienten analog der Erhebung der Ausgangswerte untersucht. Eventuelle unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen oder Besonderheiten wurden dokumentiert. Sofern in der standardisierten klinischen Untersuchung keine Reaktion feststellbar war (Augen öffnen, Grimassieren,

Husten, Anstieg Herzfrequenz > 20%, Anstieg systolischer Blutdruck > 20%), wurde die Zielkonzentration um 0,1 MAC gesenkt. Weitere Anpassungen der Zielkonzentration erfolgten im Rahmen therapeutischer oder pflegerischer Maßnahmen. Änderungen der Zielkonzentration zwei Stunden vor dem Sedierungsfenster sollten unterbleiben.

#### **3.2.2.4 Messung von Konzentrationsabfall und Aufwachzeiten**

Nach  $24 \pm 6$  Stunden fand im Sedierungsfenster die Messung des et. VA-Konzentrationsabfalls statt. Der Endotrachealtubus wurde geklemmt, der Mirus™-Exchanger ausgebaut und ein HME-Filter anstelle des Reflektors platziert. Dieser war über eine Messgasleitung mit dem Gasmonitor Vamos verbunden (Abbildung 5 S. 17). Bei den 11 letzten Patienten wurde der HME-Filter mit Messgasleitung bereits einige Minuten vor Reflektorausbau zwischen Mirus™-Exchanger und Tubusverlängerung platziert. Bei Aufheben der Klemmung wurde eine Stoppuhr gestartet und die Atemgaskonzentrationen mittels Vamos gemessen. Die bestehende Remifentanildosierung blieb unverändert. Gleichzeitig zur Messung des Konzentrationsabfalls fand ein standardisierter Reaktionstest statt (Anlage 7 S. 79), mit dem Ziel einer einheitlichen Untersuchung der Aufwachzeiten. Eine Minute nach Applikationsstopp und jede weitere Minute wurden folgende Punkte durchgeführt bzw. untersucht:

- Ansprache mit Nachname „Herr/Frau ...“
- Aufforderung „Bitte machen Sie die Augen auf“
- Aufforderung „Bitte drücken Sie meine Hand“
- Aufforderung „Bitte wackeln Sie mit dem rechten/linken Bein“
- Lidreflex
- Reaktion auf Glabella tap
- Pupillenweite ohne Lichtreaktion
- Bulbusstellung
- Sedierungstiefe (RASS, Narcotrend®-Index)

Die Punkte Lidreflex bis Bulbusstellung wurden nur durchgeführt, sofern der Patient vorher keine Reaktion zeigte. Eventuelle Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse (definiert als Übelkeit, Erbrechen, Shivering, Pressen gegen die Beatmung etc.) oder Besonderheiten wurden dokumentiert und das Sedierungsfenster, wenn nötig, vorzeitig abgebrochen. Endpunkt war das Bewegen aller Extremitäten auf Aufforderung. Die Anschlussedierung erfolgte je Anordnung des behandelnden Arztes.

### 3.3 Datenverarbeitung

#### 3.3.1 Berechnung der Dekrementzeiten und Abflutungsquotienten

Als Ausgangskonzentration des Konzentrationsabfalls wurde die vor Reflektorausbau zuletzt vom Mirus™-Controller gespeicherte VA-Konzentration verwendet, wenn keine parallele Konzentrationsmessung mit Vamos erfolgte. Durch den Ausbau des Mirus™-Exchangers kam es zu einem Zeitverzug, bis die Konzentrationen mit Vamos (wieder) gemessen und gespeichert werden konnten. Dieser Zeitverzug wurde unter Bezugnahme auf die AF mit der Dauer eines Atemhubes veranschlagt. Im Konzentrationsabfall selbst wurden anschließend die Konzentrations-Maxima der Expirationen bestimmt.

Folgend wurden die Dekrementzeiten mit dem Ziel einer sicherheitsorientierten, objektiven und für beide Patientengruppen identischen Berechnungsweise ermittelt. Folgender Algorithmus wurde angewandt: fiel die et. VA-Konzentration auf bzw. unter 50% der Ausgangskonzentration, so galt dieser Zeitpunkt als T50%. Voraussetzung war, dass bis zu einer Zeitdauer von einer Minute über diesen Zeitpunkt hinaus, maximal 10% der Folgekonzentrationen diese Dekrement-Marke erneut überschritten. Durch diese Voraussetzung wurden Schwankungen der et. VA-Konzentration teilweise toleriert, sodass wenige et. Gasspitzen im späteren Verlauf nicht dazu führten, dass Dekrementzeiten unplausibel spät festgelegt wurden. Umgekehrt wurden künstlich niedrige VA-Konzentrationen herausgefiltert, sodass diese nicht zu einer zu frühzeitigen Festlegung des Dekrementzeitpunktes führten. Künstlich niedrige VA-Konzentrationen wurden anhand unvollständiger Ausatmungen mit verhältnismäßig deutlich zu niedriger CO<sub>2</sub>-Konzentrationen identifiziert. Analog der Berechnungsweise der T50% wurden die Dekrementzeiten T10%, T20%, T30%, T40%, T60%, T70%, T80% und T90% berechnet. Die 10%-Toleranzgrenze in der Folgeminute war zudem Berechnungsgrundlage der **Abflutungsquotienten**  $[F_A]/[F_{A0}]$  der Einzelpatienten, die gruppenweise gemittelt die Abflutungskurven von ISO und DES ergeben. Abflutungsquotienten allgemein beschreiben den Anteil der alveolären Konzentration  $[F_A]$  an der Ausgangskonzentration  $[F_{A0}]$ . Beispielsweise beträgt der Abflutungsquotient bei Erreichen der T80%  $0,2 = 20\%$ .

### 3.3.2 Aufwachzeiten und MAC-Berechnung

Das Aufwachverhalten im Sedierungsfenster wurde u.a. anhand der Zeiten von Reflektorausbau bis Augenöffnen, Drücken der Hände und Bewegen aller Extremitäten auf Aufforderung sowie anhand des Verlaufs der Sedierungstiefe (RASS und NarcoTrend®-Index) untersucht. Anhand der VA-Konzentration zum Zeitpunkt der Merkmale wurden die MAC-Fractionen berechnet. Die Berechnung dieser erfolgte nach Formel 2, abgeleitet von Formel 1 [40] zur Berechnung der MAC (MAC 1,0) in Abhängigkeit von Alter und Temperatur. Analog wurden alle weiteren MAC-Angaben in der vorliegenden Arbeit berechnet.

$$MAC(Alter, Temp.) = [1 - (0,05)(37 - Temp.)] * MAC[atm](1,32 * 10^{-0,00303 * Alter})$$

mit  $MAC[atm] = 0,0119$  (Isofluran) bzw.  $0,0645$  (Desfluran)

**Formel 1:** Alters- und temperaturkorrigierte MAC nach Eger [40]

$$MAC \text{ Fraktion} = \frac{\text{endtidale Konzentration des volatilen Anästhetikums [Vol. -\%]}}{([1 - (0,05)(37 - Temp.)] * MAC[atm](1,32 * 10^{-0,00303 * Alter})) * 100 \left[ \frac{\text{Vol. -\%}}{atm} \right]}$$

**Formel 2:** Formel zur Berechnung der MAC-Fraktion

### 3.3.3 Verbrauchswerte und Einflussfaktoren

Neben einigen Beatmungsparametern und Atemgaskonzentrationen zeichnet der Mirus™-Controller den Füllstand von ISO bzw. DES auf. Es wurden die Verbrauchsmenge pro Stunde und pro voller MAC-Stunde berechnet. Anschließend wurde die Verbrauchsmenge auf Korrelationen mit den Beatmungsparametern AMV, AF und  $V_T$  sowie mit der VA-Konzentration untersucht.

### 3.3.4 Eingesetzte Hilfsmittel

Für jeden Studienpatienten wurde eine anonymisierte elektronische Case Report File (CRF, Anlage 6 & Anlage 7 S. 78/79), basierend auf Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt. Die mit dem Vamos-Gasmonitor gemessenen Atemgaskonzentrationen wurden mithilfe der Software Visia (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Version 1.11.00) in einer Datei gespeichert. Die zeitliche Auflösung betrug ein Wert pro 100 Millisekunden. Die Berechnung der VA- und  $CO_2$ -Konzentration einer jeden Ausatmung anhand dieser Werte erfolgte mit Hilfe von Microsoft® Excel 2016. Die Geräte NarcoTrend® und Mirus™-Controller wurden mittels USB-Stick bzw.

Micro-SD-Karte ausgelesen. Die Mirus™-Rohdaten wurden anschließend mit der Software MirusDS (zur Verfügung gestellt von PALL GmbH) in Excel-Dateien umgewandelt. Die Rohdaten des EEG-Monitors NarcoTrend® wurden mit der Software EEG Viewer Version 1.6 (MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstedt, Deutschland) in eine Excel-Datei überführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 21 (International Business Machines Corporation, New York, USA). Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der Datenbank Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), die Niederschrift der Arbeit mittels Microsoft® Word 2016. Abbildungen wurden mit Microsoft® Word, Excel und Paint erstellt bzw. bearbeitet. Literatur und Zitate wurden mit Citavi für Windows 5.7 (Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz) verwaltet.

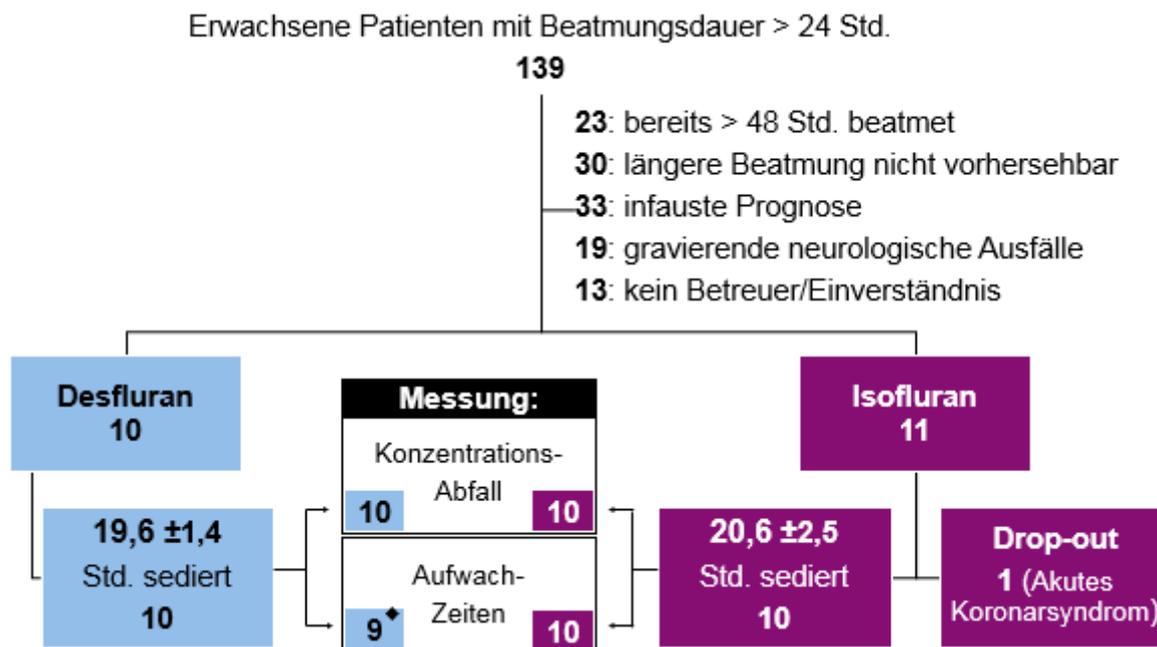
### **3.4 Statistische Verfahren**

Nur Patienten welche die Studie komplett durchliefen, wurden ausgewertet. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt. Beginnend wurden alle Merkmale auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Dafür wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet, bei fehlenden Voraussetzungen der Kolmogorov-Smirnov-Test. In der Beschreibung des Patientenkollektivs wurden nicht normalverteilte Daten mittels Mann-Whitney-U-Test, nominale Daten (Geschlecht, Sepsis) mit dem  $\chi^2$ -Test verglichen. Mittelwerte normalverteilter Daten wurden mit dem zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Zum Test auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Zielgrößen T50%, weitere Dekrementzeiten sowie Aufwachzeiten, wurde der nichtparametrische Log-Rang-Test angewandt. Dieser berücksichtigt auch das Nichterreichen einzelner Zielgrößen (Zensierung). Zur Korrelationsanalyse wurden nicht normalverteilte Merkmale bivariat mittels Korrelationskoeffizienten R nach Spearman, kleinere Datensatzzahlen ( $< 20$ ) mittels Korrelationskoeffizienten Tau nach Kendall untersucht. Normalverteilte Daten wurden bivariat mittels Korrelationskoeffizient r nach Pearson auf Korrelationen hin untersucht. Korrelationen zwischen nominal und metrisch skalierten Werten wurden mittels Korrelationskoeffizient Eta und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Die Messübereinstimmung zwischen Mirus™-Controller und Vamos-Gasmonitor wurde mit Hilfe der Bland-Altman-Analyse [66] untersucht. Die Angabe der Werte erfolgt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung=SD, als Median [Interquartilsabstand=IQR] oder als absolute Zahl.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Einundzwanzig von 139 Patienten konnten im Studienzeitraum (Oktober 2016 – Mai 2017) eingeschlossen und alternierend den Studiengruppen ISO und DES zugeteilt werden (Abbildung 6). Davon schied ein Patient aus (#9, ISO, Akutes Koronarsyndrom).



**Abbildung 6:** Studienablauf

Jeweils 10 Patienten beider Studiengruppen (Isofluran und Desfluran) durchliefen die Studie vollständig. In der Auswertung der Aufwachzeiten wurde ein Patient der Desfluran-Gruppe erkrankungs- bzw. komplikationsbedingt nicht beachtet ( $\diamond$ ), wohl aber in der Auswertung des endtidalen Konzentrationsabfalls.

Die mittlere ( $\pm$ SD) Dauer der inhalativen Sedierung betrug **20,6 $\pm$ 2,5** Stunden (ISO) bzw. **19,6 $\pm$ 1,4** Stunden (DES). Während der Sedierungsphase traten mit beiden VA weder Handhabungsprobleme noch andere Probleme auf. Kurzzeitig unterbrochen wurde die inhalative Sedierung bei Patient #16 (DES, Computertomographie = CT) und Patient #19 (ISO, Operation). Die überbrückende Sedierung mit Propofol dauerte 1,2 Stunden (#16) bzw. 2,7 Stunden (#19). Bis zum Sedierungsfenster wurden die Patienten weitere 2,9 Stunden (#16) bzw. 5,2 Stunden (#19) inhalativ sediert.

Nach Reflektorausbau wurden bei jeweils zehn Patienten der et. Konzentrationsabfall und die Aufwachzeiten gemessen. In der Auswertung der Aufwachzeiten wurde ein DES-Patient (#18) nicht berücksichtigt (♦ in Abbildung 6). Er zeigte keinerlei Reaktionen und verstarb infolge seiner Erkrankung bereits zwei Tage später (Ösophagus-Anastomosen-Ischämie mit schwerem septischen Schock und maximaler Vasopressin-Dosierung bei Z. n. Ösophagus-Karzinom-Resektion).

**Demographie und Parameter innerhalb des Sedierungszeitraumes.** Sowohl die Patientencharakteristika (Tabelle 4) als auch die Parameter innerhalb des Sedierungszeitraumes (Tabelle 5) und die Ausgangswerte vor Beginn des Sedierungsfensters (Tabelle 6) waren in beiden Studiengruppen statistisch gleich verteilt. Tabelle 7 gibt die wichtigsten Diagnosen mit Lebensalter und SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment -Score) wieder.

Die Sedierungstiefe beider Gruppen wurde in etwa zwei Drittel aller Untersuchungen mit RASS -5 klassifiziert. Andere Sedativa als vom Studiendesign vorgesehen, wurden nicht eingesetzt. Änderungen der Zielkonzentration zwei Stunden vor dem Sedierungsfenster unterblieben, sofern klinisch nicht indiziert. Anlage 9 (S. 81) enthält Patienteneinzeldaten der Sedierungsphase.

**Tabelle 4: Demographie**

<b>Merkmal:</b>	<b>Isofluran (n=10)</b>	<b>Desfluran (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter [Jahre]	65,9 ±16,3	58,1 ±16,4	0,301 (T-Test)
Geschlecht [m:w]	6:4	8:2	0,329 (χ <sup>2</sup> -Test)
Größe [m]	1,74 ±0,06	1,70 ±0,07	0,208 (T-Test)
Körpergewicht [kg]	93,8 ±32,0	86,5 ±31,3	0,353 (MWU-Test)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	31,2 ±11,2	30,1 ±10,6	0,579 (MWU -Test)
SOFA-Score	8,8 ±2,0	7,5 ±2,5	0,436 (MWU -Test)
Patienten mit Sepsis	n=7	n=5	0,361 (χ <sup>2</sup> -Test)

Angaben als Mittelwert ±SD oder Zahlenverhältnis (Geschlecht). SOFA=Sequential Organ Failure Assessment (-Score) zum Intubations-Zeitpunkt. Signifikanztests: T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test und χ<sup>2</sup>-Test (Geschlecht, Sepsis).

**Tabelle 5: Parameter innerhalb des Sedierungszeitraumes**

<b>Merkmal:</b>	<b>Isofluran (n=10)</b>	<b>Desfluran (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>	
Expositionsdauer [Stunden]	20,6 ±2,5	19,6 ±1,4	0,257	(T-Test)
mittlere MAC-Fraktion	0,37 ±0,17	0,45 ±0,14	0,231	(T-Test)
mittlere Konzentration [Vol.-%]	0,39 ±0,17	2,70 ±0,74	<0,001	(T-Test)
mediane Konzentration [Vol.-%]	0,36 [0,36]	2,73 [1,53]	<0,001	(T-Test)
MAC-Stunden [Stunden]	7,8 ±3,4	9,0 ±2,3	0,388	(T-Test)
RASS	-5 [0,25]	-5 [1]	0,481	(MWU-Test)
NarcoTrend®-Index	30,1 ±8,3	34,8 ±9,3	0,507	(T-Test)
Noradrenalin [µg/kg min <sup>-1</sup> ]	0,133 ±0,160	0,104 ±0,116	0,853	(MWU-Test)
Remifentanil [µg/kg min <sup>-1</sup> ]	0,037 ±0,013	0,056 ±0,033	0,098	(T-Test)
Atemfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	18,9 ±6,0	17,7 ±5,6	0,825	(T-Test)
Tidalvolumen [L]	0,61 ±0,13	0,58 ±0,09	0,575	(T-Test)
Tidalvolumen [ml/kg]	6,9 ±1,9	7,7 ±3,0	0,535	(T-Test)
Atemminutenvolumen [L min <sup>-1</sup> ]	10,8 ±3,0	9,7 ±2,7	0,568	(T-Test)
Körperkerntemperatur [°C]	37,4 ±1,0	37,5 ±0,7	0,898	(T-Test)

Angaben als Mittelwert ±SD bzw. Median [IQR]. MAC=minimale alveoläre Konzentration, RASS=Richmond Agitation-Sedation Scale. Signifikanztests: T-Test, Mann-Whitney-U-Test. Bis auf die potenziert größere Desflurankonzentration sind alle Merkmale statistisch gleich verteilt.

**Tabelle 6: Ausgangsparameter vor Reflektorausbau**

<b>Merkmal:</b>	<b>Isofluran (n=10)</b>	<b>Desfluran (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>	
RASS	-5 [0]	-5 [0] (n=9)	1,000	(MWU-Test)
NarcoTrend®-Index	32 ±10 (n=9)	27 ±12 (n=9)	0,317	(T-Test)
MAC-Fraktion	0,47 ±0,23	0,61 ±0,28	0,274	(T-Test)
mittlere Konzentration [Vol.-%]	0,48 ±0,22	3,56 ±1,74	<0,001	(T-Test)
mediane Konzentration [Vol.-%]	0,48 [0,33]	3,52 [2,62]	<0,001	(T-Test)
Atemfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	16,6 ±6,9	15,2 ±5,1	0,612	(T-Test)
Tidalvolumen [ml/kg]	6,8 ±1,9	8,1 ±3,3	0,317	(T-Test)
Atemminutenvolumen [L min <sup>-1</sup> ]	10,3 ±3,5	9,1 ±2,5	0,383	(T-Test)
Noradrenalin [µg/kg min <sup>-1</sup> ]	0,088 ±0,127	0,145 ±0,163	0,436	(MWU-Test)
Remifentanil [µg/kg min <sup>-1</sup> ]	0,037 ±0,012	0,058 ±0,032	0,107	(T-Test)
Körperkerntemperatur [°C]	37,3 ±0,9	37,4 ±0,6	0,866	(T-Test)

Angaben in MW ±SD bzw. Median [IQR]. MAC=minimale alveoläre Konzentration, RASS=Richmond Agitation-Sedation Scale. Signifikanztests: T-Test, Mann-Whitney-U-Test. Bis auf die potenziert größere Desflurankonzentration sind alle Merkmale statistisch gleich verteilt.

Tabelle 7: Diagnosen

ID	VA	Alter	Hauptaufnahme­diagnose und weitere ausgewählte Diagnosen	SOFA-Score
1	ISO	83	Rektumperforation, Peritonitis, septischer Schock	8
3	ISO	86	perforierte Sigmadivertikulitis, Peritonitis, sept. Schock	8
5	ISO	73	Dünndarmperforation, Peritonitis, Sepsis	8
7	ISO	81	Rektumkarzinom, hämor. Schock, Pneumonie, respirat. Erschöpfung	8
11	ISO	38	Polytrauma (Überrolltrauma)	12
13	ISO	63	nekrotisierende Pankreatitis, Sepsis	8
15	ISO	45	superinfiziertes Ulcus, Erysipel, Sepsis	10
17	ISO	72	nekrotisierende Fasziiitis Oberschenkel, sept. Schock	10
19	ISO	65	zentrales cholangiozelluläres Karzinom, gallige Peritonitis	11
21	ISO	53	ileosakrale Instabilität, Pneumonie, Sepsis	5
2	DES	84	submandibulärer Abszess (Ausbreitung parapharyngeal, mediastinal)	2
4	DES	66	Fournier-Gangrän, perianaler Abszess, paralytischer Ileus, sept. Schock	9
6	DES	55	mech. Ileus (a.e. bei M. Crohn), umfangreiche chirurgische Eingriffe	8
8	DES	58	Erysipel (Bein) + obere GI-Blutung, sept. Schock	8
10	DES	53	Staphylokokkenpneumonie, ARDS mit ECMO, sept. Schock	10
12	DES	22	Larynxfraktur mit Trachealruptur, ausgeprägt. Mediastinalemphysem	5
14	DES	66	peritrochantäre Femurfraktur, Pneumocystispneumonie (HIV CDC C3)	9
16	DES	52	Pankreaskopfkarzinom, Gallengangsleckage, Sepsis	6
18	DES	73	Ösophaguskarzinom, sept. Schock	9
20	DES	52	Z. n. OLTX nach akutem Leberversagen, respirat. Dekompensation	9

Diagnosen im Studienzeitraum aus dem ärztlichem Aufnahme- & Verlegungsbericht; VA = volatiles Anästhetikum Isofluran (ISO) oder Desfluran (DES). SOFA-Score = Sequential Organ Failure Assessment Score zum Zeitpunkt der Intubation. ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung bei ARDS=acute respiratory distress syndrome. OLTX = orthotope Lebertransplantation.

## 4.2 Pharmakoelimination im Sedierungsfenster

**Dekrementzeiten.** In Anlage 8 (S. 80) wurde die Messübereinstimmung zwischen Mirus™-Controller und Vamos mittels Bland-Altman-Analyse überprüft und für gut befunden. Die mittlere Differenz der et. Konzentrationen betrug lediglich 0,003 Vol.-% ISO bzw. -0,018 Vol.-% DES. Damit konnte bei den Patienten ohne Parallelmessung mit Mirus™ und Vamos die nur vom Mirus™-Controller vor Reflektorausbau letztgemessene Konzentration als Ausgangskonzentration herangezogen werden. Tabelle 8 zeigt die berechneten Dekrementzeiten.

**Tabelle 8: Dekrementzeiten**

Dekrementzeiten	Isofluran	Desfluran	Fallzahl n Isofluran:Desfluran	p-Wert
T30%	00:49 ±01:31	00:08 ±00:04	10:10	<b>0,034</b>
T40%	06:57 ±15:49	00:12 ±00:04	10:10	<b>&lt;0,001</b>
T50%	10:09 ±19:49	00:19 ±00:08	10:10	<b>0,002</b>
T60%	04:31 ±07:57	00:39 ±00:18	8:10	<b>0,006</b>
T70%	15:47 ±31:12	01:26 ±01:01	8:9	<b>0,005</b>
T80%	16:55 ±17:50	04:43 ±05:01	6:7	<b>0,022</b>
T90%	14:32 ±09:52	06:25 ±00:06	4:2	0,927

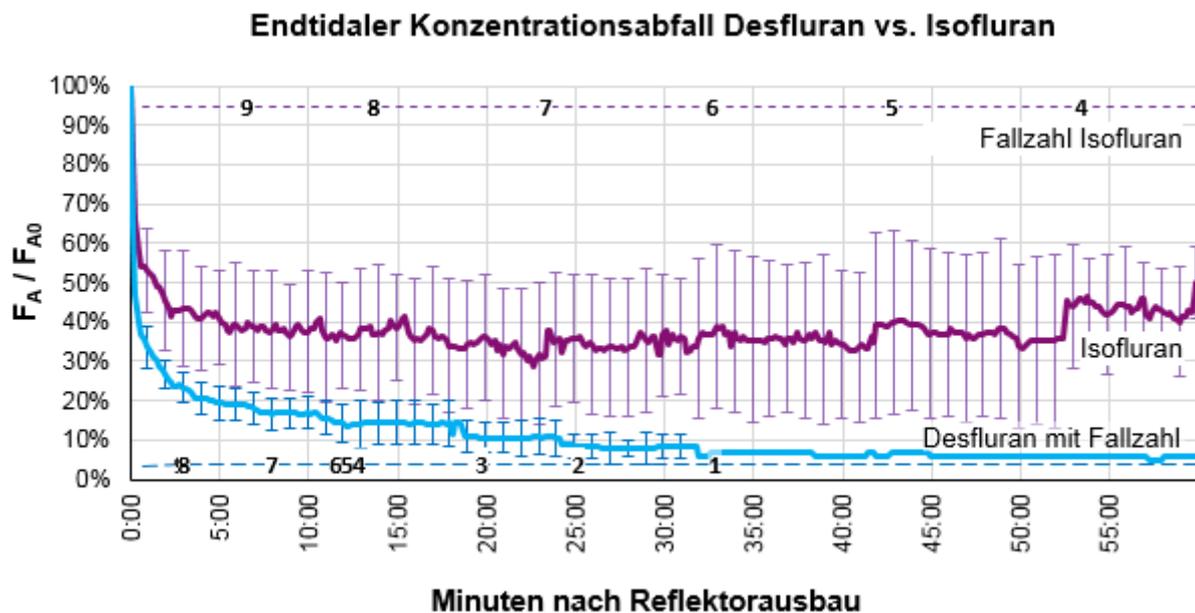
T30% = Zeit (Mittelwert ±SD in Minuten:Sekunden) bis Konzentrationsabfall um 30% auf 70% der Ausgangskonzentration; analog definiert sind die folgenden Dekrementzeiten. Bis auf die T90% sind die angegebenen Dekrementzeiten **signifikant** unterschiedlich. Statistischer Test: Log-Rang-Test, Darstellung als Überlebensfunktion in Anlage 15 S. 86.

Anlage 10 (S. 82) gibt die Dekrementzeiten der Einzelpatienten mit Ausgangswerten vor Reflektorausbau wieder. Hier ist erkennbar, dass kein DES-Patient, aber 5 ISO-Patienten eine T50% ≥ 1 Minute zeigten. Die ISO-Konzentration dreier Patienten (#15, #17, #21) fiel auch nach einer Messdauer von über 60 Minuten nicht auf 20% der Ausgangskonzentration. Die Konzentrationsmessung derjenigen DES-Patienten (#4, #6, #10) deren Konzentration nicht auf 20% der Ausgangskonzentration fiel, wurde spätestens nach knapp 8 Minuten beendet. Die Gründe hierfür waren: erfolgreicher Abschluss des Reaktionstests mit Beginn der Folgesedierung (Patienten #6, #10) und elektronischer Übertragungsfehler (Patient #4).

**Fall der Abflutungsquotienten nach Reflektorausbau.** Abbildung 7 stellt die mittleren Abflutungsquotienten  $F_A/F_{A0}$  beider Studiengruppen dar. AF und CO<sub>2</sub> verhielten sich in den (darauf untersuchten) ersten 20 Minuten nach Reflektorausbau nicht signifikant gruppenunterschiedlich (siehe Anlage 11 S. 83).

Der mittlere DES-Abflutungsquotient betrug nach 0:25 Min. 40% ±10%, nach 1:25 Min. 30% ±7%, nach 4:05 Min. 20% ±6% und nach 22:25 Min. 10% ±4%.

Der mittlere ISO-Abflutungsquotient betrug hingegen erst nach 5:05 Min. 40% ±19% und verharrte anschließend lange zwischen 40% und 30%.

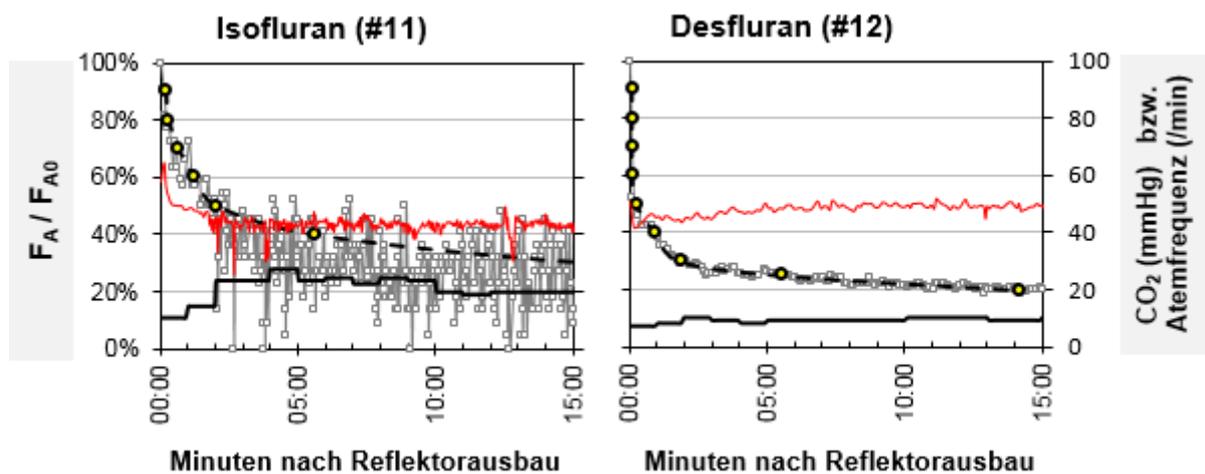


**Abbildung 7:** Endtidaler Konzentrationsabfall von Desfluran und Isofluran

Dargestellt sind die gruppenweise gemittelten Abflutungsquotienten  $F_A/F_{A0}$  (mit 95%-Konfidenzintervall und Fallzahlverlauf), Berechnungsweise siehe Methodik S. 20.  $F_A$ =alveoläre Konzentration,  $F_{A0}$ =Ausgangskonzentration vor Reflektorausbau. Ein direkter Vergleich mit den gemittelten Dekrementzeiten ist nicht möglich.

**Einzelbetrachtung der Abflutungskurven.** Im Verlauf der Abflutung ging ein Abfall der AF zusammen mit einem Anstieg des et. CO<sub>2</sub> in der Regel mit einer Verlangsamung des VA-Konzentrationsabfalls bis hin zu einem Wiederanstieg der et. VA-Konzentration einher.

Auffällig waren Schwankungen aufeinanderfolgender Abflutungsquotienten, die allein in der ISO-Gruppe und besonders stark bei den vier weiblichen Patienten auftraten. Die Schwankungsbreite betrug teilweise ~25% der Ausgangskonzentration und war am größten im späten Teil der Abflutungskurve. Beispielhaft sind in Abbildung 8 die Abflutungskurven des ISO-Patienten #11 (weiblich) und des DES-Patienten #12 (männlich) dargestellt.



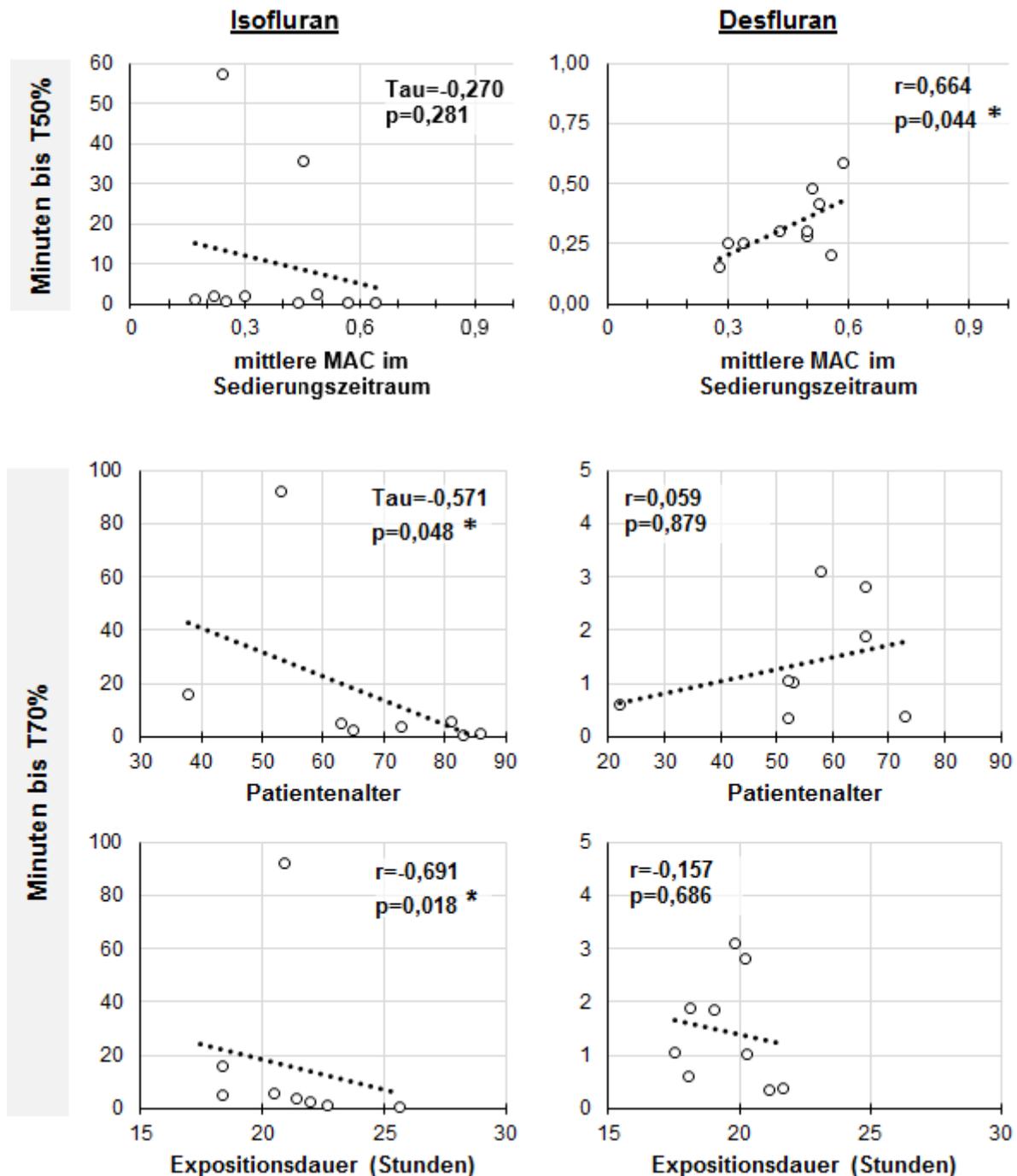
**Abbildung 8:** Endtidaler Konzentrationsabfall Patient #11 und #12

Große Schwankungen der Abflutungsquotienten ( $F_A/F_{A0}$ , graue Kästchen) sind nur bei der Elimination von Isofluran erkennbar, nicht aber bei Desfluran.  $F_A$ =alveoläre Konzentration,  $F_{A0}$ =Ausgangskonzentration vor Reflektorausbau. Außerdem sind aufgetragen: die berechneten Dekrementzeiten (gelbe Punkte, Berechnungsweise s. Methodik S. 20), der Kohlenstoffdioxid-Verlauf (CO<sub>2</sub>) in mmHg (rote Linie, Sekundärachse rechts) und die Atemfrequenz  $\text{min}^{-1}$  (schwarze durchgezogene Linie).

**Einflussfaktoren auf die Dekrementzeiten.** Folgende Merkmale wurden auf Korrelationen mit der T50%, der T70% und der T80% untersucht (\* = kurz vor Reflektorausbau):

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Körpergewicht
- Body-Mass-Index
- Körperkerntemperatur \*
- Noradrenalin-Dosierung \*
- Remifentanil-Dosierung \*
- VA-Konzentration \*
- MAC-Fraktion \*
- AMV \*
- AF \*
- $V_T$  \*
- Expositionsdauer
- MAC-Stunden
- mittlere VA-Konzentration (während der Sedierungsphase)
- mittlere MAC-Fraktion (während der Sedierungsphase)
- SOFA-Score (zum Zeitpunkt der Intubation)
- Vorliegen einer Sepsis

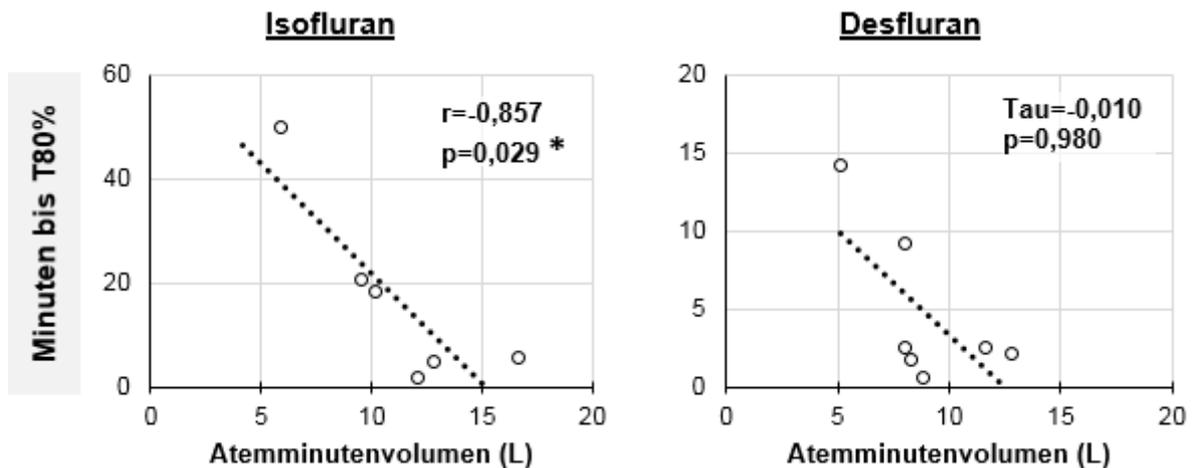
In ausschließlich der DES-Gruppe korrelierte die T50% signifikant (positiv) mit der mittleren MAC der Sedierungsphase (Abbildung 9 rechts oben). In der ISO-Gruppe korrelierten hingegen Patientenalter und Expositionsdauer signifikant (negativ!) mit der T70% (Abbildung 9 links mittig und unten).



**Abbildung 9:** 50%- & 70%-Dekrementzeiten je MAC bzw. Alter & Expositionsdauer

\* = signifikante Korrelationen mit der T50% (=kontextsensitive Halbwertszeit) bzw. mit der T70% (=Zeit bis Konzentrationsabfall auf 30% der Ausgangskonzentration). Mitangegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) bzw. Tau nach Kendall mit Signifikanzwert (p) sowie die lineare Trendlinie.

Ebenfalls in der ISO-Gruppe korrelierte die T80% (negativ) mit dem AMV (Abbildung 10 linke Seite).



**Abbildung 10:** 80%-Dekrementzeit je Atemminutenvolumen

\* = signifikante Korrelation mit der T80% (=Zeit bis Konzentrationsabfall auf 20% der Ausgangskonzentration). Mitangegeben ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ ) bzw. Tau nach Kendall mit Signifikanzwert ( $p$ ) sowie die lineare Trendlinie.

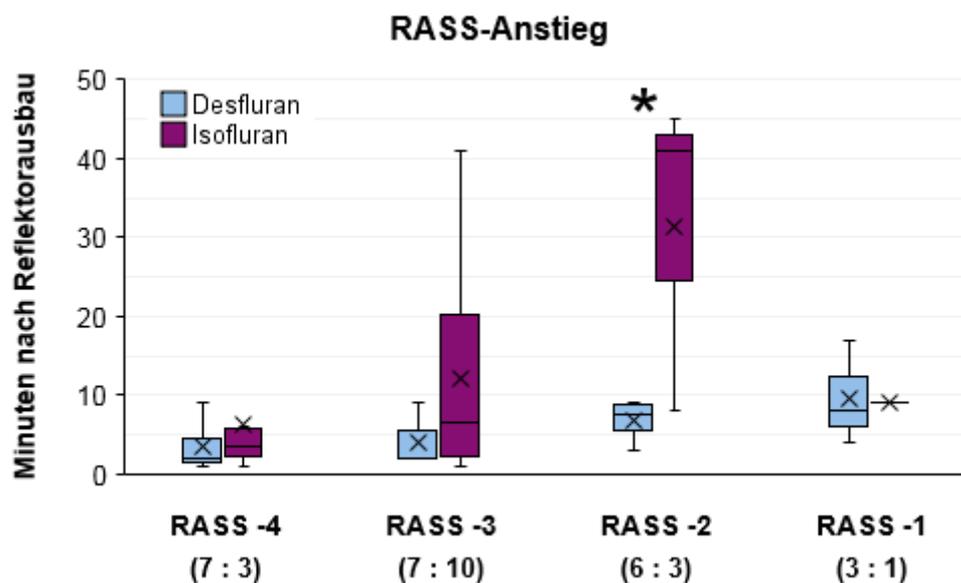
Weitere signifikante und klinisch relevante Korrelationen wurden nicht gefunden. Knapp verfehlt wurde eine signifikante (negative) Korrelation zwischen  $V_T$  und T50% in der ISO-Gruppe ( $\text{Tau} = -0,449$ ,  $p = 0,072$ ).

Aus der Einzelübersicht der Dekrementzeiten (Anlage 10 S. 82) geht hervor, dass die längste T50% (57 Min., ISO) in Verbindung mit dem vor Reflektorausbau niedrigsten AMV ( $4,2 \text{ L min}^{-1}$ ) auftrat. Außerdem ging ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) zwar nicht signifikant mit langen Dekrementzeiten einher, jedoch wiesen zwei der drei ISO-Patienten mit sehr langen Dekrementzeiten einen stark erhöhten BMI auf. DES-Patienten zeigten trotz teils stark erhöhtem BMI stets kurze Dekrement-Zeiten.

### 4.3 Aufwachzeiten im Sedierungsfenster

Während die EEG-Messung mittels NarcoTrend® in der Sedierungsphase verwertbar war, überwogen nach Reflektorausbau in beiden Studiengruppen Artefakte und Elektromyogramm-Muster. Auf die Auswertung der NarcoTrend®-Indizes nach Reflektorausbau wurde daher verzichtet. Kurz vor Reflektorausbau waren die NarcoTrend®-Indizes nicht signifikant unterschiedlich und entsprachen dem Sedierungsstadium E (tiefe Allgemeinanästhesie; Tabelle 6 S. 25). Anlage 12 (S. 84) gibt Einzelergebnisse der Aufwachzeiten wieder.

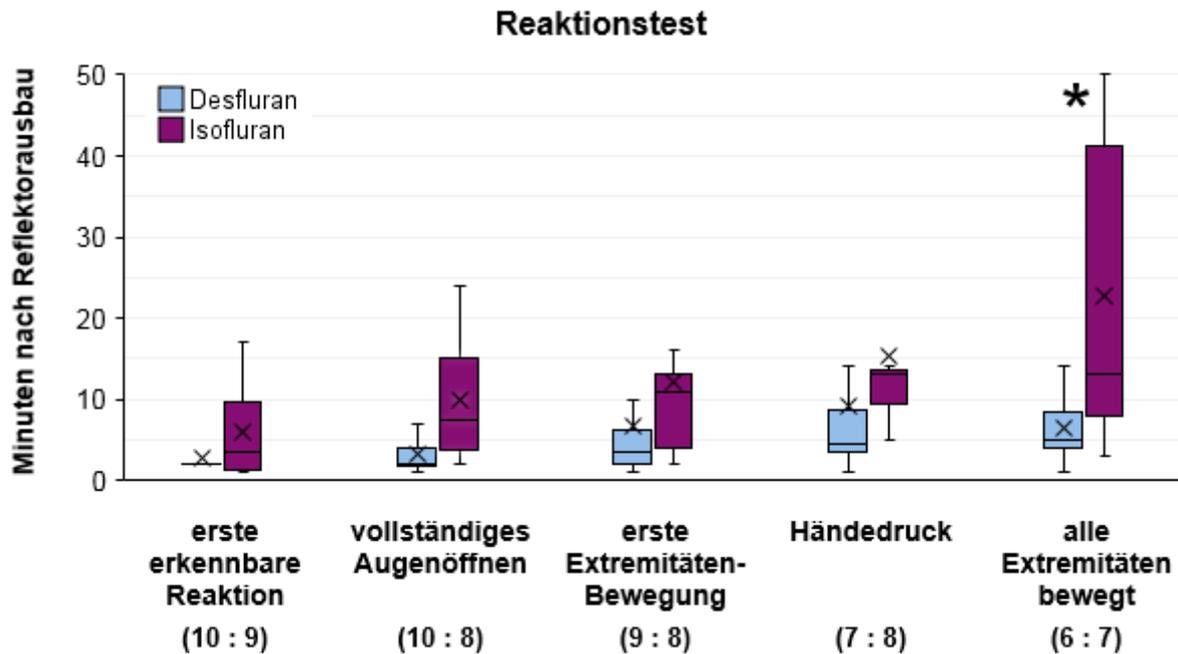
**Sedierungstiefe.** Alle ausgewerteten Patienten waren kurz vor Reflektorausbau tief sediert (RASS -5). Neben Patient #18 wurde Patient #10 (DES) in der Auswertung des RASS-Verlaufs nicht berücksichtigt, da letzterer bereits vor Beginn des Sedierungsfensters flach sediert (RASS -2) war. Nach Reflektorausbau übersprangen manche Patienten beider Gruppen nächsthöhere RASS-Stufen. DES-Patienten erreichten signifikant rascher RASS -2 als ISO-Patienten (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** RASS-Verlauf im Sedierungsfenster

\* = signifikant mit  $p=0,007$  (Log-Rang-Test, Darstellung als Überlebensfunktion in Anlage 15 S. 86). RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale. Fallzahl in Klammern; manche Patienten übersprangen einzelne RASS-Stufen. Boxplots mit 1.-3. Quartil (Box), Median (-), Mittelwert (x) und Spannweite (Whiskers).

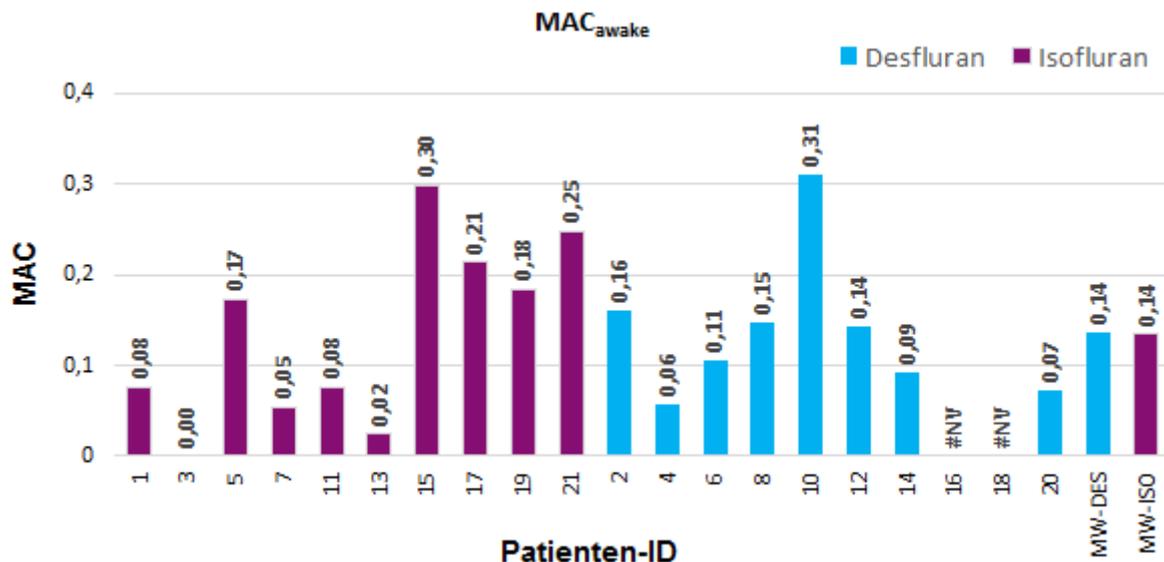
**Reaktionstest.** DES-Patienten konnten auf Aufforderung signifikant rascher alle Extremitäten bewegen als ISO-Patienten (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Reaktionszeiten im Sedierungsfenster

\* = signifikant mit  $p=0,037$  (Log-Rang-Test, Darstellung als Überlebensfunktion in Anlage 15 S. 86). Als erste erkennbare Reaktionen wurden erfasst: Kopfwenden, Kauen, Schulterheben, leichtes Öffnen oder Zusammenkneifen der Augen und Bewegungen der Extremitäten. Fallzahl in Klammern. Boxplots mit 1.-3. Quartil (Box), Median (–), Mittelwert (x) und Spannweite (Whiskers).

**MAC-Fractionen.** Die MAC-Fractionen bei Erreichen bzw. Ausführen der oben abgebildeten RASS-Stufen und Reaktionen waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt (Anlage 13 S. 85). Beispielsweise war die mittlere  $MAC_{awake}$  in beiden Gruppen identisch (Abbildung 13).



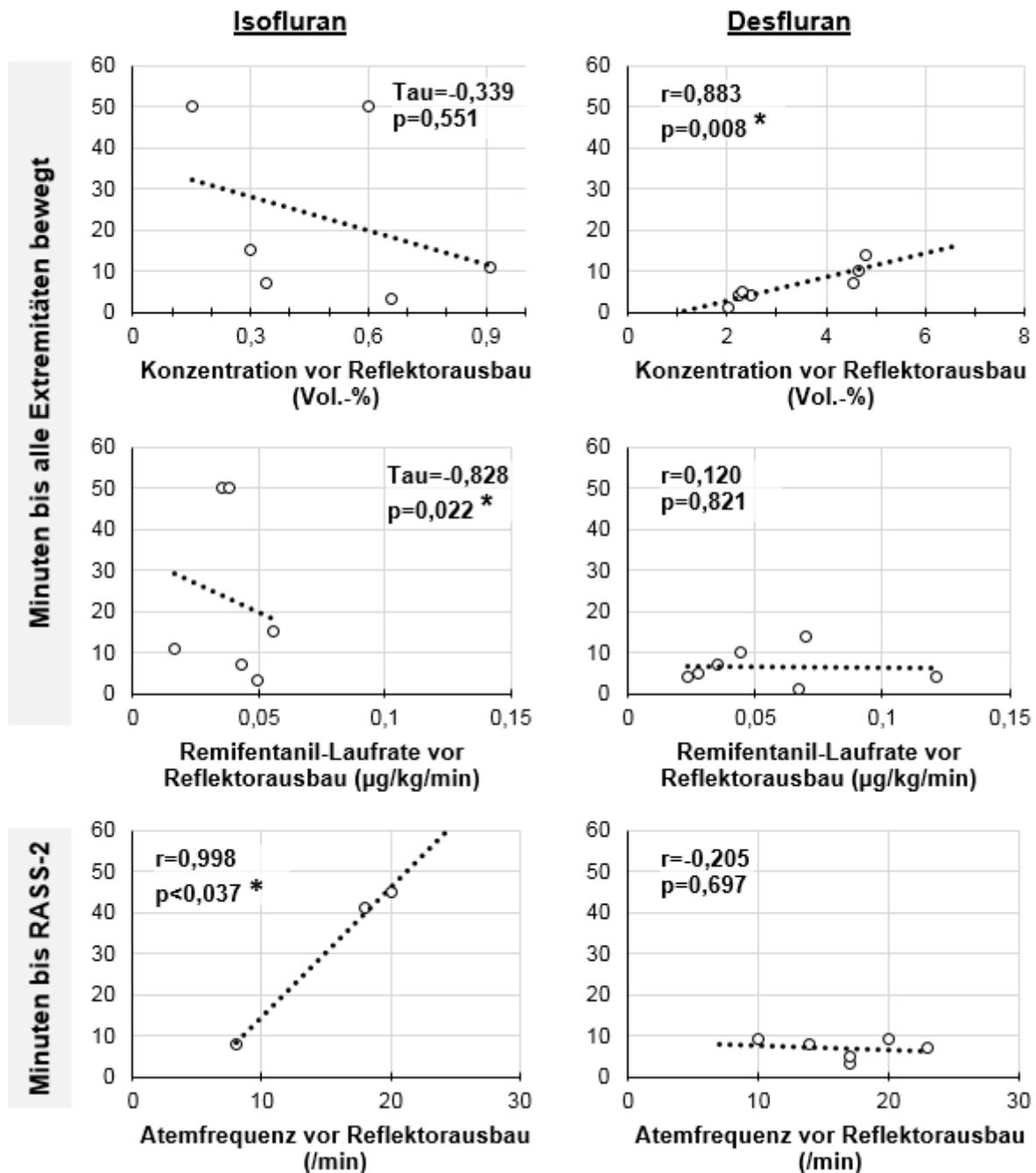
**Abbildung 13:**  $MAC_{awake}$  im Sedierungsfenster

Angegeben ist je Patient die minutenweise gemittelte Fraktion der MAC (=minimale alveoläre Konzentration), zu welcher der Patient auf Ansprache hin die Augen vollständig öffnete ( $MAC_{awake}$ ). Die Mittelwerte beider Gruppen Desfluran (MW-DES) und Isofluran (MW-ISO) betragen jeweils 0,14 MAC ( $\pm 0,08$  bzw.  $\pm 0,1$  MAC). Die Einzelwerte sind statistisch nicht unterschiedlich gruppenverteilt ( $p=0,979$  T-Test). #NV = Wert nicht verfügbar da Augen nicht geöffnet wurden.

**Einflussfaktoren auf die Aufwachzeiten.** Die folgenden Merkmale wurden auf Korrelationen mit der Zeit bis RASS -2 und Bewegen aller Extremitäten hin untersucht (\* = kurz vor Reflektorausbau):

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Körpergewicht
- Body-Mass-Index
- Körperkerntemperatur \*
- Noradrenalin-Dosierung \*
- Remifentanil-Dosierung \*
- VA-Konzentration \*
- MAC-Fraktion \*
- AMV \*
- AF \*
- $V_T$  \*
- Expositionsdauer
- MAC-Stunden
- mittlere VA-Konzentration (während der Sedierungsphase)
- mittlere MAC-Fraktion (während der Sedierungsphase)
- SOFA-Score (zum Zeitpunkt der Intubation)
- Vorliegen einer Sepsis
- T50%
- T70%
- T80%

Nur in der DES-Gruppe zeigten sich mit steigender Ausgangskonzentration signifikant längere Zeiten bis Bewegungen aller Extremitäten (Abbildung 14 rechts oben). In der ISO-Gruppe hingegen bewegten Patienten mit höherer Remifentanil-Laufrate früher alle Extremitäten (Abbildung 14 links mittig); RASS -2 wurde hier bei niedrigerer AF rascher erreicht (Abbildung 14 links unten). Weitere signifikante und klinisch relevante Korrelationen wurden nicht gefunden.



**Abbildung 14:** Aufwachzeiten je Konzentration, Remifentanillauftrate, Atemfrequenz

\* = signifikante Korrelation. Mitangegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) bzw. Tau nach Kendall mit Signifikanzwert (p) sowie die lineare Trendlinie. RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale.

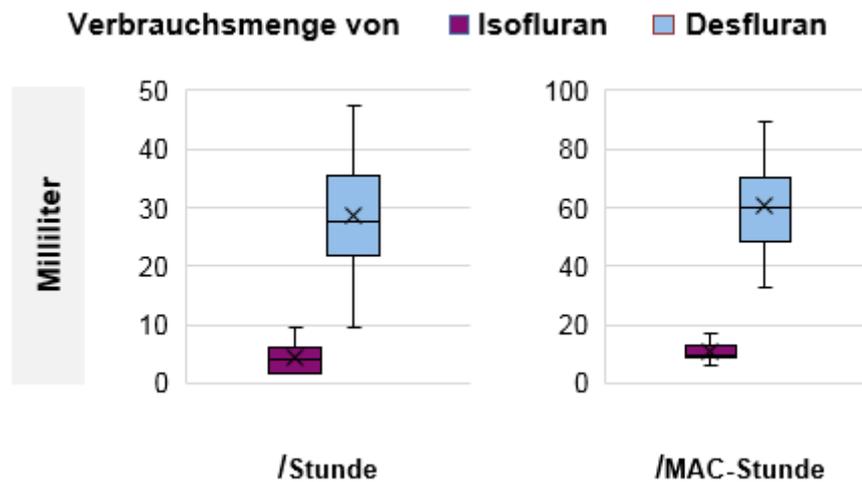
**Abbrüche des Sedierungsfensters.** Bei zwei Patienten wurde das Sedierungsfenster aus logistischen Gründen abgebrochen (Patient #7: Abbruch nach 31 Min. aufgrund Abruf zur Computertomographie; Patient #4: Abbruch nach 46 Min. aufgrund Abruf zur OP).

Zwei weitere Patienten (#1, #11) bewegten innerhalb von 60 Minuten nicht alle Extremitäten. Patient #18 (DES, Ösophagus-Anastomosen-Ischämie) zeigte innerhalb von 60 Min. keinerlei Aufwachreaktionen.

Unerwünschte Ereignisse führten bei ebenfalls zwei Patienten zum Abbruch des Sedierungsfensters (Patient #15: Abbruch nach 5 Min. aufgrund AMV-Abfall bei Pressen gegen das Beatmungsgerät; Patient #16: Abbruch nach 6 Min. aufgrund Blutdruckanstieg > 180 mmHg systolisch).

#### 4.4 Verbrauchswerte innerhalb der Sedierungsphase

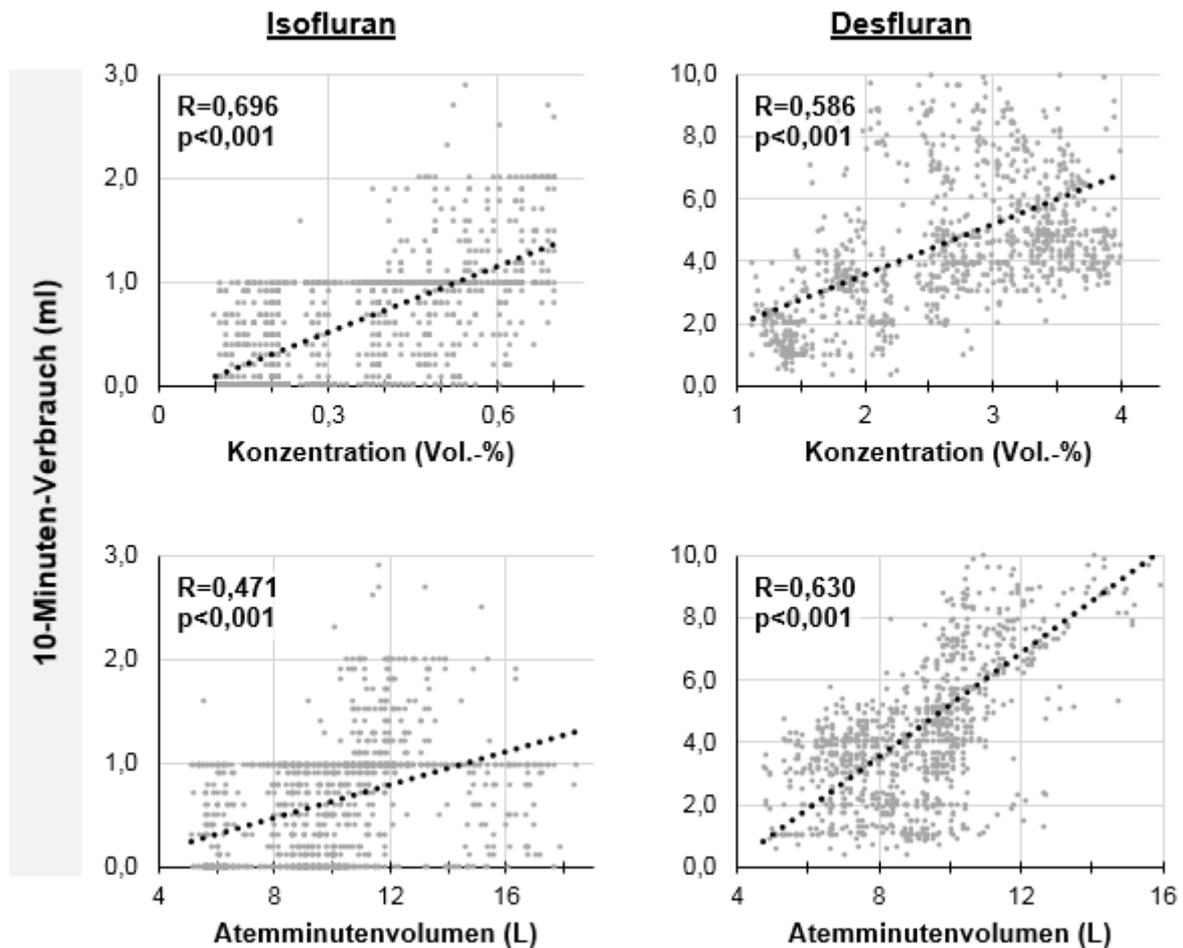
Die Gesamtverbrauchsmenge betrug in 206 bzw. 196 Stunden 890 ml ISO bzw. 5593 ml DES. Abbildung 15 stellt die mittlere Verbrauchsmenge pro Stunde und voller MAC-Stunde dar.



**Abbildung 15:** Mittlerer Verbrauch pro Stunde und pro MAC-Stunde

Boxplots mit 1.-3. Quartil (Box), Median (–), Mittelwert (x) und Spannweite (Whiskers). Pro voller MAC-Stunde liegt der Desfluranverbrauch um **Faktor 5,65** höher als derjenige von Isofluran.

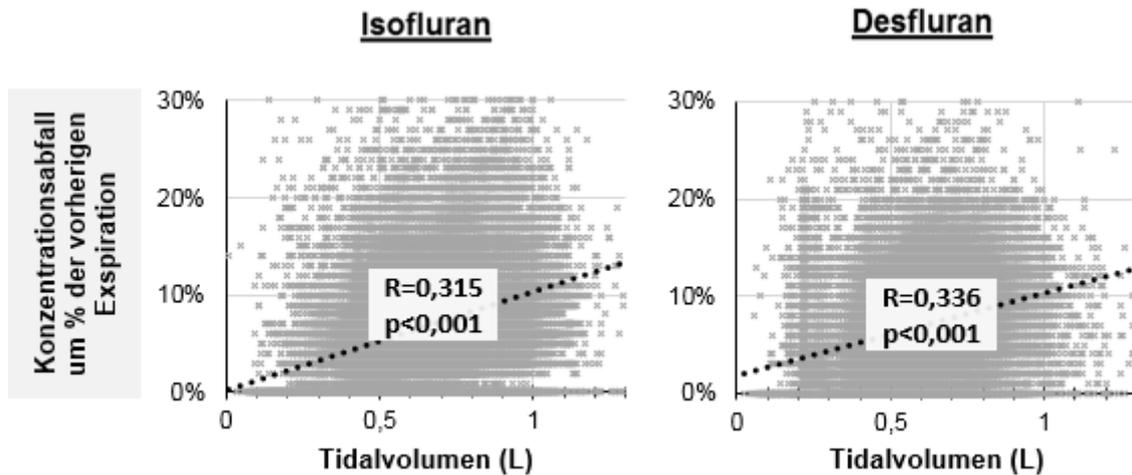
**Einflussfaktoren auf den Verbrauch.** In beiden Gruppen zeigte sowohl die et. Konzentration als auch das AMV etwa proportionale und auch statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Verbrauchsmenge.



**Abbildung 16:** Verbrauch je Konzentration und Atemminutenvolumen

Aufgetragen sind je Studiengruppe Isofluran und Desfluran die Konzentration bzw. das Atemminutenvolumen (jeweils 10-Minuten-Mittelwerte) gegen die zehnmündige Verbrauchsmenge. Der Spearman-Korrelationskoeffizient (R) mit Signifikanzwert (p) sowie die lineare Trendlinie sind jeweils mitangegeben. Datenbasis: Mirus™-Log-Dateien, Parameter je Studiengruppe gepoolt.

Gruppengleiche Korrelationen zwischen AF oder  $V_T$  und VA-Verbrauchsmenge lagen nicht vor. In beiden Gruppen ISO und DES gingen jedoch hohe  $V_T$  mit großen Konzentrationsabfällen zwischen aufeinanderfolgenden Expirationen einher (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Konzentrationsabfall zwischen den Expirationen je Tidalvolumen

Aufgetragen ist je Studiengruppe Isofluran und Desfluran der Konzentrationsabfall zwischen aufeinanderfolgenden Expirationen je Tidalvolumen. Bei hohen Tidalvolumina liegen große Konzentrationsabfälle zwischen aufeinanderfolgenden Expirationen vor. Der Spearman-Korrelationskoeffizient (R) mit Signifikanzwert (p) sowie die lineare Trendlinie sind jeweils mitangegeben. Datenbasis: Mirus™-Log-Dateien, Parameter je Studiengruppe gepoolt.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Überblick

Im Rahmen dieser prospektiven kontrollierten klinischen Studie wurden 20 beatmete und kritisch kranke Patienten auf ICU alternierend den Studiengruppen ISO (n=10) oder DES (n=10) zugeteilt und über etwa 20 Stunden mit dem Mirus™-Reflexionssystem inhalativ sediert. Im anschließenden Sedierungsfenster zeigten sich nach Applikationsstopp von DES signifikant kürzere Dekrementzeiten gegenüber ISO. Diese wirkten sich in Form von ebenfalls signifikant kürzeren Aufwachzeiten aus. Darüber hinaus konnten alle Patienten – sowohl mit ISO als auch DES – sicher und ohne Handhabungsprobleme mit dem Mirus™-System oder andere Probleme sediert werden. Dabei wurden pro Stunde  $4,3 \pm 2,6$  ml ISO bzw.  $28,6 \pm 11,9$  ml DES verbraucht. Bereits die Verwendung von DES auf ICU mit dem Mirus™-System stellt eine wichtige Innovation dar und wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig umfangreich untersucht.

Da der Stellenwert von DES auf ICU bislang kaum analysiert wurde, könnten diese Ergebnisse einen bedeutsamen wissenschaftlichen Beitrag zur zukünftigen Sedierungspraxis auf ICU darstellen. Dort wird DES trotz Markteinführung vor über zwanzig Jahren nur wenig genutzt, insbesondere, weil es bis ins Jahr 2013 nur mit aus dem Operationsbereich bekannt hohem technischen Aufwand appliziert werden konnte. Viele bisherige Untersuchungen fanden daher im Rahmen von Narkosen statt. Hier liegt DES gegenüber ISO systematisch-metaanalytisch im Vorteil [67]: nach Narkosen mit DES können Patienten rascher extubiert werden, mit geringerer Variabilität der Extubationszeiten. Die Inzidenz prolongierter Extubationszeiten (>15 Min.) fällt um >90% geringer aus als nach ISO. Auch pädiatrische [68] und betagte Patienten [69] oder adipöse Patienten [70; 71] wachen nach Narkosen mit DES schneller auf und können früher extubiert werden als nach ISO. Beatmete kritisch kranke Patienten auf ICU werden jedoch teils deutlich länger sediert als Patienten im Rahmen elektiver Narkosen. Auch die Schwere und die Anzahl der Erkrankungen kann ungleich größer sein. Die VA- und Opioid-Konzentration wiederum sollte deutlich geringer ausfallen, da auf ICU in der Regel keine chirurgisch-operativen Eingriffe stattfinden. Die Ergebnisse postnarkotisch durchgeführter Studien lassen sich daher nicht uneingeschränkt auf ICU übertragen. Dort sind kurze Dekrement- und Aufwachzeiten nicht minder wichtig, beispielsweise für eine rasche neurologische Beurteilung des Patienten. Nicht zuletzt ist die Möglichkeit einer tiefen Sedierung bei geringer Wirkstoffakkumulation und erhaltener Steuerbarkeit ein auf ICU oftmals angestrebtes Ideal, sofern die entsprechende Indikation besteht.

## 5.2 Dekrementzeiten, Aufwachzeiten und Verbrauch

**Dekrementzeiten.** Die für DES gegenüber ISO signifikant kürzere T50% ging mit einem Zeitunterschied von im Mittel nahezu 10 Minuten (Min.) einher (Tabelle 8 S. 27). Dieser vergrößerte sich bis Erreichen der T80%. Dabei fiel in beiden Gruppen die Fallzahl, in der DES-Gruppe aufgrund erfolgreicher Beendigung des Reaktionstests (Bewegen aller Extremitäten), in der ISO-Gruppe vorrangig aufgrund des Nichterreichens der T80% innerhalb von 60 Min. Die mittleren Zeitabstände später Dekrementzeiten wären folglich bei fortgeführter Konzentrationsmessung noch weitaus größer. Signifikante Unterschiede bezüglich der Dekrementzeiten lagen dennoch bis hin zur T80% vor. Zudem waren die Dekrementzeiten der DES-Gruppe deutlich geringer gestreut als diejenigen der ISO-Gruppe. Die Elimination von ISO scheint dagegen weitaus weniger abschätzbar. Bei vergleichbaren Ausgangsparametern (AMV, AF und  $V_T$ ) und bei im Verlauf nicht signifikant unterschiedlicher Entwicklung von AF und et.  $CO_2$ -Konzentration fiel die Konzentration in der DES-Gruppe rascher und stetiger als in der ISO-Gruppe (Abbildung 7 S. 28). Die Folge war ein tiefes Niveau des späten Abschnittes der DES-Kurve. Die Akkumulation von DES scheint daher nur gering ausgefallen zu sein. Die frühe Verlangsamung des ISO-Konzentrationsabfalles und das hohe Plateau im späten Kurvenbereich sind indes vereinbar mit einer verzögerten Abgabe von akkumuliertem ISO aus dem mittelschnellen und dem langsamen Kompartiment [vergleiche 53]. Eine verzögerte ISO-Abgabe könnte auch die Ursache der großen Schwankung aufeinanderfolgender Abflutungsquotienten sein, welche die weniger abschätzbare ISO-Elimination unterstreicht. Auch noch anhand des unregelmäßigen Verlaufs und der großen Konfidenzintervalle der gemittelten ISO-Abflutungskurve sind diese Schwankungen erkennbar (Abbildung 7 S. 28). Denkbar wäre diesbezüglich aber auch eine unstete alveoläre Ventilation bei nur langsam nachlassender VA-bedingter Atemdepression. Die Schwankungen der Abflutungsquotienten traten allerdings auch bei konstanter AF und et.  $CO_2$ -Konzentration auf. Zudem kamen sie nur in der ISO-Gruppe vor und betrafen in ihrer größten Amplitude den späten Abschnitt der Abflutungskurve. Insbesondere dieser Abschnitt wird durch löslichkeitsbedingte Akkumulation bestimmt.

Die anschließende Suche nach Einflussfaktoren auf die Dekrementzeiten erbrachte nur wenige sinnvolle und signifikante Korrelationen zwischen den Dekrementzeiten und den Ausgangswerten vor Reflektorausbau. So korrelierte zwar die Expositionsdauer signifikant mit der T70% der ISO-Gruppe, allerdings negativ. Definitionsgemäß müsste eine längere Expositionsdauer vielmehr mit einer Zunahme der Dekrementzeiten einhergehen [53]. Die mittlere MAC der Sedierungsphase wiederum

korrelierte mit der T50% der DES-Gruppe, nicht aber mit den späteren Dekrementzeiten oder mit den Dekrementzeiten der ISO-Gruppe. Dort deuteten sich hingegen ventilatorische Einflüsse an. So wurde eine signifikante, negative Korrelation zwischen  $V_T$  (/kg) und T50% in der ISO-Gruppe nur knapp verfehlt. Kürzere Dekrementzeiten infolge eines größeren  $V_T$  können mit einer besseren alveolären Ventilation begründet werden, eine solche Korrelation wäre sinnvoll. Passend dazu fiel die Konzentration von ISO-Patienten mit höherem AMV signifikant rascher auf 80% der Ausgangskonzentration als diejenige von Patienten mit niedrigerem AMV. Ein hohes  $V_T$  könnte hierfür mitausschlaggebend gewesen sein, wurde jedoch während der Abflutung in Ermangelung einer kontinuierlichen  $V_T$ -Aufzeichnung nicht erfasst. Die signifikante (wenn auch negative) Korrelation zwischen Alter und T70% der ISO-Gruppe könnte wiederum Hinweis auf altersbedingte Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik sein. Letztlich wiesen aber weder weitere Dekrementzeiten noch die Aufwachzeiten beider Gruppen signifikante Korrelationen mit dem Alter auf.

Andere Korrelationen mit den Dekrementzeiten konnten nicht gezeigt werden, obwohl sie prinzipiell denkbar sind. Beispielsweise darf eine Korrelation zwischen den ISO-Dekrementzeiten und dem BMI vermutet werden. Der BMI wird in Adipositas-Graden klassifiziert und stellt einen erhöhten Fettgewebeanteil der Gesamtkörpermasse und damit ein größeres langsames Kompartiment dar. In der DES-Gruppe spielte der BMI keine Rolle. So zeigten DES-Patienten mit erhöhtem BMI mit den anderen Patienten der DES-Gruppe vergleichbar kurze Dekrementzeiten. In der ISO-Gruppe hingegen zeigten einerseits ISO-Patienten mit moderat erhöhten BMI mit DES vergleichbar kurze Dekrementzeiten, andererseits wurden die längsten Dekrementzeiten bei denjenigen ISO-Patienten mit den höchsten BMI-Werten beobachtet. Auch wurden die größten Schwankungen aufeinanderfolgender ISO-Abflutungsquotienten bei weiblichen Patienten beobachtet. Gegenüber Männern besitzen Frauen i.d.R. einen größeren Fettanteil an der Gesamtkörpermasse. Dieses Fettgewebe nimmt ebenso VA auf, wie das bei Adipositas vermehrte Fettgewebe. Es könnte eine mögliche Ursache sein, von Akkumulation, größerer Schwankung der Abflutungsquotienten und letztlich auch von verlängerten Dekrementzeiten bei den weiblichen Patienten mit lediglich moderat erhöhtem BMI. Ausmaß und Einfluss der bei Adipositas vermehrt auftretenden Atelektasen [72] und der verminderten Residualkapazität [73] bleiben letzten Endes unbekannt. Die VA-Clearance des Blutes wäre infolge einer größeren Shunt-Fraktion beeinträchtigt, trotz der bei Adipositas gesteigerten kardialen Auswurfleistung [74]. Im Endeffekt wurden aber keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BMI und den Dekrementzeiten gefunden. Wie bereits in der ISO-Gruppe durch die Korrelation zwischen AMV und T80% angedeutet,

könnten Ventilationsparameter die Dekrementzeiten stärker beeinflusst haben. So war die in der ISO-Gruppe längste T50% (fast 60 Min.) zwar mit einem (moderat) erhöhten BMI verbunden, ausschlaggebend dürfte aber die bereits vor Reflektorausbau geringe alveoläre Ventilation gewesen sein. Sie gilt allgemein als eine Ursache langer Dekrementzeiten [55; 75] und führt im Rahmen eines circulus vitiosus zu einer Prolongation der Atemdepression [76]. Eine lange Eliminationsphase und späte Aufwachzeiten sind die Folge.

**Aufwachzeiten.** Mit den nach DES vs. ISO kürzeren Dekrementzeiten gingen auch klinisch bemerkbar kürzere Aufwachzeiten einher. Die in der DES-Gruppe um mittlere ~25 Min. kürzere Zeiten bis RASS -2 (Abbildung 11 S. 33) sowie die um mittlere ~16 Min. kürzere Zeiten bis Bewegen aller Extremitäten (Abbildung 12 S. 34) waren zudem weniger weit gestreut als in der ISO-Gruppe. Dies gilt auch für die meisten anderen untersuchten Sekundärziele und sollte mit der zuverlässig raschen DES-Elimination zusammenhängen. Bereits die Ausgangskonzentration vor Reflektorausbau erlaubte in der DES-Gruppe ein grobes Abschätzen der Aufwachzeiten. Sie korrelierte in der DES-Gruppe signifikant mit der Zeit bis Bewegen aller Extremitäten. Aussagen über das Erreichen von RASS -1 oder RASS 0 können zwar aufgrund der geringen Fallzahl nicht angestellt werden, ein weiteres rasches Erwachen nach DES darf aber vermutet werden. Der Zeitpunkt des vollständigen Erwachens nach ISO ist hingegen aufgrund der großen Streuung der Dekrement- und Aufwachzeiten nur schwer abschätzbar. Auch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den ISO-Konzentrationen bzw. -MAC-Werten vor Reflektorausbau und den Aufwachzeiten.

Auf den ersten Blick paradox erscheint das (signifikant) spätere Erreichen von RASS -2 bei ISO-Patienten mit höherer AF. Neben der AF ist jedoch das  $V_T$  für die alveoläre Frischluftventilation von Bedeutung. Durch Verkürzung der Atemphasen können hohe AF zu kleineren  $V_T$  führen, eine verzögerte ISO-Elimination wäre die Folge. Doch neben ventilatorischen Parametern lagen auch erkrankungsbedingte Einflussfaktoren auf die Aufwachzeiten vor. Beispielsweise waren beide Studiengruppen häufig von einer Sepsis betroffen. Infolge einer septischen Enzephalopathie wäre eine Bewusstseinsstörung mit verzögertem oder unvollständigem Erwachen denkbar. Wie stark eine Sepsis oder andere Erkrankungen Einfluss auf die Aufwachzeiten nahmen, kann jedoch nur schwer abgeschätzt werden. In Hinblick auf die vor Reflektorausbau statistisch gleiche Merkmalsverteilung (z.B. Alter, SOFA-Score, Häufigkeit der Sepsis) und auf die nicht signifikant unterschiedlichen MAC-Fractionen bei Eintreten der

Sekundärziele, ergibt sich zumindest kein Hinweis auf eine gruppenunterschiedliche Verzögerung der Aufwachzeiten. Zudem war eine klinisch relevante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Sepsis und den Aufwachzeiten nicht gegeben. Weiterhin steigt mit zunehmender Beatmungsdauer die Inzidenz einer Critical-Illness-Polyneuropathie und -Myopathie mit u.a. schlaffen Paresen, insbesondere bei Sepsis, Multiorgandysfunktion und ARDS [77; 78]. Späte oder fehlende Extremitätenbewegungen sind ebenso mögliche Folgen wie auch eine verzögerte Entwöhnung vom Beatmungsgerät.

Zusammenfassend zeigten DES-Patienten trotz statistisch gleicher Schwere der Erkrankungen (definiert nach SOFA-Score und Sepsisaufreten) ein rascheres Befolgen einfacher Aufforderungen und insgesamt eher abschätzbare Aufwachzeiten mit geringerer Abweichungstendenz als ISO-Patienten. Weil das Sedierungsfenster bei Bewegen aller Extremitäten beendet wurde und in den meisten Fällen eine Anschlusssedierung durchgeführt werden musste, mussten DES-Patienten auch signifikant kürzer vom Stationspersonal anwesenheitspflichtig beaufsichtigt werden als ISO-Patienten.

**Abbrüche und unerwünschte Ereignisse.** Lediglich zwei Abbrüche des Sedierungsfensters traten aufgrund unerwünschter Ereignisse auf. Nach Narkoseausleitungen können sich diese in Form von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sowie Shivering äußern [79; 80]. Auch schmerzbedingte Blutdruckanstiege oder Pressen gegen das Beatmungsgerät bei abnehmender Toleranz gegenüber dem Endotrachealtubus sind möglich. Übelkeit, Erbrechen und Shivering wurden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet. Hingegen traten jeweils einmalig auf: Pressen mit Abfall des AMV sowie Blutdruckanstieg auf > 180 mmHg systolisch. Beide Male wurden die Patienten zügig anschlusssediert und eine weitere adrenerge Stressreaktion der kritisch kranken Patienten vermieden. Je Studiengruppe zeigte lediglich einer von zehn Patient ein unerwünschtes Ereignis.

Das Nichterwachen trotz Erreichen niedriger VA-Konzentrationen kann ebenfalls als unerwünschtes Ereignis aufgefasst werden. Im vorliegenden Fall (Patient #18) lagen allerdings vielmehr erkrankungs- als VA-bedingte Ursachen vor. Der Ausschluss dieses Patienten aus der statistischen Auswertung der Aufwachzeiten war daher berechtigt.

**Verbrauchswerte.** Anhand der stündlichen VA-Verbrauchsmenge von  $4,3 \pm 2,6$  ml ISO bzw.  $28,6 \pm 11,9$  ml DES lassen sich 24-Stunden-Verbrauchswerte des Mirus™-Systems von etwa  $104 \pm 62$  ml ISO und  $685 \pm 285$  ml DES berechnen. Dieser gegenüber ISO enorme, pro voller MAC-Stunde um Faktor 5,65 (Abbildung 15 S. 39) größere DES-Mehrverbrauch beruhte größtenteils auf dessen um Faktor 5,44 geringeren Wirkstärke (Quotient der Konzentrationen DES/ISO bei MAC 1,0, Alter 60 Jahre und Temperatur  $37^\circ\text{C}$  nach Formel 2 =  $\frac{5,6 \text{ Vol.-% (DES)}}{1,03 \text{ Vol.-% (ISO)}} \approx 5,44$ ). Neben der Potenz bzw. Konzentration des VA spielen aber auch Ventilationsparameter eine Rolle für den Verbrauch. Signifikante Zusammenhänge lagen sowohl bezüglich der Konzentration als auch bezüglich des AMV vor. Sehr hohe Verbrauchsmengen von  $> 40$  ml DES  $\text{std}^{-1}$  oder  $9,5$  ml ISO  $\text{std}^{-1}$  wurden bei Patienten mit hohen Konzentrationen und/oder AMV gemessen. Geringere Zielkonzentrationen oder AMV waren dem gegenüber mit einer bis zu fünffach (DES) bzw. sechsfach (ISO) geringeren Verbrauchsmenge verknüpft. Gruppengleiche signifikante Zusammenhänge zwischen AF oder  $V_T$  und der VA-Verbrauchsmenge lagen wiederum nicht vor. Da jedoch nicht alle VA-Moleküle bei Expiration vom Reflektor gebunden werden [22] und sich bei hohen  $V_T$  mehr VA-Moleküle in der Ausatemluft befinden, könnten sowohl hohe AF als auch hohe  $V_T$  mit einer Verbrauchszunahme verbunden sein. Aber auch die Sättigung mit Überschreiten der Reflektorkapazität [22] und hohe Atemflusgeschwindigkeiten bei großen  $V_T$  [81] können theoretisch zu höheren Molekülverlusten führen. Die bei hohen  $V_T$  größeren Konzentrationsabfälle zwischen aufeinanderfolgenden Expirationen könnten ein Hinweis auf diese Faktoren sein. Mit den vorliegenden Daten konnte dies jedoch nicht belegt werden.

In Anbetracht der gesicherten Faktoren Konzentration und AMV sollten Angaben zum Verbrauch letztlich möglichst im Kontext dieser Größen stattfinden.

### 5.3 Literaturvergleich

**Dekrementzeiten.** Bisherige computersimulierte Modelle zur Berechnung von Dekrementzeiten in Abhängigkeit von Applikationsdauer, Konzentration und Löslichkeit (etc.) zeigen bereits nach kurzer Applikation zunehmend große Unterschiede zwischen den späten Dekrementzeiten von DES und ISO [53; 55; 60]. Nach sechsstündiger Applikation beträgt die T80% etwa 5 Min. (DES) bzw. 30 Min. (ISO), die T50% hingegen nimmt nicht zu und bleibt vergleichbar kurz (jeweils < 3 Min.) [53]. In Einklang mit diesen Modellen waren auch in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede zwischen den späten Dekrementzeiten groß – wenn auch aufgrund gesunkener Fallzahl in Genauigkeit und Aussagekraft beeinträchtigt. Wie die späten Dekrementzeiten fiel aber auch die T50% von DES signifikant kürzer aus als diejenige von ISO. Bemerkenswerterweise betrug sie selbst nach etwa 20 Stunden stets < 1 Min. Ein relevanter Anstieg der T50% von DES ist somit auch nach langer Applikation nicht zu erwarten. Aber auch die mittlere T80% von DES (04:43 ±05:01) verlängerte sich nicht [vergleiche 53; 55]. Im Gegensatz dazu nahm die mittlere T50% von ISO (10:09 ±19:49) gegenüber einer sechsstündigen Applikation um etwa 7 Min. zu [vergleiche 53]. Die mittlere T80% von ISO war hingegen nicht aussagekräftig, da sie im Sedierungsfenster von ISO-Patienten mit sehr langen Dekrementzeiten nicht erreicht wurde.

Aber nicht nur die Applikationsdauer wirkt sich auf die Dekrementzeiten aus. Im klinischen Alltag auf ICU mit teils multimorbiden Patienten können auch Erkrankungen großen Einfluss auf die Pharmakoelimination von VA nehmen. Und auch der Beatmungsmodus kann eine Rolle spielen. Beispielsweise ist bei Spontanatmung mit einem geringeren Auftreten von Atelektasen zu rechnen [82] als bei rein maschineller Beatmung, auch aufgrund des höheren Diaphragmatonus [83]. In der vorliegenden Studie traten lange Dekrementzeiten v.a. bei reduzierter alveolärer Hypoventilation und (stark) erhöhtem BMI auf, jedoch nur bei ISO-Patienten. Bezüglich des BMI werden allerdings (nach kürzerer Sedierung) nur geringe theoretische ISO-Partialdrücke im Fettgewebe beschrieben, die zumindest die Aufwachzeiten nicht wesentlich beeinträchtigen sollten [62]. ISO-Partialdrücke im Fettgewebe nach etwa eintägiger Sedierung können zwar ebenfalls anhand von Modellen abgeschätzt werden (z.B. Abbildung 4 S. 12), der tatsächliche Einfluss des Fettgewebes auf die Dekrement- (und Aufwach-) Zeiten ist aber unklar. Hinweis auf einen Einfluss des Fettgewebes sind möglicherweise die während der Abflutung beobachteten Schwankungen et. ISO-Abflutungsquotienten. Solche Konzentrationsschwankungen müssten theoretisch auch im Blut auftreten. In der Tat konnten sie bei ISO im Plasma von n=29 Patienten auf ICU beobachtet werden [84]. Dabei korrelierte die Plasma-Konzentration der Patienten trotz

langer Applikationsdauer (median >36 Std.) nicht mit der et. gemessenen ISO-Konzentration (und der Sedierungstiefe). Die Ursache der Konzentrationsschwankungen wird in Dosisanpassungen oder der großen Variabilität der Pharmakokinetik in kritisch kranken, möglicherweise lungendysfunktionalen Patienten vermutet. Angesichts der Pharmakokinetik könnten sie aber auch Folge der stetigen Umverteilungsprozesse sein. Hingegen konstante et. Konzentrationsabfälle während der Eliminationsphase wurden in der DES-Gruppe der vorliegenden Studie beobachtet, vermutlich aufgrund der schlechten Löslichkeit von DES. Hier wirkte sich auch ein erhöhter BMI-Wert nicht eliminationsverlängernd aus. La Colla et al. [85] untersuchten hierzu die Beziehung zwischen erhöhtem BMI und DES-Elimination bei normalgewichtigen ( $24,3 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ ) und übergewichtigen ( $42,5 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ ) Patienten (n=14). Trotz des deutlich erhöhten BMI wurden dabei vergleichbare Auswaschkurven nach einer Narkosedauer von etwa 2,5 Stunden gefunden. Die T50% beider BMI-Klassen betrug 0,5 Min., die T80% 1,0 Min. bzw. 1,5 Min. Analog waren die Zeiten bis Augenöffnen und Händedrücker nicht signifikant unterschiedlich ( $6 \pm 1,4$  vs.  $7 \pm 1,3$  Min. [ $p=0,9$ ] und  $7,4 \pm 1$  vs.  $8,3 \pm 1,3$  Min. [ $p=0,55$ ]). Zwar zeigten sich bei n=59 Patienten nach dreistündiger Narkose mit ISO ebenfalls vergleichbare Reaktionszeiten zwischen verschiedenen BMI-Gruppen ( $< 30 \text{ kg/m}^2$  vs.  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [86], jedoch wurden bislang keine Dekrementzeiten von ISO bei übergewichtigen gegenüber normalgewichtigen Patienten untersucht.

Klinische Vergleichsstudien welche (BMI unabhängig) Dekrementzeiten von DES vs. ISO untersuchen, gibt es nur wenige. Keine davon wurde auf ICU durchgeführt; die Daten wurden in der Regel postnarkotisch erhoben. In einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) [87] wurde nach etwa zweistündiger Narkose urologischer Patienten (n=10) eine zwischen DES und ISO vergleichbare T50% (sowie vergleichbare Aufwachzeiten) gemessen. Die T50% betrug jeweils <1 Min, die T80% (3 Min. vs. 6 Min.) und die T90% (10 Min. vs. 15 Min.) unterschieden sich hingegen signifikant ( $p<0,05$ ). Eine weitere RCT [88] untersuchte die Dekrement- und Aufwachzeiten von n=80 chirurgischen und orthopädischen Patienten nach etwa 3,5-stündiger Applikationsdauer. Der signifikante Unterschied ( $p<0,05$ ) im Erreichen der T50% von DES vs. ISO betrug 3 Min. (1 Min. vs. 4 Min.). Die T80% unterschied sich bei gesunkener Fallzahl jedoch nicht signifikant (7 Min. vs. 11 Min.). Eine einzige (cross-over) Fallstudie [19] konnte gefunden werden, die einen Konzentrationsabfall von DES und ISO nach jeweils 24-stündiger Sedierung auf ICU abbildet. Die abdominalchirurgische Patientin ( $40 \text{ kg/m}^2$ ) wurde für 24 Stunden mit DES (3,3-3,8 Vol.-%) und anschließend für weitere 24 Stunden mit ISO (0,5-0,7 Vol.-%) sediert. In jeweils einem Sedierungsfenster wurde der et. Konzentrationsabfall nach Reflektorausbau gemessen. Das AMV lag jeweils zwischen 9-

12 L min<sup>-1</sup>. Die DES-Abflutungskurve zeigte eine T50% von < 0,5 Min. und eine T80% von etwa 2,6 Min. Die T50% von ISO betrug hingegen 1,5 Min., bereits die T60% wurde während der abgebildeten 20 Min. nicht erreicht. Diese Dekrementzeiten sind gut vergleichbar mit denjenigen der vorliegenden Studie. Der Konzentrationsabfall wurde zudem ebenfalls hochauflösend mittels Vamos-Gasmonitor (Drägerwerk AG & Co. KGaA) gemessen und zeigt eine mit der vorliegenden Arbeit gleichartige Schwankung aufeinanderfolgender ISO-Abflutungsquotienten. Die Zeiten bis erste Reaktion auf Aufforderung betragen ebenfalls vergleichbare 5:08 Min. (DES) bzw. 17 Min. (ISO).

**Aufwachzeiten.** Weitere Vergleichsstudien, die das frühe Aufwachverhalten nach Langzeitsedierung auf ICU mit DES vs. ISO behandeln, konnten nicht gefunden werden. Hingegen vergleichen einige RCT die Aufwachzeiten nach ISO gegenüber Midazolam/Propofol [89; 84; 34; 80; 90]. Die in vorliegender Arbeit für ISO gefundenen Zeiten (Mittelwert  $\pm$ SD bzw. Median (Spannweite)) bis Augenöffnen (10,8  $\pm$ 8,1 Min. bzw. 7,5 (2-24) Min.) und erste Extremitätenbewegung (12,1  $\pm$ 12,9 Min. bzw. 11 (2-44) Min.) auf Ansprache unterscheiden sich nicht bedeutsam von den Zeiten der ISO-Patienten ersterer drei Studien [89; 84; 34]. Der Endpunkt des Reaktionstests (alle Extremitäten wurden bewegt) wurde allerdings in keiner der Publikationen beschrieben, stattdessen der Extubationszeitpunkt. Unerwünschte Ereignisse im Aufwachprozess traten entweder selten auf, oder wurden nur knapp beschrieben. Die überwiegend kurzen Aufwach- und Extubationszeiten werden mit der raschen pulmonalen Elimination begründet, die niedrige Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen mit der auf ICU eingesetzten, niedrigen ISO-Konzentration [46].

In ersterer RCT [89] mit (in der ISO-Gruppe) n=29 postoperativen chirurgischen Patienten auf ICU wurden einfache Aufforderungen (Bewegen der Zehen) nach einer Sedierungsdauer von medianen (Spannweite) 18,5 (7-24) Std. nach medianen 0 (0-10) Min. befolgt. Die Patienten wurden mit mittleren (Spannweite) 0,21 (0,1-0,4) Vol.-% ISO sowie Morphin sediert. Etwaige unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet. Die deutlich geringere Konzentration bei ähnlichem Patientenalter (median 67 (18-79) Jahre) gegenüber der vorliegenden Studie (0,39 $\pm$ 0,17 Vol.-% und 65,9  $\pm$ 16,3 Jahre) erlaubt Zweifel an der Vergleichbarkeit.

In zweiter RCT [84] mit (in der ISO-Gruppe) n=22 überwiegend postoperativen Patienten auf ICU wurden einfache Aufforderungen nach einer Sedierungsdauer von medianen 36 (10-127) Std. nach medianen 10 (5-180) Min. befolgt. Die Patienten wurden mit mittleren 0,27 (0,1-0,4) Vol.-% ISO sowie Morphin sediert. Weiterhin wurden

Agitation und „Panik“ bei manchen Patienten beschrieben, Zuspruch beruhigte sie aber.

In dritter RCT [34] mit (in der ISO-Gruppe) n=20 multidisziplinären Patienten auf ICU wurden einfache Aufforderungen nach einer Sedierungsdauer von medianen 52 (12-96) Std. nach mittleren  $10 \pm 8$  Min. befolgt. Die Patienten wurden mit mittleren 0,3 (0,1-0,8) Vol.-% ISO und Morphin sediert. Etwaige unerwünschte Ereignisse beim Aufwachen wurden nicht berichtet.

Ein Vergleich mit letzteren beiden Studien [80; 90] ist aufgrund abweichender Endpunkte nur bezüglich der unerwünschten Ereignisse möglich. Erstere Publikation [80] (RCT) berichtet über n=67 herzchirurgische Patienten, die intra- und postoperativ bis zur Extubation über mediane 3 (2,3-6,3) Std. mit ISO, SEVO oder Propofol sediert wurden. Shivering, Übelkeit oder Erbrechen traten selten auf und waren aufgrund der lediglich kurzen postoperativen Sedierungsdauer vermutlich eng mit der intraoperativen Narkose verknüpft. Aber auch nach einer Sedierungsdauer von medianen 24 (0,1-157) Std. nennt letztere Publikation [90] (cross-over Studie auf ICU) keine direkt mit ISO in Verbindung stehenden unerwünschten Ereignisse bei n=24 interdisziplinären Patienten.

Die nach DES gemessenen Zeiten (Median (Spannweite)) bis erste Extremitätenbewegung (3,5 (1-27) Min.), Augenöffnen (2 (1-9) Min.) und Händedruck (4,5 (1-36) Min.) ähneln den Aufwachzeiten einer RCT [18] auf ICU mit n=28 chirurgischen Patienten. Nach einer postoperativen Sedierungsdauer von mittleren  $11,53 \pm 5,72$  Std. wurden erste Reaktionen auf Aufforderung nach medianen (25%-; 75%-Perzentile) 5,0 (3,7; 5,7) Min. ausgeführt. Die Augen wurden nach 5,7 (4,7; 8) Min. geöffnet, die Hände nach 6,5 (5,1; 10,2) Min. gedrückt. Die Patienten wurden mit mittleren  $3,5 \pm 0,5$  Vol.-% DES und Piritramid sediert. In Übereinstimmung mit der in der DES-Gruppe geringen Streuung von Aufwach- und Reaktionszeiten attestiert auch diese Publikation DES abschätzbare Aufwachzeiten. Übelkeit oder Erbrechen traten nicht auf, zwei Patienten waren jedoch agitiert, sieben äußerten zwei Stunden nach Extubation andere Beschwerden wie Shivering, Mundtrockenheit oder Kopfschmerzen. Der Einfluss der (großen) chirurgischen Operationen auf diese Ereignisse ist unklar. Lediglich eine weitere (in Methodik und Ergebnis ähnliche) Studie [91] über die Verwendung von DES auf ICU wurde gefunden, die Sedierungsdauer auf ICU betrug allerdings kurze  $6,83 \pm 2,0$  Std.

Aufwachzeiten sind gegenüber Dekrementzeiten klinisch greifbarer und im Stationsablauf auf ICU von großer Bedeutung. Gegenüber i.v.-Sedativa wurden auf ICU bereits signifikant kürzere Aufwachzeiten nach ISO nachgewiesen [34] und in Anbetracht der „ungewohnt“ kurzen Aufwachzeiten der mögliche zusätzliche Vorteil des weniger blutlöslichen SEVO (Blut-Gas-VK=0,7 nach [32]) in Frage gestellt. Das Mirus™-

Reflexionssystem zur unkomplizierten Applikation von DES lag zu diesem Zeitpunkt noch in weiter Ferne. Gegenüber ISO wird DES den Anforderungen der S3-Leitlinie an eine tiefe Sedierung [9] im Sinne eines besser steuerbaren Sedativums allerdings besser gerecht, verdeutlicht durch die vorliegende Arbeit. Weniger lösliche VA einzusetzen ist auch eine bekannte Strategie, die Aufwachzeiten nach Narkosen zu verkürzen [62]. Ebenfalls kann dafür die Zielkonzentration beispielsweise 15 Min. vor Applikationsstopp reduziert werden. Im Falle von DES und SEVO kann das nach (im Mittel 3,5-stündigen) Narkosen zu vergleichbaren Aufwachzeiten führen [92], trotz der gegenüber DES zwar ähnlichen Blut- aber größeren Fett-Löslichkeit von SEVO (Fett-Blut-VK=48 nach [32]). Wird die Zielkonzentration von DES und SEVO jedoch nicht bereits vor Applikationsstopp reduziert, ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Aufwachzeiten [93; 94]. Im Rahmen der vorliegenden Studie lagen bereits während der gesamten Sedierungsphase niedrige Zielkonzentrationen von DES und ISO vor. Eine noch geringere VA-Konzentration bzw. eine weniger tiefe Sedierung vor Reflektorausbau wäre aber – in Anbetracht der vor Reflektorausbau niedrigen RASS-Scores und NarcoTrend®-Indizes – sicherlich möglich gewesen. Weitere Studien könnten an diesem Punkt ansetzen und die Aufwachzeiten bei vor Reflektorausbau flachen Sedierungsstufen evaluieren.

**Verbrauchswerte.** Klinische ISO-Verbrauchswerte unter Verwendung des Mirus™-Systems wurden bislang ausschließlich in einer Publikation [95] beschrieben. Die RCT mit jeweils n=20 ISO-, SEVO- und DES-Patienten wurde allerdings intraoperativ (elektiver Knie-/Hüftgelenkersatz) und mit einer hohen Zielkonzentration von  $0,97 \pm 0,07$  Vol.-% ISO (MAC 1,0) durchgeführt. Das Narkose-Beatmungsgerät wurde durch ein Intensivbeatmungsgerät (PB-840, Medtronic, Dublin, Irland) ersetzt. Im Ergebnis wird eine nachvollziehbar höhere ISO-Verbrauchsmenge in der darauf untersuchten ersten Stunde von  $11,2 \pm 3,3$  ml bei kontrollierter Beatmung,  $6,3 \pm 1,1$  L AMV und  $8 \text{ ml kg}^{-1} V_T$  angegeben. In Ermangelung von ISO-Verbrauchsangaben bei geringer Zielkonzentration unter Verwendung des Mirus™-Systems ist ersatzweise ein Vergleich mit dem ACD sinnvoll. Unterschiedliche Zielkonzentrationen oder Ventilationsparameter spielen aber auch beim ACD-Reflektor eine große Rolle.

Ein mittlerer ISO-Verbrauch von  $4,8 \pm 2,0 \text{ ml std}^{-1}$  unter Verwendung des ACD auf ICU wurden in einer Beobachtungsstudie [96] mit n=15 Patienten gemessen. Die mittlere Sedierungsdauer betrug  $93 \pm 107$  Std., die mediane Konzentration 0,6 (0,5-1,0) Vol.-%, Ventilationsparameter wurden nicht angegeben. Der Verbrauch ist

vergleichbar mit demjenigen der vorliegenden Studie ( $4,3 \pm 2,6 \text{ ml std}^{-1}$ ), wenn auch die mediane ISO-Konzentration deutlich höher war (0,36 Vol.-% in der vorliegenden Studie).

Ein mittlerer ISO-Verbrauch von  $2,1 \text{ ml std}^{-1}$  unter Verwendung des ACD auf ICU wurde in einer RCT [34] mit  $n=20$  Patienten gemessen. Die mediane Sedierungsdauer betrug 52 (12-96) Std., die mediane Konzentration ähnliche 0,3 (0,1-0,8) Vol.-%, Ventilationsparameter wurden nicht angegeben. Dieser Verbrauch liegt etwa 50% unter demjenigen der vorliegenden Studie.

Einen ISO-Verbrauch von  $1-3 \text{ ml std}^{-1}$  unter Verwendung des ACD auf ICU wurde in einer retrospektiven Fallanalyse [97] mit  $n=6$  ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie gemessen. Die Konzentration betrug 0,5-0,7 Vol.-%, das AMV und das  $V_T$  lagen meist unter  $4 \text{ L min}^{-1}$  bzw. 300 ml. Bei gleichen Konzentrationen (0,5-0,7 Vol.-%) aber höherem AMV ( $9,0-12 \text{ L min}^{-1}$ ) zeigte sich in einem Fallbericht [19] derselben Autoren über eine 70-jährige Patientin mit ARDS wiederum eine ISO-Verbrauchsmenge von vergleichbaren  $4 \text{ ml std}^{-1}$ .

Zusammenfassend lag der ISO-Verbrauch des Mirus™-System im oberen Bereich, aber nicht außerhalb der vom ACD bekannten Verbrauchsspanne. Nebenbei verspricht das Mirus™-System Vorteile bezüglich Handhabung und Sicherheit gegenüber dem ACD [siehe 98].

Klinische DES-Verbrauchsangaben unter Verwendung des Mirus™-Systems sind sowohl in o.g. intraoperativ durchgeführten RCT [95] als auch in o.g. Fallbericht [19] beschrieben. Erstere Publikation [95] zeigt einen hohen mittleren DES-Verbrauch von  $41,7 \pm 7,9 \text{ ml}$  in der ersten Stunde – unter identischen Voraussetzungen (u.a. MAC 1,0 entsprechend  $5,17 \pm 0,50 \text{ Vol.-%}$ ) und vergleichbaren Atemparametern (AMV  $6,2 \pm 1,1 \text{ L}$ ,  $V_T$   $8 \text{ ml kg}^{-1}$ ) wie in ihrer ISO-Gruppe. Solch ein hoher DES-Verbrauch war in der vorliegenden Studie ( $28,6 \pm 11,9 \text{ ml std}^{-1}$ ) die Ausnahme, insbesondere aufgrund der etwa halb so großen Zielkonzentration ( $2,70 \pm 0,74 \text{ Vol.-%}$ ) bzw. MAC ( $0,45 \pm 0,14$ ). Für eine Zielkonzentration von  $\frac{1}{2}$  MAC ( $5,17 \text{ Vol.-%} \cdot \frac{1}{2} \approx 2,59 \text{ Vol.-%}$ ) veranschlagten die Autoren für ihr Patientenkollektiv einen theoretischen DES-Verbrauch von etwa  $20 \text{ ml std}^{-1}$  oder weniger – v.a. aufgrund der besseren Reflexionseffizienz in niedrigen Konzentrationsbereichen [21]. Aber selbst bei MAC  $0,45 \pm 0,14$  bzw. ähnlichen  $2,70 \pm 0,74 \text{ Vol.-%}$  DES wurde in der vorliegenden Studie – wahrscheinlich aufgrund des größeren AMV – ein solch niedriger Verbrauch nicht erreicht. Wiederum letzterer Fallbericht [19] über die 70-jährige Patientin mit ARDS auf ICU zeigt eine DES-Verbrauchsmenge von  $52,54 \text{ ml std}^{-1}$  bei  $9,0-12,0 \text{ L}$  AMV und  $3,3-3,8 \text{ Vol.-%}$  DES (MAC  $0,63-0,73$  nach Formel 2). Auch dieser Verbrauch ist höher als derjenige der vorliegenden Studie, vermutlich erneut vorrangig aufgrund der höheren Konzentration.

Eine weitere RCT [18] beschreibt n=28 Patienten die postoperativ auf ICU mit einem Frischgasfluss von  $1 \text{ L min}^{-1}$  und  $3,5 \pm 0,5 \text{ Vol.-%}$  DES mittels modifiziertem TEC-6 Verdampfer und halbgeschlossenem Cicero™-Kreisteilsystem (beide Drägerwerk AG & Co. KGaA) sediert wurden. Die DES-Verbrauchs-menge ( $13,4 \text{ ml std}^{-1}$ ) fiel weniger als halb so groß aus, wie diejenige der vorliegenden Studie mit dem Mirus™-Reflexionssystem. Außer Acht gelassen sind Unterschiede aufgrund der höheren Konzentration und Einflussfaktoren wie AMV oder intraoperativ verabreichte Sedativa und Opioiden. Die DES-Kosten für 24 Stunden werden mit  $95 \text{ €}$  ( $\pm 0,29 \text{ €/ml}$ ) angegeben. Die heutigen DES-Einkaufspreise sind mit  $0,32 \text{ €/ml}$  ähnlich; für das Mirus™-System ergeben sich daraus DES-Kosten von  $221 \pm 92 \text{ €}$  pro Tag. Sie fallen etwa doppelt so hoch aus, wie diejenigen unter Verwendung des Verdampfers mit Kreisteil (und etwa 20 Mal so hoch, wie die ISO-Kosten [ $0,11 \text{ €/ml}$ ,  $11 \pm 7 \text{ €}$  pro Tag] des Mirus™-Systems). Ein Grund dessen sollte die Effizienz des Mirus™-Reflektors sein.

Anhand der im Laborversuch gemessenen Grenzwerte einer 80-prozentigen DES-Reflexionseffizienz [21] kann auf die Effizienz der DES-Reflexion rückgeschlossen werden. Die in der DES-Gruppe gefundenen Mittelwerte für das  $V_T$  ( $0,58 \pm 0,09 \text{ L}$ ) und die Konzentration ( $2,70 \pm 0,74 \text{ Vol.-%}$ ) überschreiten diese Grenzwerte von  $0,5 \text{ L } V_T$  und  $1,8 \text{ Vol.-%}$  DES deutlich. Dabei ist zu beachten, dass die Grenzwerte nicht am Patienten und ohne Wasserdampfsättigung oder  $\text{CO}_2$ -Zugabe gemessen wurden. Bereits die wasserdampfgesättigte Ausatemluft von Patienten sollte die Effizienz zusätzlich der Grenzwertüberschreitungen reduzieren [81]. Trotz eingeschränkter Übertragbarkeit der Grenzwerte auf klinische Bedingungen darf im Rahmen dieser Studie eine überwiegend geringere Effizienz als 80% für DES angenommen werden. Das Mirus™-System (für DES) wäre somit weniger effizient als beispielsweise das o.g. Narkosebeatmungsgerät mit Kreisteil und Frischgasfluss von  $1 \text{ L min}^{-1}$  [25]. Ferner lässt sich mit der beschriebenen Abhängigkeit der Effizienz vom  $V_T$  (mit  $V_T$ -Zunahme sinkt die Effizienz) [21] der vermutete Zusammenhang zwischen  $V_T$  und Verbrauchsmenge in Einklang bringen. Denn derselbe Faktor, der eine schlechte Effizienz bewirkt, sollte in der Folge auch eine größere Verbrauchsmenge verursachen.

Schlussendlich fiel der ISO-Verbrauch der vorliegenden Studie von  $< \frac{1}{2}$  Flasche (à  $250 \text{ ml}$ ) pro Tag gering aus. Der DES-Verbrauch von knapp drei Flaschen (à  $240 \text{ ml}$ ) pro Tag – wenn auch pro Stunde geringer als im Rahmen von Narkosen – stellt hingegen ein ökonomisches Argument gegen den Einsatz von DES mittels Mirus™-System zur Langzeitsedierung auf ICU dar. Geringe VA-Konzentrationen und kleine AMV scheinen zwar aus ökonomischer Perspektive günstig, liegen in der Praxis allerdings fraglich oft vor.

#### 5.4 Ausblick

Mit dem Mirus™-System steht DES nach vielen Jahren zur inhalativen Sedierung mit einem Reflexionssystem auf ICU zur Verfügung – ein richtungsweisendes Novum. Die bei DES gegenüber ISO kürzeren Dekrement- und Aufwachzeiten könnten die Sedierungspraxis auf ICU zukünftig zum Wohle des Patienten verbessern. Bereits die Möglichkeit einer tiefen Sedierung mit geringer Wirkstoffakkumulation bei langer Applikationsdauer ist von großer Bedeutung. Damit einhergehend könnten Patienten trotz langer oder tiefer Sedierung nach Applikationsstopp rasch aufgeweckt werden, wären rascher kooperativ und könnten untersucht werden. Zudem sollte die Sedierungstiefe bei Verwendung von DES schneller anpassbar sein, eine Übersedierung wäre rasch korrigierbar. Reduzieren ließen sich möglicherweise kraniale CTs, die aufgrund ausbleibender motorischer Reaktionen durchgeführt werden, sofern sie auf einer Wirkstoffakkumulation beruhen. Erlischt die Indikation zur Sedierung und Beatmung, könnten Patienten nach DES sehr wahrscheinlich rascher extubiert werden. Ob sich kürzere Extubationszeiten auf ICU als klinisch bedeutsam erweisen, beispielsweise durch eine frühere Verlegung auf Normalstation, ist fraglich. Ein weiterer Aspekt hierbei sollte allerdings auch der für Extubationen oder auch Sedierungsfenster benötigte Zeitaufwand des ICU-Personals sein, vor allem in Anbetracht der breiten Personalmangelsituation und der hohen Arbeitsbelastung auf ICU. Eher planbare Arbeitsabläufe und kürzere Zeiten, in denen Patienten vom Personal direkt am Patientenbett stehend überwacht werden müssen, sind wünschenswert und könnten u.a. durch die Verwendung von DES gefördert werden. Obsolet werden andere Sedativa keinesfalls, vielmehr stellt DES eine Alternative zu ihnen dar. Insbesondere Patienten mit besonderem Akkumulationsrisiko bei voraussichtlicher Langzeitsedierung könnten von DES profitieren. Aber auch im Allgemeinen darf gelten: wenn Patienten nach Langzeitsedierung rasch erwachen sollen, sollte DES anstelle von ISO eingesetzt werden. Bei der Entscheidungsfindung der VA-Auswahl stellen allerdings die hohen DES-Preise einen gewichtigen ökonomischen Faktor dar. Die gegenüber ISO deutlichen Mehrkosten könnten jedoch möglicherweise durch die Vorzüge von DES aufgewogen werden. In Anbetracht der Limitierungen dieser Studie sind allerdings größere, randomisiert-kontrollierten Studien nötig, um die Sedierungspraxis mit DES sowie mögliche Vor- und Nachteile weiterführend zu untersuchen. In der Gesamtschau könnte sich DES dann – wie bereits im Operationsbereich – gegenüber ISO durchsetzen.

## 5.5 Methodenkritik und Limitierungen

Bei der Bewertung der Studienergebnisse müssen einige methodische Kritikpunkte Beachtung finden. Ein primärer Punkt ist die fehlende Randomisierung. Weil jeweils nur eine Mirus™-Gerätevariante für DES und ISO verfügbar war, wurden die Patienten alternierend den Studiengruppen zugeteilt. Zudem erfolgte keine Doppelverblindung, da diese sehr aufwendig und nicht in allen Bereichen (Konzentration, Geruch bei Gerätebefüllung) möglich wäre. Eine statistisch gleiche Merkmalsverteilung der Patientencharakteristika konnte dennoch erreicht werden.

Als Ausgangskonzentration der Abflutungskurve wurde anfangs die zuletzt vom Mirus™-Controller gemessene Konzentration herangezogen. Dieses Vorgehen birgt die Gefahr gegenüber Vamos unterschiedlicher Messwerte. Die gute Übereinstimmung von Mirus™-Controller und Vamos konnte zwar in der Bland-Altman-Analyse nachgewiesen werden, dennoch wurde nach Patient #10, zum Ausschluss eines potentiellen systematischen Störfaktors, die Ausgangskonzentration vor Reflektorausbau mit dem Vamos-Gasmonitor bestimmt. Aber auch die Art und Weise der Berechnung der Dekrementzeiten kann kritisiert werden. Diese hatten zur Bedingung, dass ein erreichter et. Konzentrationsabfall in den folgenden 60 Sekunden von nicht mehr als 10% der folgenden VA-Konzentrationen überschritten wurde. Grund dafür waren die im zeitlich hochauflösend gemessenen Konzentrationsabfall vorgefundenen Schwankungen aufeinanderfolgender et. Abflutungsquotienten. In der Literatur wurde eine solche Schwankung nicht beschrieben und vielleicht aufgrund einer lediglich halbminütlichen Konzentrationsmessung auch nicht erfasst. Allein die in einem Fallbericht [19] gefundene, ebenfalls hochzeitauflösend gemessene, schwankende ISO-Abflutungskurve lässt bereits die Frage aufkommen, wann ein Konzentrationsabfall auf z.B. 50% der Ausgangskonzentration erreicht ist. Die Berechnungsweise der vorliegenden Arbeit basiert auf dem Aspekt der Patientensicherheit: erst, wenn die Konzentration mit einer gewissen Toleranz dauerhaft unter eine bestimmte Schwelle fällt, kann auch von einem entsprechenden Partialdruckabfall auf der Wirkseite ausgegangen werden. Theoretisch ist ein Wiedereinschlafen oder eine Hemmung der Schutzreflexe durch die verzögerte Abgabe umfangreich in der Muskulatur gespeicherter VA-Mengen möglich, insbesondere bei wieder abnehmender Ventilation [75].

Viele Sedierungsfenster erfolgten vor Erreichen einer vierundzwanzigstündigen Sedierungsdauer, um Unterbrechungen der inhalativen Sedierung aufgrund chirurgischer oder diagnostischer Eingriffe zu vermeiden. Bei zwei Patienten war dies nicht möglich, ihre inhalative Sedierung wurde unterbrochen. Ihre Dekrementzeiten waren trotz Anschlussedierung teils kürzer als diejenigen der restlichen Patienten ihrer Gruppe.

Messungen der Aufwachzeiten im Sedierungsfenster können nur mit eingeschränkten Mitteln erfolgen. Die EEG-Erfassung erwies sich dabei leider als zu artefaktbehaftet. Psychomotorische Tests wiederum sind mit intubierten, kritisch kranken Patienten i.d.R. nicht durchführbar. Des Weiteren wurden manche Sedierungsfenster aufgrund von Stressreaktionen oder anstehenden chirurgischen oder diagnostischen Maßnahmen abgebrochen. Dekrement- und Reaktionszeiten die aufgrund dessen nicht erfasst wurden, gingen nicht in die Mittelwertberechnungen ein. Die vorgefundenen Mittelwerte sind folglich unter Beachtung der Fallzahl zu bewerten. Die statistische Auswertung der Aufwachzeiten ist von dieser Problematik weniger betroffen, da der Log-Rang-Test das Nichterreichen eines Endpunktes berücksichtigt. Für die Aufwachzeiten gilt zudem, dass Extremitätenbewegungen teils unterschiedlich kraftvoll und weniger gut erkennbar waren. Eine subjektive Einschätzung der Untersucher war prinzipiell möglich. Die Richmond Agitation-Sedation Scale ist hingegen klinisch valide und reliabel [99; 100]. Unerwünschte Ereignisse im Sedierungsfenster wiederum können teils ebenfalls schwer erkennbar sein. Übelkeit ist ein primär subjektives Empfinden, das nur vom kommunikationsfähigen Patienten geäußert werden kann. Agitation, Angst oder Schmerzen müssen mit validen Hilfsmitteln erfasst werden. Solche Werkzeuge kamen in dieser Studie nicht zum Einsatz. Zudem wäre hierfür eine größere Fallzahl sinnvoll.

Inwieweit Patientenalter, Grunderkrankung, Komorbiditäten, neurologische Faktoren oder Co-Medikationen die Aufwachzeiten beeinflussten, kann nicht genau abgeschätzt werden. Offensichtlich gravierende neurologische Erkrankungen sollten mithilfe der Ausschlusskriterien vermieden werden. Aber auch die nach Reflektorausbau fortgeführte Opioidapplikation könnte die Aufwachzeiten beeinflusst haben. Ein Applikationsstopp wurde aber vermieden, um schmerzbedingte Stressreaktionen und Einflüsse (Hyperventilation durch Schmerz / Hypoventilation durch Schonatmung) auf die Dekrement- und Aufwachzeiten zu reduzieren. Die  $MAC_{awake}$  sollte durch die Opioidapplikation nur geringfügig beeinflusst worden sein [101; 102].

Die Verbrauchsmenge wiederum wurde anhand der vom Mirus™-Controller minütlich gespeicherten Füllmenge berechnet, obwohl die Füllstandsmessung zuvor nicht auf ihre Zuverlässigkeit überprüft wurde. Jedoch wurde die Füllstandsmessung in einem noch unveröffentlichten Laborversuch anderer Mitglieder der Arbeitsgruppe als zuverlässig bewertet. Die vom Füllstand abgeleitete Verbrauchsmenge entsprach dem Gewichtsverlust des Mirus™-Controllers, gemessen mit einer Präzisionswaage.

## 5.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt für Desfluran gegenüber Isofluran signifikant kürzere Dekrementzeiten nach etwa zwanzigstündiger Sedierungsdauer im niedrigen Konzentrationsbereich nahe der  $MAC_{awake}$ . Neben der kontextsensitiven Halbwertszeit fallen insbesondere spätere Dekrementzeiten von Desfluran deutlich kürzer aus.

Die nur bei Isofluran langen Dekrementzeiten haben auch Auswirkungen auf die Aufwachzeiten (Erreichen von RASS -2 und Zeit bis Bewegen aller Extremitäten). Diese sind nach Desfluran nicht nur signifikant kürzer, sondern auch zuverlässiger vorhersehbar als nach Isofluran. Flachere Sedierungsstufen klassifiziert nach RASS werden zudem innerhalb eines Sedierungsfensters bevorzugt von Patienten erreicht, die mit Desfluran sediert wurden.

Die gefundene Isofluran-Verbrauchsmenge des Mirus™-Systems ist ähnlich der in der Literatur angegebenen ISO-Verbrauchsmenge des Anaesthetic Conserving Device. Desfluran wird vor allem bedingt durch seine geringere Potenz in deutlich größeren Mengen verbraucht. Wichtige Einflussfaktoren auf die Verbrauchsmenge sind die Konzentration und das Atemminutenvolumen.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit wurden erreicht. Darüber hinaus konnte die inhalative Sedierung mit Isofluran und auch Desfluran sicher durchgeführt werden. Eine endgültige Bewertung von Dekrement- und Aufwachzeiten bedarf aber weitere Studien.

Abschließend erweist sich Desfluran auch auf Intensivstation als sinnvolle Alternative zur inhalativen Sedierung mit Isofluran (oder intravenösen Sedativa). In erster Linie ökonomische Aspekte werden den breiten Einsatz von Desfluran auf Intensivstation mitentscheiden. Fortentwicklungen des Reflektormaterials, günstigere Generika oder zukünftige Reflexionssysteme könnten dazu beitragen. Dann könnte Desfluran bei auf Intensivstation oft langzeitsedierten beatmeten Patienten sein pharmakokinetisches Potential ausspielen.

**6 LITERATURVERZEICHNIS**

- [1] Stein-Parbury J, McKinley S (2000) Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. *American journal of critical care: an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 9. 1:20–27.
- [2] Reade MC, Finfer S (2014) Sedation and delirium in the intensive care unit. *The New England journal of medicine* 370. 5:444–454. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208705>.
- [3] Ely EW, Meade MO, Haponik EF, Kollef MH, Cook DJ, Guyatt GH, Stoller JK (2001) Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals; Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 120. 6 Suppl:454S-63S.
- [4] Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Critical care medicine* 27. 12:2609–2615.
- [5] Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA (2015) Effect of Protocolized Sedation on Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients; A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic proceedings* 90. 5:613–623. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.016>.
- [6] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 342. 20:1471–1477. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422002>.
- [7] Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M, Group, for the SLEAP Investigators and the Canadian Critical Care Trials (2012) Daily Sedation Interruption in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients Cared for With a Sedation Protocol; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 308. 19:1985–1992. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13872>.
- [8] Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S (2014) Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 7:CD009176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009176.pub2>.

- [9] Baron R, Binder A, Biniek R et al (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. German medical science: GMS e-journal 13:Doc19. <https://doi.org/10.3205/000223>.
- [10] Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND (2016) Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation? American journal of respiratory and critical care medicine 193. 11:1202–1212. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2435CP>.
- [11] Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, Roustan J-P, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit; A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. Intensive care medicine 37. 6:933–941. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2187-3>.
- [12] Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MATI, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults; A prospective longitudinal multicentre cohort study. Intensive care medicine 39. 5:910–918. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2830-2>.
- [13] Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T, Meiser A (2016) Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: Retrospective analysis. European journal of anaesthesiology 33. 1:6–13. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000252>.
- [14] Röhm KD, Wolf MW, Schollhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN (2008) Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. Intensive care medicine 34. 9:1683–1689. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1157-x>.
- [15] Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H (2017) Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. Respiratory care. <https://doi.org/10.4187/respcare.05751>.
- [16] Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI2, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A (1991) Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 74. 3:489–498.
- [17] Jakobsson J (2012) Desflurane; A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. Acta anaesthesiologica Scandinavica 56. 4:420–432. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02600.x>.

- [18] Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hugler P, Laubenthal HJ (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *British journal of anaesthesia* 90. 3:273–280.
- [19] Bomberg H, Groesdonk HV, Bellgardt M, Volk T, Meiser A (2016) AnaConDa and Mirus for intensive care sedation, 24 h desflurane versus isoflurane in one patient. *SpringerPlus* 5:420. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2065-0>.
- [20] Enlund M, Wiklund L, Lambert H (2001) A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 56. 5:429–432.
- [21] Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014) A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane--the Mirus. *Anaesthesia* 69. 11:1241–1250. <https://doi.org/10.1111/anae.12798>.
- [22] Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Rohm K, Laubenthal H, Sirtl C (2009) Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device--a bench study with isoflurane and sevoflurane. *Journal of clinical monitoring and computing* 23. 1:11–19. <https://doi.org/10.1007/s10877-008-9158-4>.
- [23] Hoerauf K, Koller C, Vescia F, Metz C, Hobbhahn J (1995) Exposition des Intensivpersonals durch Isofluran bei Langzeitsedierung. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 30. 8:483–487. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996535>.
- [24] Sackey PV, Martling C-R, Nise G, Radell PJ (2005) Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Critical care medicine* 33. 3:585–590.
- [25] Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013) Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date* 09. 03:185–204. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344438>.
- [26] Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Gude P, Seipp H-M, Bartz H, Uhl W, Weber TP, Bellgardt M (2017) The impact of the Anaesthetic Conserving Device on occupational exposure to isoflurane among intensive care healthcare professionals. *Minerva anesthesiologica*. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11770-0>.
- [27] Deutsche Forschungsgemeinschaft (2017) MAK- und BAT-Werte-Liste Deutsche Forschungsgemeinschaft; Wiley-VCH. <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34389-8>.
- [28] Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, Mörs V, Zellner R (1999) Volatile anaesthetics and the atmosphere; *Atmospheric*

- lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *British journal of anaesthesia* 82. 1:66–73.
- [29] Nowak H. (2013) Effizienz des „Anaesthetic conserving device“ (AnaConDa®) – ein Modellversuch mit Desfluran. Inaugural-Dissertation, Ruhr-Universität Bochum.
- [30] Wessendorf M (2016) Effizienz der Desfluran-Reflektion in Abhängigkeit von Tidavolumen, Atemfrequenz und Patientenkonzentration in einem Modellversuch; AnaConDa® versus MIRUS™. Inaugural-Dissertation, Universität des Saarlandes.
- [31] Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2016) Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. *Journal of clinical monitoring and computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9902-0>.
- [32] Kochs E, Boemke W, Adams HA (Hrsg) (2009) *Anästhesiologie*. ISBN: 978-3131148629. Thieme, Stuttgart.
- [33] Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM (2014) Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iranian Red Crescent medical journal* 16. 9:e20153. <https://doi.org/10.5812/ircmj.20153>.
- [34] Sackey PV, Martling C-R, Granath F, Radell PJ (2004) Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Critical care medicine* 32. 11:2241–2246.
- [35] Arnold JH, Truog RD, Rice SA (1993) Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. *Anesthesia and analgesia* 76. 3:520–526.
- [36] Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, Pohl LR (1995) Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83. 5:1125–1129.
- [37] Campagna JA, Miller KW, Forman SA (2003) Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *The New England journal of medicine* 348. 21:2110–2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021261>.
- [38] Katoh T, Ikeda K (1998) The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88. 1:18–24.
- [39] Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K (1999) The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90. 2:398–405.

- [40] Eger EI2 (2001) Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesthesia and analgesia* 93. 4:947–953.
- [41] Meiser A, Laubenthal H (2005) Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 19. 3:523–538.
- [42] Tobias JD (2009) Inhalational anesthesia; Basic pharmacology, end organ effects, and applications in the treatment of status asthmaticus. *Journal of intensive care medicine* 24. 6:361–371. <https://doi.org/10.1177/0885066609344836>.
- [43] Loscar M, Conzen P (2004) Volatile Anästhetika. *Der Anaesthesist* 53. 2:183–198. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0632-6>.
- [44] Vaschetto R, Bellotti E, Turucz E, Gregoretti C, Della Corte F, Navalesi P (2009) Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Current drug targets* 10. 9:826–832.
- [45] Lele E, Petak F, Carnesecchi S, Virag K, Argiroffo CB, Habre W (2013) The protective effects of volatile anesthetics against the bronchoconstriction induced by an allergic reaction in sensitized rabbit pups. *Anesthesia and analgesia* 116. 6:1257–1264. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828e5ccf>.
- [46] Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, Steel A, Beattie WS (2017) Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients; A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesthesia and analgesia* 124. 4:1190–1199. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001634>.
- [47] Kikuchi C, Dosenovic S, Bienengraeber M (2015) Anaesthetics as cardioprotectants; Translatability and mechanism. *British journal of pharmacology* 172. 8:2051–2061. <https://doi.org/10.1111/bph.12981>.
- [48] O'Gara B, Talmor D (2016) Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive care medicine* 42. 9:1487–1489. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4429-x>.
- [49] Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus; A clinical series. *Anesthesiology* 71. 5:653–659.
- [50] Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane.

- Archives of neurology 61. 8:1254–1259. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1254>.
- [51] Philip JH (2015) Using screen-based simulation of inhaled anaesthetic delivery to improve patient care. *British journal of anaesthesia* 115 Suppl 2:ii89-94. <https://doi.org/10.1093/bja/aev370>.
- [52] Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB (1986) Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans; Measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide. *Anesthesia and analgesia* 65. 6:575–582.
- [53] Bailey JM (1997) Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesthesia and analgesia* 85. 3:681–686.
- [54] Preckel B, Bolten J (2005) Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 19. 3:331–348.
- [55] Eger EI2, Shafer SL (2005) Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesthesia and analgesia* 101. 3:688-96, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000158611.15820.3D>.
- [56] Stureson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G (2009) Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. *British journal of anaesthesia* 102. 4:470–476. <https://doi.org/10.1093/bja/aep019>.
- [57] Kharasch ED, Thummel KE (1993) Identification of Cytochrome P450 2E1 as the Predominant Enzyme Catalyzing Human Liver Microsomal Defluorination of Sevoflurane, Isoflurane, and Methoxyflurane. *Anesthesiology* 79. 4:795–807. <https://doi.org/10.1097/00000542-199310000-00023>.
- [58] Laster MJ, Taheri S, Eger EI, Liu J, Rampil IJ, Dwyer R (1991) Visceral losses of desflurane, isoflurane, and halothane in swine. *Anesthesia and analgesia* 73. 2:209–212.
- [59] Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH (1991) Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74. 3:479–483.
- [60] Lockwood G (2010) Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *British journal of anaesthesia* 104. 5:648–655. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq051>.
- [61] Hendrickx JFA, Lemmens HJM, Shafer SL (2006) Do distribution volumes and clearances relate to tissue volumes and blood flows? A computer simulation. *BMC Anesthesiology* 6. 1:1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-6-7>.

- [62] Eger EI2, Saidman LJ (2005) Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesthesia and analgesia* 100. 4:1020–1033. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000146961.70058.A1>.
- [63] Cook TL, Smith M, Winter PM, Starkweather JA, Eger EI (1978) Effect of subanesthetic concentration of enflurane and halothane on human behavior. *Anesthesia and analgesia* 57. 4:434–440.
- [64] Sackey PV, Martling C-R, Carlsward C, Sundin O, Radell PJ (2008) Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam--a pilot study. *Critical care medicine* 36. 3:801–806. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181652FEE>.
- [65] Patel SB, Kress JP (2012) Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185. 5:486–497. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0273CI>.
- [66] Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)* 1. 8476:307–310.
- [67] Agoliati A, Dexter F, Lok J, Masursky D, Sarwar MF, Stuart SB, Bayman EO, Epstein RH (2010) Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesthesia and analgesia* 110. 5:1433–1439. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d58052>.
- [68] Ghoneim AA, Azer MS, Ghobrial HZ, El Beltagy MA (2015) Awakening properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in pediatric patients after craniotomy for supratentorial tumours. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 27. 1:1–6. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000058>.
- [69] Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmots JM (1997) Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 85. 3:647–651.
- [70] Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmots JM (2000) Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients; A prospective, randomized study. *Anesthesia and analgesia* 91. 3:714–719.
- [71] Liu F-L, Cherng Y-G, Chen S-Y, Su Y-H, Huang S-Y, Lo P-H, Lee Y-Y, Tam K-W (2015) Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients; A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian*

- journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 62. 8:907–917.  
<https://doi.org/10.1007/s12630-015-0405-0>.
- [72] Eichenberger A-S, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L (2002) Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis; An underestimated problem. *Anesthesia and analgesia* 95. 6:1788-92, table of contents.
- [73] Auler JOC, Miyoshi E, Fernandes CR, Benseñor FE, Elias L, Bonassa J (2002) The effects of abdominal opening on respiratory mechanics during general anesthesia in normal and morbidly obese patients; A comparative study. *Anesthesia and analgesia* 94. 3:741–748.
- [74] Alpert MA, Hashimi MW (1993) Obesity and the heart. *The American journal of the medical sciences* 306. 2:117–123.
- [75] Leeson S, Roberson RS, Philip JH (2014) Hypoventilation after inhaled anesthesia results in reanesthetization. *Anesthesia and analgesia* 119. 4:829–835. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000384>.
- [76] Sarton E, Dahan A, Teppema L, van den Elsen M, Olofsen E, Berkenbosch A, van Kleef J (1996) Acute pain and central nervous system arousal do not restore impaired hypoxic ventilatory response during sevoflurane sedation. *Anesthesiology* 85. 2:295–303.
- [77] Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1986) Critically ill polyneuropathy; Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 49. 5:563–573.
- [78] Senger D, Erbguth F (2017) Critical-illness-Myopathie und -Polyneuropathie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 112. 7:589–596. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0>.
- [79] Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, Goerlich TM, Helm J, Olthoff D (2007) The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *Journal of clinical anesthesia* 19. 3:180–185. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2006.09.004>.
- [80] Jerath A, Beattie SW, Chandy T, Karski J, Djaiani G, Rao V, Yau T, Wasowicz M (2015) Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients; A prospective randomized controlled trial. *Critical care medicine* 43. 5:1062–1069. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000938>.

- [81] Stureson LW, Frennström JO, Ilardi M, Reinstrup P (2015) Comparing charcoal and zeolite reflection filters for volatile anaesthetics; A laboratory evaluation. *European journal of anaesthesiology* 32. 8:521–526. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000177>.
- [82] Marini JJ (2011) Spontaneously regulated vs. controlled ventilation of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 17. 1:24–29. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328342726e>.
- [83] Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Andersson T, Strandberg A, Brismar B (1994) Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology* 80. 4:751–760.
- [84] Spencer EM, Willatts SM (1992) Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive care medicine* 18. 7:415–421.
- [85] La Colla G, La Colla L, Turi S, Poli D, Albertin A, Pasculli N, Bergonzi PC, Gonfalini M, Ruggieri F (2007) Effect of morbid obesity on kinetic of desflurane; Wash-in wash-out curves and recovery times. *Minerva anesthesiologica* 73. 5:275–279.
- [86] Lemmens HJM, Saidman LJ, Eger EI2, Laster MJ (2008) Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesthesia and analgesia* 107. 6:1864–1870. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181888127>.
- [87] Behne M, Wilke HJ, Lischke V (1999) Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *Journal of clinical anesthesia* 11. 6:460–465.
- [88] Bloch M (2010) Aufwachverhalten nach langdauernden Narkosen mit Desfluran im Vergleich zu Isofluran. Inaugural-Dissertation, Ruhr-Universität Bochum.
- [89] Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C (1989) Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ (Clinical research ed.)* 298. 6683:1277–1280.
- [90] Millane TA, Bennett ED, Grounds RM (1992) Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia* 47. 9:768–774.
- [91] Ahmed Yassen K, EL-Deen Awaad EK (2016) Inhaled Desflurane vs. Propofol for Postoperative Sedation Guided with Patient State Index of SEDline in Mechanically Ventilated Liver Transplant Recipient. *J Anesth Clin Res* 07. 05. <https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000623>.

- [92] Arain SR, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ (2005) Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient; Sevoflurane or desflurane. *Journal of clinical anesthesia* 17. 6:413–419. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2004.12.015>.
- [93] Eger EI, Shafer S (2005) The complexity of recovery from anesthesia. *Journal of clinical anesthesia* 17. 6:411–412. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2005.05.001>.
- [94] Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthonie GJ, Manz IL, Lumb PD (2004) Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients; A prospective, randomized study. *Anesthesia and analgesia* 99. 6:1848-53, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000136472.01079.95>.
- [95] Bellgardt M, Drees D, Vinnikov V, Procopiuc L, Meiser A, Bomberg H, Gude P, Vogelsang H, Weber TP, Herzog-Niescery J (2018) Use of the MIRUS™ system for general anaesthesia during surgery; A comparison of isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Journal of clinical monitoring and computing*:1–5. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0138-z>.
- [96] L'her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier J-M, Lefevre M, Renault A, Boles J-M (2008) Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device; A prospective observational study. *Respiratory care* 53. 10:1295–1303.
- [97] Meiser A, Bomberg H, Lepper PM, Trudzinski FC, Volk T, Groesdonk HV (2017) Inhaled Sedation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesthesia and analgesia*. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001915>.
- [98] Bomberg H, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2018) Efficient application of volatile anaesthetics; Total rebreathing or specific reflection? *Journal of clinical monitoring and computing*:1–8. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0096-x>.
- [99] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166. 10:1338–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>.
- [100] Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients; Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289. 22:2983–2991. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>.

- [101] Gross JB, Alexander CM (1988) Awakening concentrations of isoflurane are not affected by analgesic doses of morphine. *Anesthesia and analgesia* 67. 1:27–30.
- [102] Kato T, Suguro Y, Kimura T, Ikeda K (1993) Morphine does not affect the awakening concentration of sevoflurane. *Canadian Journal of Anaesthesia* 40. 9:825–828. <https://doi.org/10.1007/BF03009252>.

## 7 PUBLIKATIONEN

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Weis J., Bomberg H., Schmitz S., Arnoldy V., Meiser F., Groesdonk H.-V., Volk T., Meiser A. (2017) Desflurane versus isoflurane for inhalation sedation of critically ill patients (DEVIL) - Poster 3.5 für den 19. Hauptstadtkongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Die Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift ist geplant und zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation bereits in Arbeit.

## 8 DANK

Besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Heinrich-Volker Groesdonk und Herrn Dr. med. Andreas Meiser für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Andreas Meiser für dessen herausragende Betreuung, seine mitreißende Begeisterungsfähigkeit und Motivation.

Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil für die statistische Beratung.

Meinen Kommilitoninnen Sylvia Schmitz und Viktoria Arnoldy für die gute Zusammenarbeit während der Studiendurchführung auf der Intensivstation.

Sowie dem pflegerischen und ärztlichen Personal der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Rücksichtnahme und dessen Beitrag zum Gelingen der Studie während der alltäglichen Arbeitsbelastung.

**9 LEBENSLAUF**

## 10 ANHANG

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

Score	Ausdruck	Beschreibung
+4	streitlustig	offene Streitlust / Gewalttätigkeit, Gefahr für Personal
+3	sehr agitiert	zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressives Verhalten gegenüber Personal
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, Atmung gegen den Respirator
+1	unruhig	Angst oder Besorgnis, Bewegungen aber nicht aggressiv oder lebhaft
0	aufmerksam & ruhig	
-1	schläfrig	keine vollständige Aufmerksamkeit, aber Erwachen für >10 Sekunden mit Augenkontakt
-2	leichte Sedierung	kurzzeitiges Erwachen auf Ansprache < 10 Sekunden mit Augenkontakt
-3	mäßige Sedierung	Bewegungen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	tiefe Sedierung	keine Reaktion auf Ansprache aber Bewegungen auf körperlichen Reiz
-5	nicht erweckbar	keine Bewegungen auf Ansprache oder körperlichen Reiz

Richmond Agitation-Sedation Scale. Eigene Übersetzung der Quelle [99]

Die **RASS** stuft die Tiefe einer Sedierung in Stufen zwischen RASS +4 (streitlustig) bis RASS -5 (nicht erweckbar durch verbalen und körperlichen Reiz) ein. Sie wird nach fester Vorgehensweise erhoben. Beginnend wird der Patient beobachtet, ob er aufmerksam und ruhig (RASS 0) oder unruhig (RASS +1) bis streitlustig (RASS +4) ist. Andernfalls wird der Patient laut mit seinem Namen angesprochen und aufgefordert die Augen zu öffnen und den Untersucher anzuschauen. Zeigt der Patient hierbei weder ein kurzzeitiges Erwachen mit Augenkontakt länger (RASS -1) oder kürzer (RASS -2) als 10 Sekunden, noch irgendeine Bewegung bei fehlendem Augenkontakt (RASS -3), wird die Patientenschulter geschüttelt oder über das Brustbein gerieben. Hierbei wird beobachtet ob der Patient eine Bewegung zeigt (RASS -4) oder eine Reaktion weiterhin ausbleibt (RASS -5).

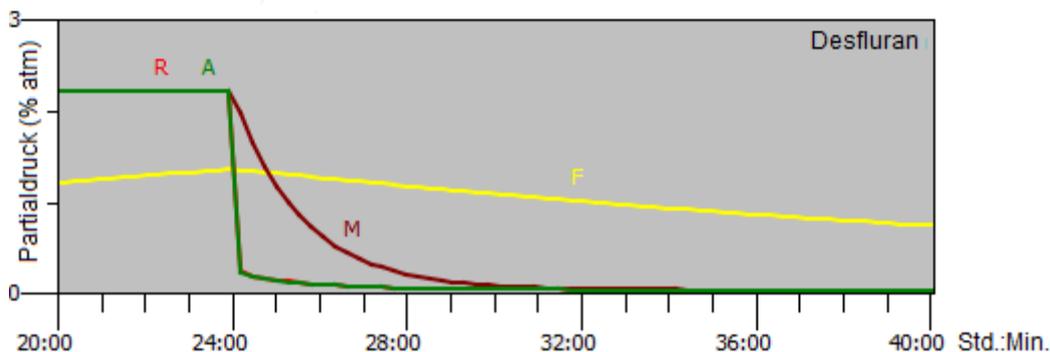
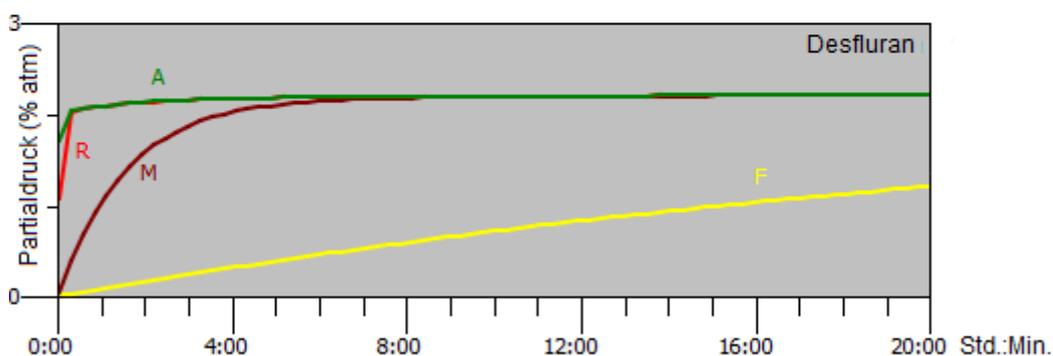
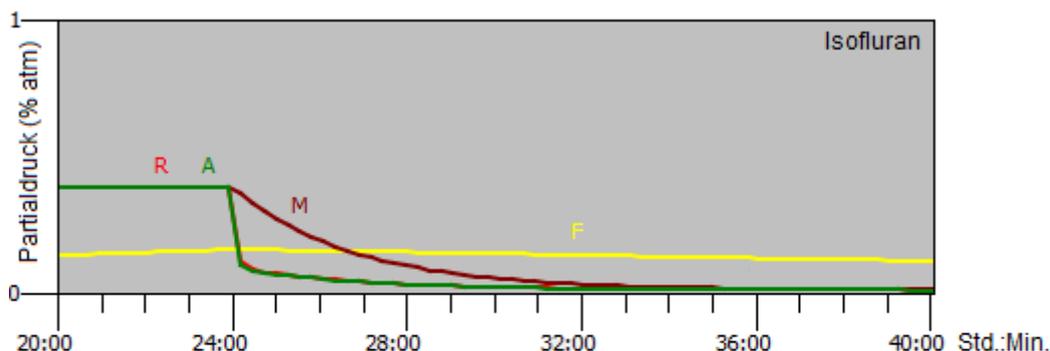
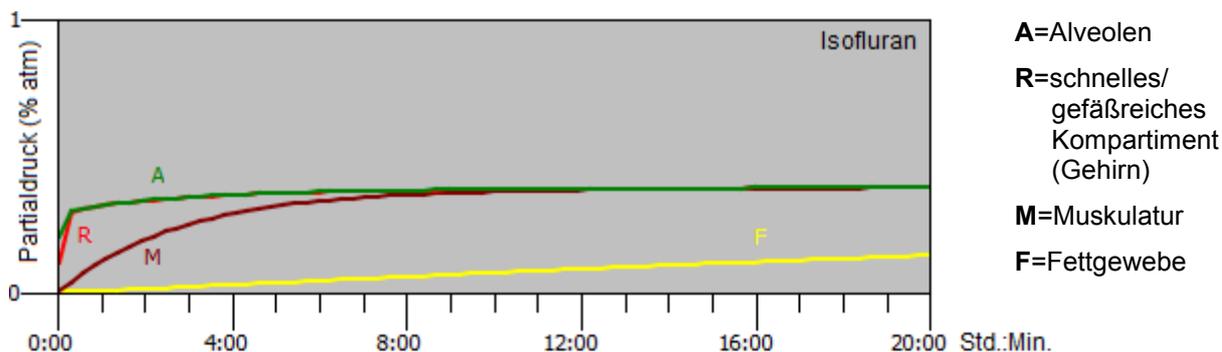
**NarcoTrend®** verarbeitet ein abgeleitetes Elektroenzephalogramm (EEG) und berechnet den NarcoTrend®-Index, der anschließend den Sedierungsstadien A bis F zugeordnet wird. Die Berechnung erfolgt mittels herstellereigenem Algorithmus auf Grundlage von durch Frequenz und Amplitude definierten Wellenmustern sowie weiterer Parameter. VA verlangsamen die Frequenz, steigern die Amplitude und reduzieren den NarcoTrend®-Index. Der NarcoTrend®-Index umfasst die Werte 0 bis 100, wobei die Werte 100 bis 95 für Stadium A = Wachheit stehen, Werte unter 90 für Stadium B = Müdigkeit und Sedierung. Fallende Werte zeigen eine zunehmende Sedierung an. Indizes unter 80 werden als Stadium C = Sedierung und oberflächliche Anästhesie gewertet, Indizes unter 65 als Stadium D = Allgemeinanästhesie, und Indizes unter 37 als Stadium E = tiefe Allgemeinanästhesie. Bei sehr tiefer Sedierung (Indizes < 13) tritt das „Burst-suppression“ - EEG-Muster auf. Nulllinien sind Zeichen der elektrischen Stille.

## Anlage 2: Simulation der An- und Abflutung von Isofluran und Desfluran

Software: Gas Man® 4.3 [51] (<http://www.gasmanweb.com>). Configuration: ideal circuit, fresh gas flow: 8 L min<sup>-1</sup>; cardiac output: 5 L min<sup>-1</sup>; alveolar ventilation: 4 L min<sup>-1</sup>; delivered partial pressure: 0,4 % atm ISO and 2,2 % atm DES ( $\cong$  MAC 0,4 at age 60 years).

Konfigurationsausgabe (Tabelle) + achsen- und beschriftungsangepasste Simulationsausgabe:

Patient parameter		Flows		Anesthetic(s)				
Weight	70 kilograms			Name	Solubility			Volatility
Alveoli	2.5L				Blood	VRG	Mus	Fat
Vessel Rich	6.0L	Vessel Rich	76%	Isoflurane	1.3	2.1	4.5	70
Muscle	33.0L	Muscle	18%	Desflurane	0.42	0.54	0.97	13
Fat	14.5L	Fat	6%					
Venous	1.0L							



## Anlage 3: Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Prof. Dr. med. Th. Volk

Des vs Iso Studie

AM 11.08.16

Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes

### Patienteninformation über die Studie

#### „Desfluran versus Isofluran zur inhalativen Sedierung kritisch kranker Patienten“

Patientenetikett

#### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Folgenden haben wir Informationen über die obengenannte Studie für Sie zusammengestellt. Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig. Falls ihre Teilnahme an dieser Studie aus medizinischer Sicht möglich ist, so werden Sie von einem unserer Ärzte ausführlich darüber aufgeklärt. Alle Ihre Fragen werden beantwortet. Falls Sie an der Studie nicht teilnehmen möchten, so entsteht für Sie dadurch kein Nachteil.

Kritisch kranke Patienten müssen auf einer Intensivstation manchmal beatmet werden – sei es wegen eines Lungenversagens oder wegen Einschränkungen anderer Vitalfunktionen. Die Beatmung erfolgt über einen Beatmungsschlauch, der durch den Mund eingeführt wird, oder über eine Trachealkanüle, die über einen Luftröhrenschnitt direkt in die Luftröhre eingelegt wird. Beatmete Patienten müssen in der Regel sediert werden, da die Beatmung als unangenehm empfunden wird, der Beatmungsschlauch einen Würgereiz verursacht und häufig weitere, z.T. schmerzhaftere Prozeduren durchgeführt werden müssen. Gleichzeitig will man Stress vermeiden, um dem Organismus Zeit zu geben, sich von einem größeren operativen Eingriff oder von einer schwerwiegenden Erkrankung zu erholen.

Eine Sedierung beatmter Patienten auf einer Intensivstation wird mit den gleichen Medikamenten durchgeführt wie eine Anästhesie für eine Operation, allerdings mit niedrigerer Dosierung. Ziel ist es, dass die Patienten ruhig sind, keine unangenehmen Empfindungen und keine Schmerzen erleiden. Dennoch sind einige Körperfunktionen intakt (Atmung, Husten, Kreislauf-, Temperaturregulation). Anders als im OP sollte man immer davon ausgehen, dass die Patienten Wahrnehmungen haben, auch wenn sie sich nicht äußern können, und man sollte sich entsprechend verhalten.

Seit etwa 10 Jahren werden neben intravenösen Substanzen auch Inhalationsanästhetika für die Sedierung auf Intensivstationen eingesetzt. Voraussetzung hierfür ist ein zusätzliches Gerät, mit dem diese der Atemluft beigemischt werden. Neben einem älteren gibt es jetzt ein neues Medizinprodukt, welches dies ermöglicht. Das Gerät heißt MIRUS und wird in Deutschland von der Firma Pall GmbH vertrieben. MIRUS ist seit Anfang dieses Jahres europaweit zugelassen (CE-Kennzeichen) und verspricht Vorteile hinsichtlich des Verbrauches, der Sicherheit und des Handlings.

In Homburg besteht schon einige Erfahrung im Einsatz dieser Sedierungsmethode. In dieser Studie richten wir unser Augenmerk auf den Verbrauch an Anästhetika und auf die Steuerbarkeit der Sedierung, d.h. wie schnell lassen sich die Anästhetika mit dem Gerät anwenden und wie schnell werden sie wieder ausgewaschen. Hierbei werden Isofluran und Desfluran, zwei schon lange bekannte Anästhetika eingesetzt, die auch für Operationen häufig benutzt werden.

Für Sie bedeutet die Teilnahme an der Studie, dass wir Daten zum Verbrauch, zum An- und Abfluten der Inhalationsanästhetika genau aufschreiben. Wenn Sie aufwachen, werden die Aufwachzeiten festgehalten und Sie werden gebeten, einfache Tests zu machen (z.B. die Augen zu öffnen, die Hand zu drücken).

Im Rahmen der Studie werden selbstverständlich alle wichtigen Körperfunktionen überwacht wie sonst auch (Kreislauf, Atmung, Nierenfunktion etc.). Zusätzlich wird mit Hilfe eines EEG-Gerätes über Klebeelektroden der Funktionszustand der Großhirnrinde registriert, um ein unbemerktes Aufwachen auszuschließen.

Die erhobenen persönlichen und medizinischen Daten werden entsprechend den Datenschutzrichtlinien behandelt. Sie werden in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert. Eine Identifikation ist ausschließlich dem Prüfarzt möglich. Die pseudonymisierten Daten können an die zuständigen Überwachungsbehörden weitergeleitet werden.

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Ihr Widerspruch hat keinerlei Einfluss auf Ihre weitere Behandlung.

### **Einverständniserklärung:**

Ich wurde von Dr. .... über die oben genannte Studie ausführlich aufgeklärt. Die Patienteninformation zu dieser Studie habe ich erhalten und gelesen. Alle meine Fragen wurden durch die aufklärenden Ärzte ausreichend beantwortet.

Auf die Speicherung von persönlichen und medizinischen Daten und in pseudonymisierter Form wurde ich hingewiesen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Mit der Teilnahme an der oben genannten Studie bin ich:

einverstanden

nicht einverstanden

.....  
 Datum

.....  
 Unterschrift Arzt/Ärztin

.....  
 Unterschrift Betreuer

.....  
 Datum

.....  
 Unterschrift Arzt/Ärztin

.....  
 Unterschrift Patient/in

**Anlage 4: Algorithmus zum Erlangen von Spontanatmung (Sedierungsphase)**

		Atemfrequenz		
		niedrig ( $<10 \text{ min}^{-1}$ )	normal ( $10\text{-}30 \text{ min}^{-1}$ )	hoch ( $>30 \text{ min}^{-1}$ )
$P_a\text{CO}_2$	niedrig	Atemminuten-Volumen reduzieren	<b>Ziel erreicht</b>	Remifentanyl erhöhen
	hoch	Remifentanyl reduzieren	Isofluran/Desfluran reduzieren. Alternativ: PS erhöhen	PS erhöhen, behebbar Ursachen ausschließen*

$P_a\text{CO}_2$  = arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck. PS = pressure support.

\* Pleuraergüsse, Bronchialobstruktion, Pneumothorax, etc.

**Anlage 5: Standardisierte klinische Untersuchung (Sedierungsphase)**

Folgende, am sedierten Patienten in Reihenfolge ihrer Nennung ausgeführte Punkte waren sowohl Bestandteil der Erhebung der Ausgangswerte vor inhalativer Sedierung (Baseline ohne VA) als auch der regelmäßigen Dokumentation während der inhalativen Sedierung (Anlage 6):

- Ansprache mit Nachname („Herr/Frau ...“)
- Aufforderung die Augen zu öffnen
- Arm streicheln
- Schulter schütteln
- Lidreflex
- Reaktion auf Glabella tap
- Kontrolle der Pupillenweite und Lichtreaktion sowie Bulbusstellung
- Okulomotorik (vestibulo-okulärer Reflex)
- Reaktion des Patienten auf endotracheales Absaugen

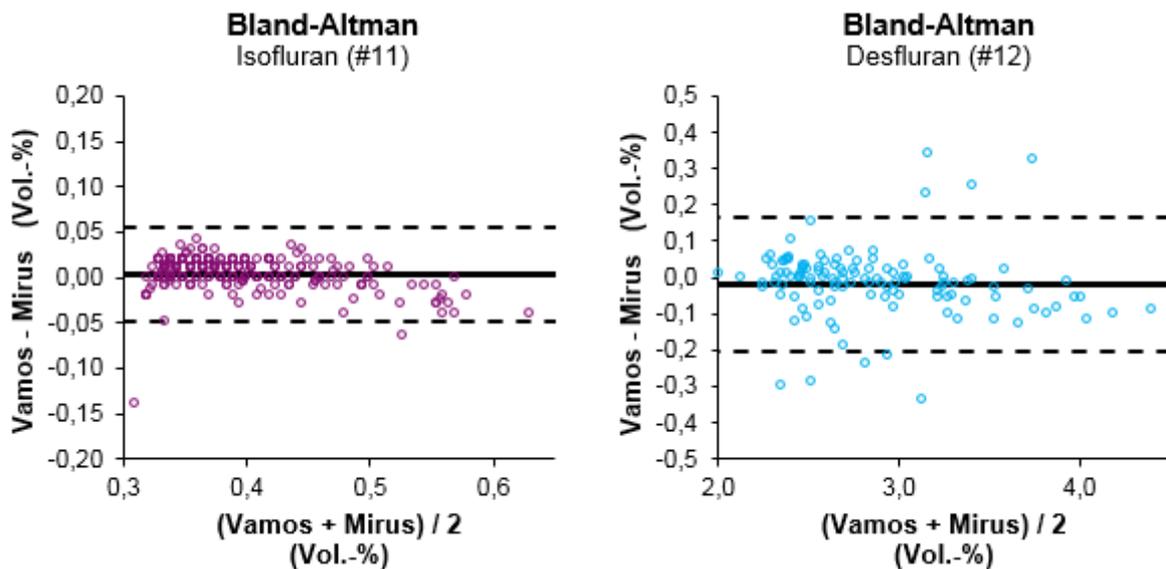


### Anlage 7: Case Report File – standardisierter Reaktionstest (Sedierungsfenster)

Minütlich wiederholter Reaktionstest beginnend 1 Minute nach Reflektorausbau.

Minute:	Reaktion auf „Herr/Frau [Nachname]“	R. auf: „Bitte machen Sie die Augen auf“	R. auf: „Bitte drücken Sie meine Hand“	R. auf: „Bitte wackeln Sie mit dem [rechten] Fuß“	Lid-Reflex	Glabella Tap	Pupillenweite (ohne LR)	Bulbus-Stellung	RASS	NT <sub>INDEX</sub>	Übelkeit	Erbrechen	Shivering	Pressen	Sonstige	Endzeit:
Datum & Startzeit:				09.10.17 12:58:13	Stop		Startzeit & Timer zurücksetzen		Alles löschen und zurücksetzen			<input checked="" type="checkbox"/> Ton alle 60 Sek			0:00:06	
1	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
2	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
3	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
4	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
5	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
6	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
7	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
8	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
9	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
10	<input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> LR	<input type="checkbox"/> GT	<input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> kein S. <input type="checkbox"/> Schielen	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Ü	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> P		<input type="checkbox"/> alle bewegt
...																
60																

### Anlage 8: Bland-Altman-Diagramme der Parallelmessung Mirus™-Controller – Vamos



Vergleich der Messmethoden Mirus™-Controller und Vamos-Gasmonitor. Der HME-Filter mit Messgasleitung zum Vamos Gasmonitor befand sich zwischen Mirus™-Exchanger und Tubusverlängerung. Zugrunde liegen 278 bzw. 122 Konzentrationspaare aus 37 bzw. 30 Minuten Aufzeichnungsdauer der Patienten #11 (ISO) bzw. #12 (DES). Die mittels Mirus™ gemessenen Konzentrationen entstammen den Log-Dateien des Mirus™-Controllers. Die mittels Vamos hochzeitauflösend bestimmten Konzentrationen entsprechen den Medianen der VA-Kurvenplateaus der Expirationen. Expirationen mit oder kurz nach injektionsbedingten VA-Konzentrationsspitzen flossen nicht in den Vergleich ein.

Die mittlere Differenz der Konzentrationen (durchgezogene Linie) beträgt lediglich 0,003 Vol.-% ISO bzw. -0,018 Vol.-% DES. Es liegen nur wenige Überschreitungen der Übereinstimmungsgrenzen (1,96 Standardabweichungen der Messdifferenzen  $\pm 0,027$  Vol.-% ISO bzw.  $\pm 0,094$  Vol.-% DES) vor. Damit konnte die vom Mirus™-Controller zuletzt gemessene VA-Konzentration als Ausgangskonzentration des Konzentrationsabfalls nach Reflektorausbau verwendet werden.

**Anlage 9: Demographie und Sedierungsphase – Einzelwerte**

ID	VA	Alter [Jahre]	♀/♂	Größe [m]	KG [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Expositions- Dauer [Stunden]	mittlere MAC	MAC- Stunden	Remifentanil [µg/kg min <sup>-1</sup> ]
1	ISO	83	♀	1,68	86	30,5	25,7	0,25	6,4	0,029 ±0
3	ISO	86	♂	1,75	75	24,5	22,7	0,17	3,9	0,035 ±0,006
5	ISO	73	♂	1,77	84	26,8	21,4	0,56	12,2	0,05 ±0,01
7	ISO	81	♂	1,70	70	24,2	20,5	0,63	13,1	0,04 ±0
11	ISO	38	♀	1,72	70	23,7	18,4	0,22	4,0	0,021 ±0,005
13	ISO	63	♂	1,83	90	26,9	18,4	0,3	5,5	0,044 ±0,023
15	ISO	45	♀	1,68	170	60,2	19,2	0,45	8,6	0,045 ±0,015
17	ISO	72	♀	1,65	77	28,3	17,5	0,24	4,2	0,043 ±0
19	ISO	65	♂	1,75	85	27,8	22,0	0,45	9,7	0,014 ±0,008
21	ISO	53	♂	1,82	131	39,5	20,9	0,5	10,2	0,038 ±0
2	DES	84	♂	1,65	75	27,5	20,2	0,51	10,3	0,024 ±0,016
4	DES	66	♀	1,70	100	34,6	20,4	0,3	6,1	0,04 ±0,008
6	DES	55	♂	1,73	75	25,1	19,8	0,5	9,9	0,121 ±0,021
8	DES	58	♂	1,70	150	51,9	20,3	0,53	10,8	0,044 ±0,007
10	DES	53	♂	1,72	130	43,9	18,0	0,34	6,1	0,067 ±0,01
12	DES	22	♂	1,75	70	22,9	18,1	0,43	7,8	0,07 ±0,004
14	DES	66	♂	1,60	60	23,4	21,2	0,29	5,9	0,028 ±0
16	DES	52	♀	1,58	74	29,6	21,7	0,57	12,1	0,047 ±0,016
18	DES	73	♂	1,83	80	23,9	17,5	0,5	8,8	0,102 ±0,022
20	DES	52	♂	1,70	51	17,6	19,0	0,59	11,2	0,035 ±0,006

Patienten sortiert nach Studiengruppe bzw. volatilem Anästhetikum (VA) Isofluran (ISO) oder Desfluran (DES). ♀ = weiblich, ♂ = männlich; KG=Körpergewicht; BMI = Body-Mass-Index; MAC = minimale alveoläre Konzentration. Angabe der Remifentanildosierung als Mittelwert ±SD aller zweistündlichen Erhebungen.

## Anlage 10: Dekrementzeiten – Einzel- und Mittelwerte

Ausgangswerte vor Sedierungsfenster									Dekrementzeiten					Messende
ID	VA	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	AF [min <sup>-1</sup> ]	V <sub>T</sub> [ml/kg]	AMV [L min <sup>-1</sup> ]	Remifentanil [µg/kg min <sup>-1</sup> ]	VA-Konzentration [Vol.-%]	MAC-Fraktion	Zeit T bis Abfall um % der Ausgangskonzentration:					
									T50%	T60%	T70%	T80%	T90%	
1	ISO	30,5	20	5,8	9,5	0,03	0,28	0,33	0:00:29	0:00:29	0:00:36	0:20:44	0:22:34	0:42:47
3	ISO	24,5	20	8,3	12,1	0,04	0,15	0,17	0:00:52	0:00:52	0:01:22	0:01:54	0:02:10	0:53:26
5	ISO	26,8	15	7,8	12,8	0,05	0,66	0,68	0:00:17	0:00:26	0:03:27	0:04:53		0:06:31
7	ISO	24,2	20	7,1	10,2	0,04	0,61	0,68	0:00:24	0:02:03	0:05:39	0:18:35	0:22:28	0:32:41
11	ISO	23,7	9	8,6	5,9	0,02	0,44	0,36	0:02:02	0:05:37	0:15:53	0:49:45		1:00:35
13	ISO	26,9	31	5,4	16,7	0,06	0,3	0,27	0:01:48	0:02:03	0:05:04	0:05:39	0:10:59	0:23:20
15	ISO	60,2	15	4,6	11,5	0,05	0,52	0,44	0:35:38					1:01:26
17	ISO	28,3	10	5,5	4,2	0,04	0,34	0,38	0:57:18					1:01:05
19	ISO	27,8	8	10,5	8,9	0,02	0,91	0,93	0:00:24	0:00:56	0:02:13			0:13:39
21	ISO	39,5	18	4,7	11,2	0,04	0,6	0,54	0:02:22	0:23:46	1:32:07			1:35:43
2	DES	27,5	14	7,6	8	0,02	2,5	0,51	0:00:29	0:01:07	0:02:49	0:09:15		0:11:31
4	DES	34,6	20	5,5	11,2	0,04	1,14	0,21	0:00:15	0:00:43				0:02:59*
6	DES	25,1	17	8,3	10,8	0,12	2,22	0,37	0:00:17	0:00:46	0:03:06			0:07:56
8	DES	51,9	23	3,6	12,8	0,04	4,66	0,77	0:00:25	0:00:38	0:01:01	0:02:08		0:12:09
10	DES	43,9	9	5,5	6,2	0,07	2,02	0,35	0:00:15	0:00:22	0:00:36			0:02:46
12	DES	22,9	7	11,7	5,1	0,07	4,81	0,66	0:00:18	0:00:56	0:01:53	0:14:09		0:19:43
14	DES	23,4	17	7,1	8,3	0,03	2,31	0,43	0:00:09	0:00:15	0:00:20	0:01:50		0:25:09
16	DES	29,6	17	6,7	8,8	0,05	6,59	1,12	0:00:12	0:00:15	0:00:22	0:00:35		0:12:50
18	DES	23,9	18	10,2	11,6	0,10	4,78	0,89	0:00:18	0:00:32	0:01:03	0:02:32	0:06:30	1:03:50
20	DES	17,6	10	14,6	8	0,04	4,54	0,77	0:00:35	0:01:03	0:01:51	0:02:32	0:06:21	0:32:15
<b>MW ISO</b>		<b>31,2</b>	<b>16,6</b>	<b>6,8</b>	<b>10,3</b>	<b>0,037</b>	<b>0,48</b>	<b>0,48</b>	<b>0:10:09</b>	<b>0:04:31</b>	<b>0:15:47</b>	<b>0:16:55</b>	<b>0:14:32</b>	<b>0:45:07</b>
		±11,2	±6,9	±1,9	±3,5	±0,012	±0,22	±0,23	±0:19:49	±0:07:57	±0:31:12	±0:17:50	±0:09:52	±0:26:53
<b>MW DES</b>		<b>30,1</b>	<b>15,2</b>	<b>8,1</b>	<b>9,1</b>	<b>0,058</b>	<b>3,56</b>	<b>0,61</b>	<b>0:00:19</b>	<b>0:00:39</b>	<b>0:01:26</b>	<b>0:04:43</b>	<b>0:06:25</b>	<b>0:19:07</b>
		±10,6	±5,1	±3,3	±2,5	±0,032	±1,74	±0,28	±0:00:08	±0:00:18	±0:01:01	±0:05:01	±0:00:06	±0:18:17
<b>Median ISO</b>		<b>27,4</b>	<b>16,5</b>	<b>6,5</b>	<b>10,7</b>	<b>0,04</b>	<b>0,48</b>	<b>0,41</b>	<b>0:01:20</b>	<b>0:01:29</b>	<b>0:04:15</b>	<b>0:12:07</b>	<b>0:16:43</b>	<b>0:48:07</b>
		(23,7-60,2)	(8-31)	(4,6-10,5)	(4,2-16,7)	(0,02-0,06)	(0,15-0,91)	(0,17-0,93)	(0:00:17-0:57:08)	(0:00:26-0:23:46)	(0:00:36-1:32:07)	(0:01:54-0:49:45)	(0:02:10-0:22:34)	(0:06:32-1:35:43)
<b>Median DES</b>		<b>26,3</b>	<b>17</b>	<b>7,4</b>	<b>8,6</b>	<b>0,05</b>	<b>3,52</b>	<b>0,59</b>	<b>0:00:17</b>	<b>0:00:40</b>	<b>0:01:03</b>	<b>0:02:32</b>	<b>0:06:25</b>	<b>0:12:29</b>
		(17,6-51,9)	(7-23)	(3,6-14,6)	(5,1-12,8)	(0,02-0,12)	(1,14-6,59)	(0,21-1,12)	(0:00:09-0:00:35)	(0:00:40-0:01:07)	(0:00:20-0:03:06)	(0:00:35-0:14:09)	(0:06:21-0:06:30)	(0:02:46-1:03:50)

Zeitangaben in Stunden:Minuten:Sekunden von Reflektorausbau bis Erreichen der Dekrementzeiten. VA = volatiles Anästhetikum Isofluran (ISO) oder Desfluran (DES); MW = Mittelwert ±SD der Studiengruppen, Mediane mit (Spannweite); BMI = Body-Mass-Index; AF = Atemfrequenz; V<sub>T</sub> = Tidalvolumen; AMV = Atemminutenvolumen; MAC = minimale alveoläre Konzentration. \* = Aufzeichnungsabbruch aufgrund elektronischem Übertragungsfehler bei Patient #4.

**Anlage 11: Atemfrequenz und Kohlenstoffdioxid – Verlauf nach Reflektorausbau**

Minute	Atemfrequenz (min <sup>-1</sup> )			Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (mmHg)		
	Isofluran	Desfluran	p-Wert	Isofluran	Desfluran	p-Wert
1	16,2 ±5,2	15,6 ±5,5	0,805	41,2 ±10,3	44,3 ±9,3	0,481
2	15,4 ±4,4	14,9 ±4,9	0,813	40 ±8,3	42,3 ±8	0,528
3	17 ±6,2	15,9 ±5,3	0,673	39,2 ±8,6	41 ±8,4	0,641
4	18,9 ±8,6	16,3 ±6,1	0,475	39,2 ±11,3	42,1 ±6,9	0,542
5	20,3 ±7,8	17,6 ±6,9	0,459	39,8 ±10,3	40,9 ±6,7	0,804
6	20,1 ±8,2	17,5 ±6,8	0,482	40,5 ±10,5	40,9 ±7,2	0,927
7	18,5 ±6,6	16,6 ±6,2	0,549	40,1 ±10,5	40,6 ±7,4	0,902
8	19,2 ±7,1	18,9 ±8,5	0,928	41,7 ±7,8	41 ±8,7	0,869
9	19,6 ±7,4	16,9 ±6,5	0,459	41,5 ±7,5	41 ±8,9	0,902
10	19,3 ±7,9	15,4 ±4,5	0,264	41,5 ±7,8	41,7 ±9,4	0,956
11	18,4 ±7,3	14,7 ±4,6	0,260	42,1 ±8,2	42 ±8,5	0,981
12	19,1 ±6,3	14,3 ±6	0,325	42,2 ±8,1	42,7 ±10	0,913
13	18,6 ±6,5	15 ±2,9	0,272	41,5 ±7,5	43,1 ±10,3	0,739
14	18,4 ±6,9	14 ±3,6	0,259	41,9 ±8,3	39,1 ±8,3	0,592
15	19 ±7,5	14 ±4,7	0,255	42,4 ±9	39,3 ±7,1	0,560
16	19 ±6,7	13,8 ±4,3	0,191	43 ±10,2	40,7 ±6	0,687
17	19,4 ±6,3	13,3 ±4,6	0,115	43,2 ±9,7	39,7 ±6,9	0,535
18	19,4 ±6,5	14 ±5,5	0,189	43,5 ±10,4	40 ±7,4	0,563
19	19,4 ±6	12 ±6,8	0,084	43,2 ±10,1	40,2 ±7,8	0,611
20	20,8 ±7,6	13,8 ±5,7	0,139	43,4 ±10,4	38,7 ±6,5	0,431

Der Verlauf von Atemfrequenz und endtidalem Kohlenstoffdioxid-Partialdruck in den ersten 20 Minuten nach Reflektorausbau war nicht signifikant gruppenunterschiedlich. Alle Angaben als Mittelwert ±SD. Statistischer Test: T-Test.

## Anlage 12: Aufwachzeiten – Einzel- und Mittelwerte

Ausgangs-Werte			Zeit in Minuten (mittlere MAC-Fraktion in betreffender Minute) bis:									
ID	VA	RASS	RASS -4	RASS -3	RASS -2	RASS -1	1. erkennbare Reaktion	Augenöffnen	1. Extremitäten-Bewegung	Händedruck	Alle Extremitäten bewegt	Endzeitpunkt
1	I	-5 (0,31)	-	6 (0,08)	-	-	6 (0,08)	6 (0,08)	13 (0,04)	13 [0,04]	-	40 ♦
3	I	-5 (0,17)	22 (0)	27 (0)	45 (0)	-	17 (0)	22 (0)	44 (0)	44 [0]	50 (0)	50
5	I	-5 (0,68)	-	3 (0,17)	-	-	3 (0,17)	3 (0,17)	3 (0,17)	-	3 (0,17)	3
7	I	-5 (0,68)	5 (0,17)	24 (0,05)	-	-	11 (0,15)	24 (0,05)	11 (0,15)	13 [0,1]	-	31 ♦
11	I	-5 (0,36)	3 (0,12)	9 (0,08)	-	-	1 (0,2)	9 (0,08)	11 (0,1)	14 [0,1]	-	60 ♦
13	I	-5 (0,27)	-	2 (0,06)	-	-	2 (0,06)	7 (0,02)	2 (0,06)	8 [0,02]	15 (0,02)	15
15	I	-5 (0,44)	-	1 (0,32)	-	-	1 (0,32)	2 (0,3)	-	-	-	5 ♦
17	I	-5 (0,38)	-	1 (0,22)	-	-	1 (0,22)	2 (0,21)	5 (0,22)	5 [0,22]	7 (0,17)	7
19	I	-5 (0,93)	4 (0,22)	7 (0,21)	8 (0,18)	9 (0,21)	4 (0,22)	8 (0,18)	4 (0,26)	11 [0,2]	11 (0,2)	11
21	I	-5 (0,54)	17 (0,25)		41 (0,22)	-	14 (0,26)	17 (0,25)	16 (0,26)	-	50 (0,21)	50
2	D	-5 (0,51)	-	2 (0,16)	-	8 (0,11)	2 (0,16)	2 (0,16)	2 (0,16)	2 [0,16]	4 (0,13)	4
4	D	-5 (0,21)	1 (0,07)	2 (0,06)	9 (/)	17 (/)	2 (0,06)	2 (0,06)	27 (/)	36 (/)	-	46 ♦
6	D	-5 (0,37)	-	2 (0,11)	3 (0,11)	4 (0,09)	2 (0,11)	3 (0,11)	3 (0,11)	4 [0,09]	4 (0,09)	4
8	D	-5 (0,77)	-	2 (0,15)	7 (0,14)	-	2 (0,15)	2 (0,15)	5 (0,14)	5 [0,14]	10 (0,1)	10
10	D	-2 (0,35)	-	-	1 (0,08)	-	1 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 [0,08]	1 (0,08)	1
12	D	-5 (0,66)	-	9 (0,14)	-	-	9 (0,14)	9 (0,14)	10 (0,14)	14 [0,13]	14 (0,13)	14
14	D	-5 (0,43)	1 (0,09)	4 (0,06)	5 (0,06)	-	1 (0,09)	1 (0,09)	4 (0,06)	4 [0,06]	5 (0,06)	5
16	D	-5 (1,12)	-	-	-	-	4 (0,16)	-	-	-	-	6 ♦
18	D	-5 (0,89)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60 ♦
20	D	-5 (0,77)	-	7 (0,07)	9 (0,07)	-	2 (0,17)	7 (0,07)	2 (0,17)	7 [0,07]	7 (0,07)	7

Angegeben sind die Zeiten in Minuten von Reflektorausbau bis Eintreten der Sekundärziele (mit minutenweise gemittelter Fraktion der MAC=minimale alveoläre Konzentration). VA = volatiles Anästhetikum Isofluran (I) oder Desfluran (D); RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale; – = nicht eingetreten; / = fehlende MAC-Fraktion infolge elektronischem Übertragungsfehler; ♦ = Abbruch des Reaktionstests zum angegebenen Zeitpunkt.

Merkmal	Minuten bis Merkmal				Fallzahl n Isofluran:Desfluran	p-Wert
	Mittelwert ±SD		Median (Spannweite)			
	Isofluran	Desfluran	Isofluran	Desfluran		
RASS -4	6,4 ±7,2	3,4 ±3,2	3,5 (1-22)	2 (1-9)	10:7	0,664
RASS -3	12,1 ±13,8	4,0 ±2,9	6,5 (1-41)	2 (2-9)	10:7	0,344
RASS -2	31,3 ±20,3	6,8 ±2,4	41 (8-45)	7,5 (3-9)	3:6	<b>0,007</b>
RASS -1	9 ±0	9,7 ±6,7	9	8 (4-17)	1:3	0,062
erste erkennbare Reaktion	6,0 ±5,9	2,8 ±2,5	3,5 (1-17)	2 (1-9)	10:9	0,156
Augenöffnen	10,0 ±8,1	3,4 ±3,0	7,5 (2-24)	2 (1-9)	10:8	0,071
erste Extremitätenbewegung	12,1 ±12,9	6,8 ±8,6	11 (2-44)	3,5 (1-27)	9:8	0,226
Händedruck	15,4 ±13,0	9,1 ±11,6	13 (5-44)	4,5 (1-36)	7:8	0,075
alle Extremitäten bewegt	22,7 ±21,5	6,4 ±4,4	13 (3-50)	5 (1-14)	6:7	<b>0,037</b>

RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale. Statistischer Test: Log-Rang-Test

**Anlage 13: Aufwachzeiten – mittlere MAC-Fractionen**

Merkmal	MAC-Fraktion		Fallzahl n Isofluran:Desfluran	p-Wert
	Isofluran	Desfluran		
RASS -4	0,16 ±0,10	0,11 ±0,04	10:7	0,234
RASS -3	0,14 ±0,10	0,11 ±0,07	10:7	0,422
RASS -2	0,13 ±0,12	0,13 ±0,10	3:6	1,000
RASS -1	0,21	0,10 ±0,01	1:3	0,099
erste erkennbare Reaktion	0,17 ±0,10	0,12 ±0,04	10:9	0,173
Augenöffnen	0,14 ±0,10	0,14 ±0,08	10:8	0,979
erste Extremitätenbewegung	0,14 ±0,09	0,12 ±0,04	9:8	0,737
Händedruck	0,10 ±0,09	0,10 ±0,04	7:8	0,844
alle Extremitäten bewegt	0,13 ±0,09	0,09 ±0,03	6:7	0,374

RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale. Mittelwerte (±SD) der MAC = minimale alveoläre Konzentration, auf Basis der gemittelten Isofluran- bzw. Desflurankonzentrationen der ereignisbetreffenden Minute. Statistischer Test: T-Test.

**Anlage 14: Verbrauchswerte – Einzel- und Mittelwerte**

ID	VA	Verbrauch [ml/Stunde]	Verbrauch [ml/24 Std.]	et. Konzentration [Vol.-%]	MAC- Fraktion	AMV	Sonstiges
1	ISO	1,56	37,38	0,21 ±0,07	0,25 ±0,08	9,9 ±1,1	
3	ISO	1,53	36,64	0,15 ±0,11	0,17 ±0,13	9,2 ±1,4	
5	ISO	9,50	227,98	0,56 ±0,16	0,56 ±0,16	12,5 ±1,9	
7	ISO	5,70	136,73	0,59 ±0,2	0,63 ±0,21	11,5 ±1,6	
11	ISO	2,07	49,57	0,27 ±0,13	0,22 ±0,11	6,4 ±1,1	
13	ISO	3,81	91,55	0,33 ±0,15	0,3 ±0,13	15,8 ±1,9	
15	ISO	6,67	160,12	0,54 ±0,2	0,45 ±0,17	10,3 ±1,8	
17	ISO	1,68	40,30	0,21 ±0,15	0,24 ±0,17	5,8 ±0,6	
19	ISO	4,55	109,26	0,44 ±0,17	0,45 ±0,17	9,2 ±2	
21	ISO	6,22	149,28	0,57 ±0,17	0,5 ±0,14	11,5 ±1,7	
2	DES	24,05	577,19	2,45 ±0,78	0,51 ±0,16	7,9 ±1,7	
4	DES	20,99	503,65	1,66 ±0,49	0,3 ±0,09	9,6 ±1,6	
6	DES	34,91	837,88	2,99 ±0,83	0,5 ±0,14	11,2 ±2,6	
8	DES	47,53	1140,76	3,17 ±0,87	0,53 ±0,15	10,4 ±1,2	
10	DES	13,01	312,20	1,97 ±0,96	0,34 ±0,16	6,9 ±2,1	ECMO
12	DES	24,82	595,70	3,27 ±1,12	0,43 ±0,15	8 ±3,4	
14	DES	9,55	229,27	1,53 ±0,58	0,29 ±0,11	9,6 ±1,6	
16	DES	35,72	857,36	3,56 ±1,02	0,57 ±0,16	9,8 ±2,2	
18	DES	44,85	1076,38	2,8 ±0,94	0,5 ±0,17	12,5 ±3,4	
20	DES	30,11	722,65	3,41 ±0,73	0,59 ±0,13	9,4 ±2,2	

Verbrauch:	ml/Stunde	ml/24 Std.	ml/volle MAC-Stunde
Isofluran	4,3 ±2,6	103,9 ±61,5	10,8 ±3,2
Desfluran	28,6 ±11,9	685,3 ±285,4	60,9 ±18,5

Stündlicher Verbrauch an VA = volatiles Anästhetikum Isofluran (ISO) oder Desfluran (DES) als Quotient aus Gesamtverbrauch/Applikationsdauer, 24-Stunden-Verbrauch als Produkt dessen mit 24 Stunden. Ansonsten Angabe von Mittelwerten ±SD. MAC = minimale alveoläre Konzentration; MAC-Stunde = Produkt aus applizierter MAC und Applikationsdauer (in Stunden); AMV = Atemminutenvolumen; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung.

### Anlage 15: Überlebensfunktionen mit Log-Rang-Test

Folgend dargestellt ist das kumulative Erreichen der Zielgrößen des Konzentrationsabfalls und des Aufwach- und Reaktionstests – unter Angabe von Zensuren (senkrechte Markierungen) und p-Werten (Statistischer Test: Log-Rang-Test). T30% = Zeit nach Applikationsstopp bis Abfall um 30% und Erreichen von 70% der Ausgangskonzentration. Analog definiert sind die weiteren Dekrementzeiten.

RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale. ■ Desfluran ■ Isofluran

