

Aus der
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin
Charité Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sedierung mit Isofluran bei therapeutischer Hypothermie nach Herz-
Kreislaufstillstand bei intensivmedizinischen Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Krannich

aus Meißen

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract Deutsch	3
2	Abstract Englisch	4
3	Eidesstattliche Versicherung	5
4	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	6
5	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	7
6	Druckexemplar der ausgewählten Publikation	8
7	Lebenslauf	16
8	Publikationsliste	18
9	Danksagung	22

1 Abstract Deutsch

Hypothese

Zur Vermeidung von Kältezittern und Unwohlsein wird im Rahmen der milden therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand eine tiefe Sedierung durchgeführt. Eine Sedierung mit volatilen Anästhetika hat eine kürzere Halbwertszeit, wodurch vermutlich eine schnellere Extubation und Erfassung der neurologischen Funktionen möglich ist als bei intravenöser Sedierung.

Studiendesign und Patienten

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 432 intensivmedizinische Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand und milder therapeutischen Hypothermie ausgewertet. 110 dieser Patienten wurden volatil mittels ACD (Anaesthetic Conserving Device) unter Verwendung von Isofluran sediert. Die übrigen 322 Patienten wurden intravenös sediert.

Methoden und primäre Ergebnisse

Zur besseren Vergleichbarkeit von volatil und intravenös sedierten Patienten wurden diese bezüglich ihrer relevanten Eigenschaften mittels Propensity-Score-Methode paarweise gegenübergestellt. Es stellte sich heraus, dass die Beatmungsdauer bei volatil sedierten Patienten im Vergleich zu intravenös sedierten mit einem p-Wert von 0,003 um 98,5 Stunden signifikant verkürzt war. Weiterhin war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei volatil sedierten Patienten im Vergleich zu intravenös sedierten um 4,5 Tage mit einem p-Wert von 0,006 signifikant verkürzt. Beide Gruppen hatten mit 44 % Anteil der Patienten mit CPC (Cerebral Performance Category) 1–2 die gleiche neurologische Leistungsfähigkeit. Eine Hyperkapnie kam unter Verwendung des ACD mit 6,4 % und einem p-wert von 0,021 signifikant häufiger vor als in der intravenös sedierten Gruppe, in der keine Hyperkapnie auftrat.

Schlussfolgerungen

Die volatile Sedierung bei Überlebenden eines Herz-Kreislaufstillstandes ist auf der Intensivstation praktikabel. Die Vorteile der kürzeren Beatmungs- und Liegedauer auf der Intensivstation bei volatil sedierten Patienten müssen durch prospektive randomisierte Studien bestätigt werden. In der vorliegenden Studie konnte kein positiver Effekt auf die neurologische Leistungsfähigkeit der volatil sedierten Patienten gefunden werden. Bei Verwendung eines ACD muss der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) engmaschig überwacht werden.

2 Abstract Englisch

Objective:

In order to prevent shivering and discomfort during targeted temperature management after cardiac arrest survival, deep sedation is necessary. Compared to intravenous sedation, the shorter half-life of volatile sedation may result in a more accelerated ventilation duration and a more rapid neurological assessment.

Study design and patients:

In a retrospective observational study we analyzed the data of 432 cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management at a medical intensive care unit. 110 of those patients underwent treatment with volatile sedation by receiving Isoflurane through an Anesthetic Conserving Device (ACD). The remaining 322 patients were treated with a standard intravenous sedation.

Methods and primary results:

After paired matching via the Propensity-Score Method, we found that with 98.5 hours at a p-value of 0.003, the ventilation time of patients in the volatile group was significantly shorter than with those in the intravenous group. In addition the length of stay at the intensive care unit was considerably shorter with 4.5 days at a p-value of 0.006 between groups. We did not observe any differences in neurologic outcome between groups. The proportion of patients with cerebral performance category 1–2 was 44% in both groups. Hypercapnia was significantly more frequent in the Isoflurane group with 6.4% and a p-value of 0.021, compared to 0% in the intravenous group.

Conclusions:

Volatile sedation of cardiac arrest survivors in the intensive care unit is feasible. To confirm the benefits of volatile sedation on the duration of ventilation and length of stay at the intensive care unit, prospective controlled studies are necessary. The study at hand shows no positive effect on the neurologic performance of patients undergoing volatile sedation treatment. The use of an anesthetic conserving device requires close monitoring of the PaCO₂.

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Krannich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sedierung mit Isofluran bei therapeutischer Hypothermie nach Herz-Kreislaufstillstand bei intensivmedizinischen Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts [URM]“ des ICMJE [www.icmje.org]) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu der Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und den Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156,161 Strafgesetzbuch) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 04.01.2017 _____

Unterschrift

4 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Alexander Krannich, Christoph Leithner, Martin Engels, Jens Nee, Victor Petzinka, Tim Schröder, Achim Jörres, Jan Kruse and Christian Storm, „Isoflurane Sedation on the ICU in Cardiac Arrest Patients Treated With Targeted Temperature Management: An Observational Propensity-Matched Study”, Critical Care Medicine, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Der Doktorand hat die hier vorgelegte Publikation selbstständig erstellt. Er hat die Fragestellung in Rücksprache mit dem Betreuer eigenständig gesucht und das Konzept der Arbeit selbstständig geplant. Die zur Verfügung stehenden Daten hat er für die Analyse eigenständig aufbereitet und in analysefähige Form gebracht. Die Erstellung des Analyseplans sowie die statistische Analyse der Daten wurden von ihm selbstständig durchgeführt. Er entwarf und verfasste das Manuskript eigenständig in Zusammenarbeit mit den Koautoren, wobei er den überwiegenden Teil dieser Arbeit übernahm. Koautoren waren Christian Storm, Christoph Leithner, Martin Engels, Jens Nee, Victor Petzinka, Tim Schröder, Achim Jörres und Jan Kruse. Außer der Abbildung 1 erstellte er alle Abbildungen und Tabellen selbstständig.

Unterschrift des Doktoranden

Berlin, 04.01.2017 _____

5 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports®

WELCOME HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories CRITICAL CARE MEDICINE** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 33)

Navigation icons: first, previous, [1 | 2], next, last

Page 1 of 2

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor® Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	LANCET RESP MED	2213-2600	2343	15.328	15.328	4.910	67	1.7	0.01189	5.992
<input type="checkbox"/>	2	AM J RESP CRIT CARE	1073-449X	53045	13.118	11.946	3.548	239	9.3	0.09192	4.286
<input type="checkbox"/>	3	INTENS CARE MED	0342-4642	18130	10.125	7.007	3.632	133	7.4	0.03362	2.218
<input checked="" type="checkbox"/>	4	CRIT CARE MED	0090-3493	36267	7.422	6.736	2.854	308	8.3	0.06155	2.384
<input type="checkbox"/>	5	CHEST	0012-3692	44914	5.940	6.734	1.721	358	>10.0	0.07123	2.460
<input type="checkbox"/>	6	RESUSCITATION	0300-9572	13081	5.414	5.395	1.993	294	5.5	0.03012	1.575
<input type="checkbox"/>	7	CRIT CARE	1466-609X	16428	4.950	5.406	1.054	354	5.2	0.04549	1.739
<input type="checkbox"/>	8	ANN INTENSIVE CARE	2110-5820	856	4.529	4.294	0.158	57	3.5	0.00454	1.523
<input type="checkbox"/>	9	J NEUROTRAUM	0897-7151	10984	4.377	4.352	0.849	205	6.8	0.02048	1.243
<input type="checkbox"/>	10	CRIT CARE RESUSC	1441-2772	783	3.317	2.354	0.333	36	4.4	0.00306	1.022
<input type="checkbox"/>	11	J INTENSIVE CARE MED	0885-0666	970	3.262		0.524	63	6.1	0.00239	
<input type="checkbox"/>	12	SHOCK	1073-2322	6552	3.048	2.810	1.758	161	7.4	0.01089	0.842
<input type="checkbox"/>	13	HUM GENE THER CL DEV	2324-8637	117	2.889		0.371	35	2.1	0.00049	
<input type="checkbox"/>	14	J TRAUMA ACUTE CARE	2163-0755	4214	2.802	2.848	0.554	305	2.7	0.02023	0.955
<input type="checkbox"/>	15	CURR OPIN CRIT CARE	1070-5295	2709	2.706	2.884	0.566	83	6.1	0.00675	0.990
<input type="checkbox"/>	16	PEDIATR CRIT CARE ME	1529-7535	4170	2.659	2.747	1.739	138	5.1	0.01122	0.938
<input type="checkbox"/>	17	NEUROCRIT CARE	1541-6933	2847	2.488	2.616	0.560	125	4.7	0.00887	0.852
<input type="checkbox"/>	18	J CRIT CARE	0883-9441	3773	2.445	2.588	0.643	266	4.2	0.01195	0.851
<input type="checkbox"/>	19	SEMIN RESP CRIT CARE	1069-3424	1549	2.274	2.374	0.566	76	5.2	0.00415	0.769
<input type="checkbox"/>	20	ANASTH INTENSIVMED	0170-5334	437	2.055	1.057	0.630	54	3.5	0.00059	0.147

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 33)

Navigation icons: first, previous, [1 | 2], next, last

Page 1 of 2

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2016 Thomson Reuters.



Published by Thomson Reuters.

6 Druckexemplar der ausgewählten Publikation

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002185>

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste

1. **Krannich, A.**, Leithner, C., Engels, M., Nee, J., Petzinka, V., Schröder, T., Jörres, A., Kruse, J., Storm, C., 2016. Isoflurane Sedation on the ICU in Cardiac Arrest Patients Treated With Targeted Temperature Management: An Observational Propensity-Matched Study. *Crit. Care Med.* doi:10.1097/CCM.0000000000002185 (Impact Factor 7,422)
2. Kork, F., Balzer, F., **Krannich, A.**, Bernardi, M.H., Eltzhig, H.K., Jankowski, J., Spies, C., 2016. Back-Calculating Baseline Creatinine Overestimates Prevalence of Acute Kidney Injury With Poor Sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)*. doi:10.1111/apha.12763 (Impact Factor 4,066)
3. Thronicke, A., Heger, N., Antweiler, E., **Krannich, A.**, Roehmel, J., Brandt, C., Staab, D., Tintelnot, K., Schwarz, C., 2016. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Is Associated With Pet Ownership in Cystic Fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol* 27, 597–603. doi:10.1111/pai.12590 (Impact Factor 3,947)
4. Singer, E., Schrezenmeier, E.V., Elger, A., Seelow, E.R., **Krannich, A.**, Luft, F.C., Schmidt-Ott, K.M., 2016. Urinary NGAL-Positive Acute Kidney Injury and Poor Long-term Outcomes in Hospitalized Patients. *Kidney International Reports* 1, 114–124. doi:10.1016/j.ekir.2016.07.003 (Impact Factor noch nicht verfügbar)
5. Tafelski, S., Kerper, L.F., Salz, A.-L., Spies, C., Reuter, E., Nachtigall, I., Schäfer, M., **Krannich, A.**, Krampe, H., 2016. Prospective Clinical Observational Study Evaluating Gender-Associated Differences of Preoperative Pain Intensity. *Medicine (Baltimore)* 95, e4077. doi:10.1097/MD.0000000000004077 (Impact Factor 2,133)
6. Brandt, C., Thronicke, A., Roehmel, J.F., **Krannich, A.**, Staab, D., Schwarz, C., 2016. Impact of Long-Term Tiotropium Bromide Therapy on Annual Lung Function Decline in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *PLoS ONE* 11, e0158193. doi:10.1371/journal.pone.0158193 (Impact Factor 3,057)
7. Storm, C., Wutzler, A., Trenkmann, L., **Krannich, A.**, von Rheinbarben, S., Luckenbach, F., Nee, J., Otto, N., Schroeder, T., Leithner, C., 2016. Good Neurological Outcome Despite Very Low Regional Cerebral Oxygen Saturation During Resuscitation – A Prospective Preclinical Trial in 29 Patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24, 43. doi:10.1186/s13049-016-0234-3 (Impact Factor 2,310)

8. Hunsicker, O., **Krannich, A.**, Spies, C., Feldheiser, A., 2016. Association of Sodium Homeostasis with Blood Transfusions During Liver Transplantation. *Anesth. Analg.* 122, 916–917. doi:10.1213/ANE.0000000000001057 (Impact Factor 3,827)
9. Wolke, J., Herrmann, D.A., **Krannich, A.**, Scheibel, M., 2016. Influence of Bony Defects on Preoperative Shoulder Function in Recurrent Anteroinferior Shoulder Instability. *Am J Sports Med* 44, 1131–1136. doi:10.1177/0363546515626541 (Impact Factor 4,517)
10. Tafelski, S., Yi, H., Ismaeel, F., **Krannich, A.**, Spies, C., Nachtigall, I., 2016b. Obesity in Critically Ill Patients Is Associated with Increased Need of Mechanical Ventilation But Not with Mortality. *J Infect Public Health* 9, 577–585. doi:10.1016/j.jiph.2015.12.003 (Impact Factor 1,194)
11. Brandl, A., Stolzlechner, P., Eschertzhuber, S., Aigner, F., Weiss, S., Vogel, W., **Krannich, A.**, Neururer, S., Pratschke, J., Graziadei, I., Öllinger, R., 2016. Inferior Graft Survival of Hepatitis B Core Positive Grafts Is Not Influenced By Post-Transplant Hepatitis B Infection in Liver Recipients – 5-year single-center experience. *Transpl. Int.* 29, 471–482. doi:10.1111/tri.12741 (Impact Factor 2,835)
12. Hunsicker, O., Fotopoulou, C., Pietzner, K., Koch, M., **Krannich, A.**, Sehouli, J., Spies, C., Feldheiser, A., 2015. Hemodynamic Consequences of Malignant Ascites in Epithelial Ovarian Cancer Surgery: A Prospective Substudy of a Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 94, e2108. doi:10.1097/MD.0000000000002108 (Impact Factor 1,206)
13. Maier, A., Deigendesch, N., Müller, K., Weishaupt, J.H., **Krannich, A.**, Röhle, R., Meissner, F., Molawi, K., Münch, C., Holm, T., Meyer, R., Meyer, T., Zychlinsky, A., 2015. Interleukin-1 Antagonist Anakinra in Amyotrophic Lateral Sclerosis – A Pilot Study. *PLoS ONE* 10, e0139684. doi:10.1371/journal.pone.0139684 (Impact Factor 3,057)
14. Lerchl, K., Rakova, N., Dahlmann, A., Rauh, M., Goller, U., Basner, M., Dinges, D.F., Beck, L., Agureev, A., Larina, I., Baranov, V., Morukov, B., Eckardt, K.-U., Vassilieva, G., Wabel, P., Vienken, J., Kirsch, K., Johannes, B., **Krannich, A.**, Luft, F.C., Titze, J., 2015. Agreement Between 24-hour Salt Ingestion and Sodium Excretion in a Controlled Environment. *Hypertension* 66, 850–857. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05851 (Impact Factor 6,294)

15. Hansen, P., Hecht, J., Ibrahim, D.M., **Krannich, A.**, Truss, M., Robinson, P.N., 2015. Saturation Analysis of ChIP-seq Data for Reproducible Identification of Binding Peaks. *Genome Res.* 25, 1391–1400. doi:10.1101/gr.189894.115 (Impact Factor 11,351)
16. Balzer, F., Weiß, B., Kumpf, O., Treskatsch, S., Spies, C., Wernecke, K.-D., **Krannich, A.**, Kastrup, M., 2015. Early Deep Sedation is Associated with Decreased In-Hospital and Two-Year Follow-Up Survival. *Crit Care* 19, 197. doi:10.1186/s13054-015-0929-2 (Impact Factor 4,950)
17. Tafelski, S., Nachtigall, I., Troeger, U., Deja, M., **Krannich, A.**, Günzel, K., Spies, C., ABx Study Group, 2015. Observational Clinical Study on the Effects of Different Dosing Regimens on Vancomycin Target Levels in Critically Ill Patients: Continuous Versus Intermittent Application. *J Infect Public Health* 8, 355–363. doi:10.1016/j.jiph.2015.01.011 (Impact Factor 1,194)
18. Mähler, A., Steiniger, J., Bock, M., Klug, L., Parreidt, N., Lorenz, M., Zimmermann, B.F., **Krannich, A.**, Paul, F., Boschmann, M., 2015. Metabolic Response to Epigallocatechin-3-Gallate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Randomized Clinical Trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 101, 487–495. doi:10.3945/ajcn.113.075309 (Impact Factor 6,703)
19. Kork, F., Balzer, F., **Krannich, A.**, Weiss, B., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2015. Association of Comorbidities with Postoperative In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94, e576. doi:10.1097/MD.0000000000000576 (Impact Factor 1,206)
20. Stockmann, H., **Krannich, A.**, Schroeder, T., Storm, C., 2014. Therapeutic Temperature Management after Cardiac Arrest and the Risk of Bleeding: Systematic Review and Meta-Analysis. *Resuscitation* 85, 1494–1503. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.07.018 (Impact Factor 5,414)
21. Storm, C., Leithner, C., **Krannich, A.**, Wutzler, A., Ploner, C.J., Trenkmann, L., von Rheinbarben, S., Schroeder, T., Luckenbach, F., Nee, J., 2014. Regional Cerebral Oxygen Saturation after Cardiac Arrest in 60 Patients – A Prospective Outcome Study. *Resuscitation* 85, 1037–1041. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.04.021 (Impact Factor 5,414)

22. Klein, F., Jacob, D., Bahra, M., Pelzer, U., Puhl, G., **Krannich, A.**, Andreou, A., Gül, S., Guckelberger, O., 2014. Prognostic Factors for Long-Term Survival in Patients with Ampullary Carcinoma: the Results of a 15-Year Observation Period after Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg* 2014, 970234. doi:10.1155/2014/970234 (Impact Factor noch nicht verfügbar)
23. Langelotz, C., Mueller-Rau, C., Terziyski, S., Rau, B., **Krannich, A.**, Gastmeier, P., Geffers, C., 2014. Gender-Specific Differences in Surgical Site Infections: An Analysis of 438,050 Surgical Procedures from the German National Nosocomial Infections Surveillance System. *Viszeralmedizin* 30, 114–117. doi:10.1159/000362100 (Impact Factor noch nicht verfügbar)

9 Danksagung

Bersonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Christian Storm, dessen kontinuierliche Bestärkung und Unterstützung mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr motiviert hat.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Christoph Leithner für die fachlichen Diskussionen, die mir geholfen haben das Forschungsthema von verschiedenen Standpunkten aus zu betrachten.

Außerdem danke ich meinen Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung.

Vor allem danke ich meiner Frau Linda und meiner Tochter Lene für die Geduld und den Freiraum den sie mir beim Erstellen dieser Arbeit gaben.