

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Hinnerk F. W. Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Der Stellenwert von Midazolam als Komponente in
einem modernen Sedierungskonzept von
postoperativ nachbeatmeten,
allgemeinchirurgischen Patienten**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Andreas Pütz
aus Wadern
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 10.03.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau PD Dr. C. Rolfes, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Koczulla, Klinik für Pneumologie

Meinen beiden Familien gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 8 |
| 1.1 Allgemein..... | 8 |
| 1.2 Historischer Rückblick | 8 |
| 1.3 Aktuelle Situation | 9 |
| 1.4 Ziele dieser Arbeit..... | 18 |
| 1.5 Sedierung und Nebenwirkung..... | 23 |
| 1.6 Ziele dieser Arbeit..... | 23 |
| 1.7 Umsetzung..... | 24 |
| | |
| 2. Material und Methode | 27 |
| 2.1 Patientenrekrutierung | 27 |
| 2.2 Datenerfassung | 27 |
| 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 28 |
| 2.4 Variablen | 31 |
| 2.5 Endpunkte | 32 |
| 2.6 Statistik | 33 |
| 2.6.1 Software..... | 33 |
| 2.6.2 Verfahren | 33 |
| 2.6.2.1 Analyse der Stichproben..... | 33 |
| 2.6.2.2 Deskriptive Statistik..... | 34 |
| 2.6.2.3 Kaplan-Meier | 34 |
| 2.6.2.4 Generalized linear models (GLM) – Adjustierte Statistik | 35 |
| | |
| 3. Ergebnisse | 36 |
| 3.1 Stichprobenanalyse | 36 |
| 3.1.1 Geschlecht..... | 36 |
| 3.1.2 Alter | 37 |
| 3.1.3 OP-Indikation | 38 |
| 3.2 Deskriptive Statistik | 39 |
| 3.2.1 Beatmungstage I1 | 40 |
| 3.2.2 Todesfälle I1 unter Beatmung..... | 41 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.2.3 | Häufigkeit der Tracheotomie | 42 |
| 3.2.4 | Einsatz von Regionalverfahren | 43 |
| 3.2.5 | Zusammenfassung der deskriptiven Statistik..... | 44 |
| 3.3 | Kaplan-Meier-Statistik..... | 44 |
| 3.3.1 | Gesamte postoperative Beatmungsdauer auf I1 | 44 |
| 3.3.2 | Differenzierte Betrachtung des primären Endpunkts - Analyse des Beatmungsmodus: BiPAP versus CPAP | 45 |
| 3.3.2.1 | Beatmungsdauer im BiPAP-Modus auf I1 | 45 |
| 3.3.2.2 | Beatmungsdauer im CPAP-Modus auf I1 | 47 |
| 3.3.3 | Anzahl der Tage in tiefer Sedierung | 48 |
| 3.3.4 | Stationäre Verweildauer in Tagen..... | 50 |
| 3.3.4.1 | Verweildauer I1 | 50 |
| 3.3.4.2 | Verweildauer Krankenhaus..... | 51 |
| 3.4 | Generalized linear models (GLM) – adjustierte Statistik | 52 |
| 3.4.1 | Gesamte postoperative Beatmungsdauer auf I1 | 52 |
| 3.4.2 | Differenzierte Betrachtung des primären Endpunkts - Analyse des Beatmungsmodus: BiPAP versus CPAP | 54 |
| 3.4.2.1 | Beatmungsdauer im BiPAP-Modus auf I1 | 54 |
| 3.4.2.2 | Beatmungsdauer im CPAP-Modus auf I1 | 56 |
| 3.4.3 | Anzahl der Tage in tiefer Sedierung | 58 |
| 3.4.4 | Stationäre Verweildauer in Tagen | 60 |
| 3.4.4.1 | Verweildauer I1 | 60 |
| 3.4.4.2 | Verweildauer Krankenhaus..... | 62 |
| 3.4.5 | Zusammenfassung: Kaplan-Meier versus GLM..... | 64 |
| 3.5 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 65 |
| 4. | Diskussion..... | 66 |
| 4.1 | Analgosedierung..... | 66 |
| 4.2 | Nebenwirkungen der Analgosedierung..... | 67 |
| 4.2.1 | Verlängerung der Beatmungsdauer..... | 67 |
| 4.2.2 | Immunsuppression..... | 68 |
| 4.2.3 | Delir | 69 |
| 4.2.4 | Entzugssymptome | 69 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3 | Ziel der Studie..... | 70 |
| 4.3.1 | Verzicht auf Benzodiazepine | 70 |
| 4.3.2 | Sedierungsprotokoll | 71 |
| 4.3.3 | Scores zur Erhebung der Sedierungstiefe | 71 |
| 4.4 | Zukunftsaussichten..... | 72 |
| 4.5 | Schlussfolgerung | 73 |
| 4.6 | Limitierungen der Studie | 73 |
| 4.7 | Interessenkonflikt..... | 74 |
| 5. | Zusammenfassung | 75 |
| 5.1 | Deutsche Zusammenfassung | 75 |
| 5.2 | Abstract | 76 |
| 6. | Anhang | 77 |
| 6.1 | Tabellenverzeichnis | 77 |
| 6.2 | Abbildungsverzeichnis | 78 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 79 |
| 8. | Verzeichnis der akademischen Lehrer..... | 86 |
| 9. | Danksagung | 87 |
| 10. | Ehrenwörtliche Erklärung | 87 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaften der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| RSS | Ramsay Sedation Scale (1 bis 6) |
| RASS | Richmond Agitation Sedation Scale (-5 bis +4) |
| MAAS | Motor Activity Assessment Scale (0 bis 6) |
| LoE Oxford | Oxford Levels of Evidence |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HWZ | Halbwertszeit |
| VAS | Visuelle Analog Skala (0-10) |
| VRS | Verbale Rating Skala (0-10) |
| NRS | Numerische Rating Skala (0-10) |
| BESD | Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (0-10) |
| BPS | Behavioral Pain Scale (3-12) |
| SAT | Spontaneous Awakening Trial |
| SBT | Spontaneous Breathing Trial |
| CAM-ICU | Confusion Assessment Method for the ICU (positive/ negativ) |
| ICDSC | Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8) |
| VAP | Ventilator associated Pneumonia |
| BiPAP | Biphasic Positive Airway Pressure |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| UKM | Uniklinikum Marburg |
| PID | Personal identification number |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| PDK | Periduralkatheter |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| KM | Kaplan-Meier-Statistik |
| GLM | Generalized linear models |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrome |
| IL-8 | Interleukin-8 |

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Die Intensivmedizin ist mit ihrem Alter von ca. 60 Jahren eine der jüngsten Disziplinen der heutigen Medizin. In den letzten Jahrzehnten erfolgte eine enorme Entwicklung intensivmedizinischer Therapie- und Interventionsmöglichkeiten, welche stetig anhand der evidenzbasierten Studienlage angepasst und verbessert werden. Aufgrund des rasanten Fortschritts ist es nachvollziehbar schwierig, im Hinblick auf die aktuellen Therapieempfehlungen, stets auf dem neusten Stand zu bleiben.

Diese Arbeit soll unter Berücksichtigung der im Jahre 2009 veröffentlichten und im Jahr 2010 überarbeiteten S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaften der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Thema „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ [3] ein neues Konzept der Analgosedierung im Rahmen postoperativer Beatmung vorstellen und vor allem die Problematik des Einsatzes von Benzodiazepinen thematisieren.

Um ein Verständnis für die Tragweite einer adäquaten Analgesie und Sedierung im Rahmen der Beatmungstherapie zu bekommen, wird im Vorfeld ein kurzer Rückblick auf den Ursprung der Intensivmedizin vorgenommen.

1.2 Historischer Rückblick

Die offizielle klinische Etablierung der Intensivmedizin ist auf die Ereignisse während der Poliomyelitisepidemie in Dänemark in den Jahren 1952 und 1953 zurückzuführen [70] [75]. Damals bestand die Hauptproblematik in der effektiven Behandlung der drohenden Atemlähmung.

In dieser für die Anästhesie entwicklungsreichen Zeit gelang es dem Mediziner Björn Aage Ibsen (1915-2007) im Blegdam Krankenhaus in Kopenhagen ein 12 Jahre altes Mädchen, welches an Poliomyelitis erkrankt war, mithilfe einer manuellen, mechanischen Überdruckventilation über ein Tracheostoma unter der Verwendung

von Thiopental als Hypnotikum, suffizient zu beatmen und die bestehende schwere respiratorische Insuffizienz für mehrere Tage zu überbrücken. Damit wurde eine kurative Therapie der Erkrankung möglich [70] [75].

Um diese erste Version einer Langzeitbeatmung, für die es bisher noch keine ausgereiften Technologien gab, an weiteren Poliopatenten durchführen zu können, rekrutierte Ibsen über 1500 Freiwillige, die abwechselnd die manuelle Beutelbeatmung der Erkrankten übernahmen [70].

Innerhalb kürzester Zeit wurde dieses Vorgehen als Standardtherapie für Poliopatenten angewandt, die im Wesentlichen aus einer manuellen Überdruckbeatmung, dem regelmäßigen Absaugen des Bronchialsekretes und der Überwachung von Atmungs- und Kreislaufparametern bestand [70] [75].

Streng genommen war aber Ibsen nicht der Erste, der diese Therapiemöglichkeit der Überdruckbeatmung für Patienten, die an einer Poliomyelitis litten, angewendet hatte. Hier sind auch die Namen Bower und Bennet [75] zu erwähnen, welche die Idee einer Überdruckbeatmung zur Behandlung von Poliopatenten bereits 1950 versucht haben umzusetzen.

Der eigentliche Durchbruch Ibsens, der ihm auch den Titel „father of intensive therapy“ verschaffte, gelang ihm, als er im Jahr 1953 im Kommunehospital in Kopenhagen eine eigenständige, multidisziplinäre Intensivstation gründete. Hier konnte seine Therapieentwicklung der Langzeitbeatmung für alle Patienten angewendet werden, die aus unterschiedlichen Gründen eine respiratorische Insuffizienz aufwiesen [70] [75].

Dies hatte zur Folge, dass mit dem Beginn der Entwicklung einer Beatmungstherapie auch die Notwendigkeit einer suffizienten Sedierung an Bedeutung gewann, wobei damals nur Thiopental als Sedativum zur Verfügung stand.

1.3 Aktuelle Situation

Für die derzeit durchgeführte Form der Beatmungstherapie steht einem Intensivmediziner zum Einen ein großes Spektrum an unterschiedlichen Beatmungsformen zur Verfügung, welches eine für den jeweiligen Patienten

individuell angepasste Therapie ermöglicht. Zum Anderen kann man heutzutage auf eine Vielfalt unterschiedlicher Sedativa und Analgetika zurückgreifen, um diese Ausnahmesituation der maschinellen Beatmung für einen Patienten tolerabel zu gestalten [58] [67].

Im Rahmen der medikamentösen Therapie müssen zwei Komponenten unterschieden werden – die Sedierung, also die Ruhigstellung des Patienten, und die Analgesie, also die Schmerzausschaltung. Diese werden als Analgosedierung zusammengefasst.

Martin et al. fassten bereits in ihrer im Jahr 2005 publizierten S2-Leitlinie zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin [56] die wesentlichen Ziele der Analgosedierung zusammen. Diese „sind die Analgesie bei durch das Grundleiden oder durch diagnostische, therapeutische und pflegerisch intensivmedizinische Maßnahmen hervorgerufenen Schmerzen, die Anxiolyse zur Reduktion der psychischen Belastung, die Sedierung zur Abschirmung bei physisch oder psychisch traumatisierenden Maßnahmen, die vegetative Abschirmung mit dem Zweck der hämodynamischen Stabilisierung und der wache, kooperative Patient, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen tolerieren und im Rahmen seiner Möglichkeit aktiv unterstützen kann“ [56].

Eine adäquate Analgosedierung ist vor allem auch notwendig um stressinduzierte Reaktionen wie Unruhe, Angst, Schmerz, Hypermetabolismus, Natrium- und Flüssigkeitsretention, Hypertonie, Tachykardie und eine beeinträchtigte Wundheilung zu verhindern [8] [42] [47] [54].

Des Weiteren gilt zu beachten, dass eine insuffiziente Sedierung ebenso wie eine zu tiefe Sedierung zu einer erhöhten Morbidität, einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation und konsekutiv zu einer Kostenzunahme führt [24] [27] [30] [44].

In der Vergangenheit wurden bereits verschiedene Kombinationsmöglichkeiten von Medikamenten zur Analgosedierung ausgetestet.

In diversen Studien, die vor ca. 10 Jahren publiziert wurden, hatte man gezeigt, dass das Benzodiazepin Midazolam das am häufigsten verwendete Medikament zur kontinuierlichen Sedierung im Raum Europa darstellte [38] [57].

Darüber hinaus wurde im Jahr 2002 von der Society of Critical Care Medicine noch empfohlen, Midazolam und Propofol für die Kurzzeitsedierung und Lorazepam für die Langzeitsedierung zu präferieren [38] [57].

In der Studie von Martin et al. [54] aus dem Jahr 2005, welche das praktische Vorgehen im Rahmen der Analgosedierung in deutschen Intensivstationen analysiert hat, wird gezeigt, dass Propofol die meist verwendete Substanz für eine Sedierungsdauer bis zu 24 Stunden bei gleichzeitig durchgeführter Beatmung darstellt. Ab einer Sedierungsdauer von über 72 Stunden gilt Midazolam als die am häufigsten verwendete Komponente.

Diese Verteilung spiegelt sich auch in den amerikanischen Leitlinien wieder, wobei Propofol ausschließlich als medikamentöse Komponente für eine Kurzzeitsedierung gilt und Midazolam sowie Lorazepam ausschließlich als Komponente für eine Langzeitsedierung verwendet werden [38].

Neben der optimalen Einstellung der Sedierung sind eine adäquate Analgesie und deren Überwachung im Bereich der Intensivmedizin obligatorisch geworden.

Anhand von verschiedenen Untersuchungen ließ sich jedoch erkennen, dass das Bild des klinischen Alltags noch sehr weit von einer suffizienten Schmerzbehandlung entfernt ist und die subjektiven Eindrücke der Patienten sehr stark von denen des ärztlichen und pflegerischen Personals abweichen [54].

Nach einer Umfrage von Whipple et al. [90] geben 70% der Intensivpatienten stärkste Schmerzen als schlimmste Erinnerung an ihren Aufenthalt auf der Intensivstation an, obwohl 70-90% des behandelnden Personals behaupten, dass in Bezug auf das gleiche Kollektiv die Patienten schmerzfrei gewesen wären.

„Die Barriere einer adäquaten Analgesie stellt die Ungleichheit in der Wahrnehmung von Schmerz zwischen Patienten und dem Behandelnden dar“ [90]. Die Patienten verlangen nicht zusätzlich mehr Schmerzmittel, trotz Vorliegen moderater bis starker Schmerzen und das ärztliche und pflegerische Personal ist zurückhaltend im Hinblick auf die Erhöhung der Schmerzmitteldosis aufgrund der Besorgnis über die Nebenwirkungen [90].

Als analgetische Komponente empfehlen die amerikanischen Leitlinien Fentanyl, Hydromorphin und Morphin in allen Phasen der Analgosedierung [38].

Im Gegensatz dazu konnte in der bereits oben erwähnten deutschen Studie [54] gezeigt werden, dass dort hauptsächlich Fentanyl und Sufentanil als Analgetikum sowohl für eine Sedierungsdauer von bis zu 24 Stunden, zwischen 24 und 72 Stunden, aber auch für die Entwöhnungsphase von der Beatmung verwendet werden. Für eine Dauer von über 72 Stunden wurde als Analgetikum Fentanyl favorisiert.

Im Vergleich dazu stellte in einer britischen Umfrage aus dem Jahr 2000 Alfentanil die am häufigsten verwendete analgetische Komponente dar [65]. In einer dänischen Studie wurden Morphin (94%), Fentanyl (76%) und Sufentanil (72%) als Analgetika bevorzugt [13].

In unserer intensivmedizinischen Abteilung wird hauptsächlich Sufentanil verwendet, vor allem aufgrund der enormen analgetischen Potenz und der gut steuerbaren Pharmakokinetik und -dynamik.

Dieser Trend wird auch in einer weiteren Studie von Martin et al. [58] bestätigt, die zeigt, dass insgesamt in allen Phasen der Sedierung Fentanyl immer seltener und Sufentanil deutlich häufiger verabreicht wird.

Zusätzlich wird in Bezug auf die Analgesie in den Deutschen Leitlinien für „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ [3] ein großzügiger Einsatz von Regionalanästhesie-Verfahren empfohlen [55].

In einer aktuellen deutschen Follow-Up-Studie wird gezeigt, dass im Vergleich zu bisherigen Studienergebnissen der letzten Jahre die Epidural-Anästhesie vermehrt in Sedierungsphasen von über 72 Stunden oder während des Weanings eingesetzt wird [58].

In mehreren Meta-Analysen wurde bereits deutlich, dass der zunehmende Einsatz von Regionalanästhesie-Verfahren im Rahmen der Analgosedierung sowohl zu einer Reduzierung der Aufenthaltstage auf der Intensivstation als auch zu einer Abnahme der Inzidenz für kardiale und pulmonale Komplikationen führt [10] [76].

Neben der Analyse der Medikation zeigte sich im Verlauf der letzten 10 Jahre bei Betrachtung verschiedener Studien, welche die Sedierungstherapie auf Intensivstationen untersuchten, eine Zunahme der Etablierung von abteilungsinternen Therapierichtlinien, sogenannter SOPs (standard operating procedures), die Verwendung von Sedierungsprotokollen mit Durchführung von „Auslassversuchen“ und Skalen zur Beurteilung der Sedierungstiefe.

Die Verwendung abteilungsinterner Therapierichtlinien, sogenannter SOPs (standard operating procedures), wurde anhand einer deutschen Umfragestudie analysiert, an der sich 261 Kliniken beteiligten. Dabei konnte gezeigt werden, dass 43% dieser Kliniken eine mündlich festgehaltene Vorgehensweise für die Applikation von Analgetika und Sedativa etabliert haben und in 21% der Fälle eine schriftliche Form der internen Behandlungsrichtlinien vorliegt [54]. Vergleichbare Ergebnisse werden auch von den britischen Intensivstationen berichtet, wobei in 43% der Fälle eine schriftlich festgehaltene Behandlungsleitlinie für Analgesie und Sedierung verwendet wird und in 51% der Intensivstationen ein mündlich weitergegebenes Konzept besteht [65]. Jedoch gilt es zu beachten, dass die aktuelle Häufigkeit der Verwendung solcher SOPs im Vergleich zu jener vor 25 Jahren immer noch gleich bleibend ist, was sich anhand einer Studie aus dem Jahr 1987 nachweisen lässt. Hierbei wurde bereits in 40% der britischen Intensivstationen ein offiziell geltendes Therapiekonzept verwendet [6].

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Verwendung von standardisierten Behandlungskonzepten in der Behandlung von intensivmedizinisch betreuten Patienten sowohl zu einer Abnahme der Sedierungs- und Beatmungsdauer als auch zu einer konsekutiven Kostenreduzierung führt [9] [50] [59].

Eine spezifische Dokumentation im Sinne eines Sedierungsprotokolls enthält zum Einen eine genau Auflistung der täglich applizierten Medikation und zum Anderen die regelmäßige Erfassung der Vitalparameter und des aktuellen Sedierungsstatus.

Die „Auslassversuche“ bedeuten, dass in gewissen Abständen je nach individuellem Zustand des Patienten die atmungsunterstützenden Maßnahmen im Sinne einer

maschinellen Beatmung unterbrochen werden und der Patient gewissermaßen dazu gezwungen wird seine eigene Atmungsaktivität zu verstärken und den Körper wieder für den Kohlenstoffdioxid-getriggerten Atmungsantrieb zu sensibilisieren. Um dem jeweiligen Patienten diese Option zu ermöglichen, ist aber zwangsläufig auch ein parallel induziertes Aufwachenlassen erforderlich, was bedeutet, dass die kontinuierlich applizierte Sedierungsmedikation im Rahmen des Auslassversuch stufenweise reduziert bzw. terminiert werden muss.

Nicht nur die Etablierung von standardisierten Behandlungsrichtlinien für die Analgosedierung, sondern auch die Verwendung von Instrumenten zur Beurteilung der Sedierungstiefe und des Schmerzstatus sind wichtig.

Die am häufigsten eingesetzten Beurteilungsinstrumente sind die Ramsay Sedation Scale (RSS) [33] [39] [41] [56] [73] und die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [4] [21] [41] [56] [80] (Tab. 1 und 2).

| Ramsay Sedation Scale | |
|------------------------------|--|
| Score | Sedierungsgrad |
| 1 | Patient ängstlich, agitiert, motorisch unruhig |
| 2 | Patient kooperativ, orientiert und ruhig |
| 3 | Patient befolgt Aufforderungen |
| 4 | Patient schläft, reagiert aber prompt auf motorischen oder lauten akustischen Stimulus |
| 5 | Patient schläft, reagiert träge auf motorischen oder lauten akustischen Stimulus |
| 6 | Patient schläft, ist nicht erweckbar |

Tab. 1: RSS - Ramsay Sedation Scale [41]

| Richmond Agitation Sedation Scale | | |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Score | Bezeichnung | Zustand des Patienten |
| +4 | Wehrhaft | Wehrhaft oder aggressiv, unmittelbare Gefahr für Personal |
| +3 | Sehr agitiert | Zieht oder entfernt Tubus, Katheter etc.. oder verhält sich aggressiv gegenüber dem Personal |
| +2 | Agitiert | Regelmäßig ungerichtete Bewegungen oder unsynchronisierte Beatmung/Atmung am Ventilator |
| +1 | Unruhe | Ängstlich, aber die Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig |
| 0 | Wach und ruhig | |
| -1 | Schläfrig | Nicht komplett wach, aber mit anhaltenden, länger als 10 Sekunden dauernden Wachphasen; auf Ansprache Blickkontakt |
| -2 | Leichte Sedierung | Kurz anhaltende (<10 Sekunden) Wachphasen mit Blickkontakt bei Ansprache |
| -3 | Moderate Sedierung | Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt |
| -4 | Tiefe Sedierung | Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize |
| -5 | Nicht erweckbar | Keine Reaktion auf Ansprache oder physikalische Reize |

Tab. 2: RASS – Richmond Agitation Sedation Scale [41]

Die Scores zur Schmerzbeurteilung werden jedoch nicht standardmäßig auf den Intensivstationen angewandt, im Vergleich zu Instrumenten zur Bewertung der Sedierungstiefe [63] [91]. Eine französische Multi-Center-Studie fand heraus, dass nur 50% der Patienten, die mittels Sedativa und Analgetika behandelt werden, eine systematische Schmerzbeurteilung erfahren [61]. Eine unzureichende

Schmerzkontrolle hat eine exzessive Verabreichung von Sedativa zur Folge und zieht konsekutiv eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach sich [77].

Dieser aktuelle Trend eines zielorientierten Sedierungsmanagements führt insgesamt zu einer früheren Spontanatmung des Patienten, einem zügigeren Weaning von der Beatmungsmaschine und einer Verkürzung der Verweildauer auf der Intensivstation, was bereits anhand diverser Studien belegt werden konnte [57] [71] [79] [86] [87].

Diese neuen, therapeutischen Strategien beinhalten außerdem die Option Patienten für notwendige Interventionen mittels kurzwirksamen Medikamenten etwas tiefer zu sedieren, sodass sie aber nach kurzer Zeit wieder ansprechbar und kooperativ sind [57] [86].

Insgesamt zeichnet sich die Tendenz ab, eine flache Sedierungstiefe zu erreichen, welche dem Patienten eine Interaktion mit seiner Umwelt ermöglicht [19] [32] [49] [58] [61] [67].

Das optimale Sedierungskonzept variiert jedoch noch sehr unterschiedlich und wird weiterhin kontrovers diskutiert [11] [18] [20] [53] [62] [81].

In der aktuellen S3-Leitlinien der AWMF wurde versucht basierend auf den aktuellen, wissenschaftlichen Erkenntnissen ein einheitliches Konzept zur Durchführung von „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ zusammenzufassen [3].

Im Hinblick auf die Analgosedierung werden folgende Empfehlungen [3] ausgesprochen:

- a) Durchführung einer protokollgestützten Analgesie und Sedierung statt Fortführung einer Narkose, wobei das angestrebte Sedierungsziel ein RASS von 0/-1 ist und eine sehr tiefe Sedierung nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten bleiben sollte (nicht adäquate Ventilation bei Schwierigkeiten den Patienten an die maschinelle

Beatmung zu adaptieren, Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung, Senkung des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie),

- b) täglich mehrfache Evaluation der Notwendigkeit der sedierenden Therapie, Monitoring des Sedierungsgrades und Erfassung des dazu erforderlichen individuellen Medikamentenbedarfs mit entsprechender Dosisanpassung (Empfehlung mindestens 8-stündlich),
- c) gezielte Auswahl der Medikamente im Hinblick auf die zu erwartende voraussichtliche Sedierungsdauer,
- d) bei kontinuierlicher Gabe getrennte Verabreichung von sedierenden Medikamenten und Analgetika und Vermeidung fixer Medikamentenkombinationen, um die Einzelkomponenten bedarfsgerecht steuern zu können,
- e) kein abruptes Absetzen der Medikamente nach Langzeitsedierung, sondern stufenweise Reduktion der Therapie zur Vermeidung der Entwicklung einer Entzugssymptomatik und Anwendung eines Weaningprotokolls.

In einer aktuellen, europaweit durchgeführten Umfrage von Solimann et al. zeigt sich jedoch, wie unterschiedlich das Konzept der Analgosedierung auf einer Intensivstation in den verschiedenen Ländern umgesetzt wird [81].

Auch eine norwegische Umfrage von Wøien et al. [91] zeigt, dass der Einsatz von Schmerz- und Sedierungsprotokollen nicht routinemäßig in den Kliniken erfolgt, wobei die Steuerung der Sedierung meist anhand einer sogenannten Motor Activity Assessment Scale (MAAS) [16] erfolgt.

| Motor Activtiy Assessment Scale (MAAS) | | |
|--|--|---|
| Non-responsive | Does not move with pain stimulus. | 0 |
| Responsive only to pain stimulus* | Opens the eyes or lifts the eyebrows or turns the head towards the stimulus or moves the limbs with pain stimulus. | 1 |
| Responsive to touch or name | Opens the eyes or lifts the eyebrows or turns the head towards the stimulus or moves the limbs when touched or the name is spoken in a loud voice. | 2 |
| Calm and cooperative | No external stimulus is needed to provoke movement and patient actively arranges the sheets or clothes and follows commands. | 3 |
| Restless and cooperative | No external stimulus is needed to provoke movement and patient is pulling the sheets or tubes or uncovering and follows commands. | 4 |
| Agitated | No external stimulus is needed to provoke movement and patient tries to sit or moves the limbs out of the bed and does not consciously follow commands. | 5 |
| Dangerously agitated | No external stimulus is needed to provoke movement and patient is pulling tubes and catheters or turning from one side to the other or hitting the caregivers or trying to get out of bed and does not calm down when requested. | 6 |
| * Painful stimulus: aspiration or 5 seconds of orbital, sternum or nail bed pressure | | |

Tab. 3: MAAS - Motor Activtiy Assessment Scale [16]

1.4 Sedierung und Leitlinien

Zur Gewährleistung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens wurden in der umfassenden S3-Leitlinie der AWMF aus dem Jahr 2009 Algorithmen zur Vorgehensweise in Bezug auf Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin vorgestellt (Abb. 1) [3].

Im Rahmen unserer Arbeitshypothese, ein alternatives Konzept zur Analgosedierung bei postoperativ nachbeatmeten Patienten zu entwickeln, insbesondere im Rahmen der Langzeitbeatmung, wollen wir vornehmlich auf die Vorgehensweise bezüglich der sedierenden Therapie eingehen und beschränken uns somit hier auf das vorgestellte Schema der „Sedierung“ und die dazugehörigen Empfehlungen (Tab. 1) [3].

| Empfehlungen für die sedierende Therapie bei Erwachsenen: | LoE Oxford | GoR |
|--|-----------------------|------------|
| Eine tiefe Sedierung soll nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein [31] [44] | 1b | A |
| Die Auswahl der Sedativa sollte sich unter anderem nach der zu erwartenden Sedierungsdauer unter Berücksichtigung der kontextsensitiven HWZ richten [44] | 1b | B |
| Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen sollte bevorzugt Propofol eingesetzt werden [2] [12] [89] → Downgrading: Daten über Langzeitsedierung (> 54 h) waren nicht aussagekräftig | 1b 1a 5 | B |
| Bei Patienten ≥ 16 J. soll zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Propofoldosis von 4 mg/kg/h und eine Anwendungsdauer von 7 Tagen nicht überschritten werden. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter soll durchgeführt werden [2] → Upgrading: Patientensicherheit, keine weiteren Studien aus ethischen Gründen möglich | 5 | A |
| Etomidate soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden [15] [51] [74] | 5 | A |
| Etomidate sollte nur noch als Einleitungshypnotikum zur Intubation und nur bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz verwendet werden [83] [88] | 2b | B |
| Der adjuvante Einsatz von Clonidin kann in allen Sedierungsphasen erfolgen und reduziert die Dosis der anderen sedierenden und analgetisch wirksamen Medikamente [7] [82] | 1b | 0 |

| | | |
|--|--------------|---|
| Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patienten angestrebt werden, wobei primär nicht-medikamentöse Maßnahmen wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten [1] [26] [28] | 4 4 3b | B |
|--|--------------|---|

Tab. 1: Empfehlungen für die sedierende Therapie bei Erwachsenen [3]

Laut einer Umfrage von Martin et al. aus dem Jahr 2002 [54] werden die Empfehlungen bezüglich der Wahl des Sedativums abhängig von der Beatmungsdauer in den meisten intensivmedizinischen Abteilungen in Deutschland auch wie oben geschildert umgesetzt. Das bedeutet, dass für eine kurzzeitige Sedierung von unter 24 Stunden Propofol (81%) in Kombination mit Sufentanil oder Fentanyl und für eine Langzeitsedierung über 72 Stunden Midazolam (90%) eingesetzt wird. „92% der befragten Kliniken bestätigten auch, dass sie die Wahl des Sedativums abhängig von der zu erwartenden Sedierungsdauer treffen“.

Im Gegensatz zu dem hier evaluierten leitlinien-gerechten Vorgehen konnten Martin et al. jedoch auch zeigen, dass nur 8% der Teilnehmer die Ramsay Sedation Scale zur Beurteilung des Sedierungsstatus einsetzen. Außerdem lag nur bei 21% der Kliniken eine abteilungsinterne SOP (standard operating procedure) vor.

Parallel zu dieser Umfrage wurde von Martin et al. eine patientenorientierte Datenerhebung durchgeführt [57], in der insbesondere die Sedierungstiefe analysiert wurde. Hierbei konnte festgestellt werden, dass ein Großteil der Patienten tiefer als gewünscht sediert wurden, was sich wiederum nach Meinung der Autoren als Konsequenz auf die geringe Verwendung von Messskalen zur Sedierung und das häufige Fehlen von SOPs zurückführen lässt.

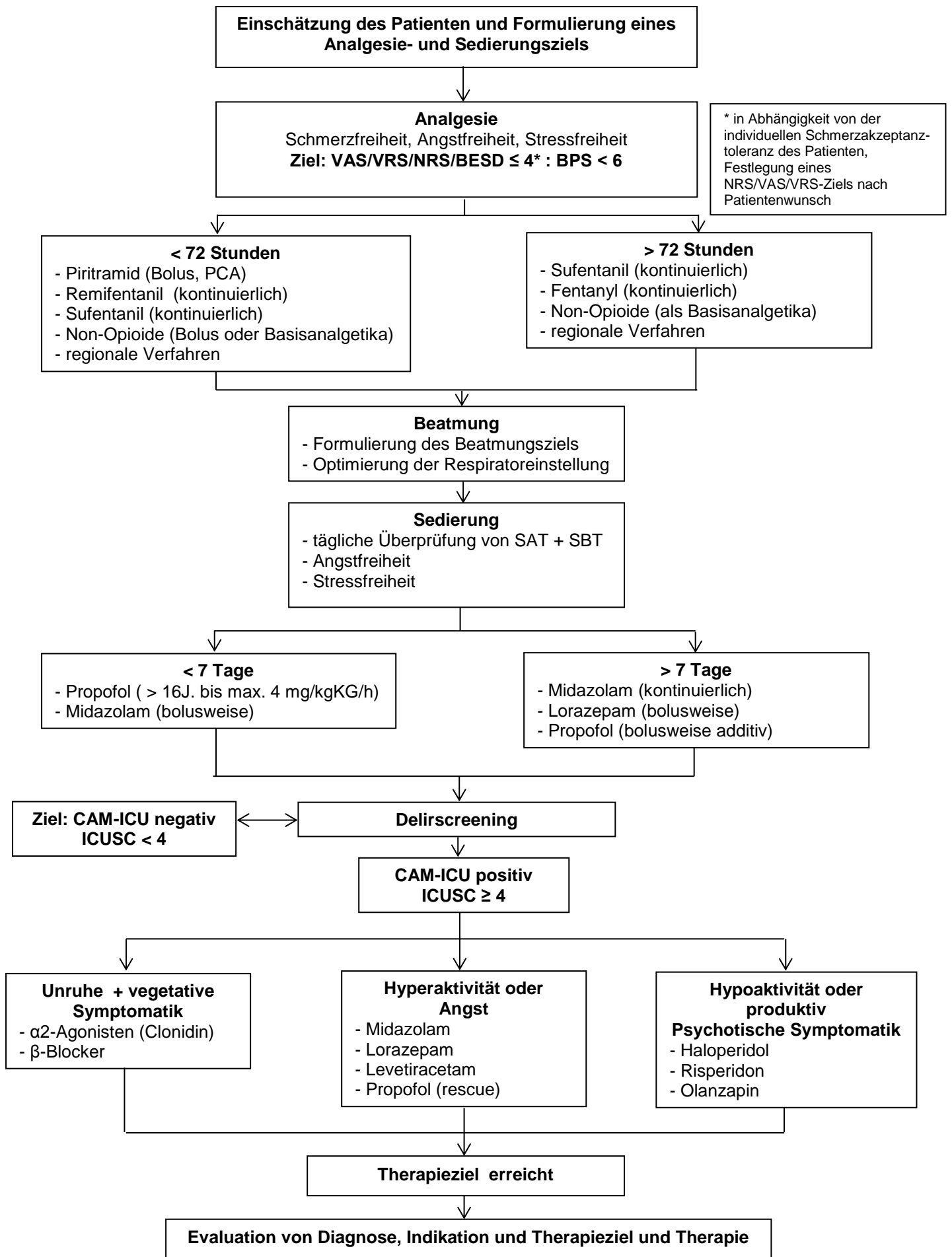


Abb. 1: Gesamt-Schema: Therapie der Analgesie, Sedierung und Delir bei Erwachsenen [3]

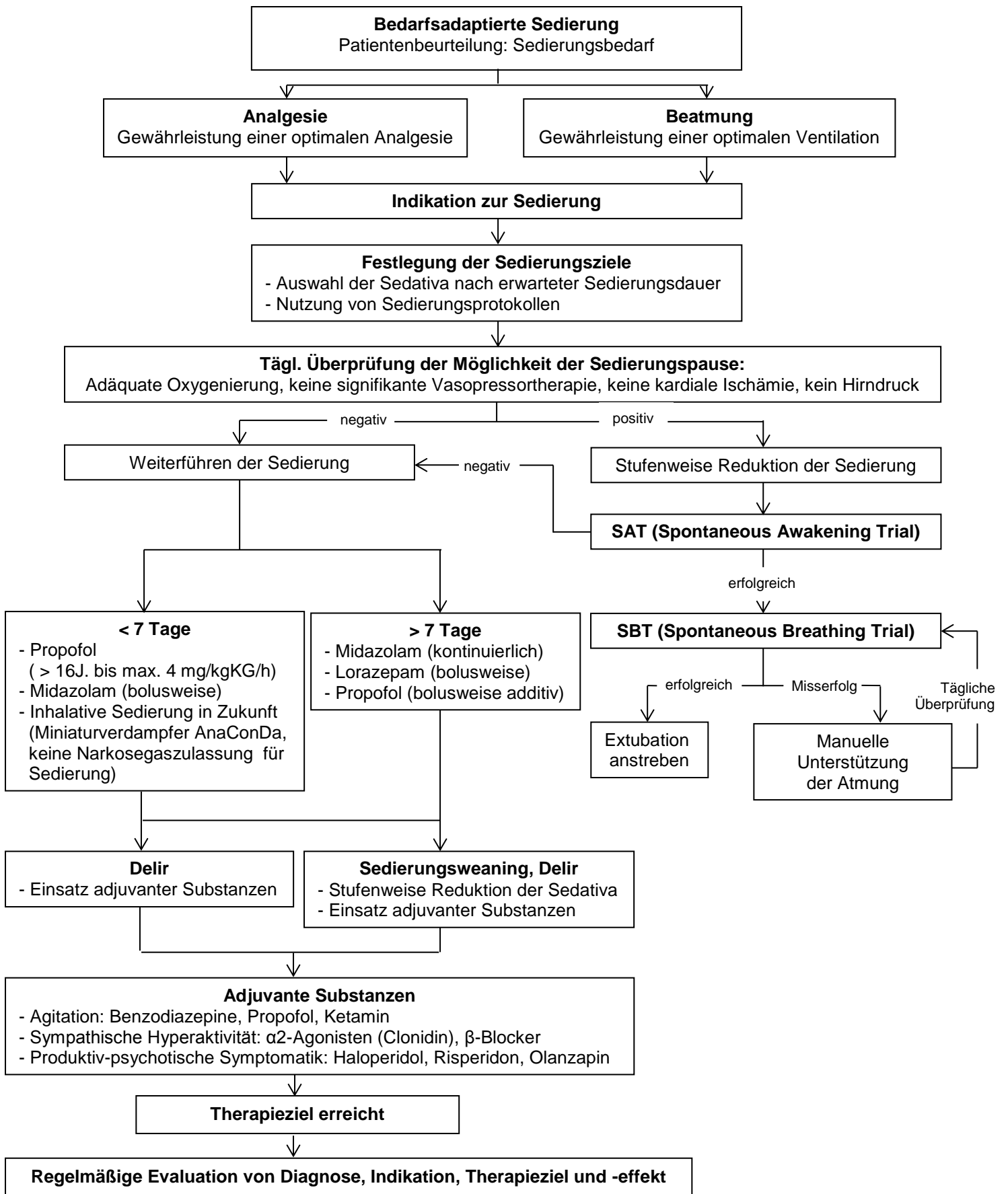


Abb. 2: Schema für die Therapie der Sedierung [3]

1.5 Sedierung und Nebenwirkungen

Wie bereits oben geschildert besteht der Interessenschwerpunkt unserer Arbeit in der Analyse der sedierenden Therapie in Bezug auf die Dauer einer postoperativen Beatmung. Dies liegt hauptsächlich darin begründet, dass eine tiefe Sedierung bzw. eine lang andauernde Sedierungsphase einen weitreichenden Folgekomplex nach sich ziehen kann.

Primär steht eine protrahierte Beatmungsperiode und damit verbunden eine verlängerte Liegedauer auf der Intensivstation im Vordergrund [43]. Sekundär folgt daraus eine höhere Inzidenz von Delir [17] [35] [45] [52] [69] und nosokomialer Infektion, insbesondere im Sinne einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) [66].

Im Rahmen des infektiöser bedingten Cytokinanstieges in Kombination mit Medikamenten wie Benzodiazepinen [29], Muskelrelaxantien oder Corticosteroiden steigt zusätzlich die Rate der Critical Illness Polyneuropathie und – Myopathie exponentiell an. Aufgrund dieser neuromuskulären Komplikationen kann die Phase des Weanings, also das Entwöhnen vom Beatmungsgerät, dementsprechend zusätzlich verlängert werden [36].

1.6 Ziele dieser Arbeit

In den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien der AWMF zum Thema „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ bezüglich der Therapie der Sedierung wurden bereits einige moderne, evidenzbasierte Maßnahmen umgesetzt.

In dieser Arbeit soll anhand von zwei Patientenkollektiven gezeigt werden, dass Alternativkonzepte (ohne Benzodiazepine oder Propofoldauerinfusion) zu den im Jahre 2009 veröffentlichten S3-Leitlinien der AWMF zum Thema „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ vorteilig sein und insbesondere im Hinblick auf die Sedierung im Rahmen einer Langzeitbeatmung zu einer Verkürzung der Beatmungsdauer und einer damit verbundenen Risikominimierung für den Patienten führen können.

Das Ziel dieser Studie ist, anhand einer Gegenüberstellung zweier Sedierungskonzepte die Effekte von Midazolam in der Behandlung von postoperativ nachbeatmeten Patienten retrospektiv zu analysieren und dessen Rolle in einem modernen Analgosedierungsschema zu hinterfragen.

1.7 Umsetzung

Am 01.01.2009 wurde auf der chirurgischen Intensivstation ein neues Sedierungskonzept für invasiv-beatmete Patienten eingeführt.

Die Neuerungen dieses Konzepts bestanden im Wesentlichen aus dem kompletten Verzicht auf den Einsatz von Benzodiazepinen, in diesem Fall Midazolam, und einem zügigen Beginn des Entwöhnungsprozesses, also des Weanings, im Verlauf der Beatmungsphase.

Außerdem wurde ein schriftlich dokumentierter Leitfaden (sogenannte SOP) für den Einsatz der Medikamente zur Analgosedierung entwickelt, sodass für jeden Patienten eine individuell angepasste aber einheitlich strukturierte Behandlung möglich war.

Die Ziele dieses neuen Sedierungskonzepts sollten in der Phase der Beatmung im Einzelnen wie folgt aussehen:

1. Der Patient sollte so früh wie möglich mit der Spontanatmung beginnen bzw. im Rahmen der Beatmung vom druckkontrollierten BiPAP-Modus in den spontan-assistierten CPAP-Modus wechseln können, um eine prolongierte und komplikationsreiche, kontrollierte Beatmungsperiode zu verhindern.
2. Zur Vermeidung der mit einer Tubusbeatmung assoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen sollte frühzeitig eine Punktions-/ Dilatationstracheotomie durchgeführt werden.
3. Um eine schonende Anpassung des Patienten an die jeweiligen situationsbedingten Umstände zu gewährleisten und optimale Behandlungsbedingungen zu schaffen, sollte stets eine ausreichende

Analgesie gewährleistet sein, die mithilfe der Visuellen Analog Skala (VAS) [5] [14], soweit dies situationsbedingt möglich ist, kontrolliert wird, sodass sich das Beschwerdeintervall des Patienten im Rahmen von 0-3 von maximal 10 Schmerzpunkten befinden sollte (siehe Abb. 2.7.1).

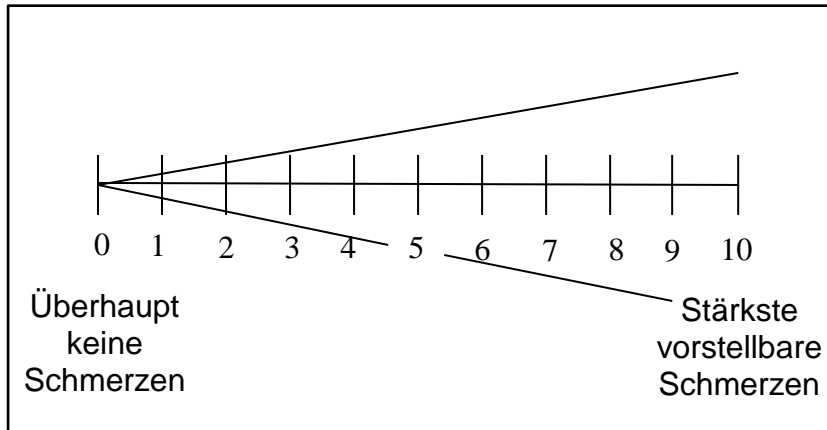


Abb. 3: VAS – Visuelle Analogskala

4. Zur neurologischen Beurteilung kommen sowohl die Ramsay Sedation Scale wie auch die Richmond Agitation Sedation Scale zur Anwendung mit der Absicht schnellstmöglich eine für die Entwicklung einer Spontanatmung optimale Sedierung, also einen RSS von 2-3 (Tab. 1) oder einen RASS von 0/-1 (Tab. 2), zu erreichen.

Die praktische Umsetzung der Ziele des neu entwickelten Analgosedierungskonzepts kann bis auf wenige Ausnahmen für fast jeden invasiv-beatmeten Patienten im Rahmen seiner Behandlung auf der Intensivstation wie folgt erreicht werden:

- a) Die postoperative Propofolinfusion, mit der die Patienten aus dem OP übernommen werden, wird zur initialen Sedierung aufgegriffen und so schnell wie möglich reduziert.
- b) Zur Fortführung der Sedierung und kontinuierlichen Analgesie wird dann primär ausschließlich Sufentanil mit einer Dosierung von 50 – max. 200 µg/h i.v. verabreicht.

- c) Eine ausreichende Analgesie kann individuell angepasst mittels zusätzlicher Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika wie Metamizol und/oder Paracetamol in einer Dosierung von 4 x 1 g/d i.v. erzielt werden.
- d) Um eine schonende Situationsanpassung zu gewährleisten, werden die Patienten ausreichend mit folgenden Antidepressiva und/oder Neuroleptika therapiert:
- Amitriptylin i.v. abends 50 bis max. 150 mg
 - Haloperidol 5 mg 4 x tgl. und bei Bedarf bis max. 40 mg
 - Sertralin 50 mg 1 x täglich morgens
 - in Ausnahmefällen kann auch die Bolusgabe von Midazolam mit 2 – 5 mg oder von Clonidin mit 75µg 3 – 6 x tgl. erfolgen.
- e) Zur weiteren Unterstützung der Schmerztherapie und zur Einsparung der Analgosedierungsmedikation werden Regionalverfahren in einem großzügigen Umfang eingesetzt.

Im weiteren Verlauf der Therapie sollte man bestrebt sein folgende Punkte zu berücksichtigen:

- f) Die stufenweise Reduktion der Sufentanildosierung bis zu 25 µg/h i.v. und anschließend
- g) die Umstellung auf eine Bolusgabe von Piritramid 4 – 6 x 3,75 mg/d in Kombination mit den unter c) beschriebenen NSARs.

Im Rahmen dieser Arbeit wird das hier vorgestellte und ab dem Jahr 2009 auf der Intensivstation 1 des Universitätsklinikums Marburg etablierte Analgosedierungskonzept mit dem dort vorher bestehenden Medikationsschema, welches als wesentliche Sedierungskomponente Midazolam enthielt und zumeist sehr uneinheitlich umgesetzt wurde, verglichen.

2. Material- und Methodenteil

2.1 Patientenrekrutierung

Die Basis der Untersuchungen bilden die Daten der Patienten, die in den Jahren 2008 und 2009 postoperativ auf der interdisziplinären Intensivstation I1 im Universitätsklinikum Marburg (UKM) nach einer allgemeinchirurgischen Operation intubiert und beatmet aufgenommen wurden und bei denen eine zeitnahe Extubation, d.h. innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ, nicht möglich war.

Es wurde explizit darauf geachtet, nur die Patienten zu rekrutieren, die primär operativ versorgt und anschließend intensivmedizinisch weiter betreut wurden. Die jeweilige OP-Indikation umfasst das gesamte Spektrum der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des UKM. Eine genaue Aufstellung diesbezüglich wird im Verlauf erläutert.

Diese Arbeit vergleicht die beiden beschriebenen Sedierungskonzepte aus den Jahren 2008 und 2009 miteinander, wobei der wesentliche Unterschied der Verzicht auf das Benzodiazepin Midazolam in der Kohorte 2009 ist.

Um diese Analyse durchführen zu können, erfolgte eine erste Einteilung der Patientendaten nach dem Kriterium des Aufnahmedatums durch die Abteilung der Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Infolge dessen entstanden für die beiden Jahre die jeweils für uns zu untersuchenden Kohorten K2009 und K2008.

Die definierten Gruppen sind aufgrund der relativ geringen stationären Personalfuktuation und der in den beiden Jahren konstant gebliebenen Versorgungs- und Einrichtungsstandards miteinander vergleichbar.

2.2 Datenerfassung

Die für uns relevanten Daten wurden retrospektiv aus den archivierten Akten der Patienten mit den darin enthaltenen Dokumentationsbögen der Intensivstation und mithilfe des krankenhauseigenen Datenerfassungssystems ORBIS erhoben.

Insgesamt wurden hierbei 274 Patienten untersucht, wobei 140 Patienten der Kohorte K2009 und 134 Patienten der Kohorte K2008 zuzuordnen sind.

| | Patienten | Prozentualer Anteil |
|--------|-----------|---------------------|
| K2009 | 140 | 51,1 % |
| K2008 | 134 | 48,9 % |
| Gesamt | 274 | 100,0 % |

Tab. 4: Gesamtkollektiv

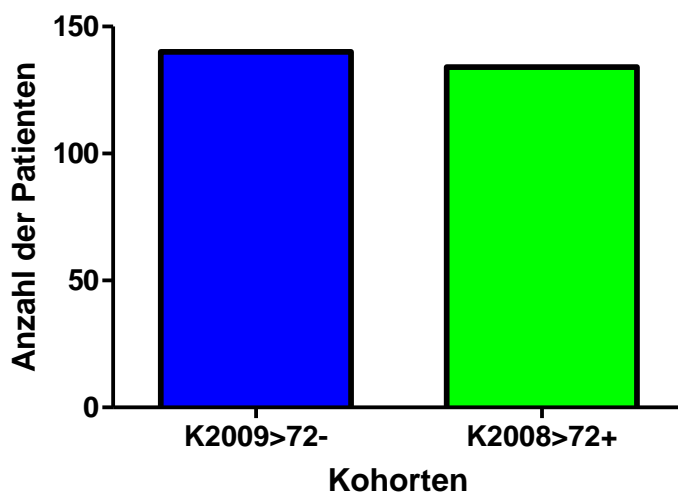


Abb. 4: Gesamtkollektiv der Patienten, die auf der Station I1 beatmet wurden

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Erstellung eines einheitlichen Patientenkollektivs wurden in unsere Studie primär alle Patienten aufgenommen, die innerhalb des Zeitraums von Januar 2008 bis Dezember 2009 durch die Abteilung der Allgemeinchirurgie aufgenommen, operiert und anschließend auf der interdisziplinären Intensivstation postoperativ beatmet und medizinisch versorgt wurden.

Sekundär, das bedeutet nach Erfassung der Daten, erfolgte eine Unterteilung für die beiden gebildeten Kohorten nach folgenden Kriterien:

- a) Anwendung von Midazolam (Ja/Nein)
- b) Beatmungsdauer über 72 Stunden (Ja/Nein)

Diese zusätzliche Unterscheidung wurde durchgeführt, da wir die Patienten von K2008 identifizieren wollten, die tatsächlich mit Midazolam postoperativ sediert wurden, und auch länger als 72 Stunden beatmet waren.

In der Kohorte 2009 war die Selektion anhand der Midazolam-Gabe hinfällig, da in dieser explizit auf das Benzodiazepin verzichtet wurde. Hier wurde die Kohorte lediglich anhand der Beatmungsdauer, also einer Langzeitbeatmung von über 72 Stunden, untergliedert.

Aufgrund dieser Kriterien definierten wir die für uns zu untersuchenden Patientenkollektive neu, sodass folgende beiden Kohorten entstanden:

- Kohorte K2009>72 ohne Midazolam (K2009>72-):

In dieser Kohorte wurden alle Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2009 auf der Intensivstation 1 des Universitätsklinikums Marburg postoperativ aufgenommen, über 72 Stunden nachbeatmet wurden und zusätzlich kein Midazolam als Sedierungskomponente entsprechend dem neuen, oben vorgestellten Analgosedierungskonzept erhielten.

- Kohorte K2008>72 mit Midazolam (K2008>72+):

In dieser Kohorte wurden alle Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2008 auf der Intensivstation 1 des Universitätsklinikums Marburg postoperativ aufgenommen, über 72 Stunden nachbeatmet wurden, jedoch vorrangig Midazolam als Sedierungskomponente erhielten, wie es auch in den Leitlinien empfohlen wird und in diesem Zeitraum routinemäßig durchgeführt wurde.

Bereits während der Datenerfassung wurde ersichtlich, dass mit Einführung des neuen Analgosedierungskonzepts im Jahr 2009 eine gewisse Konsequenz in das Behandlungsregime für postoperativ beatmete Patienten etabliert werden konnte, denn 50 der insgesamt 140 Beatmungspatienten aus der Kohorte K2009 wurden über 72 Stunden auf der I1 nachbeatmet und strikt nach dem vorgegebenem Schema versorgt. Diese erhielten konsequent als Hauptkomponente der Analgosedierung das Opioid Sufentanil.

Im Gegensatz dazu lässt sich für die Kohorte K2008 feststellen, dass zwar ebenfalls 50 Patienten der insgesamt 134 Patienten über 72 Stunden postoperativ nachbeatmet wurden, aber nur 36 mit dem bis dahin zur Langzeitsedierung verwendeten Midazolam behandelt wurden und die weiteren 14 eine Kombinationsbehandlung aus dem Hypnotikum Propofol und Opioiden, also vergleichbar mit dem neuen Konzept von 2009, erhielten.

Damit wir nun eine Gegenüberstellung der von uns neu erstellten Kohorten und eine Effektanalyse zwischen den beiden Behandlungskonzepten durchführen konnten, beschränkten wir uns bei der Kohorte K2008 darauf, nur die Patienten zu berücksichtigen, die über 72 Stunden beatmet wurden und auch tatsächlich mit Midazolam sediert wurden, sodass das folgende Teilkollektiv entstand:

| | Patienten | Prozentualer Anteil |
|-----------|-----------|---------------------|
| K2009>72- | 50 | 58,1 % |
| K2008>72+ | 36 | 41,9 % |
| Gesamt | 86 | 100,0 % |

Tab. 5: Teilkollektiv

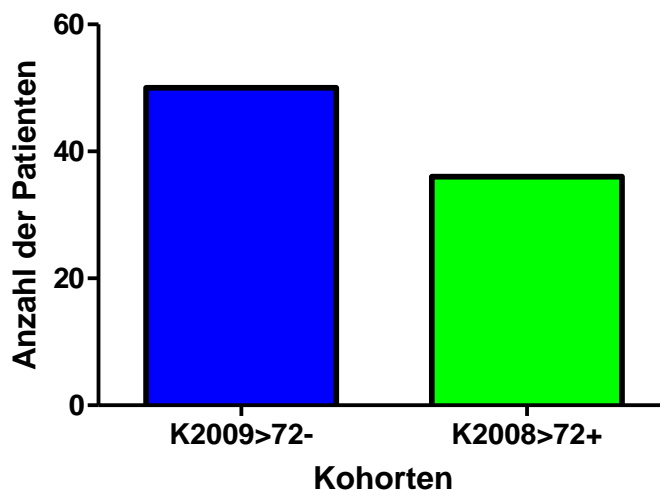


Abb. 5: Teilkollektiv

Die nun folgenden Untersuchungen werden sich alle an diesem neu definierten Patientenkollektiv orientieren und die Ergebnisse werden sich explizit auf den Vergleich der unterschiedlichen Sedierungskonzepte dieser beiden Kohorten beziehen.

2.4 Variablen

Für unsere Untersuchungen wurden folgende Daten erhoben:

a) Allgemein:

01. die Personal identification number (PID),
02. das Behandlungsjahr,
03. das Geschlecht des Patienten,
04. das Alter des Patienten in Jahren,
05. die Operationsindikation nach ICD-10,
06. die Anzahl der Revisionen,
07. der Einsatz von Regionalverfahren (PDK),
08. der Einsatz von Midazolam,
09. das Auftreten einer Beatmungsdauer über 72 Stunden,
10. das Vorliegen einer COPD,

b) Aufenthaltsdauer:

11. die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 1 in Tagen,
12. die Aufenthaltsdauer auf den Intensivstationen insgesamt in Tagen,
13. die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus insgesamt in Tagen,

c) Exitus:

14. der Todeseintritt während des Aufenthaltes auf der Intensivstation 1,
15. der Todeseintritt während der Beatmung im BiPAP-Modus auf der I1,
16. der Todeseintritt während der Beatmung im CPAP-Modus auf der I1,
17. der Todeseintritt außerhalb des Aufenthaltes auf der Intensivstation I1,

d) Beatmung:

18. die Beatmungstage auf der Intensivstation I1,
19. die Beatmungstage auf den Intensivstationen insgesamt,
20. die Beatmungsstunden auf der Intensivstation I1 insgesamt,
21. die Beatmungsstunden auf der Intensivstation I1 über den Tubus,
22. die Beatmungsstunden auf der Intensivstation I1 über das Tracheostoma,

23. die Beatmungsstunden im BiPAP-Modus über den Tubus auf I1,
24. die Beatmungsstunden im BiPAP-Modus über das Tracheostoma auf I1,
25. die Beatmungsstunden im BiPAP-Modus insgesamt auf I1,
26. die Beatmungsstunden im CPAP-Modus über den Tubus auf I1,
27. die Beatmungsstunden im CPAP-Modus über das Tracheostoma auf I1,
28. die Beatmungsstunden im CPAP-Modus insgesamt auf I1,
29. die Dauer der nicht-invasiven Beatmung in Stunden auf I1,
30. die Dauer bis zur Extubation bzw. bis zur Dekanülierung in Stunden,
31. das Einbringen eines Tracheostomas,

e) Vigilanz:

32. die Dauer in tiefer Sedierung (RASS -5/-4 bzw. RSS 6/5/4) in Tagen auf I1,
33. die Dauer in niedriger Sedierung bzw. in Wachheit in Tagen auf I1.

2.5 Endpunkte

In unseren Untersuchungen der erhobenen Variablen formulierten wir als

primären Endpunkt „die gesamte postoperative Beatmungsdauer in Stunden auf der Intensivstation I1 nach einem allgemeinchirurgischen Eingriff“,

die sekundär für die beiden Beatmungsmodi BiPAP (druck-kontrollierte Beatmung) und CPAP (assistierte Spontanatmung) getrennt betrachtet wurde.

Weiterhin betrachteten wir für unsere beiden Kohorten als weitere Endpunkte:

- die Angabe des jeweiligen Vigilanzstatus in Tagen,
- die Aufenthaltsdauer in Tagen auf der Intensivstation I1,
- die gesamte Krankenhausverweildauer und
- die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts.

2.6 Statistik

2.6.1 Software

Zur Erfassung der Daten und deren statistische Auswertung wurden folgende Software-Programme verwendet:

- Betriebssystem Microsoft® Windows XP Professional, Version 2002
- Microsoft® Office Word 2003/ 2010
- Microsoft® Office Excel 2003
- SPSS© für Windows, Version 17.0
- GraphPad PRISM® für Windows, Version 5.01

2.6.2 Verfahren

2.6.2.1 Analyse der Stichproben

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der beiden erstellten Kohorten, führten wir eine paarige Stichprobenanalyse für unabhängige Stichproben mit einem Vergleich verschiedener Patientenmerkmale, wie *Geschlecht*, *Alter* und *OP-Indikation*, durch. Die Untersuchung nominaler Charakteristika erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test, die der metrischen hingegen mittels T-Test. Bei unzureichender oder fehlender Fallzahl wurde der exakte Test nach Fisher mitangewandt.

Um einen signifikanten Unterschied in Bezug auf einen bestimmten Parameter der beiden Kohorten festzustellen, legten wir vorab ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ fest. (Diese Vorgabe blieb auch für unsere weiteren Analysen erhalten.)

2.6.2.2 Deskriptive Statistik

Um einen Überblick über die beiden definierten Kohorten zu erhalten, haben wir folgende Variablen in beschreibender statistischer Analyse dargestellt:

- die Beatmungstage während des Aufenthaltes auf der Intensivstation I1,
- die Anzahl der Todesfälle unter Therapie auf I1,
- die Anzahl der durchgeführten Tracheotomien in der Beatmungsperiode,
- die Einsatzhäufigkeit von Regionalverfahren zusätzlich zum postoperativen Sedierungskonzept auf I1.

Bei nicht gegebener Voraussetzung für einen T-Test, also das Fehlen einer Normalverteilung, nutzten wir als Alternative zum Vergleich der Mittelwerte den Mann-Whitney-U-Test. Die Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test.

2.6.2.3 Kaplan-Meier (KM)

Anschließend erfolgte eine spezifischere Analyse anhand der Betrachtung unserer oben festgelegten Endpunkte mittels eines Kaplan-Meier-Schätzers.

Dieses statistische Verfahren wurde gewählt, da eine standardmäßige T-Test-Statistik die Tatsache vernachlässigen würde, dass sich frühzeitig verstorbene Patienten, mit einer im Verhältnis kurzen Beatmungsdauer, günstig auf die Analyse der Beatmungsdauer auswirken. Das bedeutet, dass ein Todesereignis unter Therapie einen vorzeitigen Abbruch der postoperativen Behandlung hervorruft und dadurch eine Verzerrung in der Interpretation der Gesamtstundenzahl sowohl in Bezug auf die Beatmung als auch auf die Liegezeit nach sich zieht.

Um diesen fälschlicherweise angenommenen positiven Effekt zu eliminieren, führten wir für die jeweils zu betrachtenden Variablen eine Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven durch.

In unserem Fall handelt es sich aber um keine typische Kaplan-Meier-Analyse, sondern, umgekehrt zum Normalfall, wurde hier die Zensur auf den Todeseintritt unter Beatmung gelegt und als Ereignis wurde die erfolgreiche Behandlung im Rahmen einer Extubation gewertet. Daraus folgt, dass wir aufgrund der festgelegten Zensur ein Ergebnis erhalten, welches nicht durch den Eintritt des Todes unter Therapie beeinflusst wird, da die Verstorbenen im Rahmen der Analyse ausgeschlossen wurden.

Die im Diagramm als Stufe dargestellten Ereignisse, also erfolgreiche Extubationen, sind in unserer Auswertung in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer als „positiv“ zu

werten. Das heißt, dass eine Linksverlagerung des Graphen eine kürzere Beatmungsdauer impliziert und somit einen vorteilhafteren Verlauf für die betrachtete Kohorte mit sich führt.

Zum Vergleich der beiden Kohorten wurden der Log-Rank-Test angewandt und ein Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

2.6.2.4 Generalized linear models (GLM) - Adjustierte Statistik

Da im Rahmen der Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven, die unter Therapie bzw. Beatmung verstorbenen Patienten aufgrund der Zensierung nicht in die Berechnungen miteinbezogen und auch individuelle Faktoren der Patienten nicht berücksichtigt wurden, wurden unsere Endpunkte zusätzlich anhand einer adjustierten Statistik mittels „Generalized linear models“, sogenannten verallgemeinerten linearen Modellen, untersucht.

Dabei wurde der jeweils zu analysierende Endpunkt als metrische abhängige Variable verwendet. Die *Kohortenzugehörigkeit*, das *Geschlecht*, die *OP-Indikation* nach ICD-10, der *Todeseintritt* unter Therapie und das Vorliegen einer *COPD* wurden als Faktoren und das *Alter* als Kovariate in das Modell aufgenommen. Es wurden nur Haupteffekte verglichen. Zur Parameterschätzung wurde der Maximum-Likelihood-Schätzer verwendet. Ferner wurden für die jeweiligen Endpunkte die Randmittel geschätzt und mittels Wald-Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft.

Das Signifikanzniveau wurde auch hierbei mit $p < 0,05$ festgelegt.

Zur Veranschaulichung des Einflusses der einzelnen Faktoren und Kovarianten werden die jeweiligen Ergebnisse sowohl mit („adjusted analysis“) als auch ohne („crude analysis“) Adjustierung gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

Für unsere Analyse wurde das oben beschriebene Teilkollektiv in die im Material- und Methodenteil definierten Kohorten eingeteilt. Daraus resultierte eine Fallzahl für K2009>72- von 50 Patienten und für K2008>72+ von 36 Patienten.

3.1 Stichprobenanalyse

Als Vergleichskriterien der beiden Kohorten wurden die Parameter *Geschlecht*, *Alter* und *OP-Indikation* nach ICD-10 untersucht.

3.1.1 Geschlecht

In der Kohorte K2009>72-, die in ihrem Sedierungskonzept kein Midazolam verwendete, sind 17 weibliche und 33 männliche Patienten enthalten. Dies entspricht einem jeweiligen prozentualen Anteil von 34,0 % an Frauen und 66,0 % an Männern. Demgegenüber sind in der Kohorte K2008>72+, in welcher die Patienten mit Midazolam sediert wurden, 13 weibliche und 23 männliche Patienten enthalten, was einem jeweiligen Anteil von 36,1 % an Frauen und 63,9 % an Männern entspricht.

| Geschlecht | n | Weiblich | Männlich |
|------------------|----|-------------|-------------|
| K2009>72- | 50 | 17 (34,0 %) | 33 (66,0 %) |
| K2008>72+ | 36 | 13 (36,1 %) | 23 (63,9 %) |
| Chi-Quadrat-Test | | $p = 1,0$ | |

Tab. 6: Geschlechterverteilung

Bei Betrachtung dieser Verteilung ergibt sich im Chi-Quadrat-Test mit $p = 1,0$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

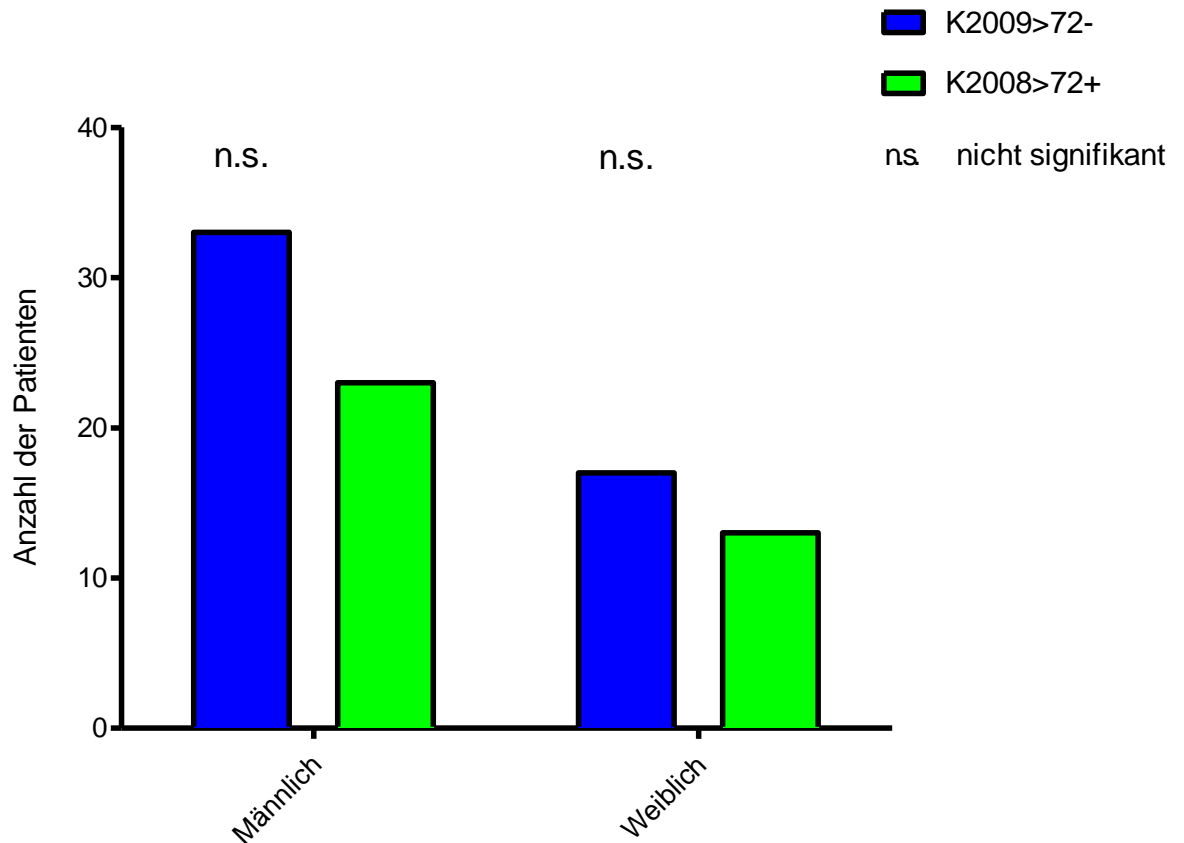


Abb. 6: Geschlechterverteilung

3.1.2 Alter

Der Mittelwert für das Alter in K2009>72- beträgt $69,9 \pm 13,6$ Jahre und in K2008>72+ $69,0 \pm 11,1$ Jahre.

| Alter | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler |
|-----------|----|------------|--------------------|----------------|
| K2009>72- | 50 | 69,9 | 13,6 | 2,0 |
| K2008>72+ | 36 | 69,0 | 11,1 | 1,8 |
| T-Test | | | $p = 0,763$ | |

Tab. 7: Altersverteilung

Bei nachgewiesener Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ließ sich anhand des T-Tests bestätigen, dass bei einem p -Wert = 0,763 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten in Bezug auf das Lebensalter besteht.

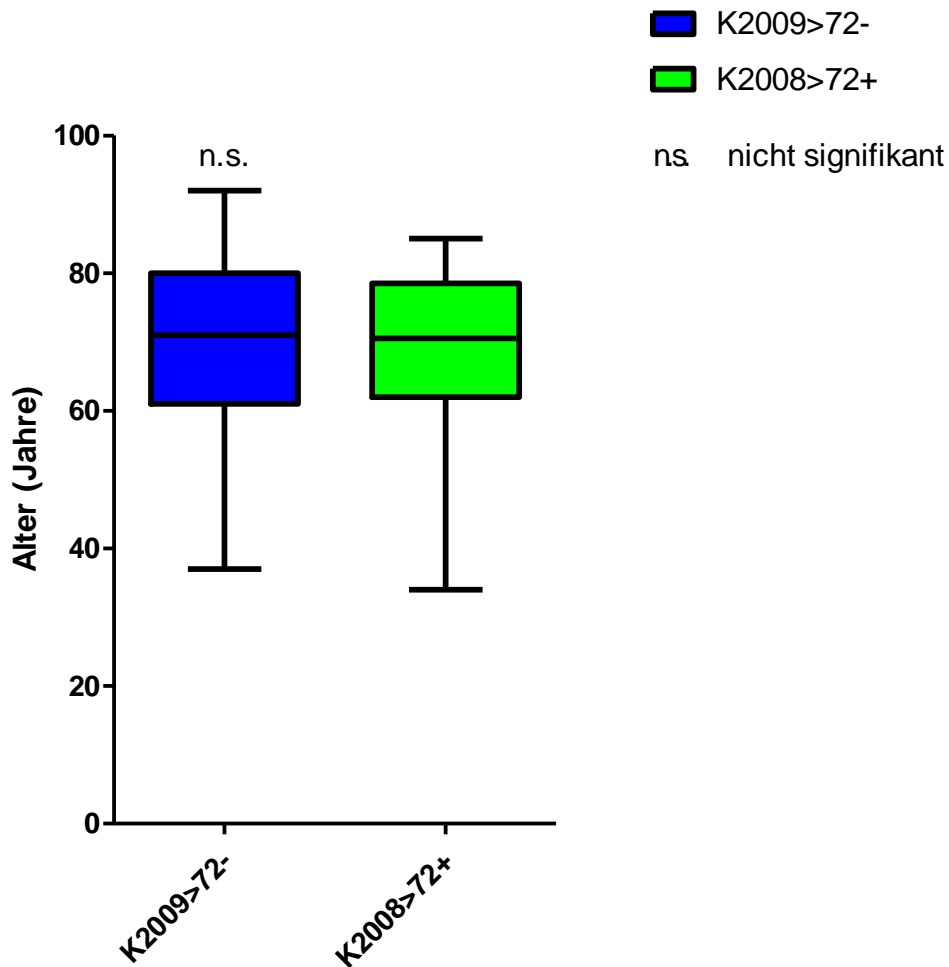


Abb. 7: Altersverteilung

3.1.3 OP-Indikation

Die Grafik zeigt, dass in beiden Kohorten der Hauptanteil der Indikationen, die eine OP mit anschließender postoperativer Langzeitbeatmung über 72 Stunden bedingt haben, aus den beiden Sparten „Neubildungen“ (C00-D48) und „Krankheiten des Verdauungstraktes“ (K00-K93) der ICD-10 gebildet wird.

Die genaue Anzahl der jeweiligen OP-Indikation lässt sich aus Tab. 8 ersehen.

| | n | A00- B99 | C00- D48 | I00- I99 | J00- J99 | K00- K93 | R00- R99 | S00- T98 | Z00- Z99 |
|-------------------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| K2009>72- | 50 | 1 | 8 | 4 | 2 | 31 | 1 | 2 | 1 |
| K2008>72+ | 36 | 0 | 11 | 1 | 0 | 21 | 1 | 2 | 0 |
| Fisher Exact Test | | $p = 0,609$ | | | | | | | |

Tab. 8: Verteilung der OP-Indikationen

Der Fisher Exact Test zeigt auch für dieses Charakteristikum mit $p = 0,609$ keinen signifikanten Unterschied für beide Kohorten.

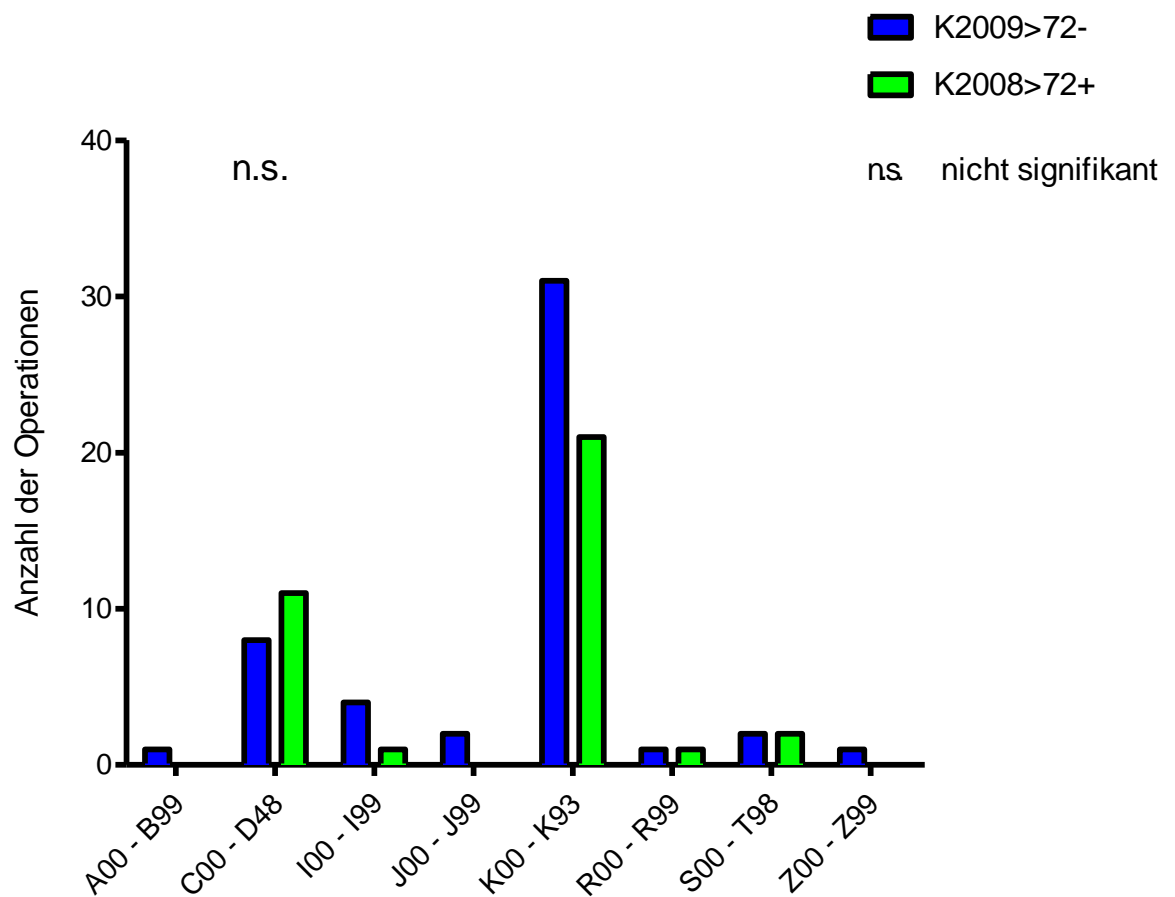


Abb. 8: Verteilung der OP-Indikationen

3.2 Deskriptive Statistik

Die Variablen „Beatmungstage auf der I1“, „Anzahl der Todesfälle auf I1“, „Häufigkeit der durchgeführten Tracheotomie“ und „Einsatz von Regionalverfahren“ wurden in beschreibender Form dargestellt.

3.2.1 Beatmungstage während des Aufenthaltes auf der Intensivstation I1

Die Betrachtung der Variable „Beatmungstage auf I1“ zeigt im Mittel für K2009>72- eine Dauer von $16,88 \pm 12,996$ Tagen und für K2008>72+ eine Dauer von $18,11 \pm 13,182$ Tagen.

Im T-Test ist für die normalverteilte Variable mit einem p -Wert von 0,668 keine Signifikanz nachweisbar.

| BeatTageI1 | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler |
|------------|----|------------|--------------------|----------------|
| K2009>72- | 50 | 16,9 | 13,0 | 1,8 |
| K2008>72+ | 36 | 18,1 | 13,2 | 2,2 |
| T-Test | | | $p = 0,668$ | |

Tab. 9: Beatmungstage auf I1

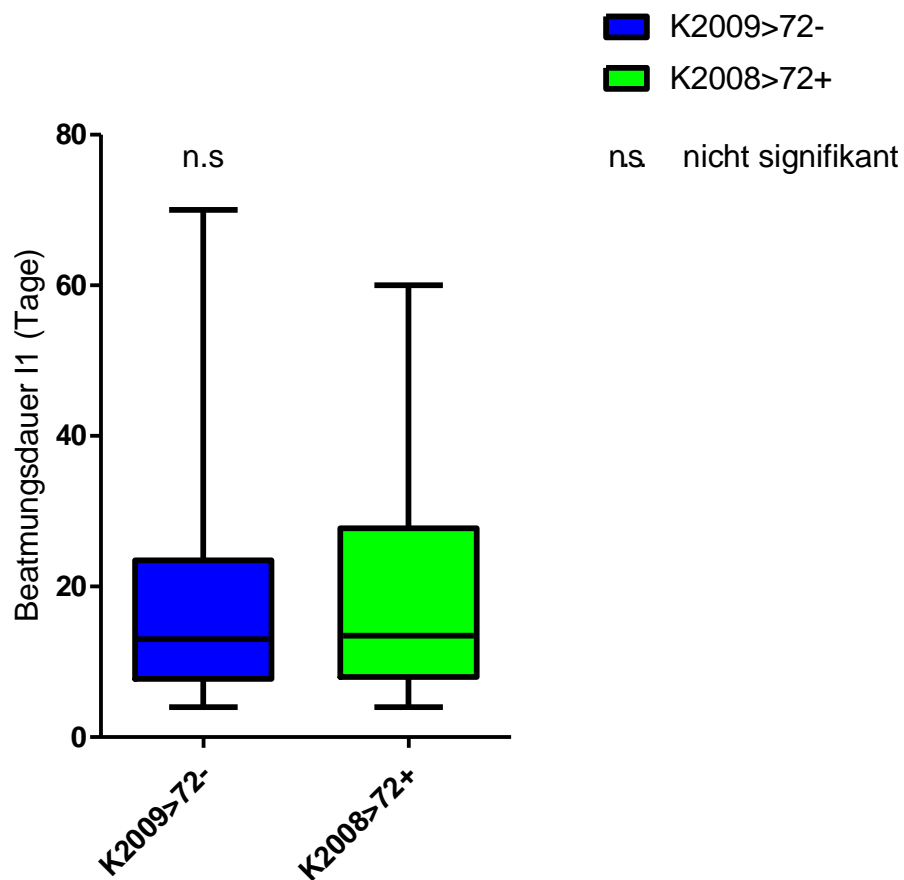


Abb. 9: Beatmungstage auf I1

3.2.2 Anzahl der Todesfälle auf der Intensivstation I1 unter Beatmung

Die Gesamtanzahl der Todesfälle auf der I1 unter einer Langzeitbeatmung beläuft sich in beiden Kohorten auf jeweils 19 Patienten, wobei dies in K2009>72- einem relativen Anteil von 38% und in K2008>72+ von ca. 53% der Gesamtanzahl der Beatmeten entspricht.

| Exitus I1 | N | Ja | Nein |
|------------------|-------------|----|------|
| K2009>72- | 50 | 19 | 31 |
| K2008>72+ | 36 | 19 | 17 |
| Chi-Quadrat-Test | $p = 0,193$ | | |

Tab. 10: Anzahl der Todesfälle auf I1

Im Chi-Quadrat-Test kann mit einem $p = 0,193$ keine Signifikanz nachgewiesen werden.

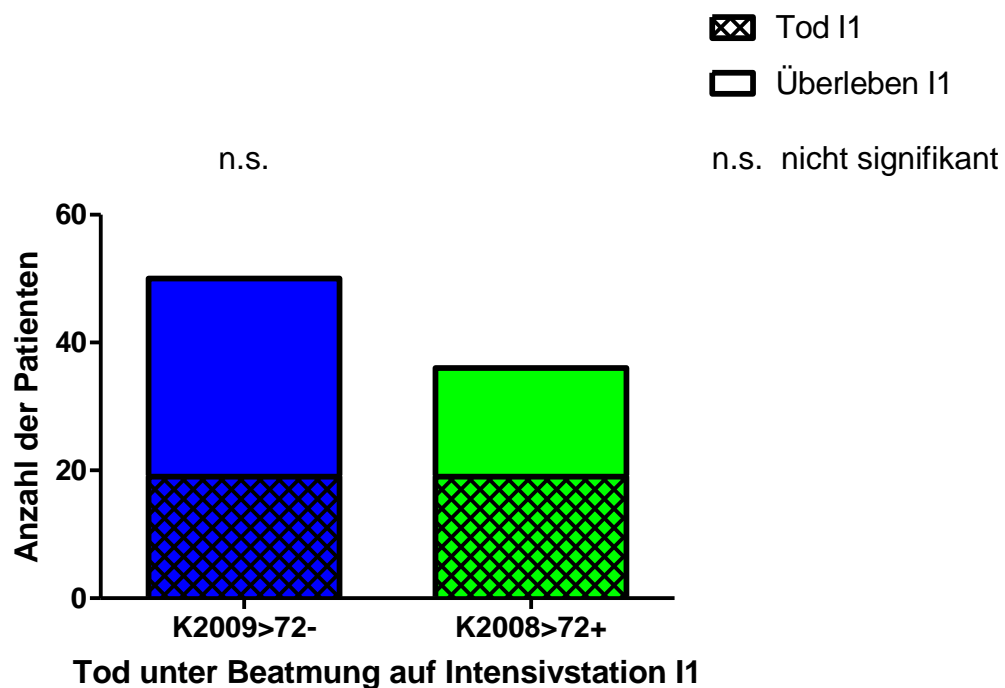


Abb. 10: Anzahl der Todesfälle auf I1

3.2.3 Häufigkeit der Tracheotomie

Die Anlage eines Tracheostomas wurde in K2009>72- bei 31 Patienten und in K2008>72+ bei 17 Patienten durchgeführt. Dies entspricht 62,0 % im Jahr 2009 und 47,2 % im Jahr 2008.

| Tracheotomie | n | Ja | Nein |
|------------------|-------------|----|------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 |
| Chi-Quadrat-Test | $p = 0,193$ | | |

Tab. 11: Anzahl durchgeführter Tracheotomien auf I1

Die Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigt keine Signifikanz.

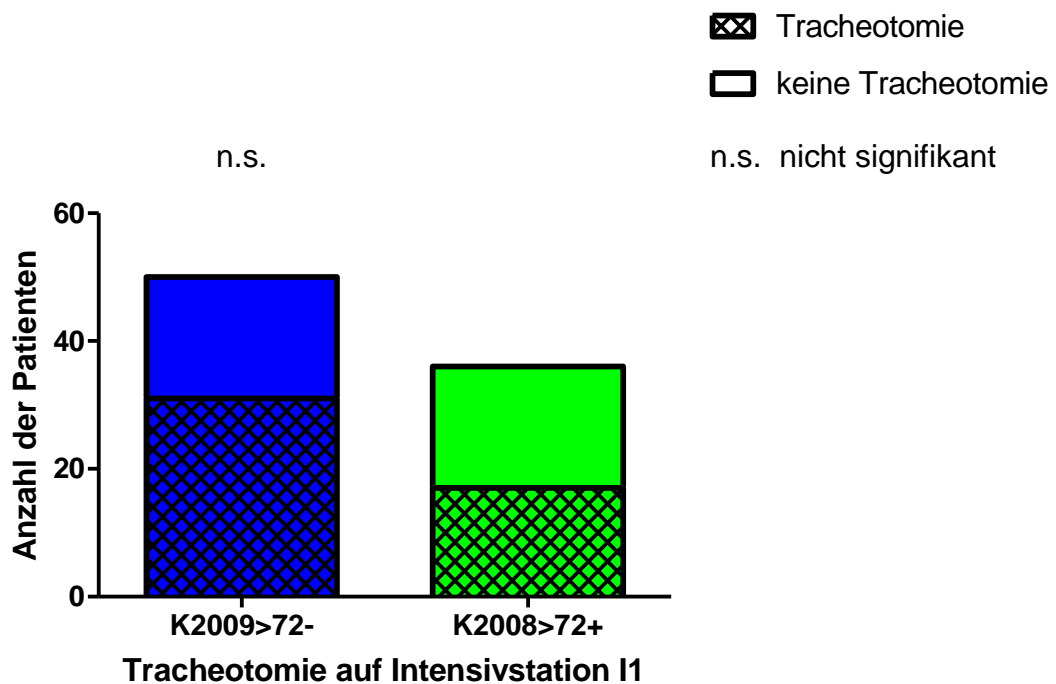


Abb. 11: Anzahl durchgeführter Tracheotomien auf I1

3.2.4 Einsatz von Regionalverfahren

Der Einsatz von Regionalverfahren betrifft in K2009>72- 13 Fälle und in K2008>72+ 10 Fälle. In Prozent beläuft sich dies in K2009>72- auf 26,0 % und in K2008>72+ auf ca. 28,0 %.

| Regionalverfahren | n | Ja | Nein |
|-------------------|----|-----------|------|
| K2009>72- | 50 | 13 | 37 |
| K2008>72+ | 36 | 10 | 26 |
| Chi-Quadrat-Test | | $p = 1,0$ | |

Tab. 12: Anzahl eingesetzter Regionalverfahren auf I1

Mittels Chi-Quadrat-Test kann auch in hierbei keine Signifikanz nachgewiesen werden.

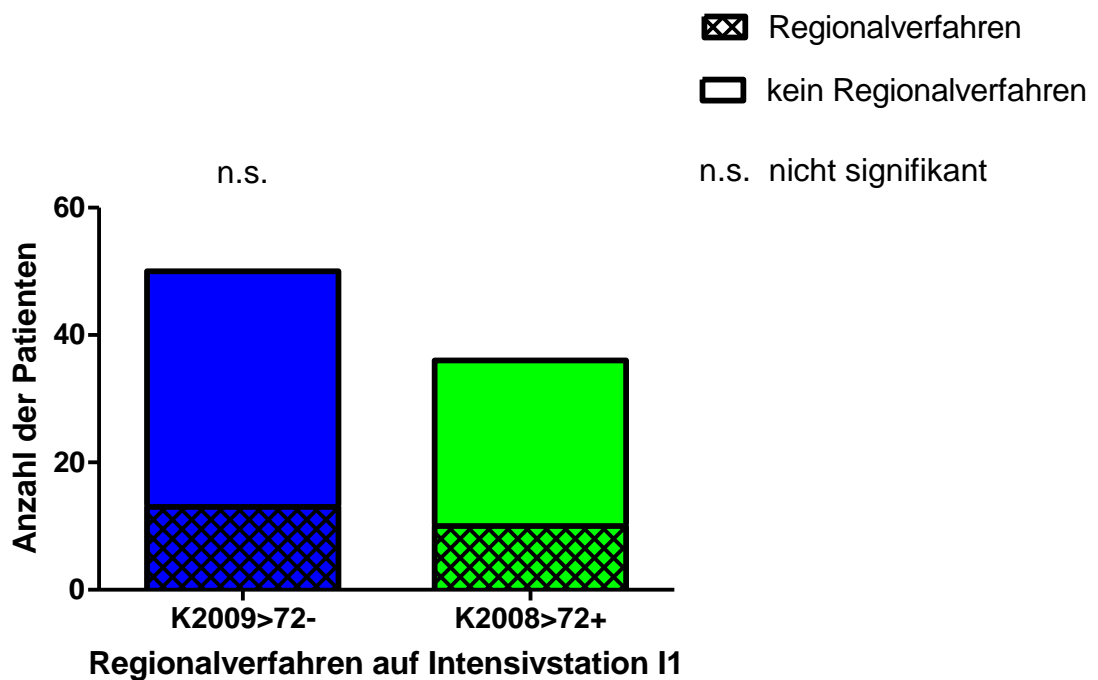


Abb. 12: Anzahl eingesetzter Regionalverfahren auf I1

3.2.5 Zusammenfassung der deskriptiven Statistik

Bei den Untersuchungen mittels deskriptiver Statistik ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten feststellen.

Tendenziell zeigt sich aber, dass in K2009>72- ein höherer Anteil der Patienten unter der Beatmungstherapie tracheotomiert wurde, in beiden Kohorten prozentual in etwa gleich viele Patienten ein analgetisches Regionalverfahren erhielten und in K2008>72+ ein größerer, prozentualer Anteil der Patienten auf der Intensivstation verstorben ist.

3.3 Kaplan-Meier-Statistik (KM)

Basierend auf den oben bereits erörterten Vorgaben erhielten wir in der von uns abgewandelten Kaplan-Meier-Analyse für unsere Endpunkte die folgenden Ergebnisse, welche mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft wurden.

3.3.1 Gesamte postoperative Beatmungsdauer auf I1

Für den primären Endpunkt „der gesamten postoperativen Beatmungsdauer auf I1“ ergibt der Kaplan-Meier-Schätzer keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,128$).

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|-------------|------------|--------|------------|------|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 478,9 | 68,9 | 386,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 653,7 | 98,4 | 643,0 |
| Log-Rank-Test | $p = 0,128$ | | | | | |

Tab. 13: KM - Beatmungsdauer auf I1

Jedoch lässt sich anhand der mittleren Beatmungsdauer im Jahr 2009 von $478,9 \pm 68,9$ Stunden und der erstellten Grafik (Abb. 13) zumindest ein Trend erkennen, der dafür spricht, dass die Patienten in K2009>72-, die nicht mit Midazolam sediert wurden, vor allem im Falle einer Langzeitsedierung früher extubiert wurden, als die in K2008>72+, die im Mittel eine Beatmungsdauer von $653,7 \pm 98,4$ Stunden aufwiesen.

Zusätzlich lässt sich bei Betrachtung des jeweiligen Medians, der im Rahmen einer „Überlebenszeitanalyse“, wie sie hier in abgewandelter Form angewendet wurde, robuster gegenüber Ausreißer, also extrem abweichenden Werten, ist [48], feststellen, dass in der Kohorte ohne Midazolam bereits 50% der Patienten nach 386,0 Stunden erfolgreich extubiert waren und im Jahr 2008 dies erst nach 643,0 Beatmungsstunden erfolgt war.

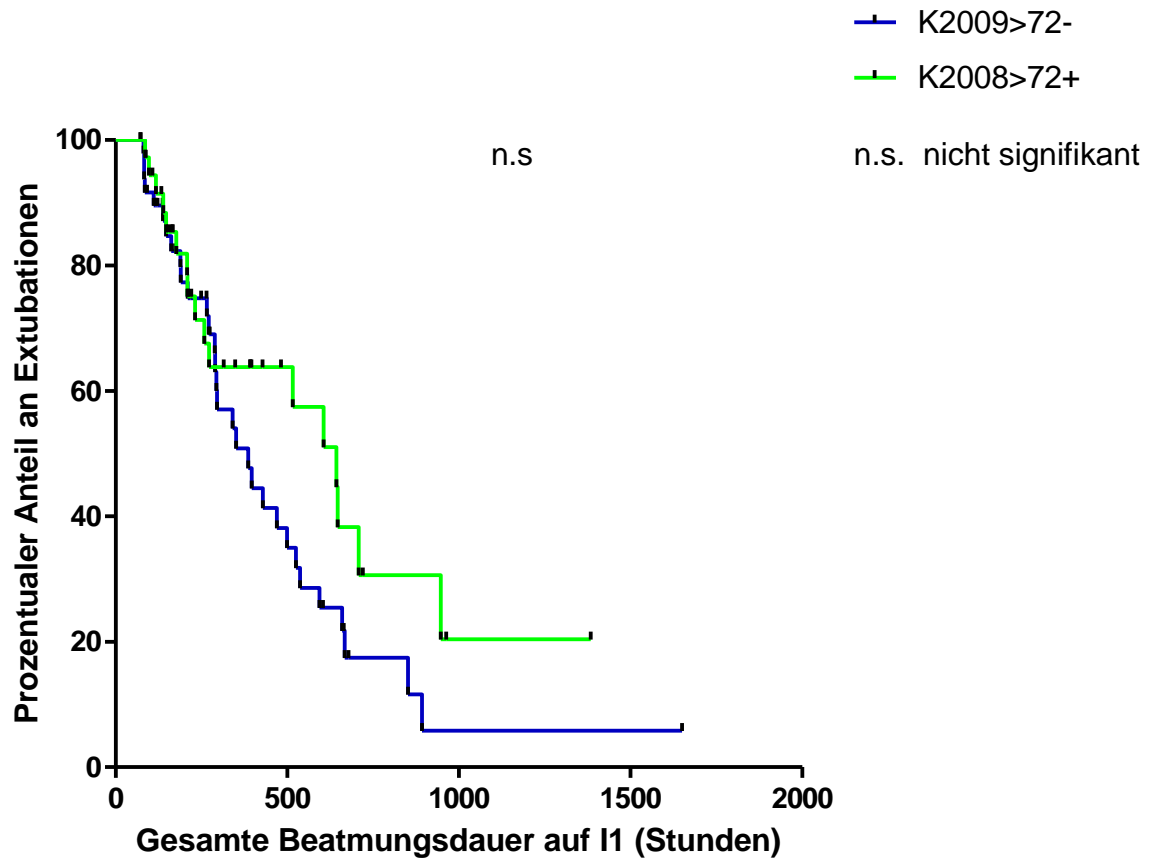


Abb. 13: KM - Beatmungsdauer auf I1

3.3.2 Differenzierte Betrachtung des primären Endpunktes – Analyse des Beatmungsmodus: BiPAP versus CPAP

3.3.2.1 Beatmungsstunden im BiPAP-Modus auf I1

Die differenzierte Betrachtung der beiden unterschiedlichen Beatmungsmodi zeigt in der Kaplan-Meier-Statistik für die Beatmungsperiode unter BiPAP, dem druckkontrollierten Beatmungsmodus, einen eindrucksvollen signifikanten Unterschied mit $p = 0,00$ was auch in der Grafik durch die im Verlauf ganzzeitlich

vorliegende Linksverlagerung der blauen Kurve (K2009>72-) im Gegensatz zur grünen (K2008>72+) deutlich wird (Abb. 14). Im Mittel wurden die Patienten im Jahr 2009 144,0 ± 20,8 Stunden mittels BiPAP beatmet und im Jahr 2008 311,3 ± 33,0 Stunden.

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|----|------------|-------------|------------|------|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 144,0 | 20,8 | 101,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 311,3 | 33,0 | 246,0 |
| Log-Rank-Test | | | $p = 0,000$ | | | |

Tab. 14: KM - Beatmungsdauer BiPAP auf I1

In K2009>72- waren 50% der Patienten bereits nach 101,0 Stunden in einem nicht-kontrollierten Beatmungs-Modus, im Gegensatz dazu erfolgte der Wechsel in den assistierten Spontanmodus in K2008>72+ für 50% der Patienten erst nach 246,0 Stunden.

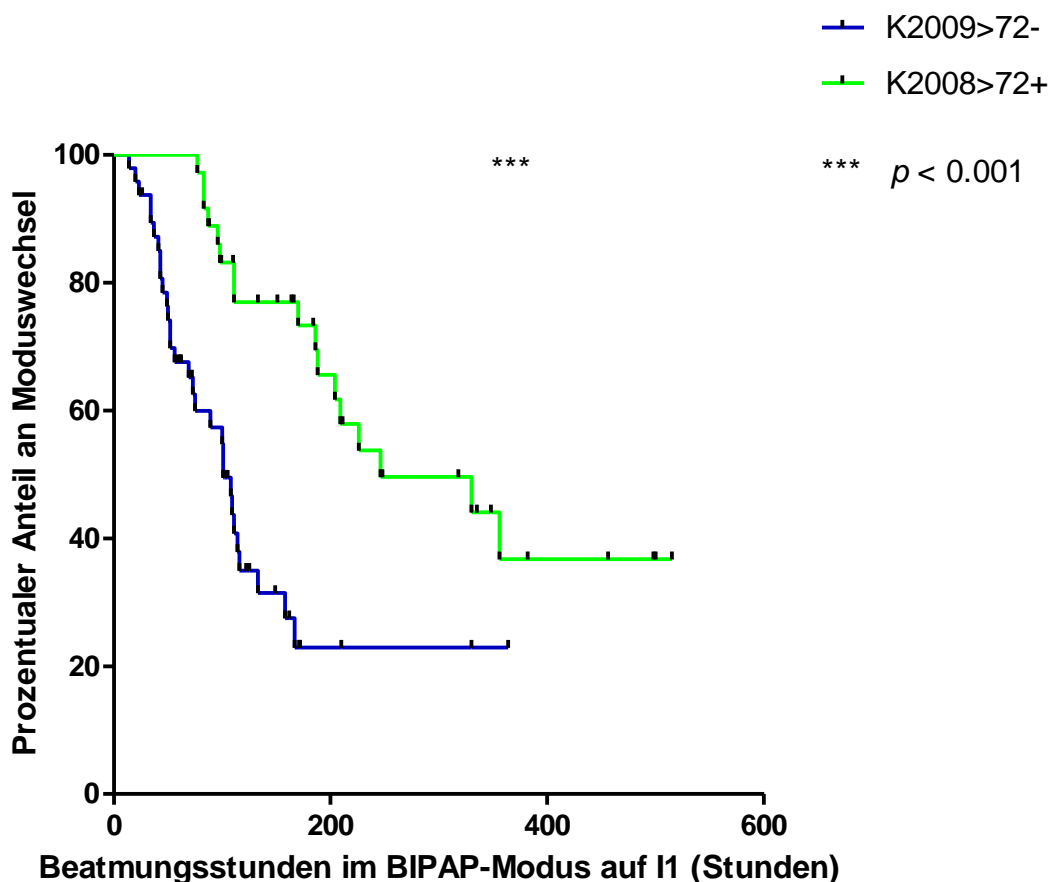


Abb. 14: KM - Beatmungsdauer BiPAP auf I1

3.3.2.2 Beatmungsstunden im CPAP-Modus auf I1

Im Vergleich zur BiPAP-Behandlung ergab die Analyse der Beatmungsperiode im CPAP-Modus, also der assistierten Spontanatmung, wiederum keinen signifikanten Unterschied (Log-Rank: 0,072) zwischen den beiden Kohorten und ist auch grafisch aufgrund der Überschneidung der beiden Kurven (Abb. 3.3.2.2) im Verlauf nicht beurteilbar. Der Mittelwert der Beatmungsstunden im CPAP beträgt für K2009>72- $375,5 \pm 57,2$ Stunden und für K2008>72+ $327,0 \pm 64,0$ Stunden.

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|-------------|------------|--------|------------|------|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 375,5 | 57,2 | 341,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 327,0 | 64,0 | 307,0 |
| Log-Rank-Test | $p = 0,701$ | | | | | |

Tab. 15: KM - Beatmungsdauer CPAP auf I1

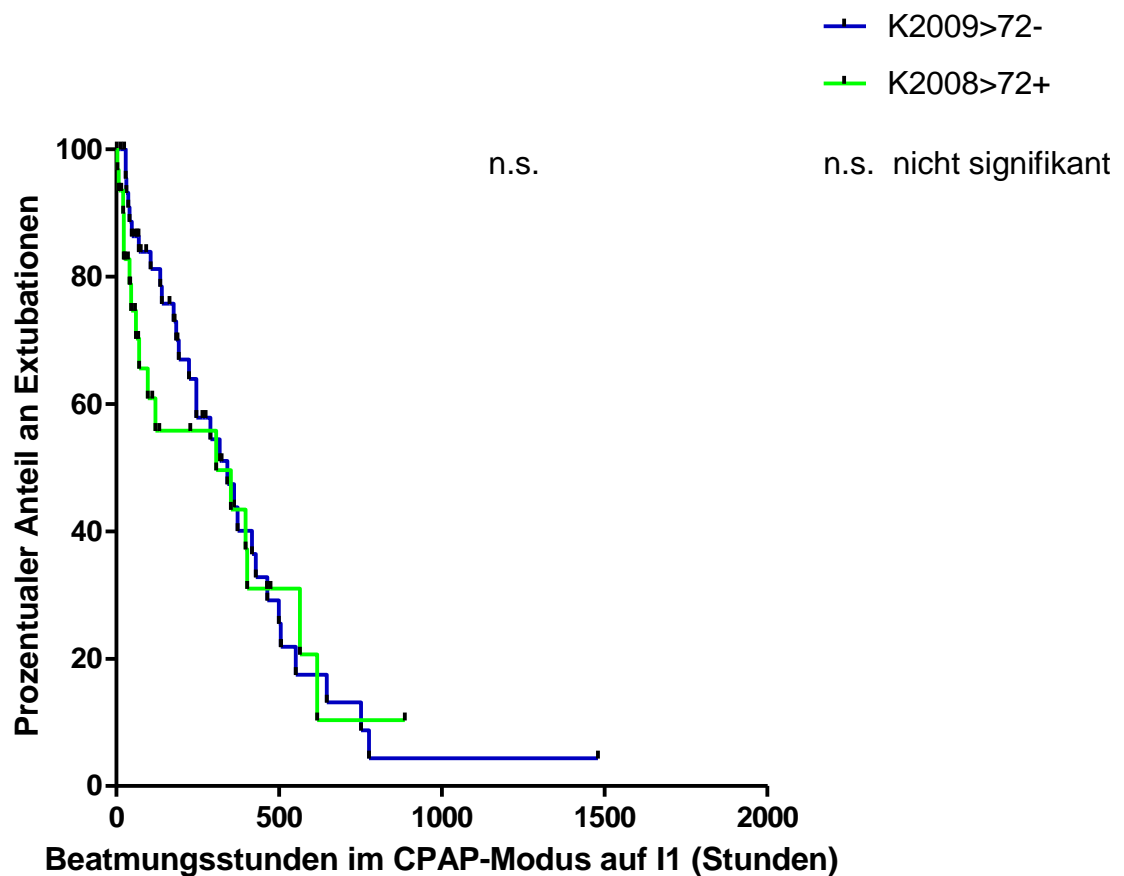


Abb. 15: KM - Beatmungsdauer CPAP auf I1

Bei zusätzlicher Betrachtung des Medians wird ersichtlich, dass die Kohorte ohne Midazolam tendenziell mehr Zeit unter CPAP verbrachte, da die Hälfte der Patienten im Jahr 2009 erst nach 341,0 Stunden Beatmung im assistierten Spontanmodus extubiert waren und im Jahr 2008 dies bereits nach 307,0 Stunden erfolgte.

3.3.3 Anzahl der Tage in tiefer Sedierung

Die Analyse des Vigilanzstatus per Kaplan-Meier-Statistik ergibt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,031$) mit einer im Mittel deutlich verkürzten Periode in tiefer Sedierung in der Kohorte K2009>72- von $12,6 \pm 1,8$ Tagen.

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|-------------|------------|--------|------------|-----|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 12,6 | 1,8 | 8,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 18,7 | 2,5 | 15,0 |
| Log-Rank-Test | $p = 0,031$ | | | | | |

Tab. 16: KM - Dauer in tiefer Sedierung auf I1

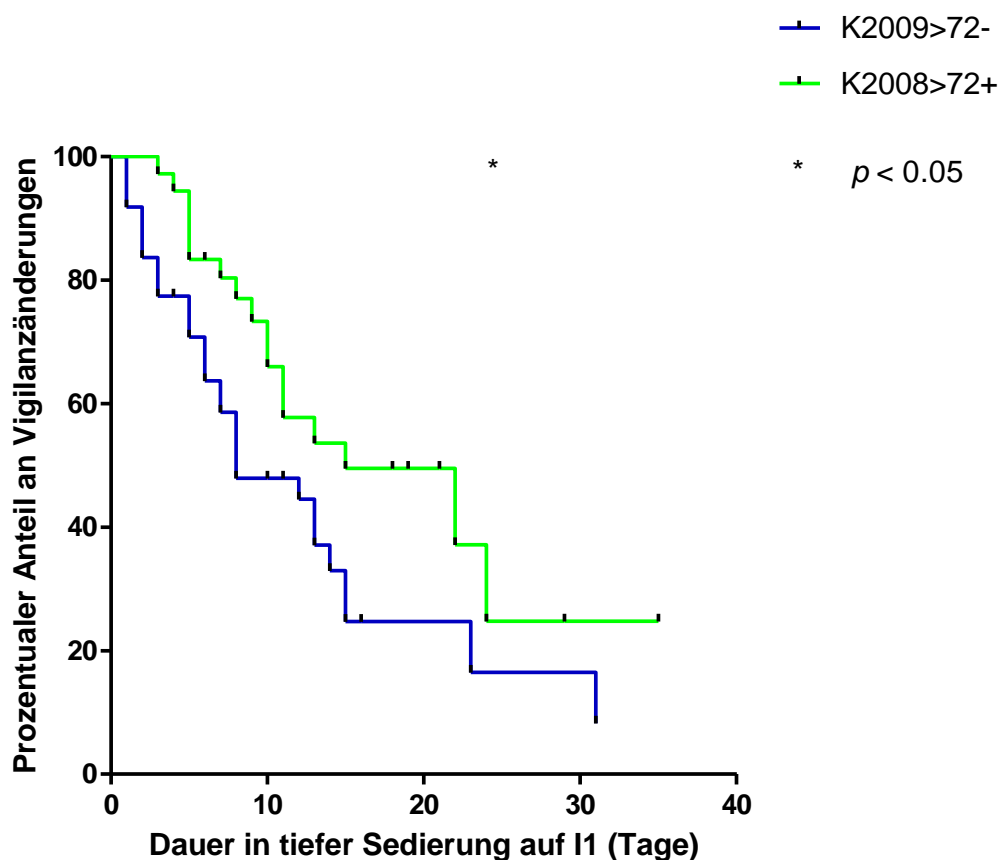


Abb. 16: KM - Dauer in tiefer Sedierung auf I1

Dieses Ergebnis wird auch anhand des Medians nochmal verdeutlicht, denn im Jahr 2009 befinden sich 50% der Kohorte nach 8 Tagen nicht mehr in einem tiefen Sedierungsstatus, d.h. sie weisen nach 8 Tagen einen RASS größer als -5/-4 bzw. einen RASS kleiner als 6/5/4 auf. Im Jahr 2008 wird diese Änderung des Vigilanzstatus für die Hälfte der Patienten erst nach 15 Tagen erkennbar, was sich im Verlauf auch anhand der Grafik (Abb. 16) erkennen lässt.

3.3.4 Stationäre Verweildauer in Tagen

3.3.4.1 Verweildauer auf Intensivstation I1

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|-------------|------------|--------|------------|-----|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 33,2 | 2,9 | 30,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 35,3 | 4,3 | 33,0 |
| Log-Rank-Test | $p = 0,879$ | | | | | |

Tab. 17: KM - Verweildauer auf I1

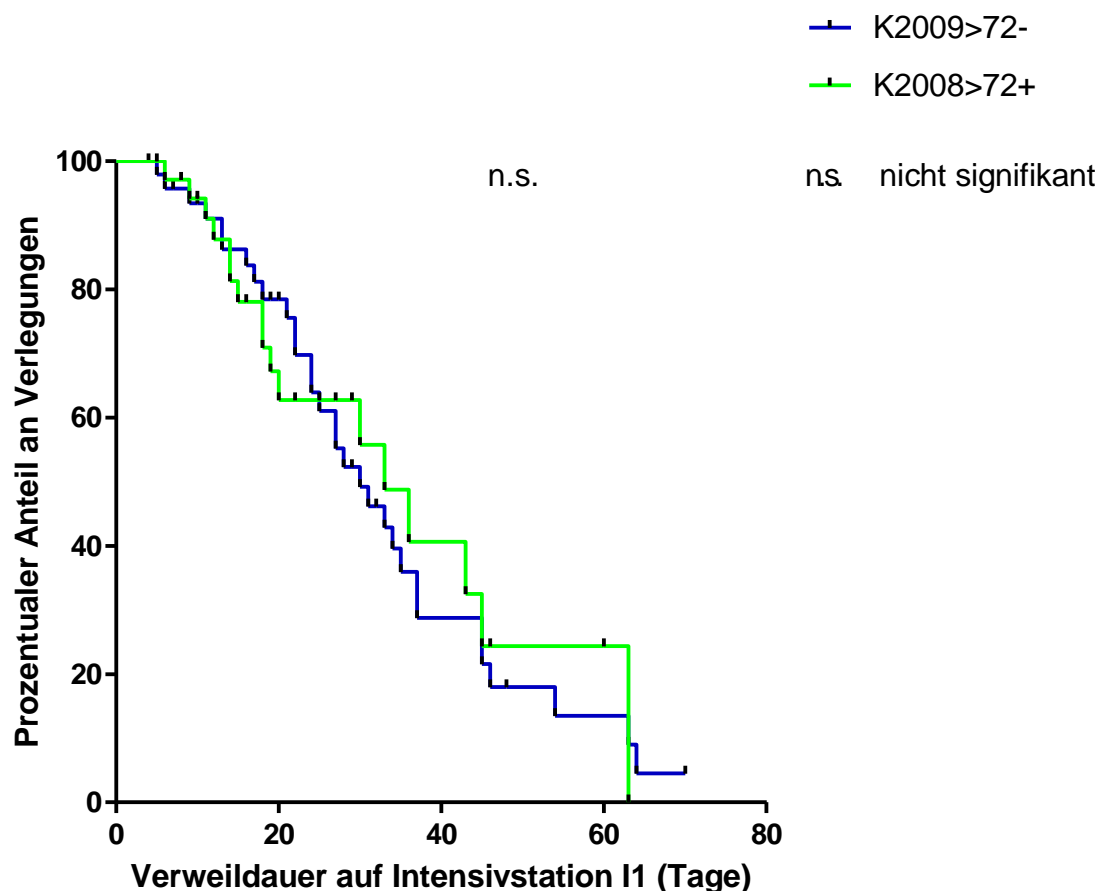


Abb. 17: KM - Verweildauer auf I1

3.3.4.2 Verweildauer im Krankenhaus

| | N | Ereignisse | Zensur | Mittelwert | SEM | Median |
|---------------|----|------------|-------------|------------|-----|--------|
| K2009>72- | 50 | 31 | 19 | 64,3 | 8,1 | 60,0 |
| K2008>72+ | 36 | 17 | 19 | 57,0 | 9,8 | 45,0 |
| Log-Rank-Test | | | $p = 0,606$ | | | |

Tab. 18: KM - Verweildauer im Krankenhaus

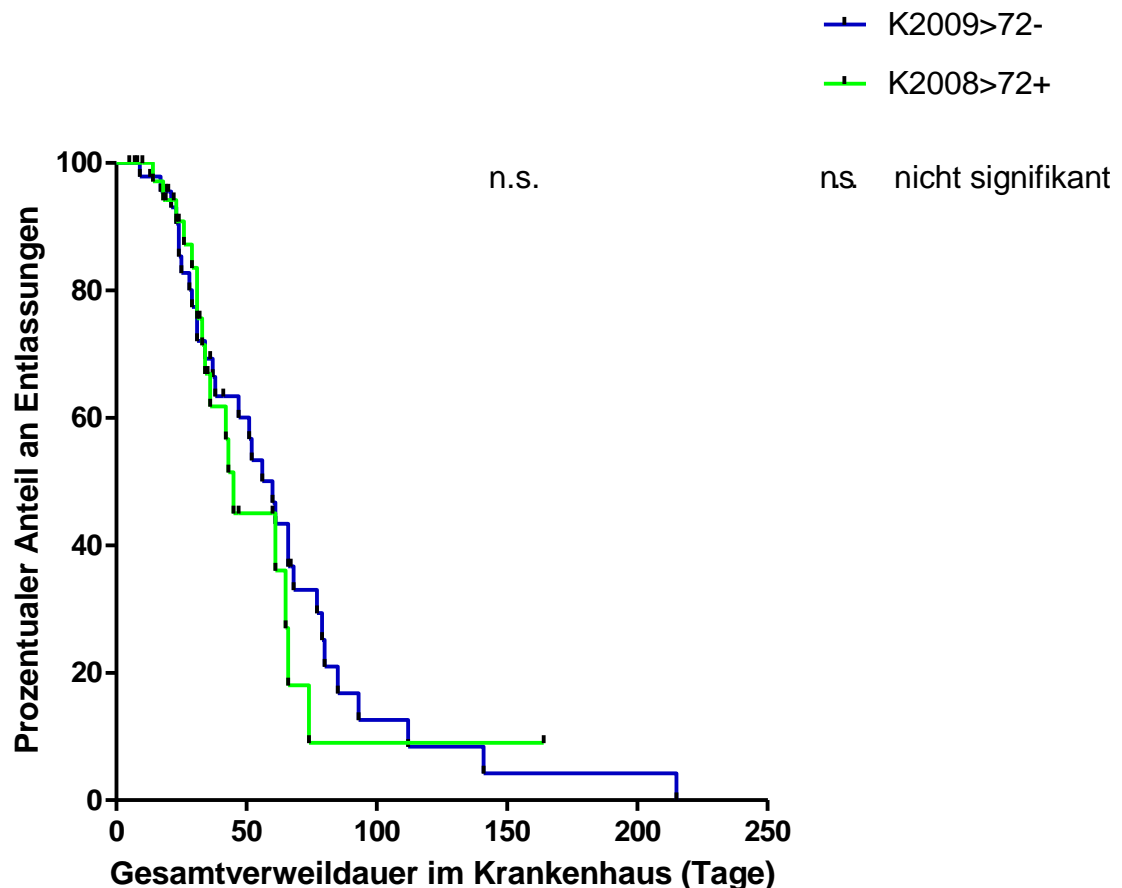


Abb. 18: KM- Verweildauer im Krankenhaus

In der Kaplan-Meier-Statistik für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation I1 ($p = 0,879$) und den Gesamtaufenthalt im Krankenhaus ($p = 0,647$) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten darstellen.

Tendenziell lässt sich für die Kohorte 2009 eine jeweils längere Verweildauer erkennen, da diese im Mittel auf der Intensivstation I1 $33,2 \pm 2,9$ Tage (K2008>72+: $35,3 \pm 4,3$) und für die gesamte Liegezeit im Krankenhaus $64,3 \pm 8,1$ Tage (K2008>72+: $57,0 \pm 9,8$) beträgt.

Bei Betrachtung des Medians fällt aber auf, dass 50% der in K2009>72- befindlichen Patienten schon nach 30 Tagen von der Intensivstation verlegt wurden, wohingegen für die Hälfte der Patienten aus K2008>72+ die Verlegung erst nach 33 Tagen erfolgte. Im Gegensatz dazu tritt das Ereignis der Entlassung in der Kohorte 2009 ohne Midazolam für 50% der Patienten nach 60 Tagen und in der Kohorte 2008 mit Midazolam bereits nach 45 Tagen ein.

Auch hier ist anhand der grafischen Darstellungen (Abb. 17 und 18) keine Beurteilung des Verlaufstrends möglich, da sich die Kurven jeweils im Verlauf mehrmals überschneiden.

3.4 Generalized linear models (GLM) – adjustierte Statistik

Unter Anwendung der statistischen Prüfung mittels „verallgemeinerter linearer Modelle“ ließen sich unter Einbeziehung verschiedener die Beatmungsdauer beeinflussender Variablen folgende Ergebnisse für die definierten Endpunkte berechnen.

3.4.1 Gesamte postoperative Beatmungsdauer auf I1

Der Omnibus-Test ist für beide Berechnungen nicht signifikant. Dies bedeutet, dass das gesamte Modell (also alle im Modell befindlichen Variablen zusammen) nicht signifikant ist. Das heißt, dass das Modell im Vergleich zum Zufall keine signifikant erhöhte Aussagekraft aufweist.

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|---------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,516$ | | $p = 0,510$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 340,2 | 40,6 | 378,1 | 74,4 |
| K2008>72+ | 381,0 | 47,9 | 57,4 | 80,5 |
| Wald-Chi- Quadrat-Test | $p = 0,515$ | | $p = 0,206$ | |

Tab. 19: GLM - Beatmungsdauer auf I1

Im nicht-adjustierten Modell zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Variable *Kohorte*.

Auch nach Adjustierung der Berechnungen ist keine Signifikanz ($p = 0,206$) festzustellen. Hierbei liegen die Mittelwerte der geschätzten Randmittel für K2009>72- bei $378,1 \pm 74,4$ Stunden und für K2008 bei $457,4 \pm 80,5$ Stunden.

Dies wird bei Betrachtung der Tests der Modelleffekte nochmals deutlich. Denn innerhalb des Gesamtmodells ist der Einfluss jeder einzelnen Variabel nicht signifikant für unseren primären Endpunkt der postoperativen Gesamtbeatmungsdauer auf der Intensivstation I1.

| Signifikanz (p- Wert) | | |
|---|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Anaylsis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,515 | 0,206 |
| Geschlecht | | 0,117 |
| ICD_10 | | 0,293 |
| Exitus I1 | | 0,506 |
| COPD | | 0,391 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,681 |

Tab. 20: Tests der Modelleffekte - Beatmungsdauer I1

Anhand dieser Ergebnisse und bei Betrachtung der dazugehörigen Grafik wird aber ersichtlich, dass die insgesamte Beatmungsdauer auf I1 in K2009>72- im Mittel niedriger ist als in K2008>72+, sodass sich auch hier wie in der Kaplan-Meier Analyse ein Trend zu einer kürzeren Beatmungsdauer in K2009>72- erkennen bzw. vermuten lässt.

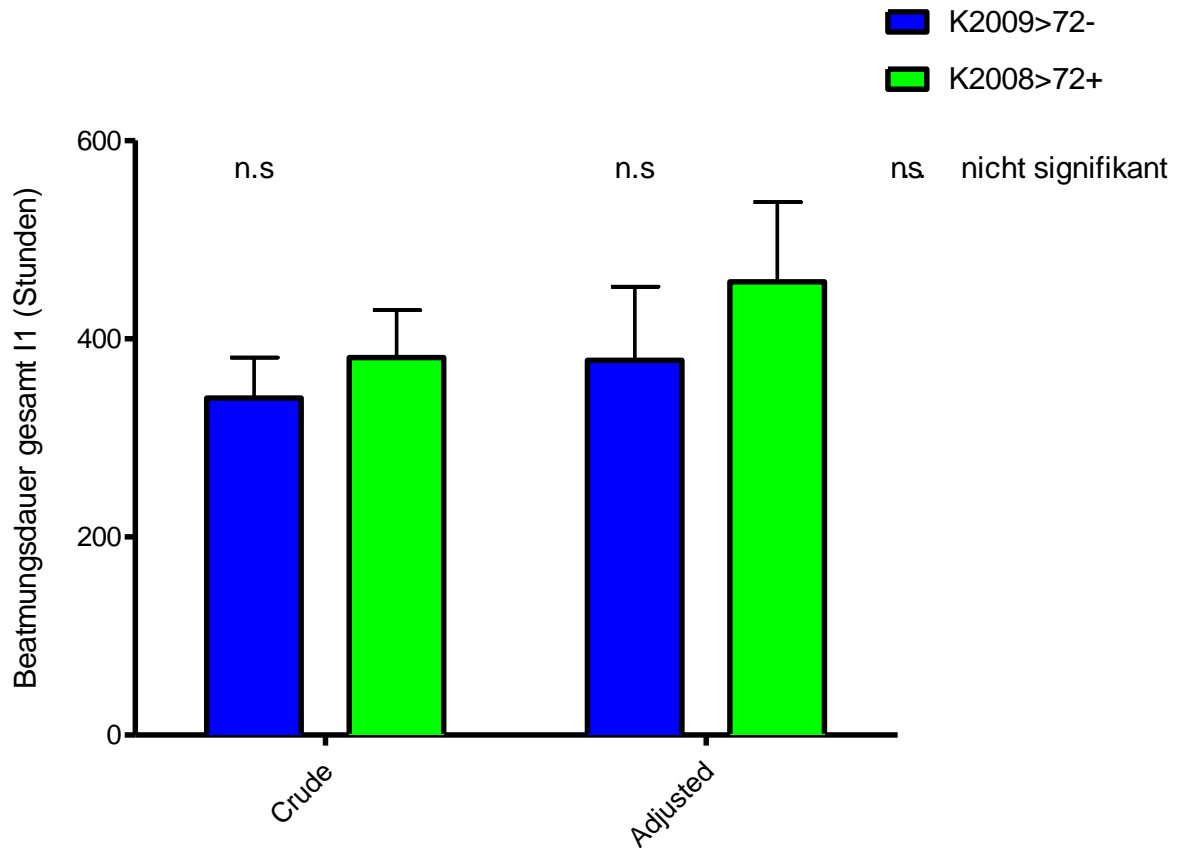


Abb. 19: GLM - Beatmungsdauer I1

3.4.2 Differenzierte Betrachtung des primären Endpunkts -

Analyse des Beatmungsmodus: BiPAP versus CPAP

3.4.2.1 Beatmungsdauer im BiPAP-Modus auf I1

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|---------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,000$ | | $p = 0,000$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 92,1 | 14,1 | 90,7 | 43,4 |
| K2008>72+ | 222,6 | 16,6 | 214,8 | 163,7 |
| Wald-Chi- Quadrat-Test | $p = 0,000$ | | $p = 0,000$ | |

Tab. 21: GLM - Beatmungsdauer BiPAP auf I1

Der Omnibus-Test ist in diesem Fall für beide Berechnungen signifikant. Das bedeutet, dass das Gesamtmodell im Vergleich zum Zufall signifikant ist, also die Gesamtheit der miteinbezogenen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die betrachtete Größe der Beatmungsdauer unter BiPAP haben.

Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Beatmungsmodi fällt bereits bei Berechnung der „crude analysis“ für die BiPAP-Beatmung ein signifikanter Unterschied ($p = 0,000$) zwischen den beiden Kohorten auf. Dies bedeutet, dass allein der Faktor „Kohorte“ einen signifikanten Einfluss auf unsere Zielgröße hat.

Dieses Ergebnis wird auch nach Adjustierung der Berechnungen ($p = 0,000$) bestätigt. Die Beatmungsdauer im kontrollierten BiPAP-Modus in K2009>72- liegt im Mittel bei $90,7 \pm 43,4$ Stunden und in K2008>72+ bei $214,8 \pm 163,7$ Stunden.

| Signifikanz (p – Wert) | | |
|--|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Anaylsis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,000 | 0,000 |
| Geschlecht | | 0,560 |
| ICD_10 | | 0,623 |
| Exitus I1 | | 0,000 |
| COPD | | 0,533 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,276 |

Tab. 22: Tests der Modelleffekte - Beatmungsdauer BiPAP auf I1

Zusätzlich lässt sich anhand der Tests der Modelleffekte erkennen, dass auch der Faktor „Eintritt des Todes unter Beatmung“ einen signifikanten Einfluss innerhalb des Gesamtmodells der „adjusted analysis“ aufweist.

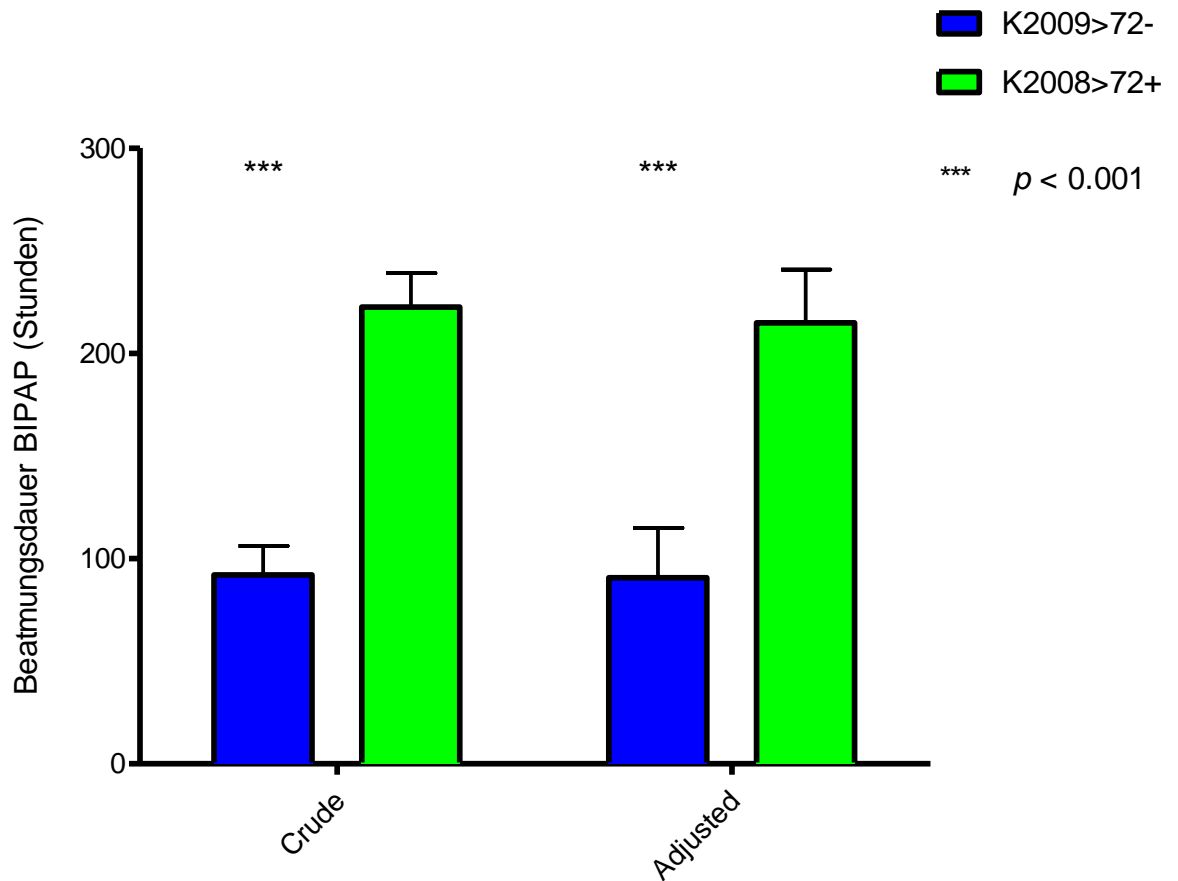


Abb. 20: GLM - Beatmungsdauer BiPAP auf I1

3.4.2.2 Beatmungsdauer im CPAP-Modus auf I1

Der Omnibus-Test ist für beide Modelle nicht signifikant.

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|---------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,092$ | | $p = 0,322$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 250,4 | 34,9 | 289,3 | 64,0 |
| K2008>72+ | 158,5 | 41,2 | 241,9 | 69,2 |
| Wald-Chi- Quadrat-Test | $p = 0,089$ | | $p = 0,379$ | |

Tab. 23: GLM - Beatmungsdauer CPAP auf I1

Im Gegensatz zur Beatmung unter BiPAP zeigt sich unter „crude analysis“ bezüglich der Beatmungsdauer im assistierten Spontanatmungs-Modus, dem CPAP, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,089$).

Hier wird aber, wie bereits in der Kaplan-Meier-Analyse dargestellt, ersichtlich, dass sich der Schwerpunkt der Beatmungstunden im Mittel mit $250,4 \pm 34,9$ Stunden wieder auf die Kohorte 2009 verlagert hat.

Diese Erkenntnis wird auch nach Adjustierung der Berechnungen ($p = 0,379$) und der jeweiligen Betrachtung der Signifikanz für die einzelnen Faktoren und Kovariaten (siehe Tests der Modelleffekte) nicht widerlegt.

| Signifikanz (p – Wert) | | |
|--|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Analysis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,089 | 0,379 |
| Geschlecht | | 0,301 |
| ICD_10 | | 0,354 |
| Exitus I1 | | 0,446 |
| COPD | | 0,441 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,443 |

Tab. 24: Tests der Modelleffekte - Beatmungsdauer CPAP auf I1

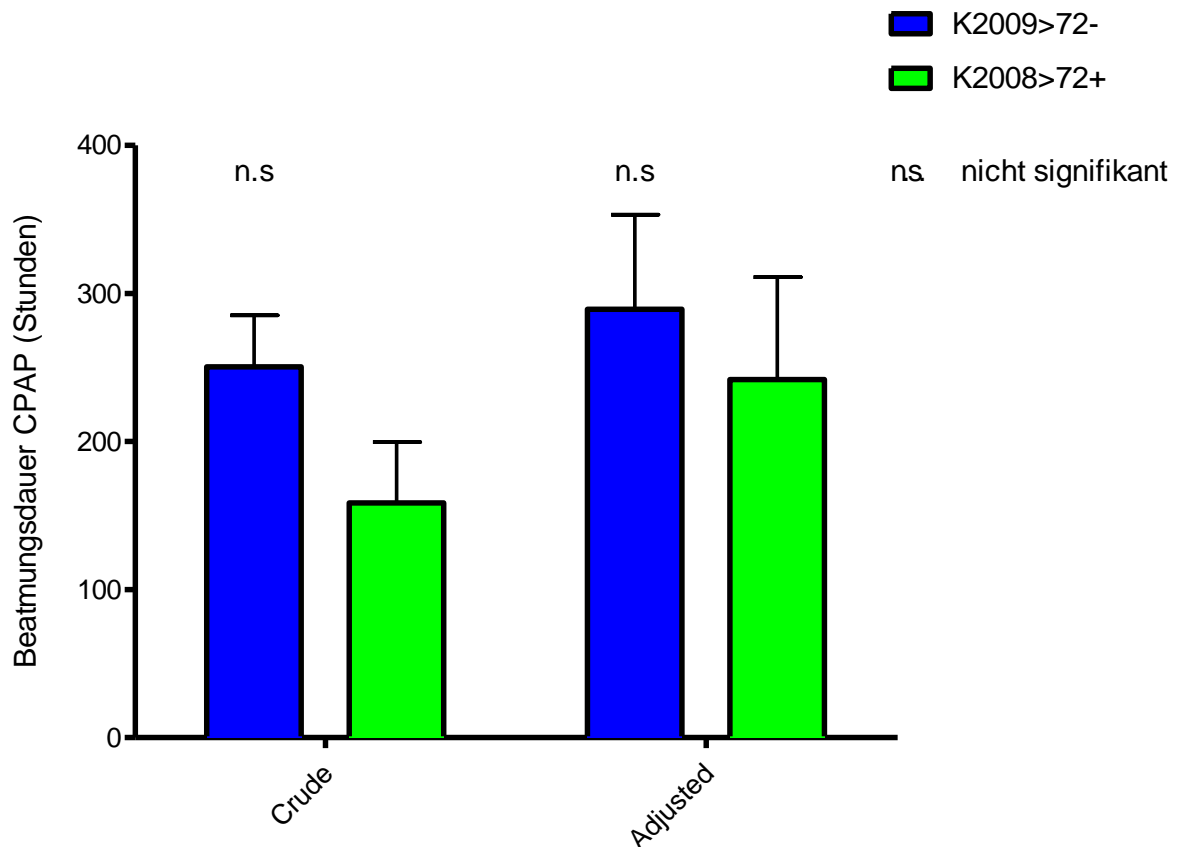


Abb. 21: GLM - Beatmungsdauer CPAP auf I1

3.4.3 Anzahl der Tage in tiefer Sedierung

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|---------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,013$ | | $p = 0,077$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 8,3 | 1,0 | 8,2 | 1,8 |
| K2008>72+ | 12,2 | 1,2 | 12,5 | 2,0 |
| Wald-Chi- Quadrat-Test | $p = 0,011$ | | $p = 0,005$ | |

Tab. 25: GLM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1

Der Omnibus-Test ist für das Modell „crude analysis“ mit $p = 0,011$ signifikant. Nach Adjustierung kann dies jedoch nicht bestätigt werden.

Dies bedeutet, dass lediglich der Faktor der Kohortenzugehörigkeit einen signifikanten Einfluss auf die „Dauer in tiefer Sedierung“ hat.

Für die Dauer in tiefer Sedierung lässt sich ein weiterer signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) zwischen den beiden Kohorten feststellen, wobei die Phase in K2009>72- im Mittel mit $8,3 \pm 1,0$ Tagen deutlich kürzer ist als in K2008>72+ mit $12,2 \pm 1,2$ Tagen.

Das Modell der „adjusted analysis“ bestätigt diesen signifikanten Unterschied ($p = 0,005$), wobei sich aber die Mittelwerte der geschätzten Randmittel im Wesentlichen nicht von den Ergebnissen aus dem Modell der „crude analysis“ unterscheiden.

| Signifikanz (p – Wert) | | |
|---------------------------|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Analysis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,011 | 0,005 |
| Geschlecht | | 0,257 |
| ICD_10 | | 0,759 |
| Exitus I1 | | 0,100 |
| COPD | | 0,156 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,477 |

Tab. 26: Tests der Modelleffekte – Dauer in tiefer Sedierung auf I1

In der differenzierten Darstellung der einzelnen Faktoren und Kovariaten lässt sich wie bereits anhand des Omnibus-Tests erkannt lediglich ein signifikanter Einfluss des Faktors „Kohorte“ darstellen.

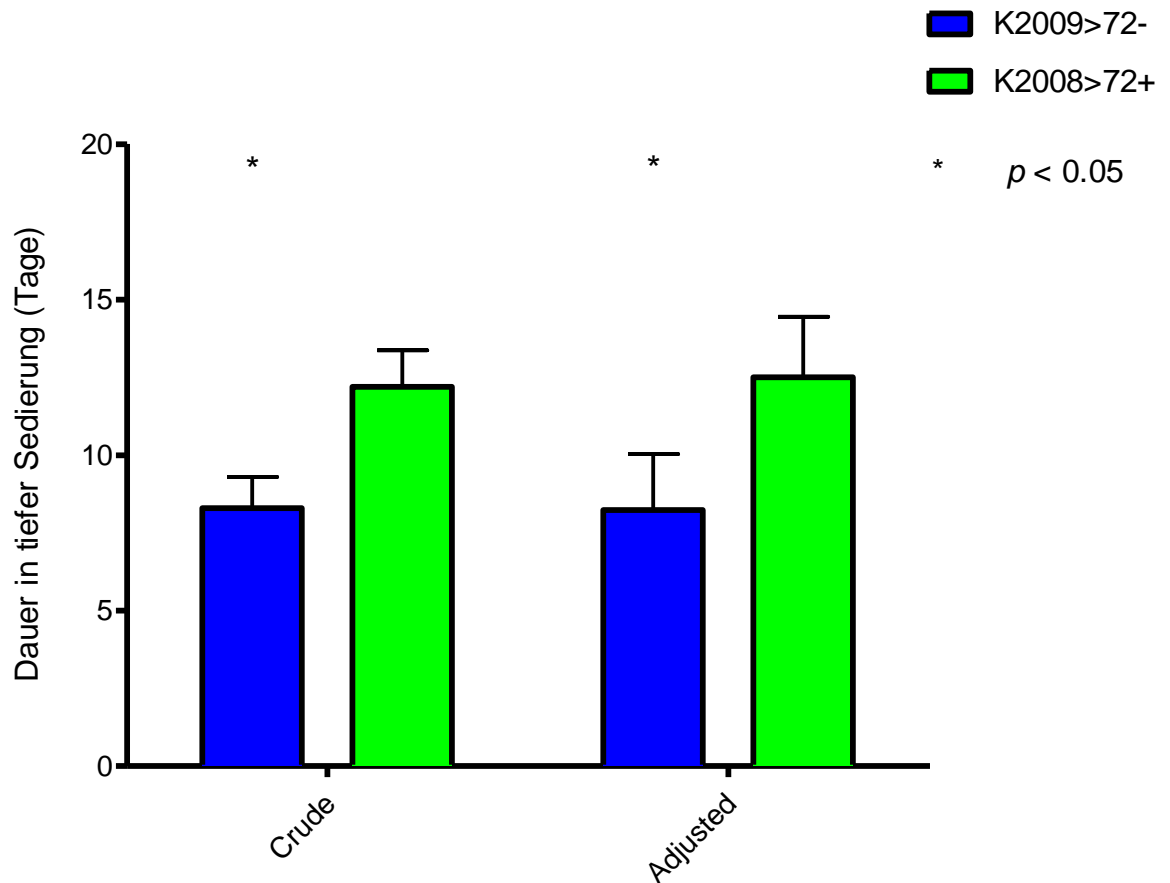


Abb. 22: GLM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1

3.4.4 Stationäre Verweildauer in Tagen

3.4.4.1 Verweildauer auf Intensivstation I1

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|---------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,518$ | | $p = 0,419$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 24,9 | 2,2 | 26,1 | 4,0 |
| K2008>72+ | 22,7 | 2,6 | 26,5 | 4,3 |
| Wald-Chi- Quadrat-Test | $p = 0,518$ | | $p = 0,894$ | |

Tab. 27: GLM – Verweildauer auf I1

Der Omnibus-Test ist für beide Berechnungen nicht signifikant.

Bei Betrachtung der unbeeinflussten Werte für die Aufenthaltsdauer auf der I1 lässt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,518$) zwischen den Kohorten feststellen, wobei die Mittelwerte in K2009>72- mit $24,9 \pm 2,2$ Tagen etwas höher als in K2008>72+ mit $22,7 \pm 2,6$ Tagen liegen.

Das Miteinbeziehen der Einflussvariablen in unsere Berechnungen zeigt zwar primär keine Veränderung bezüglich der Signifikanz ($p = 0,894$), jedoch lässt sich bei Betrachtung der geschätzten Mittelwerte eine Verschiebung feststellen. Hierbei ist die Aufenthaltsdauer auf I1 in K2008>72+ mit $26,5 \pm 4,3$ Tagen minimal länger.

| Signifikanz (p – Wert) | | |
|--|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Analysis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,518 | 0,894 |
| Geschlecht | | 0,264 |
| ICD_10 | | 0,570 |
| Exitus I1 | | 0,121 |
| COPD | | 0,207 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,602 |

Tab. 28: Tests der Modelleffekte – Verweildauer auf I1

Anhand der Tests der Modelleffekte wird nochmals ersichtlich, dass keine der Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer auf der Intensivstation I hat.

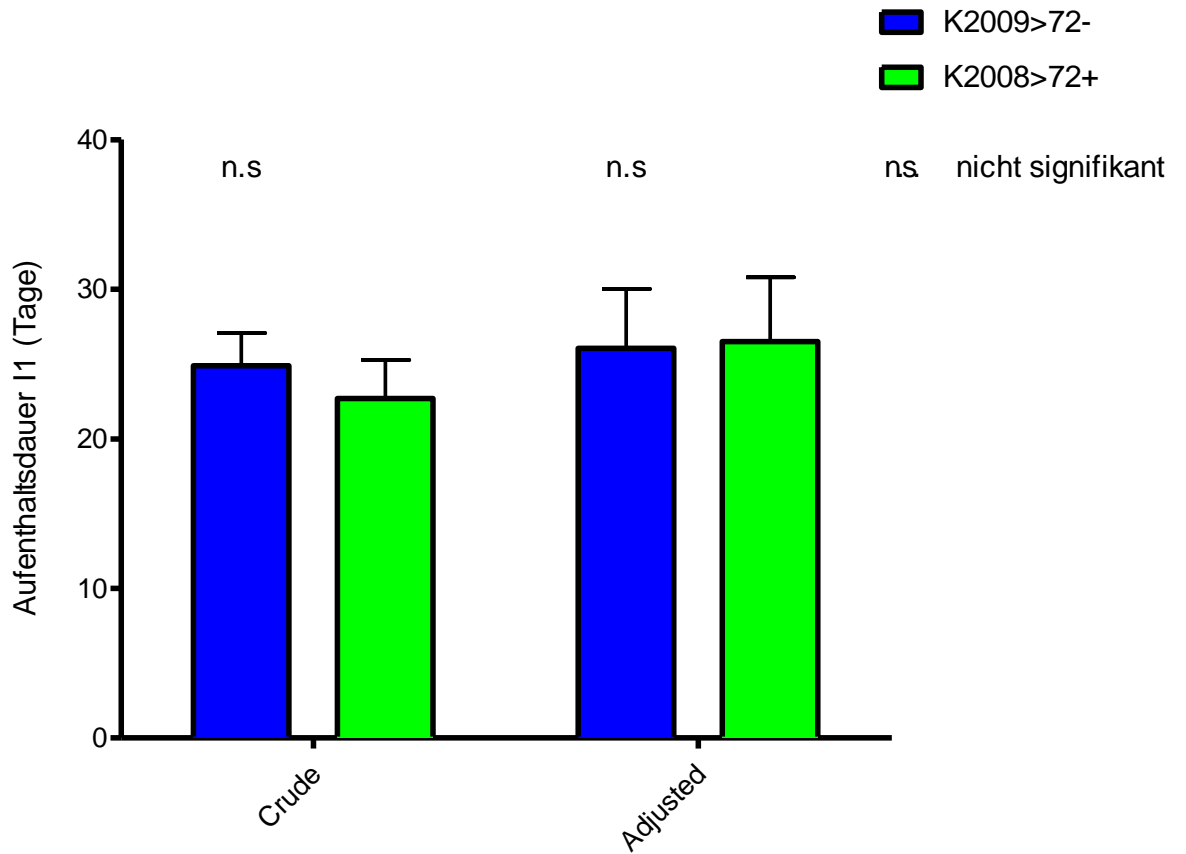


Abb. 23: GLM – Verweildauer auf I1

3.4.4.2 Verweildauer im Krankenhaus

| | Crude Analysis | | Adjusted Analysis | |
|-----------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| Omnibus-Test | $p = 0,308$ | | $p = 0,171$ | |
| | Mittelwert | Standardfehler | Mittelwert | Standardfehler |
| K2009>72- | 45,7 | 4,7 | 50,5 | 8,4 |
| K2008>72+ | 38,3 | 5,6 | 47,5 | 9,1 |
| Wald-Chi-Quadrat-Test | $p = 0,307$ | | $p = 0,671$ | |

Tab. 29: GLM – Verweildauer im Krankenhaus

Der Omnibus-Test ist in beiden Modellen nicht signifikant.

Die „crude analysis“ der gesamten Krankenhausverweildauer ergibt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,307$). In diesem Fall lässt sich aber anhand der geschätzten Mittelwerte eine deutliche Abweichung zwischen den beiden Kohorten erkennen. Die gesamte Verweildauer im Krankenhaus ist im Mittel in K2009>72- mit $45,7 \pm 4,7$ Tagen um ca. 7 Tage länger als in K2008>72+.

Nach Adjustierung der Berechnungen ist weiterhin keine Signifikanz im Gesamtergebnis festzustellen ($p = 0,671$). Weiterhin liegt der höhere Mittelwert bei der Kohorte K2009>72-, wobei die Berücksichtigung der Einflussfaktoren aber zu einer deutlichen Minderung der Differenzspanne zwischen den geschätzten Randmitteln auf ca. 3 Tage für die Krankenhausverweildauer der beiden Kohorten führt.

| Signifikanz (p – Wert) | | |
|--|----------------|-------------------|
| | Crude Analysis | Adjusted Analysis |
| Faktoren | | |
| Kohorte | 0,307 | 0,671 |
| Geschlecht | | 0,562 |
| ICD_10 | | 0,532 |
| Exitus I1 | | 0,030 |
| COPD | | 0,419 |
| Kovariate | | |
| Alter | | 0,229 |

Tab. 30: Tests der Modelleffekte - Verweildauer im Krankenhaus

Die fehlende Existenz eines signifikanten Variableneinfluss wird in den Tests der Modelleffekte ersichtlich.

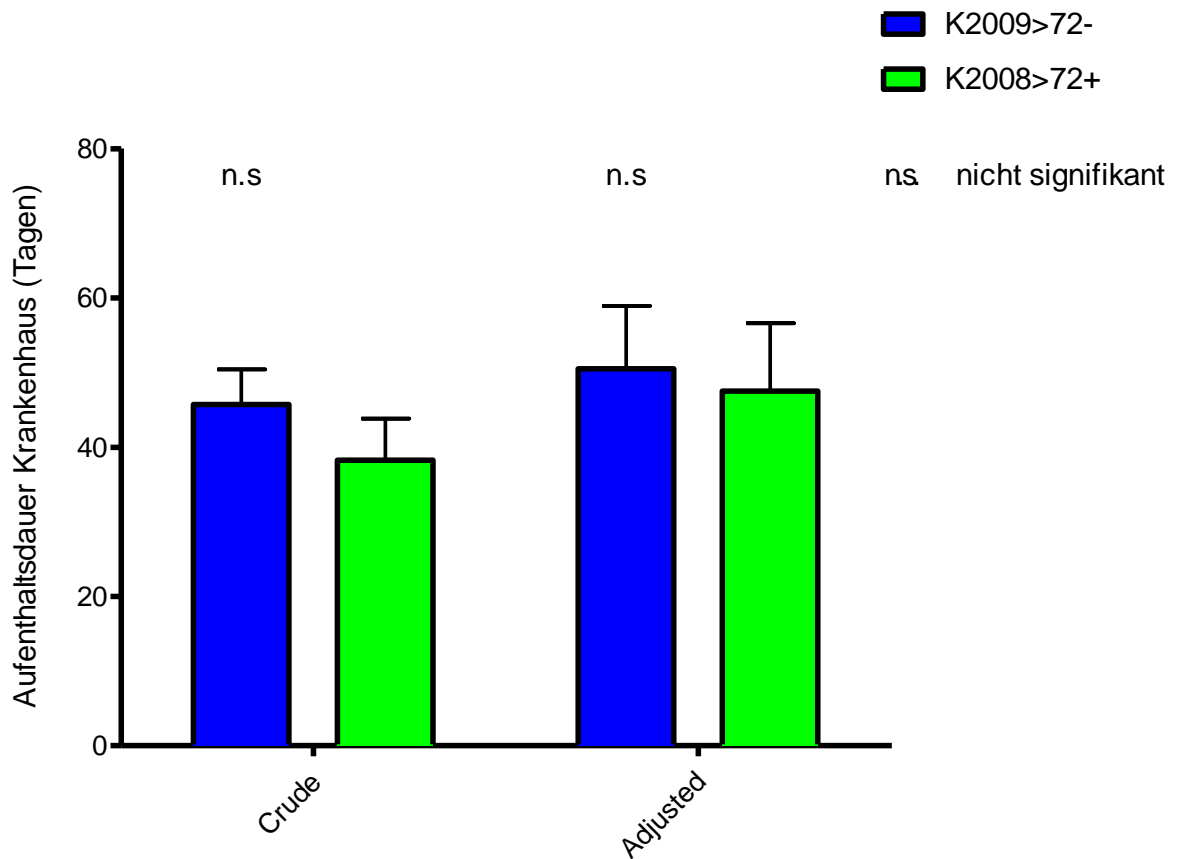


Abb. 24: GLM – Verweildauer im Krankenhaus

3.4.5 Zusammenfassung: Kaplan-Meier versus GLM

Anhand der Analysen ließ sich feststellen, dass sowohl für die statistischen Berechnungen nach Kaplan-Meier als auch für die verallgemeinerten linearen Modelle unter Miteinbeziehung diverser Einflussvariablen wie Geschlecht, Alter, OP-Indikation, das Vorliegen einer COPD und das Eintreten von Tod unter Therapie signifikante Unterschiede für die Beatmungsdauer unter BiPAP und die Dauer in tiefer Sedierung zwischen den beiden Kohorten bestehen.

Die gesamte Beatmungsdauer auf I1 unterscheidet sich zwar nicht signifikant voneinander, jedoch lässt sich anhand der GLMs erkennen, dass sowohl ohne als auch mit adjustierter Berechnung die geschätzten Mittelwerte für K2009>72- deutlich niedriger sind als für K2008>72-, was sich auch bereits als Trend an der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve abgezeichnet hat.

Im Gegensatz dazu sind die Mittelwerte im verallgemeinerten Modell für die Beatmungsdauer im CPAP-Modus in K2009>72- deutlich höher. Dieses Ergebnis ließ sich in der grafischen Darstellung mittels Kaplan-Meier-Analyse nicht eindeutig darstellen, wobei aber auch hier die zugehörigen Mittelwerte eine höhere Stundenanzahl in K2009>72- aufwiesen.

Simultan dazu konnten die Ergebnisse in Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation I1 und im Krankenhaus primär mittels Kaplan-Meier-Kurve grafisch nicht eindeutig dargestellt werden. Jedoch lässt sich mittels verallgemeinerter linearer Modelle anhand der dabei ermittelten Werte und den zusätzlich geschätzten Randmittel feststellen, dass die jeweilige Verweildauer in K2009>72- grundsätzlich länger war, wobei sich der Unterschied in keiner Berechnung als signifikant herausstellt.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sowohl für die Beatmungsdauer unter BiPAP als auch für die Periode in tiefer Sedierung ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Kohorten festzustellen ist. In beiden Fällen ist die Zeitspanne in K2009>72- signifikant gegenüber der in K2008>72+ verkürzt.

Wenn wir davon ausgehen, dass der hauptsächliche Unterschied zwischen den beiden Kohorten ihr Sedierungsregime darstellt, so lässt sich aus den oben beschriebenen Ergebnissen ableiten, dass die Kohorte K2009>72-, aufgrund des kompletten Verzichts auf Midazolam, eine deutlich verringerte Stundenanzahl unter kontrollierter Beatmung aufweist und zusätzlich eine verkürzte Zeitspanne in tiefer Sedierung auf der Intensivstation verbringt. Die geringere Beatmungsdauer im BiPAP-Modus ließe sich somit vermutlich auf die kürzere, tiefe Sedierungsphase zurückführen, was aber im Folgenden noch zu diskutieren ist.

4. Diskussion

Schon vor einigen Jahren wurde in diversen Publikationen der Gedanke laut, dass ein zügiges Entwöhnen von der maschinellen Beatmung, das sogenannte Weaning, mit schnellstmöglicher Adaptation des Patienten an die Umwelt [56] [60] der früher herrschenden Meinung, den Patienten mittels möglichst tiefer Sedierung von jeglichen äußeren Einflüssen abzuschotten, vorzuziehen ist.

Auch in den aktuellen S3-Leitlinien der AWMF zum Thema „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (Stand: 28.06.2010) wird dieses Umdenken bereits aufgegriffen und größtenteils in den Vorgaben umgesetzt [3].

Jedoch wird darin weiterhin für eine zu erwartende Beatmungsdauer von über 7 Tagen die Gabe des Benzodiazepins Midazolam empfohlen, welches wir nach unserem Konzept als Komponente der Analgosedierung ausgeschlossen haben.

Die Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist, ob neben der analgetischen Therapie überhaupt noch eine sogenannte „Langzeitsedierung“ durch eine zusätzliche Benzodiazepinapplikation nach aktuellem Wissensstand notwendig ist.

4.1 Analgosedierung

Allgemein gilt, dass man zur Durchführung einer adäquaten Beatmung eine gewisse Medikation benötigt, um die unphysiologische, positive Druckbeatmung sowie den Endotrachealtubus zu tolerieren. Diese wird zusammengefasst als Analgosedierung beschrieben.

Im Hinblick darauf sollte beachtet werden, dass jedes applizierte Medikament, neben dem beabsichtigten Effekt, auch zahlreiche Nebenwirkungen besitzt.

Im Rahmen der Analgosedierung bedeutet dies, dass die verwendeten Substanzen, das physische und psychische Befinden des Patienten verschlechtern und negative Auswirkungen auf das intensiv-/ medizinische Behandlungsergebnis haben können. Diese negativen Auswirkungen einer kontinuierlichen Analgosedierung konnten bereits in mehreren Untersuchungen dargestellt werden, wobei hierbei vor allem das

Outcome der Patienten anhand der Beatmungs- und Liegedauer auf Intensivstation bestimmt wurde [23] [25] [43] [78].

4.2 Nebenwirkungen der Analgosedierung

Die hauptsächlich negativen Effekte einer analgesierenden und sedierenden Medikation sind wie bereits oben schon erwähnt eine verlängerte Beatmungsdauer [43], eine gewisse Immunsuppression [29] [37] und damit assoziierte Infektionen [66], die Entwicklung eines Delirs [35] und Entzugssymptome [92].

4.2.1 Verlängerung der Beatmungsdauer

Eine Verlängerung der Beatmungsdauer ist vor allem bedingt durch die kontinuierliche Applikation sedierender und analgesierender Medikamente. Dies konnte schon in einer älteren prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahre 1998 von Kollf MH et al. [43] mit 242 Beatmungspatienten gezeigt werden. Hierbei wurde nachgewiesen, dass die Patienten welche eine kontinuierliche, intravenöse Sedierung erhielten (n=93; 38,4%) zum Einen signifikant länger beatmet (185+/- 190 Stunden vs. 55,6 +/- 75,6 Stunden; p<0,001) und zum Anderen signifikant länger auf Intensivstation (13,5 +/- 33,7 Tage vs. 4,8 +/- 4,1Tage; p<0,001) und im Krankenhaus (21,0 +/- 25,1 Tage vs. 12,8 +/- 14,1 Tage; p<0,001) verweilten im Gegensatz zu den Patienten (n=149; 61,6%), welche entweder eine bolusweise Applikation der Sedierungsmedikation (n=64) oder überhaupt keine Sedierung (n=85) erhielten.

Die durch die verlängerte Sedierungsphase bedingte Immobilität des Patienten in Kombination mit schweren, intensivmedizinisch behandlungspflichtigen Erkrankungen führen des Weiteren zu einer schwerwiegenden Muskelatrophie, insbesondere bei älteren, sarkopenischen Patienten [22]. Dies lässt sich anhand von Ergebnissen einer prospektiven Studie mit 109 überlebenden ARDS-Patienten zeigen, die einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 18% aufwiesen [34].

Die bereits oben genannte aus der verlängerten Beatmungsdauer resultierende Immobilität induziert zudem eine Insulinresistenz, die zu einer neuromuskulären Fehlfunktion beitragen und die mikrovaskuläre Versorgung beeinträchtigen kann.

Des Weiteren resultieren aus der Immobilisation eines Menschen erhöhte Zytokin-Spiegel im Blut, die wiederum die Produktion oxidativer Substanzen fördern und letztendlich zu einer weiteren muskulären Schwäche führen [22].

In unserer Untersuchung wollten wir ein neues Sedierungskonzept bestehend aus einem standardisierten Schema zur Applikation von Sufentanil in Kombination mit Neuroleptika und Antidepressiva vorstellen und zeigen, dass die Beatmungszeit dadurch verkürzt werden kann.

Dass die Gesamtbeatmungszeit in der K2009>72- Kohorte tatsächlich kürzer war, lässt sich nicht durch die Art des Eingriffes oder demographische Unterschiede begründen.

Da während des Beobachtungszeitraumes keine Erhebung über Critical Illnes Neuropathie bzw. Myopathie durchgeführt wurde, können wir keine Aussage über die Inzidenz dieses Krankheitsbildes treffen.

4.2.2 Immunsuppression

Die Veränderung der Zytokinspiegel im Blut, insbesondere des Interleukin-8, kann ebenfalls durch die Verwendung von Sedativa verstärkt werden und so eine Immunsuppression induzieren [29].

Eine Immunsuppression bei intensivpflichtigen Patienten korreliert wiederum mit einer Zunahme der Inzidenz von Infektionen auf der Intensivstation.

Die Entstehung solcher Infektionen, vor allem der beatmungsassoziierten Pneumonie, ist aber nicht allein durch isolierte Veränderungen innerhalb des Immunsystems bedingt, sondern wird durch verschiedene Faktoren begünstigt.

Nseir et al. [66] haben in ihrer Studie insbesondere die Beziehung zwischen der Sedierung und der Entstehung von Infektionen auf Intensivstationen analysiert. Hierbei spielen insbesondere die Zeit bzw. die Behandlungsdauer, Mikroaspirationen, gastrointestinale Motilitätsstörungen und mikrozirkulatorische Effekte eine entscheidende Rolle.

Allgemein lässt sich anhand dieser Untersuchung feststellen, dass eine Verkürzung der Beatmungsperiode und die Verwendung kurzwirksamer Substanzen zur Analgosedierung einen Benefit gegenüber der Inzidenz nosokomialer Infektionen darstellen.

In unserer Untersuchung wurden aufgrund der retrospektiven Datenlage keine Interleukin-Werte erhoben.

4.2.3 Delir

Ein weiterer zu analysierender Aspekt im Hinblick auf die Analgosedierung ist die postoperative Entwicklung eines Delirs.

Auch in diesem Fall konnten wir aufgrund der retrospektiven Analyse keine Daten bezüglich unseres Patientenkollektivs erfassen.

Die aktuelle Studienlage bietet jedoch bereits einige valide Ergebnisse, die das Auftreten eines Delirs im Rahmen der Analgosedierung untersucht haben.

So wird zum Beispiel in einem Review-Artikel von Hughes et al. [35] gezeigt, dass die Entwicklung eines Delirs als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit, die Krankenhausaufenthaltsdauer und das Auftreten kognitiver Funktionsstörungen sogar noch Monate nach Entlassung angesehen werden kann.

Anhand verschiedener Untersuchungen lässt sich zeigen, dass insbesondere eine adäquate Analgesie ein essentieller Vermeidungsfaktor für ein Delir darstellt [40] [64].

Des Weiteren spielt auch die Wahl des Sedativums eine wichtige Rolle, wobei beispielsweise in zwei großen prospektiven Studien von Lepouse et al. [46] und Radtke et al. [72] die Verwendung von Benzodiazepinen mit als eine der Hauptkomponenten zur Entwicklung eines Delirs herausgefiltert werden konnte.

Auch Pandharipande et al. [68] konnten bestätigen, dass die Verwendung von Lorazepam ein unabhängiger Faktor für die Delirentstehung darstellt.

4.2.4 Entzugssymptome

Auch die Entstehung einer Entzugssymptomatik kann als Konsequenz einer dauerhaften Medikamentenapplikation zu einem negativen Outcome von Intensivpatienten beitragen [92].

4.3 Ziele der Studie

Die Auflistung dieser potentiell negativen Effekte der Analgosedierung im Rahmen der Beatmungstherapie verdeutlicht, warum das Bestreben unserer Studie primär auf einer Verkürzung der Beatmungsdauer, insbesondere durch eine Reduzierung der analgetischen und sedierenden Medikation, beruht, was wiederum durch

1. den kompletten Verzicht auf Benzodiazepine,
2. die Einführung eines neustrukturierten Sedierungsprotokolls, insbesondere zur Applizierung von Opioiden und weiteren additiven Substanzen, und
3. die regelmäßige Erhebung eines Scores zur Beurteilung der Sedierungstiefe des Patienten (RSS/ RASS)

erreicht werden soll.

4.3.1 Verzicht auf Benzodiazepine

Im Rahmen unseres neuen Therapiekonzepts wurde bewusst auf die Verabreichung von Benzodiazepinen aufgrund der im Vergleich zum Propofol deutlich längeren kontextsensitiven Halbwertszeit verzichtet.

Begründen lässt sich diese Vorgehensweise beispielhaft anhand der Ergebnisse einer randomisierten open-label Studie (Oktober 2001 bis März 2004) von Carson et al. [12], welche vor allem die vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol im Gegensatz zu Benzodiazepinen analysiert.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Studie schlussfolgern, dass Patienten, welche mittels einer kontinuierlichen, intravenösen Propofol-Gabe (n = 68 Patienten) sediert wurden, signifikant kürzer beatmet wurden als diejenigen, welche eine bolusweise Applikation von Lorazepam (n = 64 Patienten) erhielten (5,8 Tage vs. 8,4 Tage; p = 0,04).

Aufgrund dieser Tatsache lässt sich auch am ehesten die deutliche Reduktion der Beatmungsdauer im kontrollierten BiPAP-Modus und der Dauer in tiefer Sedierung in der Kohorte K2009>72- in unserer Datenanalyse erklären.

4.3.2 Sedierungsprotokoll

Beatmungs- und Liegedauer lassen sich zusätzlich mittels einer strukturierten Dokumentation im Sinne eines individuellen Beatmungs- bzw. Sedierungsprotokolls [11] [31] [59] [62] [60] und der regelmäßigen Durchführung von „Auslassversuchen“ mit Zunahme der Tage unter Spontanatmung verkürzen [12] [44] [67].

Die Bedeutung und die Wichtigkeit der Spontanatmungsaktivität eines Patienten unter maschineller Beatmung konnte bereits in mehreren Studien dargelegt werden. So zeigten die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie von Putensen et al. [71] mit 30 Polytrauma-Patienten, dass das initiale, durch die Analgosedierung gesteuerte Gewährleisten einer Spontanatmungsaktivität eines Patienten im Rahmen einer maschinellen Beatmungssituation zu einer signifikanten Reduzierung der sedierenden Medikation führt und die kardiopulmonale Funktion verbessert, indem auch nicht ventilierte Lungenabschnitte rekrutiert werden. Außerdem führt es zu einer signifikanten Verkürzung der Beatmungs- und Liegedauer auf der Intensivstation.

In unserer Untersuchung zeigt sich zwar keine signifikante Verringerung der Gesamtbeatmungstage, was wohl durch die geringe Fallzahl zu erklären ist. Dennoch lässt sich aufgrund des signifikanten Unterschiedes bei den Beatmungstagen im kontrollierten Beatmungsmodus ein Trend dahin erkennen, dass in der Kohorte K2009>72- ein höherer Anteil mit Spontanatmungsaktivität bestand.

4.3.3 Scores zur Erhebung der Sedierungstiefe

Neben der Wahl des jeweiligen Präparates zur Analgosedierung gilt es auch die notwendige Tiefe der angestrebten Sedierung zu kontrollieren.

Die Sedierung ist mithilfe der objektiven Beurteilung durch die Ramsay Sedation Scale oder die Richmond Agitation Sedation Scale abschätzbar. Kürzlich veröffentlichte Studien bestätigen, dass nur der konsequente Gebrauch von validierten Messskalen, wie z.B. die RSS oder die RASS, zu einer Reduzierung der Beatmungsperiode und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation führen [23] [25].

Diese Ergebnisse können auch anhand unserer Studie belegt werden, da die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Jahr 2008 durchschnittlich 33 Tage und nach Einführung des SOP für Sedierung und Schmerzkontrolle im Jahr 2009 im Schnitt nur noch 30 Tage betrug (Median, KM).

Für den insgesamt längeren Krankenhausaufenthalt in der K2009>72- Gruppe (60 vs. 45 Tage) ist aus unserer Sicht nicht nur die Beatmungsphase von Bedeutung, sondern auch der Umstand, dass diese Patienten eingriffsbedingt aufgrund abdomineller Probleme länger im Krankenhaus bleiben mussten.

4.4 Zukunftsaussichten

Im Hinblick auf die weitere Zukunft der Analgosedierung wurde mittlerweile von einer dänischen Forschungsgruppe ein Konzept untersucht und publiziert, welches im Rahmen der Beatmungstherapie von Intensivpatienten komplett auf eine sedierende Medikation verzichtet.

In einer prospektiven, randomisierten Kohortenstudie mit 140 Intensivpatienten konnte Strøm et al. zeigen, dass der komplette Verzicht auf eine Sedierung zu einer signifikanten Reduzierung der Tage unter maschineller Beatmung und der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer führt [85].

Hierbei zeigt sich, dass in der Kohorte, welche keine sedierende Medikation erhielt (n=55; mean 13.8 days, SD 11.0), signifikant mehr Tage ohne maschinelle Beatmung zu verzeichnen waren, als in der Kohorte, in welcher die Patienten kontinuierlich sediert und in regelmäßigen Abständen erweckt wurden (n=58; mean 9.6 days, SD 10.0; mean difference 4.2 days, 95% CI 0.3-8.1; p=0.0191).

In einer Follow-Up-Studie von Strøm et al. bezüglich des oben beschriebenen Patientenkollektivs, zwei Jahre nach erfolgter Randomisierung, war in der Interventionsgruppe zudem kein Anstieg psychologischer Folgeschäden nachweisbar [84].

Die Vorgehensweise in der Interventionsgruppe mit Verzicht auf eine Sedierungsmedikation ist vergleichbar mit unserem Protokoll. Es basiert auf einer regelmäßigen Morphingabe als Analgetikum und einer zusätzlichen Applikation von Haloperidol bei Diagnosestellung eines Delirs.

4.5 Schlussfolgerung

Die Daten unserer Studie und die Ergebnisse von Strøm et al. werfen die Frage auf, ob eine neue Strategie mit komplettem Verzicht auf eine Sedierungsmedikation den aktuellen Behandlungsleitlinien überlegen ist. Denn anhand der bisher gewonnenen Erkenntnisse lässt sich mit signifikantem Unterschied nachweisen, dass ein restriktives Sedierungskonzept sich positiv auf das Outcome eines Beatmungspatienten auswirkt und gleichzeitig keine zusätzlichen negativen Folgen für den Patienten bestehen.

Zur Bestätigung der Annahme, ob das neue Konzept wirklich eine Verbesserung für einen maschinell beatmeten und intensivmedizinisch betreuten Patienten darstellt, bedarf es jedoch umfangreicherer, prospektiver Analysen.

4.6 Limitierungen der Studie

Die von uns publizierte Studie unterliegt mehreren Einschränkungen, welche bei der Interpretation und Bewertung der Ergebnisse nicht vernachlässigt werden dürfen.

An dieser Stelle gilt es die Projizierbarkeit unserer Studienergebnisse auf die Allgemeinheit zu hinterfragen, da unsere Daten monoinstitutionell erfasst wurden, wobei in diesem Fall zum Einen ein ausgewähltes Patientenkontingent analysiert wurde und zum Anderen eine gewisse Infrastruktur und unser individuell entwickeltes Behandlungskonzept zur Versorgung dieser Patienten als Voraussetzung galt.

Ebenso muss berücksichtigt werden, dass wir aufgrund der retrospektiven Analyse nur eine relativ kleine Kohortengröße untersuchten, wodurch unsere Ergebnisse weniger aussagekräftig sind als in einer großen prospektiv randomisierten Untersuchung.

Zusätzlich sind Fehler sowohl bei der Erfassung der Daten innerhalb des Sedierungsprotokolls als auch bei der Zusammenfassung und Übertragung in unsere Studienanalyse nicht auszuschließen.

4.7 Interessenkonflikt

Hiermit erkläre ich, dass kein Interessenkonflikt vorliegt, der als beeinflussend auf die Objektivität meiner hier angegebenen Recherche wahrgenommen werden könnte.

Des Weiteren stelle ich fest, dass die hier von mir dargestellten Studienergebnisse sowohl in ihrer Gesamtheit als auch in Teilaspekten bisher noch nicht veröffentlicht wurden. Diese Studie erhielt keine finanzielle Unterstützung von einem öffentlichen Leistungsträger oder aus einem kommerziellen oder gemeinnützigen Sektor.

5. Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund. Die in der Intensivmedizin häufig angewendete analgetische und sedative Therapie ist assoziiert mit einer Immobilisation des Patienten, einer erhöhten Morbidität, einer verlängerten Beatmungszeit, einer verlängerten Krankenhausverweildauer und erhöhten Krankheitskosten. Die meisten Sedierungsprotokolle basieren auf der Verwendung von Benzodiazepinen mit einer mittleren oder langen Halbwertszeit, welche ein zügiges Weaning verhindern.

Das Ziel unserer Studie ist, ein alternatives, Benzodiazepin-freies Sedierungsprotokoll zu entwerfen.

Material und Methoden. Im Jahr 2008 wurden 134 Patienten mittels eines konventionellen Sedierungsprotokolls unter Verwendung von Benzodiazepinen und Propofol behandelt (Kohorte2008>72+). Im Jahr 2009 haben wir eine neue Sedierungsstrategie eingeführt, welche auf der Verwendung von Sufentanil, nichtsteroidalen Antirheumatika, Neuroleptika und Antidepressiva beruht. Diese wurde an 140 Patienten angewandt (Kohorte2009>72-). Die Phase in tiefer Sedierung, die Dauer der maschinellen Beatmung, sowie die Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus wurden retrospektiv analysiert. Die statistischen Berechnungen wurden unter Anwendung des Log-Rank-Tests und des Wald-Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz überprüft.

Ergebnisse. Kohorte2008>72+ zeigt im Vergleich zur Kohorte2009>72- sowohl eine längere Phase in tiefer Sedierung ($18,7 \pm 2,5$ Tage vs $12,6 \pm 1,85$ Tage, $p=0,031$) als auch eine längere, kontrollierte Beatmungsdauer ($311,35 \pm 32,69$ vs $143,96 \pm 20,76$ Stunden, $p<0,0001$). Des Weiteren tendiert Kohorte2008 auch zu einer längeren, insgesamt Beatmungsphase als Kohorte2009 ($653,66 \pm 98,37$ Stunden vs $478,89 \pm 68,92$ Stunden, $p=0,128$). Die mittlere Verweildauer auf Intensivstation lag im Jahr 2008 bei $35,30 \pm 4,26$ Tagen und im Jahr 2009 bei $33,24 \pm 2,93$ Tagen (n.s.). Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug in Kohorte2008 $57,0 \pm 9,8$ Tage und in Kohorte2009 $64,3 \pm 8,1$ Tage (n.s.).

Schlussfolgerung. Ein Benzodiazepin-freies Sedierungsprotokoll verkürzt sowohl die Phase der tiefen Sedierung als auch die Dauer der kontrollierten Beatmung. Es werden jedoch größer angelegte Studien benötigt, um zu untersuchen, ob dieses neue Protokoll auch die Beatmungstage insgesamt signifikant reduzieren kann.

5.2 Abstract

Background. Analgesia and sedation, much used in critical care, are associated with immobilization, increased morbidity, prolonged ventilation, hospital stay and increased healthcare costs. Most sedation protocols are based on benzodiazepines with a medium or long half time, which prolongs the weaning period. The aim of our study was to propose a benzodiazepine-free sedation protocol.

Material and methods. In 2008, 134 patients were treated with our conventional protocol using benzodiazepine and propofol (cohort2008>72+). In 2009, we introduced a new sedation strategy based on sufentanil, non-steroidal anti-inflammatory drugs, neuroleptics and antidepressants, which was applied in 140 consecutive patients (cohort2009>72-). The depth of sedation, duration of mechanical ventilation, duration of ICU and hospital stay was retrospectively analysed. Statistical calculations were performed using Log-Rank-Test and Wald-Chi-Quadrat-Test.

Results. Cohort2008 had both a longer duration of deep sedation (18.7 ± 2.5 days vs 12.6 ± 1.85 days, $p=0.031$) and a longer duration of controlled ventilation (311.35 ± 32.69 vs 143.96 ± 20.76 hours, $p<0.0001$) than cohort2009. Ventilator days in cohort2008 tended also to be longer than in cohort2009 (653.66 ± 98.37 hours vs 478.89 ± 68.92 hours, $p=0.128$). The mean duration of ICU stay was 35.30 ± 4.26 days in 2008 and 33.24 ± 2.93 days in 2009 (n.s.). The mean duration of hospital stay was 57.0 ± 9.8 days in cohort2008 and 64.3 ± 8.1 days in cohort2009 (n.s.).

Conclusions. A benzodiazepine-free sedation protocol significantly reduces the depth of sedation and controlled ventilation. Larger studies are needed to investigate whether this protocol could significantly reduce ventilator days.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Gesamt-Schema: Therapie der Analgesie, Sedierung und Delir 21 bei Erwachsenen | 21 |
| Abb. 2: Schema für die Therapie der Sedierung | 22 |
| Abb. 3: VAS – Visuelle Analogskala..... | 25 |
| Abb. 4: Gesamtkollektiv | 28 |
| Abb. 5: Teilkollektiv | 30 |
| Abb. 6: Geschlechterverteilung | 37 |
| Abb. 7: Altersverteilung | 38 |
| Abb. 8: Verteilung der OP-Indikationen..... | 39 |
| Abb. 9: Beatmungstage auf I1 | 40 |
| Abb. 10: Anzahl der Todesfälle auf I1 | 41 |
| Abb. 11: Anzahl der durchgeführten Tracheotomien auf I1 | 42 |
| Abb. 12: Anzahl der eingesetzten Regionalverfahren auf I1 | 43 |
| Abb. 13: KM – Beatmungsdauer auf I1 | 45 |
| Abb. 14: KM – Beatmungsdauer BiPAP auf I1 | 46 |
| Abb. 15: KM – Beatmungsdauer CPAP auf I1..... | 47 |
| Abb. 16: KM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1 | 48 |
| Abb. 17: KM – Verweildauer auf I1 | 49 |
| Abb. 18: KM – Verweildauer im Krankenhaus..... | 50 |
| Abb. 19: GLM – Beatmungsdauer auf I1 | 53 |
| Abb. 20: GLM – Beatmungsdauer BiPAP auf I1..... | 55 |
| Abb. 21: GLM – Beatmungsdauer CPAP auf I1 | 57 |
| Abb. 22: GLM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1 | 59 |
| Abb. 23: GLM – Verweildauer auf I1 | 61 |
| Abb. 24: GLM – Verweildauer im Krankenhaus | 63 |

6.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: RSS – Ramsay Sedation Scale | 14 |
| Tab. 2: RASS – Richmond Agitation Sedation Scale | 15 |
| Tab. 3: MASS – Motor Activity Assessment Scale..... | 18 |
| Tab. 4: Empfehlungen für die sedierende Therapie bei Erwachsenen..... | 19 |
| Tab. 5: Gesamtkollektiv | 28 |
| Tab. 6: Teilkollektiv | 30 |
| Tab. 7: Geschlechterverteilung | 36 |
| Tab. 8: Altersverteilung | 37 |
| Tab. 9: Verteilung der OP-Indikationen..... | 39 |
| Tab. 10: Beatmungstage auf I1 | 40 |
| Tab. 11: Anzahl der Todesfälle auf I1 | 41 |
| Tab. 12: Anzahl der durchgeführten Tracheotomien auf I1 | 42 |
| Tab. 13: Anzahl der eingesetzten Regionalverfahren auf I1 | 43 |
| Tab. 14: KM – Beatmungsdauer auf I1 | 44 |
| Tab. 15: KM – Beatmungsdauer BiPAP auf I1 | 46 |
| Tab. 16: KM – Beatmungsdauer CPAP auf I1 | 47 |
| Tab. 17: KM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1 | 48 |
| Tab. 18: KM – Verweildauer auf I1..... | 49 |
| Tab. 19: KM – Verweildauer im Krankenhaus..... | 50 |
| Tab. 20: GLM – Beatmungsdauer auf I1 | 51 |
| Tab. 21: Tests der Modelleffekte – Beatmungsdauer auf I1 | 52 |
| Tab. 22: GLM – Beatmungsdauer BiPAP auf I1 | 53 |
| Tab. 23: Tests der Modelleffekte - Beatmungsdauer BiPAP auf I1 | 54 |
| Tab. 24: GLM – Beatmungsdauer CPAP auf I1 | 55 |
| Tab. 25: Tests der Modelleffekte - Beatmungsdauer CPAP auf I1..... | 56 |
| Tab. 26: GLM – Dauer in tiefer Sedierung auf I1 | 57 |
| Tab. 27: Tests der Modelleffekte – Dauer in tiefer Sedierung auf I1 | 58 |
| Tab. 28: GLM – Verweildauer auf I1 | 59 |
| Tab. 29: Tests der Modelleffekte – Verweildauer auf I1 | 60 |
| Tab. 30: GLM – Verweildauer im Krankenhaus | 61 |
| Tab. 31: Tests der Modelleffekte – Verweildauer im Krankenhaus | 62 |

7. Literaturverzeichnis

1. Aaron JN (1996) Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 19:707-10
2. Arzneimittelkommission (2004) Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt* 101:A-3447/B-2911/C-2759
3. AWMF (2009) S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin - Langfassung
4. Barandun-Schäfer U, Massarotto P et al. (2009) Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstruments. *Pflege* 22:7-17
5. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ (2001) Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Academic Emergency Medicine* 8:1153-1157
6. Bion JF, Ledingham IM (1987) Sedation in intensive care-a postal survey. *Intensive Care Med* 13:215-6
7. Bohrer H (1990) Clonidine as a sedative adjunct in intensive care. *Intensive Care Med* 16:265-6
8. Bonica JJ (1987) Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 85:1-16
9. Brattebø G (2002) Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 324:1386–9
10. Brodner G (2001) Multimodal Perioperative Management—Combining Thoracic Epidural Analgesia, Forced Mobilization, and Oral Nutrition—Reduces Hormonal and Metabolic Stress and Improves Convalescence After Major Urologic Surgery. *Anesth Analg* 92:1594 –1600
11. Bucknall TK (2006) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36:1444-50

12. Carson SS (2006) A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34:1326-32
13. Christensen BV, Thunedborg LP (1999) Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med* 25:186-91
14. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL (1998) The Visual Analog Scale in the Immediate Postoperative Period: Intrasubject Variability and Correlation with a Numeric Scale. *Anesthesia & Analgesia* 86:102-106
15. den Brinker M (2005) Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5110-7
16. Devlin JW (1999) Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 27(7):1271-5
17. Dubois MJ (2001) Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 27:1297–304
18. Egerod I (2006) Nurses' and physicians' sedation practices in Danish ICUs in 2003 A national survey. *Intensive and Critical Care Nursing* 22:22-31
19. Egerod I (2006) Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med* 32:60–66
20. Elliott R (2006) The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 32:1506–1514
21. Ely EW et al. (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983-2991
22. Fan E (2012) Critical illness neuromyopathy and the role of physical therapy and rehabilitation in critically ill patients. *Respir Care* 57:933-44
23. Fraser GL and Riker RR (2007) Sedation and analgesia in the critically ill adult. *Curr Opin Anaesthesiol* 20:119-123

24. Fraser GL, Riker RR (2005) Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 25:8-18
25. Fraser GL, Riker RR (2007) Comfort without coma: Changing sedation practices. *Critical Care Medicine* 35:635-637
26. Freedman NS (2001) Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 163:451-7
27. Freire AX (2002) Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome. *Crit Care Med* 30:2468-2472
28. Gabor JY (2003) Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 167:708-15
29. Galley HF (1998) The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Galley Anesth Analg* 86:1289-93
30. Gehlbach BK and Kress JP (2002) Sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 8:290–298
31. Girard TD et al. (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 371:126–134
32. Guldbrand P, Berggren L, Brattebö G, Mälstam J, Rönholm E, Winsö O (2004) Survey of routines for sedation of patients on controlled ventilation in Nordic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:944-50
33. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC (1994) Beyond the Ramsay Scale: Need for a validated measure of sedating drug efficiency in the intensive care unit. *Crit Care Med* 22: 732-733
34. Herridge MS (2003) One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 348:683-93
35. Hughes CG, MD,* and Pratik P. Pandharipande, MD, MSCI*† (2011) The Effects of Perioperative and Intensive Care Unit Sedation on Brain Dysfunction. *Anesth Analg* 112:1212-7

36. Hund EF (1996) Neuromuscular complications in the ICU: the spectrum of critical illness-related conditions causing muscular weakness and weaning. *Journal of the Neurological Sciences* 136:10-16
37. Inada T (2001) Propofol depressed neutrophil hydrogen peroxide production more than midazolam, whereas adhesion molecule expression was minimally affected by both anesthetics in rats with abdominal sepsis. *Anesth Analg* 92:437-41
38. Jacobi J (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119-141
39. Jacobi J et al. (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119-41
40. Kampfhammer HP (2004) Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 161:45–52
41. Kessler P, Martin J (2008) Analgosedierung - Umsetzung der S2e-Leitlinien dient der Prozessoptimierung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43:38-43
42. Koepke JP (1989) Effect of environmental stress on neural control of renal function. *Miner Electrolyte Metab* 15:83-7
43. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114: 541-8
44. Kress JP (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New England Journal* 342:1471-7
45. Lat I (2009) The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 37:1898–905
46. Lepouse C (2006) Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 96:747–53
47. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ (1994) Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 51:1539-54
48. Lohninger H (2012) *Grundlagen der Statistik*. Epina-Bookshelf (Wien)

49. Maas JJ (2013) Erratum to: Estimation of mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients with three methods. *Intensive Care Med* 39:163
50. MacLaren R (2000) A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 20:662-72
51. Malerba G (2005) Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 31:388-92
52. Marcantonio ER (1998) The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 105:380–4
53. Martin E (2003) The Role of the α 2-Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine in Postsurgical Sedation in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 18: 29-41
54. Martin J (2005) Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Critical Care* 9:117-123
55. Martin J (2010) Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *Ger Med Sci* 2010 8:1-31
56. Martin J et al (2005) Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin*– Kurzversion - S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 46:1-20
57. Martin J et al. (2006) Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med* 32:1137–1142
58. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C (2007) Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 11:R12
59. Mascia MF (2000) Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 28:2300-6
60. Mc Grane S (2012) Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 78:369-80
61. Mehta S (2006) Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 34:374-380

62. Mehta S (2007) A multicenter survey of Ontario intensive care unit nurses regarding the use of sedatives and analgesics for adults receiving mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 22:191–196
63. Mehta S (2011) Current sedation practices: lessons learned from international surveys. *Anesthesiol Clin* 29:607-24
64. Morrison RS (2003) Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:76–81
65. Murdoch S, Cohen A (2000) Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 26:922-8
66. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH (2010) Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 14:R30
67. O'Connor M, Bucknall T, Manias E (2010) Sedation management in Australian and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am J Crit Care* 19(3):285-95
68. Pandharipande P (2006) Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 104:21–6
69. Pandharipande P (2008) Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 65:34–41
70. Pincock S (2007) Björn Aage Ibsen. *Lancet* 370: 1538
71. Putensen C (2001) Long-Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164:43–49
72. Radtke FM (2010) Risk factors for inadequate emergence after anesthesia emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol* 76:394–403
73. Ramsay MAE et al. (1974) Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2:656-659
74. Ray DC and DW McKeown (2007) Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 11:R56
75. Reisner-Sénélar L (2011) The birth of intensive care medicine: Björn Aage Ibsen's records. *Intensive Care Med* 37: 1084-1086

76. Rodgers A (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 321:1–12
77. Rozendaal FW (2009) Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 35:291–298
78. Samuelson KA (2003) Intensive care sedation of mechanically ventilated patients: a national Swedish survey. *Intensive and Critical Nursing* 19:350-362
79. Schaffrath E, Kuhlen R, Tonner PH (2004) Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 53:1111–1132
80. Sessler CN (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale - Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338-1344
81. Soliman HM (2001) Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European Survey. *Br J Anaesth* 87:186-92
82. Spies CD (1996) Beta-carbolines in chronic alcoholics following trauma. *Addict Biol* 1:93-103
83. Sprung CL (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111-24
84. Strøm et al. (2011) Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Critical Care* 15:R293
85. Strøm T (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. Strøm et al *Lancet* 375:475-80
86. Tonner PH (2003) Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 16:113–121
87. Tung A, Rosenthal M (1995) Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 11:791-802
88. Vinclair M (2008) Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:714-9

89. Walder B (2001) A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 92:975-83
90. Whipple JK (1995) Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 15:592-9
91. Wøien H (2012) Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients - a national survey of clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:23-9
92. Zapantis A, Leung S (2005) Tolerance and withdrawal issues with sedation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 17:211-23

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/ Herren

in Marburg:

Adamkiewicz, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Becker, Cordes, Czubayko, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Eilers, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Graz, Gress, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Hilt, Hofmann, Hoyer, Kill, Kircher, Klose, König, Koolmann, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Maschuw, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Nimsky, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Pfingsten, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Renz, Richter, Riße, Rolfes, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schofer, Sekundo, Sommer, Steinfeldt, Steiniger, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westerman, Westermann, Wilhelm, Wulf, Zovko

in Homburg:

Bals, Klingele, Kollmar, Pohlemann, Volk

9. Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Caroline Rolfes, welche die Idee für diese Arbeit geliefert hat und mir bei der Umsetzung jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Marburg, die mir unermüdlich die Krankenakten der entsprechenden Patienten herausgesucht und mich bei meinen Recherchen tatkräftig unterstützt haben.

Ich möchte auch den Mitarbeitern der Intensivstationen I1 und I3 des Universitätsklinikums Marburg danken, welche mir während meiner Famulatur und der Durchführung meiner Arbeit stets meine Fragen mit viel Geduld und Verständnis beantwortet haben.

Bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse wurde ich von Frau Dr. Tina Timmesfeld, aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, und von Herrn Dr. Dr. Timo Speer, Assistenzarzt der Inneren Medizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, unterstützt. Auch Ihnen möchte ich meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern und meiner Familie danken, die es mir ermöglicht haben diesen Punkt im Leben zu erreichen, an dem ich heute stehe.

Ebenso möchte ich mich auch bei meiner Freundin Jennifer und ihrer Familie bedanken, die mich bereits über 10 Jahre durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben.

10. Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Der Stellenwert von Midazolam als Komponente in
einem modernen Sedierungskonzept von
postoperativ nachbeatmeten, allgemeinchirurgischen Patienten**

in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Hinnerk F. W. Wulf mit Unterstützung durch Frau PD Dr. Caroline Rolfes ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.“

Marburg, den 10.03.2015