

Aus der Klinik für Anästhesiologie
des St. Josef-Hospitals – Universitätsklinik –
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. H. Laubenthal

**Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Hämodynamik
der inhalativen Sedierung mit Desfluran
im Rahmen der Studie:**

**Desfluran versus Propofol
zur Sedierung beatmeter Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Susanne Lohmann
aus Neuss
2005

Prodekan: Prof. Dr. med. Gert Muhr
Referent: Prof. Dr. med. Heinz Laubenthal
Koreferent: Prof. Dr. med. Christoph A. Puchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 2006

Abstract

Lohmann Susanne

Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Hämodynamik der inhalativen Sedierung mit Desfluran im Rahmen der Studie: Desfluran versus Propofol zur Sedierung beatmeter Patienten

Problem: Die Sedierung beatmeter Patienten auf Intensivstationen mit Inhalationsanästhetika (inhalative Sedierung) befindet sich immer noch im Stadium der klinischen Erprobung. Wir überprüften dieses Konzept erstmals mit dem jüngsten Inhalationsanästhetikum Desfluran. Überprüft wurden Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Hämodynamik von Desfluran.

Methode: Nach positivem Votum der Ethikkommission wurden in einer prospektiven, randomisierten Untersuchung insgesamt 60 Patienten, die nach längerdauernden operativen Eingriffen nachbeatmet werden mussten, für 2 - 24 Stunden entweder inhalativ mit Desfluran (D) oder intravenös mit Propofol (P) sediert. Um Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Beeinflussung von Organfunktionen zu evaluieren, wurden intensivmedizinische Scores, Sedierungsscores und zahlreiche Labor- und Vitalparameter zu festgelegten Zeiten (Sedierungsbeginn, Extubation und Tageszeit) erfasst und statistisch ausgewertet (T-Test, χ^2 -Test).

Ergebnis: Insgesamt 56 Patienten (D: 19m/9w, P: 17m/11w) konnten nach Randomisierung ausgewertet werden. Die Gruppen waren hinsichtlich der demographischen, anästhesie- und operationsbezogenen Daten gleich verteilt. Der Altersmittelwert lag bei $65,0 \pm 9,4$ in der Desfluran- und $59,9 \pm 14$ Jahren in der Propofolgruppe. Die Sedierungsdauer betrug im Mittel 11 Stunden 33 Minuten (D) und 9 Stunden 41 Minuten (P). Unterschiede in der 30-Tage-Mortalität (D: 4 von 28 Patienten, P: 0 von 28 Patienten, $p = 0,040$) sind durch signifikant höhere APACHE II-Scores (> 12 : D: 13 von 28 Patienten, P: 6 von 28 Patienten, $p = 0,031$) und einen höheren Anteil an gastrointestinalen Karzinomen (D: 18 von 28 Patienten, P: 14 von 28 Patienten) insbesondere Ösophaguskarzinomen (D: 4 von 28 Patienten, P: 1 von 28 Patienten) erklärbar. Bei der Serumfluoridkonzentration zeigte sich zwischen den beiden Studiengruppen insgesamt kein signifikanter Unterschied. Dieser fand sich allerdings, wenn die Patienten, die während des operativen Eingriffs Sevofluran erhalten hatten, mit Patienten verglichen wurden, die andere VA erhalten hatten: Patienten, die Sevofluran erhalten hatten, wiesen signifikant höhere Serumfluoridkonzentrationen auf ($p = 0,001$). Die HbCO-Werte im Blut der Patienten waren bei allen Patienten ohne signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen erhöht. Auffällig war ein diskreter Anstieg der HbCO-Werte in der Desfluranstudiengruppe zwischen der Aufnahme auf die OPI und der Extubation (D: $0,8 \% \pm 0,6$; P: $0,4 \% \pm 0,2$, $p = 0,012$). Die Werte fielen bei allen Patienten nach der Extubation rasch wieder ab. Die gepoolten Herzfrequenzwerte der Propofolgruppe waren signifikant häufiger außerhalb des Normbereiches von 60 - 100 Schlägen pro Minute als die der Desflurangruppe (D: 15 %, P: 28%, $p = 0,047$). In der Desflurangruppe fiel ein signifikant höherer systolischer Blutdruck nach der Extubation im Vergleich zur Propofolgruppe auf (D: 152 ± 22 ; P: 138 ± 27 , $p = 0,049$). Dieser Effekt war jedoch nur kurzfristig zu beobachten.

Diskussion: Nach einer im Durchschnitt mehr als 11-stündigen inhalativen Sedierung mit Desfluran fanden sich bei den Patienten der vorliegenden Studie keine Hinweise auf Organschädigungen. Die Hämodynamik während der Sedierung schien in der Desflurangruppe stabiler zu sein. Insgesamt ergab die Analyse der untersuchten Parameter aus pharmakologischer, toxikologischer oder hämodynamischer Sicht, dass Desfluran eine gute Alternative zu Propofol zur Sedierung postoperativer Patienten darstellt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	viii
Verzeichnis der Tabellen	xi
Verzeichnis der Abbildungen	xii
Textteil	
1 Einleitung	1
2 Patienten und Methoden	16
3 Ergebnisse	30
4 Diskussion	78
5 Schlussfolgerungen	96
Literatur	98
Anhang	I
Danksagung	XV
Lebenslauf	XVI
Veröffentlichungen	XVII

1	Einleitung	1
1.1	Sedierung kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen	1
1.2	Propofol	2
1.2.1	Struktur	3
1.2.2	Pharmakokinetik	3
1.2.3	Unerwünschte Wirkungen	4
1.2.3.1	Hämodynamik	4
1.2.3.2	Propofol-Infusions-Syndrom	4
1.2.4	Umweltbelastung	6
1.3	Inhalative Sedierung als Alternative?	6
1.4	Desfluran	8
1.4.1	Struktur und physikalische Eigenschaften	8
1.4.2	Pharmakokinetik	9
1.4.3	Unerwünschte Wirkungen	11
1.4.4	Niere	11
1.4.5	Leber	11
1.4.6	Kohlenmonoxid – Entstehung und Wirkung im menschlichen Körper	12
1.4.7	Umweltbelastung	13
1.5	Fragestellung der vorliegenden Dissertation	15
2	Patienten und Methoden	16
2.1	Studienplanung	16
2.2	Studienablauf	16
2.3	Patienten	19
2.3.1	Einschlusskriterien	19
2.3.2	Ausschlusskriterien	20
2.3.3	Randomisierung	21
2.4	Studienmedikation	21
2.4.1	Desflurangruppe	21
2.4.2	Propofolgruppe	21
2.5	Begleitmedikation	22
2.6	Studienausschluss randomisierter Patienten	22
2.7	Sedierung länger als vierundzwanzig Stunden	22
2.8	Arzneimittelsicherheit, unerwünschte Ereignisse (UE)	23
2.9	Datenerhebung	24
2.9.1	Allgemeine Daten zu den Patienten	24

2.9.2	Operation und Anästhesie	24
2.9.3	Sedierung	25
2.9.4	Hämodynamik	26
2.9.5	Laborwerte	26
2.9.6	APACHE II-Score	27
2.9.7	30-Tage-Mortalität	27
2.9.8	Weitere Daten im Rahmen der Gesamtstudie	28
2.9.9	Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Studienprofil	30
3.2	Demographische Daten	32
3.3	Operation und Anästhesie	33
3.4	Sedierung	37
3.5	30-Tage-Mortalität	38
3.5.1	Fallbeschreibungen der Todesfälle	39
3.6	Nierenfunktion bzw. -schädigung	41
3.6.1	Fallbeschreibungen zur Nierenfunktion bzw. -schädigung	49
3.7	Leberfunktion bzw. -schädigung	51
3.7.1	Fallbeschreibungen zu Patienten mit veränderten leberspezifischen Laborwerten	57
3.8	Kohlenmonoxid	62
3.9	Hämodynamik	69
3.9.1	Herzfrequenz	69
3.9.2	Blutdruck	73
4	Diskussion	78
4.1	Überblick	78
4.2	Studien mit langdauernden Desflurannarkosen	78
4.3	Vergleichbarkeit der Daten	82
4.4	Niere	82
4.4.1	Fluorid und Nierenschäden?	82
4.4.2	Nierenfunktionstests und Toxizitätsmarker	85
4.5	Leber	85
4.6	Kohlenmonoxid	87
4.7	Hämodynamik	90
4.8	Mortalität	93
4.9	APACHE II Score	94

5	Schlussfolgerungen	96
	Literatur	98
	Anhang	I
	APACHE II Score	I
	Datenerfassungsbögen	II
	Danksagung	XV
	Lebenslauf	XVI
	Veröffentlichungen	XVII

Verzeichnis der Abkürzungen

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
ANV	akutes Nierenversagen
BIS	Bispectraler Index®
BMI	Body Mass Index
bpm	Beats per minute
BUN	Harnstoff
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
D	Studiengruppe Desfluran
Des	Desfluran
DSST	Digit Symbol Substitution Test
dv	dorsoventral
EEG	Elektroencephalogramm
Ek	Erythrocytenkonzentrat
Ext	Extubation
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
F _{et}	endexpiratorisches Volumen
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FKW	Fluorkohlenwasserstoffe
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GST	Alpha-Glutathion-S-Transferase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbCO	kohlenmonoxidgesättigtes Hämoglobin
Iso	Isofluran
KG	Körpergewicht
Krea	Kreatinin
MAC	minimale alveoläre Konzentration

MAC-h	minimale alveoläre Konzentration in Stunden
MAT	maschinelle Autotransfusion
Met-Hb	methyliertes Hämoglobin
m	männlich
min	Minute
NAG	N-acetyl- β -glucoaminidase
N ₂ O	Lachgas
NPP	Nukleus pulposus prolaps
Nr	Nummer
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
OPD	Operationstag
OPI	operative Intensivstation
P	Propofol
p	Signifikanz
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Pat	Patient
PCV	Pressure controlled ventilation
PDS	Postdiskotomiesyndrom
PEEP	positive endexpiratory pressure
PIS	Propofol-Infusion-Syndrom
POD	postoperative day
PRIND	prolonged reversible ischaemic neurological deficit
PTCA	perkutane coronare Angioplastie
Sev	Sevofluran
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIMV	Synchronized Intermittend Mandatory Ventilation
SNA	sympathische Nervenaktivität
TEP	Totalendoprothese
TFA	Trifluoroacetat
Th	thorakaler Wirbelkörper

TIVA	totale intravenöse Anästhesie
UE	unerwünschtes Ereignis
UV	ultraviolett
VA	Volatiles Anästhetikum
Vol%	Volumenprozent
w	weiblich
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	Pharmakokinetik Propofol	3
Tab. 2	Physikalische Eigenschaften von Desfluran	9
Tab. 3	Pharmakologische Daten von Desfluran	10
Tab. 4	Ramsay-Score	25
Tab. 5	Biometrie und Risikoprofil	32
Tab. 6	Anästhesie- und operationsbezogene Daten	33
Tab. 7	Desflurangruppe: Biometrie und Risikoprofil	35
Tab. 8	Propofolgruppe: Biometrie und Risikoprofil	36
Tab. 9	Daten zur Sedierung	37
Tab. 10	Patienten mit erniedrigter Kreatininclearance	42
Tab. 11	Erhöhte NAG (N-acetyl- β -glucoaminidase) im Sammelurin in U/l	45
Tab. 12	Erhöhtes Fluorid im Serum in $\mu\text{g/l}$ Desflurangruppe	48
Tab. 13	Erhöhtes Fluorid im Serum in $\mu\text{g/l}$ Propofolgruppe	48
Tab. 14	Erhöhte γ -GT in IE/ml Desflurangruppe	53
Tab. 15	Erhöhte γ -GT in IE/ml Propofolgruppe	53
Tab. 16	Erhöhte GOT IE/ml Desflurangruppe	55
Tab. 17	Erhöhte GOT in IE/ml Propofolgruppe	55
Tab. 18	Erhöhte GST (Alpha-Glutathion-S-Transferase) im Serum in $\mu\text{g/l}$	56
Tab. 19	Verlauf der Kohlenmonoxidhämoglobinkonzentration in % des Gesamt-Hb in den beiden Studiengruppen	63
Tab. 20	Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Desflurangruppe	64
Tab. 21	Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb Propofolgruppe	65
Tab. 22	Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb bezogen auf das zur Operation verwendete VA	66
Tab. 23	Herzfrequenz während der Sedierung (1 Wert / Patient / Stunde)	71
Tab. 24	Herzfrequenz nach Stopp der Sedierung	71
Tab. 25	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, mmHg) während der Sedierung (1 Wert / Patient / Stunde)	75
Tab. 26	Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg nach Stopp der Sedierung	75

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Strukturformel Propofol	3
Abb. 2	Strukturformel Desfluran	8
Abb. 3	Studienprofil	30
Abb. 4	30-Tage-Mortalität	38
Abb. 5	Kreatininclearance, Boxplots der beiden Studiengruppen	41
Abb. 6	Serumkreatinin in der Desflurangruppe	43
Abb. 7	Serumkreatinin in der Propofolgruppe	43
Abb. 8	Serumharnstoff (BUN) in der Desflurangruppe	44
Abb. 9	Serumharnstoff (BUN) in der Propofolgruppe	44
Abb. 10	NAG (N-acetyl- β -glucoaminidase) im Urin, Boxplots der Studiengruppen	45
Abb. 11	Fluorid im Serum nach Studiengruppen	46
Abb. 12	Fluorid im Serum in Abhängigkeit von dem zur Operation verwendeten volatilen Anästhetikum (VA)	47
Abb. 13	γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) in der Desflurangruppe	52
Abb. 14	γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) in der Propofolgruppe	52
Abb. 15	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in der Desflurangruppe	54
Abb. 16	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in der Propofolgruppe	54
Abb. 17	GST (Alpha-Glutathion-S-Transferase) im Serum nach Studiengruppen	56
Abb. 18	Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Desflurangruppe	62
Abb. 19	Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Propofolgruppe	62
Abb. 20	Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO)-Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation zur Anzahl der gegebenen Erythrocytenkonzentrate	67
Abb. 21	Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) -Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation und Zigaretten/Tag	68
Abb. 22	Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO)-Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation und Körpergewicht	68
Abb. 23	Verlauf der Herzfrequenz während der Studiensedierung, Desflurangruppe	70
Abb. 24	Verlauf der Herzfrequenz während der Studiensedierung, Propofolgruppe	70

Abb. 25	Herzfrequenz bezogen auf Stopp der Sedierung, Desflurangruppe	72
Abb. 26	Herzfrequenz bezogen auf Stopp der Sedierung, Propofolgruppe	72
Abb. 27	Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck im Sedierungszeitraum, Desflurangruppe	74
Abb. 28	Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck im Sedierungszeitraum, Propofolgruppe	74
Abb. 29	Mittlerer arterieller Druck ab Stopp der Sedierung, Desflurangruppe	76
Abb. 30	Mittlerer arterieller Druck ab Stopp der Sedierung, Propofolgruppe	76

1 Einleitung

1.1 Sedierung kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen

Durch den Fortschritt in der Medizin wurden immer ausgedehntere operative Eingriffe möglich. Dabei kann es zu behandlungsbedürftigen Einschränkungen der Organfunktion mit konsekutiver Beteiligung der Lungenfunktion der Patienten kommen, die eine Nachbeatmung auf einer operativen Intensivstation notwendig machen. Es können zum Beispiel hämodynamische Instabilitäten wie Hypo- oder Hypertensionen oder Tachycardien und Bradycardien auftreten. Auch behandlungsbedürftige kardiale Arrhythmien werden beobachtet. Weiterhin kommt es besonders in der Abdominalchirurgie häufig zu Verschiebungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt der Patienten. Längere Operationen haben oft einen hohen Blutverlust und damit die Gabe von Blutersatzprodukten zur Folge. Behandlungsbedürftig ist auch die bestehende Auskühlung des Operierten nach längeren operativen Eingriffen. Viele dieser Eingriffe machen daher eine postoperative Nachbeatmung des Patienten auf einer Intensivstation notwendig, um eine stabile Gesamtsituation des Patienten herzustellen. Eine maschinelle Beatmung kann auch bei schweren pulmonalen Komplikationen verschiedener Erkrankungen oder bei ausgedehnten unfallbedingten Verletzungen notwendig werden.

Beatmete Patienten müssen sediert werden, da wache Patienten eine künstliche Beatmung nicht tolerieren würden. Eine adäquate Abschirmung des Patienten gegen die Reizüberflutung einer Intensivstation ist ebenfalls wünschenswert. Wichtig ist eine ausreichend tiefe Sedierung, um Stressreaktionen wie Hypertonie, Tachycardie, Schwitzen und Problemen bei der Beatmung vorzubeugen. Die zur Sedierung verwendeten Medikamente sollten so wenig wie möglich in die Körperfunktionen eingreifen und eine ausreichende Sedierungstiefe gewährleisten. Ein problemloses Entwöhnen von der Beatmung, ein schnelles, stressfreies Erwachen und eine zügige, schonende Extubation werden angestrebt. Die verwendeten Substanzen sollten im klinischen Alltag einfach zu handhaben sein. Es sollte zu keiner Gefährdung

des Personals und Kontamination der Umgebung kommen. Außerdem sollten die Sedierungsmedikamente kostengünstig sein.

Die aktuell gebräuchlichen Medikamente zur Sedierung sind Midazolam, Sufentanil, Fentanyl und Propofol. Midazolam ist ein Benzodiazepin. Es wirkt sedierend, aber nicht analgetisch. Mit einer Halbwertszeit von 1 - 2 Stunden bei einmaliger Bolusgabe ist Midazolam kurzwirksam. Bei länger dauernder Infusion kommt es zu einer Kumulation mit nachfolgend langandauernder Sedierung.

Sufentanil und Fentanyl sind Opiode. Opiode wirken sowohl sedierend als auch analgetisch. Auch bei der Verwendung von Opioiden zur Analgosedierung kommt es bei länger andauernder Infusion durch Kumulation zu verlängerten Aufwachzeiten. So erfüllen weder Midazolam noch Sufentanil oder Fentanyl die Forderung nach guter Steuerbarkeit der Sedierungsdauer und -tiefe.

1.2 Propofol

Eine zur Sedierung gebräuchliche Substanz, die kurzwirksam ist und nicht kumuliert, ist das Propofol. Es ist ein intravenös zu verabreichendes Hypnotikum. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit werden die Patienten schnell wach und können zügig extubiert werden. Als problematisch ist gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten die Senkung des Blutdruckes anzusehen (Wang, 1997). Diese wird als dosis- und infusionsratenabhängig beschrieben (Sorbara et al., 1998). Die Anwendung von Propofol auf einer Intensivstation ist einfach, da es durch eine Dauerinfusion mit Spritzenpumpen verabreicht wird. Durch das Ablaufen der Lizenz ist auch der anfänglich hohe Preis für Propofol gesunken.

1.2.1 Struktur

Propofol ist ein wasserunlösliches 6,2 Diisopropylphenol. Es liegt in einer 1%igen oder 2%igen Öl-Wasser-Emulsion vor, welche Sojaöl, Glycerol und Eilecithin enthält (Fulton und Sorkin, 1995).

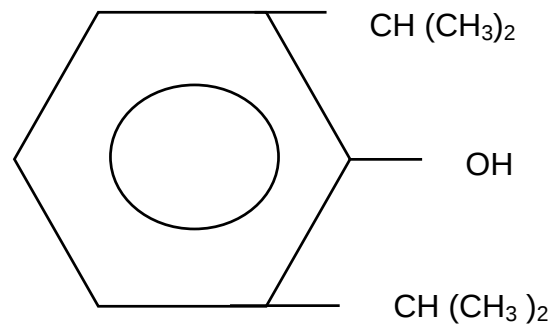


Abb. 1 Strukturformel Propofol

1.2.2 Pharmakokinetik

Die lipophilen Eigenschaften von Propofol bedingen die schnelle Umverteilung vom Blut in das periphere Gewebe, die schnelle Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und die langsame Rückverteilung aus dem peripheren Gewebe in das Blut (Schüttler, 1986). Propofol weist eine hohe Plasmaproteinbindung von 96 - 99 % auf.

Tab. 1 Pharmakokinetik Propofol

min: Minuten, h: Stunden,

	Propofol
Verteilungshalbwertszeit	2 - 4 min
Proteinbindung	98 %
Verteilungsvolumen	2 – 10 l/kg
Clearance	20 - 30 ml/kg/min
Eliminationshalbwertszeit	4 - 23 h

Die Elimination findet in 3 Phasen statt (Kanto und Gepts, 1989):

- Phase: schnelle Umverteilung ins periphere Gewebe
- Phase: schnelle metabolische Clearance
- Phase: langsame Rückverteilung aus schlecht durchblutetem Gewebe (z. B. Fett) ins zentrale Kompartiment

Propofol wird in der Leber zu Quinolglucuronid, Propofolglucuronid und 4-Quinolsulfat metabolisiert (Parke et al., 1992). Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt gänzlich über die Niere, nur 0,3 % des Propofols erscheinen unverändert im Urin (Simons et al., 1988).

1.2.3 Unerwünschte Wirkungen

1.2.3.1 Hämodynamik

Propofol bewirkt einen Blutdruckabfall durch systemische Vasodilatation und eine relative Bradycardie. Bei Kindern ist dieser Effekt stärker ausgeprägt. Als Grund nimmt man den erhöhten Vagotonus bei Kindern an (Parke et al., 1992).

1.2.3.2 Propofol-Infusions-Syndrom

Erstmals wurde von Parke et al. (1992) das sogenannte Propofol-Infusions-Syndrom (PIS) beschrieben. Damals waren fünf Kinder an einem unerklärlichen therapierefraktären myocardialen Pumpversagen verstorben, die über einen längeren Zeitraum hochdosierte Propofolinfusionen erhalten hatten. Alle Kinder waren wegen Infektionen der oberen Luftwege intensivmedizinisch behandelt und künstlich beatmet worden. Bei allen Kindern fanden sich eine schwere metabolische Azidose, lipämisches Serum, eine Hyperthermie und eine vergrößerte und/oder verfettete Leber. In den Vorgeschichten der Kinder fand sich kein Anhalt für die Entwicklung dieser Symptome (Parke et al., 1992).

Vor dem Hintergrund dieses Berichtes analysierte Bray retrospektiv die Krankengeschichten von 44 Kindern, die in den Jahren von 1987 bis 1993 wegen Infektionen der Atemwege beatmet werden mussten und zur Sedierung

Propofol erhalten hatten. Von 9 Kindern, die über eine längere Zeit eine hochdosierte Propofolinfusion erhalten hatten, verstarben 3 Kinder am PIS. Trotz dieser Beobachtungen konnte ein kausaler Zusammenhang wegen des retrospektiven Designs der Studie nicht nachgewiesen werden (Bray, 1998).

Das PIS wurde auch bei erwachsenen Patienten beobachtet. Nachdem 5 erwachsene Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma 4 - 5 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation an einem nicht erklärbaren therapierefraktären Herzstillstand verstorben waren, führten Cremer et al. eine retrospektive Kohortenstudie von 1996 - 1999 durch. Es wurden 67 Patienten im Alter von 16 - 55 Jahren eingeschlossen. Sieben dieser Patienten sind nach Studium aller Daten am PIS verstorben. Wie auch bei den Kindern stellte sich ein Zusammenhang zwischen der Propofoldosis und dem Auftreten von Symptomen heraus. Bei einer Dosis von < 5 mg/kg/h traten keine Symptome auf, bei einer Dosis von 5 - 6 mg/kg/h zeigten 17 % der Patienten Symptome und bei einer Dosierung von > 6 mg/kg/h wiesen 31 % der Patienten Symptome eines PIS auf (Cremer et al., 2001).

Symptome des PIS können eine therapierefraktäre Bradycardie, ein myocardiales Pumpversagen, eine manchmal schwere metabolische Azidose, eine Hypotension, eine Hyperthermie, lipämisches Serum, eine vergrößerte und/oder verfettete Leber, eine Hyperkaliämie, eine Hypercapnie und eine Rhabdomyolyse sein. Die Ausprägung der einzelnen Symptome ist unterschiedlich.

Die letztendlichen Auslöser des PIS sind noch nicht ausreichend erforscht. Eine kurzzeitige und niedrig dosierte Dosierung ist in den vorliegenden Studien als unbedenklich beschrieben worden. Derzeit kann Propofol für Kinder zur kurzzeitigen Sedierung (z. B. für diagnostische Maßnahmen) angewendet werden, für die längerfristige Erwachsenen-sedierung wurde 2003 eine Dosisbegrenzung von maximal 4 mg/kg/h festgesetzt.

1.2.4 Umweltbelastung

Durch die Verwendung von Propofol zur totalintravenösen Anästhesie (TIVA) wollte man die Belastung des Arbeitsplatzes und der Umwelt durch Inhalationsanästhetika senken. Zu bedenken ist hierbei, dass sowohl reines Propofol, ein Alkylphenol, als auch seine Abbauprodukte in die Abwässer der Kliniken gelangen. Es sind bis heute keine exakten Daten über den biologischen Abbau von Alkylphenolen bekannt. Es wird angenommen, dass Phenol und weitere Spaltprodukte entstehen, über deren Toxizität und Lebensdauer im Abwasser nichts bekannt ist (Mückter, 2000). Phenol gilt als wassergefährdender Stoff. Trinkwasser wird durch den bitteren Geschmack auch kleiner Mengen Phenols ungenießbar. Toxische Effekte auf Plankton und Fische sind bekannt. Eine Untersuchung von Gartieser zeigte, dass die Phenolmenge in Krankenhausabwässern mit 0,132 mg/l wenig über der normalen Gewässerbelastung liegt (Gartieser et al., 1998).

Der ausschließliche Gebrauch von Propofol zur Anästhesie mit dem Gedanken, die Umweltbelastung durch VA zu senken, muss daher überdacht werden. Die Problematik der Umweltbelastung ist damit nicht gelöst, sondern lediglich auf einen anderen Bereich verschoben (Marx, 2001).

1.3 Inhalative Sedierung als Alternative?

Eine andere Möglichkeit zur Sedierung besteht in der Verwendung volatiler Anästhetika (VA). VA sind Inhalationsanästhetika, die bei Raumtemperatur in flüssiger Form vorliegen und durch spezielle Verdampfer verabreicht werden. In den 60er Jahren versuchte man Lachgas als erstes Anästhetikum zur inhalativen Sedierung bei Tetanuspatienten einzusetzen. Es kam durch die Hemmung der Methionin-Synthase und der dadurch bedingten Hemmung des Vitamin B12-Metabolismus zu einer Knochenmarksuppression der Patienten (Sharer et al., 1983). Auch die Verwendung von Halothan zur Sedierung von Tetanuspatienten wurde wegen der Hepatotoxizität des Stoffes aufgegeben (Prys-Roberts et al., 1969). Methoxyfluran erwies sich durch die Entstehung anorganischer Fluoride als nephrotoxisch (Cousins et al., 1976).

Die Idee, VA zur inhalativen Sedierung einzusetzen, wurde in den 80er Jahren erneut aufgegriffen. Mehrere Untersucher verglichen die Sedierung mit Isofluran als VA mit Midazolam bzw. Propofol (Kong et al., 1989, Spencer und Willatts, 1992, Milane et al., 1992). Isofluran wies damals als erstes VA mehrere ideale Eigenschaften für eine inhalative Sedierung auf (Eger, 1981). In einer Reihe von Studien konnten keine nachteiligen Wirkungen auf die Nierenfunktion (Spencer et al., 1991), die Leberfunktion (Howi et al., 1992) und das cardiovasculäre System (Spencer, 1992) nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie an 40 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen bestätigten Tanigami et al. (1997) diese Feststellungen. In diese Studie eingeschlossen wurde auch ein Patient, der aufgrund eines akuten Nierenversagens bei Low-Output-Syndrom dialysiert werden musste. Auch bei diesem Patienten kam es zu keiner weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion während der inhalativen Sedierung 200 MAC-Stunden (MAC-h) Isofluran. MAC (minimale alveoläre Konzentration) ist die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Patienten einen Hautschnitt tolerieren. Es ist eine für das jeweilige Inhalationsanästhetikum spezifische Konstante. Die MAC-Stunden bezeichnen den Zeitraum, über den diese Konzentration verabreicht wird. Da sich bei dem vorgenannten Patienten die Nierenfunktion sogar besserte, war eine Dialyse nicht mehr erforderlich. Bei einigen Patienten dieser Studie verbesserte sich die Hämodynamik durch Senkung des kardialen Afterloads unter inhalativer Sedierung mit Isofluran.

Das Konzept der inhalativen Sedierung mit Isofluran konnte sich jedoch in der Vergangenheit nicht durchsetzen. Die Gründe sind vor allem in der schwierigen technischen Umsetzung zu sehen. Um eine Kontamination der Raumluft mit VA zu verhindern, benötigt man eine Anästhesiegasfortleitung, über die die wenigsten Intensivstationen verfügen. Des Weiteren sind für den Gebrauch von VA Anästhesiebeatmungsgeräte mit speziellen Verdampfern für jedes einzelne VA notwendig. Zum damaligen Zeitpunkt gab es keine Anästhesiegeräte, die über die Möglichkeit differenzierter Beatmungsformen verfügten, wie sie bei der

Behandlung schwerstkranker Patienten notwendig sind. Außerdem war die inhalative Sedierung zu kostenintensiv, da es noch nicht möglich war, mit niedrigen Frischgasflüssen oder mit geschlossenem System zu arbeiten (Willatts und Spencer, 1994).

Heute gibt es Anästhesiegeräte, mit denen alle Beatmungsformen wie die druckkontrollierte Beatmung (Pressure Controlled Ventilation, PCV), die synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, SIMV) und verschiedene unterstützte Spontanatmungsformen möglich sind. Außerdem erlauben neue Anästhesiegeräte den Einsatz von niedrigsten Frischgasflüssen oder auch die Beatmung im geschlossenen System.

1.4 Desfluran

Desfluran wurde 1992 in die Klinik eingeführt und zeichnet sich durch sehr kurze Aufwachzeiten und somit zügige Extubation der anästhesierten Patienten aus. Die Patienten erlangen in sehr kurzer Zeit ihre kognitiven Fähigkeiten zurück. Ebenso wie andere VA bewirkt Desfluran beim Patienten neben der Anästhesie auch Bronchodilatation, Muskelrelaxation und eventuell eine leichte Analgesie. Desfluran muss wegen seines niedrigen Siedepunktes über einen speziellen Verdampfer mit einem Anästhesiebeatmungsgerät verabreicht werden.

1.4.1 Struktur und physikalische Eigenschaften

Desfluran ist ein Ethyl-Methyl-Ether (1,2,2 Tetrafluorethyl-Difluoromethylether).

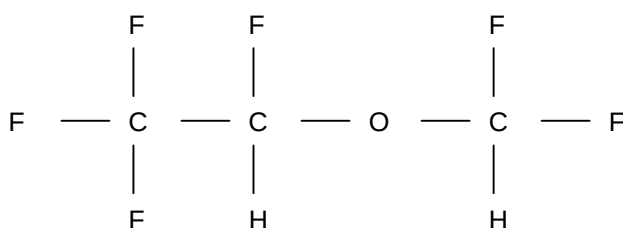


Abb. 2 Strukturformel Desfluran

Tab. 2 Physikalische Eigenschaften von Desfluran

	Desfluran
Molekulargewicht	168,4 Da
Siedepunkt (bei 760 Torr)	22,8 °C
Dampfdruck (bei 20 °C)	680,9 Torr
Stabilität in feuchtem Atemkalk	stabil
UV-Licht	stabil
Minimale brennbare Konzentration (Labor-bedingungen, 30 % O ₂ , 50-70 % N ₂ O)	19,75 %

1.4.2 Pharmakokinetik

Zwischen Fettlöslichkeit und anästhesiologischer Potenz besteht ein enger Zusammenhang, das heißt VA mit geringer Fettlöslichkeit weisen auch eine geringe anästhesiologische Potenz auf. Folge dieses Zusammenhangs ist, dass VA mit geringer Fettlöslichkeit in der Inspirationsluft in hoher Konzentration angeboten werden müssen, um ausreichend anästhesiologisch wirken zu können. Die geringe Blut- und Fettlöslichkeit bewirkt aber auch eine schnelle Elimination nach Stopp des VA in der Inspirationsluft. Das heißt, gering lösliche und wenig potente VA zeichnen sich durch schnelle Aufnahme und eine ebenso schnelle Elimination aus Blut und Körpergewebe aus. Von den zur Zeit verwendeten VA weist Desfluran die geringste Blut- und Fettlöslichkeit, damit die geringste anästhesiologische Potenz (Eger, 1992, 1994) und die schnellste Aufnahme- und Eliminationskinetik auf (Patel and Goa, 1995).

Tab. 3 Pharmakologische Daten von Desfluran

MAC: minimale alveoläre Konzentration

	Desfluran
Verteilungskoeffizienten (bei 37 °C):	
Blut/Gas	0,42
Gehirn/Blut	1,29
Fett/Blut	27,9
Schleimhautreizung	gering
MAC (Vol%) für Patientenalter 30 bis 65 Jahre:	
in 100 % O ₂	6,0
in 30 % O ₂ / 70 % N ₂ O	3,0
Metabolisierungsgrad (%)	0,02

Die pulmonale Clearance von Desfluran entspricht der von Isofluran, die Gesamtkörperclearance ist größer als die von Isofluran (Yasuda et al., 1991). Der genaue hepatische Metabolisierungsweg der halogenierten Ether (z. B. Isofluran, Desfluran) ist unbekannt. Man nimmt an, dass die Defluorierung über den Weg des Cytochroms P450 CYP2E1 stattfindet (Kharasch and Thummel, 1993).

Der Metabolismus von Desfluran ist jedoch zu vernachlässigen. Die Biotransformation von Desfluran beträgt nur 10 % des für Isofluran gefundenen Wertes von 0,2 % des aufgenommenen Gases (Holaday et al., 1975).

1.4.3 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Metabolisierung von fluorhaltigen VA (z. B. Isofluran) durch das Cytochrom P450-System entstehen im menschlichen Körper Fluorverbindungen, unter anderem Trifluoroacetat (TFA) (Mazze et al., 1977; Kharasch, 1995). Studien zeigten, dass es durch Medikamente, die zu einer Induktion des Cytochrom P450-Systems in der Leber führen, zu einer beschleunigten Metabolisierung der VA und so zu größeren Mengen an Fluoridverbindungen im Körper kommen kann (Truog und Rice, 1989). Ebenso wurden bei fettleibigen Patienten höhere Serumfluoridwerte gemessen (Strube et al., 1987). Andererseits sind andere Studien zu dem Ergebnis gekommen, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Induktion des Cytochrom P450-Systems durch z. B. Isoniazid und der Höhe der gemessenen Fluoridwerte gibt (Gaunlett et al., 1989).

1.4.4 Niere

Methoxyfluran ist ein Anästhetikum, das wegen der Anhäufung von Fällen akuten Nierenversagens vor mehr als 30 Jahren vom Markt genommen wurde. An diesem VA wurde die Wirkung von Fluorverbindungen auf die Nierenfunktion genauer untersucht (Hollenberg et al., 1972). Auch heute gebräuchliche VA stehen im Verdacht, durch die Freisetzung von Fluorverbindungen unerwünschte Wirkungen wie Nierenschädigungen zu zeigen (Brunt et al., 1991; Schneider et al., 1993). Häufig sind von diesen unerwünschten Wirkungen die Tubuluszellen der Nieren und die Hepatocyten betroffen (Obota et al., 2000; Goeters et al., 2001; Kharasch et al., 2001).

1.4.5 Leber

Die halothan-induzierte Hepatitis gilt als das typische Beispiel für Leberschädigungen durch VA (Trudell et al., 1991; Hubbard et al., 1988). Die Grundlage dieser Hepatitis ist eine immunologische Reaktion von Antikörpern

mit den Hepatocyten (Martin et al., 1995). Das morphologische Korrelat sind zentrolobuläre Nekrosen (Moult und Sherlok, 1975).

1.4.6 Kohlenmonoxid – Entstehung und Wirkung im menschlichen Körper

Im Absorber des Anästhesiegerätes kann durch den Kontakt von VA mit dem Absorbermaterial Kohlenmonoxid (CO) entstehen und von dem anästhesierten Patienten eingeatmet werden (Fang und Eger, 1994).

Die Affinität von Kohlenmonoxid zum Hämoglobin ist um den Faktor 250 höher als die des Sauerstoffs zum Hämoglobin (Nunn, 1993). Dadurch steigt die Konzentration von mit Kohlenmonoxid gesättigtem Hämoglobin (HbCO) schon bei kleinen eingeatmeten Mengen stark an. Hierbei spielt auch die Expositionsdauer eine Rolle für die Wirkung im Körper (Winter and Miller, 1976).

Bei erhöhtem CO-Gehalt im Blut kann das durch CO gebundene Hämoglobin nicht zum Sauerstofftransport genutzt werden, da es von Kohlenmonoxid blockiert wird. Die Schädlichkeit des Kohlenmonoxids wird durch die Verschiebung der Oxyhämoglobindissoziationskurve nach links noch gesteigert, da dadurch die Abgabe von Sauerstoff in das Gewebe (Oxygenierung) erschwert wird (Hendrickx et al., 1996).

In Studien wurden bei Patienten, bei denen erhöhte Kohlenmonoxidwerte in der Expirationsluft gemessen wurden, häufiger ST-Streckensenkungen im Elektrokardiogramm festgestellt. Dies galt auch für Patienten ohne eine bekannte koronare Herzkrankheit in der Vorgeschichte (Ching-Sheng et al., 2001).

Durch endogene Kohlenmonoxidproduktion besteht ein physiologischer HbCO-Wert von 0,4 % bis 0,8 % (Coburn, 1970). Raucher können einen HbCO-Wert von bis zu 16 % erreichen (Lawther und Commings, 1970). Auch

Fremdbluttransfusionen können diesen Wert anheben, wenn der Blutspender ein Raucher war (Stewart et al., 1974; Millar und Gregory, 1972).

Folgen einer Kohlenmonoxidvergiftung können neurologische und psychologische Störungen sein. Diese reichen von Kopfschmerzen über visuelle und motorische Störungen bis zur Bewusstlosigkeit. Es wurden kognitive Defizite, Veränderungen der Persönlichkeit, Demenz, Inkontinenz und Gangstörungen beobachtet (Hardy and Thom, 1994; Seger und Welch, 1994; Tibbles and Perotta, 1994).

Von Desfluran ist bekannt, dass es im Vergleich mit den bekannten VA (Sevofluran, Isofluran etc.) am ehesten zu hohen HbCO-Werten führt (Fang, 1995). Daher wurden im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der Studienmedikation auch die HbCO-Werte im Blut der Studienpatienten bestimmt.

1.4.7 Umweltbelastung

Beim Zerfall von Isofluran und anderen VA, in denen noch ein oder mehrere Chloratome vorhanden sind, entstehen Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe (FCKW), die die Ozonschicht zerstören. Nach den auf der Konferenz von Kopenhagen 1992 verabschiedeten Protokollen zur Abschaffung der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe sollen VA, die Chlor enthalten, ab 2030 nicht mehr verwendet werden (Marx, 1999).

Desfluran enthält wie Sevofluran im Gegensatz zu den älteren VA kein Chlor mehr. Durch das völlige Fehlen von Chlor sind daher Desfluran und Sevofluran umweltverträglicher als die älteren VA. Andererseits entstehen beim Zerfall von Desfluran Fluor-Kohlenwasserstoffe (FKW). Das ozonzerstörende Potential des freigesetzten Fluorradikals ist allerdings weitaus geringer als das des Chlorradikals.

Aufgrund des oben beschriebenen Fehlens von Chloratomen der schnellen Kinetik und daher guten Steuerbarkeit und der geringen Metabolisierungsrate

könnte Desfluran sehr geeignet sein, auch zur inhalativen Sedierung auf Intensivstationen eingesetzt zu werden. Aus diesem Grund wurde unter den VA Desfluran ausgewählt, um das Konzept der inhalativen Sedierung in einem neuen Studiendesign zu überprüfen. Als kurzwirksames intravenös zu verabreichendes Sedativum wurde Propofol ausgewählt.

1.5 Fragestellung der vorliegenden Dissertation

Mit der klinischen Studie „Desfluran versus Propofol zur Sedierung beatmeter Patienten“ sollte untersucht werden, ob sich zwischen einer inhalativen Sedierung mit Desfluran und einer intravenösen Sedierung mit Propofol bei postoperativ nachbeatmeten Patienten in Bezug auf Aufwachverhalten und Nebenwirkungen Unterschiede feststellen lassen. Diese Studie beinhaltete 3 Dissertationsprojekte:

Das erste Teilprojekt beschäftigte sich mit dem Aufwachverhalten der Patienten: klinische Aufwachzeiten, Konzentrationstests und Patientenkomfort nach Sedierung mit Desfluran versus Propofol. Hierbei dienen die Aufwachzeiten als Kriterien für die Steuerbarkeit der beiden Sedierungsregime.

In einem weiteren Projekt sollte der Bispektrale Index (BIS) als neues elektrophysiologisches Verfahren auf der Intensivstation evaluiert werden. Sowohl Praktikabilität wie Validität dieses neuen Instrumentes sollten hinsichtlich eines objektiven Monitorings der Sedierungstiefe und des Aufwachverhaltens der Patienten im Vergleich zu gebräuchlichen klinischen Scores überprüft werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung folgender Frage:

Ergeben sich im Vergleich der Studiengruppen und im zeitlichen Verlauf der Laborwerte und Vitalparameter Hinweise auf spezifische Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der beiden Studienregimes, insbesondere der inhalativen Sedierung mit Desfluran, in Bezug auf

- Nierenfunktion
- Leberfunktion
- Hämodynamik und
- Bildung von Kohlenmonoxid?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienplanung

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum am 16. März 1998 genehmigt. Die Untersuchung wurde monozentrisch, randomisiert und einfach verblindet durchgeführt.

2.2 Studienablauf

Ein Patient, der im St. Josef-Hospital, Bochum, einen größeren operativen Eingriff erwartete, erhielt Informationsmaterial zur vorliegenden Studie ausgehändigt. Wenn eine Nachbeatmung für wahrscheinlich gehalten wurde, klärte der Anästhesist bei der Prämedikationsvisite am Vortag der Operation den Patienten mündlich über die Studie auf und bat ihn um sein schriftliches Einverständnis. Im Rahmen dieser Visite wurden dem Patienten auch die Tests zur Überprüfung der mentalen Leistungsfähigkeit erklärt, die er sowohl vor der Operation als auch nach der Extubation durchführen sollte.

Gegen Ende der Operation wurde vom Anästhesisten dann letztendlich die Entscheidung gefällt, ob eine Nachbeatmung durchgeführt werden sollte oder nicht. Erst wenn jetzt die Indikation zur Nachbeatmung gestellt worden war und wenn diese voraussichtlich mehr als zwei Stunden erforderlich sein sollte, wurde der Patient in die Studie eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vom Anästhesisten überprüft. Wenn ein Studieneinschluss wahrscheinlich war, wurde ein Mitglied der Studiengruppe informiert. Die Randomisierung erfolgte extern und wurde durch einen Anruf in der Krankenhausapotheke anhand einer Randomisierungsliste ermittelt.

In die Studie eingeschlossen werden konnten auch Patienten, die von außerhalb auf die operative Intensivstation (OPI) verlegt oder dort elektiv intubiert worden waren und die vorstehenden Kriterien erfüllten.

Während des Transportes des Patienten aus dem Operationssaal auf die OPI wurde der Patient mit Hilfe eines Transportmonitors überwacht. Die erforderliche Sedierung erfolgte mit Sufentanil (Sufenta mite®, Janssen, Neuss) oder Propofol (Disoprivan®, Zeneca, Planckstadt). Diese Sedierung wurde mit Zeitpunkt und Dosis protokolliert.

Die Sedierung auf der operativen Intensivstation erfolgte in der einen Gruppe mit Desfluran (Suprane®, Pharmacia+Upjohn, Erlangen), in der anderen Gruppe mit Propofol. Die Patienten beider Gruppen wurden mit den gleichen Anästhesiebeatmungsgeräten (AV1® oder Cicero®, Dräger Medical, Lübeck) im halbgeschlossenen System beatmet. Falls während der Desfluransedierung aus technischen Gründen die Zufuhr des VA länger als zwei Minuten unterbrochen gewesen wäre, wäre der Patient mit Bolusgaben Propofol sediert gehalten worden. Zur Analgesie erhielten beide Patientengruppen Piritramid (Dipidolor®, Janssen, Neuss) als kontinuierliche Infusion. Alternativ oder zusätzlich konnte Ropivacain (Naropin®, Astra Zeneca) über einen Periduralkatheter verabreicht werden.

Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Eintreffen des Patienten auf der operativen Intensivstation und endete zwei Stunden nach der Extubation. Nach Übernahme des Patienten durch den behandelnden Stationsarzt und das zuständige Pflegepersonal begann das anwesende Mitglied der Studiengruppe mit der Erfassung der Vitalparameter, der Applikation der Studienmedikamente und einer Blutentnahme. Die erste Blutgasanalyse wurde sofort auf der operativen Intensivstation bzw. am Herzkatheterarbeitsplatz (Met-Hb, HbCO) bestimmt. Die Laborröhrchen für die Bestimmung von α -Glutathion-S-Transferase (GST), Serum-Fluorid, Adrenalin, Noradrenalin und Cortison wurden im Zentrallabor zentrifugiert, das Serum separiert und bis zum Versand an die Laboratoriumsgemeinschaftspraxis Eberhard bei -70 °C tiefgefroren. Um 7:00 Uhr am nächsten Morgen wurde erneut Blut entnommen und wie am Vortag verfahren. Falls der Patient vorher extubiert wurde, entfiel diese Blutentnahme und die Proben vom Vortag wurden verworfen, da diese Laborparameter nur bei den Patienten bestimmt werden sollten, die länger als

12 Stunden nachbeatmet wurden. Die Routinelaborparameter der Station wurden in einem für diese Studie erstellten Datenerfassungsbogen dokumentiert (s. Anhang).

Studienrelevante Anamnesedaten des Patienten aus der Stationsakte, dem Anästhesieaufklärungsbogen, dem Anästhesieprotokoll und dem Operationsprotokoll wurden ebenfalls erfasst.

Nach Eintreffen des Patienten auf der OPI wurden die Elektroden zur kontinuierlichen Aufzeichnung des Bispektralen Indexes™ (BIS) mit dem Monitor ASPECT A -1000 (Spacelabs Medical GmbH, Kaarst) angelegt. Der BIS wird aus den mittels Stirnelektroden gemessenen Gehirnströmen des Patienten ermittelt. Dabei werden die Signale des Roh-EEGs digitalisiert, bearbeitet und einer Bispektralanalyse unterzogen. Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 völlige Wachheit bedeutet und 0 für ein isoelektrisches EEG steht.

Die Erfassung der Vitalparameter erfolgte stündlich vom Eintreffen des Patienten bis zwei Stunden nach der Extubation. Dabei wurde die Sedierungstiefe mit dem Ramsay-Score und dem Bispektralen Index überprüft. Als Zielgrößen wurden ein Ramsay-Score von 2 bis 5 und ein BIS von 60 angestrebt. Die Dosierung von Desfluran bzw. Propofol wurde gegebenenfalls angepasst.

Sämtliche Begleitmedikamente wurden mit Angabe des Zeitpunktes, des Grundes der Gabe und der Dosis protokolliert.

Die Indikation für die Beendigung der Sedierung erfolgte nach klinischen Kriterien. Vor der Beendigung wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Der PaCO_2 sollte zu diesem Zeitpunkt über 35 Torr betragen, der Bispektrale Index den Wert 65 nicht überschreiten. Die zuletzt gemessenen Vitalparameter vor Ende der Sedierung wurden erfasst. Es wurde 10 Minuten in einer abgedunkelten, reizarmen Atmosphäre gewartet und dann die Studienmedikation abrupt gestoppt.

Jetzt wurden die Aufwachzeiten erfasst und die Konzentrationstests zu den vorgegebenen Zeiten durchgeführt. Die Zeit vom Abstellen des Studienmedikamentes bis zum Überschreiten eines BIS-Wertes von 75 war als Hauptzielgröße der Studie definiert. Eventuelle Besonderheiten und Beobachtungen wurden für die Studie protokolliert. Diese Daten gehören nicht zu der Fragestellung der vorliegenden Dissertation.

Der Urin wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes bis zwei Stunden nach der Extubation gesammelt. Aus dem Sammelurin wurden zwei Proben entnommen. Ein Röhrchen wurde in das Zentrallabor zur Kreatininbestimmung gegeben. Das zweite Röhrchen wurde zentrifugiert und der Überstand bis zum Versand tiefgefroren.

Zwei Stunden nach der Extubation wurde eine weitere Blutgasanalyse durchgeführt.

Konnte ein Patient nach vierundzwanzig Stunden nicht extubiert werden, wurde die Teilnahme an der Studie beendet und auf eine Sedierung mit Midazolam (Dormicum®) und Fentanyl umgestellt.

2.3 Patienten

2.3.1 Einschlusskriterien

Patienten, die folgende Kriterien erfüllten und für die eine mindestens 2- bis 24-stündige Beatmung vorgesehen war, wurden in die Studie eingeschlossen:

- geplante mindestens zweistündige Nachbeatmung im Anschluss an eine Operation oder
- Beatmung nach Zuerlegung von außerhalb
- oder Beatmung nach elektiver Intubation auf der OPI
- und nach Patienteneinverständnis

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit den folgenden Kriterien wurden aus der Studie ausgeschlossen:

- Teilnahme an einer anderen Studie, frühere Teilnahme an der gleichen Studie
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Alter unter achtzehn Jahren
- ASA-Gruppe IV (Scoring der American Society of Anesthesiologists)
- ASA-Gruppe V
- Adipositas permagna (Body Mass Index > 35)
- bekannte psychiatrische oder psychosomatische Störungen und Erkrankungen wie Psychosen, Neurosen, medikamentös behandelte Depressionen, Sucht
- bekannte Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Apoplex mit Residuen, Prolonged Reversible Ischaemic Neurological Deficit (PRIND) oder Apoplex vor weniger als drei Jahren, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, geistige Behinderung
- renale Vorerkrankung (Serumkreatinin > 2 mg/dl, Zustand nach Nierentransplantation, chronische Dialyse)
- kardiale Vorerkrankungen (koronare, myokardiale oder Klappendysfunktion)
- pulmonale Vorerkrankungen ($\text{PaO}_2 < 60$ Torr oder $\text{PaCO}_2 > 60$ Torr bei Spontanatmung)
- akute respiratorische Insuffizienz mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ (beatmet)
- Patient ist gegen Ende der Operation hämodynamisch instabil, vital gefährdet oder im Operationssaal nicht stabilisierbar (weder mit Volumen noch mit Katecholaminen)
- maligne Hyperthermie (auch in der Familienanamnese)
- Leberfunktionsstörung (nach Einschätzung des Prüfarztes)
- Alkoholabusus
- Pyrexie

- bekannte Überempfindlichkeit gegen halogenierte Substanzen, z. B. Leberfunktionsstörung, unklares Fieber oder Leukocytose nach Gabe von volatilen Anästhetika

Bei Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren und länger als 24 Stunden beatmet worden waren, wurde die Studie nach 24 Stunden beendet und die Sedierung wie oben beschrieben fortgesetzt.

2.3.3 Randomisierung

Vor Beginn der Studie wurde eine Randomisierungsliste erstellt. Diese Liste wurde in der Apotheke des St. Josef-Hospitals, Bochum, aufbewahrt. Unmittelbar vor dem Transport des Patienten zur operativen Intensivstation wurde durch ein Telefongespräch mit der Apothekerin die externe Randomisierung vorgenommen. Dem Patienten wurde die niedrigste noch verfügbare Nummer zugeteilt, sein Vor- und Zuname wurde in die Randomisierungsliste eingetragen. Die Medikamentengruppe wurde telefonisch bekannt gegeben. Die Studienbegleiter wurden informiert.

2.4 Studienmedikation

2.4.1 Desflurangruppe

Desfluran wurde mit einem speziellen Verdunster verabreicht (Dräger, Lübeck, baugleich mit Ohmeda TEC 6). Der Frischgasfluss wurde auf 2 l/min (AV1® Dräger, Lübeck) bzw. 1 l/min (Cicero® Dräger, Lübeck) begrenzt. Ein anfängliches Anfluten des Desflurans mit einem Frischgasfluss von 6 l/min war in den ersten fünf Minuten erlaubt.

2.4.2 Propofolgruppe

Propofol 2 % wurde über eine Infusionspumpe patientennah in ein Infusionsschlauchsystem verabreicht. Die Dosierung betrug zwischen 3 und 9 mg/kg/h.

2.5 Begleitmedikation

Als Standardanalgesie wurde Piritramid über eine kontinuierliche Dauerinfusion appliziert. Die Dosierung (zwischen 0,28 µg/kg/min und 1,14 µg/kg/min) erfolgte auf Anordnung der behandelnden Stationsärzte. Falls ein Periduralkatheter angelegt worden war, war auch eine Analgesie mit Ropivacain oder Bupivacain erlaubt. Als Nicht-Opioid-Analgetikum war Metamizol (Novalgin®) erlaubt. Die Gabe von Analgetika wurde mit Zeitpunkt, Dosis und Begründung protokolliert.

Andere Opioide außer Piritramid, ebenso andere Medikamente mit sedierenden Eigenschaften sollten nicht gegeben werden. Wurde die Gabe eines dieser Medikamente aus medizinischen Gründen notwendig, ist dieses mit Zeitpunkt, Dosis und Begründung protokolliert worden. Relaxantien wurden nur zur Intubation und während der Operation verabreicht. Alle anderen Medikamente durften nach klinischen Erwägungen appliziert werden.

2.6 Studienausschluss randomisierter Patienten

Gründe, die zum nachträglichen Studienausschluss führten, mussten exakt erfasst werden. Die studienrelevanten Daten wurden soweit wie möglich protokolliert.

2.7 Sedierung länger als vierundzwanzig Stunden

Wenn nach einer Sedierungszeit von 24 Stunden eine Extubation nicht möglich war, wurde die Sedierung folgendermaßen auf Midazolam/Fentanyl umgestellt:

Ebenso wie bei den Patienten, die extubiert werden sollten, wurde die Sedierung mit Desfluran bzw. Propofol abrupt beendet. Der BIS sollte zu diesem Zeitpunkt den Wert 65 nicht überschreiten. Es wurde die Zeit gemessen, bis der BIS größer als 75 war (Hauptzielgröße der Studie). Dann wurde Midazolam zunächst als Bolus gegeben und anschließend zusammen mit Fentanyl kontinuierlich infundiert. Zur Beatmung wurde ab diesem Zeitpunkt ein herkömmliches Intensivbeatmungsgerät eingesetzt. Die studienrelevanten Parameter wurden noch zwei Stunden lang erhoben.

2.8 Arzneimittelsicherheit, unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse (UE), d. h. klinisch relevante Vorfälle beim Patienten unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation, wurden dokumentiert. Bei einem möglichen Zusammenhang mit der durch die Studie bedingten Behandlung wurde über einen Ausschluss des Patienten aus der Studie mit den behandelten Ärzten diskutiert und darüber entschieden. Schwerwiegende UEs mussten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum gemeldet werden.

Als schwerwiegende UEs in diesem Sinne galten lebensbedrohliche UEs, UEs, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten, UEs, die bleibende Schäden beim Patienten verursachten und UEs, die eine Therapie erforderlich machten, um eine Verschlechterung und/oder bleibende Schäden beim Patienten zu verhindern.

2.9 Datenerhebung

Die Datenerfassung begann mit Eintreffen des Patienten auf der operativen Intensivstation und endete zwei Stunden nach Extubation bzw. Umstellung der Sedierung. Grundsätzlich wurden alle studienrelevanten Daten von den Studienbegleitern dokumentiert. Zusätzlich wurden relevante Daten aus der Stationsakte, dem Anästhesieprotokoll, dem Anästhesiefragebogen und dem Operationsprotokoll auf dafür vorgesehenen Datenerfassungsbögen übernommen.

2.9.1 Allgemeine Daten zu den Patienten

Im Datenerfassungsbogen wurden die Initialen des Namens, das Geburtsdatum, die Patientennummer der Studie, das Geschlecht, die Körpergröße, das Gewicht, das verwendete Beatmungsgerät, die Randomisierung, die Alkoholanamnese, der Zigarettenkonsum und eventuell bestehende Vorerkrankungen und Vormedikationen dokumentiert.

2.9.2 Operation und Anästhesie

Die Daten wurden dem Operations- bzw. Anästhesieprotokoll entnommen.

Zu den operationsbezogenen Daten gehörten die Diagnose, die Art des Eingriffs, Operationsbeginn und -ende, eventuelle Besonderheiten und der Blutverlust.

Die Dokumentation der anästhesiologisch relevanten Daten enthielt die zur Anästhesie verwendeten Medikamente mit Mengenangabe, Anästhesiebeginn und -ende, eventuell angewandte Regionalanästhesie, eventuelle Besonderheiten, gegebene Infusionen und Transfusionen.

2.9.3 Sedierung

Alle Daten zur Sedierung und alle Vitalparameter wurden stündlich bis zwei Stunden nach der Extubation protokolliert.

Studienmedikation

Desflurangruppe:

- Desflurankonzentration im Frischgas und expiratorische Konzentration in Prozent

Propofolgruppe:

- pro Stunde applizierte Menge in Milligramm pro kg Körpergewicht
- eventuelle Bolusgaben in Milligramm

Angaben zu zusätzlicher Sedierung, Gabe von Katecholaminen und sonstigen Medikamenten

- Begründung, Dosis, Art, Zeitpunkt und Dauer der Medikamentengabe wurden dokumentiert.
- Angaben zur Sedierungstiefe

Tab. 4 Ramsay-Score

1	Zu wach	Ängstlich, erregt, unruhig
2	Optimal	Kooperativ, akzeptiert Beatmung, orientiert, ruhig
3	Optimal	Schlafend, lebhafte Reaktion auf Glabellarreflex oder akustische Stimuli
4	Optimal	Schlafend, verzögerte Reaktion auf Glabellarreflex oder akustische Stimuli
5	Optimal	Schlafend, keine Reaktion auf Glabellarreflex oder akustische Stimuli
6	Zu tief	Schlafend, keine Reaktion auf Schmerzreiz

Der Bispektrale Index® wurde durch die kontinuierliche Ableitung eines EEGs wie oben beschrieben ermittelt.

Angestrebt wurde eine Sedierungstiefe mit einem Bispektralen Index® von 60.

2.9.4 Hämodynamik

- Herzfrequenz in beats per minute (bpm)
- der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck (MAP) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg)
- MAP über 90 mmHg oder unter 60 mmHg und die Zeitspanne dieser Über- oder Unterschreitung

2.9.5 Laborwerte

Laborkontrolle der Blutgase

Die Entnahmezeiten dieser Blutproben waren bei der Aufnahme auf der OPI, um sieben Uhr des ersten postoperativen Tages, vor der Extubation und zwei Stunden nach der Extubation. Im Einzelfall waren zusätzliche Entnahmen und, falls hochpathologische Werte auftraten, eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung der Blutgase um sieben Uhr am zweiten postoperativen Tag möglich. Wenn eine präoperative Blutgasanalyse vorlag, wurde diese dokumentiert.

Routinelabordaten

An Routinelabordaten auf der OPI wurden Hb in mg/dl, GOT in IE/ml, γ -GT in IE/ml, BUN in mg/dl, Krea in mg/dl und Glucose in mg/dl protokolliert. Die Entnahmezeitpunkte der Blutproben waren bei Aufnahme auf die OPI und um sieben Uhr am ersten postoperativen Tag. Falls erforderlich, waren auch zusätzliche Entnahmen möglich. Bei hochpathologischen Werten wurde um sieben Uhr des zweiten postoperativen Tages eine Kontrolle veranlasst. Der

genaue Entnahmezeitpunkt wurde protokolliert. Die präoperativ bereits vorhandenen Laborparameter wurden der Stationsakte entnommen.

Urinergebnisse

Dokumentiert wurden die genaue Sammelzeit der Urinmenge, die Urin-Glucose, das Urinkreatinin und die berechnete Kreatininclearance. Falls hochpathologische Werte auftraten, wurde der Urin bis zum zweiten postoperativen Tag gesammelt und die oben genannten Werte nochmals bestimmt.

Weitere Laborergebnisse

Die nicht im Routinelabor verfügbaren Daten erhielten wir aus der Laborgemeinschaftspraxis Eberhard (Dortmund): GST (im Serum), Fluorid (im Serum), Adrenalin (im Plasma), Noradrenalin (im Plasma), Cortisol (im Serum), Fluorid (im Urin), NAG (im Urin) und Kreatinin (im Urin).

2.9.6 APACHE II-Score

Der APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) wurde in einem speziellen Tabellenbogen dokumentiert (Anhang I, Knaus et. Al., 1985).

2.9.7 30-Tage-Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität wurde durch Abfragen der klinikinternen Datenbanken ermittelt. Diese speicherten Entlassungsdatum, Ambulanztermine, spätere stationäre Aufenthalte der Patienten, sowie das Todesdatum. Reichten bei einzelnen Patienten diese Daten nicht aus, wurden die Hausärzte telefonisch befragt. So konnte für alle randomisierten Patienten die 30-Tage-Mortalität ermittelt werden.

2.9.8 Weitere Daten im Rahmen der Gesamtstudie

Die folgenden Daten wurden für die anderen Studienteile der Gesamtstudie erhoben und werden nicht im Rahmen dieser Arbeit verwandt.

Aufwachparameter

Dokumentiert wurden die aktuellen Konzentrationen bzw. Infusionsraten der Sedierungsmedikamente kurz vor dem Zeitpunkt des Stopps der Sedierung, die Zeitspannen vom Stopp der Sedierung bis BIS® größer 75 (Hauptzielgröße der Studie), bis Reaktion auf Ansprache, bis zum Öffnen der Augen, bis zum ersten Händedruck, bis zur Extubation, bis zur Nennung des Geburtsdatums, der Ramsay Score und der PaCO₂.

Tests zur Gedächtnisleistung und Psychomotorik

Es wurden der 5-Wörter-Nachsprehtest, der Trieger-Test und der Digit Symbol Substitution Test durchgeführt.

Nachbefragung

Frühestens sieben Tage nach der Randomisierung erfolgte eine Nachbefragung der Studienpatienten. Es wurde die Erinnerung an die Zeit der Sedierung und die Zeit danach befragt. Besonderer Wert wurde auf den subjektiven Patientenkomfort (Befinden und Empfindungen) während dieser Zeit gelegt.

2.9.9 Statistik

Statistische Methoden

Zum statistischen Vergleich der Gruppen wurden der χ^2 -Test, der Mann-Whitney-Test oder der T-Test benutzt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als ein signifikant unterschiedliches Ergebnis festgesetzt.

Poweranalyse zur Festlegung der Patientenzahl

Hauptzielgröße der übergeordneten Gesamtstudie war die Zeit vom Abstellen der Studienmedikamente bis zum Überschreiten eines BIS-Wertes von 75. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war es nicht möglich, die Größe des erwarteten Unterschiedes in Bezug auf die Hauptzielgröße zwischen den Studiengruppen abzuschätzen. Daher wurden die ersten 10 Patienten in der Studie blockweise randomisiert und danach im Rahmen einer geplanten Zwischenauswertung eine Poweranalyse durchgeführt. Die Analyse ergab, dass eine angestrebte Power von 90 % mit 30 Patienten pro Medikamentengruppe erreicht werden sollte, so dass die Studie für 60 Patienten insgesamt geplant wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Studienprofil

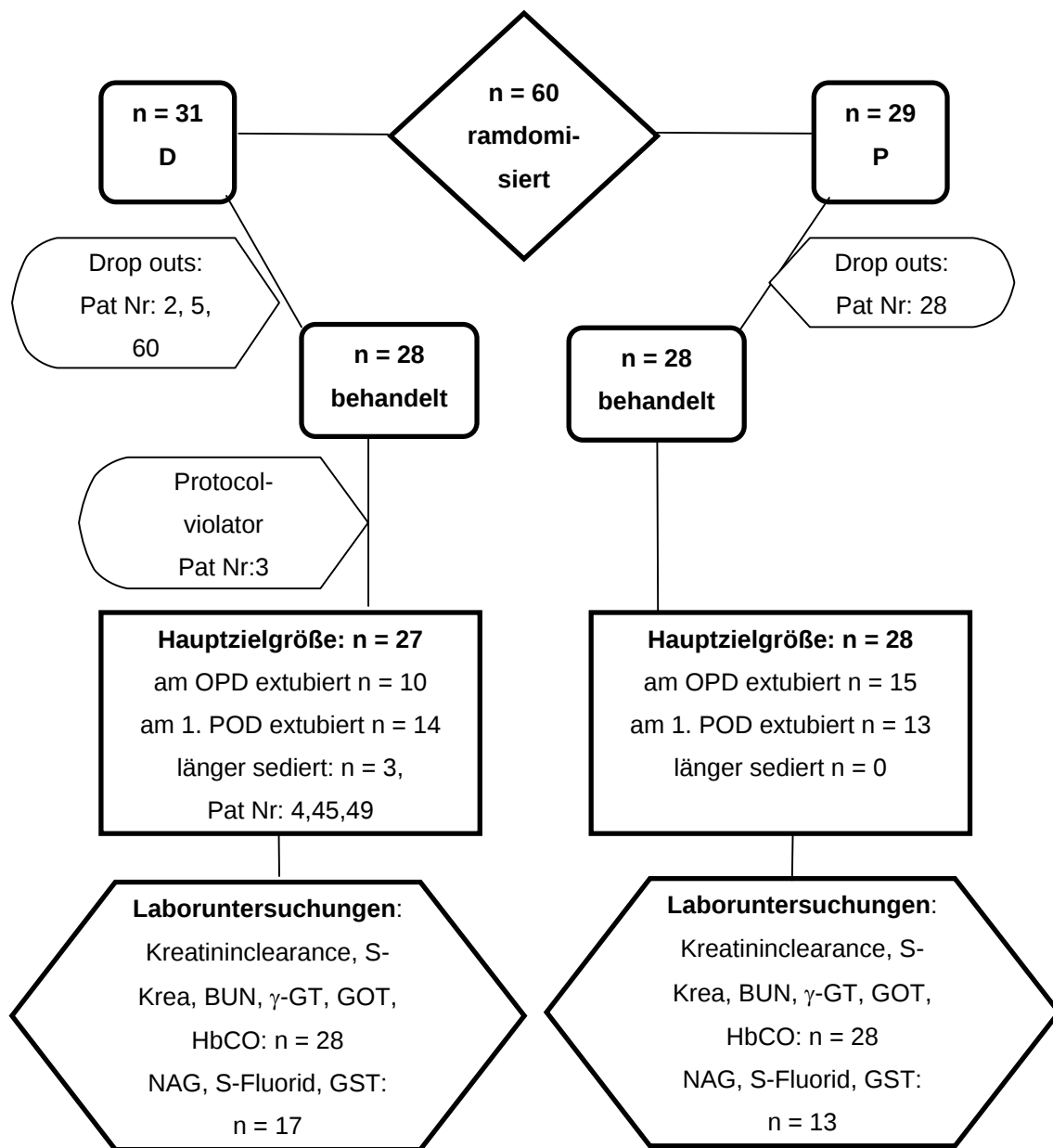


Abb. 3 Studienprofil

Die Zahlen im Diagramm geben die Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe an. D: Desflurangruppe, P: Propofolgruppe, Pat: Patient, OPD: Operationstag, POD: postoperativer Tag, S-Krea: Serumkreatinin, BUN: Harnstoff, γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, HbCO: Kohlenmonoxid an Hämoglobin gebunden, NAG: N-acetyl-β-glucosaminidase im Urin, S-Fluorid: Fluorid im Serum, GST: Alpha-Glutathion-S-Transferase

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 60 Patienten eingeschlossen. 4 Patienten wurden nach der Randomisierung aus folgenden Gründen ausgeschlossen: 2 Patienten wurden am Ende des operativen Eingriffes extubiert (1 Patient der Desfluran- und 1 Patient der Propofolgruppe). 2 Patienten (beide der Desflurangruppe) wurden hämodynamisch instabil, bevor sie die Studienmedikation erhielten.

Von den verbliebenen 56 Patienten erhielten 28 Patienten Desfluran und 28 Patienten Propofol zur postoperativen Sedierung.

Die Hauptzielgröße, die Aufwachzeit vom Stopp der Sedierung bis zum Überschreiten des Bispektralen Index® Wertes (BIS) von 75, wurde bei 27 Patienten der Desfluran- und 28 Patienten der Propofolgruppe erhoben. Ein Patient der Desflurangruppe wurde zum Protocolviolator, da er nachts von einem nicht in die Studie eingewiesenen Arzt extubiert wurde und die Hauptzielgröße sowie Aufwachzeiten nicht erhoben werden konnten. Bezüglich aller anderen Zielgrößen (Laborwerte, Nebenwirkungen, Vitalparameter) wurde der Patient in die Auswertung eingeschlossen.

In der Desflurangruppe wurden 10 Patienten bis zum Abend des OP-Tages (operative day, OPD), 14 Patienten bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages (1. postoperative day, POD) und 3 Patienten längerfristig sediert. Diese 3 Patienten hatten sich einer Oesophagusresektion unterziehen müssen und blieben aus operationstechnischen Gründen sediert. Nachdem die Hauptzielgröße erhoben worden war, wurde die Sedierung mit einer Kombination aus Midazolam und einem Opioid fortgesetzt. In der Propofolgruppe wurden 15 Patienten am Abend des OPD und 13 Patienten am Morgen des 1. POD extubiert. In dieser Gruppe gab es keine längerfristige Sedierung (s. Abb. 3).

3.2 Demographische Daten

Tab. 5 Biometrie und Risikoprofil

m/w: männlich/weiblich, BMI: Body Mass Index, die: Tag,
Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder Anzahl der Patienten,
*: signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen $p=0,037$, (T-Test),
#: signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen $p=0,031$, (χ^2 -Test)

	Desflurangruppe n = 28	Propofolgruppe n = 28
Alter (Jahre)	65,0 $\pm$ 9,4	59,9 $\pm$ 14,0
Geschlecht (m/w)	19 / 9	17 / 11
Größe (cm)	172 $\pm$ 9	169 $\pm$ 8
Gewicht (kg)	73 $\pm$ 16	74 $\pm$ 12
BMI (kg m ⁻²)	24,6 $\pm$ 3,9	25,9 $\pm$ 3,3
APACHE II-Score *	12,4 $\pm$ 3,2	10,8 $\pm$ 2,6
Apache II Score > 12 Anzahl Patienten #	13	6
Zigaretten 0 / $\leq$ 20 / > 20 pro die Anzahl Patienten	21 / 6 / 1	20 / 8 / 0
Alkohol (g pro die)	13,3 $\pm$ 25,4	6,1 $\pm$ 11,2

Der Altersmittelwert betrug in der Desflurangruppe 65,0 (Spannweite: 37 - 83) Jahre und in der Propofolgruppe 59,9 (Spannweite: 33 - 77) Jahre (s. Tab. 5). Der Altersunterschied von 5 Jahren war statistisch nicht signifikant ($p = 0,058$, T-Test).

In Bezug auf Größe, Gewicht und BMI (Body Mass Index: Körpergewicht in kg geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in kg m⁻²) unterschieden sich die Studiengruppen nicht signifikant (T-Test). Auch Geschlechterverteilung, Zigaretten- und Alkoholkonsum waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden.

Dagegen war der erhobene APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) Score zwischen den Studiengruppen signifikant unterschiedlich. Er betrug in der Desflurangruppe 12,4 $\pm$ 3,2 und in der Propofolgruppe 10,8 $\pm$ 2,6

($p = 0,037$, T-Test). Ab einem APACHE II Score von 12 steigt die Mortalität. Hier bestand ein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten: In der Desflurangruppe fielen 13 Patienten mit einem APACHE II-Score > 12 auf, in der Propofolgruppe waren es 6 ($p = 0,031$, χ^2 -Test, s. Tab. 5).

3.3 Operation und Anästhesie

Tab. 6 Anästhesie- und operationsbezogene Daten

OP: Operation, h: Stunden, VA: volatiles Anästhetikum, Des: Desfluran, Sev: Sevofluran, Iso: Isofluran, Ek: Erythrocytenkonzentrat, Angaben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder Anzahl der Patienten

	Desflurangruppe n = 28	Propofolgruppe n = 28
OP-Dauer (h)	4,92 $\pm$ 1,73	4,73 $\pm$ 1,43
Anästhesiedauer (h)	6,08 $\pm$ 1,78	6,02 $\pm$ 1,48
VA während der OP: Des / Sev / Iso	18 / 9 / 1	22 / 4 / 2
Flüssigkeitszufuhr (ml)	6314 $\pm$ 2702	6104 $\pm$ 2121
Blutverlust (ml)	2032 $\pm$ 1556	2005 $\pm$ 1422
Ek-Gabe 0 / 1-2 / 3-4 / > 4 Stück	15 / 8 / 0 / 5	12 / 10 / 5 / 1
Ek-Gabe gesamt	38	37
abdominelle Karzinom OP (davon Oesophagusresektion)	18 (4)	14 (1)
Gefäß OP	3	2
orthopädische OP	7	12

Bezüglich der Operationsdauer, der Anästhesiedauer, der intraoperativen Flüssigkeitszufuhr, des Blutverlustes sowie der Substitution von Erythrocytenkonzentraten unterschieden sich die Studiengruppen nicht signifikant (T-Test, s. Tab. 6)

Bei der Einteilung der Art der operativen Eingriffe fiel auf, dass sich in der Desflurangruppe 18 Patienten einer abdominalen Karzinomoperation unterziehen mussten, in der Propofolgruppe nur 14 Patienten. Ebenso gab es in der Desflurangruppe häufiger Oesophagusresektionen (4 Patienten) als in der Propofolgruppe (1 Patient). Diese Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

Tabelle 7 und 8 geben einen Überblick über Biometrie und Risikoprofile aller Patienten, die die Studienmedikation erhielten.

Tab. 7 Desflurangruppe: Biometrie und Risikoprofil

Pat.Nr.: Patienten Nummer, m/w: männlich/weiblich, BMI: Body Mass Index, Alk.: Alkohol, die: Tag, Zig: Zigaretten, VA: volatiles Anästhetikum zur OP, MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunden, Des: Desfluran, Sev: Sevofluran, Iso: Isofluran, expl.: explorativ, Lap.: Laparatomie, Ca: Karzinom, OP: Operation, TEP: Totalendoprothese, li/re: links/rechts, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, dv: dorsoventral, PDS: Postdiskotomiesyndrom

Pat Nr.	m/w	Alter Jahre	BMI kg m ⁻²	Alk. g/die	Zig. /die	Apache II-Score	VA	MAC -h	Eingriff/Diagnose
3	w	65	24,3	0	0	18	Sev	1,1	expl. Lap., Pankreas-Ca
4	m	60	34,6	65	0	11	Des	4,1	Oesophagusresektion, Oesophagus-Ca
7	m	76	23,7	0	0	15	Sev	3,0	TEP-Explantation Hüfte, Infekt
11	m	67	27,0	35	0	16	Iso	2,2	Hüft-TEP-Wechsel, Lockerung
13	m	73	25,1	0	0	16	Des	4,6	Whipple-OP, Pancreas-Ca
16	w	56	25,3	0	0	11	Des	2,6	Rektumresektion, Rektum-Ca
17	w	60	22,2	0	0	12	Des	3,4	Hemikolektomie li, Sigma-Ca
20	m	78	24,6	0	0	13	Des	1,5	Rektumresektion, Rektum-Ca
21	w	83	21,5	9	0	17	Des	1,6	Hemikolektomie re, Caeum-Ca
22	m	57	21,6	0	0	6	Des	2,0	Rektumresektion, Rektum-Ca
24	m	63	24,7	0	15	10	Des	3,1	Aortobifemoraler Bypass, pAVK
25	w	63	24,7	0	15	11	Sev	1,9	Hüft-TEP-Wechsel, Lockerung
27	m	69	25,7	0	0	11	Sev	3,8	Rektumresektion, Rektum-Ca
32	w	74	21,6	0	0	18	Sev	1,9	Gastrektomie, Magen-Ca
34	m	63	31,9	70	0	10	Des	5,0	Gastrektomie, Magen-Ca
35	m	66	26,4	0	0	13	Des	2,9	Dorsale Fusion, PDS
36	m	69	18,4	18	5	16	Des	4,4	Oesophagusresektion, Oesophagus-Ca
39	m	66	28,7	14	0	15	Sev	3,0	Aortobifemoraler Bypass, pAVK
40	m	52	18,4	5	5	9	Des	1,8	Expl. Lap., Magen-Ca
42	m	75	25,1	0	0	14	Sev	1,7	Hüft-TEP-Wechsel, Lockerung
44	m	37	31,4	0	0	6	Des	4,6	dv Fusion, Spondylolyse
45	m	66	23,5	0	0	12	Sev	4,0	Oesophagusresektion, Oesophagus-Ca
47	w	63	20,1	0	0	10	Des	3,3	Gastrektomie, Magen-Ca
48	w	66	19,3	81	10	11	Des	1,9	Gastrektomie, Magen-Ca
52	w	77	23,0	0	0	14	Des	3,6	Hemikolektomie re, Colon-Ca
53	m	55	27,5	0	0	9	Des	4,9	dv Fusion, Spondylolyse
56	m	59	25,9	7	30	10	Des	3,1	Aortobifemoraler Bypass, pAVK
59	m	60	23,2	70	20	14	Sev	3,8	Oesophagusresektion, Oesophagus-Ca

Tab. 8 Propofolgruppe: Biometrie und Risikoprofil

Pat.Nr.: Patienten Nummer, m/w: männlich/weiblich, BMI: Body Mass Index, Alk.: Alkohol, die: Tag, Zig: Zigaretten, VA: volatiles Anästhetikum zur OP, MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunden, Des: Desfluran, Sev: Sevofluran, Iso: Isofluran, expl.: explorativ, Lap.: Laparatomie, Ca: Karzinom, OP: Operation, TEP: Totalendoprothese, li/re: links/rechts, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, dv: dorsoventral, PDS: Postdiskotomiesyndrom

Pat Nr.	m/w	Alter Jahre	BMI kg m ⁻²	Alk. g/die	Zig/die	Apache II-Score	VA	MAC -h	Eingriff/Diagnose
1	w	41	23,4	0	0	10	Des	1,5	Sigmares.+ Hysterektomie, Ca
6	m	77	24,8	0	0	15	Iso	2,1	Rektumresektion, Rektum-Ca
8	m	71	30,1	0	10	9	Sev	3,3	Anastomosenres., Rektum-Ca
9	m	61	27,0	26	0	11	Des	1,9	Pankreasresektion, TU
10	w	62	21,6	3	20	12	Des	4,0	dv Fusion, Instabilität
12	m	48	21,2	0	20	11	Des	4,5	dv Fusion, PDS
14	w	76	25,6	0	0	12	Des	3,4	Rektumresektion, Rektum-Ca
15	m	56	26,5	26	5	12	Des	4,2	dv Fusion, Spondylolyse
18	m	61	25,7	0	0	7	Sev	1,9	Magenteilresektion, Magen-Ca
19	m	76	21,6	0	0	16	Iso	5,5	Gastrektomie, Magen-Ca
23	m	77	23,3	11	15	13	Des	3,2	Aortobifemoraler Bypass, pAVK
26	m	33	24,7	0	5	12	Des	4,1	dv Fusion, LWK4-Fraktur
29	w	67	19,5	18	0	14	Des	4,1	Pankreasresektion, Ca
30	m	62	30,2	35	0	10	Des	4,7	Dorsale Fusion, Z n. dv Fusion
31	w	40	28,6	0	0	8	Des	3,8	dv Fusion, PDS
33	m	59	32,9	0	0	9	Sev	1,4	Beinvenenthrombektomie, Thrombose
37	w	65	20,3	0	10	10	Des	1,8	Pfannenwechsel Hüfte, TEP-Lockerung
38	w	64	28,2	0	0	14	Des	2,1	Pfannenwechsel Hüfte, TEP-Lockerung
41	m	46	25,5	35	15	8	Des	3,3	dv Fusion, Instabilität
43	w	35	28,8	0	0	11	Des	2,7	Pfannenwechsel Hüfte, TEP-Lockerung
46	w	73	22,9	9	0	11	Sev	1,6	Pfannenwechsel Hüfte, TEP-Lockerung
49	w	68	26,8	0	0	9	Des	4,6	Whipple-OP, Pankreas-Ca
50	m	34	27,0	0	20	5	Des	4,1	dv Fusion, Spondylolyse
51	m	74	27,8	0	0	13	Des	2,9	Rektumresektion, Rektum-Ca
54	m	48	25,8	0	0	9	Des	3,4	Oesophagusresektion, Oesophagus-Ca
55	w	71	27,3	0	0	12	Sev	4,2	Gastrektomie, Magen-Ca
57	m	60	31,2	0	0	6	Des	3,4	Gastrektomie, Magen-Ca
58	m	72	26,2	7	0	12	Des	4,2	Gastrektomie, Magen-Ca

3.4 Sedierung

Tab. 9 Daten zur Sedierung

D: Desflurangruppe, P: Propofolgruppe, Vol%: Volumenprozent,
Angaben in Anzahl oder Mittelwert $\pm$ Standardabweichung,

	Desflurangruppe n = 28	Propofolgruppe n = 28
Sedierungsdauer (Stunden:Minuten)	11:33 $\pm$ 0,14	9:41 $\pm$ 0,13
Dosierung des Studienmedikaments D: Vol%, P: mg/kg/h (gepoolte Werte)	3,5 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 1,1
Metamizol (g), (Patientenanzahl)	1,9 $\pm$ 0,8 (n = 7)	2,3 $\pm$ 1,1 (n = 6)
Piritramid (μ g/kg/h), (Patientenanzahl)	26,1 $\pm$ 12,1 (n = 23)	25,4 $\pm$ 11,7 (n = 24)
Regionalanästhesie (Patientenanzahl)	17	13

Die mittlere Sedierungsdauer betrug in der Desflurangruppe 11 Stunden 33 Minuten (Spannweite 2:46 - 21:34), in der Propofolgruppe 9 Stunden 41 Minuten (Spannweite 3:50 - 17:50). Der Analgetikaverbrauch war in beiden Studiengruppen annähernd gleich. In der Desflurangruppe gab es eine höhere Anzahl an Patienten mit zusätzlichen Regionalanästhesieverfahren (Periduralkatheter, D 17 versus P 13). Statistisch signifikante Unterschiede fielen nicht auf (s. Tab. 9).

3.5 30-Tage-Mortalität

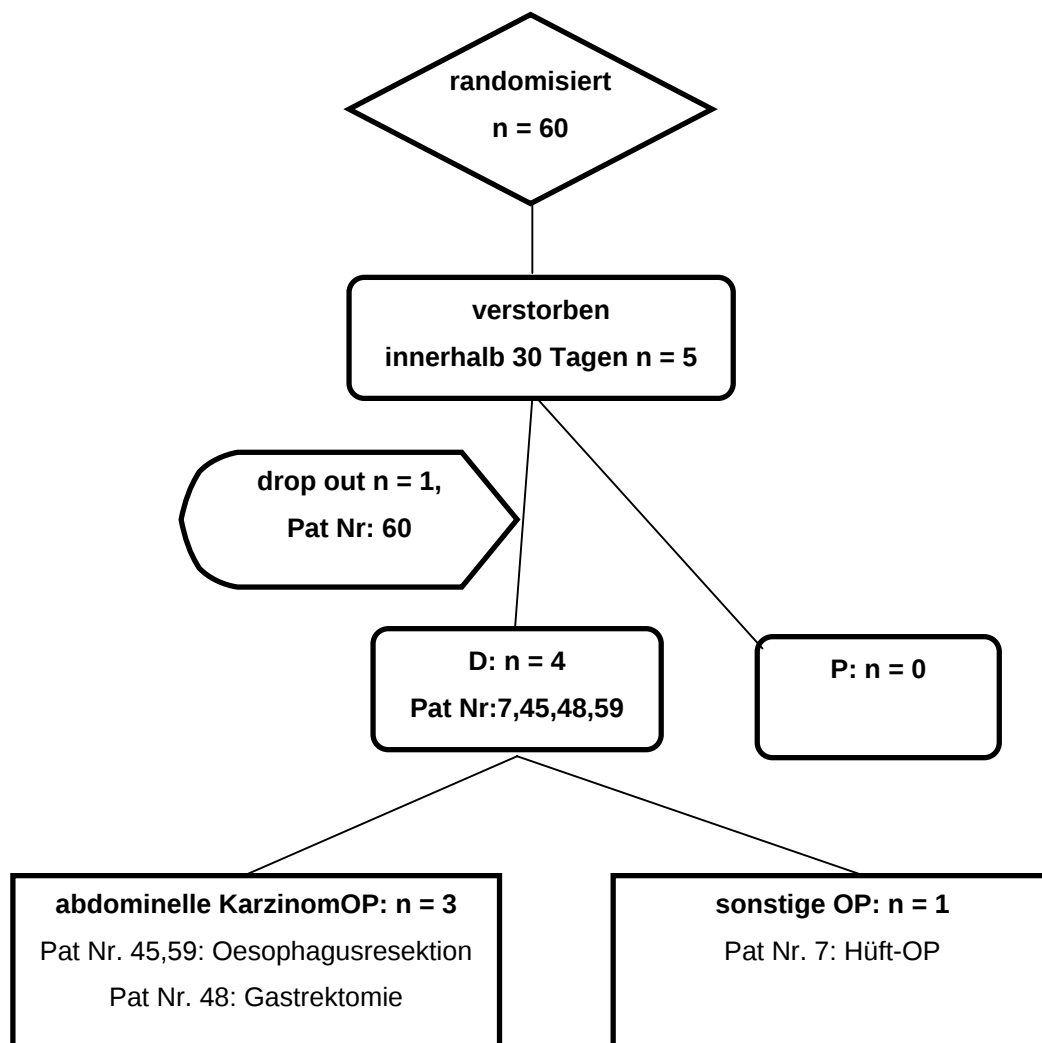


Abb. 4 30-Tage-Mortalität

Die Zahlen im Diagramm geben die Anzahl der Patienten an.
 POD: postoperativer Tag, D: Desfluran, P: Propofol, Pat.: Patient

Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 5 der 60 randomisierten Patienten. Einer dieser Patienten (Pat 60) wurde wegen einer iatrogenen Gefäßverletzung aus der Studie ausgeschlossen, bevor er die Studienmedikation erhalten hatte (drop-out). In der Desflurangruppe verstarben 4 Patienten, in der Propofolstudiengruppe verstarb keiner der Patienten. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,046$, χ^2 -Test). Obduktionen zur endgültigen Klärung der Todesursachen wurden nicht durchgeführt (s. Abb. 4).

3.5.1 Fallbeschreibungen der Todesfälle

Bei Patient 7 (D, 76 Jahre, APACHE II Score 15) wurde eine infizierte TEP der Hüfte explantiert. Der operative Eingriff dauerte 4 Stunden 5 Minuten. Es kam zu einem Blutverlust von 2400 ml. An Vorerkrankungen war eine koronare Herzerkrankung mit Z. n. PTCA (perkutane transvasale coronare Angioplastie) 1991 bekannt. Alkohol- und Nikotinabusus wurden verneint. Am 12. POD wurde der Patient im Rahmen einer abgelaufenen fulminanten Lungenembolie reanimations- und beatmungspflichtig auf die Intensivstation wieder aufgenommen, wo er am 15. POD verstarb.

Patient 45 (D, 66 Jahre, APACHE II Score 12) verstarb am 12. POD im Rahmen einer Sepsis nach einer abdominocervikalen transmediastinalen Oesophagektomie mit Magenhochzug bei stenosierendem Oesophaguscarcinom. Die Operation dauerte 6 Stunden, der intraoperative Blutverlust betrug 1100 ml. Außer einer Steatosis hepatis waren keine Vorerkrankungen insbesondere des cardiopulmonalen Systems bekannt. Alkohol- und Nikotinkonsum wurden vom Patienten verneint.

Patient 48 (D, 66 Jahre, APACHE II Score 11) verstarb am 8. POD an einer Sepsis. Er unterzog sich einer Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Y-Roux, einer Splenektomie und einer Cholecystektomie bei einem Adenocarcinom des Magens. An Vorerkrankungen bestanden eine Alkoholkrankheit (80,5 g Alkohol/Tag) mit kompensierter Leberinsuffizienz (GOT 47, γ -GT 145), eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (Kreatinin 1,24 mg/dl) und eine chronische Cholecystitis. Die Operation dauerte 2 Stunden 50 Minuten. Es kam zu einer iatrogenen Milzläsion und einem Blutverlust von 1300 ml. Am 2. POD kam es im Rahmen der globalen Gerinnungsstörung bei vorbestehendem äthyltoxischem Leberschaden zu einer Blutung, die eine operative Revision notwendig machte. Bei der Relaparatomie wurden kleinere Blutungen gestillt, der Bauchraum gespült und das Hämatom ausgeräumt. Im weiteren postoperativen Verlauf konnten die Gerinnungsstörungen trotz entsprechender Substitutionsbehandlung nicht kontrolliert werden. Es kam zu einem Multiorganversagen.

Bei Patient 59 (D, 60 Jahre, APACHE II Score 14) war ein stenosierendes Oesophaguscarcinom diagnostiziert worden. Der operative Eingriff bestand aus einer abdominocervikalen transmediastinalen Oesophagektomie mit Magenhochzug. Die Operation dauerte 7 Stunden, der intraoperative Blutverlust betrug 1150 ml. Als Vorerkrankungen bestanden ein asymptomatisches Aortenaneurysma und Z. n. Mundbodenkarzinom 1993. Präoperativ unterzog sich der Patient einer Radio-Chemotherapie. Der Patient gab einen Alkoholkonsum von 70 g/Tag und einen Nikotinkonsum von 20 Zigaretten/Tag an. Intraoperativ fiel eine grobknotig veränderte Leber auf. Unmittelbar postoperativ kam es zu erheblicher Sekretion von Chylus aus der kollaren Wunde. Wegen Anstieg der Entzündungsparameter und erheblicher Verschlechterung der Zustandes wurde die kollare Wunde am 15. POD chirurgisch revidiert. Es fand sich eine Anastomoseninsuffizienz mit Nekrosen, welche abgetragen wurden. Am 18. POD wurde das Operationsgebiet erneut revidiert und eine Drainage eingelegt. Trotz gesteigerter intensivmedizinischer Maßnahmen bildete sich ein therapierefraktäres Multiorganversagen aus, an dem der Patient am 24. POD verstarb.

Drop-out Patient 60 (64 Jahre): Bei diesem Patienten wurde im Rahmen einer Oesophagusresektion (multilokulär stenosierend wachsendes Oesophaguscarcinom, Z. n. Radio-Chemotherapie Ende 1999. Z. n. Bougierung 03/2000) intraoperativ ein großes intrathorakales Gefäß verletzt, so dass er hämodynamisch instabil wurde und die Studienmedikation nicht erhielt. Die Blutung war erst nach einer Thorakotomie beherrschbar. Eine Massivtransfusion von Erythrocytenkonzentraten und gefrorenen Frischplasmen wurde notwendig. Er verstarb 14 Tage später an einem progredienten Multiorganversagen auf der operativen Intensivstation. Cardiopulmonale Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

3.6 Nierenfunktion bzw. -schädigung

Kreatinin Clearance

Der Kreatininclearance ist alters-, geschlechts- und gewichtsabhängig. Der Normbereich liegt zwischen 80 und 160 ml/min. Erniedrigte Werte wurden bei 8 von 28 Patienten der Desflurangruppe und 6 von 28 Patienten der Propofolgruppe gemessen. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Kreatininclearancewerte zwischen den Studiengruppen gefunden werden (T-Test, s. Tab. 10, Abb. 5).

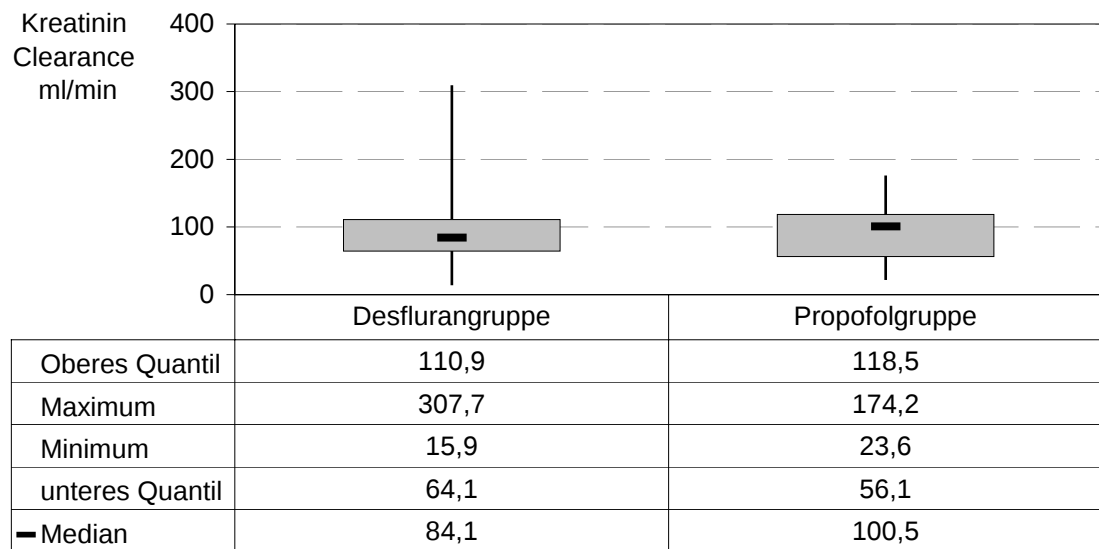


Abb. 5 Kreatininclearance, Boxplots der beiden Studiengruppen

Tab. 10 Patienten mit erniedrigter Kreatininclearance

Pat.Nr.: Patientennummer, D: Desflurangruppe, P: Propofolgruppe,
 VA: volatiles Anästhetikum, Des: Desfluran, Sev: Sevofluran, Iso: Isofluran,
 MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunde,
 * Patient mit akutem postoperativen Nierenversagen

Pat. Nr.	Studiengruppe	VA zur OP	MAC-h	Kreatininclearance
6	P	Iso	2,1	56,1
8	P	Sev	3,3	79,7
*23	P	Des	3,2	23,6
25	D	Sev	1,9	40,6
29	P	Des	4,1	45,7
30	P	Des	4,7	55,9
32	D	Sev	1,9	46,9
36	D	Des	4,4	15,9
*39	D	Sev	3,0	17,4
43	P	Des	2,7	69,8
45	D	Des	4,0	72,6
47	D	Sev	3,3	68,5
59	D	Sev	3,8	78,7

Kreatinin im Serum

Es wurde kein signifikanter Unterschied der Kreatininwerte zwischen den beiden Studiengruppen beobachtet (T-Test). Auch ein Vergleich der Werte in Bezug auf das während der Operation verwendete VA ergab keine signifikanten Unterschiede der Kreatininwerte (T-Test, s. Abb. 6, 7).

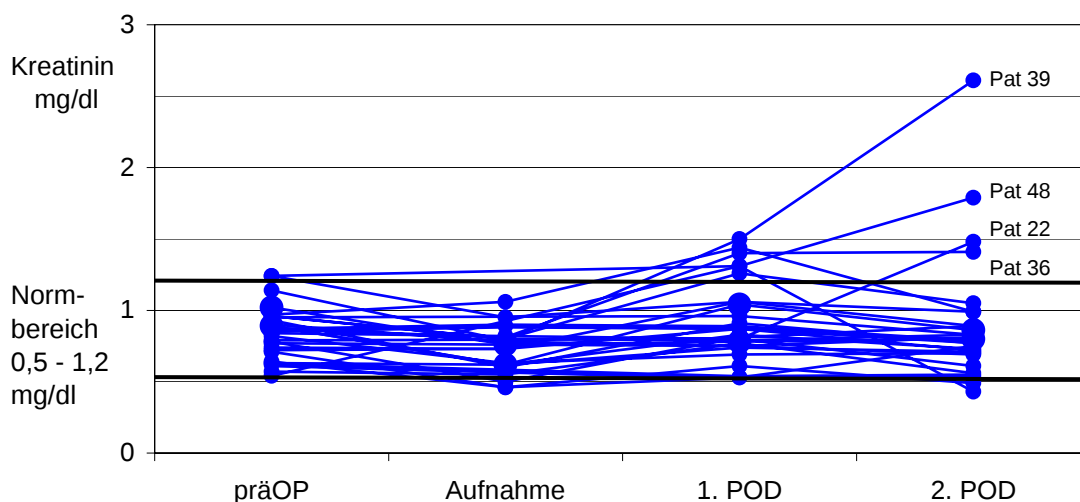


Abb. 6 Serumkreatinin in der Desflurangruppe
 präOP: präoperativ, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

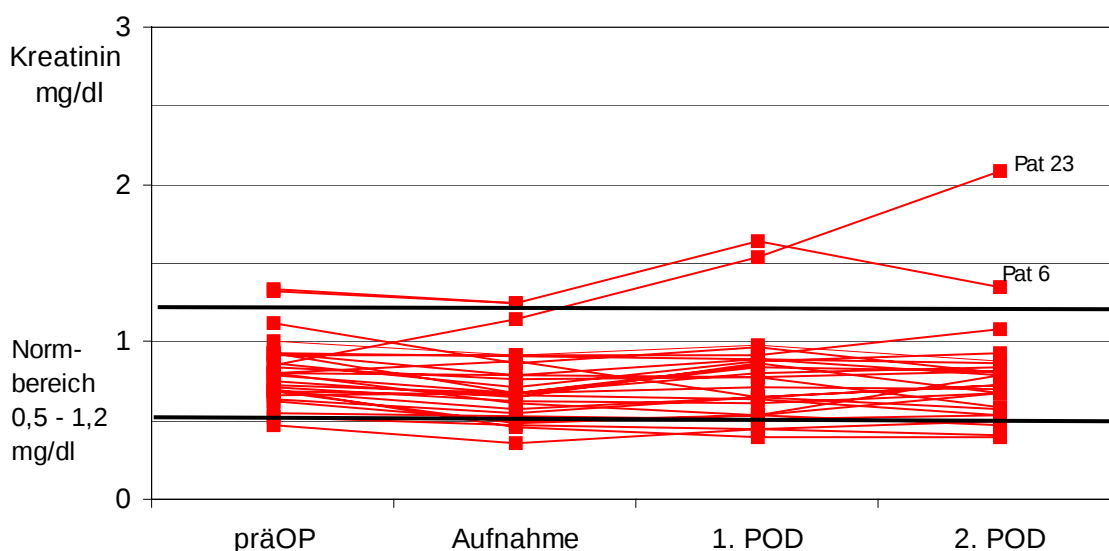


Abb. 7 Serumkreatinin in der Propofolgruppe
 präOP: präoperativ, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

Harnstoff (BUN) im Serum

Zwischen den Studiengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Harnstoffwerte gefunden (T-Test). Auch ein Vergleich der Werte in Bezug auf das während des operativen Eingriffs verwendete VA zeigte keine signifikanten Unterschiede (s. Abb. 8, 9).

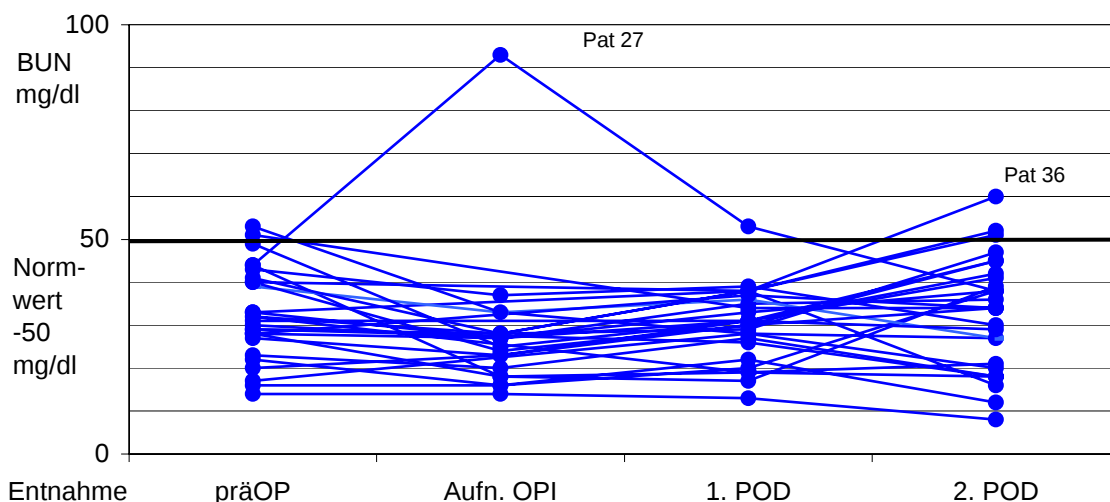


Abb. 8 Serumharnstoff (BUN) in der Desflurangruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

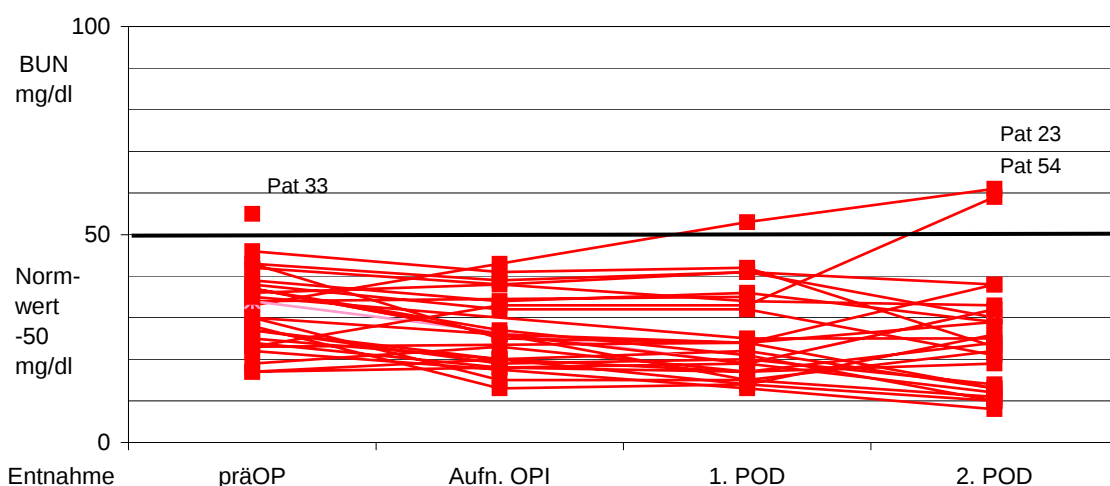


Abb. 9 Serumharnstoff (BUN) in der Propofolgruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat. Patient

N-acetyl- β -glucoaminidase (NAG) im Urin

Die NAG wurde nur bei den Patienten bestimmt, die mindestens bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages nachbeatmet wurden. Das waren insgesamt 30 Patienten, davon 17 in der Desfluran- und 13 in der Propofolstudiengruppe. Der Normbereich reicht bis 7 U/l. Eine Erhöhung der NAG fiel bei einem von 17 Patienten der Desflurangruppe und bei zwei von 13 Patienten der Propofolgruppe auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen (T-Test, s. Abb. 10, Tab. 11).

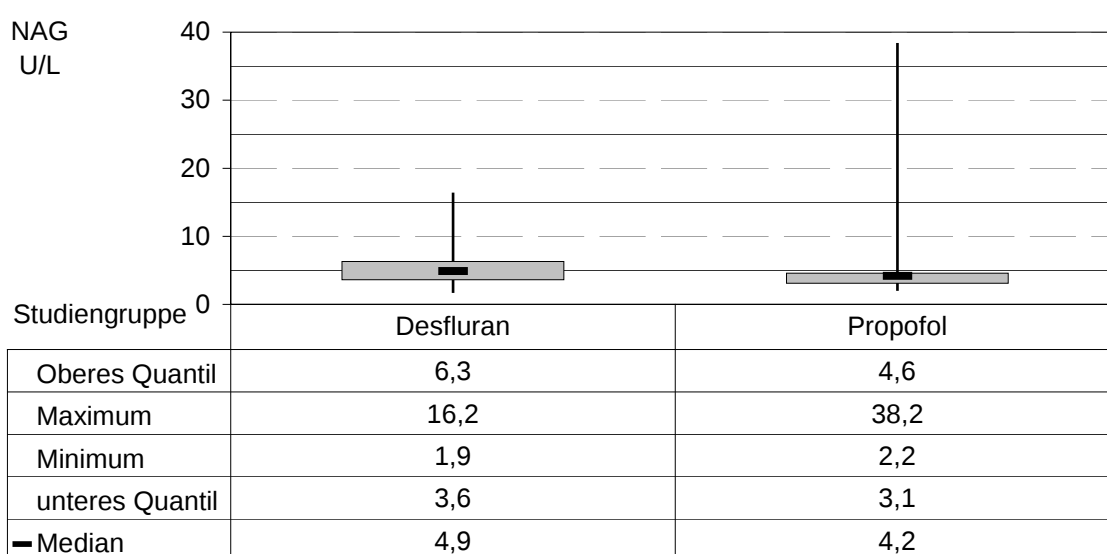


Abb. 10 NAG (N-acetyl- β -glucoaminidase) im Urin, Boxplots der Studiengruppen

Tab. 11 Erhöhte NAG (N-acetyl- β -glucoaminidase) im Sammelurin in U/l

Pat.Nr.: Patientennummer, D: Desflurangruppe, P: Propofolgruppe,
 VA: volatiles Anästhetikum, Des: Desfluran, Iso: Isofluran,
 MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunde

Pat. Nr.	Studiengruppe	VA zur OP	MAC-h	NAG
4	D	Des	4,1	16,2
19	P	Iso	5,5	7,9
23	P	Des	3,2	38,6

Fluorid im Serum

Das Fluorid im Serum wurde nur bei den Patienten bestimmt, die mindestens bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages nachbeatmet wurden. Das waren insgesamt 30 Patienten, davon 17 in der Desfluran- und 13 in der Propofolstudiengruppe. Der Normwert liegt bei $< 60 \mu\text{g/l}$. Es fielen 9 von 17 Patienten in der Desflurangruppe und 8 von 13 Patienten in der Propofolgruppe mit erhöhten Werten auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied des gemessenen Serumfluorids zwischen den Studiengruppen beobachtet werden (T-Test, s. Abb. 11, Tab. 12, 13).

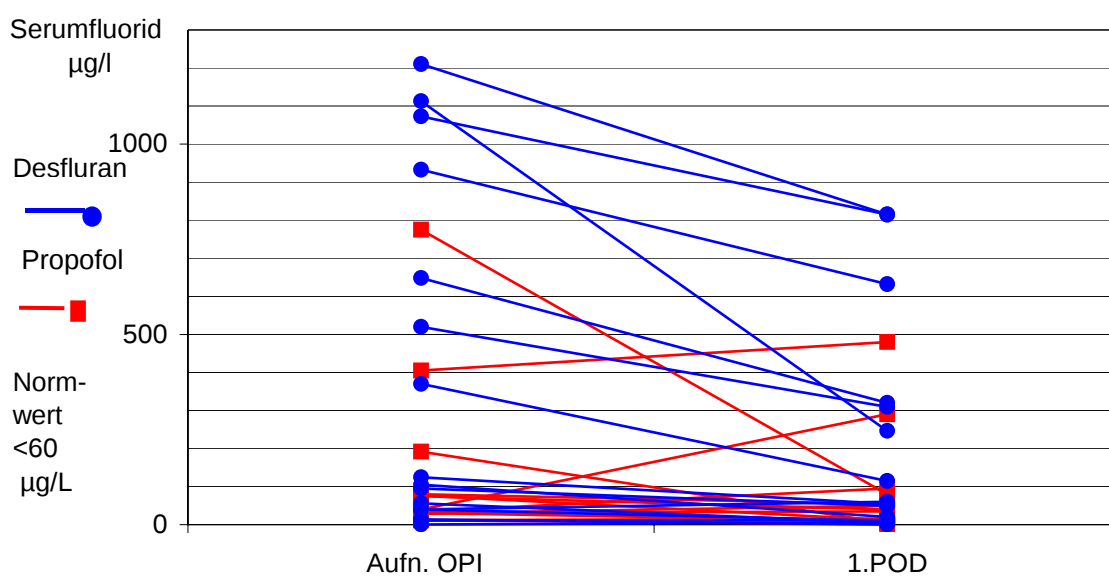


Abb. 11 Fluorid im Serum nach Studiengruppen

Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Patienten, die Sevofluran als VA während des operativen Eingriffs erhalten hatten, erreichten die OPI mit zum Teil sehr hohen Serumfluoridwerten, die im Verlauf abfielen. Die Unterschiede zu den Patienten, die Isofluran bzw. Desfluran als VA während der Operation erhalten hatten, waren zu beiden Entnahmezeitpunkten signifikant ($p < 0,001$ an beiden Entnahmezeitpunkten, T-Test, s. Abb. 12)

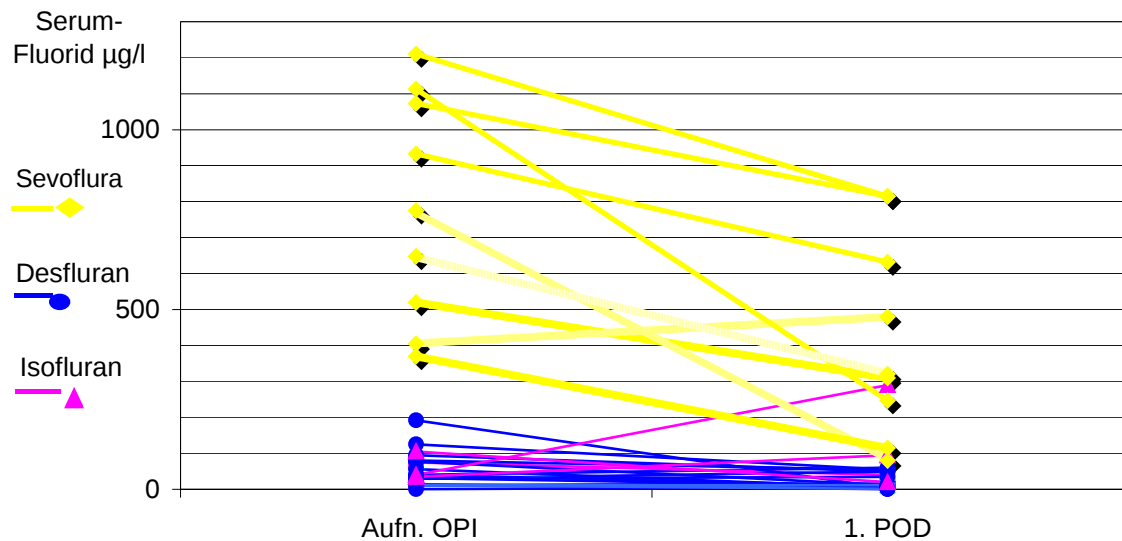


Abb. 12 Fluorid im Serum in Abhängigkeit von dem zur Operation verwendeten volatilen Anästhetikum (VA)

Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Signifikant höhere Fluoridspiegel nach intraoperativer Verwendung von Sevofluran ($p < 0,001$, T-Test).

Tab. 12 Erhöhtes Fluorid im Serum in µg/l Desflurangruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, VA: volatiles Anästhetikum, MAC-h: Stunden minimaler alveolärer Konzentration, Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Pat. Nr.	VA zur OP	MAC-h	Fluorid µg/l Aufn. OPI	Fluorid µg/l 1. POD	Abfall/Anstieg % Serumfluorid
7	Sev	3,0	520	310	-40,4
11	Iso	2,2	105	20	-81,0
17	Des	3,4	95	50	-47,4
25	Sev	1,9	370	115	-68,9
27	Sev	3,8	1210	815	-29,0
32	Sev	1,9	1113	247	-77,8
39	Sev	3,0	1073	815	-24,0
45	Sev	4,0	648	320	-50,6
59	Sev	3,8	933	632	-32,3

Tab. 13 Erhöhtes Fluorid im Serum in µg/l Propofolgruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, VA: volatiles Anästhetikum, MAC-h: Stunden minimaler alveolärer Konzentration, Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Pat. Nr.	VA zur OP	MAC-h	Fluorid µg/l Aufn. OPI	Fluorid µg/l 1. POD	Abfall/Anstieg % Serumfluorid
6	Iso	2,1	35	95	+171,4
8	Sev	3,3	775	80	-90,0
9	Des	1,9	75	40	-46,0
18	Sev	1,9	405	480	+18,0
19	Iso	5,5	40	290	+625,0
26	Des	4,1	192	4	-97,9
29	Des	4,1	80	54	-32,5
43	Des	2,7	77	12	-84,4

3.6.1 Fallbeschreibungen zur Nierenfunktion bzw. -schädigung

In der vorliegenden Studie fielen 2 Patienten mit postoperativem akuten Nierenversagen (postop. ANV) auf: ein Patient der Desflurangruppe (Patient 39) und ein Patient der Propofolgruppe (Patient 23). Beide Patienten erhielten eine aortobifemorale Y-Prothese und erholten sich, ohne dass eine Hämodialyse notwendig geworden wäre.

Patient 39 (D, 66 Jahre APACHE II Score 15) war zum Zeitpunkt der Randomisierung mit einem BMI von 29 kg m^{-2} leicht übergewichtig. Präoperativ gab er einen Alkoholkonsum von 14 g/Tag an, Nikotinabusus wurde verneint. Als Vorerkrankungen waren eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (Kreatinin 1,14 mg/dl), eine Herzinsuffizienz NYHA III, eine koronare Herzkrankheit, ein arterieller Hypertonus (präoperativ gemessener Blutdruck 170/70), ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vom Beckentyp Stadium IV bekannt. Die medikamentöse Behandlung dieser Erkrankungen bestand aus Enalapril 10 mg per os, Isosorbitmononitrat 40 mg per os, Acetylsalicylsäure 100 mg per os, Molsidomin 8 mg per os und Insulin 20 IE subkutan. Aufgrund seiner pAVK bekam der Patient einen aortobifemoralen Bypass. Der operative Eingriff dauerte 6 Stunden 50 Minuten. Während des Eingriffes erhielt der Patient 3 MAC-Stunden Sevofluran als VA. Es kam zu einem intraoperativen Blutverlust von 3000 ml, 4 Erythrocytenkonzentrate mussten substituiert werden. 1200 ml seines Blutes erhielt der Patient über die maschinelle Autotransfusion (MAT) zurück. Der Patient war im Anschluss an den operativen Eingriff 21 Stunden und 34 Minuten mit Desfluran (Studienmedikation) sediert. Bei Aufnahme auf die Intensivstation war der präoperativ erhöhte Kreatininwert mit 0,79 mg/dl im Normbereich. Am 1. und 2. POD stieg der Wert auf 1,50 bzw. 2,61 mg/dl an. Der höchste Wert wurde am 8. POD mit 5,4 mg/dl gemessen. Die Kreatininclearance sank am 8. POD bis auf 11 ml/min. Der Harnstoffwert und der NAG-Wert blieben bis zum 2. POD im Normbereich. Das Serumfluorid war sowohl bei Aufnahme auf die Intensivstation (1073 µg/l) als auch am 1. POD (815 µg/l) erhöht. Hier fiel auf, dass Patient 39 mit 24 % den geringsten

Abfall der Serumfluoridkonzentration in der Desflurangruppe zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt zeigte.

Patient 23 (P, 77 Jahre, APACHE II Score 13) war am Randomisierungstag normalgewichtig (BMI 23,3 kg m⁻²), konsumierte präoperativ 11,2 g/Tag Alkohol und rauchte 15 Zigaretten am Tag. Bekannt waren eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (pO₂ in der präoperativen Blutgasanalyse: 66 Torr) und eine pAVK vom Beckentyp Stadium IV. Eine medikamentöse Behandlung wurde verneint. Aufgrund der pAVK wurde dem Patienten eine aorto-bifemorale Y-Prothese eingesetzt. Die Dauer des operativen Eingriffs betrug 5 Stunden 20 Minuten. Der Patient erhielt 3,20 MAC-Stunden Desfluran als VA. Die Sedierungszeit mit Propofol (Studienmedikation) betrug 15 Stunden 21 Minuten. Intraoperativ kam es durch Blutverlust von 2200 ml und einer Tachyarrhythmie zu einer kurzfristigen hämodynamischen Instabilität, die mit Dopamin (insgesamt 184 mg) behandelt wurde. Der Patient erhielt 750 ml MAT-Blut, 2 Erythrocytenkonzentrate und 3 Einheiten gefrorenes Frischplasma. Bei Aufnahme auf die OPI wurde ein Kreatininwert von 1,15 mg/dl gemessen. Der Wert stieg auf 1,54 mg/dl bzw. 2,09 mg/dl am 1. POD bzw. 2. POD an. Der höchste Wert wurde am 6. POD mit 3,2 mg/dl beobachtet. Der Patient erholte sich im weiteren Verlauf der Behandlung und benötigte keine Hämodialyse. Der Harnstoffwert des Patienten war bei Aufnahme auf die Intensivstation im Normbereich (43 mg/dl), stieg aber am 1. und 2. POD auf 53 mg/ml bzw. 61 mg/ml an. Die Kreatininclearance sank auf 23,6 ml/min am 1. POD. Der NAG-Wert war mit 38,6 U/l der höchste gemessene Wert aller Patienten. Die bestimmten Serumfluoridwerte blieben im Normbereich.

Drei Patienten, bei denen **pathologische Nierenwerte** auffielen, **starben** während der ersten 30 Tage nach Ende des Beobachtungszeitraumes an Multiorganversagen als Folge einer Sepsis: Patienten 45, 48 und 59.

Bei **Patient 45 (D, 66 Jahre, APACHE II Score 12)** fiel eine leicht erniedrigte Kreatininclearance (72,6 ml/min) und ein erhöhter Serumfluoridwert (648 µg/l bei Aufnahme auf die Intensivstation) auf. Bis zum 1. POD fiel die Fluoridkonzentration um 50,6 %. Die Werte für Kreatinin, Harnstoff und NAG

blieben bis zum 2. POD im Normbereich. Der Patient verstarb nach einer Oesophagusresektion am 12. POD im Rahmen einer Sepsis an Multiorganversagen.

Patient 48 (D, 66 Jahre, APACHE II Score 11) wies eine Kreatininwerteerhöhung am 1. und 2. POD (1,31 mg/dl bzw. 1,79 mg/dl) auf. Die Werte für Kreatininclearance, Harnstoff, Serumfluorid und NAG blieben bis zum 2. POD im Normbereich. Der Patient verstarb am 8. POD nach einer erweiterten Gastrektomie an Multiorganversagen im Rahmen einer Gerinnungsstörung bei bekanntem äthyltoxischem Leberschaden.

Die bei **Patient 59 (D, 60 Jahre, APACHE II Score 14)** gemessene Kreatininclearance war mit 78,8 ml/min geringfügig erniedrigt. Die Werte für Serumfluorid waren sowohl bei Aufnahme auf die Intensivstation als auch am 1. POD erhöht (933 mg/l bzw. 632 µg/l). Das entsprach einem Abfall von 32,3 %. Die Werte für NAG, Kreatinin und Harnstoff blieben bis zum 2. POD im Normbereich. Der Patient verstarb nach einer Oesophagusresektion und mehreren Revisionen einer insuffizienten kollaren Anastomose am 24. POD im Multiorganversagen.

3.7 Leberfunktion bzw. -schädigung

Als leberrelevante Parameter wurden die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Alpha-Glutathion-S-Transferase (GST) jeweils im Serum bestimmt.

Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) im Serum

Die γ -GT wurde präoperativ, bei Aufnahme auf die OPI, und am Morgen des ersten und zweiten postoperativen Tages bestimmt. Die Normwerte liegen unter 28 IE/ml bei Männern und unter 18 IE/ml bei Frauen. Es fielen 14 von 28 Patienten in der Desflurangruppe und 11 von 28 Patienten in der Propofolgruppe mit erhöhten Werten auf. Ein signifikanter Unterschied der

Werte konnte im Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen nicht beobachtet werden (s. Abb. 13, 14, Tab. 14, 15).

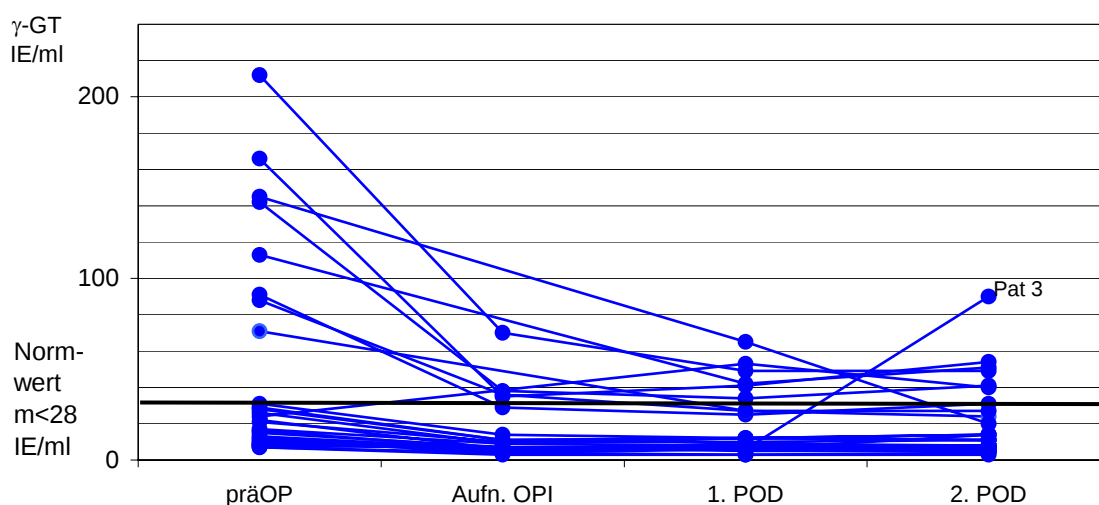


Abb. 13 γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) in der Desflurangruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

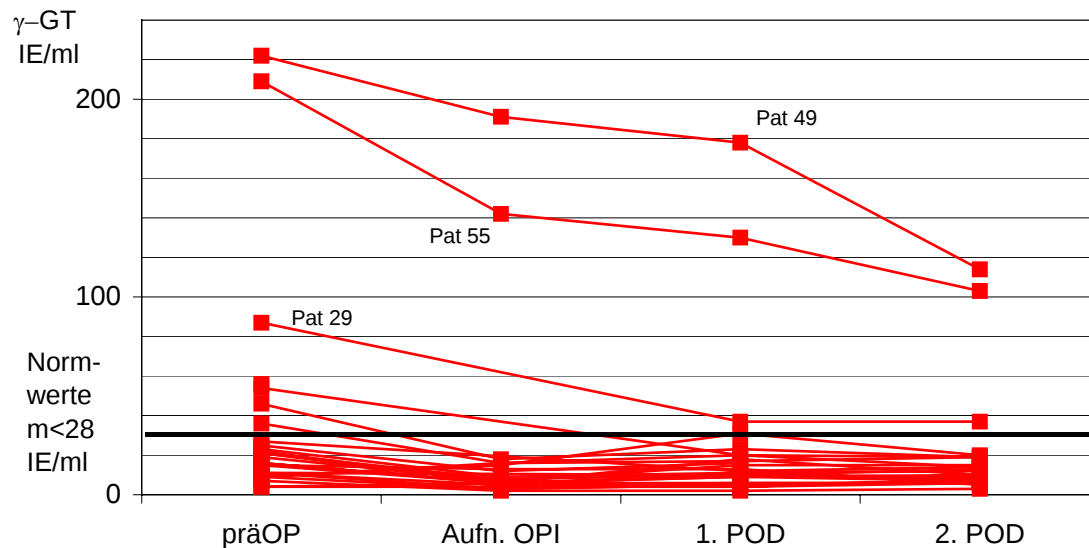


Abb. 14 γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) in der Propofolgruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

Tab. 14 Erhöhte γ -GT in IE/ml Desflurangruppe

Pat. Nr.: Patientenummer, Alk.: Alkohol, die: Tag,
 Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag, --: Wert nicht
 bestimmt

Pat. Nr.	Alk g/die	prä OP	Aufn. OPI	1. POD	2. POD
3	0	16	6	6	90
4	65	28	11	12	11
13	0	212	70	49	49
16	0	142	38	34	41
17	0	22	6	8	8
25	0	24	--	53	40
34	70	113	--	42	51
36	18	29	11	12	11
39	14	91	29	25	41
40	5	71	--	27	24
45	0	31	14	12	14
48	81	145	--	65	20
56	7	166	35	41	54
59	70	88	36	27	27

Tab. 15 Erhöhte γ -GT in IE/ml Propofolgruppe

Pat. Nr.: Patientenummer, Alk.: Alkohol, die: Tag,
 Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag, --: Wert nicht
 bestimmt

Pat. Nr.	Alk g/die	prä OP	Aufn. OPI	1. POD	2. POD
6	0	9	15	31	20
9	26	54	--	20	19
10	3	46	18	23	19
14	0	9	16	20	14
23	11	73	22	25	22
29	18	87	--	37	37
33	0	56	--	--	--
46	9	22	6	9	7
49	0	222	191	178	114
51	0	36	16	17	19
55	0	209	142	130	103

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Serum

Die GOT wurde präoperativ, bei Aufnahme auf die OPI, am Morgen des ersten postoperativen Tages und am Morgen des zweiten postoperativen Tages bestimmt. Die Normwerte sind < 15 IE/ml bei Frauen und < 18 IE/ml bei Männern. Es wurden erhöhte Werte bei 11 von 28 Patienten der Desflurangruppe und bei 15 von 28 Patienten der Propofolgruppe gemessen. Ein signifikanter Unterschied konnte im Vergleich der Studiengruppen nicht festgestellt werden (s. Abb. 15, 16, Tab. 16, 17).

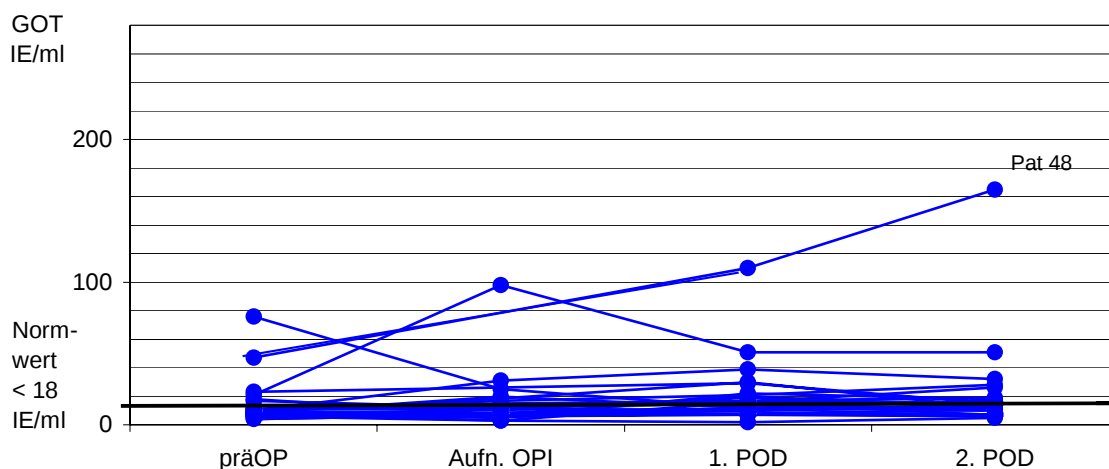


Abb. 15 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in der Desflurangruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

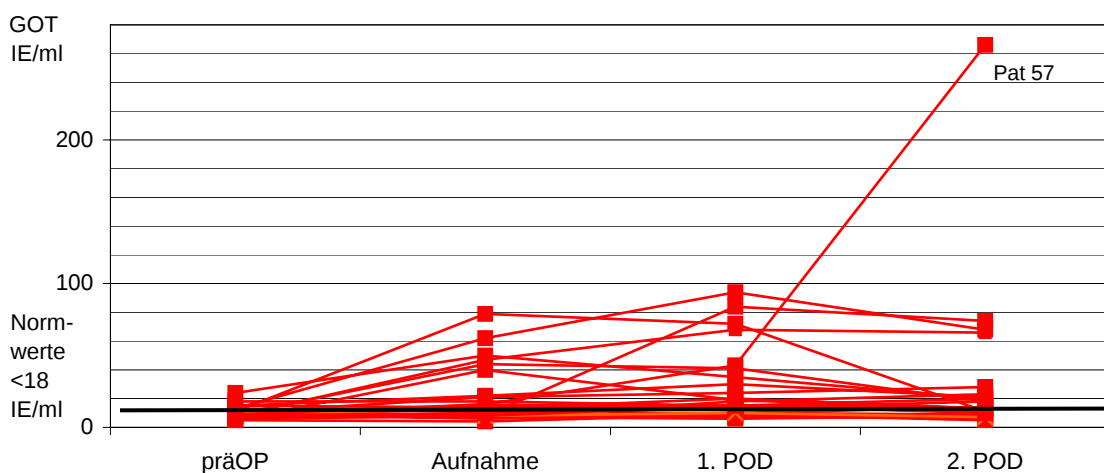


Abb. 16 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in der Propofolgruppe

präOP: präoperativ, Aufn. OPI: Aufnahme operative Intensivstation, POD: postoperativer Tag, Pat: Patient

Tab. 16 Erhöhte GOT IE/ml Desflurangruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, Alk.: Alkohol, die: Tag,
 Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag, --: kein Wert
 bestimmt

Pat. Nr.	Alk. g/die	prä OP	Aufn. OPI	1. POD	2. POD
4	65	8	20	12	13
13	0	21	98	51	51
16	0	76	25	12	7
24	0	8	5	22	18
25	0	7	--	30	12
34	70	23	--	29	15
36	18	9	17	21	28
47	0	10	31	39	32
48	81	47	--	110	165
52	0	4	7	20	13
53	0	7	11	19	12

Tab. 17 Erhöhte GOT in IE/ml Propofolgruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, Alk.: Alkohol, die: Tag,
 Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag, --: kein Wert
 bestimmt

Pat.-Nr.	Alk. g/die	prä OP	Aufn. OPI	1. POD	2. POD
6	0	9	44	41	18
8	0	6	8	84	74
10	2	15	22	30	21
14	0	5	40	19	13
15	25	11	--	15	20
19	0	8	47	68	66
23	11	9	7	18	23
26	0	7	16	13	18
30	35	8	13	20	13
37	0	15	14	8	7
49	0	11	79	72	11
51	0	18	18	15	10
55	0	24	50	35	20
57	0	9	16	43	266
58	7	13	62	94	68

Alpha-Glutathion-S-Transferase (GST) im Serum

Die GST im Serum als sensibler Marker für Schädigungen der Hepatocyten wurde bei den Patienten, die bis zum ersten postoperativen Tag nachbeatmet waren, zweimal bestimmt: bei Aufnahme auf die Intensivstation und am Morgen des ersten postoperativen Tages. Das betraf 17 Patienten in der Desfluranstudiengruppe und 13 Patienten der Propofolstudiengruppe. Der Normbereich reicht bis 7 µg/l. Erhöhte Werte wurden bei 3 Patienten der Desflurangruppe und bei 2 Patienten der Propofolgruppe gemessen (Abb. 17, Tab. 18).

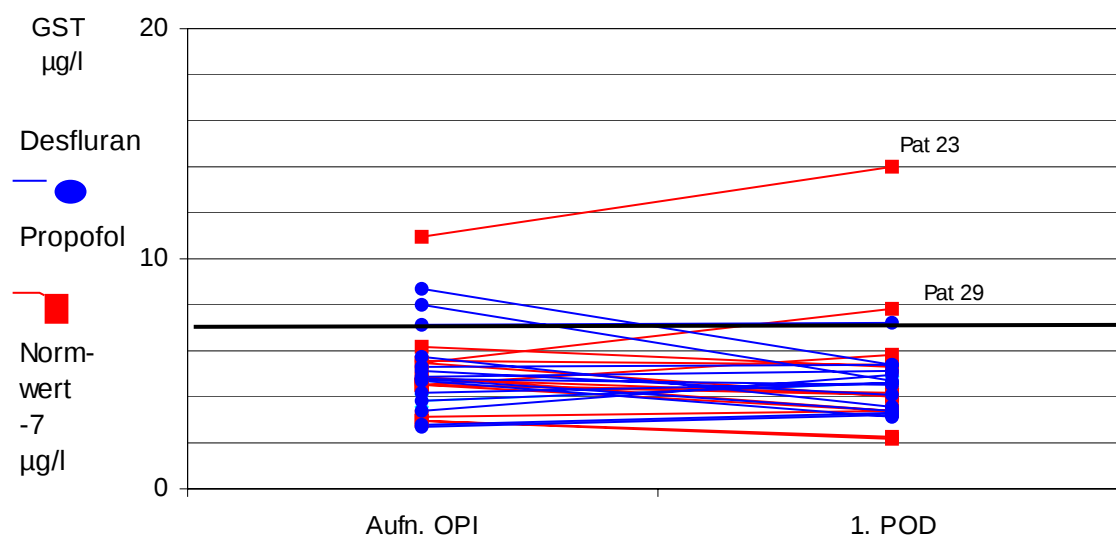


Abb. 17 GST (Alpha-Glutathion-S-Transferase) im Serum nach Studiengruppen

Pat: Patient, Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Tab. 18 Erhöhte GST (Alpha-Glutathion-S-Transferase) im Serum in µg/l

Pat. Nr.: Patientennummer, Alk: Alkohol. Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, POD: postoperativer Tag

Pat. Nr.	Studiengruppe	Alk. g/die	Aufn. OPI	1. POD
24	D	0	7,1	7,2
25	D	0	8,0	4,7
59	D	70	8,7	5,4
23	P	11	11,0	14,0
29	P	18	5,5	7,8

3.7.1 Fallbeschreibungen zu Patienten mit veränderten leberspezifischen Laborwerten

Im folgenden werden die klinischen Verläufe von 10 Patienten beschrieben, bei denen Veränderungen der untersuchten leberspezifischen Laborwerte beobachtet wurden.

Die γ -GT war präoperativ bei insgesamt 18 Patienten deutlich erhöht. Möglicherweise bedingt durch die Alkoholkarenz sanken die Werte bis zum 2. POD außer bei 4 Patienten (D: Pat. 3 und 25, P: Pat. 49 und 55)

Patient 3 (D, 65 Jahre, APACHE II Score 18) hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung einen BMI von $24,3 \text{ kg m}^{-2}$. Alkohol- und Nikotinkonsum wurden verneint. An Vorerkrankungen bestanden ein eingestellter arterieller Hypertonus und Herzrhythmusstörungen mit ventrikulären Extrasystolen. Diese wurden mit Sotalol 160 mg/Tag und Ramipril 5 mg/Tag behandelt. Der operative Eingriff war eine explorative Laparatomie bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Der Patient wurde zur postoperativen Schmerztherapie mit einem thorakalen Periduralkatheter in der Höhe Th 7/8 versorgt. Die Operation dauerte 3 Stunden 20 Minuten. Als VA kamen 1,1 MAC-Stunden Sevofluran zum Einsatz. Intraoperativ kam es zu einer Blutung von 1300 ml bei iatrogenem Milzriss. Daraufhin wurde eine Splenektomie durchgeführt. Eine Substitution von Erythrocytenkonzentraten oder Fresh-Frozen-Plasma war nicht notwendig. MAT-Blut wurde nicht gegeben. Intraoperativ kam es zu einer hämodynamischen Instabilität, die kurzzeitig mit Dopamin (insgesamt 14 mg) behandelt wurde. Der γ -GT-Wert lag präoperativ, bei Aufnahme auf die Intensivstation und am 1. POD im Normbereich. Am 2. POD stieg der Wert auf 90 IE/ml an. Die übrigen bestimmten Leberenzyme blieben bis zum 2. POD im Normbereich.

Patient 25 (D, 64 Jahre, APACHE II Score 11) hatte einen BMI von $24,6 \text{ kg m}^{-2}$ und gab einen Nikotinkonsum von 15 Zigaretten/Tag an. Als Vorerkrankungen waren eine COPD, die mit Salbutamol behandelt wurde, und ein Diabetes

mellitus, der mit Glibenclamid und Acarbose eingestellt war, bekannt. Zusätzlich wurde vom Patienten noch 15 mg/Tag Oxazepam wegen einer Schlafstörung eingenommen. Wegen einer Prothesenlockerung wurde ein Hüft-TEP-Wechsel in Vollnarkose vorgenommen. Als zusätzliches regionales Schmerztherapieverfahren kam ein 3-in-1-Block zum Einsatz. Als VA während der Operation erhielt der Patient 3,75 MAC-h Sevofluran. Die Operation dauerte 4 Stunden 35 Minuten. Während der Operation kam es bei einem Blutverlust von 2000 ml zu einer Hypotension, die durch eine Infusionstherapie und der Gabe von 2 Eigenblutkonserven behoben werden konnte. Der präoperative γ -GT-Wert lag mit 24 IE/ml im Normbereich. Der Wert stieg am 1. POD auf 53 und am 2. POD auf 40 IE/ml an. Der Wert der GOT am 1. POD stieg ebenfalls auf 30 IE/ml an. Am 2. POD war er im Normbereich. Der Wert der GST war bei Aufnahme auf die OPI mit 8 μ g/l leicht erhöht, sank aber am 1. POD wieder in den Normbereich.

Patient 49 (P, 68 Jahre, APACHE II Score 9) war zum Studienzeitpunkt mit einem BMI von 26,8 kg m⁻² leicht übergewichtig. Alkohol- und Nikotinabusus wurden verneint. An Vorerkrankungen waren ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine Refluxoesophagitis und ein durch Radiojodtherapie behandeltes autonomes Adenom bekannt. Der Patient nahm 80 mg/Tag Pantozol, 75 μ g/Tag L-Thyroxin und ca. 26 IE/Tag Insulin ein. Wegen eines Pankreaskarzinoms musste sich der Patient einer Whipple-OP unterziehen. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde der Patient mit einem thorakalen Periduralkatheter auf Höhe Th 10/11 versorgt. Die Operation dauerte 6 Stunden 30 Minuten. Während der Operation erhielt der Patient 4,6 MAC-Stunden Desfluran als VA. Der intraoperative Blutverlust betrug 900 ml, es wurden 2 Erythrocytenkonzentrate substituiert. Die γ -GT war bei diesem Patienten mit 222 IE/ml präoperativ stark erhöht. Bei Aufnahme auf die Intensivstation und am 1. POD sank der Wert auf 191 bzw. 178 IE/ml. Am 2. POD betrug der Wert noch 114 IE/ml. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Werte waren mit 79 bzw. 72 IE/ml bei Aufnahme auf die Intensivstation und am 1. POD erhöht. Präoperativ und am 2. POD lagen sie im Normbereich. Die bei Aufnahme auf die Intensivstation und am 1. POD bestimmten Alpha-Glutathion-S-Transferase (GST)-Werte blieben im Normbereich.

Patient 55 (P, 71 Jahre, APACHE II Score 12) war mit einem BMI von $27,3 \text{ kg m}^{-2}$ übergewichtig. An Vorerkrankungen war ein mit 5 mg/Tag Lisinopril eingestellter arterieller Hypertonus und eine mit 5 mg/Tag Oxybutinin eingestellte Refluxoesophagitis bekannt. Aufgrund eines blutenden und metastasierten Magenkarzinoms unterzog sich der Patient einer Gastrektomie mit Rekonstruktion nach Y-Roux. Die Operation dauerte 5 Stunden 30 Minuten, als VA wurde 4,2 MAC-Stunden Sevofluran verabreicht. Es kam zu einem intraoperativen Blutverlust von 850 ml, der mit 2 Erythrocytenkonzentraten ausgeglichen wurde. Der präoperative γ -GT-Wert war mit 209 IE/ml stark erhöht. Bis zum 2. POD sank er auf 103 IE/ml ab. Auch die GOT-Werte waren erhöht. Der höchste Wert (50 IE/ml) wurde bei Aufnahme auf die Intensivstation beobachtet. Die GST-Werte blieben im Normbereich.

Die GOT ist nicht leberspezifisch, sondern kommt auch z. B. in Muskelzellen vor. Anstiege der GOT können durch das operative Trauma bedingt sein. Allerdings wiesen 2 Patienten deutliche GOT-Anstiege erst am 2. POD auf, die auf einen möglichen Leberzellschaden hinweisen könnten (D: Pat. 48: verstorben, s.u.; P: Pat. 57).

Patient 57 (P, 60 Jahre, APACHE II Score 6) war mit einem BMI von $31,1 \text{ kg m}^{-2}$ deutlich übergewichtig und verneinte Alkohol- und Nikotinkonsum. Eine bekannte Depression wurde mit 100 mg/Tag Carbamazepin und 6 mg/Tag Diazepam behandelt. Wegen eines Magenkarzinoms wurde eine Gastrektomie vorgenommen. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde ein thorakaler Periduralkatheter in Höhe Th 7/8 gelegt. Es wurden 3,4 MAC-Stunden Desfluran verabreicht, der operative Eingriff dauerte 4 Stunden 40 Minuten. Es kam zu einem Blutverlust von 2100 ml. Blutprodukte wurden nicht substituiert. Die präoperativ und bei Aufnahme auf die OPI bestimmten GOT-Werte blieben im Normbereich. Am 1. POD kam es zu einem Anstieg auf 43 IE/ml, am 2. POD fiel ein starker Anstieg auf 266 IE/ml auf. Die Werte von γ -GT und GST blieben im Normbereich.

Die α -GST gilt als hochsensibler und spezifischer Marker für einen Leberzellschaden. Bei 5 Patienten fielen erhöhte Werte auf, allerdings zeigte

sich bei 2 Patienten (D: Pat 25 und 59) ein Abfall im Sedierungszeitraum, so dass ein möglicher Einfluss der Studienmedikation dadurch nicht belegt werden kann. Bei einem Patienten (D: Pat. 24) wurde die GST zweimal als grenzwertig (7,1 und 7,2 U/L) bestimmt. Zwei Patienten zeigten während der Sedierung einen Anstieg (P: Pat. 23 und 29).

Patient 23 (P, 77 Jahre, APACHE II Score 13) akutes postoperatives Nierenversagen zeigte die höchsten GST-Werte. Der Wert bei Aufnahme auf die OPI betrug 11,0 µg/l, der am 1. POD 14,0 µg/l. Auffällig war auch, dass der Wert nicht wie bei den anderen Patienten abfiel, sondern anstieg. Dies konnte auch bei dem zweiten Patienten der Propofolgruppe mit erhöhten GST-Werten beobachtet werden.

Patient 29 (67 Jahre, APACHE II Score 14) war mit einem BMI von 19,5 kg m⁻² leicht untergewichtig. Er gab einen Alkoholkonsum von 18 g/die an. Nikotinkonsum wurde verneint. Als Vorerkrankungen bestanden eine koronare Herzerkrankung (Isosorbidnitrat 40 mg/die), ein arterieller Hypertonus (Furosemid 40 mg/die, Captopril 100 mg/die), eine primär chronische Polyarthrit (PCP) (Cloprednol 5 mg/die, Naproxen 1 g/die, Cholecalciferol 1 g/die), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Ipratropiumbromid 0,12 mg/die, Fenoterol 0,3 mg/die, Acetylcystein 600 mg/die), eine tiefe Beinvenenthrombose (Heparin 3600 IE/die) und eine Pneumonie (Ceftriaxon 2 g/die). Die tiefe Beinvenenthrombose und die Pneumonie erlitt der Patient kurz vor dem operativen Eingriff. Wegen eines Pankreascarcinoms wurde eine Operation nach Whipple vorgenommen. Intraoperativ kam es zu einem Blutverlust von 1000 ml. Der Patient erhielt insgesamt 6000 ml Infusionslösung und 2 Erythrocytenkonzentrate. Die Operation dauerte 6 Stunden 40 Minuten, der Patient erhielt 4,1 MAC-Stunden Desfluran. Intraoperativ wurden 5 mg Dopamin zur Stabilisierung des Kreislaufs benötigt. Der GST-Wert bei Aufnahme auf die OPI war mit 5,5 µg/l normal. Am 1. POD stieg er auf 7,8 µg/ml. Der Wert für die γ-GT bei Aufnahme war mit 87 IE/ml erhöht. Am 1. und 2. POD wurden jeweils γ-GT-Werte von 37 IE/ml gemessen. Die Werte der GOT waren im Normbereich.

Bei den **3 Patienten**, die innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung **an den Folgen einer Sepsis verstarben**, zeigten sich folgende Konstellationen der untersuchten Leberwerte.

Bei **Patient 45** fiel ein präoperativ erhöhter γ -GT-Wert auf; die bis zum 2. POD bestimmten Werte und auch die GST-Werte blieben im Normbereich.

Patient 48: Schon der präoperativ bestimmte GOT-Wert war mit 47IE/ml erhöht. Am 1. und 2. POD stiegen die Werte auf 110 bzw. 165 IE/ml an. Bei diesem Patienten fiel auch eine präoperativ erhöhte γ -GT von 145 IE/ml auf. Bis zum 2. POD hatten sich diese Werte wieder auf 20 IE/ml normalisiert. Die GST-Werte blieben im Normbereich.

Auch Patient 59 wies einen präoperativ erhöhten γ -GT-Wert auf; die weiteren bis zum 2. POD bestimmten γ -GT-Werte waren nur leicht erhöht. Der GST-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation war mit 8,7 μ g/l erhöht, normalisierte sich aber am 1. POD.

3.8 Kohlenmonoxid

Die Kohlenmonoxidkonzentration wurde als das an das Hämoglobin gebundene Kohlenmonoxid (HbCO) in % des gemessenen Gesamt Hämoglobins bei Aufnahme auf die OPI, vor Extubation und 2 Stunden nach Extubation gemessen. Der Normwert liegt unter 0,8 % (s. Abb. 18, 19, Tab. 19).

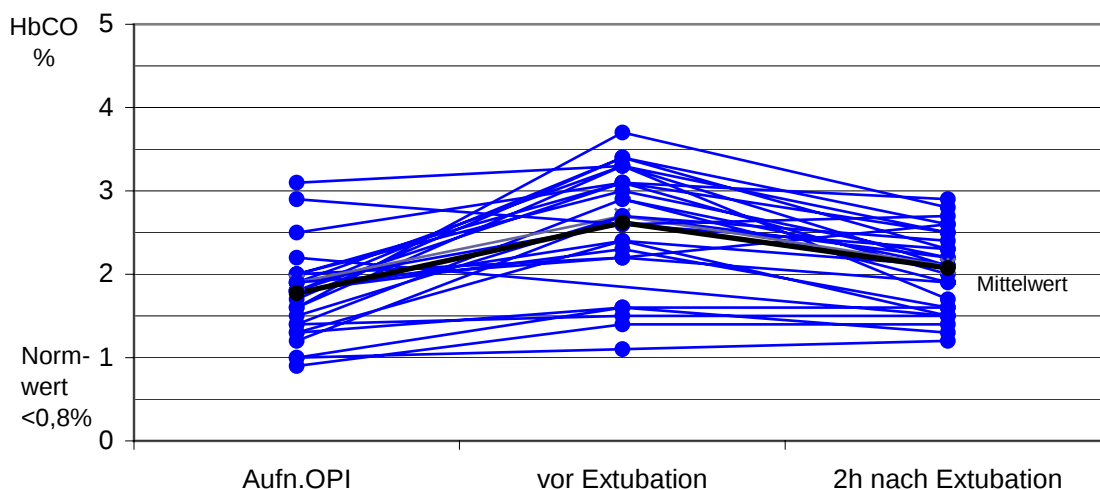


Abb. 18 Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Desflurangruppe

Aufn OPI: Aufnahme operative Intensivstation, h: Stunden,

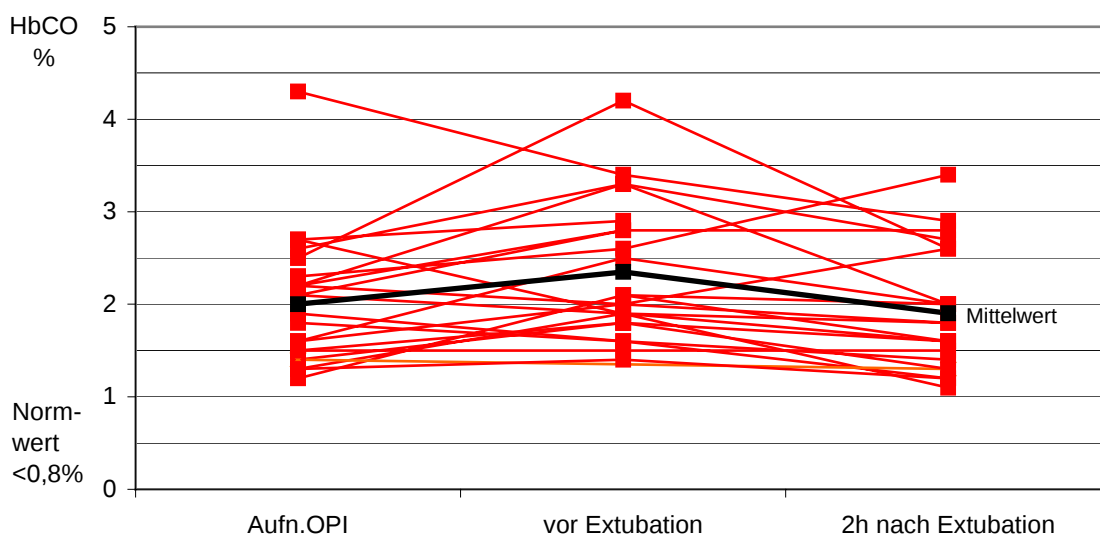


Abb. 19 Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Propofolgruppe

Aufn OPI: Aufnahme operative Intensivstation, h: Stunden,

Bei allen Patienten war die HbCO-Konzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation erhöht. Die maximalen Werte wurden bei der Messung vor Extubation beobachtet. Bei der Messung 2 Stunden nach Extubation waren die Werte meist wieder gesunken. Wie in Tab. 19 zu sehen ist, war der Anstieg der Werte in der Desfluranstudiengruppe zwischen der Aufnahme auf die OPI und der Messung 2 Stunden nach Extubation größer als in der Propofolstudiengruppe ($p = 0,012$, T-Test). Zu keinem Messzeitpunkt gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Tab. 19 **Verlauf der Kohlenmonoxidhämoglobinkonzentration in % des Gesamt-Hb in den beiden Studiengruppen**

HbCO: Kohlenmonoxid gebunden an Hämoglobin,
 Aufn OPI: Aufnahme operative Intensivstation, v: vor, p: nach, h: Stunden,
 Pat: Patient, Ext: Extubation, Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung,
 * signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen $p = 0,012$, T-Test

Studien- gruppe	Aufn. OPI	vor Extubation	2h nach Extubation	Abfall/Anstieg in % Aufn. OPI – v Ext *	Abfall/Anstieg in % v Ext– 2h n. Ext
Desfluran	1,8 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,5	+0,8 $\pm$ 0,6	-0,5 $\pm$ 0,4
Propofol	2,0 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,7	+0,4 $\pm$ 0,2	-0,5 $\pm$ 0,3

Um mögliche Bezüge zwischen dem HbCO-Wert, dem Zigarettenkonsum, der Gabe von Erythrocytenkonzentraten, dem Body Mass Index (BMI) sowie dem während der Operation verwendeten VA darzustellen, sind die Einzelwerte nochmals in Tab. 20 und 21 aufgeführt.

Tab. 20 Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb in der Desflurangruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, Zig: Zigaretten, die: Tag, Ek: Erythrocytenkonzentrat, BMI: Body-Mass-Index, VA: volatiles Anästhetikum, OP: Operation, MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunde, Aufn OPI: Aufnahme Intensivstation, v: vor, Ext: Extubation, n: nach, --: Wert nicht bestimmt

Pat. Nr.	Zig / die (Anzahl)	Ek/Beutel (Anzahl)	BMI (kg m ⁻²)	VA z OP	MAC-h	Aufn OPI HbCO (%)	v. Ext HbCO (%)	2 h n. Ext HbCO (%)
3	10	0	24,3	Sev	1,1	1,0	1,6	1,3
4	0	1	34,6	Des	4,1	1,2	2,7	2,2
7	0	8	23,7	Sev	3,0	1,8	3,4	2,3
11	15	2	27,0	Iso	2,2	1,6	3,3	1,7
13	0	5	25,1	Des	4,6	1,9	2,6	2,3
16	0	4	25,3	Des	2,6	1,8	2,4	2,1
17	0	4	22,2	Des	3,4	--	2,9	1,9
20	15	0	24,6	Des	1,5	1,3	1,6	1,6
21	0	1	21,5	Des	1,6	1,4	1,5	1,5
22	0	0	21,6	Des	2,0	1,0	1,1	1,2
24	20	2	24,7	Des	3,1	1,9	3,3	2,5
25	0	0	24,7	Sev	1,9	3,1	3,3	2,1
27	0	2	25,7	Sev	3,8	2,0	3,0	2,2
32	0	0	21,6	Sev	1,9	1,7	3,4	2,6
34	0	0	31,9	Des	5,0	2,0	3,1	2,5
35	0	0	26,4	Des	2,9	1,6	3,7	2,8
36	0	0	18,4	Des	4,4	1,4	2,9	2,1
39	0	4	28,7	Sev	3,0	1,8	3,1	2,0
40	0	0	18,4	Des	1,8	0,9	1,4	1,4
42	15	0	25,1	Sev	1,7	2,0	2,2	2,6
44	0	0	31,4	Des	4,6	2,2	--	1,5
45	0	0	23,5	Sev	4,0	1,9	2,7	2,1
47	0	2	20,1	Des	3,3	1,5	2,7	2,4
48	5	0	19,3	Des	1,9	1,9	2,2	1,9
52	0	1	23,0	Des	3,6	1,8	2,3	1,6
53	0	0	27,5	Des	4,9	2,5	3,1	2,9
56	0	0	25,9	Des	3,1	2,9	2,6	2,7
59	20	0	23,2	Sev	3,8	1,3	2,4	1,5

Tab. 21 Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb Propofolgruppe

Pat. Nr.: Patientennummer, Zig: Zigaretten, die: Tag, Ek: Erythrocytenkonzentrat, BMI: Body-Mass-Index, VA: volatiles Anästhetikum, OP: Operation, MAC: minimale alveoläre Konzentration, h: Stunde, Aufn OPI: Aufnahme Intensivstation, v: vor, Ext: Extubation, n: nach, --: Wert nicht bestimmt

Pat. Nr.	Zig/die (Anzahl)	Ek/Beutel (Anzahl)	BMI (kg m ⁻²)	VA z OP	MAC-h	Aufn. OPI HbCO (%)	v. Ext HbCO (%)	2 h n. Ext HbCO (%)
1	0	3	23,4	Des	1,5	1,5	1,5	1,5
6	20	0	24,8	Iso	2,1	1,8	1,6	--
8	0	2	30,1	Sev	3,3	2,3	2,6	3,4
9	0	2	27,0	Des	1,9	2,3	--	--
10	0	1	21,6	Des	4,0	2,2	2,8	--
12	5	0	21,2	Des	4,5	4,3	3,4	2,9
14	0	4	25,6	Des	3,4	2,1	1,9	1,8
15	0	0	26,5	Des	4,2	2,2	3,3	2,0
18	10	0	25,7	Sev	1,9	1,2	2,1	2,0
19	0	5	21,6	Iso	5,5	2,5	4,2	2,6
23	0	3	23,3	Des	3,2	1,6	2,5	2,0
26	0	0	24,7	Des	4,1	1,8	1,6	1,2
29	0	2	19,5	Des	4,1	2,2	--	1,8
30	0	0	30,2	Des	4,7	2,7	--	1,1
31	0	0	28,6	Des	3,8	1,6	2,0	2,6
33	0	2	32,9	Sev	1,4	1,3	1,9	1,6
38	0	0	20,3	Des	1,8	2,1	2,8	2,8
46	0	1	28,2	Des	2,1	1,4	--	1,3
49	0	2	25,5	Des	3,3	--	2,1	1,6
50	5	0	28,8	Des	2,7	2,7	2,9	--
51	0	0	22,9	Des	1,6	1,5	1,8	--
54	0	1	26,8	Des	4,6	--	1,8	1,3
55	10	2	27,0	Sev	4,1	2,6	3,3	2,7
57	0	0	27,8	Des	2,9	1,3	1,4	1,2
58	30	3	25,8	Des	3,4	1,9	1,6	1,4

Der Wert des **Patienten 8 (P, Sedierung während 14 Stunden 25 Minuten)** stieg von 2,6 % vor der Extubation auf 3,4 % 2 Stunden nach der Extubation. Der Patient gab keinen präoperativen Nikotinkonsum an und erhielt keine Erythrocytenkonzentrate während des Beobachtungszeitraumes.

Patient 12 (P, Sedierung während 5 Stunden 5 Minuten) zeigte eine bei Aufnahme auf die Intensivstation hohe HbCO-Konzentration (4,3 %). Er hatte während des operativen Eingriffs 4,5 MAC-h Desfluran als volatiles Anästhetikum erhalten. Ein Nikotinabusus wurde von dem Patienten verneint. Erythrocytenkonzentrate hatte dieser Patient nicht erhalten.

Patient 19 (P, Sedierung während 13 Stunden 20 Minuten) zeigte den höchsten HbCO-Wert vor der Extubation (4,2 %). Er erhielt eine lange Isoflurananästhesie mit 5,5 MAC-h. Intraoperativ wurde die Gabe von 5 Erythrocytenkonzentraten notwendig. Ein präoperativer Zigarettenkonsum wurde von dem Patienten verneint.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem zur Anästhesie während der Operation verwendeten VA und den bei Aufnahme auf die OPI ermittelten HbCO-Werten (T-Test) (s. Tab. 22).

Tab. 22 Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) in % des Gesamt-Hb bezogen auf das zur Operation verwendete VA

VA: volatiles Anästhetikum, Aufn. OPI: Aufnahme Intensivstation, v.: vor, Ext: Extubation, VA Isofluran nicht aufgeführt, da D = 1 Patient, P = 2 Patienten, Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

	VA zur OP	Aufn. OPI	v. Ext	2h n. Ext
Desflurangruppe	Des	1,7 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,5
	Sev	1,8 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,4
Propofolgruppe	Des	2,1 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,6
	Sev	1,9 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,8

Wie in Abb. 20 zu sehen, konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl von verabreichten Erythrocytenkonzentraten und der Höhe des HbCO-Wertes bei Aufnahme auf die Intensivstation festgestellt werden. Ebenso konnte keine Beziehung zwischen der Höhe des HbCO-Wertes bei Aufnahme auf die Intensivstation und dem von den Patienten angegebenen präoperativen Zigarettenkonsum aufgezeigt werden (Abb. 21). Ein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht der Patienten und der HbCO-Konzentration fand sich ebenfalls nicht (Abb. 22).

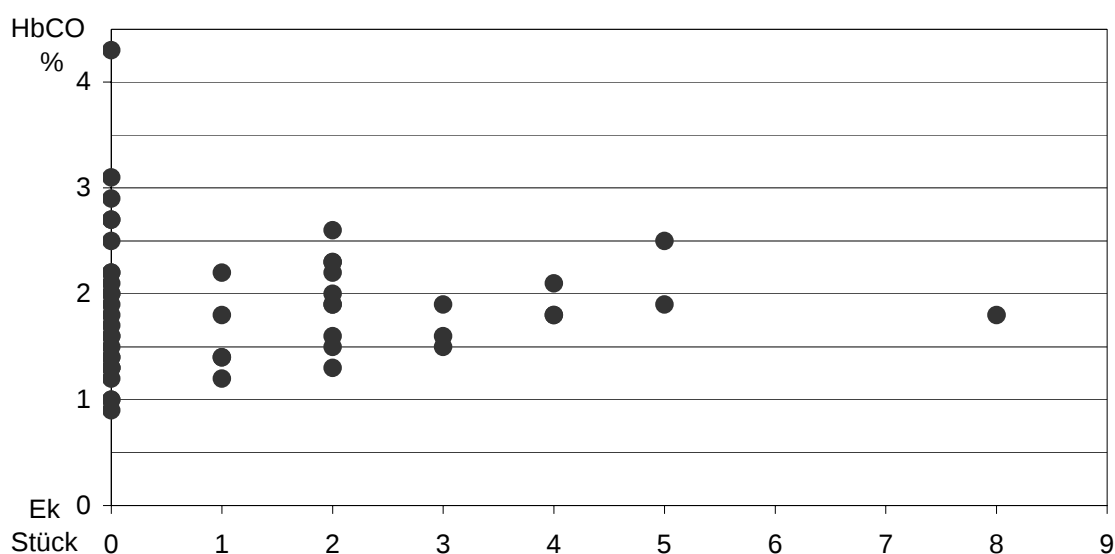


Abb. 20 Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO)-Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation zur Anzahl der gegebenen Erythrocytenkonzentrate

Ek: Erythrocytenkonzentrat

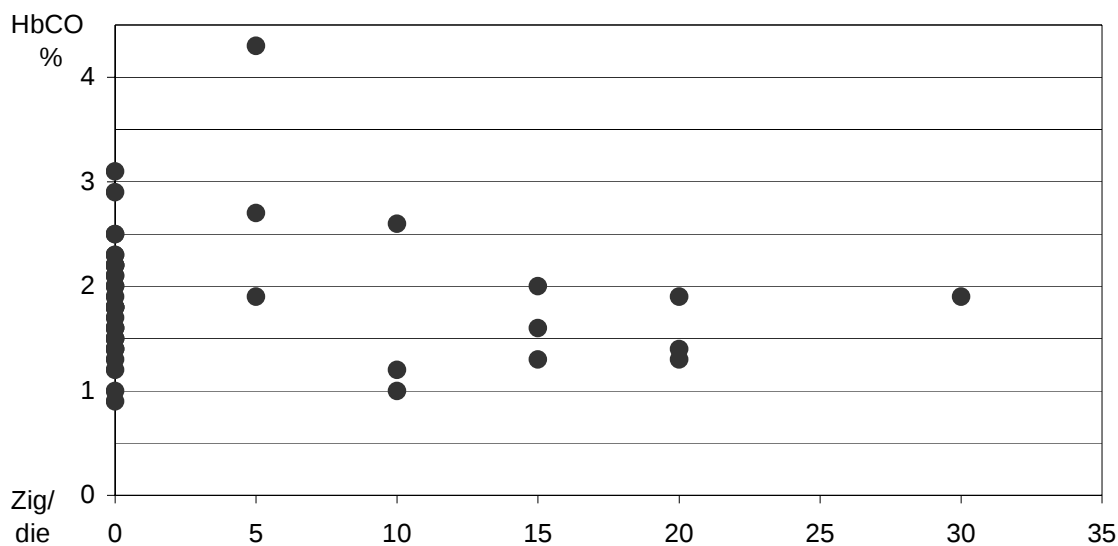


Abb. 21 Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO) -Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation und Zigaretten/Tag
Zig: Zigaretten, die: Tag

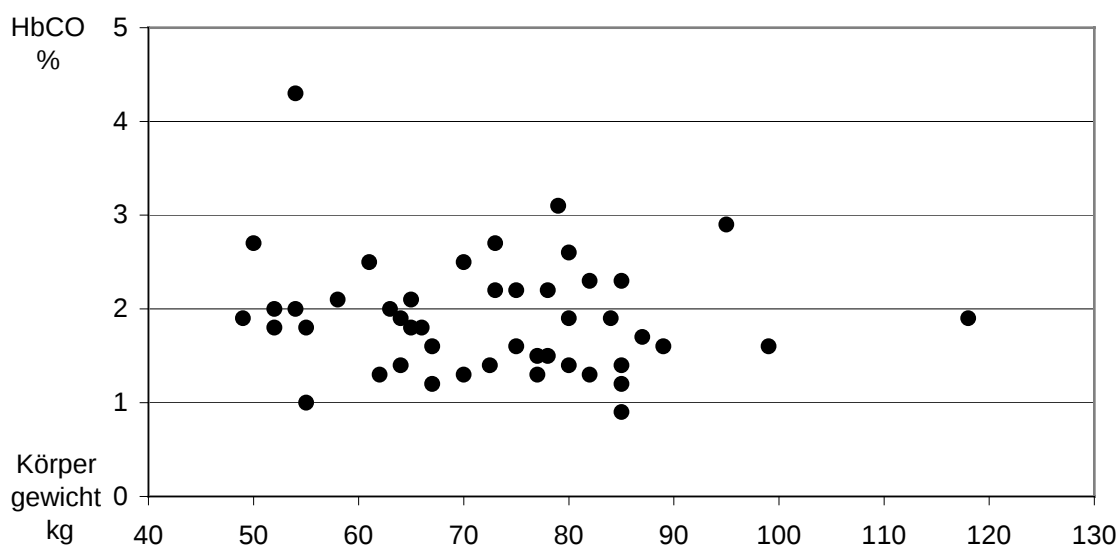


Abb. 22 Beziehung zwischen Kohlenmonoxid-Hämoglobin (HbCO)-Konzentration in % des Gesamt-Hb bei Aufnahme auf die Intensivstation und Körpergewicht

3.9 Hämodynamik

3.9.1 Herzfrequenz

Während der Sedierung wurden die Herzfrequenzen der Patienten stündlich protokolliert. Da nicht alle Patienten gleich lang sediert wurden, war die Anzahl der protokollierten Werte pro Patient unterschiedlich. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, weder zu einzelnen Zeitpunkten, noch bezüglich der Patientenmittelwerte und auch nicht bei einer gepoolten Auswertung, zu der die länger sedierten Patienten mehr Werte beisteuerten. Bei der gepoolten Auswertung fanden sich jedoch in der Propofolgruppe signifikant mehr Werte außerhalb des Normbereiches zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute als in der Desflurangruppe (28 % versus 15 %, χ^2 -Test, $P=0,047$, s. Abb. 23 und 24, Tab. 23).

In beiden Studiengruppen wurde ein Anstieg der Herzfrequenz nach Abstellen der Sedierung beobachtet. Die Mittelwerte der Ausgangsfrequenz vor der Extubation waren in beiden Gruppen annähernd gleich. Auch 1 Stunde nach Extubation waren die Mittelwerte beider Studiengruppen annähernd gleich.

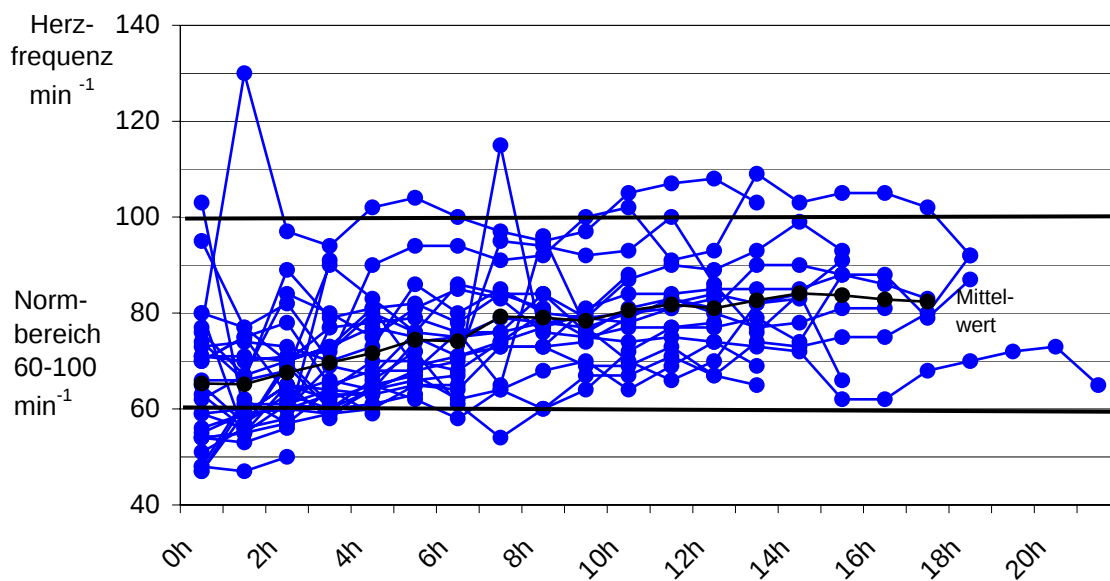


Abb. 23 Verlauf der Herzfrequenz während der Studiensedierung, Desflurangruppe

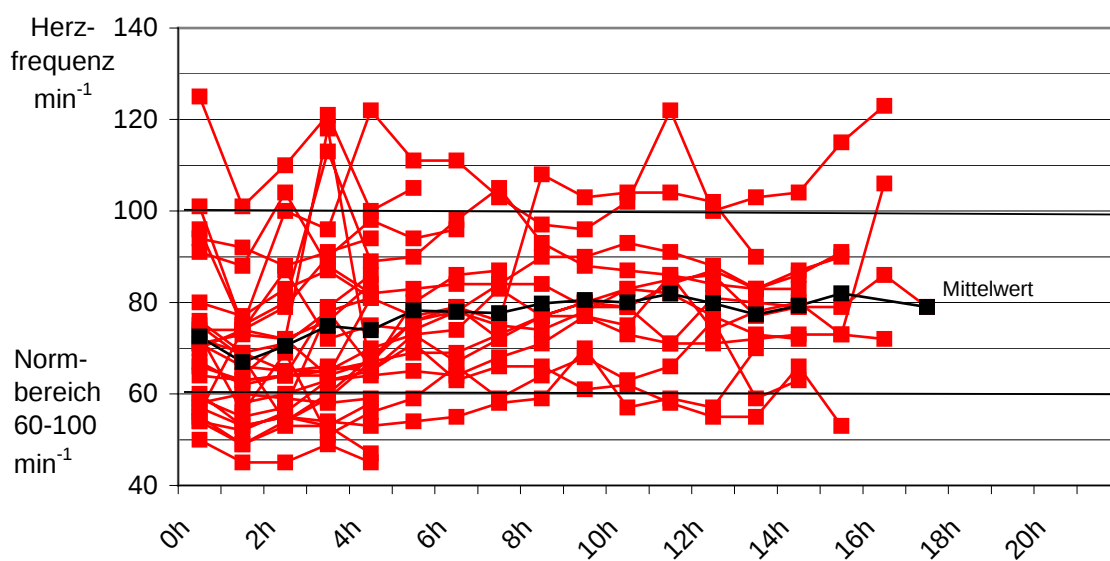


Abb. 24 Verlauf der Herzfrequenz während der Studiensedierung, Propofolgruppe

Tab. 23 Herzfrequenz während der Sedierung (1 Wert / Patient / Stunde)

bpm: beats per minute (Schläge/Minute), Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Anzahl der Werte oder Prozent der Werte,
^{*} signifikanter Unterschied $p = 0,021$, [†] signifikanter Unterschied $p = 0,031$,
[#] signifikanter Unterschied $p = 0,047$ (χ^2 -Test)

	Desflurangruppe n = 28	Propofolgruppe n = 28
Mittelwerte der Patienten, bpm	72 $\pm$ 11	72 $\pm$ 15
Anzahl der Werte	337 (100 %)	287 (100 %)
gepoolte Werte, bpm	75 $\pm$ 13	76 $\pm$ 16
Anzahl Werte > 100/min	15 (5 %)	26 (9 %)
Anzahl Werte 60 - 100/min [*]	286 (85 %)	208 (72 %)
Anzahl Werte < 60/min [†]	36 (10 %)	53 (19 %)
Anzahl Werte < 60 oder > 100/min [#]	51 (15 %)	79 (28 %)

Tab. 24 Herzfrequenz nach Stopp der Sedierung

Sed.: Sedierung, bpm: beats per minute (Schläge/Minute), h: Stunde, Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Studien- gruppe	Stopp Sed.	Stopp Sed. +1 h	Stopp Sed. +2 h	Anstieg Stopp Sed. - Stopp Sed. +1 h	Abfall Stopp Sed. +1 h - +2 h
Desfluran	78 $\pm$ 13	98 $\pm$ 15	88 $\pm$ 12	+ 20 $\pm$ 14	- 10 $\pm$ 7
Propofol	79 $\pm$ 18	95 $\pm$ 22	91 $\pm$ 16	+ 16 $\pm$ 10	- 4 $\pm$ 3

In der Desflurangruppe wurde 1 Stunde nach Stopp der Sedierung ein steilerer Anstieg der Herzfrequenz beobachtet als in der Propofolgruppe. Auch der Abfall war steiler (Tab. 24, Abb. 25 + 26). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

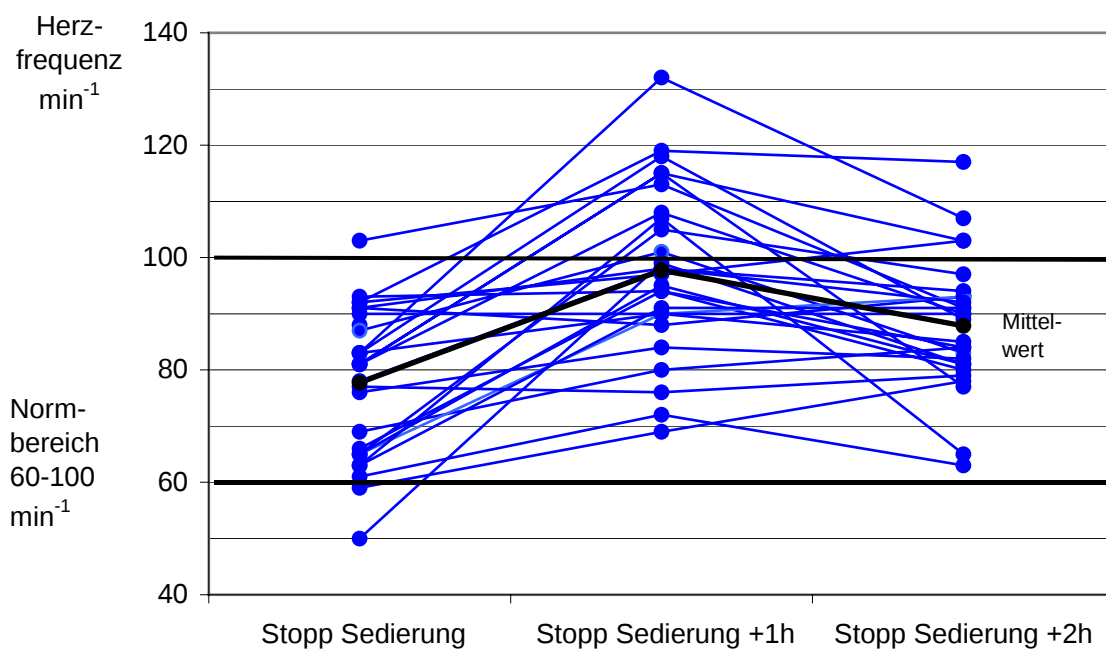


Abb. 25 Herzfrequenz bezogen auf Stopp der Sedierung, Desflurangruppe

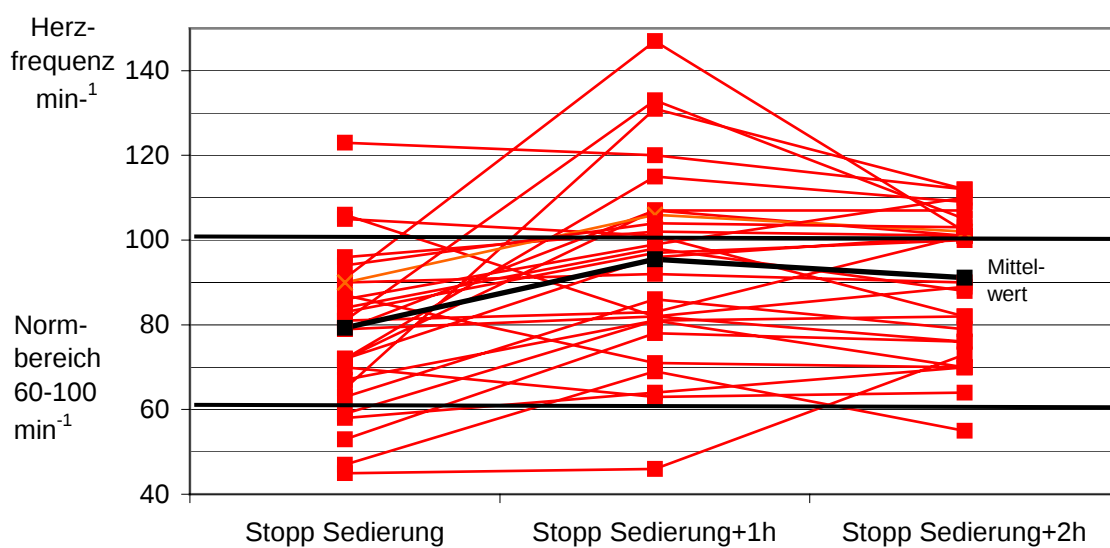


Abb. 26 Herzfrequenz bezogen auf Stopp der Sedierung, Propofolgruppe

3.9.2 Blutdruck

Während der Sedierung wurden die mittleren arteriellen Blutdrücke der Patienten stündlich protokolliert. Da nicht alle Patienten gleich lang sediert wurden, war die Anzahl der protokollierten Werte pro Patient unterschiedlich. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, weder zu einzelnen Zeitpunkten, noch bezüglich der Patientenmittelwerte und auch nicht bei einer gepoolten Auswertung, zu der die länger sedierten Patienten mehr Werte beisteuerten.

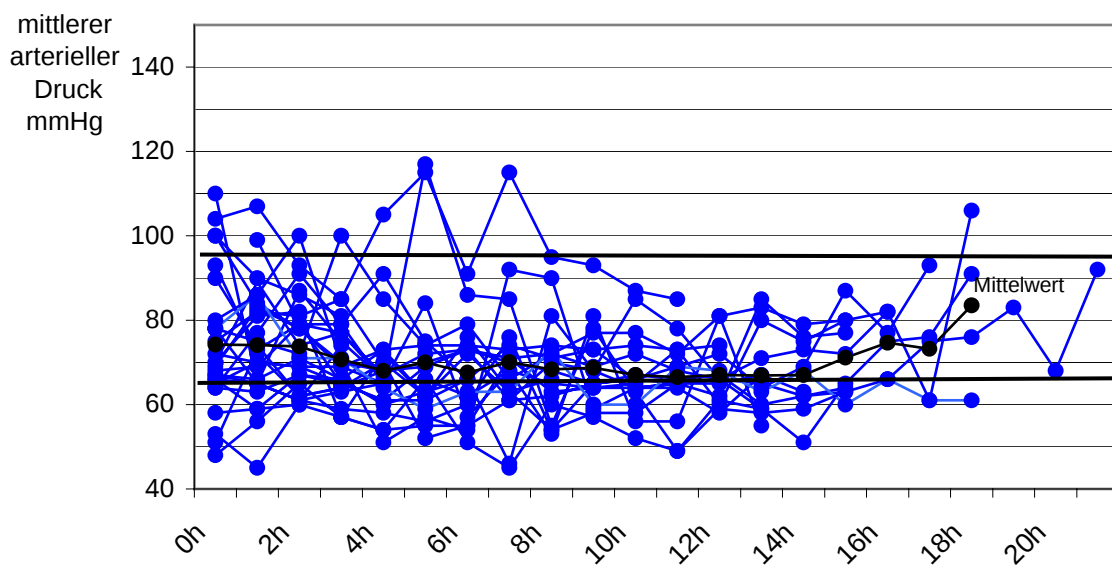


Abb. 27 Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck im Sedierungszeitraum, Desflurangruppe

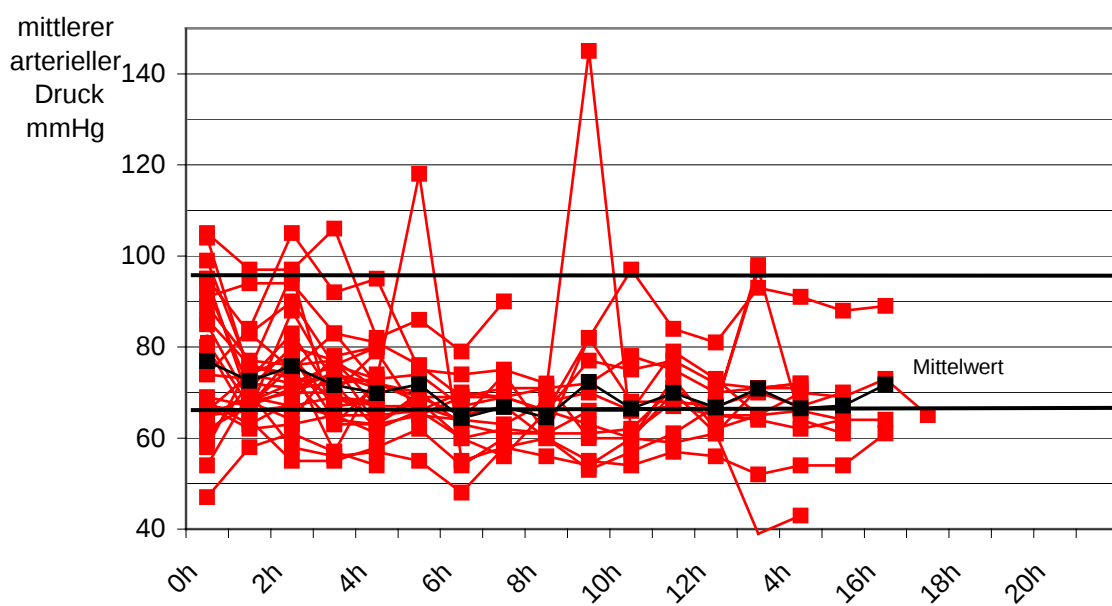


Abb. 28 Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck im Sedierungszeitraum, Propofolgruppe

Tab. 25 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP, mmHg) während der Sedierung (1 Wert / Patient / Stunde)

Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Anzahl der Werte oder Prozent der Werte

	Desflurangruppe n = 28	Propofolgruppe n = 28
MAP-Mittelwerte der Patienten in mmHg	70 $\pm$ 9	71 $\pm$ 8
Anzahl der MAP-Werte	336 (100 %)	287 (100 %)
gepoolte MAP-Werte in mmHg	70 $\pm$ 12	71 $\pm$ 12
Anzahl Werte > 95 mmHg	13 (4 %)	13 (5 %)
Anzahl Werte 65 - 95 mmHg	216 (64 %)	189 (66 %)
Anzahl Werte < 65 mmHg	107 (32 %)	85 (29 %)

Tab. 26 Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg nach Stopp der Sedierung

Sed.: Sedierung, h: Stunde, Angaben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Studien- gruppe	Stopp Sed.	Stopp Sed. + 1 h	Stopp Sed. +2 h	Anstieg Stopp Sed. - Stopp Sed. - +1h	Abfall Stopp Sed. +1h - +2h
Desfluran	72 $\pm$ 12	86 $\pm$ 13	76 $\pm$ 13	+14 $\pm$ 0	-10 $\pm$ 1
Propofol	70 $\pm$ 11	85 $\pm$ 17	75 $\pm$ 13	+15 $\pm$ 6	-10 $\pm$ 4

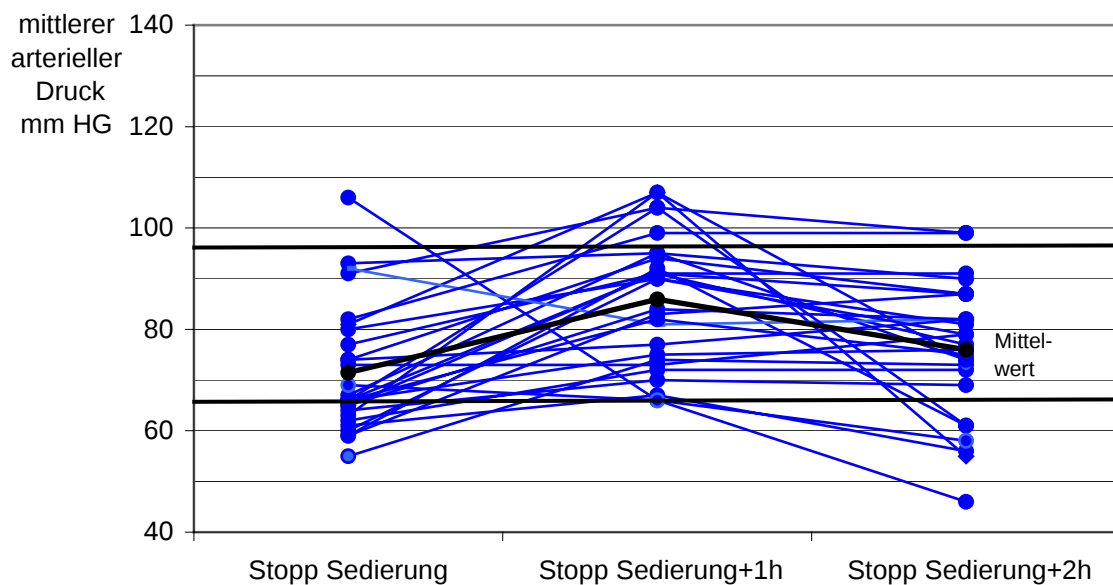


Abb. 29 Mittlerer arterieller Druck ab Stopp der Sedierung, Desflurangruppe
h: Stunde

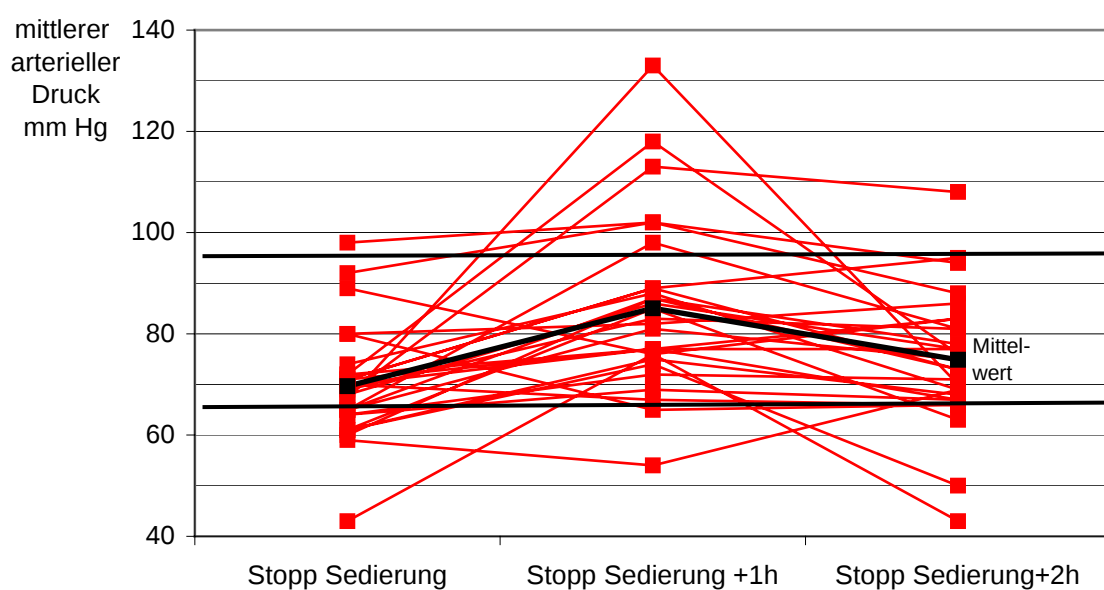


Abb. 30 Mittlerer arterieller Druck ab Stopp der Sedierung, Propofolgruppe
h: Stunde

Auch beim mittleren arteriellen Blutdruck wurde in beiden Studiengruppen der erwartete Anstieg der Werte nach der Extubation beobachtet. Der Mittelwert des mittleren arteriellen Druckes in der Desflurangruppe war eine Stunde nach der Extubation geringfügig höher als der der Propofolgruppe. Der Unterschied war nicht signifikant (T-Test, s. Abb: 29, 30).

Nach Stopp der Sedierung wurden in beiden Studiengruppen die jeweils maximalsten Blutdruckwerte im Rahmen der Extubation protokolliert.

Es fand sich ein signifikanter Unterschied beim maximalen systolischen Blutdruck nach der Extubation: Desflurangruppe 152 ± 22 , Propofolgruppe 138 ± 27 ($p = 0,049$, T-Test).

4 Diskussion

4.1 Überblick

Im Rahmen der Studie „Desfluran versus Propofol zur Sedierung beatmeter Patienten“ wurden jeweils 28 Patienten entweder mit Desfluran oder mit Propofol sediert. Die Patienten der Desflurangruppe wurden im Mittel 11 Stunden und 33 Minuten mit einer endtidalen Konzentration von $3,5 \pm 0,6$ Vol% Desfluran und die Patienten der Propofolgruppe 9 Stunden und 41 Minuten mit im Mittel 328 ± 109 mg/h Propofol i.v. sediert. Ein wesentliches Augenmerk der Studie lag auf der praktischen Durchführbarkeit der erstmals in der Klinik durchgeführten inhalativen Sedierung mit Desfluran und der Aufdeckung möglicher Vor- und Nachteile; Hauptzielgröße war die mit dem Bispektralindex elektrophysiologisch objektiv ermittelte Aufwachzeit. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie wurden im British Journal of Anaesthesia publiziert (Meiser et al., 2003).

Die Fragestellung der vorliegenden Dissertation bezieht sich auf Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil der inhalativen Sedierung mit Desfluran im Vergleich zu einer intravenösen Sedierung mit Propofol. Es sei angemerkt, dass der Sedierung auf der Intensivstation balancierte Anästhesien zu längerdauernden Operationen von im Mittel $6,08 \pm 1,78$ h (D) bzw. $6,02 \pm 1,48$ h (P) mit Isofluran (n=3), Sevofluran (n=13) oder Desfluran (n=40) vorausgegangen waren. Damit beschreibt diese Arbeit die Verträglichkeit von Desfluran an einem großen Patientenkollektiv mit Kontrollgruppe über eine lange Expositionsdauer, wie sie bislang in der Fachliteratur nicht beschrieben wurde.

4.2 Studien mit langdauernden Desflurannarkosen

Die Zulassung von Desfluran bezieht sich auf die Durchführung von Anästhesien zu Operationen. Wie auch für andere volatile Anästhetika wird eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer nicht explizit angegeben.

Die für die Zulassung bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration eingereichten tierexperimentellen Untersuchungen wurden wie folgt durchgeführt: 5 Gruppen à 10 Beagle Hunden wurden 3 mal pro Woche für 2-3 h in eine Expositions-kammer gesetzt, in die Desfluran (1,2 MAC oder 1,6 MAC), Isofluran (1,2 MAC oder 1,6 MAC) oder Sauerstoff (100 %) als Kontrolle eingeleitet wurden. Die Hunde atmeten die Anästhetika also in Spontanatmung. Die Exposition wurde solange wiederholt, bis eine Gesamtdosis von mindestens 72 MAC-Stunden verabreicht worden war. Die Tiere standen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle, zeigten keine Verhaltensauffälligkeiten und keine organischen Störungen, alle Blut- und Urinuntersuchungen waren ebenso wie die abschließende pathologische Untersuchung der Kadaver im wesentlichen ohne Befund (Hassler et al., 1988).

Die Art der Exposition dieser tierexperimentellen Untersuchungen ist jedoch nicht vergleichbar mit der Exposition bei inhalativer Sedierung: zwar wurden die Tiere repetitiv recht hohen Konzentrationen ausgesetzt, die Expositionsdauer war jedoch jedes Mal nur kurz. Es wurden keine Begleitmedikamente, etwa Opiode, verabreicht und die Tiere mussten nicht beatmet werden.

Die Arbeitsgruppe von Eger, E. I., II untersuchte bei Freiwilligen die Auswirkungen lange anhaltender Mono-Anästhesien mit Desfluran und Sevofluran über bis zu 8 Stunden auf Aufwachverhalten, kognitive Erholung und Dyskomfort (Eger et al. 1997(1), sowie auf biochemische Marker für Nephrotoxizität (Eger et al. 1997(2), Diskussion s.u.). Nachdem die Probanden über 8 Stunden einer inspiratorischen Konzentration der Atemluft von 9 Vol% Desfluran (3 Vol% Sevofluran) exponiert waren, drückten sie im Mittel bereits nach 14 min (Desfluran) bzw. 28 min (Sevofluran) auf Aufforderung die Hand, waren nach 19 min (33 min) orientiert zu Ort und Zeit und fühlten sich nach 12 h (72 h) wieder „völlig normal“. In den durchgeführten kognitiven Tests schnitten die Probanden nach Desfluran signifikant besser ab als nach Sevofluran. Würgen und/oder Erbrechen kamen in dieser Studie nach Desfluran einmal vor, nach Sevofluran fünfmal. Für die gefundenen deutlichen Unterschiede machen die Autoren neben der etwas langsameren Kinetik von Sevofluran auch dessen

Metabolit Hexafluoro-Isopropanol und das durch Reaktion mit dem Atemkalk entstandene Compound A (F_i ca. 40 ppm) verantwortlich.

Zahlreiche klinische Arbeiten untersuchten Verträglichkeit und Aufwachverhalten nach Anästhesien mit Desfluran, jedoch nur wenige nach längeren Expositionsdauern. Beaussier et al. verglichen 1998 Anästhesien mit Desfluran versus Isofluran bei 30 abdominalchirurgischen Eingriffen mit mittleren Anästhesiedauern von 5 h. Als Begleitmedikation wurden Lachgas (50 Vol%) und Fentanyl (6 µg/kg) verabreicht, Desfluran wurde im Mittel mit 0,57 MAC (entsprechend 3,5 Vol%), Isofluran mit 0,71 MAC (0,8 Vol%) eingesetzt. Die Autoren beschreiben ein vergleichbares hämodynamisches Profil, jedoch signifikant kürzere Aufwachzeiten, eine geringere Streuung der Aufwachzeiten sowie eine verkürzte Aufwachraum-Überwachungspflicht nach Desfluran. Andere Arbeiten untersuchten kürzere Expositionsdauern: Juvin et al. verglichen 1997 Anästhesien mit Desfluran, Isofluran und Propofol bei 45 über 70-jährigen Patienten nach durchschnittlich 3,3 h Anästhesiedauer und fanden schnellere Aufwachzeiten nach Desfluran. Verweildauer im Aufwachraum und postoperative Übelkeit unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Über die längste bislang in der Literatur beschriebene Expositionsdauer von Desfluran berichten Sharpe et al. in einem Fallbericht: Ein 71-jähriger Patient mit einer Enzephalopathie unklarer Ätiologie entwickelte ausgehend von Myokloni des rechten Armes einen therapierefraktären Status epilepticus. Der Patient wurde während 13 Tagen mit 4 Vol% Desfluran, anschließend während 13 Tagen mit 0,1 bis 0,6 Vol% Isofluran behandelt. Während dieser Zeit stiegen GOT, GPT, Harnstoff und Kreatinin nicht an. Aufgrund der Grunderkrankung erlitt der Patient schließlich ein apallisches Syndrom und verstarb 153 Tage nach Einlieferung ins Krankenhaus (Sharp et al., 2002).

Hingegen finden sich in der Fachliteratur zahlreiche Arbeiten über inhalative Sedierung mit Isofluran. Kong und Mitarbeiter verglichen 1989 eine inhalative Sedierung mit Isofluran mit einer intravenösen Sedierung mit Midazolam über 12 bis 24 h in einer randomisierten Studie mit 60 Patienten. Die Sedierungstiefe wurde stündlich anhand einer 6 Punkte Skala erhoben. Isofluran-Patienten

befanden sich häufiger in dem angestrebten Skalenbereich und zeigten eine schnellere Erholung nach Beendigung der Studienmedikation. In weiteren Veröffentlichungen berichten die Autoren über Cortisol- (Kong et al., 1988), Plasma-Katecholamin- (Kong et al., 1990a) und Fluoridspiegel sowie Auswirkungen auf die Nierenfunktion (Kong et al., 1990b). Wesentliche Nebenwirkungen der Isofluransedierung konnten die Autoren nicht feststellen. Der maximale Fluoridspiegel bei einem Patienten betrug 14 μmol .

Spencer und Willatts verglichen 1992 Isofluran mit Midazolam an 60 Patienten über mehr als 24 Stunden. Die Autoren beschreiben ein rascheres Weaning und konnten keine Gruppenunterschiede oder Auffälligkeiten bei den erhobenen physiologischen und biochemischen Parametern feststellen.

Daneben gibt es zahlreiche Fallberichte und retrospektive Analysen von Patienten, die zum Teil über mehrere Wochen mit Isofluran sediert wurden. Arnold et al. berichteten 1993 über 10 beatmungspflichtige Kinder, die bis zu 500 MAC-h Isofluran erhalten hatten. Häufige Indikationen zur inhalativen Sedierung bei Erwachsenen sind therapierefraktärer Status epilepticus (Mirsattari et al., 2004, Kofke et al., 1989) und Status asthmaticus (Maltais et al., 1994).

Eine japanische Arbeitsgruppe berichtete über den Einsatz von Isofluran bei 40 Patienten nach Herzchirurgie, bei denen eine längere postoperative Nachbeatmung notwendig wurde (13 bis 248 MAC-h, Tanigami et al., 1997). Sie berichten über einen maximalen Fluoridspiegel von 45 μmol .

Alle diese Arbeiten unterstreichen die gute Steuerbarkeit einer inhalativen Sedierung mit Isofluran. Ernsthafte Nebenwirkungen oder Veränderungen spezifischer Laborwerte wurden nicht beschrieben. Da Isofluran aufgrund seiner chemischen Verwandtschaft und pharmakologischen Ähnlichkeit mit Desfluran als dessen Vorgängersubstanz betrachtet werden kann, erschien der Einsatz von Desfluran zur Sedierung postoperativ nachbeatmeter Patienten über bis zu 24 h vertretbar. Zudem verspricht die neue Substanz aufgrund der vorzüglichen pharmakokinetischen Eigenschaften eine noch bessere Steuerbarkeit und

aufgrund der noch geringeren Metabolisierungsrate ein noch geringeres Potential für Schädigungen innerer Organe. Aufgrund der langen Expositionsdauer und der Anwendung bei zum Teil schwer erkrankten Intensivpatienten war es entscheidend, Verträglichkeit und Nebenwirkungen der inhalativen Sedierung mit Desfluran zu evaluieren. Hierzu wurden eine Anzahl von hämodynamischen Parametern und toxikologisch relevanten Laborwerten sorgfältig erhoben, dokumentiert und ausgewertet.

4.3 Vergleichbarkeit der Daten

In Bezug auf die operations- und anästhesiebezogenen Daten gab es zwischen den beiden Studiengruppe keine signifikanten Unterschiede.

4.4 Niere

Insgesamt fielen 2 Patienten durch ein akutes postoperatives Nierenversagen auf: ein Patient der Desfluran- und ein Patient der Propofolstudiengruppe. Beide erholten sich ohne eine Hämodialyse zu benötigen.

Beide Patienten bekamen eine aortobifemorale Y-Prothese bei bestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. Bei beiden Patienten war sowohl ein Alkohol- als auch ein Nikotinabusus vorbekannt. Bei dem Patienten der Desfluranstudiengruppe bestanden zusätzlich noch eine bekannte Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, ein Diabetes mellitus Typ II, ein arterieller Hypertonus und eine Herzinsuffizienz NYHA III. Bei beiden Patienten waren die operativen Eingriffe mit 5 Stunden 20 Minuten (Propofolgruppe) und 6 Stunden 50 Minuten (Desflurangruppe) sehr lang.

4.4.1 Fluorid und Nierenschäden?

Methoxyfluran ist ein älteres VA, das wegen nachgewiesener Nephrotoxizität kurz nach der Einführung wieder vom Markt genommen werden musste (Mazze et al., 1971). Im Gegensatz zu den meisten anderen VA wird Methoxyfluran in den Tubuluszellen der Niere und weit weniger in Hepatocyten abgebaut. Durch

das intrazellulär anfallende Fluorid kann die Nierenzelle zerstört werden (Kharasch et al., 1995). Gleichzeitig kommt es zur Erhöhung des Serumfluoridspiegels. Bevor der Pathomechanismus der Nephrotoxizität von Methoxyfluran bekannt war, wurden der erhöhte Serumfluoridspiegel als ursächlich für die Nephrotoxizität angesehen und daher 50 µmol/l Serumfluorid als Toxizitätsgrenze festgelegt (Cousins und Mazze, 1973).

In vielen Publikationen zur Langzeitsedierung mit Isofluran wurden daher Serumfluoridspiegel explizit angegeben, die meist unter 50 µmol/l lagen. In einem Fallbericht von einem 2-jährigen Mädchen, welches nach Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers mit 107 MAC-Stunden Isofluran sediert worden war, wird ein maximaler Serumfluoridwert von 36,8 µmol/l (694 µg/l) beschrieben. Die Nierenfunktion des Mädchens war jedoch zu keiner Zeit eingeschränkt (Truog und Rice, 1989).

Im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran werden Enfluran und Sevofluran in erheblichem Umfang verstoffwechselt (in Hepatocyten), wodurch hohe Serumfluoridspiegel entstehen können. Conzen et al. fanden jedoch keine Verschlechterung der Nierenfunktion bei 41 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz nach Anästhesien mit Sevofluran oder Enfluran, bei denen Serumfluoridspiegel von durchschnittlich 25 µmol/l (nach Sevofluran) bzw. 13 µmol/l (nach Enfluran) gemessen wurden.

Mazze et al 1977 untersuchten 8 Freiwillige nach 9,6 MAC-h Enfluran und fanden Serumfluoridspiegel von durchschnittlich 34 µmol/l nach 6-8 Stunden. Bei ihren Probanden war die Konzentrationsfähigkeit der Nieren, bestimmt mit dem Vasopressionstest, um 26 % eingeschränkt. Die Autoren gehen davon aus, dass diese geringfügige Einschränkung klinisch nicht bedeutsam ist.

Gessner et al. berichteten 1994 über Fälle akuter Fluoridvergiftungen in einem Dorf in Alaska durch einen Defekt an der Trinkwasseraufbereitungsanlage. Dort zeigten 91 % der 300 Bewohner Symptome einer akuten Fluoridvergiftung wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Bauchschmerzen und Parästhesien. Ein Patient verstarb an dieser Vergiftung. Seine post mortem gemessene

Urinfluoridkonzentration betrug 1220 $\mu\text{mol/l}$ (25 000 $\mu\text{g/l}$). Bei einer 37-jährigen Patientin wurde eine Serumfluoridkonzentration von 480 $\mu\text{mol/l}$ (9100 $\mu\text{g/l}$) gemessen. Diese Frau zeigte schwerste Vergiftungssymptome, erholte sich aber ohne bleibende Schäden. Im Trinkwasser der Bevölkerung befand sich am Tag des Unfalls eine Fluoridkonzentration von 8000 $\mu\text{mol/l}$ (150 000 $\mu\text{g/l}$). Bei der Trinkwasserfluoridierung wird eine Konzentration von 53 $\mu\text{mol/l}$ (1000 $\mu\text{g/l}$) angestrebt. Hieraus resultieren Serumfluoridspiegel von 0,5 - 1,6 $\mu\text{mol/l}$ (10 - 30 $\mu\text{g/l}$) (Gessner et al., 1994).

In der von uns durchgeführten Studie wurde Fluorid im Serum bestimmt, um auf eine mögliche Metabolisierung von Desfluran aufmerksam zu werden. Tatsächlich fanden wir keine erhöhten Serumfluoridspiegel während der inhalativen Sedierung mit Desfluran im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings erreichten 15 Patienten beider Gruppen die Intensivstation mit erhöhten Fluoridspiegeln ($>60 \mu\text{g/l}$). Alle Patienten mit sehr hohen Fluoridspiegeln ($>200 \mu\text{g/l}$) waren während der vorausgegangenen OP mit Sevofluran anästhesiert worden (vgl. Abb. 12).

Bei 2 Patienten nach Isofluran erreichten die Fluoridspiegel erst am nächsten Morgen pathologische Werte. Dies kann durch die stärkere Speicherung von Isofluran in peripheren Geweben und die langsame Rückverteilung und Verstoffwechselung von Isofluran erklärt werden. Der höchste bei Aufnahme gemessene Spiegel betrug 64 $\mu\text{mol/l}$ (1210 $\mu\text{g/l}$).

Bei fast allen Patienten fiel der Serumfluoridspiegel bis zum nächsten Morgen deutlich ab. Zwar lagen einige Fluoridspiegel deutlich (bis zu 20mal) oberhalb der Norm, bei 3 Patienten sogar oberhalb der früher als Toxizitätsgrenze angesehenen 50 $\mu\text{mol/L}$, allerdings noch deutlich (8-mal) unter den Konzentrationen, die in der Veröffentlichung von Gessner et al. mit Symptomen einer akuten Vergiftung assoziiert waren.

Von den beiden Patienten, die ein akutes postoperatives Nierenversagen erlitten, war der Patient der Desflurangruppe (erhöhter Serumfluoridwert) mit

Sevofluran anästhesiert worden, wohingegen der Patient der Propofolgruppe (normale Serumfluoridwerte) eine Desflurananästhesie erhalten hatte.

4.4.2 Nierenfunktionstests und Toxizitätsmarker

Bei der Zerstörung von Tubuluszellen der Niere wird N-acetyl- β -glucoaminidase (NAG) freigesetzt (Lochhead, 1997). Zur Kontrolle der Tubuluszellen wurde in der Studie die NAG im Urin bestimmt. Signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurden nicht festgestellt.

Weiterhin wurden Kreatinin und die Kreatininclearance zur Kontrolle der Nierenfunktion bestimmt.

Insgesamt konnte bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen beobachtet werden (T-Test).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Nebenwirkungen bei keinem der beiden Studienmedikamente im Hinblick auf die Nierenfunktion nachgewiesen werden konnten, insbesondere keine nachteilige Wirkung des verwendeten volatilen Anästhetikums Desfluran.

4.5 Leber

Seit der klinischen Einführung von Chloroform 1847 durch den schottischen Gynäkologen James Young Simpson und den zahlreichen Berichten über Nebenwirkungen der Halothananwendung in den 1950er Jahren werden VA mit leberschädigenden Nebenwirkungen assoziiert. Dabei gilt die Halothan-induzierte Hepatitis als prototypisches Beispiel (Trudell et al., 1991; Hubbard et al., 1988).

Durch die Oxidation von Halothan entsteht Trifluoroacetat (TFA), welches durch Hydrolyse in hochreaktive Komponenten gespalten wird. Diese können sich kovalent mit den Leberproteinen im endoplasmatischen Retikulum verbinden und werden an der Oberfläche der Hepatocyten exprimiert (Fee und Thompson,

1997). Gegen diese Moleküle bildet der Körper Antikörper vom Typ IgG (Kenna et al., 1988). Diese Antikörper werden im Serum der mit Halothan exponierten Patienten gefunden (Pohl, 1993).

In der Literatur wurden zwei Fälle einer schweren durch Desfluran induzierten Hepatitis beschrieben. Es wurden TFA-Antikörper im Blut gefunden (Martin et al., 1995; Berghaus et al. 1999). Es wurde vermutet, dass bei beiden Patienten im Rahmen zurückliegender Anästhesien mit Halothan eine Sensibilisierung gegen TFA-Epitope stattgefunden hat.

Das morphologische Korrelat dieser Hepatitis sind zentrolobuläre Nekrosen (Moult und Sherlok, 1975). Als Risikofaktoren gelten Fettleibigkeit, weibliches Geschlecht, mittleres Lebensalter, genetische Disposition und häufige Anästhesien mit VA in kurzer Zeit (Cousins et al., 1989; Hoft et al., 1981).

Verschiedene Autorengruppen untersuchten die Leberfunktion bei der Anwendung von Desfluran als VA. In Versuchen an Ratten hatte man keine Erhöhung der Leberenzyme festgestellt (Eger et al., 1987).

Bei einer Studie an zehn gesunden Freiwilligen, die eine durchschnittlich 90 Minuten dauernde Desflurananästhesie erhielten, wurde keine Erhöhung der Leberenzyme GOT, GPT und γ -GT gefunden (Jones et al., 1990).

In einer weiteren Studie an 12 gesunden Freiwilligen wurde die Leberfunktion während einer achtstündigen Desflurananästhesie mit einer Sevoflurananästhesie verglichen. Es zeigte sich ein geringfügiger, jedoch statistisch signifikanter Anstieg der GPT in der mit Sevofluran anästhesierten Gruppe, jedoch nicht in der Desflurangruppe (Eger et al., 1997).

Bei der Betrachtung der Laborparameter γ -GT und GOT in der vorliegenden Studie fiel auf, dass bei den Patienten mit erhöhten Werten schon häufig präoperativ Werteerhöhungen bestanden. Einige dieser Patienten gaben einen präoperativ bestehenden Alkoholkonsum an, bei anderen Patienten vermuten

wir ihn trotz gegenteiliger Angabe. Bei weiteren Patienten bestand präoperativ eine Medikation, die zu Erhöhung von Leberenzymen führen kann.

Eine signifikante Erhöhung der von uns untersuchten Leberenzyme konnte im Vergleich der Studiengruppen nicht beobachtet werden. Leberschädliche Nebenwirkungen der Studienmedikation insbesondere von Desfluran waren daher in der vorliegenden Studie nicht nachzuweisen.

4.6 Kohlenmonoxid

Die Gefährlichkeit hoher Kohlenmonoxidhämoglobinwerte (HbCO) im Blut erklärt sich durch die schlechtere Gewebeoxygenierung bei erhöhten HbCO-Werten (Hendrickx et al., 1996). Erhöhte HbCO-Werte können neurologische sowie psychiatrische Folgeschäden verursachen (Hardy und Thom, 1994; Seger und Welch 1994; Tibbles und Perotta, 1994). Weiterhin wurden bei kardial gesunden Patienten mit erhöhten HbCO-Werten in der Ausatemluft während einer Allgemeinanästhesie häufiger ST-Streckensenkungen im Elektrokardiogramm festgestellt (Ching-Sheng et al., 2001).

Durch den Abbau von Hämoglobin aus Erythrocyten und von Myoglobin aus den Muskelzellen besteht ein physiologischer HbCO-Wert von 0,4 % bis 0,8 % (Coburn, 1970).

Eine Erhöhung der physiologischen Werte kann durch Nikotinabusus (Woehlck et al., 1999) und Fremdbluttransfusionen von Rauchern beobachtet werden (Millar und Gregory, 1972). Auch durch das Einatmen von Kohlenmonoxid, das bei der Reaktion des Kohlendioxidabsorbermaterials mit dem VA entsteht, können die HbCO-Werte ansteigen (Fang und Eger, 1994).

Die Entstehung von Kohlenmonoxid im Absorbermaterial ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig:

- Absorbermaterial: In Baralyme® (Hauptbestandteil $\text{Ba}^{2+}\text{CO}_3^{2-}$) entsteht häufiger Kohlenmonoxid als in Soda Lime® (Hauptbestandteil Na_2CO_3).
- Feuchtigkeit des Absorbermaterials: In Soda Lime® entsteht bis zu einem Wassergehalt von mindestens 4,8 % (normal: 15 %) und in Baralyme® bis zu einem Wassergehalt von mindestens 9,7 % (normal 13 %) nahezu kein Kohlenmonoxid.
- Temperatur des Absorbermaterials: je höher die Temperatur des Absorbermaterials, desto mehr Kohlenmonoxid entsteht.
- Anästhetikum: bei vorgegebener minimaler alveolärer Konzentration (MAC) entsteht Kohlenmonoxid in diesen Relationen (Fang, 1995): Desfluran > Enfluran > Isofluran >> Halothan = Sevofluran.

Mehrere Autoren wiesen darauf hin, dass die Frischgasflussrate während des Gebrauchs eines VA eine Rolle bei der Erhöhung der HbCO-Werte spielt. Moon et al. publizierten 1990 in den Vereinigten Staaten drei Fallbeispiele intraoperativ erhöhter HbCO-Werte. Bei allen Fällen war der Atemkalk über das Wochenende nicht benutzt worden und ausgetrocknet. Da auch Kohlenmonoxid in den Atemkalkbehältern der Anästhesiegeräte gefunden wurde, nahmen die Autoren an, dass dies durch die chemische Reaktion zwischen Atemkalk und den VA entstanden war. Um in Zukunft HbCO-Wertanstiege im Blut der Patienten zu verhindern, gaben Moon et al. die Empfehlung, mit hohen Frischgasflüssen zu arbeiten, um so das Kohlenmonoxid „herauszuwaschen“ (Moon et al., 1990).

Bonome et al. bestätigten 1999 in ihrer Studie diese Empfehlung. Sie fanden heraus, dass sich unter niedrigen Frischgasflüssen die HbCO-Werte erhöhen und diese bei Steigerung des Frischgasflusses wieder sanken.

In Deutschland beschäftigen sich Baum und Mitarbeiter 1995 mit dem Zusammenhang zwischen Minimal-Flow-Anästhesien und HbCO-Werten. Sie untersuchten über 1000 Patienten, die sie mit Frischgasflüssen von 0,5 l/min

und Enfluran bzw. Isofluran anästhesierten. Es wurden keine relevanten HbCO-Wertanstiege nachgewiesen. Baum et al. wiesen darauf hin, dass gerade die Anwendung von Low- bzw. Minimal-Flow-Anästhesien die Gasrückatmung und damit die Feuchtigkeit des Atemkalks erhält. Sie gingen davon aus, dass hohe Frischgasflüsse die Austrocknung des Atemkalks fördern und so die Kohlenmonoxidproduktion in viel stärkerem Maße ankurbeln als dass sie Kohlenmonoxid auswaschen.

Chin-Sheng et al. untersuchten in einer randomisierten Studie mit 218 Patienten den Einfluss von Körpergewicht und Nikotinabusus während einer Low-Flow-Anästhesie auf die HbCO-Produktion. Wichtige Ergebnisse dieser Studie waren, dass hohes Körpergewicht und präoperatives Rauchen die präoperativ gemessenen HbCO-Werte erhöhten. Bei der Anwendung hoher Frischgasflüsse wurden eher niedrige HbCO-Werte beobachtet. Es fand sich kein Unterschied in den HbCO-Werten zwischen den verwendeten VA Isofluran und Desfluran und auch keine Korrelation zwischen der Anästhesiedauer, der VA-Konzentration und den gemessenen HbCO-Werten (Chin-Sheng et al., 2001).

Alle Patienten in der vorliegenden Studie zeigten erhöhte HbCO-Werte. Die jeweils höchsten Werte wurden im Mittel unmittelbar vor der Extubation gemessen (D: 2,6 % $\pm$ 0,7, P: 2,3 % $\pm$ 0,7). Auffällig war ein im Mittel steilerer Anstieg der HbCO-Werte in der Desflurangruppe zwischen der Aufnahme auf die OPI und der Extubation (D: +0,8 % $\pm$ 0,6, P: + 0,4 % $\pm$ 0,2). Dieser Unterschied von 0,4 % war statistisch signifikant $p = 0,012$, (T-Test). Da der Frischgasfluss in den Beatmungsgeräten für beide Patientengruppen gleich groß war (Cicero 1,0 l/min, AV1 2 l/min), hat der relativ niedrige Frischgasfluss eventuell die HbCO-Anstiege unterstützt. Die niedrigen Frischgasflüsse wiederum waren angewendet worden, um eine ökonomische Anwendung von Desfluran zu erreichen. Der steilere Anstieg der HbCO-Werte in der Desflurangruppe kann auf die Verwendung von Desfluran zurückgeführt werden. Allerdings wird man einem Unterschied von 0,4 % HbCO keine klinische Relevanz beimessen. Zwei Stunden nach der Extubation waren die Werte in beiden Patientengruppen wieder abgefallen, lagen aber noch nicht im Normbereich.

In der vorliegenden Studie fielen keine Zusammenhänge auf zwischen der Anästhesiedauer, dem verwendeten volatilen Anästhetikum während des operativen Eingriffs, der Gabe von Erythrocytenkonzentraten, dem angegebenen Nikotinkonsum, dem Körpergewicht und der Höhe des gemessenen HbCO-Wertes. Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Nikotinkonsum und dem gemessenen HbCO-Wert muss allerdings bedacht werden, dass nicht alle Patienten wahre Angaben über ihren tatsächlichen Nikotinkonsum machen. Auch war der Raucherstatus der Blutspender der verwendeten Erythrocytenkonzentrate nicht bekannt.

4.7 Hämodynamik

Eine Forderung an Medikamente, die zur Sedierung eingesetzt werden, ist, dass diese möglichst wenig in die Hämodynamik des sedierten Patienten eingreifen. Zur Überwachung der Herz-Kreislauffunktion wurden während des Sedierungszeitraumes die Herzfrequenz, der systolische, der mittlere und der diastolische arterielle Druck sowie Über- (> 90 mm Hg) und Unterschreitungen (< 60 mm Hg) des arteriellen Mitteldruckes stündlich aufgezeichnet. Die ermittelten Werte wurden zur Auswertung gepoolt. Auch vor, eine und zwei Stunden nach Stopp der Sedierung wurden die entsprechenden Werte protokolliert. Ferner wurde der maximale Blutdruck nach Extubation dokumentiert.

Sowohl bei einer Anästhesieeinleitung als auch bei einer Vertiefung der Anästhesie mit Desfluran kann es zu einer Sympathikusaktivierung mit Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen kommen (Fleischer et al., 1992; Ostapkovich et al., 1992). Dabei sind erhöhte Adrenalin-, Noradrenalin- und Vasopressinspiegel nachweisbar.

Ebert und Muzzi 1993 untersuchten dieses Phänomen an 14 Freiwilligen, die mit Desfluran oder mit Isofluran anästhesiert wurden. Über eine in den Nervus peroneus platzierte Nadelelektrode registrierten sie die sympathische Nervenaktivität (SNA). Nach Gabe von Thiopental wurde das VA über Maske bis zu einer F_{et} von 1,5 MAC (entsprechend 11 Vol% Desfluran bzw. 1,9 Vol%

Isofluran) angeflutet. Danach wurden die Probanden intubiert, und nacheinander eine F_{et} von 0,5, 1,0 und 1,5 MAC eingestellt. Sowohl beim erstmaligen Anfluten von Desfluran, als auch bei der plötzlichen Steigerung der F_{et} von 1,0 auf 1,5 MAC Desfluran stellten sie parallel zum Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg eine gesteigerte SNA fest. Bei einer Steigerung von 0,5 MAC auf 1,0 MAC Desfluran konnten sie ebenso wie unter Isofluran keine Anstiege von Herzfrequenz, Blutdruck oder SNA feststellen.

Weiskopf et al. konnten 1994 in einer ähnlich angelegten Studie an Freiwilligen zeigen, dass die durch rasches Anfluten von Desfluran auf Konzentrationen über 1 MAC hervorgerufene sympathoadrenerge Kreislaufreaktion durch Opioide (Fentanyl), Betablocker (Esmolol) oder Clonidin (Catapresan) deutlich unterdrückt werden kann.

Während der Sedierung mit Desfluran in der vorliegenden Studie kam es nicht zu desfluranassoziierten Sympathikusaktivierungen. Als Begründung hierfür kann die niedrige Dosierung von Desfluran im Bereich von 0,5 MAC angesehen werden. Auch waren ein anfängliches Anfluten wie zu Beginn einer Anästhesie oder eine abrupte Steigerung der Desflurankonzentration wie zur intraoperativen Vertiefung einer Anästhesie nicht notwendig. Und schließlich erhielten alle Patienten Opioide als Begleitmedikation, wodurch die hyperdynamische Kreislaufreaktion unterdrückt wurde.

In beiden Studiengruppen blieben die Patienten während des Sedierungszeitraumes weitgehend hämodynamisch stabil. Erhöhte Werte wurden zu Beginn des Überwachungszeitraumes und während der Extubationsphase gemessen. Ein Anstieg der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdruckes während der Extubation war erwartet worden. Die Werteerhöhung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes kann mit dem Transport des Patienten vom Operationssaal zur Intensivstation erklärt werden.

Während der Sedierung kam es bei Betrachtung der gepoolten Herzfrequenzen in der Propofolgruppe signifikant häufiger zu Abweichungen aus dem Normbereich (D 15 %, P 28 %; $p = 0,047$, χ^2 -Test). Die gepoolten mittleren

arteriellen Drücke unterschieden sich nicht signifikant. Auch in anderen Studien, die Propofol mit Midazolam (McCollam et al., 1999; Carrasco et al., 1998) oder mit Xenon (Bedi et al., 2003) zur Sedierung von beatmeten Intensivpatienten verglichen, wurden unter Propofol häufiger Kreislaufinstabilitäten, vor allem Hypotonien, beschrieben.

Nach Stopp der Sedierung kam es in beiden Studiengruppen zu Anstiegen der Herzfrequenz und des MAP, die sich nach 2 Stunden weitgehend normalisiert hatten. Dabei fielen der Anstieg der Herzfrequenz nach 1 Stunde ebenso wie die Normalisierung nach 2 Stunden in der Desflurangruppe tendenziell steiler aus. Die Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau. Dies korreliert klinisch mit einer rascheren, gleichförmigeren Aufwachreaktion bei den Desfluranpatienten im Gegensatz zu einem langsameren, protrahierteren Aufwachen der Propofolpatienten mit einer größeren interindividuellen Streuung der Aufwachzeiten.

Der höchste gemessene systolische Blutdruckwert nach Stopp der Sedierung wurde protokolliert. Es fiel auf, dass es in der Desflurangruppe kurzfristig zu signifikant höheren systolischen Blutdruckwerten kam ($D\ 152 \pm 22\text{ mm Hg}$, $P\ 138 \pm 27\text{ mm Hg}$, $p = 0,049$).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Patienten der Desfluranstudiengruppe während der Studiensedierung eine stabilere Herzfrequenz zeigten und im Rahmen der Extubation kurzfristig einen höheren Blutdruck aufwiesen, der sich in der Folge rasch normalisierte.

4.8 Mortalität

Es gab einen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität (D: 5, davon 1 drop out wegen einer intraoperativen Komplikation, P: 0) zwischen den Studiengruppen ($p = 0,04$, χ^2 -Test).

Drei Patienten verstarben im Rahmen einer Sepsis bei Nahtinsuffizienz im Anschluss an 2 Oesophagusresektionen sowie 1 Gastrektomie.

Ein Grund für die hohe Mortalität nach Oesophagusresektionen (6 Patienten randomisiert, 3 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage verstorben, davon 1 drop-out) kann an der Tatsache liegen, dass die Klinik, in der die vorliegende Studie stattfand, ein übergeordnetes spezialisiertes Zentrum für diese Art der Chirurgie ist und dort Patienten operiert werden, die aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums von anderen Kliniken abgelehnt wurden.

Sowohl ein Oesophagus- als auch ein Magenkarzinom werden oft erst im Spätstadium der Erkrankung diagnostiziert, wenn es schon zur Metastasierung gekommen ist. Häufig ist der Tumor in diesem Stadium nicht mehr operabel, weshalb zur Herstellung der Operabilität oftmals eine adjuvante Radio-Chemotherapie zur Tumorverkleinerung angewandt wird. Zwei der Patienten (Pat 56, 60), die eine Oesophagusresektion erhielten, sind präoperativ mit einer adjuvanten Radio-Chemotherapie behandelt worden. Sowohl eine Radio- als auch eine Chemotherapie schwächen das körpereigene Immunsystem und verschlechtern so die Wundheilung.

Ferner stellt die Oesophagusresektion, bei der versucht wird, den natürlichen Weg der Nahrungsaufnahme zu erhalten, einen erheblichen operativen Eingriff mit Eröffnung von 3 Körperhöhlen (Mund-, Brust- und Bauchhöhle) dar. Hinzu kommt häufig der reduzierte Allgemeinzustand vieler Patienten mit Magen- und Ösophaguskarzinomen wegen eines vorbestehenden Alkohol- und Nikotinabusus. Von den verstorbenen Patienten der vorliegenden Studie war bei zwei Patienten ein präoperativer Alkohol- und Nikotinkonsum bekannt. Einer dieser Patienten hatte eine vorbekannte Leberzirrhose. Bei dem zweiten

Patienten waren intraoperativ knotige Veränderungen im Sinne einer Leberzirrhose festgestellt worden. Alle diese Faktoren begünstigen die Entstehung einer Sepsis.

Ein Patient unterzog sich der Explantation einer infizierten Totalendoprothese der Hüfte und verstarb am 15. POD an einer fulminanten Lungenembolie. Eine postoperative Lungenembolie gilt als eine typische, wenn auch seltene Komplikation nach operativen Eingriffen.

4.9 APACHE II Score

Der APACHE II Score wird aus den jeweils schlechtesten Werten eines Patienten ermittelt, die während der ersten 24 Stunden seines Aufenthalts auf einer Intensivstation erhoben wurden. Er zeigt eine gute Korrelation mit der Mortalität. Es zeigt sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied im Mittelwert des erhobenen APACHE II Scores (D 12,4, P 10,8, $P = 0,037$, T-Test). Betrachtet man die höheren Werte des APACHE II Scores in der Desfluranstudiengruppe, kann man davon ausgehen, dass diese Patienten von vorneherein kränker waren als die der Propofolstudiengruppe. Es fiel auch ein höherer Anteil an der operativen Therapie von Malignomen des Gastrointestinaltraktes insbesondere von Oesophagusresektionen in der Desfluranstudiengruppe (D 18 davon 4 Oesophagusresektionen, P 14 davon 1 Ösophagusresektion) auf. Allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant (χ^2 -Test).

Betrachtet man von den in den APACHE II Score eingehenden Werte diejenigen, welche die höchsten Punktwerte verursachen, und vergleicht diese zwischen den Studiengruppen, fallen folgende Besonderheiten auf:

- Alter: für 55 bis 64 Jahre werden im APACHE II Score 3 Punkte verteilt, für 65 bis 74 Jahre gibt es 5 Punkte und für mehr als 75 Jahre gibt es 6 Punkte. Hier spiegelt sich das um 5 Jahre höhere Durchschnittsalter der Patienten der Desfluranstudiengruppe wieder.

- Temperatur: Die Patienten der Desflurangruppe kamen mit einer mittleren Körpertemperatur von 34,9 °C auf der operativen Intensivstation an, die Patienten der Propofolgruppe hatten eine mittlere Körpertemperatur von 35,4 °C. Eine Körpertemperatur unter 34 °C beim Eintreffen auf der operativen Intensivstation hatten in der Desfluranstudiengruppe 6 Patienten und in der Propofolstudiengruppe 3 Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (T-Test), kann aber die höheren erreichten Punktzahlen der Desfluranstudienpatienten im APACHE II Score erklären, da der APACHE II Score eine Körpertemperatur unter 34 °C mit 2 Punkten bewertet. Die im Mittel niedrigere Körpertemperatur der Desfluranpatienten ist mit den längeren OP-Zeiten und dem höheren Anteil abdominalen Operationen, die zu einer starken Auskühlung führen, in dieser Gruppe zu erklären.

5 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Untersuchung an insgesamt 56 Patienten wurde erstmals eine inhalative Sedierung mit dem VA Desfluran mit einer intravenösen Sedierung mit dem Sedativum Propofol verglichen. Die Patienten waren aufgrund einer postoperativen Nachbeatmung im Mittel 11 Stunden und 33 Minuten inhalativ mit dem VA Desfluran und 9 Stunden und 41 Minuten intravenös mit dem Sedativum Propofol sediert.

Während der inhalativen Sedierung mit Desfluran konnte anhand der untersuchten leberspezifischen Laborparameter keine Einschränkung der Leberfunktion beobachtet werden.

Besonderes Augenmerk wurde auf die gemessene Fluoridkonzentration im Blut der Patienten gelegt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen evaluiert werden. Auffällig war jedoch eine signifikant höhere Fluoridkonzentration im Blut der Patienten, die während des operativen Eingriffs Sevofluran als VA erhalten hatten unabhängig von der Studienmedikation. Unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die Nierenfunktion wurden jedoch in keinem der Fälle beobachtet.

Eine Entstehung von HbCO im Blut der beatmeten Patienten war erwartet worden. Tatsächlich wurden in beiden Studiengruppen erhöhte Werte beobachtet. Zu keinem Zeitpunkt wurden signifikanten Unterschied der gemessenen HbCO-Werte zwischen den Studiengruppen beobachtet. In der Desflurangruppe fiel allerdings ein signifikant steilerer Anstieg der HbCO-Werte im Vergleich zu der Propofolgruppe zwischen der Aufnahme auf die OPI und der Extubation auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, erscheint jedoch mit 0,4 % HbCO klinisch irrelevant. Ein Grund hierfür könnte die inhalative Sedierung mit Desfluran gewesen sein. In beiden Gruppen sanken die Werte nach Beendigung der Sedierung rasch wieder ab. Organschäden, die auf die Entstehung von HbCO während der Sedierung zurückzuführen gewesen wären, wurden nicht beobachtet.

Bei der Auswertung der Studiendaten zur hämodynamischen Situation der Patienten konnte eine größere Stabilität der Werte während der Sedierung in der Desfluranstudiengruppe beobachtet werden. Nach der Extubation kam es in der Desflurangruppe zu einem kurzfristigen Anstieg des systolischen Blutdruckes.

Die beobachteten höheren Werte des APACHE II-Scores und die höhere 30-Tage-Mortalität der Patienten der Desflurangruppe wurde auf den höheren Anteil an Oesophagus- und Magenkarzinomen in dieser Gruppe und der mit diesen Erkrankungen einhergehenden hohen Mortalität erklärt.

Mit dem VA Desfluran steht ein optimal steuerbares Medikament zur Verfügung, welches gerade für eine länger dauernde Anwendung wie zum Beispiel die Sedierung von kritisch kranken Patienten Vorteile verspricht. Insgesamt haben die Studienergebnisse gezeigt, dass mit Desfluran eine gute Sedierung mit einer stabilen Hämodynamik möglich ist. Hinweise auf Organschädigungen ergaben sich nicht.

Weitere Studien an größeren Patientenkollektiven müssen zeigen, ob die inhalative Sedierung eine sinnvolle und attraktive Alternative zu den aktuellen intravenösen Sedierungskonzepten sein kann.

Literatur

Baum, J., Sachs, G., vd Driesch, C., Stanke, H.G. (1995). Carbon monoxide generation in carbon dioxide absorbents. *Anesth Analg* **81** 144-146

Berghaus, T., Baron, A., Geier, A., Lamerz, R., Paumgartner, G., Conzen, P. (1999). Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* **29** 613-614

Beaussier, M., Deriaz, H., Abdelahim, Z., Aissa, F., Lienhart, A. (1998). Comparative effects of desflurane and isoflurane and recovery after long lasting anaesthesia. *Can J Anaesth* **45** 429-434

Bonome, C., Belda, J., Alvarez-Refojo, F., Soro, M., Fernandez-Goti, C., Cortes, A. (1999). Low-flow anesthesia and reduced minimal size increase carboxyhemoglobin levels in swine during desflurane and isoflurane breakdown in dried soda lime. *Anesth Analg* **89** 909-916

Bray, R. (1998). Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* **8** (6) 491-499

Breinbauer, B. (1992). Untersuchungen zur Anwendung, Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Inhalationsanästhetikums Desfluran im Vergleich zu Isofluran bei Alterspatienten. Dissertation. München.

Brunt, E. M., White, H., Marsh, J. W., Holtmann, B., Peters, M.G. (1991). Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: a case report. *Hepatology* **6** 1017-1021

Carpenter, R. L. (1986). Pharmacokinetics of inhaled anesthetics: measurements during and after simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane and nitrous oxide. *Anesth Analg* **65** 575-582

Ching-Sheng, T., Shou-Zen, F., Chang-Chuan, C. (2001). Smoking status and body size increase carbon monoxide concentration in the breathing circuit during low-flow anesthesia. *Anesth Analg* **92** 542-547

Coburn, R. F. (1970). Endogenous carbon monoxide production. *N Engl J Med* **282** 207-209

Cousins, M. J., Plummer, J. L., Hall, P.D. (1989). Risk factors for halothane hepatitis. *Aust N Z J Surg* **59** 5-14

Cousins, M. J., Greenstein, L.R., Hitt, B. A., Mazze, R. I. (1976). Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology* **44** 44-53

Cremer, O., Moons, K. J., Boumann, E. A., Kruijswijk, J. E., de Smet, A. M., Kalkman, C. J. (2001). Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* **357** 117-118

Ebert, T. J., Muzi, M. (1993). Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* **79** (3) 444-453

Eger, E. I. (1981). Isoflurane: a review. *Anesthesiology* **55** 559-579

Eger, E. I. (1987). Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* **66** 983-985

Eger, E. I., Johnson, B. H., Ferrell, L. D. (1987). Comparison of the toxicity of I-653 an isoflurane in rats : a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda lime. *Anesth Analg* **66** 1230-1233

Eger, E. I. (1992). Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety and MAC. *Anesth Analg* **75** (4) 3-9

Eger, E. I. (1994). New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* **80** (4) 906-922

Eger, E.I., Koblin, D. D., Bowland, T., Ionescu, P., Laster, M. J., Fang, Z., Gong, D., Sonner, J., Weiskopf, R.B. (1997). Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* **84** 160-168

Eger, E. I., Gong, D., Koblin, D. D., Bowland, T., Ionescu, P., Laster, M. J., Weiskopf, R. B. (1997). Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* **85** 1154-1163

Fang, Z., Eger, E. I. (1994). Factors causing the production of carbon monoxide from the action of carbon dioxide absorbents on volatile anesthetics. *Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter* **9** 13-16

Fang, Z. X., Eger, E. I., Laster, M. J., Chortkoff, B. S., Kandel, L., Ionescu, P. (1995). Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isofluane, halothane and sevoflurane by sodalime and Baralyme®. *Anesth Analg* **80** 1187-1193

Fee, J. P. H., Thompson, G. H. (1997). Comparative tolerability profiles of the inhaled anesthetics. *Drug Safety* **16** (3) 157-170

Fleischer, L.H. et al. (1992). Systemic hemodynamic changes of desflurane versus isoflurane during anesthetic induction. *Anesthesiology* **77** A334

Fulton, B., Sorkin, E. M. (1995). Propofol: An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficiency in intensive care sedation. *Drugs* **50** (4) 636-657

Gartieser, S., Kümmerer, K., Erbe, T., Brinker, S. (1998). AOX-Emissions from hospitals into municipal waste water. *Chemosphere* **36** (11) 2437-2445

Gaunlett, I. S., Koblin, D. D., Mark, R. F., Konopka, K., Gruenke, L. D., Waskell, L., Eger, E. I. (1989). Metabolism of isoflurane in patients receiving isoniazid. *Anesth Analg* **69** 245-249

Gempeler, F., Elston, A. C., Thompson, S. P., Park, G. R. (1994). Propofol an intralipid cause creaming of serum from critically ill patients. *Anaesthesia* **49** 17-20

Gessner B. D., Beller, M., Middaugh, J. P., Whitford, G. M. (1994). Acute fluoride poisoning from public water system. *N Engl J Med* **33** 95 - 99

Goeters, C., Reinhardt, C., Gronau, E., Wusten, R., Prien, T., Baum, J., Vrana, S., Van Aken, H. (2001). Minimal flow sevoflurane and isoflurane anaesthesia and impact on renal function. *Eur Anaesthesiol* **18** (1)

Hardy, K. R., Thom, S. R. (1994). Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology* **32** 613-629

Hassler C. R. et al. (1988). Final report on safety assessment of I-653

Hendrickx, J. F. A., Soetens, M., De Vel, M., Van der Aa, P., De Wolf, A. M. (1996). Carboxyhemoglobin concentrations during desflurane and isoflurane closed-circuit anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Belgica* **47** 67-72

Hoft, R. H., Bunker, J. P., Goodman, H. I., Gregory, P. B. (1981). Halothane hepatitis in three pairs of closely related women. *N Engl J Med* **304** 1023-1024

Holaday, D. A., Fiserova-Bergerova, V., Latta, I. P., Zumbiel, M. A. (1975). Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* **43** (3) 325-332

Hollenberg, N. K., McDonald, F. D., Cotran, R., Galvanek, E. G., Warhol, M., Vandam, L. D., Merrill, J. P. (1972). Irreversible acute oliguric renal failure: a complication of methoxyflurane anesthesia. *N Engl J Med* **286** 87-879

Howi, A. F. (1992). Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and glutathione transferase in plasma during and after sedation by low-dose isoflurane and midazolam. *Clin Chem* **38** 476-479

Hubbard, A. K., Roth I. P., Gandolfi, A. J., Brown, B. R., Webster, N. R., Nunn, J. F. (1988). Halothane hepatitis patients generate an antibody reponse toward a covalently bound metabolite of halothane. *Anesthesiology* **68** 791-796

Jones, R. M., Koblin, D. D., Cashman, J. N., Eger, E. I., Johnson, B. H., Damask, M. C. (1990). Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* **64** 482-487

Juvin, P., Servin, F., Giraud, O., Desmonts, J. M. (1997). Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth Analg* **85** (3) 647-651

Kanto, J., Gepts, E. (1989). Pharmacokinetic implication for the clinical use of propofol. *Clinical Pharmacokinetics* **17** 308-369

Keller, K. A., Callan, C., Prokocimer, P., Delgado-Herrera, L., Friedman, M. B., Hoffman, G. M., Wooding, W. L., Cusick, P. K., Krasula, R. W. (1995). Inhalation toxicity study of haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in sprague-dawley rats. *Anesthesiology* **83** 1220-1232

Kharasch, E. D., Thummel, K. E. (1993). Identification of cytochrome P 450 2 E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* **79** (4) 795-807

Kharasch, E. D., Hankins, D. C., Thummel, K. E. (1995). Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. *Anesthesiology* **82** (3) 689-699

Kharasch, E. D. (1995). Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* **81** 27-38

Kharasch, E. D., Frink, E. J., Artru, A., Michalowski, P., Rooke, G. A., Nagomi, W. (2001). Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* **93** (6)

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmermann, J. E. (1985). Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13** 818-829

Kong, K., Willats, S. M., Prys-Roberts, C. (1989). Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ* **298** 1277-1280

Lothead, K. M., Kharasch, E. D., Zager, R. A. (1997). Spectrum and subcellular determinants of fluorinated anesthetic-mediated proximal tubular injury. *AJP* **150** 2209-2221

Marinella, M. A. (1996). Lactat acidosis associated with propofol. *Chest* **109** 292

Martin, J. L., Pleva, D. J., Flannery, K. D., Charlton, M., Poterucha, J. J., Humphrys, C. E., Derfus, G., Pohl, L. R. (1995). Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* **83** 1125-1129

Marx, T. (1999). Belastung von Arbeitsplatz und Umwelt mit Narkosegasen. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* **75** (5) 192-196

Marx, T. (2001). Pollution of the environment and the workplace with anaesthetic gases. *International Anesthesiology Clinics* **39** (T2) 15-28

Mazze, R. I., Calverley, R. K., Ty Smith, N. (1977). Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* **46** 256-271

Mazze, R. I., Woodruff, R. E., Heerdt, M. E. (1982). Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* **57** 5-8

Meiser, A., Sirtl, C., Bellgardt, M., Lohmann, S., Garthoff, A., Kaiser, J., Hugler, P., Laubenthal, H. (2003). Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* **90** (3) 273-280

Millane, T. A., Bennett, E. D., Ground, R. M. (1992). Isoflurane and Propofol on long term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia* **47** 768-774

Moon R. E., Meyer, A., Scott, D. (1990). Intraoperative carbon monoxide toxicity. *Anaesthesiology* **73** A 1049

Moult, P. J., Sherlock, S. (1975). Halothane-related hepatitis: a clinical study of twenty-six cases. *Q J Med* **173** 99-114

Mückter, H. (2000). Intravenous anaesthetics in the environment - an update. *Eur J Anaesthesiol* **17** (20) 20

Müller-Bagehl, S. et al. (1997). Umgang mit Narkosegasen. Merkblatt. Amt für Arbeitsschutz der freien und Hansestadt Hamburg **M 9** 1-17

Nunn, J. F. Oxygen (1993). Nunn's Applied Respiratory Physiology 4th Edition Butterworth-Heinemann. Oxford, Boston 247-305

Obota, R., Bito, H., Ohmura, M., Moniwaki, G., Ikeuchi, Y., Katoh, T., Sato, S. (2000). The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth and Analg* **91** (5) 1262-1268

Ostapkovich, N. (1992). Hemodynamic changes with rapid increases in desflurane or isoflurane dose. *Anesthesiology* **77** A333

Parke, T. J., Stevens J. E., Rice, A. S., Greenaway, C. L., Bray, R. J., Smith, P. J., Waldmann, C. S., Verghese, C. (1992). Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion : five case reports. *BMJ* **305** 613-616

Patel, S. S., Goa, K. L. (1995). Desflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* **50** (4) 742-766

Prys-Roberts, C., Corbett, J. L., Kerr, J. H., Smith, A. C., Spalding, J. M. (1969). Treatment of sympathetic overactivity in tetanus. *Lancet* **1** 542-546

Schneider, D. M., Klygis, L. M., Tsang, T. K., Caughron, M. C. (1993). Hepatic dysfunction after repeated isoflurane administration. *J Clin Gastroenterol* **17** 168-170

Schüttler, J. (1986). Pharmacokinetic-dynamic modeling of diprivan. *Anesthesiology* **65** 549

Seeger, D., Welch, L. (1994). Carbon monoxide controversies: neuropsychiatric testing, mechanism of toxicity and hyperbaric oxygen. *Emergency Medicine* **24** 242-248

Sharp, M. D. (2002). Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. *Anesthesiology* **97** (1) 261-264

Sharer, N. M., Nunn, J. F., Royston, J. P., Chanarin, L. (1983). Effects of chronic exposure to nitrous oxide on methionin synthase activity. *Br J Anaesth* **55** 693-701

Simons, P. J., Cockshott, P. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Hpokins, K., Rowland, M. (1988). Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* **18** (4) 429-440

Sorbara, C., Armellin, G., Bonato, R., Callegher L., Giron, G. (1998). Postoperative sedation with propofol infusion: haemodynamics and pharmacokinetics. *Clin Drug Invest* **16** (6) 431-439

Spencer, E. M. (1991). Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (>24h) isoflurane sedation: effect on the renal function. *Anesth Analg* **73** 731-737

Spencer, E. M., Willatts S. M. (1992). Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* **18** 415-421

Stewart, R. D., Baretta, E. D., Platte, L. R., Stewart, E. B., Kalbfleisch, J. H., Van Yserloo, B., Rimm, A. A. (1974). Carboxyhemoglobin levels in american blood donors. *JAMA* **229** 1187-1195

Strube, P. J., Hulands G. H., Halsey, M. J. (1987). Serum fluorid levels in morbidly obese patients : enflurane compared with isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* **42** 685-689

Tanigami, H., Yahagi, M., Kunon, K., Watanabe, Y., Haruna, M., Matsumi, J., Hayashi, H. (1997). Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs* **21** 21-23

Tibbles, P. M., Perotta, P. L. (1994). Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann International Med* **24** 269-276

Trudell, J. R., Ardies, C. M., Anderson, W. R. (1991). Antibodies raised against trifluoroacetyl protein adducts bind to N-trifluoroacetyl-phosphatidylethanolamine in hexagonal phase phospholipid micells. *J Pharmacol ExpTher* **257** 657-662

Truog, R. D., Rice, S. A. (1989). Inorganic fluoride and prolonged isoflurane anesthesia in the intensive care unit. *Anesth Analg* **69** 843-845

Yasuda, N., Lockhart S.H., Eger, E. I., Weiskopf, R. B., Johnson, B. H., Freire B., Fassoulaki, A. (1991). Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology* **74** (3) 489-498

Wallin, R. F., Regan, B.M., Napoli, M. D., Stern, I. J. (1975). Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* **54** 758-765

Wang, V. (1997). Propofol. *Clinical Toxicology Review. Massachusetts Poison Control System* **19** (8)

Winter, P. M., Miller, J. N. (1976). Carbon monoxides poisoning. JAMA **236** 1502-1504

Willatts, S. M., Spencer, E. M. (1994). Sedation for ventilation in the critically ill. Anaesthesia **49** 422-428

Zager, Z. A., Iwata, M. (1997). Inorganic fluoride: divergent effects on human proximal tubular cell viability. AJP **150** 734-745

Anhang

APACHE II Score

APACHE II Score

Physiologische Variable	niedrige pathologische Werte							hohe pathologische Werte			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4		
Temperatur (rektal, °C)	≤ 29,9°	30,0°-31,9°	32,0°-33,9°	34,0°-35,9°	36,0°-38,4°	38,5°-38,9°		39,0°-40,9°	≥ 41,0°		
Mittlerer art. Druck (Torr) MAP = DP + 1/3 (SP-DP)	≤ 49		50-69		70-109		110-129	130-159	≥ 160		
Herzfrequenz (Ventr., sec ⁻¹)	≤ 39	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	≥ 180		
Atemfrequenz (sec ⁻¹)	≤ 5		6-9	10-11	12-24	25-34		35-49	≥ 50		
Oxygenierung (Torr): FiO ₂ < 0,5 art. PO ₂ FiO ₂ > 0,5 AaDO ₂ ¹	< 55	55-60		61-70	> 70		200-349	350-499	≥ 500		
art. pH	< 7,15	7,15-7,24	7,25-7,32		7,33-7,49	7,50-7,59		7,60-7,69	≥ 7,7		
Natrium (mmol/l)	≤ 110	111-119	120-129		130-149	150-154	155-159	160-179	≥ 180		
Kalium (mmol/l)	< 2,5		2,5-2,9	3,0-3,4	3,5-5,4	5,5-5,9		6,0-6,9	≥ 7,0		
Kreatinin (mg/100ml) ²			< 0,6		0,6-1,4		1,5-1,9	2,0-3,4	≥ 3,5		
Hämatokrit (%)	< 20		20-29,9		30-45,9	46-49,9	50-59,9		≥ 60		
Leukozyten (μl ⁻¹)	< 1.000		1.000 – 2.999		3.000 – 14.999	15.000 – 19.999	20.000 – 39.999		≥ 40.000		
Glasgow Coma Scale (3-15)	15 – GCS-Score (z.B. GCS = 3 → 12 Punkte)										
Alter (Jahre)					≤ 44		45-54	55-64	65-74 → 5 P. ≥ 75 → 6 P.		
Anamneseppure	falls hochgradige chronische Organinsuffizienz (Leberzirrhose, NYHA IV, Dialyse, schwerste Lungenkrankheit) oder hochgradige Abwehrschwäche vorbekannt sind, gibt's weitere Punkte: für elektiv operierte Patienten → 2 Punkte, für nichtoperierte oder notfallmäßig operierte Patienten → 5 Punkte										

¹ AaDO₂ = FiO₂ × (PB - PH₂O) - PaCO₂; z.B.: 0,21 × 713 Torr - 40 Torr
² im akuten Nierenversagen: doppelte Punktzahl!

Geb.: . .19

Initialen: 100 Torr

40 Torr

713 Torr

PaCO₂:

Score:

Nr.:

Score:

Score:

Score:

Datenerfassungsbogen: Allgemein

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Liegen Ausschlußkriterien vor (s. Blatt 2)? ja ☐ nein ☐

Welches Beatmungsgerät steht auf OPI zur Verfügung:

Sind Studienbegleiter verfügbar (Tel.nummern s. Blatt 1)? ja ☐ nein ☐

Randomisierung Datum: . .19

Uhrzeit: : Gruppe:

Geschlecht (m/w)		
K.größe, -gewicht	cm	kg
Alkoholanamnese		/die
Zigarettenkonsum		/die

Wichtiges

Vorkrankheiten

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Organ-system	Diagnose	Werte	Schweregrad I – IV; I=leicht IV=schwerst	Beginn der Erkrankung vor
Psyche				
ZNS				
Niere		Krea: mg/dl		
Herz				
Herz				
Kreislauf		RR: /		
Lunge		PO2: Torr		
Stoffwechsel				
Sonst.				
Sonst.				
Sonst.				
Sonst.				

Besonderheiten:

Vormedikation

Initialen (NV):

Geb.:

Patienten-Nr.:

(Dieser Bogen wird vom Studienbegleiter ausgefüllt)

Medikament (gener.Name, Komb. in mehrere Spalten)	Tages- Dosis	Ein- heit	Art der Gabe	Indikation / Zeitraum (bei Nicht-Dauermedikation)

Datenerfassungsbogen: OP

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Operation

Eingriff (Eingriffe?):						
Diagnose (Diagnosen?):						
OP Beginn-Ende: („Schnitt-Naht“)	:	—	:	=	:	
Besonderheiten/ Komplikationen:						
Blutverlust:			ml			

Narkose

Anästhetikum:					Vol. % (mittlere endexp. Konz.)	
Beginn-Ende: („ITN-Gas aus“)	:	—	:	=	:	
Opioid:					Σ	mg
Regionalanästhesie						
Besonderheiten/ Komplikationen:						
In- /Transfusionen	Krist.	k.Koll.	CS	EB	EK	FFP
	ml			Anzahl		

Grund (Gründe) für die Nachbeatmung*:

--

Länge/Schwere des Eingriffes, Kern-, periph. Temp., Anämie, KHK, Kompl., Wunsch des Operateurs, off. Bauch, Folgeeingriff

Narkosearzt

.....
 Unterschrift

Narkosemedikamente 1

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Medikament	Gesamt-Dosis	Einheit	Art der Gabe	erste Gabe	letzte Gabe
------------	--------------	---------	--------------	------------	-------------

Hypnotikum	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

Relaxans	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

Opioid	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

vol. Anästhetikum	$\emptyset$			:	:
Grund für die Gabe:					

Lachgas?	$\emptyset$			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

CRF Sedierung – Vitalparameter 1

Initialen (NV):

Geb.:

Patienten-Nr.:

	Ankunft	+ 1h	+ 2h	+ 3h	+ 4h	+ 5h	+ 6h	+ 7h	+ 8h	+ 9h	+10h	+11h	+12h
Zeit: [hh:mm]													
Flow [l/min]													
Vapor konz.													
exp. Konz.													
Propofol [mg/h]													
Propofol- bolus[mg]													
anderes Sedativ.													
Katechola min [mg/h]													
Sonstiges													
Piritramid [mg/h]													
Piritramid- bolus [mg]													
anderes Opioid													
Lokalanä. [mg/h]													
Ramsay Score													
BIS- Score													
Puls [bpm]													
RR NIP sys													
RR NIP MAP													
RR NIP diast													
RR													
MAP max													
MAP > 90 Zeit [min]													
RR													
MAP min													
MAP < 65 Zeit [min]													
SaO2 [%]													
Urin [ml]													
ZVD [Torr]													
PEEP [cm H2O]													
Temp [°C]													

Begleittherapie 1

Initialen (NV):

Geb.:

 . .19

Patienten-Nr.:

Medikament	Dosis im B.z.r.	Einheit	Art der Gabe	erste Gabe	letzte Gabe
------------	--------------------	---------	-----------------	---------------	----------------

Kristalloide (n.n.spezif.) Gesamteinfuhr ohne Koll., EKs etc.	Σ			:	:
Grund für die Gabe:	Flüssigkeitssubstitution				

Kolloide	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

	Σ			:	:
Grund für die Gabe:					

Datenerfassungsbogen: Labor 1

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

BGA:

	präop.	Aufnahme OPI		7:00 POD 1	vor Extub.	2 h post extub.	7:00 * POD 2
tatsächl. Uhrzeit		:	:	:	:	:	:
FiO2							
SaO2							
PO2							
PCO2							
BE							
Hb total							
HbO2							
HbCO							
Met-Hb							
O2-ct							

* falls hochpathologische Werte auftreten (z.B. HbCO > 5%), bitte Kontrolle am nächsten Morgen

Datenerfassungsbogen: Labor 2

Initialen (NV):

Geb.:

Patienten-Nr.:

Serum/EDTA

	präop.	Aufnahme OPI		7:00 POD 1		7:00 * POD 2	
tatsächl. Uhrzeit		:	:	:	:	:	:
Hb [mg/dl]							
GOT [IE/ml]							
γ-GT [IE/ml]							
BUN [mg/dl]							
Krea [mg/dl]							
Glc [mg/dl]							

Urin:

	Start [hh:mm]	Stopp [hh:mm]	Menge [ml]	Urin-Glc [mg/dl]	Krea U [mg/dl]	Krea S [mg/dl]	Krea Cl. [ml/min]
OP – POD 1	:	:					
POD 1 – POD 2*	:	:					

Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance *nicht* 24 Stunden lang Urin sammeln, sondern von Aufnahme OPI bis 2 h nach Stopp der Sedierung.

Cave: Laborcomputer druckt normalerweise Krea-Urin als Menge aus [g pro 24 h], nicht als Konzentration [mg/dl]!!!

$$\text{Formel: Krea.Cl.} = \frac{\text{Urinmenge [ml]}}{\text{Zeit [min]}} * \frac{\text{Krea U [mg/dl]}}{\text{Krea S [mg/dl]}} \quad (24 \text{ h sind z.B. } 1440 \text{ min})$$

* falls hochpathologische Werte auftreten (z.B.: Krea > 0.5 + Basalwert, Krea.Cl. < 50 ml/min), bitte Kontrolle am nächsten Morgen

Datenerfassungsbogen: Labor 3

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Ferner sind abzunehmen:

■ bei Aufnahme OPI:

- **1 Plasmaröhrchen*** mit Ammonium-Heparinat, 10 ml, (hellblaue Kappe)
- **1 Serumröhrchen**, 10 ml (weiße Kappe)

bitte rasch zentrifugieren (10 min, 3000 Upm);

vorsichtig Überstand mit 1 ml-Pipette in je 2 „Probenröhrchen normal“*

umfüllen (a: ≥ 2.5 ml, b: Rest);

Beschriftung: Pat.Nr., Name, Vorname, **1Pa** bzw. **1Pb** bzw. **1Sa** bzw. **1Sb**;
einfrieren.

Entnahme Zeit:

. .19	:
-------	---

■ um 6:00 POD1 (bei allen Studienpatienten, die zu diesem Zeitpunkt sediert sind):

- **1 Plasmaröhrchen***, **1 Serumröhrchen**, s.o.

Beschriftung: Pat.Nr., Name, Vorname, **2Pa** bzw. **2Pb** bzw. **2Sa** bzw. **2Sb**

Entnahme Zeit:

. .19	:
-------	---

■ aus Sammelurin (von Aufnahme OPI bis 2 h nach Stopp Sedierung)

oben die Menge notieren, unter Urin

- **1 Urinröhrchen**, 10 ml: zentrifugieren, in 1 „Probenröhrchen normal“* umfüllen,
Beschriftung: Pat. Nr., Name, Vorname, **U**; tieffrieren (NAG, Fluorid)
- **1 Urinröhrchen**, 10 ml: Urin-Kreatinin (für Kreatinin Clearance, s.o.) und
Glucose, beides muß „von Hand“ bestimmt werden, deshalb:

- ➔ keine „bar code“-Laboranforderung benutzen (!), sondern kleinen
Laboranforderungszettel mit Freitext
- ➔ MTA persönlich in die Hand geben

* die Röhrchen befinden sich Vorraum zum Augen-OP, Mitte oben im Schrank

Datenerfassungsbogen: Labor 4

Initialen (NV): Geb.: . .19 Patienten-Nr.:

Werte Labor Eberhard

	Aufnahme OPI	6:00 POD 1
tatsächl. Uhrzeit:	:	:
GST:		
Fluorid:		
Adrenalin:		
Noradrenalin:		
Cortisol:		

Urin

Menge [ml]:

Zeitraum [hh:mm]:

	:	
	Konzentration	Menge während Studienzeitraum
Fluorid:		
NAG:		
Kreatinin:		

Unerwünschte Ereignisse 1

Initialen (NV):

Geb.:

Patienten-Nr.:

Klinische unerwünschte Ereignisse oder Laborwertveränderungen ?

☐

Nein = 0 Ja = 1

Ereignis/Symptom/Zeichen

1.....

Start		Ende	
Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.	Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.

Ernsthaftigkeit	Schweregrad	Kausalität	Eingeleitete ärztl. Maßnahme	Ausgang des UE*
<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>

*Datum der Beurteilung wenn noch nicht genesen

Ereignis/Symptom/Zeichen

2.....

Start		Ende	
Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.	Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>
--	--	--	--	--

*Datum der Beurteilung wenn noch nicht genesen

Ereignis/Symptom/Zeichen

3.....

Start		Ende	
Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.	Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>
--	--	--	--	--

*Datum der Beurteilung wenn noch nicht genesen

Ereignis/Symptom/Zeichen

4.....

Start		Ende	
Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.	Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>
--	--	--	--	--

*Datum der Beurteilung wenn noch nicht genesen

Ereignis/Symptom/Zeichen

5.....

Start		Ende	
Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.	Tag / Monat / Jahr	Std. / Min.

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>
--	--	--	--	--

*Datum der Beurteilung wenn noch nicht genesen

Ernsthaftigkeit:
 0 = nicht ernsthaft
 1 = ernst

Schweregrad:
 1 = leicht
 2 = mäßig
 3 = stark

Kausalität:
 1 = wahrscheinlich
 2 = möglich
 3 = unwahrscheinlich
 4 = nicht beurteilbar
 5 = noch nicht beurteilbar

Eingeleitete ärztliche Maßnahme:
 0 = Behandlung unverändert
 1 = Zeitweise abgesetzt
 2 = Dosis reduziert
 3 = Behandlung abgesetzt
 4 = Dosis erhöht

Ausgang des UE:
 0 = genesen - keine Folgen
 1 = genesen - mit Folgen
 2 = nicht genesen am Tag des Reports
 3 = verstorben
 4 = unbekannt

Patienten-Ausschluß

Initialen (NV):

Geb.:

Patienten-Nr.:

Wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen ?

ja

☐

nein

☐

Wenn ja, bitte spezifizieren:

Datum:

--	--	--	--	--	--

Tag / Monat / Jahr

Uhrzeit:

		:		
--	--	---	--	--

Std Min

Grund/Gründe für den Ausschluß :

Primärer Grund

☐

(Bitte geben Sie die zutreffende(n) Nummer(n) an
und spezifizieren Sie den Grund) :

Sekundärer
Grund

☐☐

- 1 = Technische Komplikationen :
- 2 = Mangelnde Wirksamkeit :
- 3 = Therapie nicht mehr notwendig :
- 4 = Unerwünschtes Ereignis :*
- 5 = Protokollverletzung :
- 6 = Mangelnde Eignung:
- 7 = Einwilligung zurückgezogen :
- 8 = Nachbeobachtung nicht durchgeführt :
- 9 = Sonstiges

* Bitte auf den UE-Formblättern S. 13-15 spezifizieren !

Danksagung

Ich möchte ganz besonders den folgenden Personen danken:

Herrn Prof. Dr. med. Heinz Laubenthal
für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit, diese
Studie an seiner Klinik zu realisieren und die
zahlreichen Anregungen zur Fertigstellung meiner Dissertation,

Herrn Dr. med. Andreas Meiser
für die geduldige Betreuung,

Herrn Martin Bellgardt und Herrn Andreas Garthoff
für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie,

Herrn Bernd Rohlf
für die freundliche Beratung in EDV-Fragen,

den Mitarbeitern der Anaesthesie-Pflegeabteilung
des St. Josef-Hospitals, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum,
für die freundliche Mithilfe.

Lebenslauf

Name	Susanne Lohmann
Geburtsdatum und -ort	am 2. August 1966 in Neuss
Eltern	Friedrich Lohmann und Elisabet Lohmann geb. Bendig

Beruflicher Werdegang

1972 – 1976	Evangelische Grundschule Neuss-Gnadental
1976 – 1982	Städtische Realschule Neuss-Grimlinghausen
1982 – 1985	Alexander-von-Humboldt-Gymnasium Neuss
April 1986 – April 1988	Ausbildung zur MTRA an den Städtischen Kliniken Duisburg
Mai 1988 – Dez. 1991	Tätigkeit als MTRA in der Abteilung für Klinische Radiologie der Städtischen Kliniken Neuss, unter Leitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. R. Köster
Jan. 1992 – Sept. 1994	Tätigkeit als MTRA in der radiologischen Gemeinschaftspraxis Dres. H. u. Ch. Schumann, A. Schmid, H. Hüring in Neuss
Okt. 1994 – Mai 2001	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
Aug. 1997 – Sept. 1997	Famulatur am State Hospital Oshakati, Namibia

Examina

Ärztliche Vorprüfung:	Sept. 1996
1. Abschnitt der ärztl. Prüfung:	März 1998
2. Abschnitt der ärztl. Prüfung:	Sept. 1999
Ärztliche Prüfung:	Mai 2001

Berufliche Tätigkeit als Ärztin

Juli 2001 – Nov. 2002	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abt. für Anaesthesie und operative Intensivmedizin im St. Johannes-Hospital Dortmund unter Leitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. Sydow
seit Nov. 2002	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung für Anaesthesie und operative Intensivmedizin im St. Johannes-Hospital Dortmund unter Leitung von Herrn Chefarzt Prof. Dr. Sydow

Veröffentlichungen

Meiser A., Bellgardt M., Lohmann S., Garthoff A., Laubenthal H. (2001). Desfluran versus Propofol zur Sedierung beatmeter Patienten. Anaesthesiologie und Intensivmedizin **42** 858

Bellgardt M., Sirtl C., Lohmann S., Garthoff A., Laubenthal H., Meiser A. (2002). Falsch hoher bispektraler Index durch elektromyographische Aktivität bei Analgosedierung auf der Intensivstation mit Desfluran und Propofol. Intensivmedizin und Notfallmedizin **39** (1) 57

Meiser A., Sirtl C., Bellgardt, M., Lohmann S., Garthoff A., Kaiser J., Hügler P., Laubenthal H. J. (2003). Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth **90** (3) 273-280