

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Univ. Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Vergleich der inhalativen Isofluransedierung mit der intravenösen Propofolsedierung bei
invasiv beatmeten Covid-19 Patienten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

Vorgelegt von : Jacques Pierre Speltz
Geboren am 30.03.1992 in Luxemburg

Dekan: Prof. Dr. med. A. Menger
Erstberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. A. Meiser
Zweitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 10 |
| 1.1 | Zusammenfassung | 10 |
| 1.2 | Abstract | 12 |
| 2 | Einleitung | 15 |
| 2.1 | Die Covid-19 Pandemie | 15 |
| 2.2 | Sedierung von Covid-19 Patienten: eine besondere Herausforderung | 15 |
| 2.3 | Sedierung auf der Intensivstation | 16 |
| 2.3.1 | Einleitung | 16 |
| 2.3.2 | Sedierung von Covid-19 Patienten | 16 |
| 2.3.3 | Das ideale Sedativum | 17 |
| 2.4 | Propofol | 18 |
| 2.5 | Inhalative Sedierung auf der Intensivstation | 19 |
| 2.5.1 | Inhalationsanästhesie | 19 |
| 2.6 | Fragestellung | 25 |
| 3 | Material und Methodik | 26 |
| 3.1 | Erhobene Daten | 27 |
| 3.2 | Tiefe Sedierung | 27 |
| 3.3 | Sedierungstage | 27 |
| 3.4 | Inhalative Sedierung mit AnaConDa® | 28 |
| 3.5 | Invasive Beatmung | 29 |
| 3.6 | Muskelrelaxanzienapplikation | 29 |
| 3.7 | Co-Sedativa an ISO- und PRO-Tagen | 30 |
| 3.8 | Opioidverbrauch an ISO- und PRO-Tagen sowie Umrechnung in Morphin-Äquivalenzdosen | 30 |
| 3.9 | Ermittlung der individualisierten maximalen Propofoldosierung | 31 |
| 3.9.1 | Ermittlung des <i>ideal body weight</i> (IBW) | 31 |
| 3.9.2 | Ermittlung des <i>adjusted body weight</i> (ABW) | 31 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.10 | <i>Endtidale Isoflurankonzentration und ihre Einflussfaktoren</i> | 32 |
| 3.10.1 | Lineare Regressionsanalyse | 32 |
| 3.10.2 | Multiple lineare Regressionsanalyse | 32 |
| 3.10.3 | Dreidimensionales lineares Regressionsmodell..... | 32 |
| 3.10.4 | Lineares Regressionsmodell zwischen etISO und dem Quotienten aus ISOir / AMV..... | 32 |
| 3.11 | <i>Propofolinfusionsrate und ihre Einflussfaktoren</i> | 33 |
| 3.12 | <i>Sedierungstiefe an ISO- und PRO-Tagen</i> | 33 |
| 3.13 | <i>ECMO-Therapie</i> | 34 |
| 3.13.1 | Funktionsweise..... | 34 |
| 3.13.2 | Indikation und Etablierung der vvECMO-Therapie | 35 |
| 3.13.3 | Umsetzung der vvECMO-Therapie | 35 |
| 3.13.4 | Atemminutenvolumen und arterieller CO ₂ -Partialdruck..... | 35 |
| 3.13.5 | Einfluss der vvECMO-Therapie auf die ISOir und etISO..... | 36 |
| 3.14 | <i>Kreislaufunterstützende Therapie an ISO- und PRO-Tagen</i> | 36 |
| 3.15 | <i>Statistik</i> | 36 |
| 4 | Ergebnisse | 38 |
| 4.1 | <i>Biometrische und allgemeine Behandlungsdaten</i> | 38 |
| 4.2 | <i>Anzahl der Sedierungstage</i> | 40 |
| 4.3 | <i>Muskelrelaxanzienapplikation</i> | 41 |
| 4.4 | <i>Co-sedativa an ISO- und PRO-Tagen</i> | 42 |
| 4.5 | <i>Opioidverbrauch an ISO- und PRO-Tagen sowie Umrechnung in Morphin-Äquivalenzdosen</i> | 43 |
| 4.6 | <i>Ermittlung der individualisierten maximalen Propofoldosierung</i> | 45 |
| 4.7 | <i>etISO und ihre Einflussfaktoren</i> | 46 |
| 4.7.1 | Lineare Regressionsanalysen | 46 |
| 4.7.2 | Multiple lineare Regressionsmodelle | 47 |
| 4.7.3 | Dreidimensionales lineares Regressionsmodell | 48 |
| 4.7.4 | Lineares Regressionsmodell zwischen etISO und dem Quotienten aus ISOir / AMV..... | 49 |
| 4.8 | <i>Propofolinfusionsrate und ihre Einflussfaktoren</i> | 51 |
| 4.9 | <i>Sedierungstiefe an ISO- und PRO-Tagen</i> | 52 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.10 | <i>AMV und arterieller CO₂-Partialdruck</i> | 54 |
| 4.11 | <i>Einfluss der vvECMO-Therapie auf die ISOir und die etISO</i> | 55 |
| 4.12 | <i>Kreislaufunterstützende Therapie</i> | 56 |
| 5 | Diskussion | 58 |
| 6 | Limitationen | 66 |
| 7 | Schlussfolgerung | 69 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 71 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 77 |
| 10 | Tabellenverzeichnis | 78 |
| 11 | Publikationen | 79 |
| 12 | Danksagung | 81 |
| 13 | Lebenslauf | 83 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| ABW | engl.: <i>adjusted body weight</i> |
| ACD | engl.: <i>Anesthetic Conserving Device, AnaConDa®</i> |
| ACD-50 | AnaConDa® mit 50 ml Totraumvolumen |
| ACD-100 | AnaConDa® mit 100 ml Totraumvolumen |
| ACE-2 | engl.: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i> |
| AKI | engl.: <i>acute kidney injury</i> |
| AMV | Atemminutenvolumen |
| ARDS | engl.: <i>acute respiratory distress syndrome</i> |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | engl.: <i>body mass index</i> |
| cmH₂O | Centimeter Wassersäule |
| CO₂ | Kohlenstoffdioxid |
| Covid-19 | engl.: <i>coronavirus 19 disease</i> |
| DS | Durchschnitt |
| Duo-PAP | engl.: <i>duo positive airway pressure</i> |
| ECG | engl.: <i>electrocardiogram</i> |
| ECMO | engl.: <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| F | Frau |
| FiO₂ | inspiratorische Sauerstoffkonzentration |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| h | Stunde |
| IQR | engl.: <i>interquartal range</i> |
| i.v. | intravenös |
| ICU | engl.: <i>intensive care unit</i> |
| ISO | Isofluransedierungstag |
| etISO | endtidale Isoflurankonzentration |
| ISOir | Isofluraninfusionsrate |
| Kf | Korrektionsfaktor |
| Kg | Kilogramm |
| L | Liter |
| LPS | engl.: <i>lipopolysaccharide structure</i> |
| M | Mann |
| MAC | engl.: <i>minimal alveolar concentration</i> |

| | |
|-------------------------|--|
| mmHg | Millimeter Quecksilber |
| N | Anzahl |
| NMDA | N-methyl-D-Aspartat |
| O₂ | Sauerstoff |
| PaCO₂ | Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| PaO₂ | Arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PCR | engl.: <i>polymerase chain reaction</i> |
| PEEP | engl.: <i>positive endexpiratory pressure</i> |
| PRIS | engl.: <i>propofol infusion syndrome</i> |
| PRO | Propofolsedierungstage |
| R | Korrelationskoeffizient |
| RASS-Score | engl.: <i>Richmond Agitation Sedation Scale Score</i> |
| Rel. | Relativ |
| SARS-CoV2 | engl.: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> |
| SD | Standarddeviation |
| Sig. | Signifikanz |
| sRAGE | engl.: <i>soluble receptor for advanced glycation end products</i> |
| SUFir | Sufentanilinfusionsrate |
| Tab. | Tabelle |
| TBW | engl.: <i>true body weight</i> |
| Vol.% | Volumenprozent |
| Vs. | Versus |
| Vt | expiratorisches Tidalvolumen |
| vvECMO | veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung |
| WHO | engl.: <i>World Health Organisation</i> |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einführung: Die Covid-19 Erkrankung ist eine große Herausforderung für das gesamte medizinische Personal. Viele Patienten benötigen zeitgleich ein invasives Beatmungsverfahren und eine ausreichende Sedierungstiefe, um einen adäquaten pulmonalen Gasaustausch zu gewährleisten. In dieser retrospektiven Studie wurde die inhalative Sedierung mit Isofluran mit der intravenösen Propofolsedierung bei Covid-19 Patienten mit ARDS verglichen.

Methoden: Wir haben in einer retrospektiven Aktenstudie jeweils den Verbrauch an Isofluran, Propofol, Co-sedativa, Muskelrelaxanzien, Opioiden, sowie die dokumentierte Sedierungstiefe (Richmond Agitation Sedation Scale, RASS-Score), Atemminutenvolumen und die ECMO-Parameter während eines Zeitraums von 30 Tagen invasiver Beatmung oder solange wie eine tiefe Sedierung notwendig war, untersucht. Hierzu wurden die Sedierungstage nach dem applizierten Sedativum eingeteilt. Alle Daten wurden tageweise gemittelt und mittels Student's t-Tests für parametrische Daten, Mann-Whitney U für nicht parametrische Daten oder mittels Chi²-Test für Häufigkeiten zwischen Isofluran- und Propofolsedierungstagen verglichen.

Ergebnisse: Alle behandelten Patienten ($n = 20$; 64 ± 10 Jahre; $BMI 31 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) mit diagnostiziertem Covid-19 *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* unter invasiver Beatmung wurden eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum begann mit der ersten Aufnahme eines Patienten auf unsere Intensivstation am 22/03/2020. Der letzte eingeschlossene Patient wurde am 21/04/2020 aufgenommen. Diese Patienten wurden an $19.5 [9.25 - 23.5]$ Tagen tief sediert. 8 Patienten erhielten vorübergehend Isofluran. Insgesamt konnten 97 Isofluran- und 187 Propofolsedierungstage ausgewertet werden. Die endtidale Isoflurankonzentration war hoch ($0.96 \pm 0.41 \text{ Vol.}\%$); ein lineares Regressionsmodell ergab als besten Prädiktionsfaktor der endtidalen Isoflurankonzentration den Quotienten aus Isofluraninfusionsrate / Atemminutenvolumen. Mit reduziertem Atemminutenvolumen unter ECMO konnte die Isofluraninfusionsrate reduziert werden (ECMO: $3.5 \pm 1.4 \text{ ml/h}$, ohne ECMO: $7.1 \pm 3.2 \text{ ml/h}$, $p < 0.001$). Die Propofoldosis wurde auf das *adjusted body weight (ABW)* bezogen und lag bei $2.2 \pm 1.0 \text{ mg/kgABW/h}$. Bei 5 Patienten wurde die maximale Propofoldosierung von 4 mg/kgABW/h während mehreren Tagen überschritten. An Isofluransedierungstagen wurden im Vergleich zu den Propofolsedierungstagen weniger Muskelrelaxanzien appliziert (ISO: 11%, PRO: 21%, $p < 0.05$) sowie weniger Co-Sedativa

(Alpha-2 Agonisten, Ketamin oder Benzodiazepine: ISO: 7%, PRO: 31%, $p < 0.001$); der tägliche Opioidverbrauch war geringer (ISO: 30 [30 - 40] mg/h, PRO: 45 [30 – 67.5] mg/h Morphin-Äquivalenzdosis, $p < 0.001$) und der RASS-Score zeigte eine tiefere Sedierung unter Isofluran an (ISO: -4.0 [-3.0 - -4.0], PRO: -3.0 [-3.6 - -2.5], $p < 0.001$).

Schlussfolgerung: In dieser Kohorte schwer erkrankter Covid-19 Patienten waren hohe Dosen an Isofluran und Propofol notwendig. Wegen der allgemeinen Dosisbeschränkung musste Propofol häufig mit Co-Sedativa kombiniert werden. Mit Isofluran konnte hingegen eine suffiziente Sedierungstiefe mit weniger Muskelrelaxanzen, Co-Sedativa und einer geringeren Opioiddosen erreicht werden.

1.2 Abstract

Title: Comparison of inhaled isoflurane sedation to intravenous propofol sedation in invasively ventilated Covid-19 patients

Introduction: Coronavirus disease (Covid-19) presents a big challenge for health care providers with many patients simultaneously needing invasive ventilation and sufficient sedation levels to ensure adequate gas exchange. In this retrospective study, we compared inhaled sedation with isoflurane to intravenous propofol in Covid-19 patients with ARDS (*acute respiratory distress syndrome*).

Methods: In a chart review, we analysed the patients' needs of isoflurane, propofol, use of co-sedatives, NMBAs, opioids, documented sedation scores (Richmond Agitation Sedation Scale-Score, RASS-Score), minute ventilation and ECMO treatment during the first 30 days of treatment in our ICU as long as the patients were in need for deep sedation. Sedation days were classified according to the sedative used. All parameters were averaged on a daily basis, and compared between isoflurane- and propofol sedation days with Student's t-tests for parametric data, Mann-Whitney U tests for non-parametric data or Chi²-tests for frequencies.

Results: All 20 patients under invasive ventilation ($n = 20$; 64 ± 10 years; $BMI 31 \pm 6 \text{ kg/m}^2$) treated on the ICU for Covid-19 ARDS were included. The first patient included was admitted on our ICU on 22/03/2020. The last patient included was admitted on 21/04/2020. All patients were deeply sedated during $19.5 [9.25 - 23.5]$ days and eight patients had received transiently isoflurane. Taken together, 97 isoflurane- and 187 propofol sedation days were evaluated. Endtidal isoflurane concentrations were high ($0.96 \pm 0.41 \text{ Vol.}\%$); linear regression yielded the ratio isoflurane infusion rate / minute ventilation as the best predictor. With reduced minute ventilation under ECMO therapy, infusion rates were decreased (ECMO: $3.5 \pm 1.4 \text{ ml/h}$, no ECMO: $7.1 \pm 3.2 \text{ ml/h}$, $p < 0.001$). Propofol doses were referred to adjusted body weight (ABW). Mean Propofol doses were $2.2 \pm 1.0 \text{ mg/kgABW/h}$. In 5 patients, the maximum recommended dose of 4 mg/kgABW/h was exceeded on several days. On isoflurane-compared to propofol sedation days, neuro-muscular blocking agents (NMBAs) were used less frequently (ISO: 11%, PRO: 21%, $p < 0.05$), as were co-sedatives (alpha-2 agonists, ketamine or benzodiazepines: ISO: 7%, PRO: 31%, $p < 0.001$); daily opioid doses were lower (ISO: $30 [30 - 40] \text{ mg/h}$ morphine equivalents, PRO: $45 [30 - 67.5] \text{ mg/h}$ morphine equivalents, $p < 0.001$); and scores of the Richmond Agitation Sedation Scale indicated deeper levels of sedation (ISO: $-4.0 [-3.0 - -4.0]$, PRO: $-3.0 [-3.6 - -2.5]$, $p < 0.001$).

Conclusion: In this cohort of severely ill patients suffering from Covid-19, high rates of isoflurane and propofol were needed. Because of dose restrictions, propofol often had to be combined with other drugs. In contrast, isoflurane provided sufficient sedation with less NMBAs, less co-sedatives and lower opioid doses.

2 Einleitung

2.1 Die Covid-19 Pandemie

Die aktuelle Covid-19 Pandemie und die damit verbundene Gesundheitskrise stellt eine ganz besondere Herausforderung an das gesamte Gesundheitswesen dar. Das SARS-CoV-2, ein beta-Coronavirus, wurde erstmalig in Wuhan (China) im Dezember 2019 beschrieben. Der Ursprung des Ausbruches wird auf einem Tiermarkt vermutet [70]. Das Virus konnte sich anschließend rasch weltweit verbreiten. Am 12.03.2020 hat die Welt Gesundheitsorganisation (WHO) die Covid-19 Erkrankung zu einer globalen Pandemie erklärt [68].

Seitdem führte das weltweit hohe Aufkommen von schwersterkrankten und intensivpflichtigen Patienten zu einem internationalen Mangel an Ressourcen [60], Betten und medizinischem Personal. Diese Situation ist für die aktuelle Generation an behandelnden Ärzten eine neue Herausforderung. Zurzeit sind gemäß Schätzungen bereits 163.000.000 Personen am Virus erkrankt, 3.400.000 verstorben (letzter Stand: 05.2021) [34].

2.2 Sedierung von Covid-19 Patienten: eine besondere Herausforderung

Die Versorgungsengpässe von grundlegenden Medikamenten, vor allem von Sedativa und Muskelrelaxanzien [19,49,55] erschweren nicht nur die intensivmedizinische Behandlung von Covid-19 Patienten sondern haben auch eine Auswirkung auf die Versorgung von nicht an Covid-19 erkrankten Patienten. Elektive Operationen wurden verschoben oder gar abgesagt um Medikamente, Material und Betten auf den Intensivstationen für Covid-19 Patienten freizuhalten. Erschwerend kommt hinzu, dass viele der Covid-19 Patienten übergewichtig sind [11] und über einen längeren Zeitraum sediert werden müssen. Zusätzlich beschreiben einige Fallberichte einen ungewöhnlich hohen Sedierungsbedarf und Einsatz von Muskelrelaxanzien bei Covid-19 Patienten unter invasiver Beatmung [23,54]. Dies beschleunigt das Ausschöpfen der bereits knappen Ressourcen.

Aus diesen Gründen ist die Suche nach alternativen Sedierungskonzepten groß [2]. Die inhalative Sedierung wird seit Jahrzehnten im Bereich der Anästhesiologie und zunehmend zur Langzeitsedierung auf der Intensivstation benutzt. Einige Autoren empfehlen die inhalative Sedierung bei Covid-19 Patienten [51,53,55].

In dieser retrospektiven Studie wurde die inhalative Sedierung mit Isofluran mit der konventionellen intravenösen Propofolsedierung bei invasiv beatmeten Covid-19 Patienten mit ARDS verglichen.

2.3 Sedierung auf der Intensivstation

2.3.1 Einleitung

Die intensivmedizinische Therapie kommt bei Patienten zum Einsatz, bei denen mindestens eines, oft aber mehrere Organsysteme gleichzeitig schwere Dysfunktionen aufzeigen. In vielen Fällen müssen Organfunktionen unterstützt oder gar ganz ersetzt werden. Dies ist oft mit Schmerzen verbunden und viele Organersatzverfahren benötigen zur Etablierung und Applikation eine suffiziente Sedierung. Zusätzlich kam es in den letzten Jahren zu einem progredienten Paradigmenwechsel mit der allgemeinen Tendenz, Patienten leichter und über einen möglichst kurzen Zeitraum zu sedieren. Im deutschsprachigen Raum wurde deshalb die S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" 2015 [50] durch die deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin erstellt. Die Leitlinie empfiehlt ein mehrfach tägliches Festlegen eines Sedierungszieles und die wiederholte Etablierung eines Sedierungskonzeptes. Hierzu sollen vor allem gut steuerbare Sedativa zum Einsatz kommen, die eine einfache und schnelle Anpassung der Sedierungstiefe ermöglichen. „Eine tiefe Sedierung ist mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, sowie Intensiv- und Krankenhausverweildauer verknüpft“ [50]. Zudem steigt mit der Sedierungsdauer das Risiko eines post-traumatischen Stresssyndroms. Dieses tritt schätzungsweise bei einem von fünf Patienten nach einer intensivmedizinischen Behandlung auf [66]. Viele Patienten berichten von unangenehmen Erlebnissen [57] und der längere Aufenthalt auf einer Intensivstation bleibt oft ein einschneidendes Lebensereignis. Aus diesem Grund wird die Benutzung gut steuerbarer Substanzen, zum Beispiel Isofluran oder Propofol zur Sedierung intensivpflichtiger Patienten in der aktuellen Leitlinie empfohlen.

2.3.2 Sedierung von Covid-19 Patienten

Die Sedierung von Covid-19 Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf unter invasiver Beatmung stellt eine besondere Herausforderung an das gesamte behandelnde Personal dar. Neben dem hohen Aufkommen an beatmungspflichtigen Patienten beschreiben einige Fallberichte einen ungewöhnlich hohen Atemantrieb und Verbrauch an Sedativa. Das Risiko einer akzidentellen Extubation oder einer ECMO Dekanülierung ist somit hoch. Die Konsequenz für den Patienten kann dramatisch sein und es besteht das Risiko einer Kontamination des direkten Umfeldes [23].

2.3.3 Das ideale Sedativum

Die Voraussetzungen an die heutigen Sedativa sind hoch. Diese sollten:

- einfach und schmerzlos applizierbar sein,
- kostengünstig beschafft [29] und angewendet werden können,
- eine kurze kontextsensitive Halbwertszeit haben, auch nach längerer Applikation [29],
- unabhängig von möglichen Organdysfunktionen abgebaut werden können [29],
- wenig atemdepressiv wirken [29],
- keine Toxizität [29] oder Teratogenität aufweisen, auch bei längerer Applikation,
- eine gute Steuerbarkeit aufweisen,
- eine große therapeutische Breite in allen Alters- und Gewichtslagen aufweisen,
- nicht mit anderen Medikamenten interagieren, chemisch wie auch pharmakologisch,
- keine Nebenwirkungen zeigen,
- im Idealfall organprotektive Eigenschaften aufweisen,
- bei akzidenteller Exposition nicht schädlich für Anwender und Umwelt sein,
- keine Tachyphylaxie aufweisen,
- möglichst lange haltbar sein und problemlos bei Raumtemperatur und unter direkter Lichteinstrahlung gelagert werden können, und
- ein kostengünstiges, kontinuierliches und nicht invasives Drug-Monitoring möglich machen.

2.4 Propofol

Bei Propofol handelt es sich um ein kostengünstiges und weltweit eingesetztes Sedativum. Propofol wird von der WHO als eines der essentiellen Medikamente eingestuft [67]. Im Vergleich zu vielen anderen intravenösen Sedativa besitzt Propofol eine vergleichsweise kurze kontextsensitive Halbwertszeit, weshalb es oft in erster Linie im Bereich der Intensivmedizin eingesetzt wird.

Propofol wird von vielen verschiedenen Herstellern angeboten, was die Wahrscheinlichkeit von Versorgungsengpässen einschränkt. Propofol gibt es in verschiedenen Konzentrationen und es kann problemlos bei Raumtemperaturen $< 25\text{ °C}$ gelagert werden kann [20].

Allerdings bleibt die Applikation von Propofol nicht nebenwirkungsfrei. Neben den typischen Applikationsnebenwirkungen wie lokalem Schmerz während der Injektion [13] wurden auch Nekrosen bei versehentlicher paravasaler Applikation beschrieben [4]. Bei der Manipulation von Propofol ist zudem auf ein streng steriles Vorgehen zu achten um ein Keimwachstum in der Lösung zu verhindern [13]. Propofol wirkt außerdem stark kreislaufdepressiv und kann zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Vor allem bei bereits kreislaufinstabilen Patienten gilt es dies zu beachten. Aus diesem Grund empfiehlt der Hersteller die Dosierung von Propofol bei intensivpflichtigen Patienten einzuschränken [20]. Neben dieser allgemeinen Empfehlung zur Dosisreduktion auf der Intensivstation kann die Applikation von Propofol zu einem Propofolinfusionssyndrom (PRIS) führen.

2.5 Inhalative Sedierung auf der Intensivstation

2.5.1 Inhalationsanästhesie

Die Inhalationsanästhesie ist ein Verfahren, welches seit Jahrzehnten standardmäßig im Bereich der Anästhesie eingesetzt wird. Die erste Inhalationsanästhesie wurde von William Thomas Green Morton mit Äther im Jahre 1846 durchgeführt. Seitdem haben sich die Substanzen und Applikationswege kontinuierlich verbessert. Hierbei rückten immer mehr die Anwendungssicherheit für Patient, Personal und Umwelt in den Mittelpunkt.

Aktuell werden halogenierte Kohlenwasserstoffe (Isofluran, Desfluran und Sevofluran) verwendet. Diese volatilen Anästhetika werden nur zu einem geringen Anteil vom Körper verstoffwechselt. Das Risiko einer Autoimmunhepatitis, welche vor allem unter Halothan beschrieben wurde, ist damit praktisch ausgeschlossen.

Die jeweiligen Moleküle unterscheiden sich vom chemischen Aufbau nur gering, zeigen jedoch Unterschiede in ihren physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu Sevofluran und Isofluran befindet sich beispielsweise der Siedepunkt von Desfluran bei Raumtemperatur (20 °C bei herkömmlichem Umgebungsdruck). Desfluran muss deshalb in einem speziellen, beheizten und unter Druck stehenden Vapor angewendet werden um eine kontrollierte Verdampfung und Applikation bei Raumtemperatur zu gewährleisten. Somit eignet sich Desfluran im Gegensatz zu Isofluran und Sevofluran nicht zur Applikation mit dem *anesthetic conserving device* (ACD).

Zum Vergleich der relativen Potenz der verschiedenen volatilen Anästhetika wird die sogenannte MAC (engl.: *minimal alveolar concentration*) verwendet. Dieser altersabhängige Wert beschreibt eine endtidale Konzentration, bei der 50 % der Patienten keine Bewegung nach einer chirurgischen Inzision zeigen [58]. Diese Konzentration und die damit verbundene Potenz hängt vom sogenannten Öl-Gas-Koeffizienten ab, welcher die Fettlöslichkeit der volatilen Anästhetika beschreibt.

Eine weitere, wichtige physikalische Eigenschaft ist der Blut-Gas-Koeffizient, welcher die Löslichkeit der volatilen Anästhetika im Blut beschreibt. Je höher der Koeffizient, umso löslicher ist das volatile Anästhetikum im Blut und umso mehr muss hiervon appliziert werden um einen effektiven Partialdruck zu erreichen. Somit verlängert sich das An- und Abfluten des volatilen Anästhetikums.

Auch wenn die inhalative Sedierung aktuell als *off-label use* zu werten ist, wird dieses Verfahren in der deutschen S3-Leitlinie „*Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation*“ als alternatives Sedierungskonzept auf der Intensivstation empfohlen [50]. Die inhalative Sedierung bietet neben der Möglichkeit eines kontinuierlichen, nicht-invasiven Drug-Monitorings einige zusätzliche Vorteile im Vergleich zur konventionellen, intravenösen Sedierung. Die Sicherheit einer längeren Applikation volatiler Anästhetika wurde bereits in Studien belegt [6].

2.5.1.1 Anwendungseinschränkungen und mögliche Nebenwirkungen

Heutzutage ist der Einsatz von inhalativen Anästhetika im Rahmen der Sedierung auf der Intensivstation ein *off-label use* Verfahren und die Applikation mittels nicht invasiver Beatmung nicht möglich. Zudem gilt es einige Grundvoraussetzungen zu beachten.

Neben der notwendigen Schulung des Personals und der Anschaffung von geeignetem Material zur Überwachung und Applikation der inhalativen Sedierung, muss das anwendende Personal auf das Erkennen und Vorgehen bei Verdacht auf eine maligne Hyperthermie sensibilisiert werden. Diese seltene Komplikation fordert rasches Handeln und Wachsamkeit, da erste Symptome oftmals erst verspätet erkannt werden. Mögliche Kontraindikationen wie Mutationen am Ryanodin-Rezeptor sollten bekannt sein und ein ausreichender Vorrat an Dantrolen zur Verfügung stehen. Durch die Kommerzialisierung von lyophilisiertem, hochdosiertem Dantrolen (Ryanodex[®]) hat sich die vorher sehr mühsame und zeitaufwendige Applikation des Antidotes vereinfacht. Auch wenn die maligne Hyperthermie eine seltene Komplikation darstellt (genaue Inzidenz der malignen Hyperthermie unbekannt, schätzungsweise 1 : 5.000 bis 1 : 100.000 [37]), stellt sie erfahrungsgemäß eines der Hindernisse zur Anwendung dar.

2.5.1.2 Applikationsverfahren der inhalativen Sedierung auf der Intensivstation:

2.5.1.2.1 AnaConDa®

Entwickelt für die Anwendung mit Intensivbeatmungsgeräten, ermöglicht das AnaConDa® (engl.: *anesthetic conserving device*, Abb. 1) die sparsame und sichere Applikation volatiler Anästhetika ohne geschlossenes Beatmungssystem.

Das ACD beinhaltet eine luftdurchgängige Aktivkohleschicht an welcher, während der Ausatmung, das volatile Anästhetikum zum Großteil haften bleibt. Während der nächsten Inspiration wird das Anästhetikum erneut in das inspiratorische Atemgemisch hinzugegeben. Hierbei wird eine Reflexionseffizienz mit > 80 % angegeben.

Um eine Kontamination der Raumluft und des Personales zu vermeiden, muss das nicht reflektierte volatile Anästhetikum aufgefangen und entsorgt werden. Dies kann über eine Narkosegasabsaugungsvorrichtung oder einen speziellen Absorber ermöglicht werden. Hierzu wird die Ausatemluft am Gasauslass des Beatmungsgerätes durch einen Restgasfilter geleitet. Zum Anfluten und Erhalten der Sedierung, muss das Inhalationsanästhetikum kontinuierlich im ACD verdampft und der Atemluft beigemischt werden. Hierzu wird flüssiges Inhalationsanästhetikum mittels Spritzenpumpe kontinuierlich infundiert und über den im ACD eingebauten Evaporator verdampft. Die Infusionsrate des volatilen Anästhetikums wird regelmäßig angepasst um eine vordefinierte, endtidale Konzentration zu erlangen. Die endtidale Konzentration wird mittels Probenleitung kontinuierlich am ACD entnommen und mittels Gasmonitor im Atemgasgemisch bestimmt und angezeigt. Dies ermöglicht ein nicht-invasives Drug-Monitoring. Zusätzlich wird hierüber die endtidale CO₂-Konzentration bestimmt.

Das ACD wird zwischen dem Y-Stück am Beatmungsschlauch und dem Endotrachealtubus oder der Trachealkanüle im Beatmungssystem eingebracht. Das ACD beinhaltet einen elektrostatischen Bakterien- und Virenfilter. Zusätzlich gewährt das ACD eine suffiziente Befeuchtung der Atemluft. Hierdurch entfällt die Notwendigkeit eines *heat and moisture exchanger*.

Beim ACD stehen aktuell zwei Größen zur Verfügung welche sich durch das innere Totraumvolumen (50 ml und 100 ml) unterscheiden.

Eine routinemäßige Verwendung des ACD zur Durchführung von Allgemeinanästhesien im operativen Setting ist denkbar und wurde bereits bei chirurgischen Eingriffen beschrieben [14,15,35].

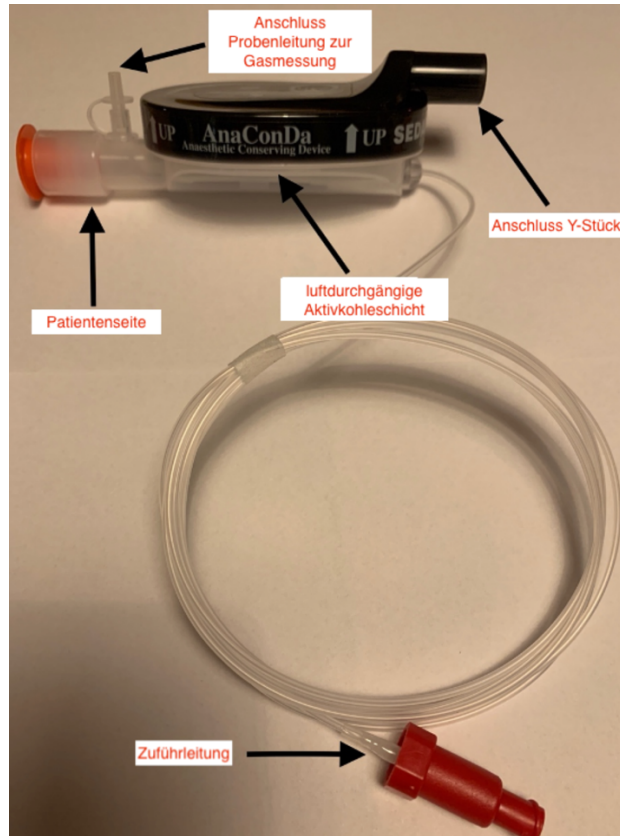


Abb. 1: AnaConDa®, hier exemplarisch das ACD-100

2.5.1.2.2 Mirus™

Beim Mirus™ System (Abb. 2) handelt es sich um ein Gerät, welches einen Gasmonitor und ein vollautomatisiertes Applikationssystem, bestehend aus einer Kontrolleinheit und einem Reflektor (Mirus Exchanger®), kombiniert. Nachdem das Patientenalter eingegeben wird, appliziert das Gerät vollautomatisch das volatile Anästhetikum, bis der gewünschte MAC-Wert erreicht wird. Der Mirus Exchanger® wird, ähnlich wie das AnaConDa-System zwischen Beatmungsschlauch und Y-Stück eingebracht.



Abb. 2: Mirus™ System

2.6 Fragestellung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Sedierungsform (inhalatives Isofluran Vs. intravenöses Propofol) einen Einfluss auf den Einsatz oder die Dosierung von Muskelrelaxanzien, Co-sedativa oder auf den Opioidverbrauch hat.

Im zweiten Teil wurde nach möglichen Einflussfaktoren gesucht, die die endtidale Isoflurankonzentration und die Propofoldosierung beeinflussen könnten.

Im dritten Teil wurde die applizierte Propofoldosierung und die Überschreitung der maximal empfohlenen Propofoldosierung ermittelt.

Im vierten Teil wurde die Sedierungstiefe an Isofluran- und Propofolsedierungstagen verglichen.

Im fünften Teil wurde der Einfluss der vvECMO auf das Atemminutenvolumen, den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck, die Isofluraninfusionsrate und die endtidalen Isoflurankonzentration untersucht.

Im sechsten Teil wurde die kreislaufunterstützende Therapie an Isofluran- und Propofolsedierungstagen verglichen.

3 Material und Methodik

Nach vorläufiger Inspektion der Patientenakten wurde ein Studienplan aufgestellt und ein Antrag an die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes gestellt. Diese erteilte ein positives Votum (Kenn-Nr. Bu219/20, 16.09.2020). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung mit Anonymisierung an der Quelle konnte auf eine individuelle Patienteneinwilligung verzichtet werden.

Alle invasiv beatmeten Covid-19 Patienten, die während der ersten Welle der Pandemie auf unserer Intensivstation behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum begann mit der ersten Aufnahme eines Patienten auf unsere Intensivstation am 22/03/2021. Der letzte eingeschlossene Patient wurde am 21/04/2021 aufgenommen. Von allen Patienten lag ein positives Ergebnis eines Rachenabstriches mittels PCR auf SARS-CoV2 vor. Die Daten wurden im Rahmen der Krankenbehandlung in der Patientenakte dokumentiert und retrospektiv analysiert.

Sämtliche Patientenkurven wurden tageweise gesichtet, die Datensätze für den jeweiligen Tag gemittelt und zur späteren Datenauswertung elektronisch erfasst. Die Dokumentation in der Patientenkurve begann um 6 Uhr und endete am Folgetag um 6 Uhr.

Die Datenerhebung begann am ersten Tag, an dem ein invasives Beatmungsverfahren auf der pneumologischen Intensivstation gestartet wurde. Bei Patienten, die bereits invasiv beatmet von externen Intensivstationen übernommen wurden, begann die Datenerhebung am Tag der Übernahme auf die Intensivstation.

Die Datenerhebung endete, wenn:

- der Patient extubiert oder dekanüliert worden war,
- wenn die Sedierung beendet worden war,
- wenn der Patient verstorben war,
- wenn der Patient in ein anderes Krankenhaus transferiert worden war, oder
- spätestens nach 30 Tagen invasiver Beatmung.

Die Studie wurde auf der M5-ICU, IMED Gebäude, Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine pneumologisch geführte Erwachsenen-Intensivstation. Auf der Station wurde ein Isolationsbereich für Covid-19 Patienten geschaffen. Hierzu wurden 16 der 24 Intensivbetten vorgehalten.

3.1 Erhobene Daten

Bei der Datenerhebung wurden neben allgemeinen biometrischen Patientendaten folgende Daten erhoben:

- Allgemeine Beatmungsdaten (Beatmungsmodus, FiO₂, Tidalvolumen, eingestellte und gemessene Atemfrequenz),
- Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂, „Horowitz-Index“) bei Patienten ohne vvECMO-Therapie,
- vvECMO-Parameter,
- Infusionsraten und Infusionsdauer von Sedativa, Opioiden, Katecholaminen und Inotropika,
- Sedierungstiefe: erhoben mittels Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS-Score) und
- Muskelrelaxanzienapplikation

3.2 Tiefe Sedierung

Zur tiefen Sedierung wurde standardmäßig intravenöses Propofol 20 mg/ml sowie inhaliertes Isofluran verwendet. Die Art des Sedierungsverfahrens wurde vom behandelnden Team Patienten-individuell festgelegt.

3.3 Sedierungstage

Die Sedierungstage wurden nach der elektronischen Erfassung in einer Tabelle zusammengefügt um eine gepoolte Auswertung der Daten zu ermöglichen. Hierzu wurden die Sedierungstage je nach Art und Dauer der Sedierung in eine der folgenden Kategorien eingeteilt:

- Isofluransedierungstage (ISO-Tage): ein Sedierungstag wurde als Isofluransedierungstag bezeichnet, wenn mindestens 12 Stunden pro Tag Isofluran ohne zusätzliches Propofol appliziert wurde.
- Propofolsedierungstage (PRO-Tage): ein Sedierungstag wurde als Propofolsedierungstag bezeichnet, wenn mindestens 12 Stunden pro Tag Propofol ohne zusätzliches Isofluran applizierte wurde.

- Andere Tage beinhalten Tage an denen:
 - Isofluran und Propofol kombiniert wurden („Mischtage“),
 - Propofol oder Isofluran < 12 Stunden pro Tag verabreicht wurde, oder
 - Tage an denen lediglich andere Sedativa wie zentral wirksame alpha-2 Agonisten, Ketamin oder Benzodiazepine eingesetzt wurden.

Um den Einfluss möglicher Störfaktoren zu limitieren wurde die Datenauswertung auf die ISO- und PRO-Tage beschränkt.

3.4 Inhalative Sedierung mit AnaConDa®

| | | |
|--|-----------------------------|--|
| Reflexionsdevice | AnaConDa-S® / AnaConDa-100® | Sedana Medical – Danderyd, Schweden |
| Isofluran | Isofluran-Piramal® | Piramal Critical Care GmbH – Hallbergmoos, Deutschland |
| 60 ml Spritze | AnaConDa® Spritze | Sedana Medical - Danderyd, Schweden |
| Spritzenpumpe zur Applikation von Isofluran | Braun® Space Perfusor | B.Braun AG – Melsungen, Deutschland |
| Gasmonitor | Philips IntelliVue MX800 | Philips GbmH – Hamburg, Deutschland |
| Restgasfilter | FlurAbsorb™ | Sedana Medical - Danderyd, Schweden |

Tab. 1: Verwendetes Material zur inhalativen Sedierung

Die Indikation zur inhalativen Sedierung wurde vom behandelnden Arzt gestellt. Das verwendete Reflexionsdevice (AnaConDa-S oder AnaConDa-100) wurde alle 24 Stunden gewechselt. Primär wurde AnaConDa-S verwendet. Bei Ressourcenknappheit wurde im späteren Verlauf vermehrt auch AnaConDa-100 eingesetzt.

Die Isofluraninfusionsrate wurde der endtidalen Isoflurankonzentration und dem festgelegten Sedierungsziel angepasst. Die kontinuierliche Messung der endtidalen Isoflurankonzentration erfolgte bei jedem Patienten mittels Gasmonitoring und wurde stündlich dokumentiert. Der am Auslass des Beatmungsgerätes und am Gasmonitor angebrachte Restgasfilter wurde nach 500 ml Isofluranverbrauch gewechselt.

3.5 Invasive Beatmung

Zur invasiven Beatmung wurde standardmäßig ein druckkontrolliertes Beatmungsverfahren (Duo-PAP) eingesetzt mit der Möglichkeit von zusätzlichen intermittierenden, patientengetriggerten, druckunterstützten Beatmungshüben (Hamilton C6 Respirator, Hamilton Medical – Bonaduz, Schweiz).

Die Atemwegssicherung erfolgte primär mittels endotrachealer Intubation. Bei prolongiertem Weaning wurden die Patienten tracheotomiert. Die Indikation zur Tracheotomie wurde vom behandelnden ärztlichen Team gestellt.

3.6 Muskelrelaxanzienapplikation

Muskelrelaxanzien wurden bei schwerwiegenden Ventilator Asynchronien eingesetzt und kamen entweder als Bolus-Gabe oder als Dauerapplikation mittels Spritzenpumpe zum Einsatz. Eine standardmäßige Muskelrelaxierung in der initialen Phase der ARDS-Therapie fand nicht statt. Sedierungstage, an denen Muskelrelaxanzien verabreicht wurden, wurden gezählt und zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen.

3.7 Co-Sedativa an ISO- und PRO-Tagen

Zusätzlich zu den standardmäßig eingesetzten Sedativa wurden bei unzureichender Sedierungstiefe Co-sedativa eingesetzt. Diese wurden verabreicht, wenn die Sedierungstiefe als insuffizient bewertet wurde und eine weitere Steigerung des primären Sedativums als nicht zielführend eingestuft wurde.

Hierbei kamen vor allem zentral wirksame alpha-2 Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin), seltener Benzodiazepine (Midazolam) oder NMDA-Antagonisten (Ketamin) zum Einsatz. Als Co-Sedativum wurde unter diesen am häufigsten Clonidin eingesetzt.

Sedierungstage mit Applikation von Co-Sedativa als Dauerinfusion über mindestens eine Stunde wurden gezählt und zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen. Zudem wurde die Clonidininfusionsrate zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen.

3.8 Opioidverbrauch an ISO- und PRO-Tagen sowie Umrechnung in Morphin-Äquivalenzdosen

Zur Analgesie wurde standardmäßig intravenöses Sufentanil (10 µg/ml) mittels Dauerinfusion appliziert. Die Laufraten wurden kontinuierlich angepasst um eine suffiziente Analgesie zu gewährleisten. Die durchschnittlichen täglichen Opioidinfusionsraten wurden zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen.

In 5 % der Sedierungstage wurden andere intravenöse Opioide zur Analgesie eingesetzt. Dabei kamen intravenöses Hydromorphon und Remifentanil zum Einsatz. Zum Vergleich der Dosisraten pro Stunde wurden die täglich applizierten Dosen von Sufentanil, Remifentanil und Hydromorphon in Morphinäquivalente umgerechnet und zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen. Die verwendeten Umrechnungsfaktoren sind in der Tab. 2 angegeben. Während die Halbwertszeiten von Morphin, Hydromorphon und Sufentanil vergleichbar sind, ist die Halbwertszeit von Remifentanil zirka 60-mal kürzer als die von Morphin. Dies wurde bei der Umrechnung von Remifentanil in Morphin-Äquivalenzdosen (Angabe in mg Morphinäquivalent pro Stunde) zusätzlich zur höheren Potenz berücksichtigt.

| Opioidagonist | Dosis | Rel. Potenz |
|---------------|-------|-------------|
| Morphin | 10 | 1 |
| Hydromorphon | 1,5 | 6,7 |
| Remifentanyl | 0,1 | 100 |
| Fentanyl | 0,1 | 100 |
| Sufentanyl | 0,01 | 1000 |

Tab. 2: Vergleich der relativen Opioidpotenz; Angaben im mg [7,21]

3.9 Ermittlung der individualisierten maximalen Propofoldosierung

Zur Auswertung der Propofoldosierung wurde die Propofolinfusionsrate auf das *true body weight (TBW)* und auf das *adjusted body weight (ABW)* bezogen. Das *ABW* wurde wie folgt, in zwei Schritten ermittelt.

3.9.1 Ermittlung des *ideal body weight (IBW)*

Das *IBW* wird zur Ermittlung des *ABW* benötigt und wurde nach folgender Formel berechnet.

$$IBW \text{ (Frauen)} = 45.5 + [0.9 \times (\text{Größe} - 154)];$$

$$IBW \text{ (Männer)} = 50 + [0.9 \times (\text{Größe} - 154)]$$

Größe in cm

[17,43]

3.9.2 Ermittlung des *adjusted body weight (ABW)*

Das *ABW* wurde nach der folgenden Formel berechnet.

$$ABW = IBW + [Kf \cdot (TBW - IBW)]$$

ABW = Adjusted body weight [kg]

IBW = Ideal body weight [kg]

TBW = True body weight [kg]

Kf = Korrekturfaktor = 0.4

[5,17]

3.9.2.1 Überschreitung der maximalen Propofoldosierung

Für jeden Patienten wurde die maximal applizierte Propofolinfusionsrate ermittelt und in mg/kgTBW/h und mg/kgABW/h umgerechnet.

Die zulässige Höchstdosierung von Propofol beträgt laut Fachinformation bei Intensivpatienten 4 mg/kg/h . Patienten, bei denen diese Dosierung überschritten wurde, wurden gezählt.

3.10 Endtidale Isoflurankonzentration und ihre Einflussfaktoren

3.10.1 Lineare Regressionsanalyse

Lineare Regressionsanalysen wurden erstellt um den individuellen Einfluss folgender Parameter auf die endtidale Isoflurankonzentration (etISO) zu prüfen:

- *TBW*
- Größe
- Atemminutenvolumen (AMV)
- Isofluraninfusionsrate (ISOir)

3.10.2 Multiple lineare Regressionsanalyse

Eine multiple lineare Regressionsanalyse wurde verwendet um den kombinierten Einfluss der unter 3.10.1 angegebenen Parameter auf die etISO zu prüfen.

3.10.3 Dreidimensionales lineares Regressionsmodell

In einem dreidimensionalen Regressionsmodell wurde die etISO mit der ISOir und dem AMV graphisch dargestellt.

3.10.4 Lineares Regressionsmodell zwischen etISO und dem Quotienten aus ISOir / AMV

Die Einflussfaktoren mit der besten Korrelation im multiplen linearen Regressionsmodell wurden mittels Streudiagramm dargestellt.

3.11 Propofolinfusionsrate und ihre Einflussfaktoren

Mittels multipler linearer Regressionen wurde der Einfluss folgender Parameter auf die Propofolinfusionsrate geprüft:

- *TBW*
- *ABW*
- Größe
- *AMV*

3.12 Sedierungstiefe an ISO- und PRO-Tagen

Die Sedierungstiefe wurde mittels Richmond Agitation Sedation Scale Score (RASS-Score) erhoben und 3 x pro Tag dokumentiert. Der RASS-Score wurde an ISO- und PRO-Tagen verglichen.

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wurde der Einfluss folgender Parameter auf den RASS-score geprüft:

- etISO
- Propofoldosierung nach *ABW*

Bei signifikanter einfaktorieller Varianzanalyse, erfolgte eine zusätzliche post-hoc Signifikanztestung mittels Bonferroni-Korrektur.

3.13 ECMO-Therapie

3.13.1 Funktionsweise

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) handelt es sich um ein Organersatzverfahren, mit dem die Lungenfunktion ersetzt wird.

Sauerstoffarmes Blut wird im Bereich einer zentralen Hohlvene entnommen und zu einem Oxygenator geleitet. Der Oxygenator besteht, ähnlich wie ein Dialysefilter, aus einem Geflecht an aneinandergereihten mit Mikroporen versehenen Kapillaren. Um diese Kapillaren fließt ein Frischgasgemisch „Sweep-flow“ welches in Zusammensetzung (O_2 / Air) und im Fluss verändert werden kann.

Das sauerstoffarme, venöse Blut wird mittels elektromagnetischer Zentrifugalpumpe zum Gasaustausch durch die Kapillaren geleitet. Sauerstoff diffundiert aus dem Frischgasgemisch in das sauerstoffarme Blut. Kohlenstoffdioxid folgt dem gleichen Diffusionsprinzip aus dem Blut in das Frischgasgemisch.

Die Oxygenierung wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten Faktoren sind:

- Der Blutfluss der ECMO: dieser ist proportional zu der eingestellten Drehzahl und abhängig von der Kanülenlänge und dem Kanülendurchmesser.
- Dem verwendeten Oxygenator und der summierten Kapillaroberfläche.

Ein Frischgasfluss von 1 Liter Sauerstoff pro Minute reicht in der Regel aus um einen suffizienten post-Oxygenator Sauerstoffpartialdruck aufzubauen.

Die Dekarboxylierungsrate ist direkt abhängig vom eingestellten Frischgasfluss: durch eine Steigerung des Frischgasflusses, erhöht sich die Dekarboxylierungsrate.

Das sauerstoffreiche Blut wird anschließend herznahe in den venösen systemischen Blutkreislauf zurückgegeben (vvECMO).

3.13.2 Indikation und Etablierung der vvECMO-Therapie

Bei den eingeschlossenen Patienten wurde bei schwer kompromittiertem pulmonalem Gasaustausch eine vvECMO (Cardiohelp, Getinge AB – Göteborg, Sweden) als Rescue-Therapie eingesetzt.

Die Indikation wurde gestellt bei:

- einem Horowitz-Index < 100 und
- einem Beatmungspitzendruck > 30 CmH₂O mit gegebenenfalls zusätzlicher therapierefraktärer Hyperkapnie und
- einer fehlgeschlagenen Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches unter Bauchlage.

3.13.3 Umsetzung der vvECMO-Therapie

Die primäre Kanülenanlage erfolgte sonografisch gesteuert in femoro-jugularer Position. Hierbei wurde die Aspirationskanüle (outflow cannula) über die Vena femoralis communis und die zurückführende Kanüle (inflow cannula) über die Vena jugularis interna eingebracht. Die regelrechte Kanülenlage wurde mittels Ultraschall, Röntgenkontrolle und kontinuierlicher Überwachung des Sauerstoffpartialdruckes im Bereich der Aspirationskanüle überprüft und bei signifikanter Rezirkulation korrigiert. Eine arterielle Normokapnie wurde angestrebt und der Sweep-Flow dementsprechend in regelmäßigen Abständen angepasst.

3.13.4 Atemminutenvolumen und arterieller CO₂-Partialdruck

Das Atemminutenvolumen wurde ermittelt, indem die dokumentierte Atemfrequenz mit dem expiratorischen Tidalvolumen multipliziert wurde. Der arterielle CO₂-Partialdruck wurde mehrfach täglich mittels arteriellen Blutgasanalysen überprüft (ABL 800 FLEX, Radiometer Medical ApS – Brønshøj, Denmark)

Der Einfluss der vvECMO-Therapie auf das Atemminutenvolumen wurde mittels gepoolter Auswertung sämtlicher eingeschlossener Sedierungstage (ISO- + PRO-Tage) mit vvECMO mit den Sedierungstagen ohne vvECMO verglichen. Der arterielle CO₂-Partialdruck und das Atemminutenvolumen wurde an Sedierungstagen *ohne* vvECMO zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen.

3.13.5 Einfluss der vvECMO-Therapie auf die ISOir und etISO

Die Isofluranapplikation erfolgte kontinuierlich und Änderungen der Infusionsrate wurden in der Patientenakte dokumentiert. Die etISO wurde stündlich dokumentiert. Der Einfluss der vvECMO auf die ISOir und die etISO wurde an den ISO-Tagen untersucht.

3.14 Kreislaufunterstützende Therapie an ISO- und PRO-Tagen

Zur kreislaufunterstützenden Therapie wurden intravenöse Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin) und Vasopressin eingesetzt. Diese wurden kontinuierlich mittels Spritzenpumpe appliziert. Die Infusionsraten wurden vom behandelnden Team festgelegt. Die Dosierung der kreislaufunterstützenden Medikamente wurden zwischen ISO- und PRO-Tagen verglichen.

3.15 Statistik

Zur Datenanalyse wurden SPSS® (SPSS Statistics 27, IBM - Armonk, USA) und Microsoft Excel® (Microsoft Corporation - Redmond, USA) verwendet. Datensätze wurden mittels Kolmogorov–Smirnov Test und QQ-Plots auf Normalverteilung geprüft. Quantitative Daten wurden mittels zweiseitigem Student's t-Test verglichen. Nicht parametrische Daten wurden mittels Mann-Whitney U Test verglichen. Zum Vergleich qualitativer Parameter wurde der Chi²-Test angewendet. Zur Korrelationsanalyse wurde der Pearsons-Korrelationskoeffizient (R) verwendet. Zur Erstellung des multiplen linearen Regressionssmodelles wurde ein schrittweises Einschlussverfahren der Variablen gewählt. Der Einfluss der etISO und der Propofolinfusionsrate auf den RASS-Score wurden mittels einfaktorierter Varianztestung (ANOVA-Testung) geprüft. Eine post-hoc Signifikanzanalyse erfolgte bei signifikanter ANOVA-Testung mittels Bonferroni-Korrektur.

Ein maximaler alpha-Fehlerwert bis 0.05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Biometrische und allgemeine Behandlungsdaten

Für diese Studie wurden retrospektive Daten von Patienten untersucht, die während der ersten Welle der Pandemie auf der pneumologischen Intensivstation (M5-ICU) behandelt worden waren. Alle behandelten Patienten (n = 20) mit diagnostizierter Covid-19 Pneumonie unter invasiver Beatmung wurden eingeschlossen. Die Daten zur Biometrie und zur allgemeinen Behandlung der Patienten auf der M5-ICU sind in der Tab. 3 zusammengefasst.

| | |
|---|--------------------|
| Anzahl der eingeschlossenen Patienten | 20 |
| Geschlecht [F : M] | 3 : 17 |
| Alter [Jahre] | 64 ± 10 |
| Körpergröße [m] | 1.79 ± 0.07 |
| <i>True body weight</i> [Kg] | 98 ± 19 |
| <i>Adjusted body weight</i> [Kg] | 82 ± 10 |
| BMI [Kg/m ²] | 31 ± 6 |
| BMI > 40 [Kg/m ²] | 3 (15%) |
| ICU Sterblichkeit | 7 (35%) |
| Dauer der invasiven Beatmung auf der M5-ICU [Tage] | 36 [21 – 50] |
| Dauer der Sedierung im Beobachtungszeitraum [Tage] | 25.5 [20 - 30] |
| Dauer der tiefen Sedierung im Beobachtungszeitraum [Tage] | 19.5 [9.25 – 23.5] |
| Patienten mit vvECMO-Therapie | 9 (45%) |
| vvECMO Dauer [Tage] | 5 [0 – 22] |
| Anzahl der Patienten mit Isofluransedierung | 8 (40%) |
| Anzahl der Patienten mit Propofolsedierung | 18 (90%) |

Tab. 3: Biometrische und allgemeine Behandlungsdaten. Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Median [IQR] oder Anzahl (Häufigkeit in Prozent); BMI = body mass index; vvECMO = Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

4.2 Anzahl der Sedierungstage

Insgesamt wurden 448 Sedierungstage berücksichtigt. 97 ISO- und 187 PRO-Tage wurden ausgewertet (Abb. 4).

164 Sedierungstage wurden zur Auswertung ausgeschlossen („andere Tage“):

- An 49 Tagen wurde Isofluran in Kombination mit Propofol eingesetzt („ISO + PRO“).
- An 115 Tagen wurden hauptsächlich andere Sedativa (zentrale alpha-2 Agonisten, Benzodiazepine oder Ketamin) eingesetzt.

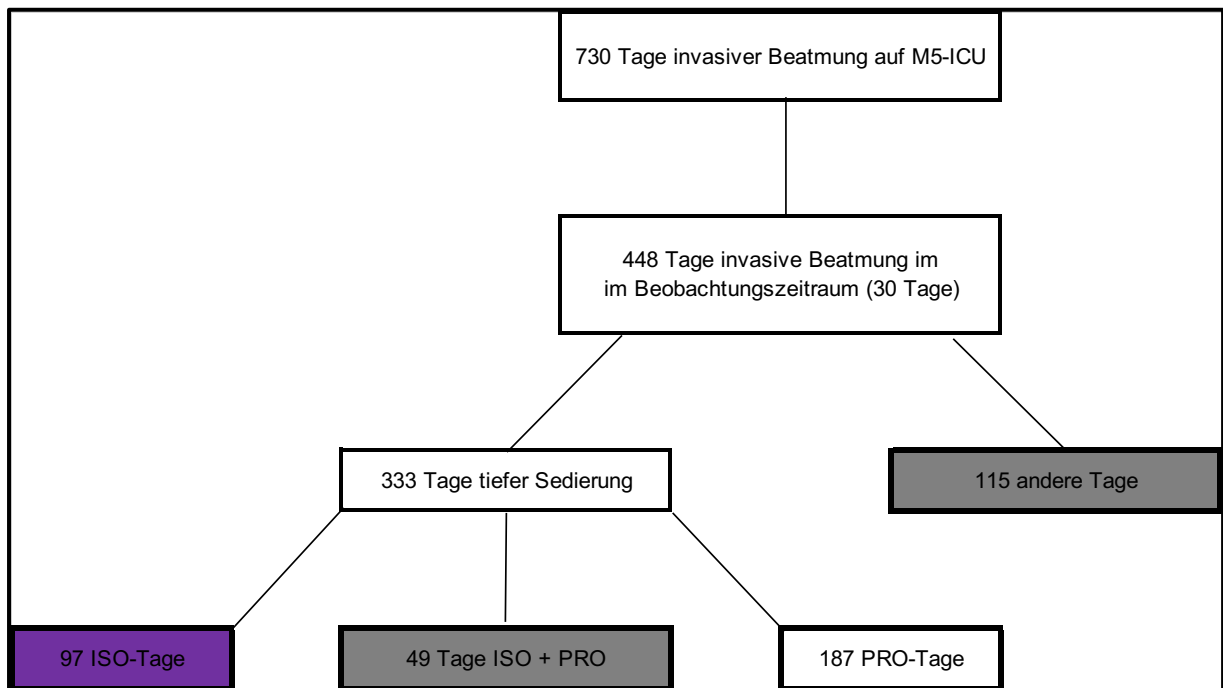


Abb. 4: Flussdiagramm mit Sedierungstagen

4.3 Muskelrelaxanzienapplikation

An ISO-Tagen wurden im Vergleich zu den PRO-Tagen Muskelrelaxanzien signifikant seltener eingesetzt (Abb. 5). Die Inzidenz der Muskelrelaxanzienapplikation an den ausgewerteten Tagen lag bei 18 %.

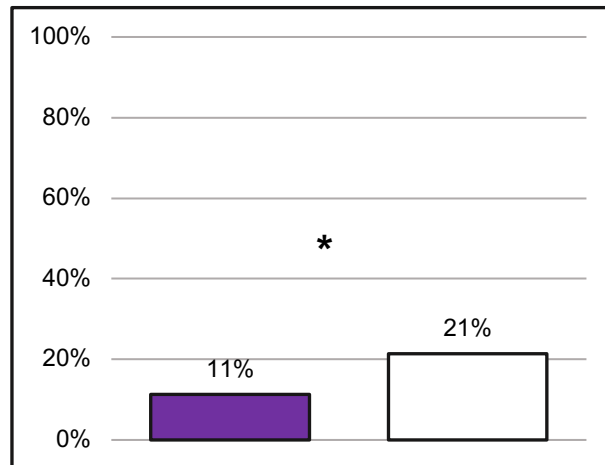


Abb. 5: Inzidenz der Muskelrelaxierung an Isofluran- (violett) und Propofol sedierungstagen (weiß). * $p = 0.027$ (Chi²-test)

4.4 Co-sedativa an ISO- und PRO-Tagen

An ISO-Tagen wurden im Vergleich zu den PRO-Tagen signifikant weniger Co-sedativa eingesetzt (Abb. 6). Primär wurde Clonidin eingesetzt. Es wurden keine Benzodiazepine an ISO-Tagen eingesetzt. Bei der mittleren Clonidininfusionsrate gab es keinen statistischen Unterschied zwischen beiden Sedierungsformen.

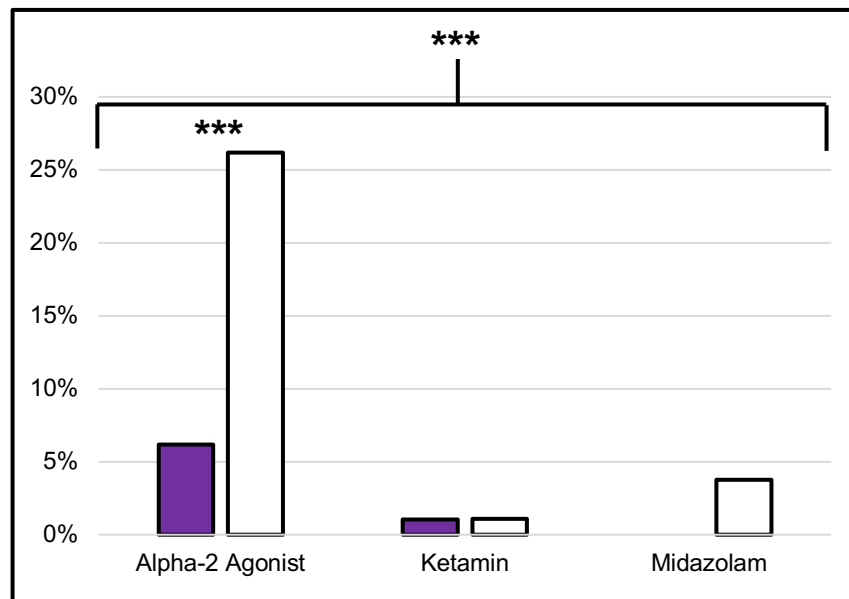


Abb. 6: Co-sedativa an Isofluran- (violett) und Propofolsedierungstagen (weiß). *** $p < 0.001$ (Chi²-test)

4.5 Opioidverbrauch an ISO- und PRO-Tagen sowie Umrechnung in Morphin-Äquivalenzdosen

An ISO-Tagen wurde im Vergleich zu den PRO-Tagen eine signifikant geringere intravenöse Opioiddosis eingesetzt:

- Die durchschnittliche Sufentanilinfusionsrate (in $\mu\text{g/h}$) war an ISO-Tagen signifikant geringer (Abb. 7).
- Die stündliche intravenöse Morphin-Äquivalenzdosis (in mg/h) war an ISO-Tagen signifikant geringer (Abb. 8).

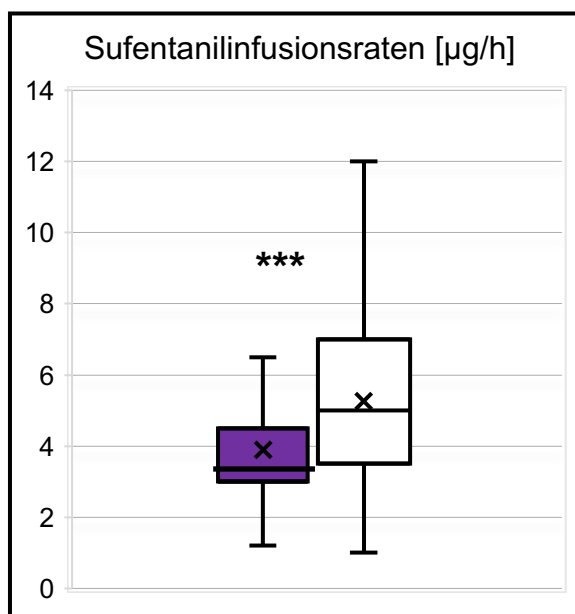


Abb. 7: Sufentanilinfusionsraten an Isofluransedierungstagen (violett, 92 Tage ausgewertet) und Propofolsedierungstagen (weiß, 173 Tage ausgewertet). *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U Test)

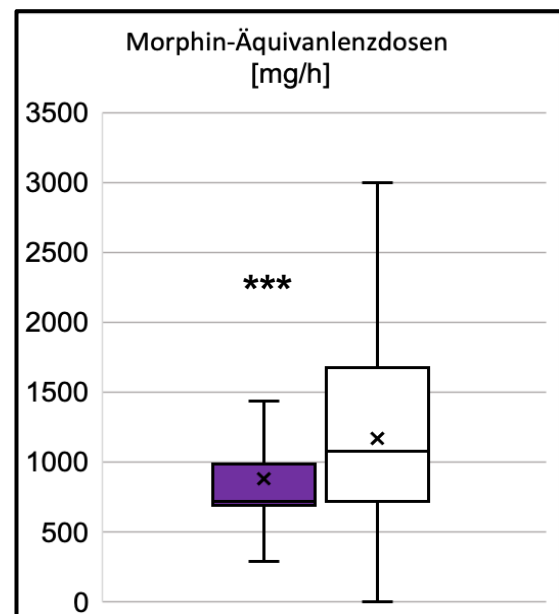


Abb. 8: Morphin-Äquivalenzdosen an Isofluransedierungstagen (violett, 97 Tage ausgewertet) und Propofolsedierungstagen (weiß, 187 Tage ausgewertet). *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U Test)

Zur Analgesie wurde standardmäßig Sufentanil ($10 \mu\text{g/ml}$) als kontinuierliche Infusion eingesetzt. An den restlichen Sedierungstagen wurde andere Opiode verwendet (Tab. 4). Hierzu wurde intravenöses Hydromorphon verwendet. Remifentanil wurde lediglich an PRO-Tagen eingesetzt. Es wurden keine intravenösen Opiode kombiniert und keine Opiode zusätzlich oral oder transdermal verabreicht.

| | | ISO-Tage (n = 97) | PRO-Tage (n = 187) | p. |
|-------------------|----------|-------------------|--------------------|---------|
| i.v. Hydromorphon | n = | 5 (5%) | 6 (3%) | > 0.05 |
| | [mg/24h] | 14.4 ± 0.0 | 19.2 ± 4.6 | = 0.049 |
| i.v. Remifentanil | n = | / | 6 (3%) | / |
| | [µg/24h] | / | 12792 ± 5760 | / |

Tab. 4: Andere Opioide; n = Anzahl der Sedierungstage

4.6 Ermittlung der individualisierten maximalen Propofoldosierung

Die Propofoldosierung wurde sowohl auf das *TBW* als auch auf das *ABW* bezogen. Bei 3 von 18 (17 %) Patienten wurde an insgesamt 5 Tagen eine Propofoldosierung 4 mg/kg*TBW*/h überschritten. Bei von 5 von 18 Patienten (28 %) wurde an 8 Tagen eine Propofoldosierung von 4 mg/kg*ABW*/h überschritten. Die maximale Propofoldosierung lag bei 4.50 mg/kg*TBW*/h und 4.72 mg/kg*ABW*/h.

| Patientennummer | Größe [m] | BMI [kg/m ²] | <i>TBW</i> [kg] | <i>ABW</i> [Kg] | Max. Propofoldosis pro Stunde [mg/h] | Max. Propofoldosierung nach <i>TBW</i> [mg/kg <i>TBW</i> /h] | Max. Propofoldosierung nach <i>ABW</i> [mg/kg <i>ABW</i> /h] |
|-----------------|-----------|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|--|--|
| 1 | 1.80 | 34.0 | 110 | 88 | 380 | 3,45 | 4,32 |
| 2 | 1.72 | 28.7 | 85 | 71 | 80 | 0,94 | 1,13 |
| 3 | 1.80 | 30.9 | 100 | 84 | / | / | / |
| 4 | 1.80 | 34.0 | 110 | 88 | 140 | 1,27 | 1,59 |
| 5 | 1.75 | 31.0 | 95 | 79 | 200 | 2,11 | 2,52 |
| 6 | 1.85 | 27.8 | 95 | 85 | 400 | 4,21 | 4,72 |
| 7 | 1.89 | 24.4 | 87 | 84 | 380 | 4,37 | 4,54 |
| 8 | 1.74 | 28.1 | 85 | 75 | 320 | 3,76 | 4,28 |
| 9 | 1.85 | 29.2 | 100 | 87 | 160 | 1,60 | 1,84 |
| 10 | 1.90 | 28.5 | 103 | 91 | 180 | 1,75 | 1,99 |
| 11 | 1.85 | 29.2 | 100 | 87 | 280 | 2,80 | 3,23 |
| 12 | 1.76 | 24.5 | 76 | 72 | 240 | 3,16 | 3,32 |
| 13 | 1.73 | 40.1 | 120 | 88 | 300 | 2,50 | 3,40 |
| 14 | 1.85 | 23.4 | 80 | 79 | 360 | 4,50 | 4,57 |
| 15 | 1.68 | 23.7 | 67 | 62 | 100 | 1,49 | 1,62 |
| 16 | 1.75 | 45.7 | 140 | 97 | 320 | 2,29 | 3,29 |
| 17 | 1.62 | 31.6 | 83 | 65 | 200 | 2,41 | 3,09 |
| 18 | 1.80 | 29.9 | 97 | 83 | 160 | 1,65 | 1,93 |
| 19 | 1.80 | 24.7 | 80 | 76 | 260 | 3,25 | 3,42 |
| 20 | 1.76 | 45.2 | 140 | 97,9 | / | / | / |

Tab. 5: Ermittlung des *ABW* sowie der maximalen Propofoldosierung pro Stunde nach *ABW* und *TBW*

4.7 etISO und ihre Einflussfaktoren

4.7.1 Lineare Regressionsanalysen

Bei 8 von 20 Patienten konnte an 97 ISO-Tagen keine Korrelation zwischen der etISO und dem *TBW* sowie der ISOir nachgewiesen werden. Eine schwache, negative Korrelation konnte zwischen der etISO und der Größe nachgewiesen werden. Eine starke, negative Korrelation konnte zwischen der etISO und dem AMV nachgewiesen werden (Abb. 9).

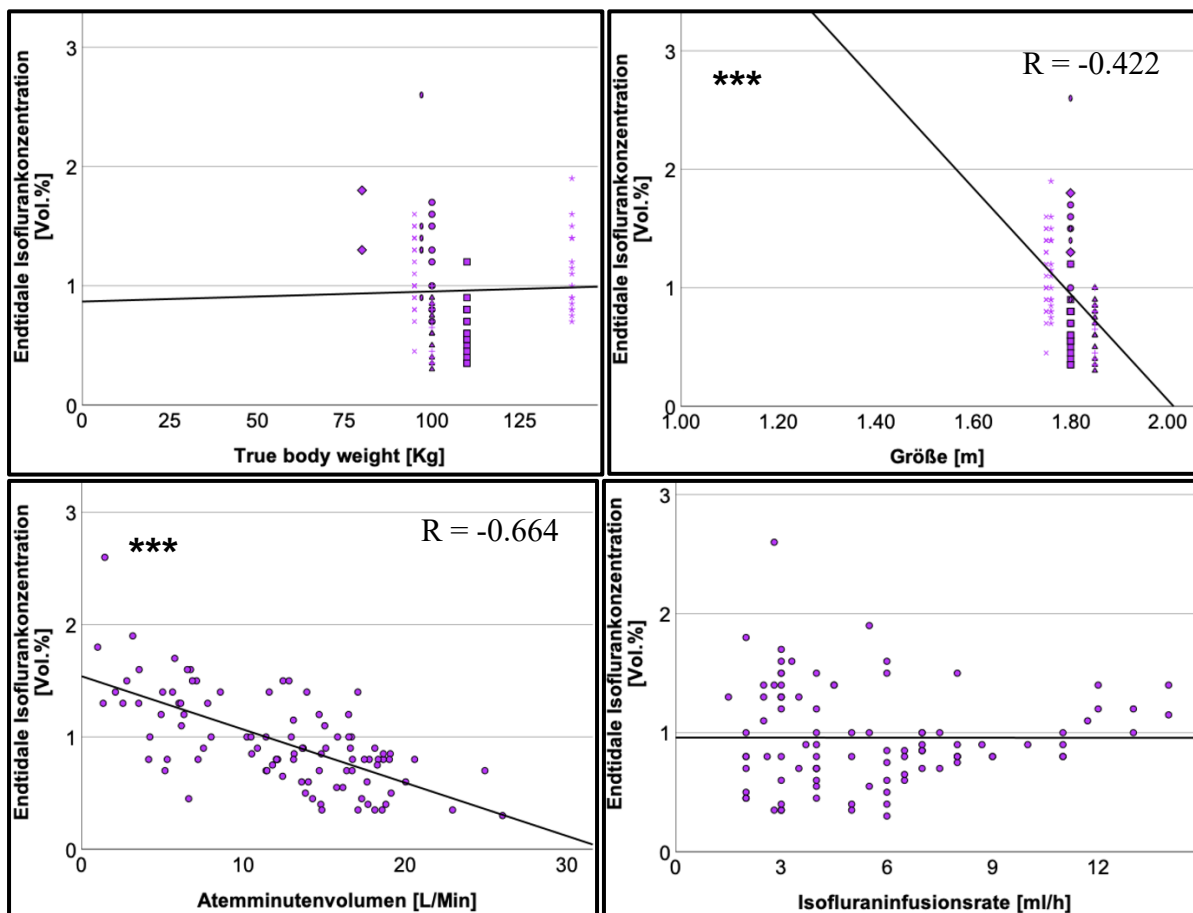


Abb. 9: Lineare Regressionsanalysen der etISO. $*** p < 0.001$

4.7.2 Multiple lineare Regressionsmodelle

Ein multiples lineares Regressionsmodell wurde erstellt um den Einfluss vom *TBW*, der Größe, dem AMV und der ISOir auf die etISO zu überprüfen. Mittels schrittweisen Einschusses der Einflussvariablen konnten zwei lineare Regressionsmodelle erstellt werden. *Modell 1* zeigt ein einfaches lineares Regressionsmodell zwischen AMV und der etISO. Wird die ISOir in das Regressionsmodell 1 hinzugefügt (= *Modell 2*), verbessert sich die Korrelation (Tab. 6). Das *TBW* und die Größe wurden nicht in das Regressionsmodell aufgenommen (Tab. 7).

| Modell | R | R-Quadrat |
|--------|-------------------|-----------|
| 1 | .664 ^a | .441 |
| 2 | .747 ^b | .559 |

- a. Einflußvariablen : (Konstante), Atemminutenvolumen [L/Min]
 b. Einflußvariablen : (Konstante), Atemminutenvolumen [L/Min], Isofluraninfusionsrate [ml/h]

| Modell | | Sig. |
|--------|-------------------------------|------|
| 1 | True body weight [Kg] | .302 |
| | Größe [m] | .111 |
| | Isofluraninfusionsrate [ml/h] | .000 |
| 2 | True body weight [Kg] | .143 |
| | Größe [m] | .453 |

- a. Abhängige Variable: Endtidale Isoflurankonzentration [Vol.%]

Tab. 6: Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaß

Tab. 7: Ausgeschlossene Variablen

Das *Modell 2* (Tab. 8) zeigt, dass nach einer Steigerung:

- vom AMV um 1 L/Min, die etISO um 0.06 Vol.% fällt.
- von der ISOir um 1 ml/h, die etISO um 0.05 Vol.% steigt.

| Modell | Nicht standardisierte Koeffizienten | 95.0% Konfidenzintervalle für B | | Standardisierte Koeffizienten | Sig. |
|--------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------|------|
| | | RegressionskoeffizientB | Untergrenze | | |
| 2 | (Konstante) | 1.413 | 1.271 | 1.554 | .000 |
| | Atemminutenvolumen [L/Min] | -.060 | -.071 | -.049 | .000 |
| | Isofluraninfusionsrate [ml/h] | .051 | .031 | .071 | .000 |

- a. Abhängige Variable: Endtidale Isoflurankonzentration [Vol.%]

Tab. 8: Multiples lineares Regressionsmodell: Modell 2

4.7.3 Dreidimensionales lineares Regressionsmodell

Ein dreidimensionales lineares Regressionsmodell zeigt, dass die etISO negativ mit dem AMV und positiv mit der ISOir korreliert (Abb. 10).

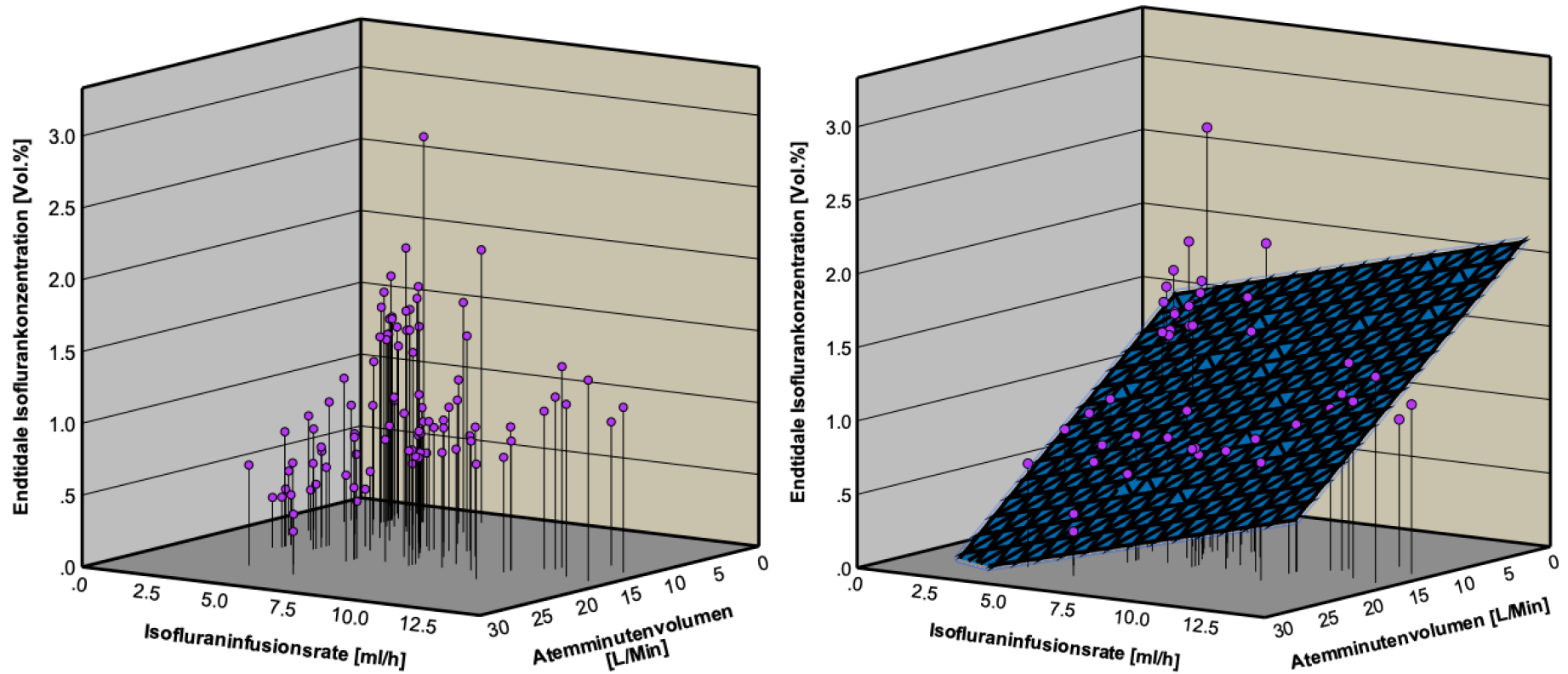


Abb. 10: Dreidimensionales Regressionsmodell der endtidalen Isoflurankonzentration [Vol.%], der Isofluraninfusionsrate [ml/h] und dem Atemminutenvolumen [L/Min] sowie Überlagerung einer linearen Regressionsfläche

4.7.4 Lineares Regressionsmodell zwischen etISO und dem Quotienten aus ISOir / AMV

Das multiple lineare Regressionsmodell unter 4.7.2 zeigte, dass das AMV zusammen mit der ISOir am besten mit der etISO korrelieren. Da die etISO positiv durch die ISOir und negativ durch das AMV beeinflusst wird, wurde ein Quotient gebildet (ISOir / AMV). Dieser Quotient zeigte in einem einfachen linearen Regressionsmodell eine signifikante Korrelation und wurde graphisch dargestellt (Abb. 11).

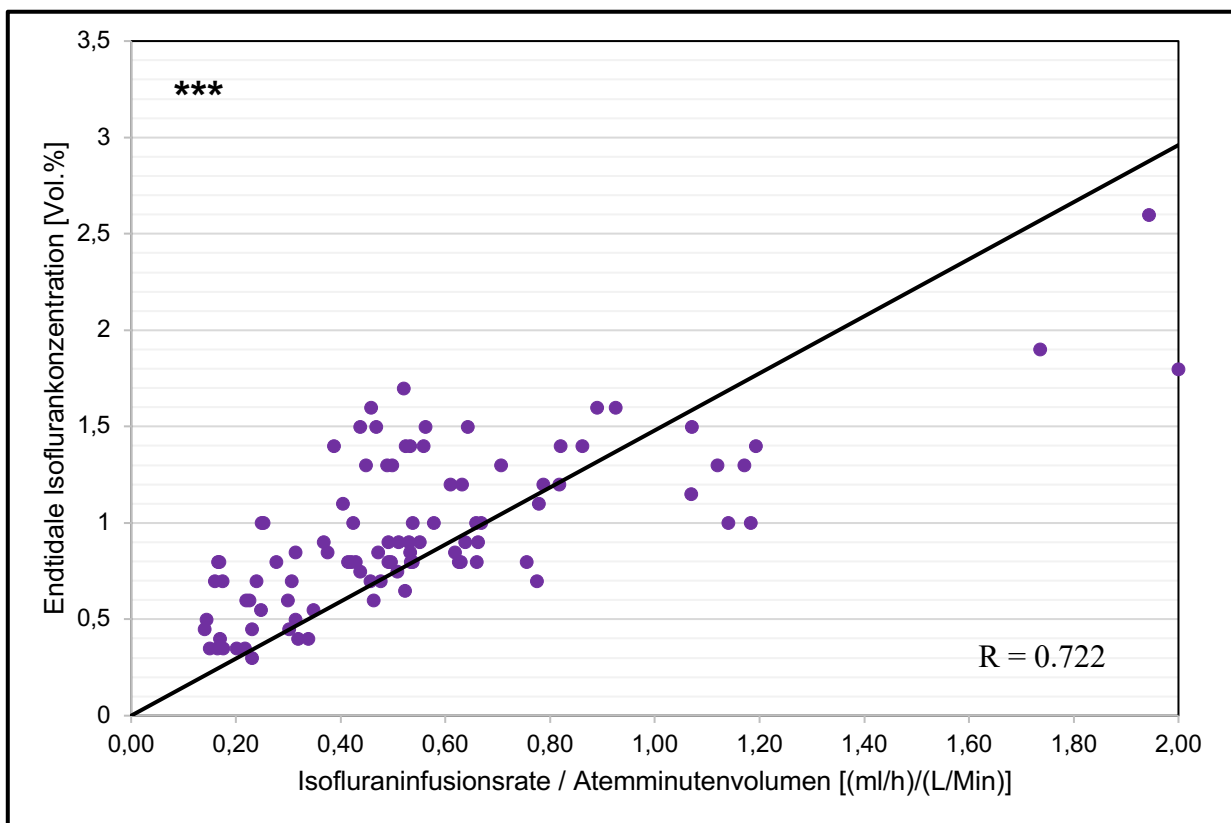


Abb. 11: Lineares Regressionsmodell der endtidalen Isoflurankonzentration und dem Quotient Isofluraninfusionsrate / Atemminutenvolumen. *** $p < 0.001$

Die folgende Gleichung beschreibt die einfache lineare Regression zwischen etISO (in Vol.%) und dem Quotienten aus ISOir (in ml/h) und dem AMV (in L/Min):

Gleichung 1:

$$\mathbf{etISO} = 1,4802 \times \mathbf{ISOir} / \mathbf{AMV}$$

Diese Gleichung kann wie folgt nach der Isofluraninfusionsrate aufgelöst werden:

Gleichung 2:

$$\Rightarrow \mathbf{ISOir} = 0,68 \times \mathbf{etISO} \times \mathbf{AMV}$$

- ISOir: Isofluraninfusionsrate [ml/h],
- etISO: endtidale Isoflurankonzentration [et.Vol%],
- AMV: Atemminutenvolumen [L/Min]

Mit Hilfe von Gleichung 2 kann bei gegebenem Atemminutenvolumen die zum Erreichen einer bestimmten Zielkonzentration erforderliche Isofluraninfusionsrate bestimmt werden. So ist beispielsweise bei einem Atemminutenvolumen von 10 L/Min und einer endtidalen Isofluranzielkonzentration von 0.5 Vol.%, eine Isofluraninfusionsrate von 3.4 ml/h einzustellen.

4.8 Propofolinfusionsrate und ihre Einflussfaktoren

Bei 18 von 20 Patienten konnten an 187 PRO-Tagen keine Zusammenhänge zwischen der Propofolinfusionsrate und dem *TBW* sowie dem *ABW* nachgewiesen werden. Die Propofolinfusionsrate korreliert schwach mit der Größe und schwach negativ mit dem AMV (Abb. 12).

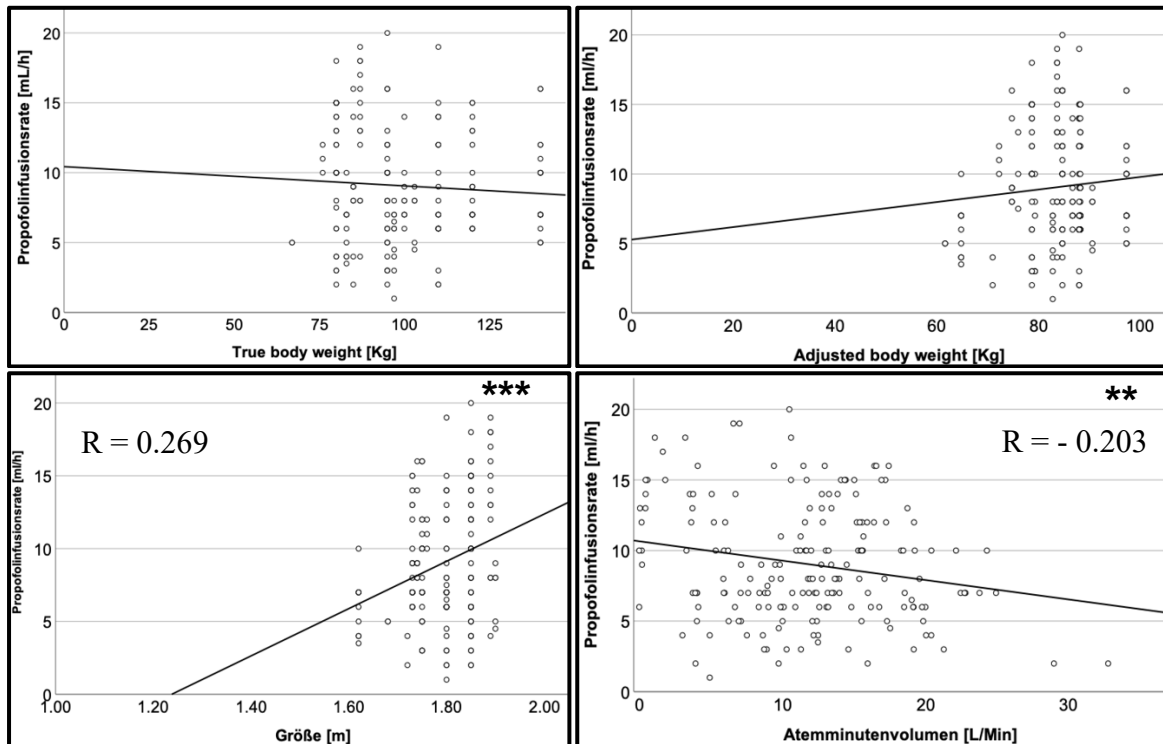


Abb. 12 : Lineare Regressionsanalysen der Propofolinfusionsrate. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$

4.9 Sedierungstiefe an ISO- und PRO-Tagen

An ISO-Tagen war der RASS-Score signifikant niedriger und zeigte damit eine tiefere Sedierung an (Abb. 13).

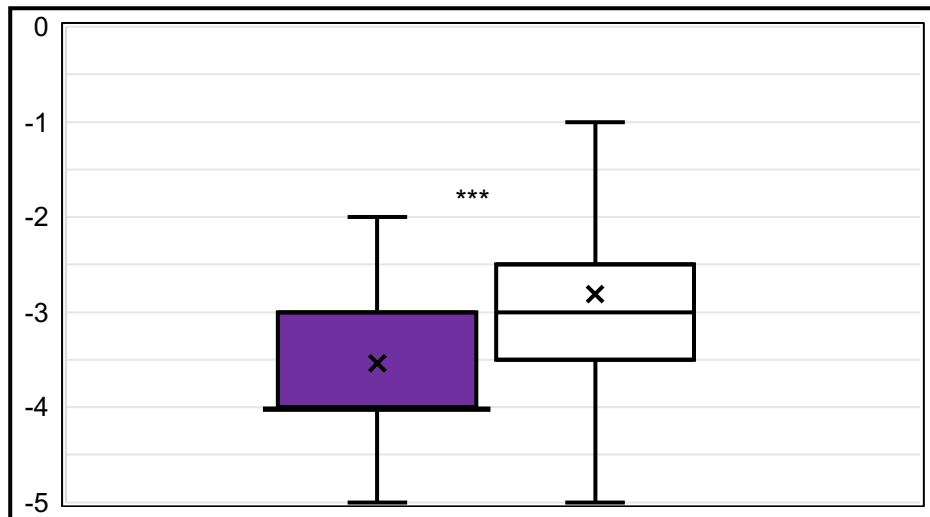


Abb. 13: RASS-Score an Isofluran- (violett) und Propofolsedierungstagen (weiß). *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U Test)

Die mittleren endtidalen Isoflurankonzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen den dokumentierten RASS-Scores: mit steigender etISO konnte eine tiefere Sedierung erreicht werden (Abb. 14). Zwischen der Propofoldosierung nach *ABW* und den erreichten RASS-Scores konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (Abb. 15).

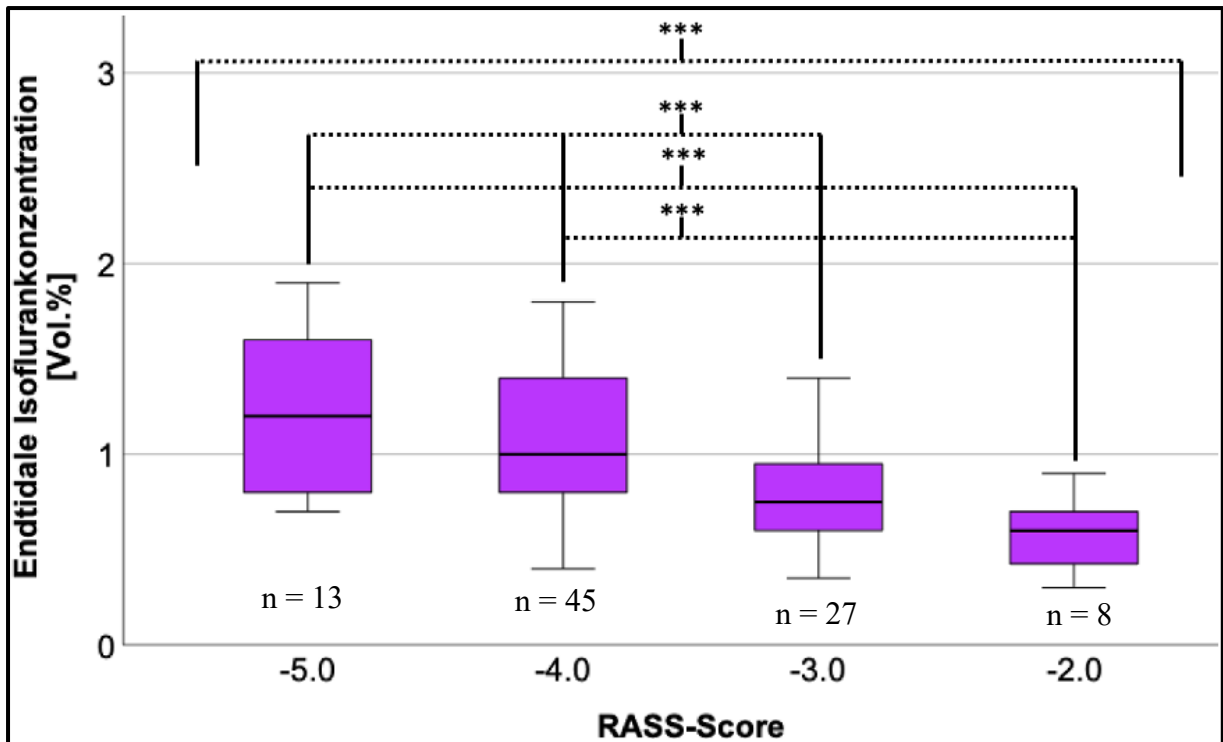


Abb. 14: RASS-Score und endtidale Isoflurankonzentration; RASS-Scores mit Datensatzanzahl < 5 % wurden nicht graphisch dargestellt; n = Anzahl der Sedierungstage; ANOVA und post-hoc Bonferroni-Korrektur *** p < 0.001

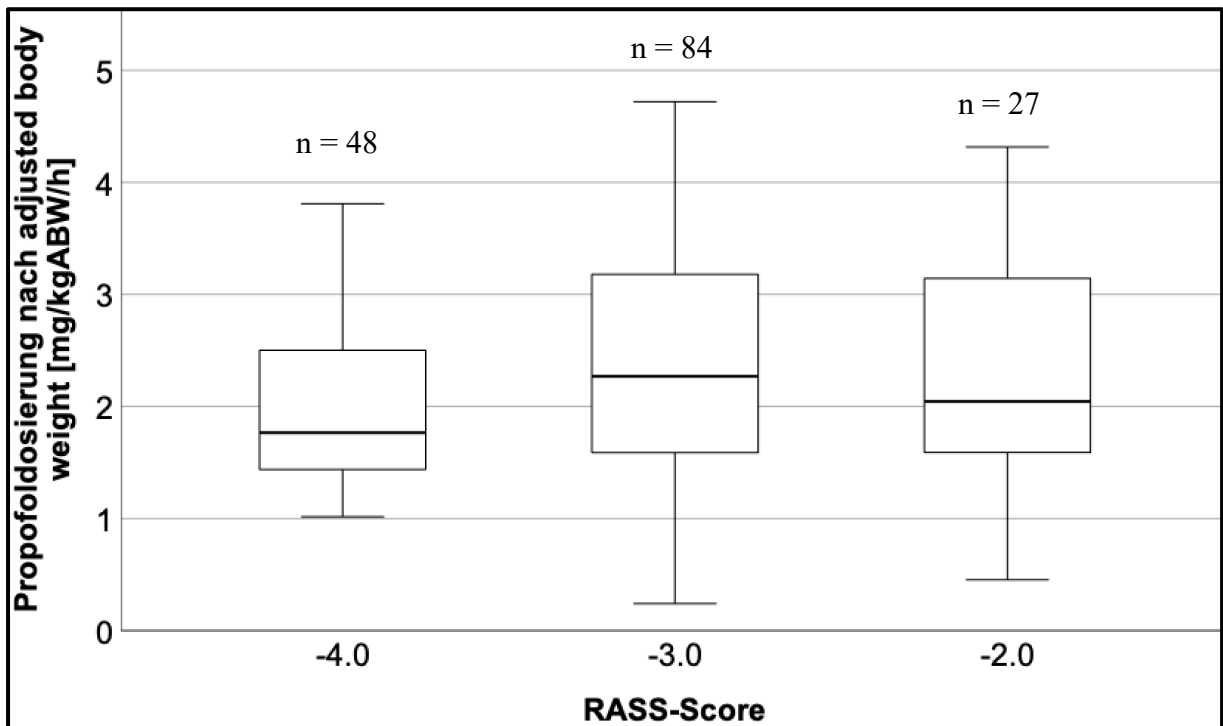


Abb. 15: RASS-Score und Propofoldosierung nach *adjusted body weight*; RASS-Scores mit Datensatzanzahl < 5 % wurden nicht graphisch dargestellt; n = Anzahl der Sedierungstage; ANOVA p > 0.05

4.10 AMV und arterieller CO₂-Partialdruck

Das AMV war an ISO- und PRO-Tagen vergleichbar.

Ohne vvECMO waren das AMV (ISO: 16 [14 - 18] L/Min, PRO: 14 [12 - 17] L/Min, $p < 0.01$) sowie der arterielle CO₂-Partialdruck an ISO-Tagen höher (ISO: 53 [48 - 59] mmHg, PRO: 45 [40 - 48] mmHg, $p < 0.001$).

Unter vvECMO konnte das AMV sowohl an ISO- als auch an PRO-Tagen signifikant reduziert werden (ohne vvECMO: 15 [12 - 18] L/Min, mit vvECMO: 6 [4 - 10] L/Min, $p < 0.001$).

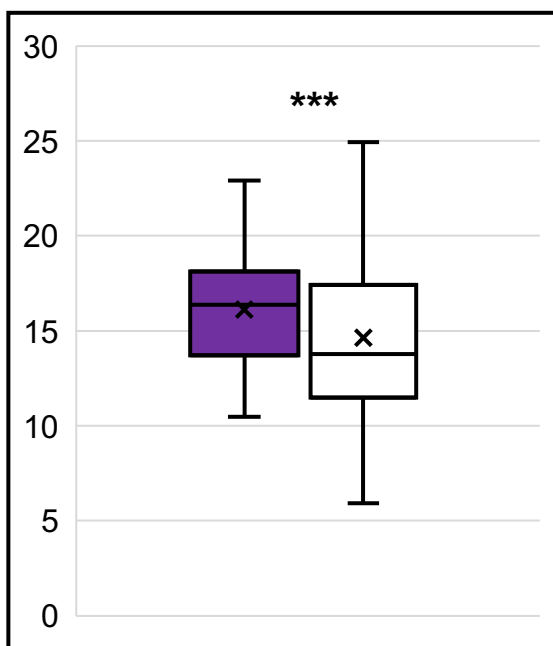


Abb. 16: Atemminutenvolumen [L/Min] an Sedierungstagen ohne vvECMO; ISO (violett), Propofol (weiß). *** $p < 0.01$ (Mann-Whitney U Test)

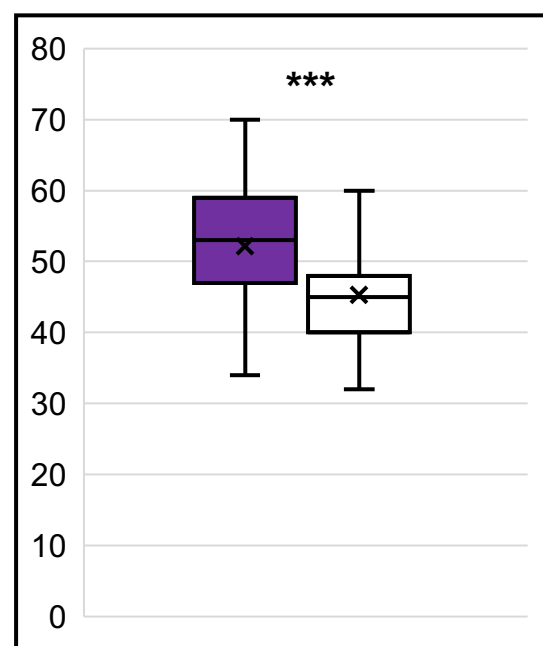


Abb. 17: Arterieller CO₂-Partialdruck [mmHg] an Sedierungstagen ohne vvECMO; ISO (violett), Propofol (weiß). *** $p < 0.001$ (Mann-Whitney U Test)

4.11 Einfluss der vvECMO-Therapie auf die ISOir und die etISO

Die mittlere ISOir lag bei 5.6 ± 3.1 ml/h. Unter vvECMO konnte die Infusionsrate signifikant reduziert werden (ohne vvECMO: 7.1 ± 3.2 ml/h, mit vvECMO: 3.5 ± 1.4 ml/h, $p < 0.001$). Die mittlere endtidale Isoflurankonzentration lag bei 0.96 ± 0.41 Vol.%. Unter vvECMO stieg die etISO an (ohne vvECMO: 0.75 ± 0.27 Vol.%, mit vvECMO: 1.23 ± 0.41 Vol.%, $p < 0.001$). Es wurde keine veno-arterielle ECMO-Therapie angewendet.

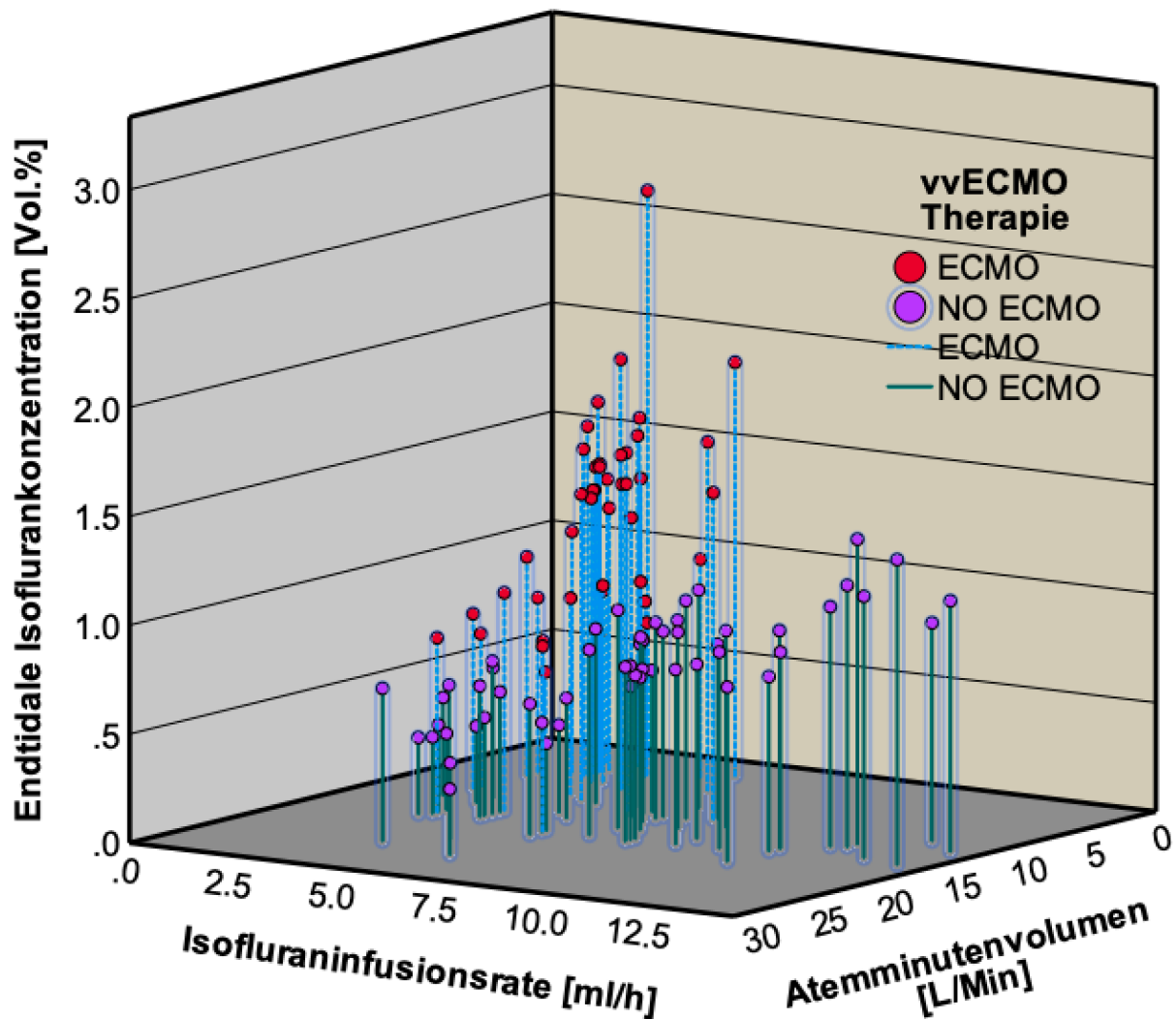


Abb. 18: Dreidimensionale Darstellung der endtidalen Isoflurankonzentration mit der Isofluraninfusionsrate und dem Atemminutenvolumen

4.12 Kreislaufunterstützende Therapie

An den ISO-Tagen wurden häufiger kreislaufunterstützende Medikamente eingesetzt. An ISO-Tagen wurde kein Adrenalin eingesetzt. Primär wurde Noradrenalin zur kreislaufunterstützenden Therapie eingesetzt (Tab. 9).

| | | ISO-Tage (n = 97) | PRO-Tage (n = 187) | p. |
|--------------|-----------|-------------------|--------------------|---------|
| Noradrenalin | n = | 90 (93%) | 102 (55%) | < 0.001 |
| | µg/kg/Min | 0.06 ± 0.05 | 0.06 ± 0.05 | > 0.05 |
| Adrenalin | n = | / | 2 (1%) | / |
| | µg/kg/Min | / | 0.06 ± 0.04 | / |
| Vasopressin | n = | 10 (5%) | 12 (6%) | > 0.05 |
| | µg/kg/Min | 3.2 ± 1.7 | 2.6 ± 1.1 | > 0.05 |
| Dobutamin | n = | 17 (18%) | 11 (6%) | < 0.001 |
| | µg/kg/Min | 5.8 ± 5.6 | 3.2 ± 0.5 | > 0.05 |

Tab. 9: Kreislaufunterstützende Therapie an Isofluran- und Propofolsedierungstagen; n = Anzahl der Sedierungstage

5 Diskussion

In dieser retrospektiv durchgeführten Studie wurden alle invasiv beatmeten Covid-19 Patienten mit ARDS eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen März und Juni 2020 auf der Intensivstation behandelt wurden. Diese Patienten mussten im Durchschnitt 37 Tage invasiv beatmet werden und benötigten über einen längeren Zeitraum eine tiefe Sedierung. Die Notwendigkeit einer längeren, tiefen Sedierung [23,54,55] bei Covid-19 Patienten wurde in mehreren Fallberichten beschrieben und der Einsatz einer inhalativen Sedierung wird hierzu zunehmend empfohlen [33,51,53].

Trotz hoher Propofoldosen zeigte der RASS-Score im Vergleich zu Isofluran eine geringere Sedierungstiefe an. Diese insuffiziente Sedierungstiefe unter Propofolsedierung musste in vergleichsweise vielen Fällen mit zusätzlichen deutlich und signifikant mehr Co-Sedativa oder Muskelrelaxanzien kompensiert werden, um Agitationen und Ventilator Asynchronien zu vermeiden. Muskelrelaxanzien wurden zweimal häufiger, Co-Sedativa viermal häufiger unter Propofolsedierung eingesetzt. Diese Polypragmasie könnte eine prodelirogene Auswirkung auf die Patienten haben [26].

Die Opioiddosis war an Isofluransedierungstagen signifikant geringer. Dieser opioid-einsparende Effekt der volatilen Anästhetika wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [46–48]. Der Einsatz von Opioiden ist heutzutage auf der Intensivstation nicht weg zu denken und doch ist ihre Anwendung nicht ohne Nebenwirkungen. Typische Nebenwirkungen sind beispielsweise Übelkeit, Obstipation, Unterdrückung des Hustenreizes, Atemdepression [32]. Eine geringere Dosis könnte somit die Spontanatmung begünstigen. Auch Langzeitnebenwirkungen wie Toleranzentwicklung, physische und psychische Abhängigkeit geraten vor allem im Anbetracht der aktuellen Opioidsuchtproblematik in den USA in den Mittelpunkt [25].

Zur inhalativen Sedierung wurde auf unserer Intensivstation Isofluran eingesetzt, welches mittels ACD appliziert wurde. Die endtidale Isoflurankonzentration wurde kontinuierlich mittels Gasmonitor bestimmt. Für die Dosierung volatiler Anästhetika wird der altersadjustierte MAC-Wert üblicherweise zu Grunde gelegt [58]. Zur Allgemeinanästhesie wird generell ein MAC-Wert von 1 angestrebt. Bei einem 60-jährigen Patienten entspricht dies einer endtidalen Isoflurankonzentration von 1 Vol.% Isofluran.

Zur inhalativen Sedierung auf der Intensivstation werden niedrigere Konzentrationen knapp oberhalb der MAC_{AWAKE} empfohlen (entsprechend ca. 0.3 - 0.5 MAC) [45].

In unserem Patientenkollektiv war die durchschnittliche endtidale Isoflurankonzentration hoch (0.96 Vol%). Bei einem mittleren Patientenalter von 64 Jahren entspricht dies einer MAC Isofluran [52].

Mögliche Ursachen für die hohen endtidalen Isoflurankonzentrationen könnten die erhöhte Körpertemperatur, der erhöhte Metabolismus oder das gesteigerte Herzzeitvolumen sein.

Eine vergleichsweise tiefe Sedierung wurde auch deshalb angestrebt um eine akzidentelle Extubation [23] oder eine Kanülendislokation der ECMO bei diesen schwerstlungenkranken Patienten zu vermeiden. Beides birgt das Risiko einer Infektion des Personals [23] und kann für den Patienten tödlich verlaufen.

Der arterielle CO_2 Partialdruck war unter inhalativer Sedierung trotz erhöhtem Atemminutenvolumen leicht erhöht. Dies liegt vermutlich an der Erhöhung der Totraumventilation durch Verwendung eines ACD. Durch das Verwenden eines ACD mit kleinerem Totraumvolumen (ACD-50), kann die Totraumventilation verringert werden. Ein Vergleich ACD-100 versus ACD-50 war nicht möglich, da die Version des Medizinproduktes nicht regelmäßig dokumentiert worden war.

Unsere Daten zeigen, dass die endtidale Isoflurankonzentration mit der Erhöhung der Isofluraninfusionsrate ansteigt und mit der Erhöhung des Atemminutenvolumens abfällt (Abb. 10). Abb. 18 zeigt zudem, dass die endtidale Isoflurankonzentration unter vvECMO bei gleichem Atemminutenvolumen und Isofluraninfusionsrate höher war als ohne vvECMO. Hierfür gibt es vier Hypothesen:

- Unter vvECMO konnte das Atemminutenvolumen reduziert werden. So wird weniger Isofluran abgeatmet. Somit kann die Isofluraninfusionsrate reduziert werden.
- Ein geringeres Tidalvolumen führt zu einer Steigerung der Reflexionseffizienz des ACD. Durch Steigerung der Totraumventilation kommt es auch zur Steigerung des Volumenreflexionsanteiles [36].
- Bei niedrigem Atemminutenvolumen und somit hohem Anteil an Totraumventilation spiegelt die gemessene endtidale Isoflurankonzentration nicht die alveoläre Isoflurankonzentration wider.

Dies ist auch ein Hinweis darauf, dass die Polymethylpenten-Membran moderner ECMO Oxygenatoren für volatile Anästhetika undurchlässig ist und diese daher vom Sweep-Flow nicht ausgewaschen werden [46,56].

Das lineare Regressionsmodell zeigte, dass die endtidale Isoflurankonzentration am besten mit dem Quotienten Isofluraninfusionsrate / Atemminutenvolumen korreliert.

Da das applizierte Atemminutenvolumen am Beatmungsgerät abgelesen werden kann und die gewünschte endtidale Isoflurankonzentration ad hoc festgelegt wird, kann folgende Formel benutzt werden um die notwendige Isofluraninfusionsrate zu bestimmen:

$$\Rightarrow \text{ISOir} = 0,68 \times \text{etISO} \times \text{AMV}$$

ISOir [ml/h], etISO [et.Vol%], AMV [L/Min]

Die Isofluraninfusionsrate war ohne vvECMO hoch. Es wurden durchschnittlich 7.1 ml Isofluran pro Stunde infundiert. Dies ergibt einen Tagesverbrauch von 170 ml Isofluran pro Tag. Andere Autoren geben niedrigere Isofluraninfusionsraten bei Nicht-Covid-19-Patienten an (2-5 ml/h [45]; 4.6ml/h [39]). Unter vvECMO konnte das Atemminutenvolumen reduziert werden, was zu einer signifikanten Reduktion der durchschnittlichen Isofluraninfusionsrate auf 3.5 ml/h führte. Der Tagesverbrauch an Isofluran konnte somit unter vvECMO halbiert werden (84 ml Isofluran pro Tag). Diese Daten können für die Logistik der Beschaffung und Bevorratung von Isofluran verwendet werden.

Die endtidale Isoflurankonzentration korrelierte signifikant mit der Sedierungstiefe. Mit einer höheren endtidalen Isoflurankonzentration konnte ein tieferer RASS-Score erreicht werden. Dieser Zusammenhang wurde bereits für Sevofluran beschrieben [30].

Die Propofolinfusionsrate korrelierte nur schwach mit der Größe und dem AMV.

Die Propofoldosierung nach *ABW* unterschied sich nicht zwischen verschiedenen Sedierungsstadien gemessen anhand des RASS-Scores.

Ein großer Vorteil der inhalativen Sedativa ist eine relativ stabile kontextsensitive Halbwertszeit [3]. Dies vereinfacht nicht nur das Durchführen von Sedierungsfenstern, sondern führt zu schnelleren und vorhersehbareren Aufwachzeiten und einer zügigeren Extubation auch nach längerer Applikationsdauer [48].

Neben den bronchodilatativen Eigenschaften volatiler Anästhetika könnten diese einen direkten therapeutischen Effekt bei Patienten mit ARDS zeigen. In zwei in-vivo Tiermodellen wurde ein akuter Lungenschaden mittels Lipopolysaccharids induziert. Durch die Applikation von Sevofluran während [61] und nach Induktion [65] des ARDS, verbesserte sich die Oxygenierung [61,65]. Zusätzlich war das Lungenödem unter Sevofluran geringer ausgeprägt [61].

Die Applikation von Sevofluran bei Patienten mit ARDS führte zu einer verbesserten Oxygenierung und zu einer Reduktion des sRAGE-Proteins (engl.: *soluble receptor for advanced glycation end products*), einem Marker für alveolären Schaden [30]. sRAGE zeigte sich in einer Metaanalyse als ein vom *driving pressure* und dem applizierten Tidalvolumen unabhängiger Einflussfaktor der 90-Tage Mortalität [31]. Isofluran unterscheidet sich strukturellchemisch nur wenig von Sevofluran. Es ist anzunehmen, dass Isofluran ähnliche positive Auswirkungen auf einen akuten Lungenschaden zeigen könnte.

Aktuell wird primär Propofol auf Intensivstationen zur Sedierung eingesetzt. Allerdings ist die Substanz nur zur Sedierung bis 7 Tage zugelassen. Laut Fachinformation soll es nur bei Patienten älter als 16 Jahre und bis zu einer Dosierung von 4 mg/kg/h eingesetzt werden [20]. Diese Einschränkungen sollten dem Auftreten eines Propofolinfusionssyndromes (PRIS) vorbeugen.

Beim PRIS handelt es sich um ein iatrogenes Syndrom mit Mehrorganbeteiligung, welches im Rahmen einer Propofolapplikation auftreten kann. Die Diagnose bereitet Schwierigkeiten und wird oft erst verspätet, in einigen Fällen erst retrospektiv gestellt [42]. 1990 kam es in Dänemark bei einem 2-jährigen intensivpflichtigen Mädchen unter Propofolsedierung zu Hypotension, Hepatomegalie und Multiorganversagen mit letztendlich tödlichem Verlauf. Nachdem sich Fallberichte mit tödlichem Multiorganversagen unter Propofolsedierung häuften, haben zunehmend mehrere nationale Behörden den Einsatz von Propofol zur Langzeitsedierung eingeschränkt [24].

Auch bei der Anwendung unterhalb der vorgeschriebenen Maximaldosierung von 4 mg/kg/h wurden Fälle vom PRIS beschrieben. Dies bedeutet, dass das Festlegen einer „magischen Cut-off Dosierung“ zu einem falschen Sicherheitsgefühl führen kann. Dies wird umso relevanter bei übergewichtigen Patienten: Zwei Fallberichte beschreiben ein sehr rasches Auftreten eines tödlichen PRIS in einem Fall mit Symptombeginn bereits 4 Stunden nach Beginn der Propofolapplikation. In diesen beiden Fällen erfolgte die Propofoldosierung nach realem Körpergewicht [1,59].

In einer rezenten Metaanalyse von Hemphill et al. konnte keine klare „Cut-Off Dosierung“ identifiziert werden, ab der ein PRIS auftreten kann. Die Autoren der Metaanalyse konnten allerdings andere Risikofaktoren identifizieren: Mittels linearer Korrelation konnte ein Zusammenhang zwischen *kumulativer* Propofoldosis und der PRIS-Symptome sowie der Organbeteiligungen bei Erwachsenen nachwiesen werden.

Folgende Faktoren waren mit einer erhöhten Mortalität bei erwachsenen Patienten verbunden:

- EKG-Veränderungen,
- Hypotension,
- Hyperkaliämie,
- traumatische Schädel-Hirnverletzungen, und
- die kumulative Propofoldosis.

Fieber und Hepatomegalie wurden als unabhängige Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf des Syndroms bei Kindern ermittelt [27]. Eine weitere Metaanalyse durch Krajčová et al. konnte eine Korrelation zwischen der PRIS-Mortalität und der Propofolinfusionsdauer, Infusionsrate, Fieber und dem Vorhandensein von traumatischen Kopfverletzungen nachweisen [38]. Auch diese Autoren beschrieben Fälle, bei denen ein PRIS bei Dosierungen unterhalb der empfohlenen 4mg/kg/h aufgetreten ist.

Hemphill et al. empfehlen deshalb eine neue Definition des PRIS:

„propofol infusion syndrome occurs in critically ill patients receiving propofol infusions, typically either high dose (>5mg/kg/h) or of long duration (>48 h), and is characterised by one or more of otherwise unexplained metabolic acidosis, rhabdomyolysis, or ECG changes, with or without AKI, hyperkalaemia, lipidaemia, cardiac failure, fever, elevated liver enzymes, or raised lactate.“ [27]

Übersetzt: „Das Propofolinfusionssyndrom tritt bei kritisch kranken Patienten auf, welche typischerweise entweder hohe Dosen (>5mg/kg/h) oder über einen langen Zeitraum (>48 h) Propofolinfusionen erhalten haben. Es ist gekennzeichnet durch anders nicht zu erklärende Symptome wie metabolische Azidose, Rhabdomyolyse oder EKG-Veränderungen mit oder ohne akutem Nierenversagen, Hyperkaliämie, Lipidämie, Herzinsuffizienz, Fieber, erhöhten Leberenzymen oder Laktatanstieg.“ [27]

Das PRIS wurde bereits bei Covid-19 Patienten beschrieben [41]. Die genaue Pathophysiologie des PRIS ist noch nicht bekannt, eine direkte mitochondriale Toxizität scheint aktuell allerdings am wahrscheinlichsten [18].

Problematisch ist die Propofoldosierung auf der Intensivstation bei übergewichtigen Patienten. Aktuell liegen hierzu keine validierten pharmakokinetischen Studien vor. Es gibt Studien, bei denen die Aufnahme, Verteilung und Elimination von Propofol bei übergewichtigen Patienten im *operativen* Setting ermittelt wurde. Allerdings können diese Erkenntnisse schwer auf Patienten im intensivmedizinischen Bereich übertragen werden [17], da sich vor allem die Applikationsdauer unterscheidet. In einer Übersichtsarbeit, in der auf die Medikamentendosierung von kritisch Kranken eingegangen wird, wird empfohlen, dass die Propofoldosierung bei übergewichtigen Patienten auf der Intensivstation nach dem *adjusted body weight* erfolgen sollte (Erstad 2020). Hiermit sollen supratherapeutische Propofoldosen und die damit verbundenen Nebenwirkungen verringert werden [16,17].

Der durchschnittliche BMI unserer Patienten lag bei 31 kg/m². Bei 15 % der eingeschlossenen Patienten bestand eine Adipositas per magna. Wird Propofol nach dem *true body weight* appliziert, könnte dies das Risiko für PRIS begünstigen [1,59].

In unserem Patientenkollektiv lag die Propofoldosierung bei 2.2 ± 1.0 mg/kgABW/h. Dies führt zu einem Tagesverbrauch von 218 ml Propofol 2 % oder 4360 mg Propofol. Der Tagesverbrauch unterschied sich nicht durch den Einsatz einer vvECMO-Therapie. Diese Daten könnten in Zukunft helfen, den Vorrat an Propofol zu verwalten.

Bei 5 Patienten wurde die maximal empfohlene Dosierung von 4mg/kgABW/h an mehreren Tagen überschritten.

Da Propofol im Gegensatz zu Fospropofol lediglich in einer Lipidemulsion zur Verfügung steht [13], kann der kontinuierliche Einsatz von Propofol zu einer Hypertriglyceridämie führen [12]. Ab Werten von über > 500 mg/dl steigt das Risiko einer Pankreatitis. Die Hypertriglyceridämie ist zudem eines der diagnostischen Kriterien der hämophagozytischen Lymphohistiozytose. Diese seltene Erkrankung mit oft schwerwiegendem Verlauf kann im Rahmen von viralen Pneumonien auftreten und wurde bereits bei Covid-19 Patienten beschrieben. Die Diagnose wird oft erst verspätet gestellt und eine durch Propofol induzierte Hypertriglyceridämie [12] kann die Diagnose zusätzlich erschweren und eine immunomodulatorische Therapie verzögern [44].

In unserem Patientenkollektiv wurden Triglyceridkonzentrationen nicht standardmäßig erhoben. Die Hypertriglyceridämie ist bei Covid-19 Patienten jedoch häufig [62] und ist ein Risikofaktor für eine Okklusion des ECMO Oxygenators [64]. Durch den Einsatz einer inhalativen Sedierung konnte nachweislich die Triglyceridkonzentration gesenkt werden [22].

Von der Verwendung von Propofol zur Sedierung von Covid-19 Patienten wird von einigen Autoren aus einem weiteren Grund abgeraten. Propofol steigert die Expression des ACE-2 (engl.: *Angiotensin-converting enzyme 2*), welches als Zielstruktur für das SARS-CoV-2 Virus identifiziert wurde [10,40,69]. Das ACE-2 ist eine transmembranäre Metallopeptidase, welche unter anderem in der Lunge gebildet wird. Dieses Enzym ist unter anderem an der Transformation von Angiotensin I zu Angiotensin II beteiligt. Eine gesteigerte Expression von ACE-2 könnte somit den Verlauf der Covid-19 Erkrankung beeinflussen [28,63].

Das Patientenkollektiv bestand vor allem aus männlichen Patienten (85 %). Das erhöhte Risiko für einen tödlichen Verlauf der Covid-19 Erkrankung bei männlichen Patienten wurde bereits vorbeschrieben [8,9]. Auf der Intensivstation lag die Sterblichkeitsrate der untersuchten Covid-19 Patienten bei 35 %.

6 Limitationen

In der Arbeit wurden Sedierungstage nach der applizierten Sedierungsform eingeteilt und miteinander verglichen. Eine Randomisierung der Patienten zu der jeweiligen Sedierungsform fand nicht statt.

Die Entscheidung einen Patienten inhalativ zu sedieren hing ab von der Verfügbarkeit der hierzu erforderlichen apparativen Ausstattung und letztlich von der Entscheidung des jeweiligen Behandlungsteams. Eine Umstellung auf eine inhalative Sedierung erfolgte bei Patienten, für die die Notwendigkeit einer länger andauernden, tiefen Sedierung bestand. Es ist anzunehmen, dass Isofluran eher dann bevorzugt wurde, wenn Propofol als insuffizient betrachtet wurde. Einmal etabliert, wurde die Sedierungsform über mehrere Tage weitergeführt. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Veränderung des Sedierungskonzeptes, wurde von erfahrenen Intensivmedizinern getroffen. Andere Faktoren, die der Entscheidung zu Grunde lagen, sind nicht erkennbar.

Fast alle Isofluranpatienten (6 von 8) haben beide Sedierungsformen erhalten. Diese Patienten sind somit in beiden Sedierungsgruppen vertreten. Dies schränkt den Einfluss patientenindividueller Störfaktoren (intra-patient clustering) deutlich ein. Zudem ließen sich die meisten gefundenen Unterschiede zwischen Isofluran- und Propofolsedierung mit hoher statistischer Signifikanz nachweisen.

Bezüglich der pharmakokinetischen Analysen ist anzunehmen, dass die Korrelationen zwischen endtidaler Isoflurankonzentration, Isofluraninfusionsrate und Atemminutenvolumen von patientenindividuellen Faktoren relativ unabhängig sind, sondern vor allem vom verwendeten Systemaufbau und den Geräteeinstellungen abhängen.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass einige Patienten bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses beatmet waren. Somit waren der Einschlusstag und der erste Tag der invasiven Beatmung bei einzelnen Patienten zeitlich versetzt. Zudem war die Sedierungsdauer sehr heterogen und reichte von 2 bis zu 27 Sedierungstagen im Beobachtungszeitraum.

An einigen Tagen wurden Isofluran und Propofol kombiniert. Um die Trennschärfe zu erhöhen, mussten diese Tage, insgesamt 49 Sedierungstage, von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Die Applikation von Co-Sedativa erfolgte in einigen Fällen vor der Durchführung von invasiven Maßnahmen oder Transportfahrten. In diesen Fällen war die Bolusapplikation des Sedativums kein Anzeichen einer insuffizienter Sedierungstiefe durch Isofluran oder Propofol und wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Lediglich Dauerinfusionen > 1 Stunde wurden als Surrogatparameter insuffizienter Sedierungstiefe gedeutet und ausgewertet.

7 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass mittels inhalativer Sedierung im Vergleich zur Propofolsedierung, eine tiefere Sedierung ohne Notwendigkeit zusätzlicher Polypragmasie erreicht werden kann. Zudem kann die Sedierungstiefe verlässlicher gesteuert werden. Die inhalative Sedierung zeigte in mehreren Studien positive Effekte bei Patienten mit ARDS. Durch die durch Propofol induzierte Hyperexpression des ACE-2, könnte Propofol zudem einen direkten Einfluss auf die Ausprägung der Covid-19 Erkrankung haben. Weitere Untersuchungen hierzu sollten angestrebt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Agarwal A, Greene RA, Shea BS (2018) Rapid Onset of Propofol Infusion Syndrome in a Super Morbidly Obese Patient. *D45 Crit Care Case Reports* I want to be sedated - Neurocritical care, Sedat delirium A6879–A6879
2. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, Ammar AA (2020) Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med* 36:157–174
3. Bailey JM (1997) Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 85:681–686
4. Basak P, Poste J, Jesmajian S (2012) Propofol extravasation and tissue necrosis. *Indian J Dermatol* 57:78–79
5. Bauer LA, Edwards WAD, Dellinger EP, Simonowitz DA (1983) Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 24:643–647
6. 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. *Eur J Anaesthesiol* 33:6–13
7. Bhatnagar M, Pruskowski J (2019) Opioid Equivalency. StatPearls Publishing
8. Bhopal SS, Bhopal R (2020) Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *Lancet* 396:532–533
9. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K (2020) Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res* 116:2197–2206
10. Cao L, Xu L, Huang B, Wu L (2012) Propofol increases angiotensin-converting enzyme 2 expression in human pulmonary artery endothelial cells. *Pharmacology* 90:342–347
11. Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, Mathieu D, Subtil F, Frobert E, Alligier M, Delaunay D, Vanhems P, Laville M, Jourdain M, Disse E (2020) Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:562–564
12. Corrado MJ, Kovacevic MP, Dube KM, Lupi KE, Szumita PM, DeGrado JR (2020) The Incidence of Propofol-Induced Hypertriglyceridemia and Identification of Associated Risk Factors. *Crit Care Explor* 2:p e0282 doi: 10.1097/CCE.000000000000282
13. Dinis-Oliveira RJ (2018) Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and

- Forensic Interpretative Aspects. *Biomed Res Int* 2018;<https://doi.org/10.1155/2018/6852857>
14. Enlund M, Wiklund L, Lambert H (2001) A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 56:429–432
 15. Enlund M, Lambert H, Wiklund L (2002) The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:506–511
 16. Erstad BL (2004) Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 30:18–32
 17. Erstad BL, Barletta JF (2020) Drug dosing in the critically ill obese patient - A focus on sedation, analgesia, and delirium. *Crit Care* 24:315
 18. Finsterer J, Frank M (2016) Propofol Is Mitochondrion-Toxic and May Unmask a Mitochondrial Disorder. *J Child Neurol* 31:1489–1494
 19. Food and Drug Administration (2020) Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>
 20. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2020) Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion zur Injektion oder Infusion. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/002707>
 21. Glass PSA, Chb MB, Sa FFA (1995) Remifentanyl: A New Opioid. *J Clin Anesth* 7:558–563
 22. Grasselli G, Giani M, Scaravilli V, Fumagalli B, Mariani C, Redaelli S, Lucchini A, Zanella A, Patroniti N, Pesenti A, Foti G (2021) Volatile Sedation for Acute Respiratory Distress Syndrome Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Ultraprotective Ventilation. *Crit Care Explor* 3:p e0310
 23. Hanidziar D, Bittner EA (2020) Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesth Analg* 131:e40–e41
 24. Hatch DJ (1999) Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 353:1117–1118
 25. Hedegaard H, Miniño AM, Warner M (2020) Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2019. *NCHS Data Brief* 1-8 URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/> last accessed: 06/2021
 26. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Nourhashémi F, Vellas B (2014) Impact of Polypharmacy on Occurrence of Delirium in Elderly Emergency Patients. *J Am Med Dir Assoc* 15:850.e11-850.e15
 27. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM (2019) Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth* 122:448–459

28. Hirota K, Lambert DG (2020) Propofol and SARS-CoV-2 infection. Elsevier BVURL: <http://bjanaesthesia.org/article/S0007091220306917/fulltext>
29. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP (2012) Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol Adv Appl* 4:53–63
30. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure J-S´ E, Roszyk L, Thibault S, Blondonnet R, Clairefond G, Gú Erin R, Ebastien Perbet S´, Cayot S, Godet T, Pereira B, Sapin V, Bazin J-E, Futier E, Constantin J-M (2017) Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195:792–800
31. Jabaudon M, Blondonnet R, Pereira B, Cartin-Ceba R, Lichtenstern C, Mauri T, Determann RM, Drabek T, Hubmayr RD, Gajic O, Uhle F, Coppadoro A, Pesenti A, Schultz MJ, Ranieri M V, Brodska H, Mrozek S, Sapin V, Matthay MA, Constantin J-M, Calfee CS (2018) Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data. *Intensive Care Med* 44:1388–1399
32. Jeevendra JAM, Mao J, Bittner EA (2019) Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med* 380:365–378
33. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B (2020) Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med* 46:1563–1566
34. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (2020) COVID-19 Map. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> last accessed 05.2021
35. Kermad A, Appenzeller M, Morinello E, Schneider SO, Kleinschmidt S, O’Gara B, Volk T, Meiser A (2021) Reflection Versus Rebreathing for Administration of Sevoflurane During Minor Gynecological Surgery. *Anesth Analg* 132:1042–1050
36. Kermad A, Speltz J, Daume P, Volk T, Meiser A (2021) Reflection efficiencies of AnaConDa-S and AnaConDa-100 for isoflurane under dry laboratory and simulated clinical conditions: a bench study using a test lung. *Expert Rev Med Devices* 18:189–195
37. Kim DC (2012) Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol* 63:391–401
38. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F (2015) Propofol infusion syndrome: A structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* 19:1–9
39. L’Her E, Lenaïg D, 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. *Respir Care* 53:1295–1303
40. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan

- JL, Luzuriaga K, Greeneugh TC, Choe H, Farzan M (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426:450–454
41. Lucchetta V, Bonvicini D, Ballin A, Tiberio I (2020) Propofol infusion syndrome in severe COVID-19. *Br J Anaesth* 125:e441–e442
 42. Luxemburg Times (2013) Doctors in child propofol death acquitted. URL: <https://www.luxtimes.lu/en/luxembourg/luxembourg-doctors-in-child-propofol-death-acquitted-602d44f8de135b92364de45e> last accessed: 07.2021
 43. McCarron MM, Devine BJ (1974) *Clinical Pharmacy: Case Studies*. *Drug Intell Clin Pharm* 8:650–655
 44. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* 395:1033–1034
 45. Meiser A, Laubenthal H (2005) Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:523–538
 46. Meiser A, Bomberg H, Lepper PM, Trudzinski FC, Volk T, Groesdonk H V. (2017) Inhaled Sedation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesth Analg* 125:1235–1239
 47. Meiser A, Groesdonk H V., Bonnekessel S, Volk T, Bomberg H (2018) Inhalation sedation in subjects with ards undergoing continuous lateral rotational therapy. *Respir Care* 63:441–447
 48. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933–941
 49. Montmeat D, Gard C, Raux M, Constantin JM, Tilleul P (2020) Shortage of sedatives and neuromuscular blockers during COVID-19 pandemic: The result of an overstocking procedure in French hospitals? *Anaesth Crit Care Pain Med* 39:585
 50. Müller A, Wei B, Spies CD (2015) Analgesie, Sedierung und Delirmanagement - Die neue S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* 50:698–703
 51. N.Ferrière, L.Bodenes, P.Bailly et al. (2021) Shortage of anesthetics: Think of inhaled sedation! *J Crit Care* 63:104–105
 52. Nickalls RWD, Mapleson WW (2003) Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 91:170–174
 53. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Jainandunsing JS, Struys MMRF (2020) Sevoflurane, a sigh

- of relief in COVID-19? *Br J Anaesth* 125:118–121
54. Orser BA, Wang DS, Lu WY (2020) Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs. *EBioMedicine* 55:p 102770
 55. Payen JF, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM (2020) Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med* 39:341–343
 56. Prasser C, Zelenka M, Gruber M, Philipp A, Keyser A, Wiesenack C (2008) Elimination of sevoflurane is reduced in plasma-tight compared to conventional membrane oxygenators. *Eur J Anaesthesiol* 25:152–157
 57. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C (2010) Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying*. *Crit Care Med* 38:2155–2160
 58. Quasha AL, Eger EI, Tinker JH (1980) Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 53:315–334
 59. Ramaiah R, Lollo L, Brannan D, Bhananker S (2011) Propofol infusion syndrome in a super morbidly obese patient (BMI = 75). *Int J Crit Illn Inj Sci* 1:84
 60. Reuters (2020) EU scrambles to buy intensive care drugs to tackle COVID shortages - Reuters. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-patients/eu-scrambles-to-buy-intensive-care-drugs-to-tackle-covid-shortages-idUSKBN2492D5>
 61. Schläpfer M, Leutert AC, Voigtsberger S, Lachmann RA, Booy C, Beck-Schimmer B (2012) Sevoflurane reduces severity of acute lung injury possibly by impairing formation of alveolar oedema. *Clin Exp Immunol* 168:125–134
 62. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L (2020) COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth* 125:912–925
 63. Sohn J-T (2020) Propofol and sedation in patients with coronavirus disease. *Am J Emerg Med* 42:250
 64. Son KH, Lee SI, Choi CH, Park CH (2017) Mechanical Failure of Extracorporeal Membrane Oxygenation Induced by Hypertriglyceridemia. *Ann Thorac Surg* 104:e85
 65. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schläpfer M, Booy C, Reyes L, Urner M, Schild J, Schimmer RC, Beck-Schimmer B (2009) Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 111:1238–1248
 66. Wade D. HR. HD. MM (2013) Identifying clinical and acute psychological risk. *EmbaseMinerva Anesthesiol* 79:944–963
 67. Weltgesundheitsorganisation (2019) WHO model list of essential medicines - 21st list, 2019. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>

68. Weltgesundheitsorganisation (2020) WHO erklärt COVID-19-Ausbruch zur Pandemie. URL: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
69. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R Di, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270–273
70. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-------|
| <u>Abb. 1:</u> AnaConDa®, hier exemplarisch das ACD-100..... | S. 22 |
| <u>Abb. 2:</u> Mirus™ System..... | S. 23 |
| <u>Abb. 3:</u> Patientengrafik..... | S. 39 |
| <u>Abb. 4:</u> Flussdiagramm mit Sedierungstagen..... | S. 40 |
| <u>Abb. 5:</u> Inzidenz der Muskelrelaxierung an Isofluran- und Propofolsedierungstagen..... | S. 41 |
| <u>Abb. 6:</u> Co-sedativa an Isofluran- und Propofolsedierungstagen..... | S. 42 |
| <u>Abb. 7:</u> Sufentanilinfusionsrate an Isofluransedierungstagen und Propofolsedierungstagen | S. 43 |
| <u>Abb. 8:</u> Morphin-Äquivalenzdosen an Isofluransedierungstagen und Propofol- Sedierungstagen..... | S. 43 |
| <u>Abb. 9:</u> Lineare Regressionsanalysen der etISO..... | S. 46 |
| <u>Abb. 10:</u> Dreidimensionale Regression der endtidalen Isoflurankonzentration mit der Isofluraninfusionsrate und dem Atemminutenvolumen sowie Überlagerung einer linearen Regressionsfläche..... | S. 48 |
| <u>Abb. 11:</u> Lineares Regressionsmodell der endtidalen Isoflurankonzentration und dem Quotient Isofluraninfusionsrate / Atemminutenvolumen..... | S. 49 |
| <u>Abb. 12:</u> Lineare Regressionsanalysen der Propofolinfusionsrate..... | S. 51 |
| <u>Abb. 13:</u> RASS-Score an Isofluran- (violett) und Propofolsedierungstagen (weiß)..... | S. 52 |
| <u>Abb. 14:</u> RASS-Score und endtidale Isoflurankonzentration..... | S. 53 |
| <u>Abb. 15:</u> RASS-Score und Propofoldosierung nach <i>adjusted body weight</i> | S. 53 |
| <u>Abb. 16:</u> Atemminutenvolumen an Sedierungstagen ohne vvECMO..... | S. 54 |
| <u>Abb. 17:</u> Arterieller CO ₂ -Partialdruck an Sedierungstagen ohne vvECMO..... | S. 54 |
| <u>Abb. 18:</u> Dreidimensionale Darstellung der endtidalen Isoflurankonzentration mit der Isofluraninfusionsrate und dem Atemminutenvolumen..... | S. 55 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-------|
| <u>Tab. 1:</u> Verwendetes Material zur inhalativen Sedierung..... | S. 28 |
| <u>Tab. 2:</u> Vergleich der relativen Opioidpotenz..... | S. 31 |
| <u>Tab. 3:</u> Biometrische und allgemeine Behandlungsdaten..... | S. 38 |
| <u>Tab. 4:</u> Andere Opioide..... | S. 44 |
| <u>Tab. 5:</u> Ermittlung des <i>ABW</i> sowie der maximalen Propofoldosierung pro Stunde nach <i>ABW</i> und <i>TBW</i> | S. 45 |
| <u>Tab. 6:</u> Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaß..... | S. 47 |
| <u>Tab. 7:</u> Ausgeschlossene Variablen..... | S. 47 |
| <u>Tab. 8:</u> Multiples lineares Regressionsmodell: Modell 2..... | S. 47 |
| <u>Tab. 9:</u> Kreislaufunterstützende Therapie an Isofluran- und Propofolsedierungstagen..... | S. 56 |

11 Publikationen

- Original research paper:

A. Kermad, **J. Speltz**, G. Danziger et al. **Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill Covid-19 patients, a retrospective chart review.** *Journal of Anesthesia* 2021; Manuscript received 03/05/2021 and accepted for publication 06/06/2021; <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02960-6>

- Poster presentation:

J. Speltz, A. Kermad, G. Danziger et al. **Comparison of isoflurane and propofol sedation in CoViD-19 patients.** *European Society of Intensive Care Medicine Congress, ESICM LIVES 2020, 06.12.2020 – 09.12.2020,*

- Abstract:

J. Speltz; A. Kermad; G. Danziger et al. **High doses of propofol and isoflurane in Covid-19 patients with and without ECMO - First clinical experiences.** *Intensive Care Medicine Experimental* 2020, **8(2)**: 001557

12 Danksagung

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an **Herrn Priv. Doz. Dr. med. A. Meiser** für das Überlassen der Arbeit richten. Als Betreuer und Doktorvater hat er mir viel Mühe, Zeit und Geduld geschenkt und bot mir die Möglichkeit, große Begeisterung für die Forschung und Statistik zu entdecken. Mit seiner Expertise, Erfahrung schaffte er es stets, mich motiviert zu halten.

Einen weiteren großen Dank möchte ich an **Herrn Dr. med. A. Kermad, DESA** für die Unterstützung bei der Datenerhebung, das Einführen in die Grundlagen der Statistik, die konstruktive Kritik, die zahlreich spannenden Diskussionen sowie das Gegenlesen der Arbeit richten.

Einen weiteren Dank möchte ich an **Frau J. Gülker** richten für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Einen weiteren Dank für die Bereitstellung der Daten möchte ich an die **Station M5-ICU** richten, die Tag für Tag tolles leisten.

Einen weiteren Dank möchte ich an meine Mitbewohner **Frau M. Lux, Herrn B. Bertemes** und **Herrn P. Ries** für die schönen Jahre zusammen richten.

Den größten Dank möchte ich an **meine Eltern und Geschwister** richten, die mich in all den Jahren tatkräftig unterstützt haben.

13 Lebenslauf

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