

Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Vorteile von
inhalativer und intravenöser Sedierung bei kritisch
kranken langfristig beatmeten Patienten (volatile
Anästhetika versus Midazolam)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bedlinska, Yuliia, geb. Mandrika

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffler

Tag der Disputation: 31.01.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Aktuelle Sedierungskonzepte auf der Intensivstation	9
1.2. Charakteristik des intravenösen Hypnotikums Midazolam für die Langzeitsedierung	12
1.3. Volatile Anästhetika	13
1.3.1. Anwendung volatiler Anästhetika auf der Intensivstation	13
1.3.2. Pharmakokinetik volatiler Anästhetika	16
1.3.3. Pharmakodynamik volatiler Anästhetika	18
1.4. Langzeitsedierung	22
1.5. Ventilator-assoziierte Pneumonien	23
1.6. Delir bei den Intensivpatienten	24
1.7. Fragestellung	26
2. Material und Methoden	28
2.1. Patientenkollektiv	28
2.2. Analgosedierung auf der Intensivstation	28
2.3. Methodik	29
2.4. Statistische Methoden	30
3. Ergebnisse	33
3.1. Die Soziodemographischen und klinischen Charakteristika	33
3.2. Die Sedierung in den Gruppen	46
3.3. Die Beatmungsdauer in den Gruppen	46
3.4. Die Komplikationen durch Langzeitbeatmung	49
3.5. Die Behandlungsergebnisse	52
3.6. Die Untersuchung der Einflussfaktoren	59
4. Diskussion	67
4.1 Limitationen	84
5. Zusammenfassung	86
6. Literaturverzeichnis	89
7. Erklärung zum Eigenanteil	95
8. Anhang	96

8.1. Danksagung	96
8.2. Lebenslauf	97

Abkürzungsverzeichnis

5HT3	Serotoninrezeptor Typ 3
Abb.	Abbildung
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure
AnaConDa	Anesthetic Conserving Device
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATPase	Adenosintri-phosphatase
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
Chron.	Chronisch
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
d.h.	das heißt
E _t CO ₂	endtidaler (expiratorische) CO ₂ -Partialdruck
E _t VA	expiratorische Fraktion der volatilen Anästhetika
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
F _i VA	inspiratorische Fraktion der volatilen Anästhetika
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GABA _A	γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren Typ A
ggf.	gegebenenfalls
Glut	Glutamatrezeptor
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (elektronische Patientenakte), Krankenhausinformationssystem
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
ICP	intracranial pressure (Intrakranieller Druck)
ICU	Intensive care unit
IMC	Intermediate Care
IQA	Interquartilsabstand

ISH	Krankenhausinformationssystem
JMP	Statistical Software
K ⁺	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
MAC	minimale alveoläre Konzentration
max	Maximum
md	Median
min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
nAch	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
o.g.	oben genannt
O ₂	Sauerstoff
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
PaO ₂ /FiO ₂ Ratio	Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion, d.h. Oxygenierungsindex oder Horovitz-Index
PDMS	Patient Data Management Systemen
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting, d.h. Postoperative Übelkeit und Erbrechen
PtiO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe
q1-q3	Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil)
RASS	Richmond Agitation-Sedation-Scale
REF	Referenz
rSO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
SAP	Healthcare (elektronische Patientenakte), Krankenhausinformationssystem
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SHT	Schädelhirntrauma
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VA	volatile Anästhetika
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

VE Vorerkrankungen
VGCs voltage-gated channels (spannungsgesteuerte Kanäle)
vs. versus
z.B. zum Beispiel

1. Einleitung

Die Patienten auf der Intensivstation bedürfen aufgrund ihrer Grunderkrankungen vielen therapeutischen und diagnostischen Interventionen, wie z.B. maschinelle Beatmung, Katheterisierungen verschiedener Gefäße, Lagerung und andere Maßnahmen, welche mit Stress, Schmerzen und Angstgefühlen verbunden werden. Der erlebte Schmerz sowie der Stress auf der Intensivstation können nicht nur Angststörungen und Delir auf der Intensivstation initiieren, sondern bewirken auch Langzeitfolgen mit Schlafstörungen bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen (Baron et al. 2010, Baron et al. 2020).

Die Langzeitsedierung ist mit langen Beatmungszeiten verbunden. Letztere bedingen zum einen eine Atrophie der Atemhilfsmuskulatur aber auch die Entstehung von Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP). Die Sedierungsmedikamente spielen auch eine wichtige Rolle bei der Durchführung der regelmäßigen Sedierungspausen mit Spontanatmung und Erhebung der Extubationsfähigkeit.

Im Rahmen der intravenösen Sedierung sind Benzodiazepine, insbesondere Midazolam, die am häufigsten eingesetzten Pharmaka. Aufgrund hoher Kumulation (besonders bei älteren und adipösen Patienten) (Herrmann et al. 2020, Riphaut et al. 2015), schneller Toleranzentwicklung (Shafer 1998), Ceiling-Effekt (Baron et al. 2015) und dadurch schlechterer Steuerbarkeit sind die Beatmungsentwöhnung, bzw. die Sedierungspausen komplexer im Vergleich zu volatilen Anästhetika (VA). Nicht weniger relevant ist, dass der Einsatz von Midazolam auf Intensivstationen im Rahmen der Langzeitsedierung auch einer der wesentlichen prädisponierenden Faktoren für die Entstehung von Delir-Symptomatik (Girard et al. 2008, Herrmann et al. 2020) und dessen Folgeerkrankungen, wie kognitive Störungen ist (Baron et al. 2020, Girard et al. 2010).

Über die klinische Anwendung volatiler Anästhetika (VA) zur Langzeitsedierung bestimmter Patienten auf den Intensivstationen wurde bereits Ende der 1980-er Jahre berichtet (Soukup et al. 2012). Die volatilen Anästhetika bieten aufgrund ihrer vorteilhaften Pharmakokinetik- und Dynamik (gute Steuerbarkeit, schneller Wirkeintritt und Abbau nach Beendigung) eine attraktive Option für die Sedierung auf der Intensivstation. Zusätzlich mit anderen Vorteilen, wie Elimination unabhängig von Organdysfunktionen und fehlende Kumulation, Bronchodilatation (Goff et al. 2000,

Korth & Opitz 1989), Präkonditionierung (Fräßdorf et al. 2010, Ma et al. 2020) und organprotektive Effekten (Jabaudon et al. 2017, Jerath et al. 2016), scheinen VA sich als wertvolle Therapieoption auf der Intensivstation zu etablieren.

Darstellung der medizinischen Relevanz und der Interdisziplinarität:

Die Ergebnisse der Promotionsarbeit können sowohl die Behandlung der Patienten auf der Intensivstation als auch Genesungs- und Rehabilitationsprozess nach intensivmedizinischer Therapie verbessern. Eine verlängerte Beatmungszeit, Liegedauer und entsprechende Behandlung der konsekutiven Komplikationen wie Ventilator-assoziierte Pneumonie, oder andere nosokomialen Infektionen, Delirinzidenz könnten durch Optimierung der Sedierung beeinflusst werden. Hiermit kann eine Optimierung des Behandlungsprozesses sowohl aus medizinischer als auch aus sozioökonomischer Sicht erreicht werden.

1.1. Aktuelle Sedierungskonzepte auf der Intensivstation

Der erlebte Schmerz, Stress und Ängste auf der Intensivstation können sowohl Wahrnehmungen wie Angststörungen und Delir initiieren, als auch bewirken Langzeitfolgen mit Schlafstörungen bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen (Baron et al. 2020). Dies wiederum kann für die therapeutischen Prozeduren und die Heilung der Grunderkrankungen negativ einwirken. Aus diesem Grund gehört eine adäquate Analgosedierung zu den essentiellen Therapiemaßnahmen auf der Intensivstation. Die Therapie muss individuell an den Bedarf des Patienten mehrmals angepasst werden. Dadurch können sowohl Morbidität als auch Mortalität positiv beeinflusst werden (Baron et al. 2010).

Laut S3-Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (2020), soll der intensivmedizinisch behandelte Patient wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an seiner Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können. Aber es gibt weder das ideale Analgetikum noch das ideale Sedativum, was für die Erreichung aller Ziele perfekt geeignet ist (Baron et al. 2020).

Während intensivmedizinischer Behandlung soll immer ein Sedierungsmonitoring erfolgen. Das erlaubt die Nebenwirkungen der eingesetzten sedierenden Therapie rechtzeitig zu erkennen und/oder vorzubeugen. Eine der

wichtigsten Nebenwirkungen ist ein zu tiefes Sedierungsniveau (Übersedierung). Die Studien der letzten Jahre zeigen, dass eine nicht-medizinisch indizierte Sedierung von intensivpflichtigen Patienten mit einer signifikant höheren Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, einer verlängerten intensivstationären Aufenthaltsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer verknüpft ist (Baron et al. 2015, Baron et al. 2020, Shehabi et al. 2013, Strom et al. 2010, Tanaka et al. 2014, Zhang et al. 2013). Darum ist es so wichtig konkrete Ziele und gewünschtes Niveau einer Sedierung für den individuellen Patienten vor Beginn der Therapie festzustellen und das Erreichen über ein regelmäßiges Monitoring (mindestens 8-stündlich) zu überprüfen und zu dokumentieren und ggf. an neue sich verändernde klinische Situation zu adaptieren. Zur Bestimmung der Tiefe der Sedierung stehen uns verschiedene Scoringsysteme zur Verfügung.

Im deutschsprachigen Raum gilt der Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS) als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe (siehe Tabelle 1) (Baron et al. 2020). Der RASS ist valide und verlässlich bei intensivmedizinisch behandelten Patienten, zeigt eine hohe Reliabilität und gesicherte Messungen von Änderungen der Sedierungstiefe im Verlauf (Baron et al. 2020, Ely et al. 2003). In der Guideline für die klinische Praxis zur Behandlung von Schmerzen, Agitiertheit und Delir bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation wird der RASS die besten psychometrischen Eigenschaften unter allen untersuchten Sedierungsscores zugesprochen (Baron et al. 2020, Barr et al. 2013).

Tabelle 1. Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)

RASS (Richmond Agitation Sedation Score)	
Ausdruck	Beschreibung
+4 Sehr streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3 Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter; aggressiv
+2 Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1 Unruhig	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0 Aufmerksam und ruhig	

-1 Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (>10s)
-2 Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (<10s)
-3 Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
-4 Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
-5 Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Grundsätzlich sollte das Ziel der Sedierung ein wacher, kooperativer Patient sein, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert (RASS 0/-1) mit Ausnahme von spezifischen Krankheitsbildern. Grundlage ist die suffiziente Analgesie, die von einer möglichst spezifischen Therapie von Symptomen, wie Halluzinationen, Stress und Angst begleitet wird. Eine tiefe Sedierung dagegen ist nur bei wenigen speziellen Indikationen angestrebt (z.B. chirurgische Indikationen oder Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie) (Baron et al. 2020). Ist eine tiefe Sedierung indiziert, so ist die Steuerbarkeit der Sedativa essenziell, damit nach Beenden der Indikation, die Patienten möglichst rasch wieder neurologisch beurteilbar, wach und kooperativ sind. Dies ist jedoch einfacher postuliert als umgesetzt. Die geforderte Sedierungspause könnte bei Patienten fatale Folgen haben.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verwendeten Sedativa werden durch Faktoren, wie Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion und eine Vielzahl gleichzeitig verabreichter Medikamente verändert. Das wiederum kann zu verminderter Steuerbarkeit von Substanzen führen (Baron et al. 2020, Fragen 1997). Bei jüngeren Patienten stehen pharmakodynamische Effekte im Vordergrund, d.h. trotz steigendes Plasmaspiegels treten reduzierte Wirkungen auf; bei älteren Patienten ist die Wirkdauer der einzelnen Medikamente - entsprechend ihrer kontextsensitiven Halbwertszeit - häufig verändert und verlängert (Baron et al. 2020, Bremer et al. 2004, Tobias 2000).

In Deutschland werden zur Sedierung vorwiegend intravenöse Medikamente wie Propofol und Benzodiazepine, meistens Midazolam, eingesetzt (Baron et al. 2010, Herrmann et al. 2020, Martin et al. 2005). Die Leitlinien zur Analgosedierung auf

Intensivstationen der Gesellschaft für Intensivmedizin sowie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfehlen derzeit intravenöse Sedierungskonzepte mit Propofol zur Sedierung bis zu 72 h (Soukup et al. 2012). Benötigt Krankheitssituation eine langfristige Sedierung, wird Propofol auf Midazolam umgestellt.

1.2. Charakteristik des intravenösen Hypnotikums Midazolam für die Langzeitsedierung

Midazolam zählt zu den Beruhigungsmitteln aus der Gruppe der Benzodiazepine. Das tetrazyklische Midazolam wirkt zentral. Es bindet agonistisch an die Rezeptoren für den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) und erhöht dadurch die Öffnungsfrequenz der Chloridkanäle an den Zellen. Konsekutiv wird die dämpfende Wirkung verstärkt. Midazolam hat dämpfende, einschläfernde, anxiolytische (angstlösende), entspannende und antikonvulsive Wirkungen, außerdem kann anterograde Amnesie verursachen (Heck et al. 2017, Klein 2019).

Es hat sich als sicheres Medikament bewiesen (Shafer 1998). Im Jahr 2005 wurde Midazolam von 90% aller Intensivstationen in Deutschland im Rahmen der Langzeitsedierung angewendet (Martin et al. 2005). Bei intravenöser Gabe hat Midazolam eine gute Kompatibilität mit anderen intravenösen Lösungen und Stabilität in wässrigen Lösungen, bewirkt keine Schmerzen bei Injektion und hat eine reduzierte Inzidenz von Thrombophlebitiden (Shafer 1998).

Midazolam ist kurzwirksam. Bei intravenöser Gabe setzte die volle Wirkung bereits innerhalb weniger Minuten ein (wegen höher Lipophilie in physiologischem pH). Die Halbwertszeit beträgt von 1,5 bis 2,5 Stunden, die Plasmakonzentration sinkt nach zehn Minuten (Verteilungsphase) und erneut nach 1,5 bis 3,5 Stunden (Eliminationsphase). Die Elimination wird durch Faktoren, wie Patientenkonstitution, Begleiterkrankungen und Patientenstoffwechsel variieren. Abgebaut wird Midazolam vorrangig in der Leber über das Cytochrom P450-Enzym CYP3A4. Dabei entstehen aktive Metaboliten wie das Hauptmetabolit Alpha-Hydroxymidazolam, welches pharmakologisch auch wirksam ist (20-30% der Potenz von Midazolam). Die Abbauprodukte werden anschließend weiter konjugiert und über den Urin ausgeschieden (Heck et al. 2017, Klein 2019). Bei bestehender Leber- und Niereninsuffizienz können

Midazolam und seine aktiven Metaboliten kumulieren und die Midazolamwirkung um Tage verlängern, das ist besonders bei Langzeitgabe beobachtet worden (Heck et al. 2017, Shafer 1998) und kann die Steuerbarkeit deutlich einschränken. Darum braucht die Anwendung von Midazolam eine individuelle, von klinischem Bild abhängige, Titration.

Neben der schlechten Steuerbarkeit der Benzodiazepine ist auch der Ceiling-Effekt zu betonen. Nach Rezeptoren Bindung findet eine Sättigung der Rezeptoren statt. Eine weitere Erhöhung der Dosis führt zu keiner tieferen Sedierung. Die pharmakologische „Belastung“ und bzw. die Nebenwirkungen können dagegen weiter zunehmen (Heck et al. 2017). Die Aufhebung einer Benzodiazepinüberdosierung ist mit Flumazenil möglich (Hennis et al. 1988).

Zusammenfassend sind die wichtigsten Nebenwirkungen der Benzodiazepine (Shafer 1998):

- eine Akkumulation mit einer verlängerten Sedierung nach Beendigung der Midazolam-Infusion (besonders bei kritisch kranken Patienten);
- Entwicklung einer Toleranz und Tachyphylaxie;
- ein ausgeprägter Ceiling-Effekt;
- Hypotonie, meistens transitorisch, mild und bei hypovolämischen Patienten. Sonst zeichnen sich Benzodiazepine durch eine sehr gute Kreislaufstabilität;
- paradoxe und psychotische Reaktionen (wie Agitation schon nach kurzfristiger Applikation; Halluzinationen), eine Suchtentwicklung mit Entzugssymptomatik (öfter bei hochdosierter und langfristiger (3-5 Tage) Anwendung); Entstehung von Delir-Symptomatik;
- prolongierte respiratorische Depression, die eine Weaning erschweren kann.

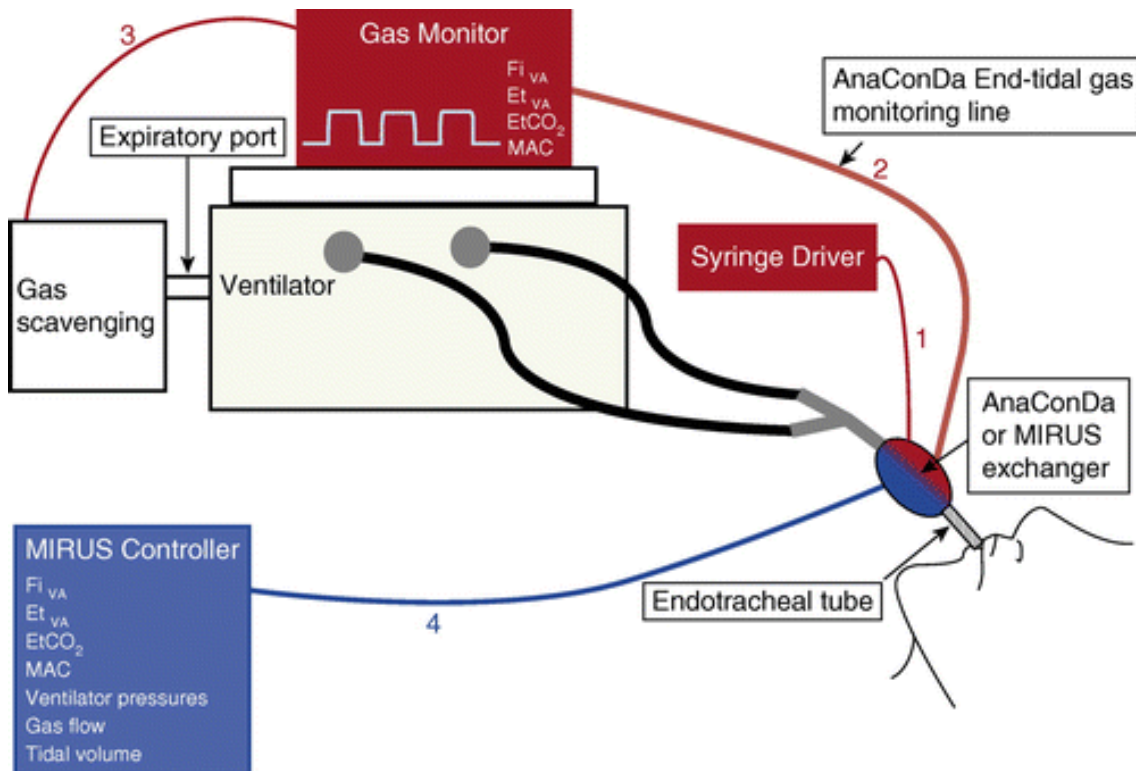
1.3. Volatile Anästhetika

1.3.1. Anwendung volatiler Anästhetika auf der Intensivstation

Moderne volatile Anästhetika schließen Isofluran, Desfluran und Sevofluran mit ein. In dieser Untersuchung beschränken wir uns auf Isofluran und Sevofluran, weil diese Medikamente für Sedierung auf der Intensivmedizin verwendbar sind. Desfluran benötigte dazu eine Spezialausrüstung, da sein Siedepunkt nahe bei Raumtemperatur liegt

(Jerath et al. 2016). Eine Zulassung für Langzeitsedierung auf Intensivstation weisen Isofluran und Sevofluran auf.

Auf Intensivstation erfolgt die Applikation volatiler Anästhetika kontinuierlich über eine Spritzenpumpe in eine Art Miniaturverdampfer, wie z.B. das Anästhesie-Erhaltungsgerät (AnaConDa; Sedana Medical, Uppsala, Schweden) oder das MIRUS-System (Pall Medical, Dreieich, Deutschland). In Jahren 2019-2020 im Uniklinikum Tübingen kam ausschließlich nur das AnaConDa-System zum Einsatz, im Weiteren wird derart hierzu Bezug genommen. Aufgrund physikalisch-chemischer Eigenschaften können mit dem AnaConDa-System nur Sevofluran und Isofluran als volatile Anästhetika appliziert werden. Auf dem Schema 1 wird der miniaturisierte Vapor (AnaConDa) vorgestellt und der Prinzip seiner Funktion erläutert.



Schema 1: Der Aufbau von den Anästhesiegas-Rezirkulationssystemen (AnaConDa- und MIRUS-System). Der Geräteaufbau für AnaConDa ist rot und für das MIRUS-System blau markiert (Jerath et al. 2016).

Die Miniaturverdampfer werden an Stelle des üblichen Beatmungsfilters zwischen dem Endotrachealtubus und dem Y-Stück des Beatmungskreislaufs platziert. Diese Geräte enthalten einen Reflektor, der abgelaufene volatile Anästhetika recycelt, und einen Befeuchter/antibakteriellen Filter. Die Verwendung dieser Geräte erfordert keine zusätzliche Befeuchtung, aber vergrößert den Totraum des Beatmungsschlauchsystems um ca. 100 ml. Das AnaConDa hat eine kombinierte Reflektor- und Filtereinheit, die alle 24 Stunden ausgetauscht wird. Flüssiges volatiles Anästhetikum wird mit Hilfe

einer Spritze in das AnaConDa-System infundiert (1). Eine Überwachungsleitung (2) verbindet AnaConDa mit einem Gasmonitor, der die minimale alveoläre Konzentration (MAC), die eingeatmete und ausgeatmete (EtCO₂) Kohlendioxidkonzentration, die eingeatmete (FiVA) und endexpiratorische (EtVA) Konzentration des volatilen Anästhetikums misst. Über eine zusätzliche Leitung (3) kann der Gasmonitor mit dem Spülsystem und dem Restgasfilter verbunden werden. Abgeatmetes VA wird am Expirationsanschluss des Beatmungsgeräts abgeführt und durch den expiratorischen Port in den Restgasfilter gelangt (Jerath et al. 2016).

Mit freundlicher Genehmigung von AJRCCM und von Frau Angela Jerath. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2022 American Thoracic Society. All rights reserved. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society

Für das Vorfüllen des AnaConDa-Systems ist 1,2 ml des Anästhetikums notwendig (Soukup et al. 2007). Wenn im Gasmonitor erste Anästhesiegaskonzentration erfasst wird, kann eine Anpassung der Infusionsrate an das gewünschte Sedierungsniveau durchgeführt werden. Hierzu hat der Hersteller ein Dosierungsnomogramm entwickelt. Die Dosis wird bis zu Erreichen einer endtidalen Gaskonzentration von 0,3-0,4 Vol% für Isofluran und 0,5-0,7 Vol% für Sevofluran gesteigert (Wilhelm 2013). Die weitere Steuerung erfolgt nach klinischem Effekt. Wichtig ist, dass Effektivität der Gaszufuhr von der Alveolarventilation und bzw. von dem Atemzugvolumen abhängig ist. Dieses sollte im Rahmen von >300 ml sein, um einer Ineffizienz des Systems vorzubeugen (Soukup et al. 2007).

Während der Expiration gelangt das abgeatmete Anästhetikum vom Patienten in das Rezirkulationssystem, wird zum größten Teil im Aktivkohlefasergeflecht gespeichert und danach der Inspirationsluft wieder zugeführt. Bei klinisch relevanten Konzentrationen werden so mehr als 90% des Gases rezirkuliert. Es besteht trotzdem die Notwendigkeit einer Restgasfilterung oder einer zentralen Narkosegasabsaugung. Ein Restanteil von 10% gelangt entweder über den Gasmonitor oder direkt über das Beatmungsgerät in den Restgasfilter. Es gibt aktuell 3 verschiedene Restgasfilter. Es sind: ein reiner Aktivkohlefilter, ein Aktivkohlefilter auf Basis von Kokusnußschale und ein kombinierter Aktivkohle-Zeolithfilter. Die Filter unterscheiden sich neben den inhaltlichen Bestandteilen vor allem der Filterkapazität und der Anwendungsdauer (Soukup et al. 2007).

Noch im Jahr 2007 berichteten J. Soukup und Kollegen, dass die Arbeitsplatzbelastung bei solcher Anwendung der volatilen Anästhetika sehr gering ist und sich innerhalb des internationalen Richtwertes befindet. Für Isofluran, z.B., ist die Arbeitsplatzbelastung 0,1 ppm angegeben, bei dem entsprechenden

Arbeitsplatzgrenzwert 80 ppm (Soukup et al. 2007). Derzeit wird der Einsatz von volatilen Anästhetika (besonders von dem Isofluran) aufgrund der umweltschädlichen Wirkung von Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) kontrovers diskutiert. Es wurden in letzten Jahren neue Filter entwickelt, welche eine Wiedergewinnung von VA ermöglichen. In Universitätsklinikum Tübingen in 2021 wurde der Narkoserestgasfilter „CONTRAfluran“ (ZeoSys Medical GmbH) zur Probestellung vorgestellt. Der „CONTRAfluran“ ist ein Aktivkohlefilter, der das Auffangen der Gassen (Effizienz der Aufnahme >99%), das Separieren, das Reinigen und folgend die Wiedergewinnung und die Wiederverwendung der Narkosegase gewährleisten sollte. Dieser Filter kann die Gassen Sevofluran und Desfluran wiedergewinnen, in Kombination mit „SENSOfuran“ kann der Narkoserestgasfilter „CONTRAfluran“ auch bei Isofluran-Sedierung verwendet werden. Der „SENSOfuran“ ist eine Kanisterhalterung mit integrierter sensorischer Füllstandskontrolle, die damit den rechtzeitigen Kanisterwechsel signalisiert (siehe Gebrauchsanweisung für „CONTRAfluran“). Der Narkoserestgasfilter und die Füllstandskontrolle sollten an der Stelle des Restgasfilters (am Expirationsventil des Beatmungsgerätes) angebaut werden. Auf dem o.g. Schema 1 wäre es der Platz des „Gas Scavenging“-System.

1.3.2. Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

Inhalationsanästhetika werden den Atemgasen zugemischt und vom Patienten über die Lunge aufgenommen. Für Diffusion ist der Gradient zwischen dem pulmonalkapillären und dem alveolären Partialdruck verantwortlich. Die Inhalationsanästhetika gelangen physikalisch im Blut gelöst, in das zentrale Nervensystem und in die anderen Gewebe. Diese nehmen Anästhetika bis zum Partialdruckausgleich zwischen Gewebe und Blut auf. Entscheidend für die Narkosetiefe ist der Partialdruck im zentralen Nervensystem (Rossaint et al. 2019).

In folgender Tabelle 2 sind wichtige physikalische und chemische Eigenschaften von Sevofluran und Isofluran vorgestellt (Larsen 2013):

Tabelle 2. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Sevofluran und Isofluran

	Sevofluran	Isofluran
Geruch	angenehm	unangenehm
Atemwegsirritation	nein	ja
Blut-Gas- Verteilungskoeffizient	0,68	1,4
Öl-Gas- Verteilungskoeffizient	47	91
Gehirn-Blut- Verteilungskoeffizient	1,7	1,6
MAC50 (Vol.-%)	1,71	1,15
Metabolisierung (%)	3-5	< 0,2

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient beschreibt, wieviel Gas im Blut gespeichert wird. Je höher der Koeffizient, desto mehr Gas wird im Blut aufgenommen. Hieraus resultiert, dass nur ein kleiner Anteil des Anästhetikums vom Blut in das zerebrale Kompartiment übertritt. Die Folge ist ein langsames An- und Abfluten der Anästhetikawirkung. Der Öl-Gas-Verteilungskoeffizient gibt das Löslichkeitsverhalten des Gases in lipophilen Stoffen an. Die Meyer-Overton-Regel beschreibt die direkte Proportionalität zwischen der anästhetischen Potenz eines Anästhetikums und seiner Fettlöslichkeit. Der Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient beschreibt, wie schnell ein Stoff ins Gehirngewebe übertritt (Raimann et al. 2016). Oben beschriebene bedeutet, dass Sevofluran schnelle Ein- und Ausleitung anbietet, aber höhere Konzentration braucht, um die nötige Anästhetikawirkung zu erreichen. Die Wirkstärke unterschiedlicher volatiler Anästhetika kann mithilfe des Begriffes der minimalen alveolären Konzentration (MAC) unterscheiden. Es gibt unterschiedliche MAC-Werte, am meistens verwendbar ist MAC50. Dieser spiegelt die Konzentration wider, bei der 50% aller Patienten nicht mehr auf einen definierten chirurgischen Stimulus (Hautschnitt) mit einer muskulären Abwehrreaktion reagieren (Raimann et al. 2016).

Die Elimination der volatilen Anästhetika erfolgt überwiegend pulmonal. Dennoch können durch Interaktionen mit dem Atemkalk sowie durch die Biotransformation (eine hepatische bzw. renale Metabolisierung) toxische Metaboliten entstehen. Die Metabolisierung ist bei Sevofluran stärker ausgeprägt (3-5%). Es geht um

anorganisches Fluorid. Aber wie einige Studien könnten zeigen, dass sowohl bei Isofluran (Korth & Opitz 1989) als auch bei Sevofluran (Mesnil et al. 2011) keine klinisch relevanten Veränderungen der Serumfluoridkonzentration oder organbezogenen Nebenwirkungen während Langzeitsedierung aufgezeigt werden konnten.

1.3.3. Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

Der genaue Wirkmechanismus der volatilen Anästhetika ist noch unvollständig erforscht. Es existieren derzeit mehrere bestätigte Hypothesen bezüglich der Wirkungsweise von VA, aber vieles ist noch unklar. Volatile Anästhetika erzeugen eine reversible Bewusstlosigkeit. Analgesie und Muskelrelaxation sind je nach Substanz unterschiedlich stark ausgeprägt. Infolge der eher unspezifischen Angriffsorte ist nicht nur eine Beeinflussung der Gehirnfunktion, sondern auch eine Veränderung der Funktionen anderer Organe anzunehmen (Rossaint et al. 2019).

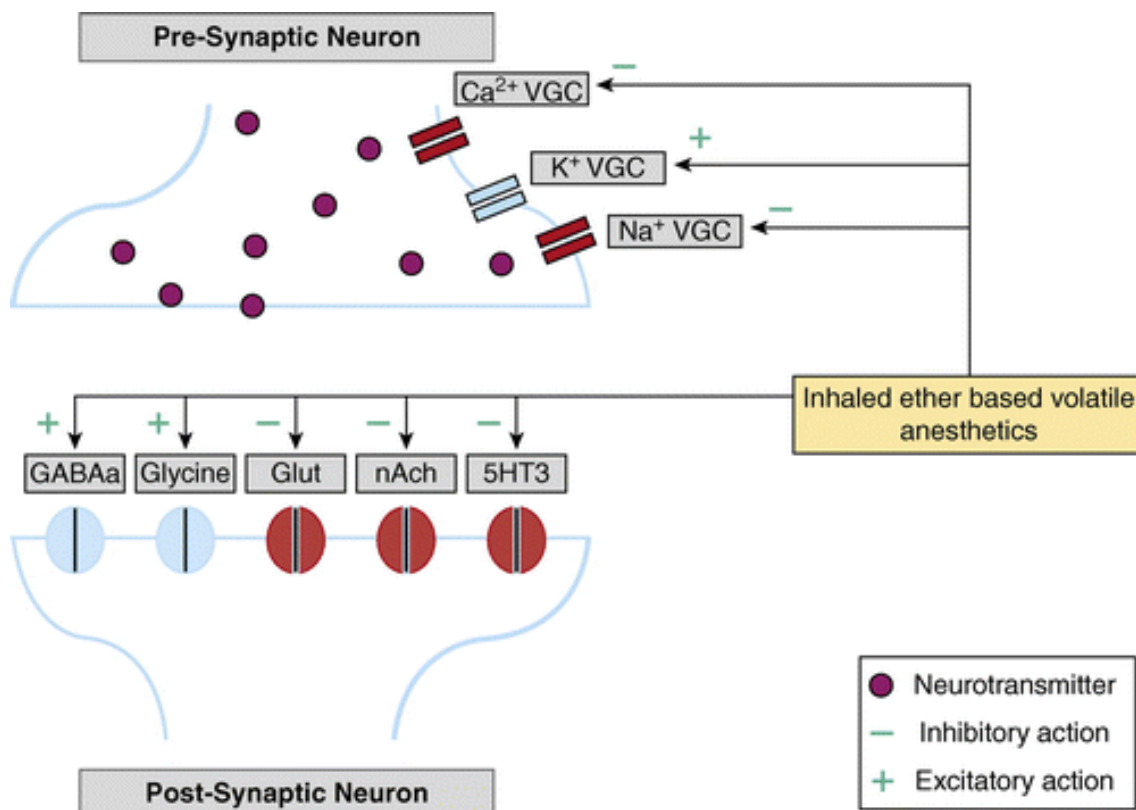
Die denkbaren Wirkmechanismen sind:

- Unspezifische Membranproteinbildung. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen anästhetischer Potenz und Lipidlöslichkeit (Meyer-Overton-Regel). Das lässt eine Interaktion mit Membranlipiden vermuten, was folglich die Membranpermeabilität oder die Fluidität von Membranbestandteilen beeinflusst (Rossaint et al. 2019, Jerath et al. 2016).
- Spezifische Proteinwirkung (Rossaint et al. 2019).
- Wirkung auf synaptische Transmission (mit Veränderung der synaptischen Transmission durch präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung, Wiederaufnahme des Transmitters, Postsynaptische Bindung des Transmitters an den Rezeptor und folgende Rezeptoraktivierung) (Rossaint et al. 2019). Die volatilen Anästhetika haben die dämpfende Wirkung auf postsynaptische Membran, indem sie die durch γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren Typ A (GABA_A) und Glycinrezeptoren vermittelte inhibitorische Ionenkanalaktivität verstärken. Die VA hemmen die exzitatorischen Ionenkanäle, die durch nikotinischen Acetylcholin- (nACh), Serotonin- Typ 3 (5HT₃, auch 5-Hydroxytryptaminrezeptor), Glutamat-, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) und

α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren (AMPA-Rezeptor) aktiviert werden (Jarath et al. 2016) (siehe Schema 2).

- Nicht-Rezeptor-vermittelte Effekte an Ionenkanäle. Volatile Anästhetika reduzieren die präsynaptische Erregung und Neurotransmitterfreisetzung durch die Hemmung von Natrium- (Na^+) und mehreren Isoformen von spannungsgesteuerten Calcium-Kanälen (Ca^{2+}) und fördern die Repolarisation durch die Aktivierung von Kalium-Kanälen (K^+) (Jarath et al. 2016) (siehe Schema 2).
- Wirkung auf die axonale Nervenleitung (Rossaint et al. 2019).
- Vermutlich besitzen VA auch weitreichende Wirkungen auf G-Proteingekoppelte Rezeptoren und intrazelluläre Signalwege auf Nerven- und andere Zelltypen (Jarath et al. 2016).

Die wichtigsten Wirkungsmechanismen der volatilen Anästhetika sind auf dem Schema 2 dargestellt.



Schema 2: Die Wirkungsmechanismen der volatilen Anästhetika auf synaptische Transmission (Jarath et al. 2016).

Na^+ – Natrium; Ca^{2+} – Calcium; K^+ – Kalium; VGCs – voltage-gated channels (die spannungsgesteuerten Kanäle); GABA_A – γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren Typ A; Glut – Glutamatrezeptor; nACh – nikotinischer Acetylcholinrezeptor; 5HT₃ – Serotoninrezeptor Typ 3.

Mit freundlicher Genehmigung von AJRCCM und von Frau Angela Jerath. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2022 American Thoracic Society. All rights reserved. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society

Gleich zu unvollständig bekanntem Wirkmechanismus, bedürft es die weiteren Erforschungen der Angriffsorte von volatilen Anästhetika. VA wirken sowohl auf alle Strukturen des Gehirns (Rossaint et al. 2019), als auch auf verschiedene Strukturen im Rückenmark. Und zwar haben klinisch relevante Konzentrationen eine dämpfende Wirkung auf die ventralen Hornneuronen im Rückenmark. Diese Hemmung spinaler Neurone wird durch die Stimulierung der γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren Typ A (GABA_A) und Glycinrezeptoren erreicht (Grasshoff & Antkowiak 2006) und bewirkt die Immobilität der Patienten schon unter niedriger Narkosetiefe. Die Funktionsunterdrückung der spinalen Neuronen wird auch durch andere Mechanismen verursacht, da die durch die GABA_A- und Glycinrezeptoren vermittelte Hemmung bei Sevofluran 83% und bei Isofluran 75% beträgt (Grasshoff & Antkowiak 2004). Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass VA die Funktion des peripheren Nervensystems oder sogar der anderen Organe direkt beeinflussen können.

Die wichtigsten Wirkungen der volatilen Anästhetika kann folgend beschrieben werden:

- Wirkung auf das ZNS.

Volatile Anästhetika beeinflussen Hirnperfusion und zerebralen Stoffwechsel. Folgende Effekte sind demonstriert worden: Reduzierung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs, vermehrte Hirnperfusion aufgrund der Vasodilatation, Erhöhung zerebraler Perfusionsdruck, Hirndrucksteigerung unter Hyperkapnie, zerebroprotektive Eigenschaften (Diese liegen in der Verhinderung oder Ausschaltung von Krampfpotenzialen, der Reduzierung bzw. Hemmung des Calciumeinstroms, einer Steigerung der Perfusion ischämischer Areale (Penumbra genannt) und der Reduktion des Hirnstoffwechsels), Hemmung der Neurotransmitteraktivität und der Lipidperoxidation sowie die Reduktion freier Radikale spielen eine Rolle. Dieser Effekt wird insbesondere bei Patienten mit Vasospasmen eingesetzt (Raimann et al. 2016).

- Wirkung auf das bronchopulmonale System.

Volatile Anästhetika haben dosisabhängigen dämpfenden Einfluss auf die Neuronen des Atemzentrums, was zu Verminderung des Atemzugvolumens und Abnahme der alveolaren Ventilation führt. Weiterhin reduzieren sie die CO₂-Empfindlichkeit des Atemzentrums. VA dämpfen die spinale Motoneurone und können dementsprechend in einer geringen Maße auch die Muskelarbeit des Diaphragmas und der Interkostalmuskulatur reduzieren. Die Inhalationsanästhetika wie Sevofluran und Isofluran bewirken die Tonusreduktion der Bronchialmuskulatur und zeigen guten bronchodilatatorischen Effekt. Dies kann gerade bei obstruktiven Vorerkrankungen eine Verminderung des Atemwegswiderstands erzielt werden. Auch wurde bei volatilen Anästhetika beschrieben, dass sie den Euler-Lijstrand-Reflex (hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion) hemmen können (Raimann et al. 2016).

- Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System.

Volatile Anästhetika haben einen dosisabhängigen Einfluss auf die Herzfrequenz, besonders bei einer schnellen Anflutung kann es zu einer Aktivierung des Sympathikus kommen und zu leichtem Anstieg der Herzfrequenz führen. VA können die Abnahme der Myokardkontraktilität (negativ inotrope Wirkung) bewirken, dies ist unbedeutend gering bei Herzgesunden, aber stärker bei Herzkranken Patienten zu erwarten. Sie haben auch eine unspezifische antiarrhythmogene Wirkung, vasodilatatorische Wirkung. Trotz der Neigung zu konzentrationsabhängigem Blutdruckabfall bleibt der mittlere arterielle Blutdruck nahezu konstant. Zugleich kommt es zu einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Die Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs und eine Dilatation der Koronararterien mit Zunahme der Koronardurchblutung führen zu einem gesteigerten Sauerstoffangebot. So könnten durch volatile Anästhetika die Infarktgröße und der Myokardschaden bei Auftreten einer Minderperfusion reduziert werden. Dieser Prozess ist als Präkonditionierung bezeichnet (Raimann et al. 2016).

- Organprotektive Effekte.

Die Ergebnisse mehrerer präklinischen Studien wurden von Jabaudon und Kollegen vorgestellt (Jabaudon et al. 2017). Die Studien zeigen folgende organprotektiven Effekte am Beispiel von Sevofluran für die Lungenfunktion: Verbesserung der Gasaustausch und Oxygenierung, Reduzierung des alveolären Ödems, Hemmung pulmonaler und systemischer Entzündung. Diese Effekte wurden durch wiederhergestellte Funktion von Natrium im epithelialen amiloridsensitiven

Natriumkanal und Natrium-Kalium-ATPase und durch immunmodulatorische Wirkung erklärt. Aber auch auf andere Organe können die volatilen Anästhetika protektiv wirken. Sie können die Größe des Myokardinfarkts verringern. Ein solcher Effekt wurde verschiedenen Mechanismen zugeschrieben, wie zum Beispiel der Hemmung der mitochondrialen Permeabilitätsübergangsporen sowie der Aktivierung komplexer Signalwege in den Myokardzellen (Agarwal et al. 2014, Zaugg et al. 2003).

1.4. Langzeitsedierung

Basiert auf oben geschriebenen Besonderheiten der Pharmakokinetik und -dynamik von Midazolam und volatilen Anästhetika sind die Vorteile der volatilen Anästhetika für Langzeitsedierung in der Intensivmedizin seit Jahren diskutiert worden.

Die Kontrollierbarkeit der Sedierung auf der Intensivstation ist besonders wichtiger Aspekt unserer Behandlung. Um die Ziele der Sedierung zu erreichen und die Nebenwirkungen zu vermeiden, empfehlen die aktuellen S3-Leitlinien (2020) die regelmäßigen Sedierungspausen mit Spontanatmung und Erhebung der Extubationsfähigkeit (Baron et al. 2020). Deswegen scheinen volatile Anästhetika mit wesentlich kürzerer und besser vorhersagbarer Aufwachzeiten eine attraktive Wahl zu sein.

Eine Verkürzung der Zeit, die für die Wiederherstellung der Wachsamkeit und ausreichender Spontanatmung erlaubt eine sofortige Beurteilung des neurologischen Status, verkürzt die Zeit der maschinellen Beatmung. Auch „Wake-up“-Versuche (wenn Krankheitsbild es erlaubt) mit periodischer Reduktion der Sedierung ermöglichen deutliche Reduktion der Beatmungsdauer und des Aufenthalts auf der Intensivstation (Erkens 2011). Wenn der Prozess der Entwöhnung von mechanischer Beatmung (Weaning) erschwert und prolongiert ist, führt dies öfter zu beatmungsassoziierten Komplikationen. Zu diesen Komplikationen gehört sowohl eine Atrophie der Atemhilfsmuskulatur aber auch die Entstehung von nosokomialen Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP) (Baron et al. 2020, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert-Koch-Institut 2013). Das Risiko einer nosokomialen Pneumonie ist bei beatmeten Patienten wesentlich höher und steigt um ca. 1% pro Beatmungstag (Erkens 2011).

1.5. Ventilator-assoziierte Pneumonien

International bestehen verschiedene Definition der Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP). In Deutschland wird die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) als eine Pneumonie bezeichnet, welche bei Patienten mit mechanischer Beatmung von mindestens 48 Stunden auftritt (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert-Koch-Institut 2013, American Thoracic Society 2005, Vetter et al. 2017). Die VAP zeigt sich durch das Vorliegen eines neuen oder fortschreitenden Infiltrats, Anzeichen einer systemischen Infektion (Hyper-/Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe, Blutbild- und CRP-Veränderungen), Veränderungen der Sputumeigenschaften und Nachweis eines Erregers (American Thoracic Society 2005). Je später die ventilator-assoziierten Pneumonien auftreten, desto schlechtere Prognose wiesen die auf. Diese Pneumonien sind mit einer höheren Mortalität assoziiert, weil sie oft mit multiresistenten Bakterien in Zusammenhang stehen (American Thoracic Society 2005, Mietto et al. 2013).

Laut der Daten von Robert Koch-Institut wurden beatmungsassoziierte Pneumonien in Jahren 2008-2012 im Mittelwert bei 4,25 Fällen bezogen auf 1000 invasive Beatmungstage und bei 1,24 Fällen bezogen auf 1000 nicht-invasive Beatmungstage diagnostiziert. Die Inzidenz ist von der Beatmungsdauer abhängig und liegt in den ersten 5 Beatmungstagen mit 3% pro Tag am höchsten, und sinkt bis zum zehnten Tag auf 2% pro Tag und im weiteren Verlauf auf 1% pro Tag (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert-Koch-Institut 2013).

Gleichzeitig sind die Ventilator-assoziierten Pneumonien die häufigste tödlich verlaufende Krankenhausinfektion. Die Meta-Analyse von W. Melsen und Kollegen gibt die Mortalitätsrate bei 13% bei Patienten mit einer VAP (24 Studien mit 6.284 Patienten). Das höchste Letalitätsrisiko wurde für chirurgische Patienten angegeben (Melsen et al. 2013).

Neben dem erhöhten Risiko an einer VAP zu versterben, ist eine VAP mit verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus, mit verlängerter Beatmungsdauer und erhöhten Kosten für Behandlung verbunden. Nicht weniger wichtig ist, dass die Patienten oft nach der Genesung eine bleibende eingeschränkere

Lungenfunktion haben. Folgens können Lebensqualität und das Sozialleben wesentlich beeinträchtigt sein.

1.6. Delir bei den Intensivpatienten

Die Sedierungsmedikamente können eine wichtige Rolle nicht nur für die beatmungsassoziierten Komplikationen spielen. Es ist bekannt, dass die Anwendung der Benzodiazepine ein unabhängiger Risikofaktor für Entwicklung eines Delirs ist (Baron et al. 2020). Bei hochdosierter und langfristiger (3-5 Tage) Anwendung kann die Delirsymptomatik stärker ausgeprägt sein (Shafer 1998).

Der Terminus „Delir“ kommt aus dem lateinischen „de lira ire“ (*aus der Spur geraten*) und ist die verbreitetste psychiatrische Diagnose auf der Intensivstation. Das Delir ist nach der ICD-10-Definition (F05) ein ätiologisch unspezifisches, polymorphes, hirnorganisches Syndrom. Zum Delirium gehören folgende oft gleichzeitig aufgetretene Symptome: Störungen des Bewusstseins, der Wahrnehmung, des Denkens, der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus (Maschke 2021). Laut der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie „Delir und Verwirrtheitszustände“, kann die Dauer des Delirs sehr unterschiedlich sein und der Schweregrad verteilt sich von leichten bis zu sehr schweren Verläufen. Unbehandelt kann das Delir zu Stupor, Koma oder zum Tod des Patienten führen (Krauseneck et al. 2006). Delirs werden von den Patienten lange nach Entlassung aus der Intensivstation als sehr belastend beschrieben.

Das Delir wird in vier Formen eingeteilt. Diese Formen unterscheiden sich nicht nur klinisch voneinander, sondern gehen auch mit unterschiedlichen Prognosen einher (Krauseneck et al. 2006).

- **Hyperaktives Delir.**

Es ist die seltenste Form. Laut den Krauseneck und Kollegen trifft das hyperaktive Delir in 1,6% der Patienten mit Delir (Krauseneck et al. 2006). Liptzin und Levkoff beschrieben dagegen in 15% der Fälle ein hyperaktives Delir (Liptzin & Levkoff 1992). Diese Form des Delirs tritt hauptsächlich bei jüngeren Patienten auf, und selten bei Patienten über 65 Jahren (Krauseneck et al. 2006). Das hyperaktive Delir charakterisiert sich mit gesteigerter

psychomotorischer Unruhe, Hypervigilanz, schneller und lauter Sprache, Euphorie, Angst, Aggressivität, Sinnestäuschungen, ausgeprägten vegetativen Entgleisungen.

- Hypoaktives Delir.

Diese Form des Delirs tritt oft bei älteren Patienten auf und zeichnet sich durch sparsame oder langsame Sprache, Konzentrationsstörungen, verlangsamte Bewegungen, Apathie, mangelnde Kontaktaufnahme, Lethargie und wenig vegetative Symptome (Krauseneck et al. 2006). In der Studie von Liptzin und Levkoff wurde diese Form des Delirs bei 19% der Probanden festgestellt (Liptzin & Levkoff 1992).

- Gemischtes Delir.

Die Kombination beider Formen wird am häufigsten beobachtet. Diese Form des Delirs kombiniert in sich die Symptomatik von hyper- und hypoaktivem Delir. Laut Liptzin und Levkoff, wurde ein gemischtes Delir bei 52% der Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden, diagnostiziert (Liptzin & Levkoff 1992).

- Alkoholentzugsdelir (Delirium tremens).

Dieses Delir zeigt sich bei ca. 3-15% der alkoholabhängigen Patienten. Das Alkoholentzugsdelir wird festgestellt, wenn gleichzeitig ein Alkoholentzugssyndrom und ein delirantes Syndrombild vorliegen (Krauseneck et al. 2006).

Sedativa können alle drei Formen des Delirs bewirken. Die Prävalenz liegt bei bis zu 80% der beatmeten Patienten auf der Intensivstation (Ely et al. 2004).

Das Delir ist unabhängiger Risikofaktor zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes. Es kann den Behandlungsprozess beeinträchtigen und zu schlechten Behandlungsergebnisse führen. Das Auftreten des Delirs geht mit einer dreifachen Erhöhung der 6-Monats-Mortalität einher (Ely et al. 2004).

Delir kann auch die langfristigen schweren Folgen verursachen, die ein großes Problem der Gesundheit und Wohlstand der Patienten sind. Vor allem geht es um die kognitiven Störungen. Bei solchen Patienten können die schweren kognitiven Beeinträchtigungen noch Monate und Jahre nach der Intensivstation (ICU) bleiben. Und oft manifestiert sich der Zustand als erworbene Demenz. In der Studie von Timothy D.

Girard und Kollegen hatten die 79 % der Überlebenden, die wegen einer kritischen Krankheit auf der ICU behandelt wurden und an einem Delir litten, eine kognitive Störung bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten. Wobei 62 % der Patienten stark beeinträchtigt waren. Bei 71% der Überlebenden blieben die kognitiven Störungen auch 12 Monate nach der Behandlung nachweisbar (bei 36 % stark ausgeprägt). Die Dauer des Delirs wurde als unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten angegeben. Die mittlere Dauer des Delirs in oben beschriebener Studie betrug 2 Tage. Das mittlere Alter der Patienten war 61 Jahre (Girard et al. 2010).

1.7. Fragestellung

Basiert auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Midazolams und volatiler Anästhetika stellten wir die Hypothese auf, dass die Verwendung volatiler Anästhetika während der langfristigen Sedierung auf der Intensivstation im Vergleich zum Midazolam für den Krankheitsverlauf des Patienten von Vorteil ist, indem die Beatmungsdauer, die Inzidenz an Ventilator-assoziierte Pneumonien, Delir gesenkt wird und sich das Outcome verbessert. Um die Richtigkeit der Hypothese zu beweisen oder zu verneinen, sollten in dieser Studie die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Dauer einer invasiven Beatmung?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Entwicklung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und den Tagen ohne antiinfektive Therapie?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Entwicklung eines Delirs?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Inzidenz einer Aspiration?

6. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation / im Krankenhaus?
7. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahl der verwendbaren Sedierung auf der Intensivstation und der Behandlungsergebnisse (entlassen nach Hause, verlegt in eine Reha / in anderes Krankenhaus, verstorben)?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In diese Untersuchung wurden retrospektiv die Patientenakten von insgesamt 322 erwachsenen Patienten analysiert, die in den Jahren 2019-2020 auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden und > 96 Stunden beatmet werden mussten. Als Ausschlusskriterien wurden die folgenden definiert:

- Alter < 18 Jahre
- Leberzirrhose Child C
- Chronische Niereninsuffizienz in terminalem Stadium
- Schwangerschaft
- Kontraindikation gegen Midazolam und/oder volatile Anästhetika
- Prädisposition zu maligner Hyperthermie.

Alle Patienten wurden in drei Gruppen eingruppiert:

- Gruppe 1, Sedierung nur mit Midazolam;
- Gruppe 2, Sedierung nur mit volatilen Anästhetika;
- Gruppe 3, Sedierung mit Midazolam und volatilen Anästhetika.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt (Referenz-Nr. 471/2021B02).

2.2. Analgosedierung auf der Intensivstation

Auf der Intensivstation wurde die Analgesie mit Opioiden (meistens Sufentanyl bis zu 0,5 µg/kg/h) kontinuierlich und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) als Bolusgaben durchgeführt. Die Sedierung wurde am meistens mit Propofol begonnen und im Laufe der Zeit, spätestens nach 72 Stunden auf andere Sedierungsmedikamente umgestellt. Sevofluran und Isofluran wurden mithilfe AnaConDa vaporisiert; für Restgasfiltrierung wurde entsprechend den Anweisungen der Firma Aktivkohlefilter verwendet. Midazolam wurde als kontinuierliche Infusion mit primärer Dosierung 0,1 mg/kg/h eingesetzt. Die Dosisanpassung erfolgte individuell in Anlehnung an das

Krankheitsbild und nach angestrebtem Sedierungsniveau. Die Kontrolle und Steuerung der Analgosedierung wurden regelmäßig durch das Intensivpflegepersonal und die Ärzte durchgeführt. Das Sedierungsniveau wurde nach Richmond Agitation-Sedation-Scala (RASS) evaluiert.

2.3. Methodik

Es wurde eine retrospektive Auswertung der elektronischen Akten von Patienten während des gesamten Aufenthaltes im Klinikum durchgeführt. Die Patientendaten wurden unter Einhaltung des Datenschutzes aus den am UKT verwendeten Patient Data Management Systemen (PDMS) ICCA, SAP, Lauris und Centricity extrahiert. Die Daten wurden dabei direkt in eine elektronische Arbeitsmappe (Microsoft Excel für MacOS 10.14 (Version 16.33, Microsoft Corp.)) eingetragen und irreversibel anonymisiert verarbeitet. Bei jedem Patienten wurden die folgenden soziodemographischen und klinischen Daten erhoben:

- Demographische Daten: Alter bei Aufnahme, Geschlecht.
- Erkrankung: Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation, Vorerkrankungen, Einschätzung der Krankheitsschwere bei Aufnahme durch SOFA-, Apache II-, SAPS II- und TISS 10-Scores.
- Therapie: Sedierung (Medikament, Sedierungsdauer in Stunden, Gesamtdosis während Aufenthalt (in mg oder ml entsprechend); Beatmungsdauer (in Stunden).
- Verlauf: antiinfektive Therapie auf der Intensivstation (Medikament, Anwendungsdauer in Tagen); Antiinfektiva-freie Tage; mikrobiologische Befunde des Trachealsekrets und der bronchoalveolären Lavage (qualitative und quantitative Daten).
- Komplikationen: Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP); Delir; Aspiration.
- Outcome: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ICU) und Intermediate Care (IMC) / im Krankenhaus in Tagen; Grund der Entlassung/Verlegung.

2.4. Statistische Methoden

Die Untersuchung wurde als Querschnittstudie durchgeführt. Alle Patienten wurden nach ärztlichem Ermessen in die drei unabhängigen Stichproben verteilt (nach Sedierungswahl). Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP Version 16 für Mac. Die Analyse erfolgte in Kooperation mit Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie UKT Tübingen.

In der Studie wurden sowohl die quantitativen Daten (wie zum Beispiel Aufenthaltsdauer, Antiinfektiva-freie Tage) als auch die qualitativen Daten (Geschlecht, Vorerkrankungen, Komplikationen, Ergebnisse der Behandlung) analysiert. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert (\pm Standardabweichung) und Median (mit 25.–75. Perzentile) dargestellt.

Der Mittelwert (noch als das arithmetische Mittel genannt) beschreibt die Summe der beobachteten Werten, dividiert durch ihre Anzahl. Die Standardabweichung ist ein Streuungsmaß. Die Standardabweichung ist zu rechnen als die Summe der quadratischen Abweichungen aller Messwerte vom Mittelwert, die durch die um 1 verminderte Fallzahl teilt und hieraus die Wurzel zieht. Im Intervall einer Standardabweichung liegen etwa zwei Drittel (67 %) aller Werte, im Intervall von zwei Standardabweichungen liegen etwa 95 % aller Werte (Zöfel 2001).

Der Median ist der Wert, der genau in der Mitte einer Datenreihe liegt, die nach der Größe geordnet ist. In unserer Arbeit wurden zusammen mit dem Median auch die Messwerte der 25.–75. Perzentile erfasst.

In der Arbeit wurden alle untersuchten Parameter auf die Verteilung analysiert, um dementsprechend die Normalverteilung, ggf. nicht-Normalverteilung der Daten zu bestätigen. Dies konnte mithilfe der Histogramms durchgeführt werden. Als Beispiel präsentierten wir auf der Abbildung 1, wie die Verteilung untersucht und interpretiert wurde.

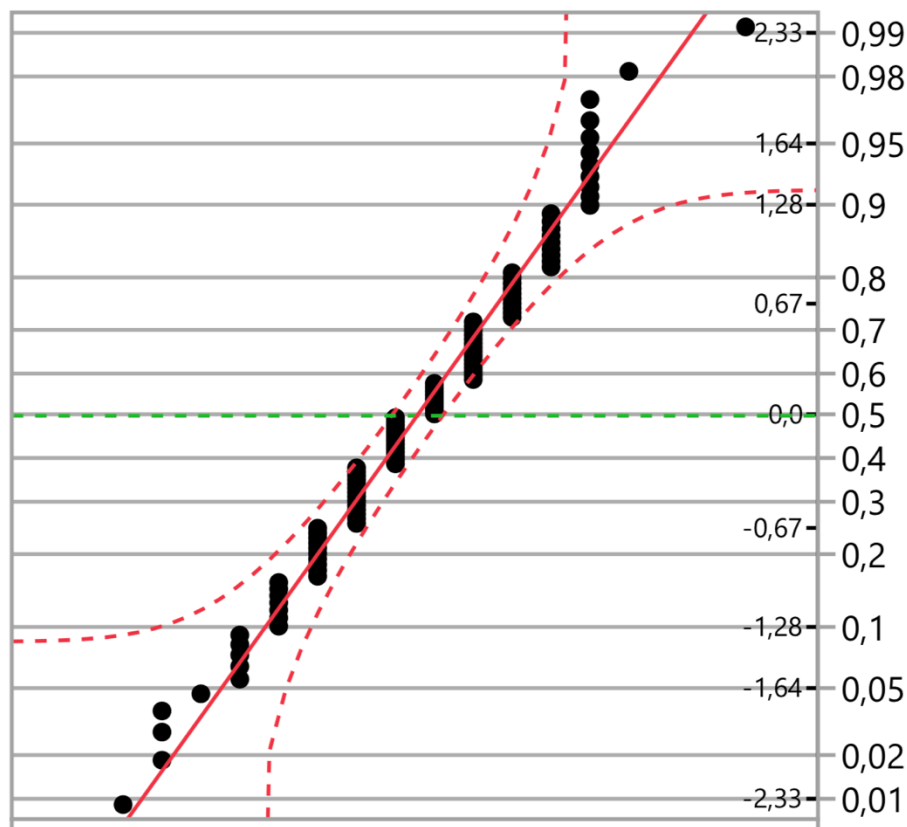


Abbildung 1: Verteilungsüberprüfung der Bewertungspunkten von dem SOFA-Score mithilfe des Diagramms der Normal-Quantile.

Die gerade rote schräge Linie stellt die angenäherte Normalverteilung dar, die gekrümmten roten gestrichelten Linien bilden den 95 % gleichzeitigen Konfidenzbereich für die gezeichneten Punkte basierend auf der Annahme der Normalverteilung. Die schwarzen Punkte sind die einzelnen Daten der Bewertungspunkten von dem SOFA-Score. Wenn die Daten normalverteilt sind, liegen die schwarzen Punkte maximal nah zu der roten Schräge und zeigen minimale Streuung (liegen zwischen zwei roten gestrichelten Linien, im Konfidenzbereich). Die grüne gestrichelte Linie auf der horizontalen Achse bezeichnet die theoretischen Quantile der Standardnormalverteilung $N(0,1)$.

Für quantitative normalverteilte Parameter wurde Varianzanalyse verwendet. Der Varianzanalyse-Test überprüft, ob sich die Mittelwerte mehrerer unabhängiger Stichproben signifikant voneinander unterscheiden.

Kategoriale qualitative Daten wurden mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen. Der Test ist für zwei oder mehrere unabhängigen Stichproben anwendbar. Hierzu werden die beobachteten Häufigkeiten mit den zu erwartenden Häufigkeiten verglichen. Die Berechnung des Chi-Quadrat-Testes wird mittels einer Kreuztabelle durchgeführt. Für die Berechnung in den einzelnen Zellen wird die Differenz zwischen

beobachteter und erwarteter Häufigkeit quadriert und durch die erwartete Häufigkeit geteilt. Die Summe aus den errechneten Werten aller Zellen ergibt den Chi-Quadrat Wert (χ^2). Man muss dann noch bestimmen, wie viele Freiheitsgrade man in dem Fall vorliegen hat. Um die Freiheitsgrade zu berechnen, muss man die Anzahl der Zeilen der Kreuztabelle minus eins nehmen und das Produkt mit der Anzahl der Spalten minus eins bilden. Danach kann anhand einer Chi-Quadrat-Tabelle ermittelt werden, ob ein signifikanter Effekt vorliegt (marktforschung.de: Chi-Quadrat-Test).

Die Verteilungsanalyse mancher quantitativen Variablen (Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer, Antiinfektiva-freie Tage) zeigte keine Normalverteilung dieser Daten. Deswegen einsetzen wir bei den Variablen die logarithmische Transformation (Logtransformation), um eine Normalverteilung erzielen zu können und entsprechend parametrische Methoden anzuwenden. Die Analyse der nicht-normalverteilten Daten benötigte die Verwendung nichtparametrischer Statistik. Bei Vergleich von mehr als 2 unabhängigen Stichproben (das hatten wir in unserer Arbeit), wurde der Kruskal-Wallis-Tests angewandt. Dieser Test dient zur Überprüfung der Gleichheit der Verteilung mehrerer unabhängigen Stichproben und testet, ob sich die Verteilungen dieser Stichproben unterscheiden. Der Kruskal-Wallis-Test basiert auf der Idee der Rangierung der Daten. Das bedeutet, es wird nicht mit den Messwerten selbst gerechnet, sondern diese werden durch Ränge ersetzt, mit welchen der eigentliche Test durchgeführt wird. Damit beruht die Berechnung des Tests ausschließlich auf der Ordnung der Daten (größer als, kleiner als). Die absoluten Abstände zwischen den Werten werden nicht berücksichtigt (Uni Zürich Methodenberatung 2020).

Für alle Signifikanzprüfungen wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Die soziodemographischen und klinischen Charakteristika

Es wurde die Daten der 322 Patienten analysiert, die in den Jahren 2019-2020 auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden und >96 Stunden beatmet werden mussten. Nach der primären Analyse wurden 214 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, weil die Patienten während der Behandlung weder Midazolam noch volatile Anästhetika für Sedierung bekamen. Das erfolgte Einschluss von 108 Patienten in unsere Studie. Die Eingruppierung der Patienten erfolgte folgendermaßen.

- Gruppe 1 (Sedierung nur mit Midazolam): 43 Patienten (39,8%)
- Gruppe 2 (Sedierung nur mit volatilen Anästhetika): 42 Patienten (38,9%) und
- Gruppe 3 (Sedierung mit Midazolam und volatilen Anästhetika): 23 Patienten (21,3%) (Abbildung 2). In der Gruppe 3 erhielten 3 Patienten (13,6% der Patienten in der Gruppe) gleichzeitig beide Sedativa. Bei 19 Patienten (86,4% der Patienten in der Gruppe 3) wurde das Sedierungsregime je nach Indikation und Wirkung gewechselt von Midazolam zu inhalativer Sedierung und vice versa (z.B. aufgrund von CO₂-Retention unter inhalativer Sedierung).

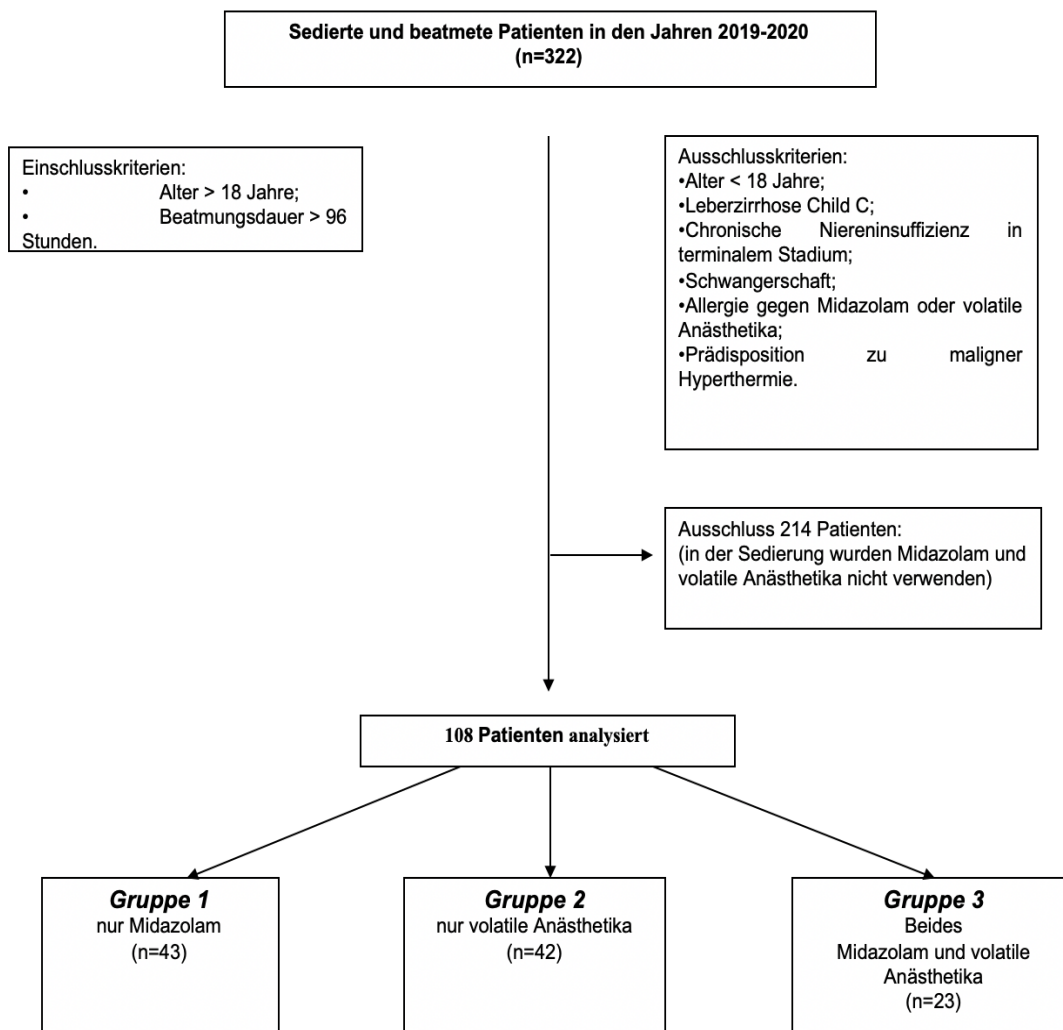


Abbildung 2. Flussdiagramm der Studie mit Angabe der Anzahl (n) der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patienten

Demographische Charakteristika und Angaben der klinischen Anamnese der Patienten sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Demographische Charakteristika und Angaben der klinischen Anamnese der Patienten, n – Anzahl, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, md – Median, q1-q3 – Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil), % – Prozent

	<i>Gesamt</i> alle Patienten (n=108)	<i>Gruppe 1</i> nur Midazolam (n=43)	<i>Gruppe 2</i> nur volatile Anästhetika (n=42)	<i>Gruppe 3</i> beides (n=23)	p- Werte
Alter, Jahre MW ± SD	56,2 ± 14,6	58,3 ± 15,3	57,6 ± 13,7	49,6 ± 13,5	0,048

md [q1-q3]	57,5 [48-67]	59 [51-71]	58 [49,5-67,2]	53 [39-59]	
Geschlecht, n (%)	Männlich – 72 (66,7%)	Männlich – 28 (65,1%)	Männlich – 30 (71,4%)	Männlich – 14 (60,9%)	0,6627
	Weiblich – 36 (33,3%)	Weiblich – 15 (34,9%)	Weiblich – 12 (28,6%)	Weiblich – 9 (39,1%)	
Vorerkrankungen, n und % der Patienten aus der Gruppe	63 (61,7%)	21 (51,2%)	29 (70,7%)	13 (65%)	0,1813
Spektrum der Vorerkrankungen, n – aus der Gruppe					
Asthma bronchiale	4	0	3	1	
COPD	5	1	2	2	
Emphysem	1	0	0	1	
OSAS	4	1	2	1	
Nikotinabusus	10	7	1	2	
Alkoholabusus	5	4	1	0	
Drogenabusus	1	0	1	0	
Adipositas	11	3	5	3	
Diabetes mellitus	15	4	8	3	
Chron. Hepatitis C	1	0	1	0	
Leber Zirrhose	2	1	0	1	

Niereninsuffizienz	2	1	1	0	
KHK	10	4	2	4	
Kardiomyopathie	2	2	0	0	
Onkologie	13	3	7	3	
vorhandene Immunosuppression	2	0	1	1	
Tuberkulose	2	1	1	0	
Differenzierung nach den Aufnahmeindikationen auf die Intensivstation und nach den entsprechenden Klinikprofilen, n und % der Patienten aus der Gruppe					
Medizinisches (internistisches) Profil	37 (34,3%)	11 (25,6%)	21 (50%)	5 (21,7%)	
Allgemeinchirurgie	14 (13%)	4 (9,3%)	7 (16,7%)	3 (13%)	
Neurochirurgie	44 (40,7%)	25 (58,1%)	7 (16,7%)	12 (52,2%)	
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	1 (0,9%)	0	1 (2,4%)	0	
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	6 (5,6%)	0	4 (9,5%)	2 (8,7%)	
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	3 (2,8%)	1 (2,3%)	1 (2,4%)	1 (4,4%)	
Orthopädie	2 (1,9%)	1 (2,3%)	1 (2,4%)	0	
Urologie	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0	0	

Beurteilung des Krankheitsschweregrades der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation durch das Score-System: SOFA, Apache II, SAPS II und TISS 10; MW ± SD, md [q1-q3], min und max der Punktzahl, n der Untersuchten					
SOFA	7,6 ± 3,0 7,5 [5,3-10] Min 0 Max 16 n 108	7,7 ± 3,0 7 [6-10] Min 1 Max 13 n 43	8,3 ± 2,9 9 [6-10] Min 3 Max 16 n 42	6,0 ± 3,0 6 [4-8] Min 0 Max 11 n 23	0,0168
Apache II	19,6 ± 5,5 19 [15-23] Min 8 Max 35 n 108	19,2 ± 4,7 19 [15-22] Min 12 Max 35 n 43	20,3 ± 6,3 19,5 [15-26] Min 8 Max 34 n 42	19,2 ± 5,6 18 [15-23] Min 10 Max 32 n 23	0,5838
SAPS II	31 ± 15,3 33 [17-42] Min 0 Max 65 n 91	30,2 ± 14,4 34,5 [19,5-40,3] Min 0 Max 53 n 38	35,5 ± 17,0 39 [22,8-47,3] Min 0 Max 65 n 34	24,4 ± 11,7 23 [15-33] Min 6 Max 46 n 19	0,036
TISS 10	16,5 ± 6,7 15 [10-21,3] Min 5 Max 36 n 72	18,5 ± 6,7 19 [14-23] Min 5 Max 36 n 29	15,6 ± 6,9 14 [10-19,8] Min 10 Max 34 n 30	13,8 ± 5,3 14 [10-19] Min 5 Max 22 n 13	0,0785

Das durchschnittliche Alter bei der Aufnahme auf die Intensivstation bei allen Patienten betrug $56,2 \pm 14,6$ Jahre. Die Patienten der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung) waren signifikant jünger im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 (das durchschnittliche Alter in der Gruppe 3 lag bei 49,6 Jahren vs. 58,3 Jahren in der Gruppe 1 und 57,6 Jahren in der Gruppe 2, $p=0,048$) (Tabelle 3, Abbildung 3).

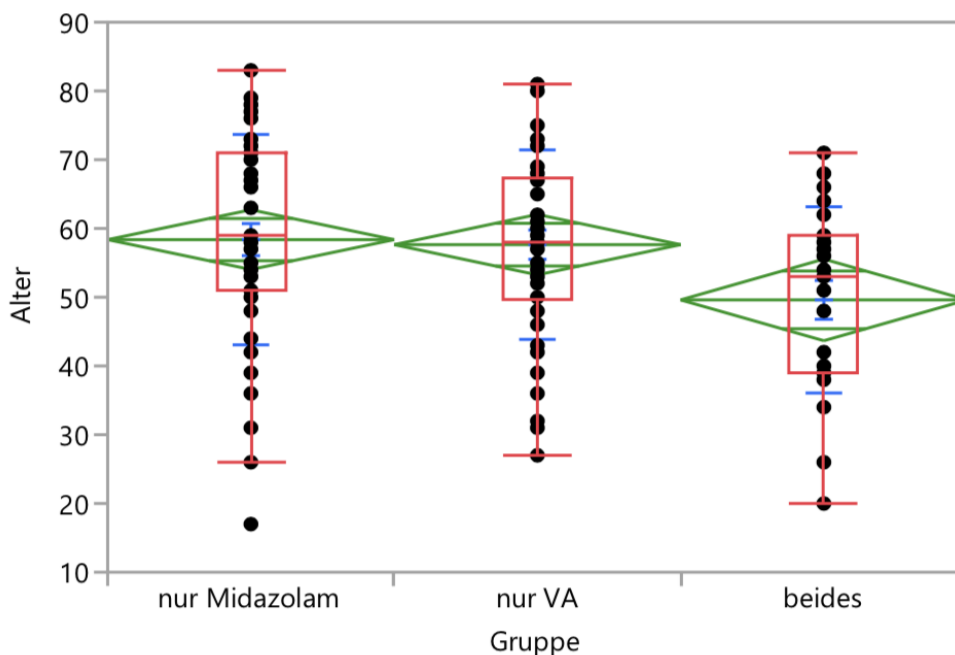


Abbildung 3: Das Alter bei der Aufnahme in den Gruppen.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – das Alter in Jahren. Die Abbildung präsentiert die Daten als Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien), als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken) und als 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm), Ausreißer (der getrennte von den restlichen Grafiken Punkt).

Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch den Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,048$

Die Analyse der Geschlechtsverteilung in den Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts der eingeschlossenen Patienten ($p=0,6627$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Vorwiegend war das männliche Geschlecht in allen drei Gruppen. Der Anteil des männlichen Geschlechts in Gruppe 1 war 65,1%, in der Gruppe 2 – 71,4% und in der Gruppe 3 – 60,9% entsprechend (Tabelle 3).

Die Wahl der entsprechenden Sedierung erfolgte in Anlehnung an Vorerkrankungen und bestehendem Krankheitsbild. Entsprechend wurde die Inzidenz von Vorerkrankungen in allen Gruppen untersucht. Bei 6 Patienten konnte die Analyse der Vorerkrankungen nicht durchgeführt werden, aufgrund der Schwere der Erkrankung des Notfall-Patienten, fehlender Anamnese bei der Aufnahme, fehlendes Kontaktes zu Angehörigen.

Die Patienten in der Gruppe 1 (Midazolam-Sedierung) waren weniger mit Vorerkrankungen vorbelastet im Vergleich zu den Patienten in den Gruppe 2 (Sedierung

mit volatilen Anästhetika) und Gruppe 3 (kombinierte Sedierung) (51,2% der Patienten in der Gruppe 1 versus 70,7% der Patienten in der Gruppe 2 und 65% der Patienten in der Gruppe 3 entsprechend) (Tabelle 3, Abbildung 4). Die statistische Signifikanzprüfung fand aber keinen signifikanten Unterschied bezüglich Vorerkrankungen in unseren Patientengruppen ($p=0,1813$). Das Spektrum der untersuchten Vorerkrankungen wurde in der Tabelle 3 dargestellt.

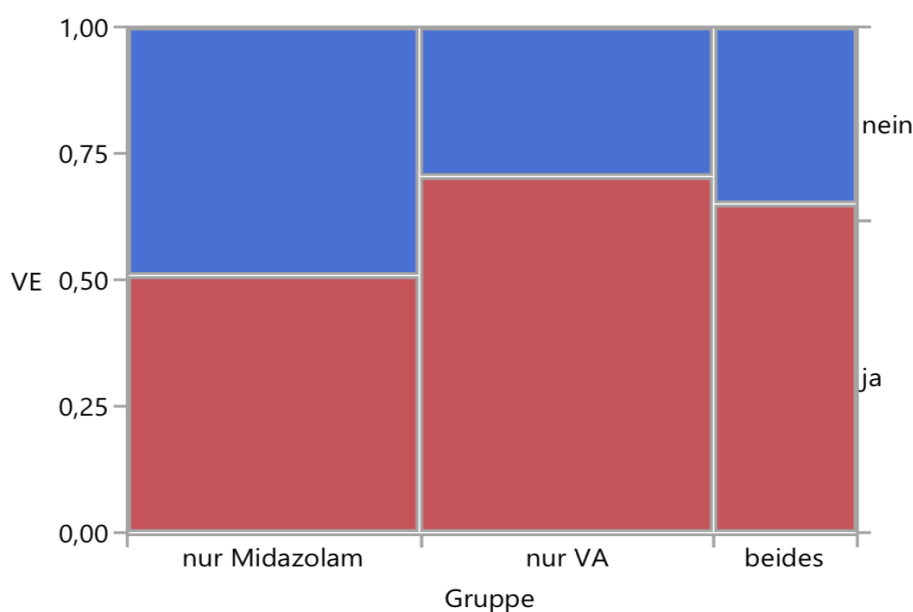


Abbildung 4. Die Inzidenz der vorbestehenden Vorerkrankungen (VE) bei der Aufnahme auf die Intensivstation in den Gruppen.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Prozentangaben im Dezimalsystem.

Signifikanzprüfung: $p=0,1813$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In der Studie wurden alle Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patienten und die Indikationen für die Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation dokumentiert und analysiert. Als internistische (medizinische) Indikationen für die Aufnahme auf die Intensivstation wurden die Grunderkrankungen betrachtet, die primär keine chirurgischen Interventionen für die Behandlung bedürften.

In der Midazolam-Gruppe, der größte Anteil waren die Patienten des chirurgischen Profils (74,4% von den Patienten chirurgisches Profils versus 25,6% von den Patienten internistisches (medizinisches) Profils). Eine gleichartige Verteilung wurde in der Gruppe kombinierter Sedierung beobachtet (78,3% der Patienten des chirurgischen Profils versus 21,7% der Patienten internistisches (medizinisches) Profils). In der Gruppe

2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) demgegenüber war die Verteilung der Patienten nach diesen Klinikprofilen gleich (50% versus 50%) (Tabelle 3).

ARDS (acute respiratory distress syndrome) war die häufigste Erkrankung des internistischen (medizinischen) Profils. 57% der Fälle (21 Patienten) erlitten ein ARDS (Abbildung 5). Die Verteilung der ARDS-Patienten in den Gruppen war folgend: 14 Patienten in der Gruppe volatiler Sedierung, 3 Patienten in der Midazolam-Gruppe und 4 Patienten in der Gruppe kombinierter Sedierung. Die verbliebenen Patienten internistisches (medizinisches) Profils litten an kardialen Krankheiten, an Pneumonien verschiedener Ätiologie und an anderen Pathologien.

Die Patienten, die an einer neurochirurgischen Grunderkrankung litten und demzufolge operiert wurden, bildeten den größten Teil des chirurgischen Klinikprofils. Jedoch in der Midazolam-Gruppe und in der Gruppe mit kombinierter Sedierung betrug die neurochirurgischen Patienten deutlich größeres Prozent (58,1% in der Gruppe 1 und 52,2% in der Gruppe 3 versus 16,7% in der Gruppe 2). In der Gruppe 2 (volatile Anästhetika) entsprachen die allgemeinchirurgischen Patienten gleiches Prozent wie die neurochirurgischen Patienten (16,7%). Die Patientenverteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie gab an, dass diese Patienten entweder volatile oder kombinierte Sedierung bekamen (9,5% in der Gruppe 2 und 8,7% in der Gruppe 3 versus 0% in der Gruppe 1).

Die Verteilung der Patienten nach der Differenzierung des Aufnahmegrundes wurde im Mosaikdiagramm (Abbildung 6) dargestellt. Die statistische Analyse und die Signifikanzprüfung bestätigten den signifikanten Unterschied zwischen den Aufnahmegründen auf die Intensivstation in unseren untersuchten Patientengruppen ($p=0,0497$).

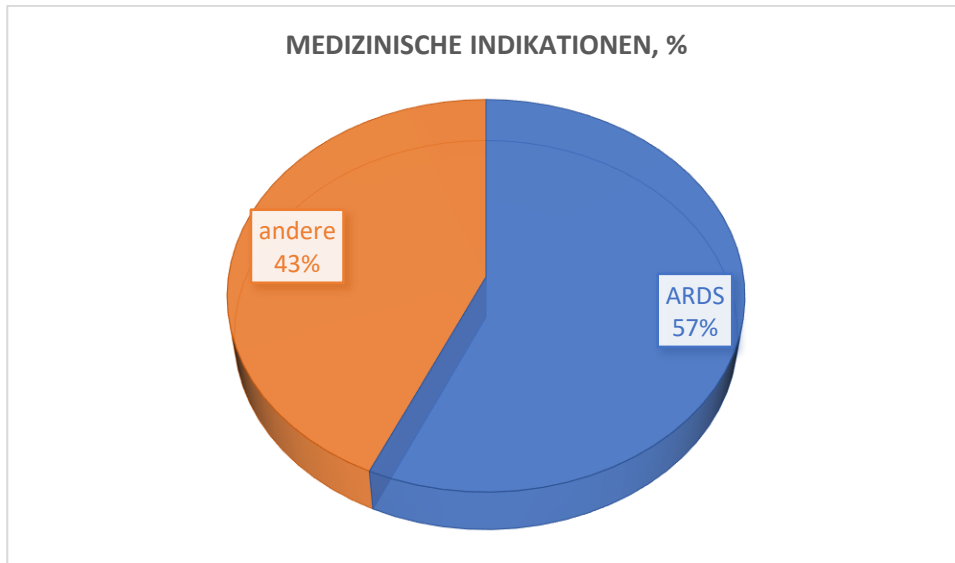


Abbildung 5. Die Verteilung der internistischen (medizinischen) Indikationen für Aufnahme auf die Intensivstation bei gesamt untersuchtem Kollektiv (ARDS vs. andere Grunderkrankungen).

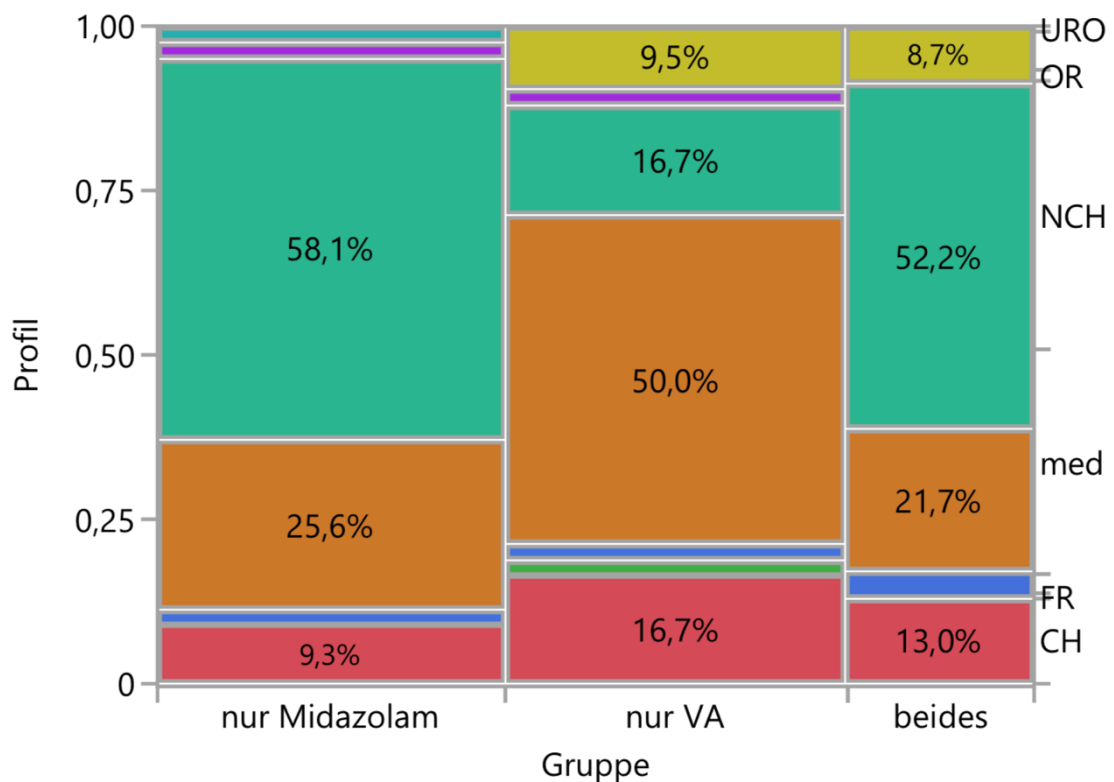


Abbildung 6. Die Indikationen für die Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation in den Gruppen.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Klinikprofile der Grunderkrankungen der aufgenommenen Patienten im Prozent nach Dezimalsystem. Med (orange) – internistischer (medizinischer) Profil, NCH (Türkis) – Neurochirurgie, CH (rot) – Allgemein Chirurgie, FR (grün) – Frauenheilkunde und Geburtshilfe, blau – HNO (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde), OR (lila) – Orthopädie, gelb – THG (Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie), URO (hellblau) – Urologie.

Signifikanzprüfung: $p=0,0497$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In unserer Studie wollten wir auch eine möglichst objektive Beurteilung des Krankheitsschweregrades der untersuchten Patienten gewähren. Deswegen dokumentierten wir die Ergebnisse von vier validierten Scores: Apache II, SOFA, SAPS II und TISS 10. Wir analysierten die ersten Bewertungen der Scores nach der Aufnahme auf die Intensivstation innerhalb von ersten 24 Stunden. Es gelang uns das Apache II-Score bei allen untersuchten Patienten zu bekunden, weil das Apache II-Score immer in elektronischen Patientenakten erhoben wurde.

Das SOFA-Score konnten wir bei 28 Patienten selber berechnen, bei denen der Score fehlte. Dazu inspizierten wir die elektronischen Patientenakten um die Vitalparameter, die Laborwerten, die medikamentösen Therapien mit Katecholaminen und die Beatmungs-, ggf. Atmungsparametern zu gewinnen. Wenn bei dem Patienten bei der Aufnahme keine BGA-Analyse (Blut-Gas-Analyse) durchgeführt wurde oder die Sauerstofftherapie mithilfe von einer Nasenbrille, bzw. einer Maske appliziert wurde, verwendeten wir die O₂-Sättigung-Konversionstabelle und die FiO₂-bei-Sauerstofftherapie-Konversionstabelle, um die PaO₂/FiO₂-Ratio (Horowitz-Index) zu berechnen (von „Sepsis-3“ und Kodierung der „Sepsis“ gemäß ICD-10-GM 2020 der Deutschen Sepsis-Gesellschaft). Es gab vier Patienten, die bei der Aufnahme auf die ICU initial spontanatmend waren und Sauerstofftherapie bekamen, wurden aber im Laufe des Aufnahmetages intubiert und weiter mechanisch beatmet.

Das SAPS II-Score konnte bei 91 Patienten und TISS 10-Score nur bei 72 Patienten dokumentiert werden (aufgrund fehlender Dokumentation oder fehlender Patientendaten). Die Ergebnisse von diesen vier analysierten Scores wurden in Tabelle 3 und auf den Abbildungen 7-10 dargestellt.

Die statistische Analyse ergab, dass die Patienten aus der Gruppe 2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) eine signifikant höhere Punktezahl als die Patienten aus den anderen Gruppen in SOFA-Score bekamen. Die Patienten der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung) wurden durchschnittlich mit der niedrigsten Punktezahl bewertet (Abbildung 7). Die Signifikanzprüfung zwischen den Gruppen betrug 0,0168.

Bei der Analyse des SAPS II-Scores bekamen wir die ähnlichen Resultate: die Patienten mit volatiler Sedierung wurden mit höchsten Punkten bewertet und die Patienten mit kombinierter Sedierung – mit niedrigsten (Abbildung 9). Die Ergebnisse

waren auch signifikant ($p=0,036$). Die gleiche Tendenz war bei Bewertungsanalyse des Apache II-Scores auch zu sehen, war aber nicht signifikant ($p=0,5838$) (Abbildung 8).

Die Bewertung der Daten vom TISS10-Score deutet auf die höchsten Punkte bei Patienten der Midazolam-Gruppe und die niedrigsten Punkte bei Patienten mit kombinierter Sedierung. Der Punktestand der Patienten in der Gruppe 2 (volatile Anästhetika) wurde auf der mittleren Ebene eingestuft (Abbildung 10). Der Unterschied der TISS10-Score-Bewertung zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant ($p=0,0785$) (siehe Tabelle 3).

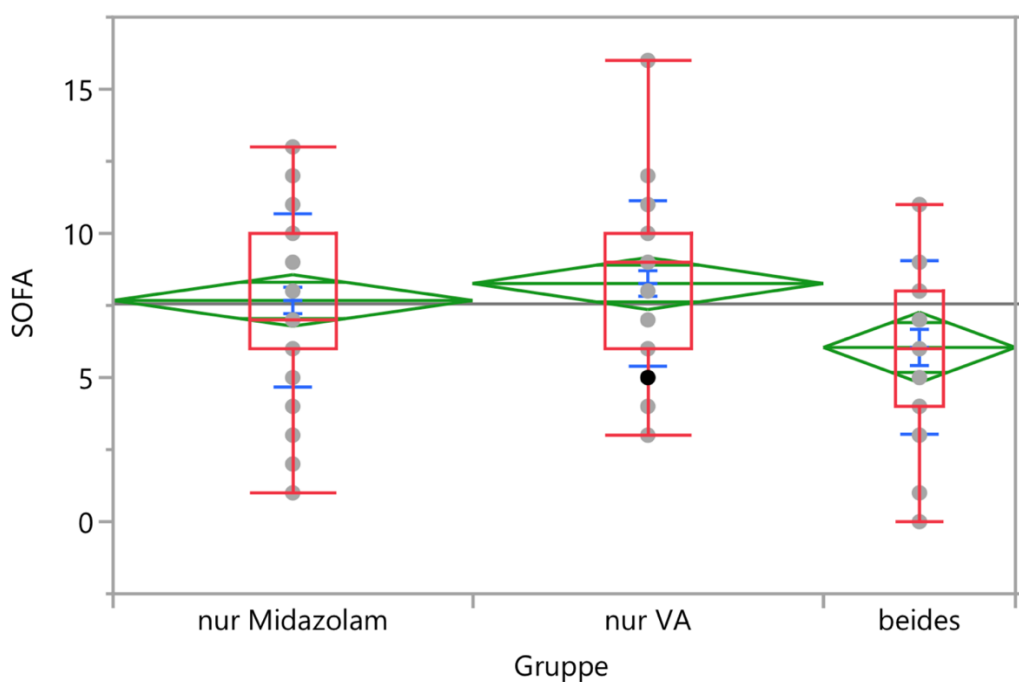


Abbildung 7. Die Evaluierung des klinischen Zustandes der Patienten in den Gruppen bei der Aufnahme auf die Intensivstation durch SOFA-Score.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Punktezahl, die graue horizontale Linie – der Mittelwert bei gesamt untersuchtem Kollektiv. Die Abbildung präsentiert die Daten als Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien), als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken) und als 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm).

Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,0168$

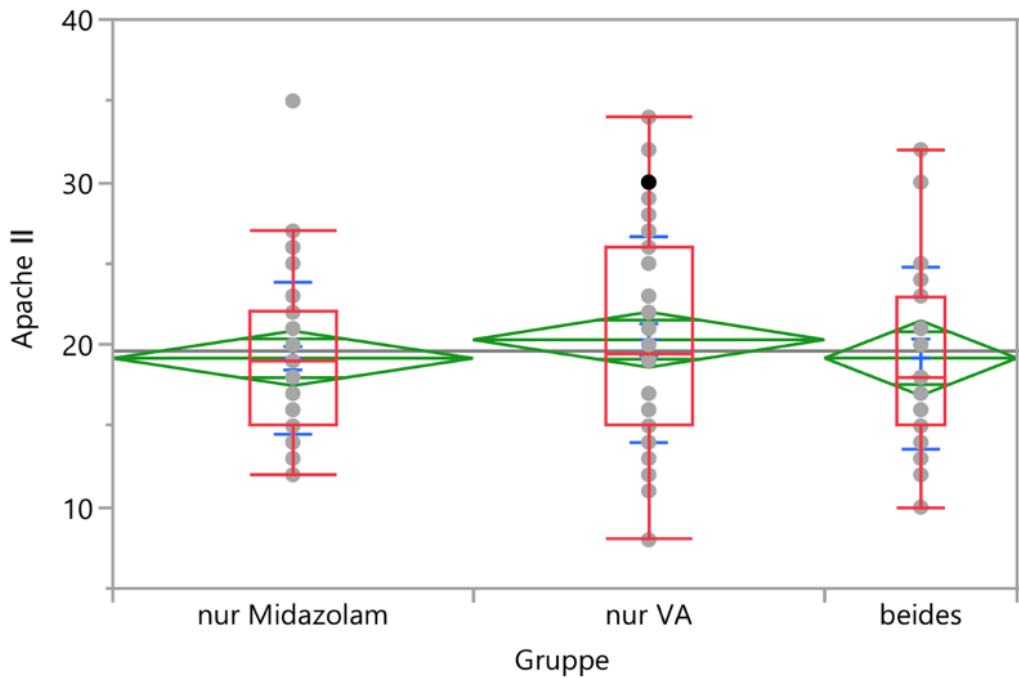


Abbildung 8. Die Evaluierung des klinischen Zustands der Patienten in den Gruppen bei der Aufnahme auf die Intensivstation durch Apache II-Score.
Legende: siehe oben (Abbildung 7), der Ausreißer (der getrennte von der restlichen Grafiken Punkt).
Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,5838$

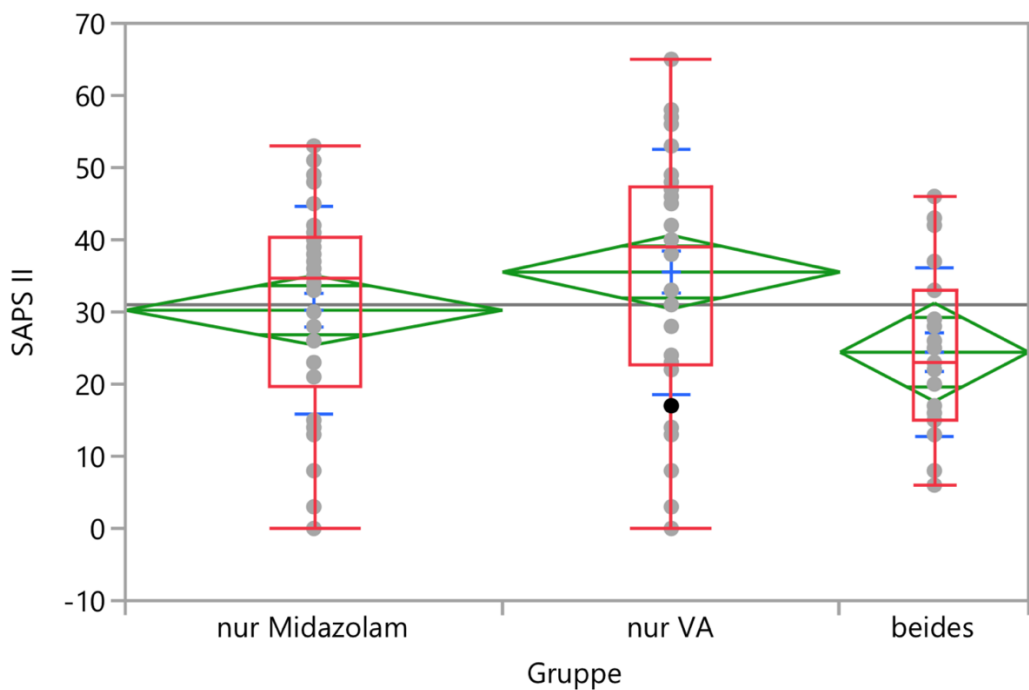


Abbildung 9. Die Evaluierung des klinischen Zustandes der Patienten in den Gruppen bei der Aufnahme auf die Intensivstation durch SAPS II-Score.
Legende: siehe oben (Abbildung 7).
Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,036$

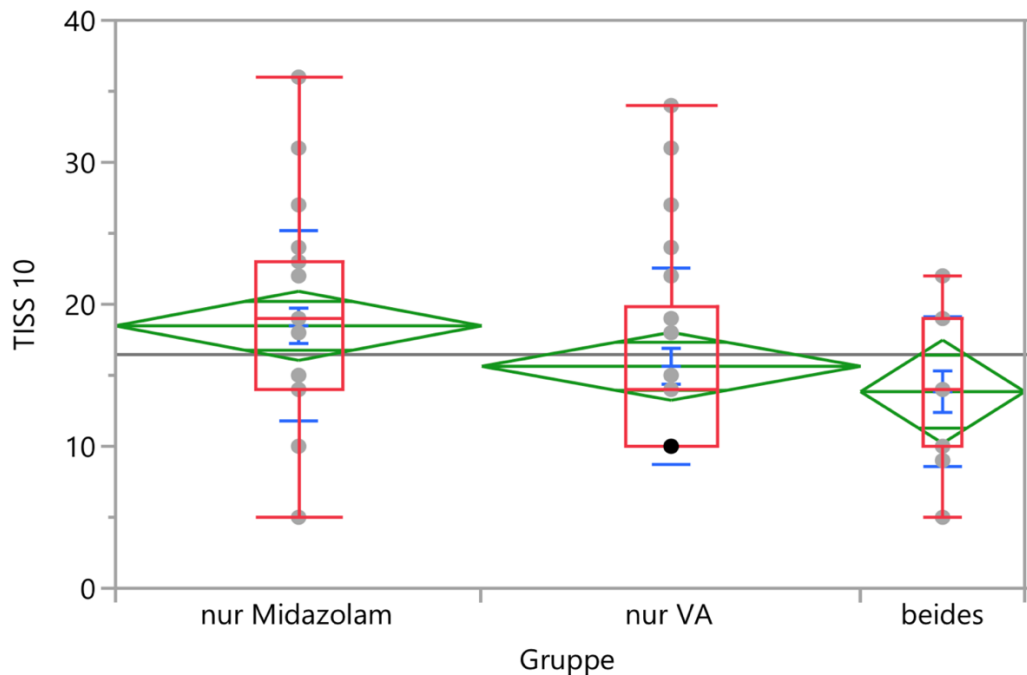


Abbildung 10. Die Evaluierung des klinischen Zustands der Patienten in den Gruppen bei der Aufnahme auf die Intensivstation durch TISS 10-Score.

Legende: siehe oben (Abbildung 7).

Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,0785$

Die durchgeführten Analysen der Patienten aller Gruppen ergaben, dass die Gruppen bezüglich der demographischen und klinischen Charakteristika signifikant unterschiedlich waren. Die Patienten in der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung) waren vergleichsweise jünger, als die Patienten aus anderen Gruppen, und der Schweregrad ihrer Grunderkrankungen bei der Aufnahme wurde mit den niedrigsten Punkten bewertet (SOFA, SAPS II). Die Patienten in der Gruppe 2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) bekamen die höchsten Bewertungspunkte in den Scores (SOFA, SAPS II). Auch bezüglich des Aufnahmegrundes waren die Gruppen signifikant heterogen. Da in der Gruppe volatiler Sedierung waren die Patienten mit internistischen Grunderkrankungen der größte Anteil. In der Midazolam-Gruppe und in der Gruppe kombinierter Sedierung betragen die neurochirurgischen Patienten die größte Anzahl.

3.2. Die Sedierung in den Gruppen

Eine der unseren Fragestellungen ist die Analysierung der Beatmungsdauer in den verschiedenen Sedierungsgruppen und des möglichen Einflusses der Sedierungsart auf die Beatmungsdauer. Die Untersuchung der Beatmungsdauer benötigt auch die Betrachtung der Sedierungsdauer. Die beatmeten Patienten brauchen eine Sedierung unterschiedlicher Tiefe um die verwendete Beatmung tolerieren zu können. Deswegen entspricht die Sedierungsdauer oft die zeitliche Tendenz der Beatmungsdauer.

Die Analyse der Verabreichungszeit der Sedativa in den Gruppen zeigte folgende Werte (MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, md – Median, q1-q3 – Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil) in Stunden):

- Gruppe 1 (Sedierung nur mit Midazolam):
MW \pm SD – 182,4 \pm 152,1 Stunden;
md [q1-q3] – 124,8 [49,5 – 286] Stunden.
- Gruppe 2 (Sedierung nur mit volatilen Anästhetika):
MW \pm SD – 133,5 \pm 111,5 Stunden;
md [q1-q3] – 101 [58,3 – 171,1] Stunden.
- Gruppe 3 (Sedierung mit Midazolam und volatilen Anästhetika):
MW \pm SD – 101,3 \pm 89,3 Stunden;
md [q1-q3] – 73 [37,5 – 129] Stunden für Midazolam
und
MW \pm SD – 119,9 \pm 116,6 Stunden;
md [q1-q3] – 90,5 [58 – 144,5] Stunden für volatile Anästhetika entsprechend.

Aus den oben dargestellten Daten ist zu sehen, dass die Patienten aller Gruppen langfristig sediert wurden. Die Sedierungsdauer in allen Gruppen betrug mehr als 100 Stunden.

3.3. Die Beatmungsdauer in den Gruppen

Sowohl die Grunderkrankung aber wahrscheinlich auch dementsprechend die Pharmakodynamik – und kinetik unterschieden sich in den drei Patientengruppen. Somit war zu vermuten, dass die Beatmungszeiten zwischen den Gruppen Unterschiede

aufweisen können. Die Beatmungsdauer in den Gruppen ist in Tabelle 4 dargestellt. Wir beobachteten aber den großen Unterschied zwischen der Sedierungsdauer und der Beatmungsdauer in unserer Studie. Die Patienten aller Gruppen wurden deutlich länger beatmet als sediert (mit volatilen Anästhetika und/oder Midazolam). Der erschienene Unterschied war aufgrund des angewendeten Sedierungskonzepts zu betrachten. Die aufgenommenen auf die ICU Patienten wurden primär mit Propofol sediert (Propofol darf bis zu 72 h verabreicht werden). Wenn der Behandlungsverlauf eine längere Sedierungsdauer benötigte, wurde die Sedierung auf anderen Medikamenten (z.B. volatile Anästhetika oder Midazolam) umgestellt.

Die längste Beatmungszeit wiesen die Patienten in der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung mit Midazolam und den volatilen Anästhetika) auf (MW \pm SD 613,6 \pm 328,7 Stunden). Die kürzeste Beatmungszeit war in der Gruppe 1 (Sedierung mit Midazolam) (MW \pm SD 471,1 \pm 301 Stunden). Die Beatmungszeit in der Gruppe 2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) betrug MW \pm SD 509 \pm 301,7 Stunden (Abbildung 11). Trotz der beobachtenden Differenzen ergab die statistische Analyse keinen signifikanten Unterschied der Beatmungszeiten zwischen den Gruppen ($p=0,1995$).

Tabelle 4. Beatmungsdauer in den Gruppen, n – Anzahl, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, md – Median, q1-q3 – Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil)

	<i>Gesamt</i> alle Patienten (n=108)	<i>Gruppe 1</i> nur Midazolam (n=43)	<i>Gruppe 2</i> nur volatile Anästhetika (n=42)	<i>Gruppe 3</i> beides (n=23)	p-Werte
Beatmungsdauer, in Stunden	516,2 \pm 309	471,1 \pm 301	509 \pm 301,7	613,6 \pm 328,7	0,1995
MW \pm SD	495,1	490,6	487,7 [209,3-	603,1 [349,6-	
md [q1-q3]	[218,9- 722,7]	[187,5- 653,3]	735,5]	855,6]	

Beatmungsdauer (Logtransformat) MW \pm SD	2,62 \pm 0,29	2,58 \pm 0,3	2,61 \pm 0,31	2,73 \pm 0,24	0,1485
---	-----------------	----------------	-----------------	-----------------	--------

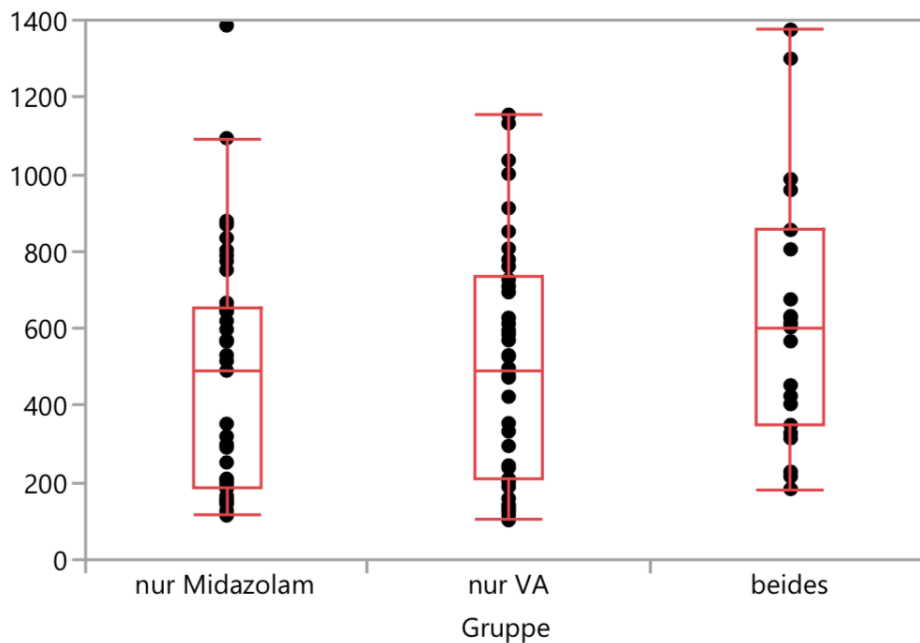


Abbildung 11: Die Beatmungsdauer in den Gruppen.
x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Beatmungsdauer in Stunden. Die Abbildung präsentiert die Daten als 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm), Ausreißer (der getrennte von der restlichen Grafiken Punkt).
Signifikanzprüfung: $p=0,1995$ von Kruskal-Wallis-Test

Da die Werten der Beatmungszeiten nicht normalverteilt waren, durchführten wir die logarithmische Transformation der Werten. Damit bekamen wir die Normalverteilung der Daten. Nach nichtparametrischer Logtransformation blieb die Tendenz der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen gleich (Tabelle 4). Jedoch der Unterschied zwischen den Gruppen war auch nach der Logtransformation nicht signifikant different ($p=0,1485$) (Abbildung 12).

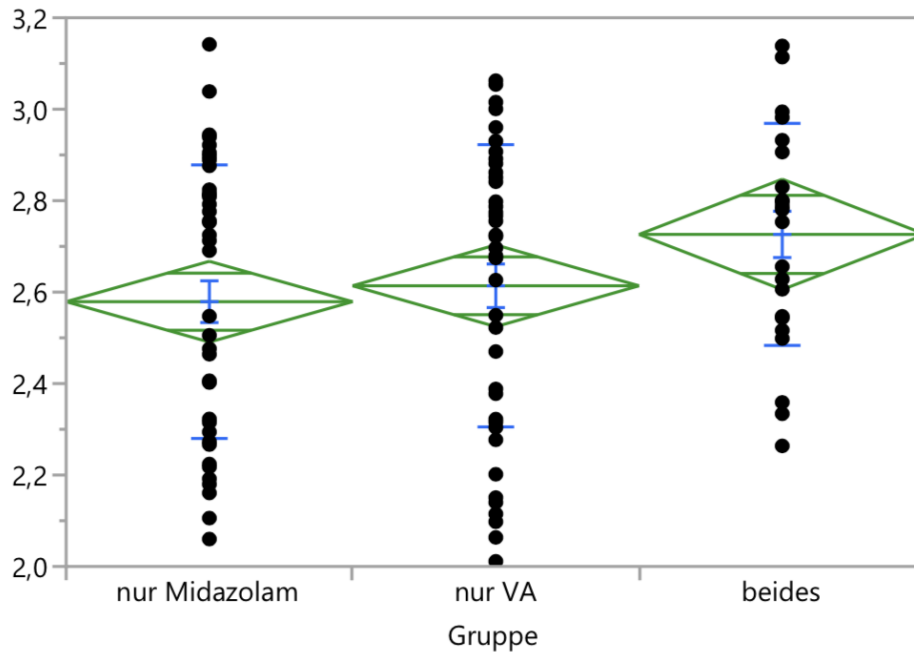


Abbildung 12: Die Beatmungsdauer in den Gruppen nach Logtransformation.
x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Beatmungsdauer nach Logtransformation. Die Abbildung präsentiert die Daten als Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien) und als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken).
Signifikanzprüfung: Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben, $p=0,1485$

3.4. Die Komplikationen durch Langzeitbeatmung

Die Beatmung eines sedierten Patienten implementiert auch ein Risiko für die gewissen Komplikationen, wie z.B. Ventilator-assoziierte Pneumonien, ein Delir und eine Aspiration. Die o.g. Komplikationen wurden aus den PDMS Daten erhoben und analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Dabei zeigte sich der Trend, dass die Patienten der Gruppe 2 (volatile Anästhetika) häufiger eine Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) als die Patienten anderer Gruppen bekamen (54,8% in der Gruppe 2 versus 52,2% in der Gruppe 3 und 46,5% in der Gruppe 1). Wie konnte man betrachten, die Patienten der Midazolam-Gruppe bekamen eine VAP am seltensten.

Die Patienten der Gruppe mit volatiler Sedierung litten öfter an einem Delir als die Patienten anderer Gruppen (19% in der Gruppe 2 versus 4,4% in der Gruppe 3 und

16,3% in der Gruppe 1). Die Patienten der Gruppe kombinierter Sedierung litten am seltensten an einem Delir.

Auch solche Komplikation wie Aspiration betraf am häufigsten die Patienten der Gruppe 2 (volatile Anästhetika) (7,1% in der Gruppe 2 versus 4,4% in der Gruppe 3 und 4,7% in der Gruppe 1).

Obwohl wir beobachteten die Tendenz, dass die Patienten aus der Gruppe volatiler Sedierung öfter als die anderen die untersuchten Komplikationen bekamen, konnte es mithilfe statistischer Prüfungen nicht bestätigen. Es bestand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens einer Ventilator-assoziierten Pneumonie ($p=0,742$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson), des Auftretens einer Aspiration ($p=0,8468$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson) sowie der Entstehung eines Delirs ($p=0,2637$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Tabelle 5. Häufigkeit des Auftretens der Komplikationen (Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP), Delir und Aspiration) in den Gruppen, n – Anzahl, % – Prozent

	Gesamt alle Patienten (n=108)	Gruppe 1 nur Midazolam (n=43)	Gruppe 2 nur volatile Anästhetika (n=42)	Gruppe 3 beides (n=23)	p- Werte
VAP, n und % aus der Gruppe	55	20 46,5%	23 54,8%	12 52,2%	0,742
Delir, n und % aus der Gruppe	16	7 16,3%	8 19%	1 4,4%	0,2637
Aspiration, n und % aus der Gruppe	6	2 4,7%	3 7,1%	1 4,4%	0,8468

Wir wollten auch einen Zusammenhang zwischen der Sedierungswahl und dem Auftreten einer nosokomialen Infektion untersuchen. Da die Behandlung einer nosokomialen Infektion immer eine antiinfektive Therapie erfordert, wollten wir die Tage

bestimmen, an welchen die Patienten keine antiinfektive Therapie (Antibiotika, Antimykotika, antivirale Medikamente) erhalten und entsprechend infektfrei waren. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen den Sedierungsregimen und den Anzahlen der Tage, an denen keine antiinfektive Therapie bestand (Antiinfektiva-freie Tage), analysiert. Die erhaltenen Daten sind in der Tabelle 6 beschrieben.

Unsere Analyse zeigte, dass die Patienten in der Gruppe kombinierter Sedierung die höchsten Werte der Antiinfektiva-freien Tage hatten (MW \pm SD 9,3 \pm 9,0 in der Gruppe 3 versus 5,4 \pm 5,6 in der Gruppe 2 und 8,2 \pm 9,3 in der Gruppe 1). Das bedeutet, dass die Patienten dieser Gruppe die kürzeste Zeit mit antibakterieller Therapie behandelt wurden. Die Behandlungszeit ohne antibakterielle Therapie in der Midazolam-Gruppe war fast gleich wie in der Gruppe kombinierter Sedierung. Die Patienten in der Gruppe 2 (volatile Sedierung) bekamen die antibakterielle Therapie deutlich längere Zeit als die Patienten in anderen Gruppen. Der beobachtete Unterschied bezüglich der Antiinfektiva-freien Tage zwischen allen Gruppen war aber statistisch nicht signifikant ($p=0,4207$ von Kruskal-Wallis-Test).

Auch nach der logarithmischen Transformation von den Daten der Antiinfektiva-freien Tage und dadurch nach der Anwendung der parametrischen statistischen Methoden blieb der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,6352$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben).

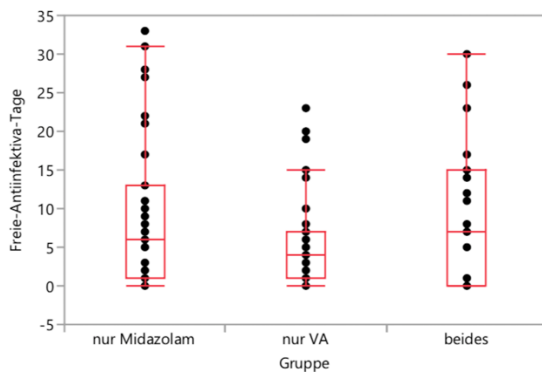
In den Abbildungen 13 und 14 sind die Ergebnisse visuell vorgestellt.

Tabelle 6. Antiinfektiva-freie Tage in den Gruppen, n – Anzahl, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, md – Median, q1-q3 – Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil)

	<i>Gesamt</i> alle Patienten (n=108)	<i>Gruppe 1</i> nur Midazolam (n=43)	<i>Gruppe 2</i> nur volatile Anästhetika (n=42)	<i>Gruppe 3</i> beides (n=23)	p- Werte
Antiinfektiva-freie Tage MW \pm SD md [q1-q3]	7,4 \pm 8,1 5 [1-10,8]	8,2 \pm 9,3 6 [1-13]	5,4 \pm 5,6 4 [1-7]	9,3 \pm 9,0 7 [0-15]	0,4207

Antiinfektiva-freie Tage (Logtransformation) MW \pm SD	0,7 \pm 0,5	0,7 \pm 0,5	0,6 \pm 0,4	0,8 \pm 0,5	0,6352
--	---------------	---------------	---------------	---------------	--------

13)



14)

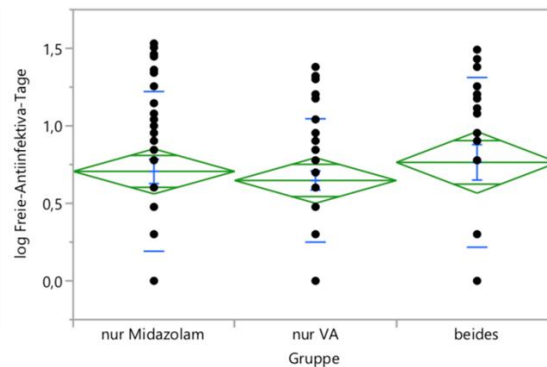


Abbildung 13 und 14: Antiinfektiva-freie Tage in den Gruppen:

13) primäre Werten, 14) die Werten nach Logtransformation.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Antiinfektiva-freien Tage (vor und nach Logtransformation). Die Abbildung präsentiert die Daten als:

13) 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm), Ausreißer (der getrennte von der restlichen Grafiken Punkt);

14) Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien) und als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken).

Signifikanzprüfung:

13) $p=0,4207$ von Kruskal-Wallis-Test;

14) $p=0,6352$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben

Basierend auf die oben geschriebenen Daten und Analysen konnte folgende Schlüsse zusammengefasst werden. Die Wahl der Medikamente für Sedierung auf der Intensivstation beeinflusste in unserem untersuchten Kollektiv weder die Entwicklung einer nosokomialen Infektion, einschließlich Ventilator-assoziierte Pneumonie, noch das Auftreten von einer Delir oder einer Aspiration.

3.5. Die Behandlungsergebnisse

Für die Beurteilung der Behandlungsergebnisse wurden die Aufenthaltsdauer (auf der Intensivstation (ICU) oder auf Intermediate Care (IMC) und im Krankenhaus) und der Grund der Entlassung/Verlegung analysiert und verglichen.

Die Aufenthaltsdauer der einzelnen Gruppen sowohl auf der Intensivstation/Intermediate Care als auch im Krankenhaus sind in der Tabelle 7 dargestellt. Dabei sind die Originaldaten sowie die Ergebnisse nach Logtransformation aufgelistet (die Originaldaten waren nicht normalverteilt, darum durchführten wir auch die Logtransformation und dementsprechend die parametrischen statistischen Methoden).

Die Patienten in der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung) benötigten längeren Aufenthalt auf der ICU/IMC (MW \pm SD 36,5 \pm 26,8 Tage im Vergleich zu 26,9 \pm 19,8 Tage in Gruppe 1 und 28,5 \pm 16,0 Tage in Gruppe 2). Der Aufenthalt der Patienten der Gruppe 3 im Klinikum war auch längerer als bei den Patienten aus anderen Gruppen (MW \pm SD 44,7 \pm 30,7 Tage im Vergleich zu den 33,7 \pm 26,2 Tagen in der Gruppe 1 und 35 \pm 20,5 Tagen in der Gruppe 2). Die Patienten in der Gruppe 1 (Midazolam-Sedierung) wurden die kürzeste Zeit sowohl auf der ICU/IMC, als auch im Krankenhaus behandelt. Die Untersuchten aus der Gruppe 2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) hatten entsprechend die mittlere Aufenthaltszeit auf der ICU/IMC und im Krankenhaus.

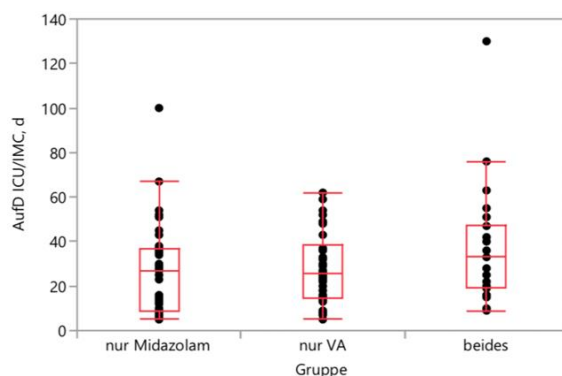
Jedoch nach statistischen Prüfungen war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/Intermediate Care und im Krankenhaus zwischen den Gruppen vorhanden (Tabelle 7, Abbildung 15-16 und 17-18).

Tabelle 7. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/Intermediate Care und im Krankenhaus in den Gruppen, n – Anzahl, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, md – Median, q1-q3 – Quartil 1-Quartil 3 (25%-Perzentil und 75%-Perzentil)

	Gesamt alle Patienten (n=108)	Gruppe 1 nur Midazolam (n=43)	Gruppe 2 nur volatile Anästhetika (n=42)	Gruppe 3 beides (n=23)	p- Werte
Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC, Tage MW \pm SD md [q1-q3]	29,5 \pm 20,3 27 [14-38]	26,9 \pm 19,8 27 [9-37]	28,5 \pm 16,0 25,5 [14,8- 38,5]	36,5 \pm 26,8 33 [19-47]	0,2265
Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC (Logtransformation) MW \pm SD	1,37 \pm 0,31	1,31 \pm 0,34	1,38 \pm 0,28	1,47 \pm 0,28	0,1241

Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Tage MW \pm SD md [q1-q3]	36,6 \pm 25,4 32,5 [18,5-47,3]	33,7 \pm 26,2 31 [14 - 42]	35 \pm 20,5 31,5 [20,3 – 45,5]	44,7 \pm 30,7 36 [21 - 58]	0,2352
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Logtransformation) MW \pm SD	1,46 \pm 0,32	1,41 \pm 0,34	1,46 \pm 0,3	1,56 \pm 0,3	0,185

15)



16)

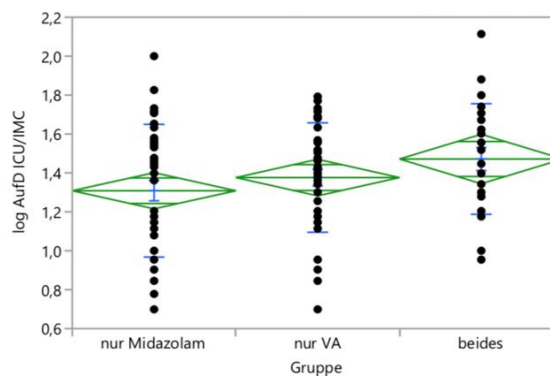


Abbildung 15 und 16: Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/Intermediate Care in den Gruppen:

15) primäre Werten, 16) die Werten nach Logtransformation.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/Intermediate Care (vor und nach Logtransformation). Die Abbildung präsentiert die Daten als:

15) 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm), Ausreißer (der getrennte von der restlichen Grafiken Punkt);

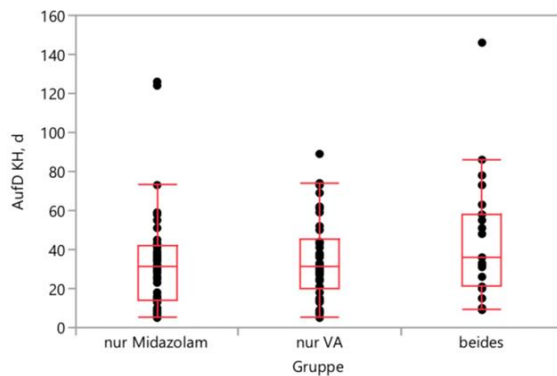
16) Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien) und als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken).

Signifikanzprüfung:

15) $p=0,2265$ von Kruskal-Wallis-Test;

16) $p=0,1241$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben

17)



18)

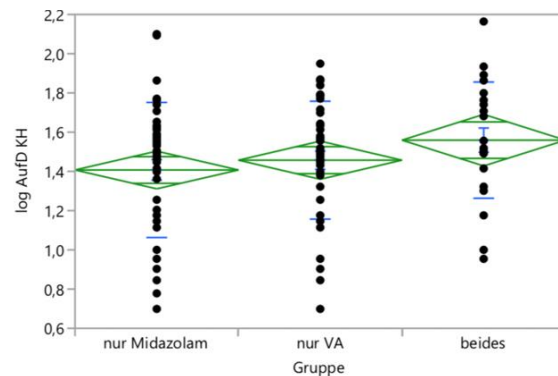


Abbildung 17 und 18: Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in den Gruppen:

17) primäre Werten, 18) die Werten nach Logtransformation.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse – die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (vor und nach Logtransformation). Die Abbildung präsentiert die Daten als:

17) 75%-, 50%-, 25%-Perzentil, Minimum und Maximum (das rote Box-Diagramm), Ausreißer (der getrennte von der restlichen Grafiken Punkt);

18) Mittelwerte, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall (die grüne Raute mit horizontalen Linien) und als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes (die blauen Fehlerbalken).

Signifikanzprüfung:

17) $p=0,2352$ von Kruskal-Wallis-Test;

18) $p=0,185$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben

Es gibt manche klinischen Studien, die auf einen verbesserten Outcome unter der Sedierung mit volatilen Anästhetika verweisen (Bellgardt et al. 2016). Entsprechend wurde der Entlassungsgrund, welcher in den ISH Systemen dokumentiert wurde, analysiert. Es wurden folgende Kategorien erfasst

- Verlegung ins andere Krankenhaus;
- Verlegung in eine Reha-Einrichtung;
- Entlassung nach Hause;
- Verstorben.

Die erhaltenen Daten sind in der Tabelle 8 und auf der Abbildung 19 präsentiert. Der größte Anteil der Patienten in allen Gruppen wurden in die anderen Krankenhäuser verlegt. Das entspricht 44,2% in der Gruppe 1, 40,5% in der Gruppe 2 und 39,1% in der Gruppe 3.

Insgesamt verstarben 32,4% aller untersuchten Patienten aufgrund der Grunderkrankungen. Die Anzahl der verstorbenen Patienten war am niedrigsten in der Gruppe 2 (Sedierung mit volatilen Anästhetika) – 28,6% der Patienten. Der Anteil der verstorbenen Patienten in anderen Gruppen war fast gleich (34,9% in der Gruppe 1 und 34,8% in der Gruppe 3).

Die Gruppe 2 (volatile Anästhetika) war auch die größte Gruppe der nach Hause entlassenen Patienten (19% der Patienten aus der Gruppe). In Gruppe 1 (Sedierung mit Midazolam) wurden die Patienten am seltensten nach Hause entlassenen (9,3% der Patienten in der Gruppe). In der Gruppe 3 (kombinierte Sedierung mit beiden Medikamenten) – 13,05% der nach Hause entlassenen Patienten aus der Gruppe (Tabelle 8).

In die Reha-Einrichtungen wurden am meistens die Probanden aus der Gruppe kombinierter Sedierung verlegt (13,05% aus der Gruppe). Der Teil der in die Reha verlegten Patienten in den Gruppen 1 und 2 war ähnlich (11,6% in der Gruppe 1 und 11,9% in der Gruppe 2).

Die beobachteten Differenzen bezüglich des Entlassungsgrundes zwischen den Gruppen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,9268$).

Tabelle 8. Der Grund der Entlassung/Verlegung in den Gruppen, n – Anzahl, % – Prozent

	<i>Gesamt</i> alle Patienten (n=108)	<i>Gruppe 1</i> nur Midazolam (n=43)	<i>Gruppe 2</i> nur volatile Anästhetika (n=42)	<i>Gruppe 3</i> beides (n=23)	p- Werte
Ins andere Krankenhaus, n und % aus der Gruppe	45 41,7%	19 44,2%	17 40,5%	9 39,1%	0,9268
In die Reha- Einrichtung, n und % aus der Gruppe	13 12%	5 11,6%	5 11,9%	3 13,05%	
Nach Hause, n und % aus der Gruppe	15 13,9%	4 9,3%	8 19%	3 13,05%	

Verstorben, n	35	15	12	8	
und % aus der Gruppe	32,4%	34,9%	28,6%	34,8%	

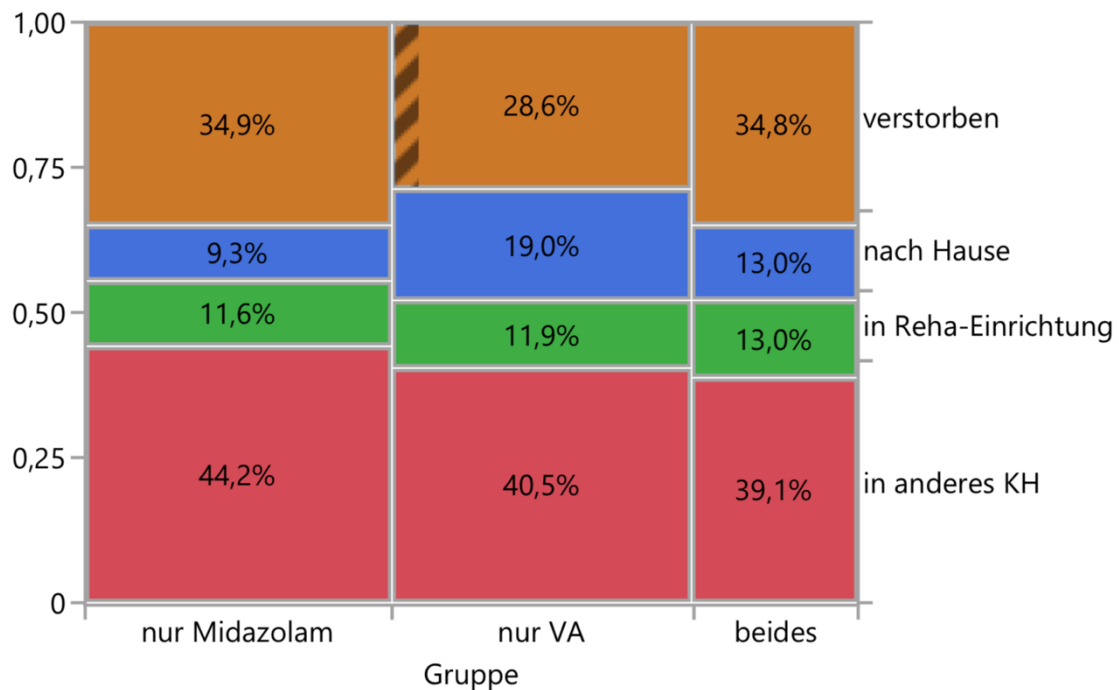


Abbildung 19: Der Grund der Entlassung/Verlegung in den Gruppen.
x-Achse – die Gruppen, y-Achse – der Grund der Entlassung/Verlegung im Prozent nach Dezimalsystem. Rot – Verlegung ins andere Krankenhaus; grün – Verlegung in eine Reha-Einrichtung; blau – Entlassung nach Hause; orange – verstorben.
Signifikanzprüfung: $p=0,9262$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In unserer Arbeit untersuchten wir auch den Entlassungsgrund zwischen den Gruppen und zwischen den verschiedenen Klinikprofilen der Patienten. Die erhaltenen Ergebnisse sind auf der Grafik (Abbildung 20) dargestellt. Die Untersuchten, die in andere Krankenhäuser verlegt wurden, aus der Midazolam-Gruppe und aus der Gruppe kombinierter Sedierung waren meistens die Patienten mit den neurochirurgischen Grunderkrankungen (14 Patienten (32,6%) aus der Gruppe 1 und 6 Patienten (26%) aus der Gruppe 3). In der Gruppe volatiler Sedierung wurden die Patienten mit internistischen Pathologien in andere Krankenhäuser öfter verlegt: 10 Patienten (23,8%).

In die Reha-Einrichtungen wurden die neurochirurgischen Patienten aus allen Gruppen am meistens verlegt: 4 Patienten (9,3%) in der Gruppe 1, 3 Patienten (7,1%) in der Gruppe 2 und 3 Patienten (13%) in der Gruppe 3 entsprechend.

Wenn die Entlassung nach Hause analysiert wurde, wurde entdeckt, dass die Patienten mit internistischen Pathologien aus der Gruppe volatiler Anästhetika viel öfter als die Untersuchten aus anderen Gruppen nach Hause entlassen wurden: 4 Patienten (9,5%) in der Gruppe 2, 1 Patient (2,3%) in der Gruppe 1 und 1 Patient (4,3%) in der Gruppe 3. Die Gruppe 2 war auch die Gruppe mit am meistens nach Hause entlassenen Patienten.

Die Analyse der Verteilung der verstorbenen Patienten in Bezug auf die Klinikprofile fand folgendes. Es gab keinen wesentlichen Unterschied im Prozentanteil der Verstorbenen in der Midazolam-Gruppe und in der Gruppe kombinierter Sedierung (Tabelle 8). Auch wenige Unterschiede gab es in Verteilung auf die Klinikprofile zwischen den Verstorbenen in o.g. Gruppen. So verstarben 6 Patienten (14%) des neurochirurgischen Profils und 6 Patienten (14%) des internistischen Profils in der Gruppe 1 versus 3 Patienten (13%) des neurochirurgischen Profils und 2 Patienten (8,7%) des internistischen Profils in der Gruppe 3. In der Gruppe 2 (volatile Sedierung) verstarben die Patienten des internistischen Profils deutlich öfter als die Patienten mit chirurgischen Grunderkrankungen: 7 internistische Patienten (16,7%).

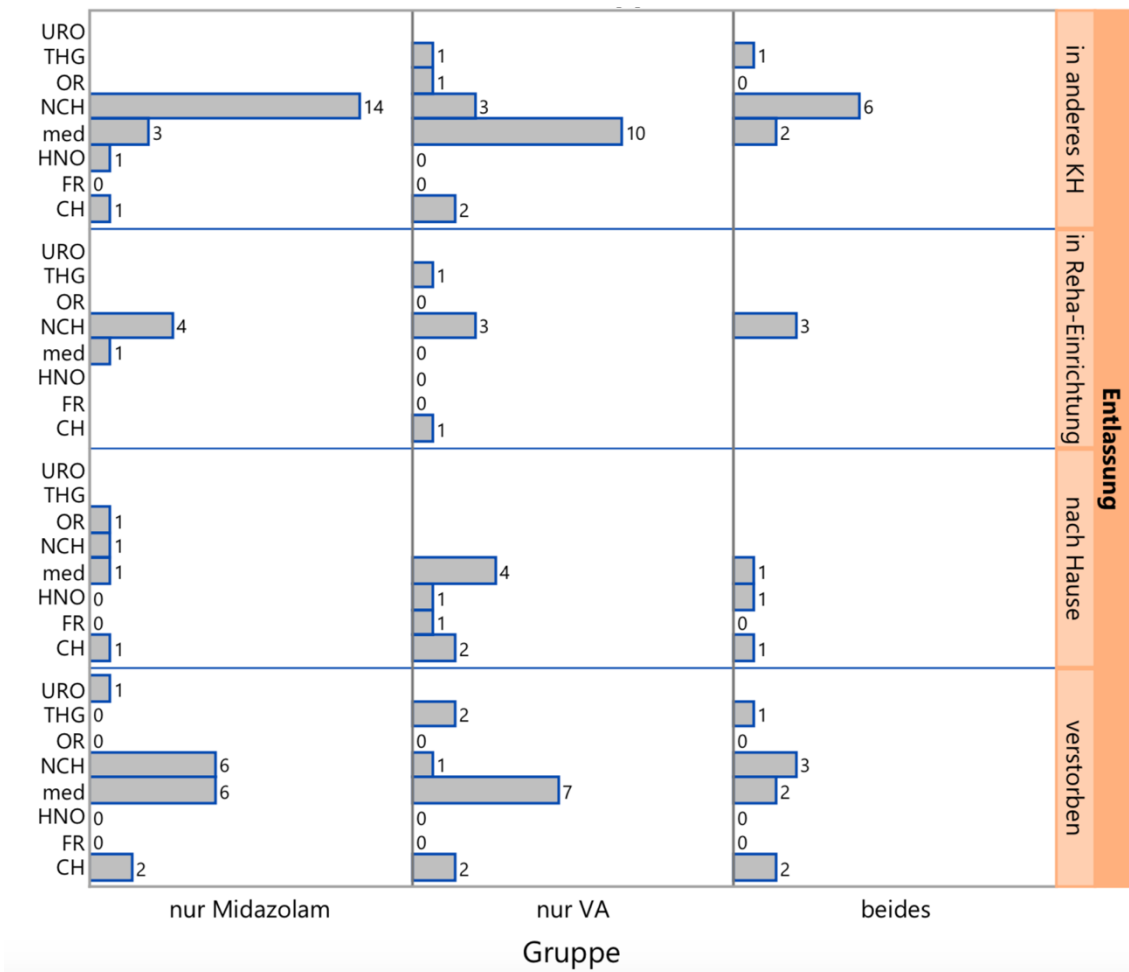


Abbildung 20: Der Grund der Entlassung/Verlegung in den Gruppen in Bezug auf die Klinikprofile. Die Werte sind in Originaldaten dargestellt.

x-Achse – die Gruppen, y-Achse (links) – die Klinikprofile bezüglich der Grunderkrankungen, y-Achse (rechts) – der Grund der Entlassung/Verlegung.

Med – internistischer (medizinischer) Profil, NCH – Neurochirurgie, CH – Allgemeinchirurgie, FR – Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HNO – Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, OR – Orthopädie, THG – Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, URO – Urologie.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse unserer Arbeit, dass die Wahl der Medikamente für Sedierung auf der Intensivstation in unserem untersuchten Kollektiv weder die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/Intermediate Care bzw. im Krankenhaus beeinflusste noch das Outcome signifikant veränderte.

3.6. Die Untersuchung der Einflussfaktoren

Es wurden die Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate in unserer Studie auch untersucht. Es wurde geprüft, welche in der Studie untersuchte Parameter die Mortalität

beeinflussen. Die Analysierung ergab, dass es bei vorbelastenden mit Vorerkrankungen Patienten signifikant höhere Mortalitätsrate gab ($p=0,0009$). Bei der Analyse der Vorerkrankungen als die Einflussfaktoren wurde die Art der Vorerkrankungen nicht berücksichtigt. Das Chancenverhältnis war 5,1 für alle untersuchten Patienten. Dies bedeutet, dass ein vorerkrankter Patient in 5,1-mal höheres Risiko hatte die Grunderkrankung nicht überleben zu können. Die Chancenverhältnisse bei vorerkrankten Patienten gemäß den Gruppen waren folgende: 6,2-mal in der Gruppe 1; 5,79-mal in der Gruppe 2; 5,1-mal in der Gruppe 3. Obwohl die Chancen in allen Gruppen unterschiedlich hoch waren, war die Zugehörigkeit zu einer der Sedierungsgruppe, das Alter oder das Geschlecht der Patienten kein Einflussfaktor für die Mortalität (Abbildung 21).

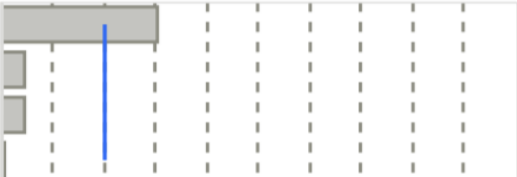
Quelle	Log-Wertigkeit		P-Wert
VE	3,045		0,00090
Gruppe	0,469		0,33973
Alter	0,439		0,36375
Geschlecht	0,053		0,88585

Abbildung 21: Die Analysierung der Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate: Vorerkrankungen (VE), Zugehörigkeit zu einer der Sedierungsgruppe (Gruppe), Alter und Geschlecht der Patienten.

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse ist das Bestehen der Vorerkrankungen der signifikante Einflussfaktor auf die Mortalitätsrate ($p=0,0009$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

Es wurde festgestellt, dass die Krankheitsschwere der Grunderkrankung bei der Aufnahme die Mortalitätsrate auch signifikant beeinflusst. Dies wurde in unserem untersuchten Kollektiv in Bezug auf SOFA-Score beobachtet ($p=0,04877$, Abbildung 22).

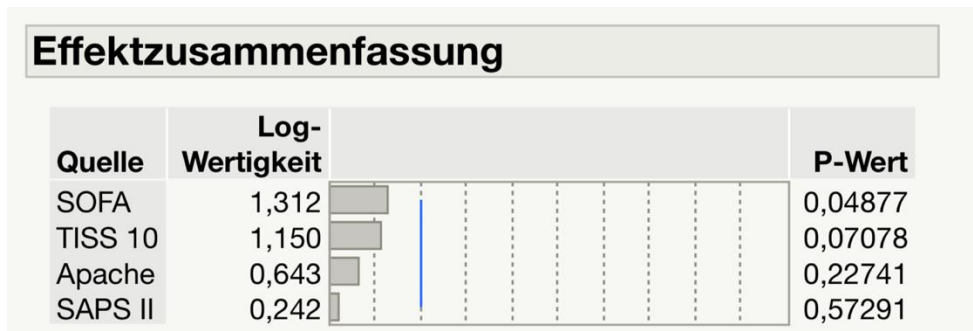


Abbildung 22: Die Analysierung der Scores-Ergebnisse als die Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate.

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse ist die Einstufung durch SOFA-Score der signifikante Einflussfaktor auf die Mortalitätsrate ($p=0,04877$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben)

Auch die Einflussfaktoren auf die Beatmungsdauer und auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC / im Krankenhaus wurden überprüft. Die Analyse zeigte, die Beatmungsdauer wurde von dem untersuchten Parameter „Antiinfektiva-freie Tage“ und von dem Auftreten einer VAP beeinflusst. Die Aufenthaltsdauer der Patienten wurde von der Beatmungsdauer ausgewirkt.

Auf der Abbildung 23 sind die untersuchten möglichen Einflussfaktoren auf die Beatmungsdauer vorgestellt. Als signifikante Einflussfaktoren erwiesen sich Antiinfektiva-freie Tage ($p=0,0003$) und das Auftreten einer VAP ($p=0,03$). Anders formuliert, die Entwicklung einer nosokomialen Infektion beeinflusste die Beatmungsdauer in unserem untersuchten Kollektiv signifikant. Die Abbildung 24 schildert das Einflussdiagramm von Antiinfektiva-freien Tagen auf die Beatmungsdauer.

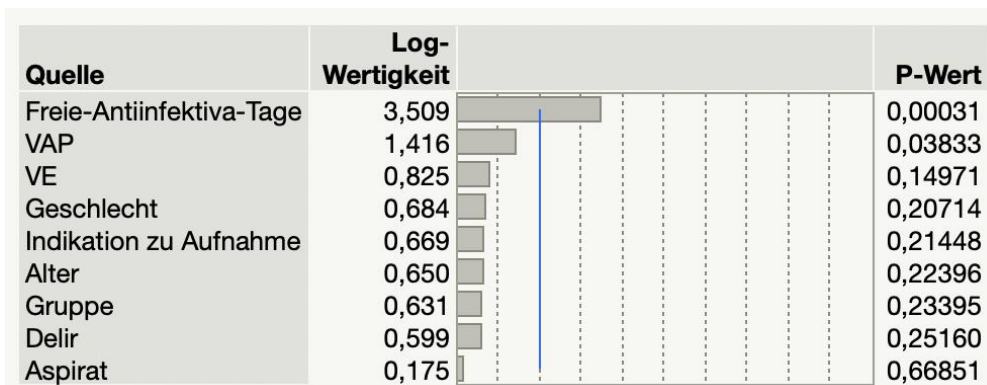


Abbildung 23: Die Analysierung der Einflussfaktoren auf die Beatmungsdauer:

die Anzahl der Antiinfektiva-freien Tage, das Bestehen einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP), die Vorerkrankungen (VE), das Geschlecht der Patienten, der Aufnahmegrund, das Alter, die Zugehörigkeit zu einer der Sedierungsgruppe (Gruppe), das Auftreten eines Delirs und einer Aspiration (Aspirat).

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse sind die Anzahl der Antiinfektiva-freien Tage ($p=0,0003$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben) und das Bestehen einer Ventilator-assoziierte Pneumonie ($p=0,03$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson) die signifikanten Einflussfaktoren auf die Beatmungsdauer

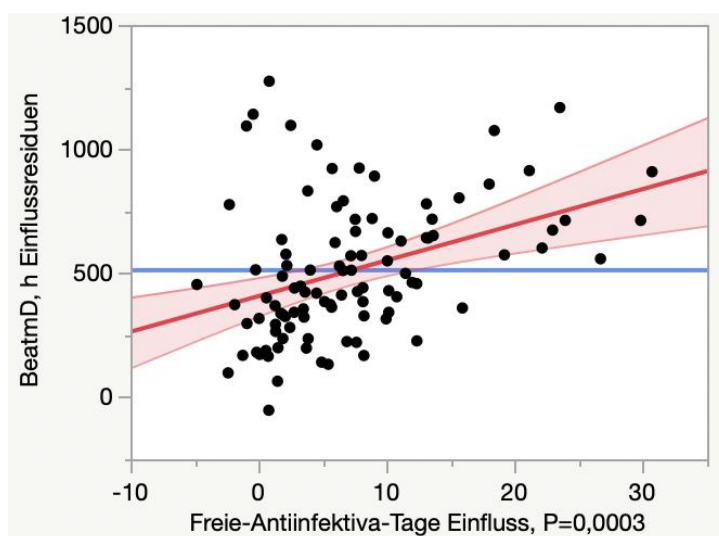


Abbildung 24: Der Einfluss der Antiinfektiva-freien Tage auf die Beatmungsdauer.

x-Achse – die Antiinfektiva-freien Tage, *y*-Achse – die Beatmungsdauer in Stunden, die blaue horizontale Linie – der Mittelwert der Beatmungsdauer bei gesamt untersuchtem Kollektiv, die rote schräge Linie – die Regressionsgerade, die gekrümmten roten Grenzen – der 95 % Konfidenzbereich (95% KI), die schwarzen Punkte – die Residuen.

Die Analyse bestätigt den signifikanten Einfluss der Antiinfektiva-freien Tage auf die Beatmungsdauer ($p=0,0003$ von Mittelwertvergleich durch den Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben).

Das beschriebene Modell vom Einfluss der Antiinfektiva-freien Tage auf die Beatmungsdauer besitzt aber in unserem untersuchten Kollektiv nicht die hohe Anpassungsgüte und bzw. ist nicht gut geeignet, um die abhängige Variable vorherzusagen:

a) Der Determinationskoeffizient $r^2 = 0,12$;

b) der Abstand von Residuen zu der Regressionsgerade ist oft hoch

Den Einfluss auf die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ICU/IMC hatten die Beatmungsdauer ($p<0,0001$) und das Alter der Untersuchten ($p=0,0475$) (Abbildung 25). Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurde durch die Beatmungsdauer der Untersuchten auch beeinflusst ($p<0,0001$) (Abbildung 27). Weil die Antiinfektiva-freien Tage und das Auftreten einer VAP die Beatmungsdauer beeinflussten (Abbildung 23), konnte man vermuten, dass diese Parameter auch die Aufenthaltsdauer bewirken. Dies konnte jedoch statistisch nicht bewiesen werden. Die Abbildungen 26 und 28 präsentieren

graphisch die Beatmungsdauer als ein signifikanter Einflussfaktor auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC und auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus entsprechend. Die Sedierungsform beeinflusste die Aufenthaltsdauer sowohl auf der ICU/IMC als auch im Krankenhaus in unserer Studie nicht ($p=0,1686$ für Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC und $p=0,2147$ für Aufenthaltsdauer im Krankenhaus entsprechend). Es wurde auch keinen signifikanten Einfluss von den Sedierungsformen auf die Inzidenz eines Delirs, einer VAP und einer Aspiration festgestellt ($p>0,05$ von Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Quelle	Log-Wertigkeit	P-Wert
BeatmD, h	31,611	0,00000
Alter	1,323	0,04750
Delir	1,205	0,06243
VAP	0,507	0,31130
Aspirat	0,418	0,38187
Freie-Antiinfektiva-Tage	0,176	0,66749
Geschlecht	0,106	0,78305
VE	0,013	0,97108

Abbildung 25: Die Analysierung der Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC: die Beatmungsdauer (BeatmD), das Alter, das Auftreten eines Delirs, einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) und einer Aspiration (Aspirat), die Anzahl der Antiinfektiva-freien Tage, das Geschlecht, die Vorerkrankungen (VE).

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe von denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse sind die Beatmungsdauer ($p<0,0001$ vom Mittelwertvergleich durch den Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben) und das Alter der Patienten ($p=0,0475$ vom Mittelwertvergleich durch den Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben) die signifikanten Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC

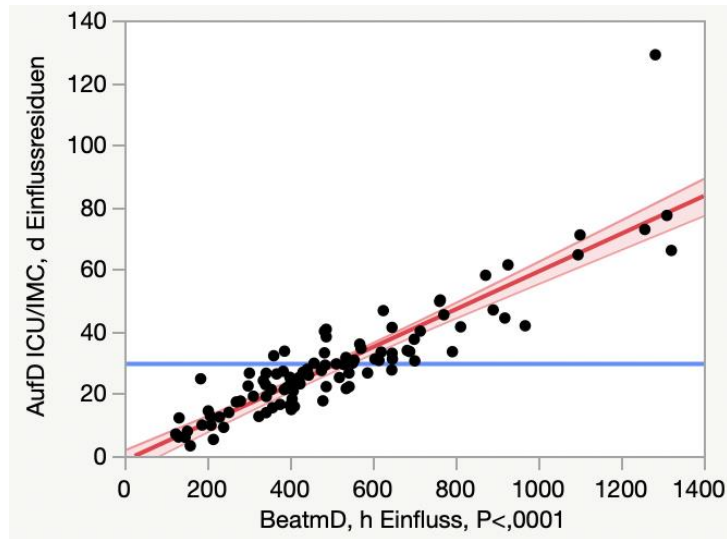


Abbildung 26: Der Einfluss der Beatmungsdauer der Patienten auf ihre Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC.

x-Achse – die Beatmungsdauer in Stunden, *y*-Achse – die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC in Tagen, die blaue horizontale Linie – der Mittelwert der Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC bei gesamt untersuchtem Kollektiv, die rote schräge Linie – die Regressionsgerade, die gekrümmten roten Grenzen – der 95 % Konfidenzbereich (95% KI), die schwarzen Punkte – die Residuen.

Die Analyse bestätigt den signifikanten Einfluss der Beatmungsdauer auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC ($p < 0,0001$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben).

Das beschriebene Modell vom Einfluss der Beatmungsdauer auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC besitzt in unserem untersuchten Kollektiv sehr hohe Anpassungsgüte und ist gut geeignet, um die abhängige Variable vorherzusagen:

a) Der Determinationskoeffizient $r^2 = 0,82$;

b) der Abstand von Residuen zur Regressionsgerade ist klein

Quelle	Log-Wertigkeit	P-Wert
BeatmD, h	16,297	0,00000
Delir	1,243	0,05719
VAP	0,875	0,13341
VE	0,414	0,38562
Freie-Antiinfektiva-Tage	0,295	0,50744
Aspirat	0,212	0,61346
Geschlecht	0,063	0,86589
Alter	0,043	0,90501

Abbildung 27: Die Analysierung der Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus: die Beatmungsdauer (BeatmD), das Auftreten eines Delirs, einer Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP), und einer Aspiration (Aspirat), die Vorerkrankungen (VE), die Anzahl der Antiinfektiva-freien Tage, das Geschlecht, das Alter.

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe von denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse ist die Beatmungsdauer ($p < 0,0001$ vom Mittelwertvergleich durch den Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben) der signifikante Einflussfaktor auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

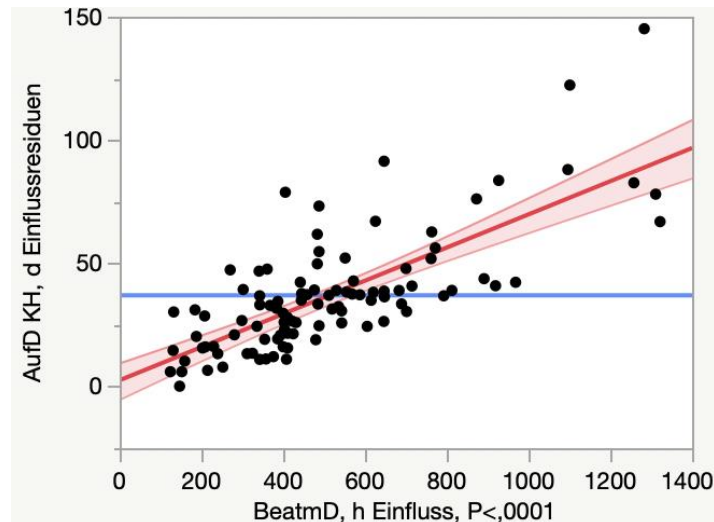


Abbildung 28: Der Einfluss der Beatmungsdauer der Patienten auf ihre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

x-Achse – die Beatmungsdauer in Stunden, y-Achse – die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen, die blaue horizontale Linie – der Mittelwert der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei gesamt untersuchtem Kollektiv, die rote schräge Linie – die Regressionsgerade, die gekrümmten roten Grenzen – der 95 % Konfidenzbereich (95% KI), die schwarzen Punkte – die Residuen.

Die Analyse bestätigt den signifikanten Einfluss der Beatmungsdauer auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ($p < 0,0001$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben).

Das beschriebene Modell vom Einfluss der Beatmungsdauer auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus besitzt in unserem untersuchten Kollektiv hohe Anpassungsgüte und ist geeignet, um die abhängige Variable vorherzusagen:

a) Der Determinationskoeffizient $r^2 = 0,59$;

b) der Abstand von Residuen zur Regressionsgerade ist mittelgroß

Auf die Aufenthaltsdauer hatte auch die eingeschätzte durch Scoring-System Krankheitsschwere einen signifikanten Einfluss. Die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ICU/IMC wurde von SOFA-Score beeinflusst ($p=0,01071$, Abbildung 29). Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurde von SOFA- und SAPS II-Ergebnissen eingewirkt ($p=0,03233$ für SOFA und $p=0,03694$ für SAPS II-Score entsprechend, Abbildung 30).

Effektzusammenfassung


Quelle	Log-Wertigkeit		P-Wert
SOFA	1,970		0,01071
SAPS II	1,195		0,06377
Apache	0,602		0,25014
TISS 10	0,207		0,62097

Abbildung 29: Die Analysierung der Scores-Ergebnisse als die Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC.

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse ist die Einstufung durch SOFA-Score der signifikante Einflussfaktor auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC ($p=0,01071$ von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben)

Effektzusammenfassung


Quelle	Log-Wertigkeit		P-Wert
SOFA	1,490		0,03233
SAPS II	1,432		0,03694
Apache	0,299		0,50251
TISS 10	0,227		0,59230

Abbildung 30: Die Analysierung der Scores-Ergebnisse als die Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

Auf der Abbildung wurden die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen (P-Wert) präsentiert, mithilfe denen wurden die signifikanten Einflussfaktoren bestimmt. Die blaue Indikatorlinie ist auf dem Signifikanzniveau 0,01 definiert.

Laut der Analyse sind die Einstufungen durch SOFA- und SAPS II-Score die signifikanten Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ($p=0,03233$ für SOFA und $p=0,03694$ für SAPS II, von Mittelwertvergleich durch Varianzanalyse-Test bei unabhängigen Stichproben)

4. Diskussion

Behandlung der Patienten auf der Intensivstation ist ein multifaktorieller und in vielen Fällen langfristiger Prozess. Oft ist die Sedierung ein integraler Bestandteil dieser Behandlung. Die Sedierung hilft den erlebten Stress, Schmerz und Ängste zu bekämpfen. Auf diese Weise kann die Behandlung der Grunderkrankungen positiv beeinflusst werden und folglich die Morbidität- und Mortalitätsrate gesenkt werden (Baron et al. 2010).

Das medizinische Wissen wird ständig in vielen Bereichen verbessert. Auch die Sedierungskonzepten wurden optimiert und entwickelt. Aber bis heute steht uns kein ideales Sedierungsmittel zur Verfügung, welches für die Erreichung aller Ziele perfekt geeignet wäre. Die moderne medizinische Welt ist immer noch auf der Suche nach dem „zauberhaften“ Arzneimittel.

Die volatilen Anästhetika bieten aufgrund ihrer vorteilhaften Pharmakokinetik- und Dynamik (gute Steuerbarkeit, schneller Wirkeintritt und Abbau nach Beendigung) eine attraktive Option für die Sedierung auf der Intensivstation an. Zusätzlich mit anderen Vorteilen, wie organunabhängige Elimination und fehlende Kumulation, Bronchodilatation (Goff et al. 2000, Korth & Opitz 1989), Präkonditionierung (Fräßdorf et al. 2010, Ma et al. 2020) und organprotektive Effekten (Jabaudon et al. 2017, Jerath et al. 2016), scheinen sich volatile Anästhetika als wertvolle Therapieoption auf der Intensivstation zu etablieren.

Die volatilen Anästhetika werden bereits seit Ende der 1980-er Jahre für Langzeitsedierung gebraucht. Erste randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der intravenösen und inhalativen Sedierung auf den Intensivstationen wurde noch im Jahr 1989 von Kong et al. veröffentlicht (Baron et al. 2010). Die Inhalationssedierung wurde jedoch erst mit der Einführung des Anästhesiegas-Rezirkulationssystems (z.B. AnaConDa-System) populärer und verbreiteter. Obwohl die volatilen Anästhetika der Fokus vieler Studien waren, bestand das Hauptaugenmerk in der Mehrzahl der Untersuchungen in dem intraoperativen Einsatz volatiler Anästhetika. Die Studien, die sich der Sedierung auf der Intensivstation widmeten, untersuchten öfter die kurzzeitige Sedierung mit volatilen Anästhetika (meistens sogar kürzer als 24 Stunden). Sie analysierten häufig primären Outcome der Behandlung, wie zum Beispiel die

Aufwachzeit, die Extubationszeit, PONV-Inzidenz (postoperative Übelkeit und Erbrechen), hämodynamische Stabilität der Patienten.

Sackey und Kollegen (2004) untersuchten die Aufwachzeiten nach der Sedierung in den Gruppen mit Isofluran und Midazolam. Die Ergebnisse zeigten deutlich kürzere Zeit nach Beendigung der Medikamentenapplikation bis zum Aufwachen in Isofluran-Gruppe (10 ± 5 Minuten für Isofluran versus 252 ± 271 Minuten für Midazolam, $p < 0,001$). Auch die Zeit bis zur Befolgung verbaler Kommandos in der Gruppe mit Isofluran war signifikant kürzer ($p = 0,003$). Hierbei gab es keinen Unterschied in der Sedierungsqualität oder in der hämodynamischen Stabilität. Auch kein Unterschied in laborchemischen Parametern der Organschäden wurde angegeben (wie z.B. Erhöhung von Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Kreatinin-Clearance) (Sackey et al. 2004).

Mesnil und Kollegen (2011) forschte die Extubationsfähigkeit nach inhalativer und intravenöser Sedierung. Es wurden Sevofluran- und Midazolam/Propofol-Gruppen verglichen. In der Gruppe mit Sevofluranverabreichung waren die Aufwachzeit und Extubationszeit signifikant kürzer (Aufwachzeit $18,6 \pm 11,8$ Minuten für Sevofluran vs. $91,3 \pm 35,2$ Minuten für Propofol und $260,2 \pm 150,2$ Minuten für Midazolam; $p < 0,01$) (Extubationszeit $33,6 \pm 13,1$ Minuten für Sevofluran vs. $326,11 \pm 360,2$ Minuten für Propofol und $599,6 \pm 586,6$ Minuten für Midazolam; $p < 0,01$). Die Patienten in der Sevofluran-Gruppe brauchten weniger Morphin und andere Opioide, gaben dabei weniger Schmerzen an. Hierbei war die Qualität des Aufwachens besser in der Gruppe mit Sevofluran, so erlitt kein Patient in dieser Gruppe an Trugwahrnehmungen nach dem Aufwachen. Auch kein Unterschied in laborchemischen Parametern oder im Horowitz-Index (Oxygenierungsindex) wurde während der Beatmung zwischen den Gruppen festgestellt (Mesnil et al. 2011).

Die oben präsentierten Studien untersuchten die Patienten nach den kurzzeitigen Sedierungen und Beatmungen. So sollten die Sedierung und Beatmung der Probanden 96 Stunden nicht überschritten werden.

In letzten Jahren bekamen die VA öfters einen Platz in der Anwendung für die Langzeitsedierung. Dies bestätigt sich durch die klinischen Studien, die eine langzeitige Sedierung mit VA untersuchten (z.B. Jerath et al. 2017, Kim et al. 2017, Krannich et al.

2017, Bellgardt et al. 2016). Die Anwendung der inhalativen Sedierung limitierten sich aber häufig auf kleinem Spektrum der untersuchten Studienteilnehmer. Meistens werden die volatilen Anästhetika bei kardiochirurgischen Patienten angewendet (Krannich et al. 2017), aufgrund ihrer kardioprotektiven Wirkung und Präkonditionierung (Bienengraeber et al. 2005, Jabaudon et al. 2017, Raimann et al. 2016). Die Traumapatienten und die Patienten in postoperativer Betreuung (nach viszeral-, gefäß- und thoraxchirurgischen Eingriffen) sind auch oft mit VA sediert. Jedoch keine aus den oben genannten Studien schloss die neurochirurgischen Patienten ein.

Die neurochirurgischen Patienten unterscheiden sich von anderen Patienten, weil die lange Zeit tief sediert werden müssen und nur ausschließlich nach dem Abklingen der Hirnschwellung und der Normalisierung des Hirndrucks (ICP) geweckt und extubiert werden dürfen. Die Durchführung der Sedierungspausen bei den Patienten ist meist auch unmöglich, da dies zu fatalem Anstieg des Hirndrucks führen kann. Das „multimodale Neuromonitoring“ zeigt bei einem Anstieg des ICP den begleiteten gleichzeitigen Abfall des Sauerstoffgehaltes sowohl in den Hirngefäßen (rSO₂) als auch im Hirngewebe selbst (PtIO₂) (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, 2023). Aufgrund davon ist die Niedrighaltung des intrakraniellen Drucks ein der wichtigsten Komponente der Behandlung der neurochirurgischen Patienten, zusammen mit der Prävention der Krampfanfälle und der Stabilisierung einer gestörten zerebrovaskulären Autoregulation (Bösel et al. 2012).

Es bestehen die Daten, dass die volatilen Anästhetika ein neuroprotektives Potenzial bei zerebrovaskulären Erkrankungen aufweisen (z.B. Verhinderung des Glutamat-induzierten Zelltodes, NMDA- und AMPA-induzierter Neurotoxizität, konzentrationsabhängige Abschwächung der Ischämie-induzierten neuronalen Apoptose) (Kitano et al. 2007, Gray et al. 2005, Sakai et al 2007). Jedoch bis heute kommen die VA selten bei neurochirurgischen Pathologien in Betracht. Die Gründe dazu sind die Befürchtungen, dass VA aufgrund von ihrem Einfluss auf direkte zerebrale Vasodilatation einen ICP-Anstieg auswirken können. Deshalb erfolgte nur sehr geringe Anzahl der klinischen Studie und meist in kleinen Patientengruppen, die die volatile Langzeitsedierung in neurochirurgischen Patienten untersuchten. Die erste derartige Studie wurde in Deutschland im Jahr 2012 von Bösel und Kollegen durchgeführt und umfasste nur 19 Patienten (Patienten mit intrazerebraler Blutung, Subarachnoidalblutung

und ischämischem Schlaganfall). Bösel und Kollegen konnten zeigen, dass Isofluran die zerebrale Oxygenierung, den Blutfluss oder den intrakraniellen Druck (kurzfristig und langfristig) in wirksamen Sedierungsdosen in klinisch relevantem Ausmaß nicht beeinflusste (Bösel et al. 2012). Darüber hinaus wurde die signifikante Verringerung der zerebralen Sauerstoffextraktion beobachtet (Bösel et al. 2012), was das neuroprotektive Potenzial der volatilen Anästhetika widerspiegelte. Dementsprechend ist es von Autoren erwartet, die Patienten mit beeinträchtigter zerebraler Mikrozirkulation (z. B. Vasospasmen bei subarachnoidaler Blutung, ischämische Penumbra bei Verschluss großer Gefäße) könnten von einer volatilen Sedierung profitieren.

Basierend auf der vorstehenden Studienlage ist die Anwendung der volatilen Anästhetika für langzeitige Sedierung auf der Intensivstation ein noch nicht komplett erforschtes Thema. Deswegen wollten wir unsere Untersuchung nur auf die langzeitsedierten und langzeitbeatmeten Patienten begrenzen (über 96 Stunden). Die mittlere Sedierungsdauer bei unseren Patienten war sogar deutlich länger als 96 Stunden (der Mittelwert der Sedierungszeit betrug 133,5 Stunden in der Gruppe volatiler Sedierung). Die langzeitbeatmeten Patienten sind meistens kritisch kranken Menschen mit gestörtem Stoffwechsel. Bei solchen Patienten könnten die erwartete Pharmakodynamik und -kinetik von Medikamenten nicht immer zuverlässig antizipiert werden. Deswegen wollten wir die Sicherheit und Vorteile der untersuchten Sedierungsformen in dem intensivmedizinischen Kollektiv untersuchen.

Das Spektrum der Patienten in unserer Studie unterschied sich wesentlich von den Patientenkollektiven in anderen klinischen Studien. Wir schlossen in unsere Studie die lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit SOFA-Score zwischen 0 und 16 Punkten ein, die elektiv postoperativ oder notfallmäßig auf die ICU aufgenommen wurden. Besonders wollten wir die Sedierungsformen bei neurochirurgischen Patienten vergleichen, da diese Patienten meistens aus ähnlichen Studien ausgeschlossen wurden. Deswegen sind die Patienten mit neurochirurgischen Pathologien der größte Teil der Patienten in unserer Studie (40,7% der Untersuchten).

Die Patienten mit internistischen Grunderkrankungen (medizinische Indikation zur Aufnahme) waren der zweitgrößte Teil (34,3% der Untersuchten). Dabei handelt es sich meist um ARDS-Patienten. Wir finden jedoch die Analysierung dieser Gruppe der

Patienten mit dekompenzierten somatischen Erkrankungen als viel versprechend, da bei multimorbiden somatischen Patienten häufig der Metabolismus gestört ist. In unsere Studie untersuchten wir die Funktion einzelner Organe nicht, sondern die Ergebnisse von vier validierten Scores. Die Scores erhalten in sich die Parameter von der Funktionsevaluierung der Organsystemen und sind geeignet, um die Multiorganversagen und Schwergrad des Zustandes abschätzen zu können (Fleig et al. 2011).

Bei vielen Studien wurden volatile Anästhetika mit Propofol als intravenöses Sedierungsmedikament verglichen (Jerath et al. 2017, Kim et al. 2017, Bellgardt et al. 2016). Propofol ist jedoch nur für die kurzzeitige Sedierung bis zu 72 Stunden zugelassen (Soukup et al. 2012). Somit wird im Rahmen der Langzeitsedierung meist Midazolam in Deutschland (Martin et al. 2005) angewendet und wurde in unserer Untersuchung als Referenz verwendet.

Bei der Studie werden primäre und sekundäre Outcomes definiert.

Entsprechend der o.g. Fragenstellungen wurde die retrospektive Studie durchgeführt. In der Studie wurden die Daten der 322 erwachsenen Patienten bearbeitet, die in den Jahren 2019-2020 auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden und >96 Stunden beatmet werden mussten. Es wurde gelingen aber nur 108 Patienten in unsere Studie aufgenommen zu können, weil viele Patienten wegen der Ausschlusskriterien ausgeschlossen sein sollten.

Die Patienten wurden nach der Sedierungsmethode in drei Gruppen eingruppiert. Gemäß unserem hausinternen ICU-Standardverfahren zur Sedierung wurde die Sedierungswahl in Anlehnung an den Vorerkrankungen und dem bestehenden Krankheitsbild verordnet (siehe Tabelle 3). Wenn wir uns die Verteilung der Vorerkrankungen nach Gruppen genauer anschauen, kann Folgendes bemerkt werden. Die Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, Emphysem) bekamen überwiegend die volatilen Anästhetika. Gleiche Sedierungswahl wurde bei den Patienten mit Adipositas und OSAS gemacht. Bei Multiorganfunktionsstörung wurde aufgrund der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik primär auch volatile Anästhetika angewandt. Es gab doch die Situationen, wenn die Sedierungsform während der Behandlung umgestellt werden musste. Insbesondere bei den neurochirurgischen Patienten bedurfte es die Umstellung auf Midazolam. Durch den Absorptionsfilter kann

CO₂ Retention auftreten, welche den Hirndruck negativ beeinflusst und die Änderung der Sedierungstherapie erfordert. Aufgrund der Pharmakodynamik von VA bei jungen Patienten wurde häufig primär Midazolam gewählt um ungewollte Aufwachreaktionen zu vermeiden.

Die Gruppen der Patienten waren aber relativ klein, da die Analyse zeitlich begrenzt wurde (2019 und 2020 Jahre) und viele von Patienten ausgeschlossen wurden, weil die Patienten keine von untersuchten Medikamenten bekamen. Infolgedessen ist anzunehmen, dass bei größerer Patientenzahl die signifikanten Ergebnisse erzielt hätten werden können.

Die Ergebnisse unserer Studie ergaben, dass die Patienten in der Gruppe volatiler Sedierung signifikant schwerer erkrankt waren. Die SOFA- und SAPS II-Scores bei der Aufnahme auf der ICU waren signifikant höher in der Gruppe volatiler Sedierung als in der Kontrollgruppe ($p=0,0168$ bei SOFA, $p=0,036$ bei SAPS II, siehe Tabelle 3 und Abbildungen 7 und 9). Gleiche Tendenz wurde auch im Apache II-Score beobachtet, obwohl die Signifikanz nicht bestätigt wurde ($p=0,5838$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 8). Die Gruppe volatiler Sedierung enthielt in sich signifikant größere Anzahl der Patienten mit internistischen (medizinischen) Indikationen zu Aufnahme (50% der Untersuchten in der Gruppe, $p=0,0497$) (siehe Tabelle 3 und Abbildung 6). Der größte Anteil von Patienten mit medizinischen Aufnahmeindikationen litten an einem ARDS (57%), dementsprechend gab es deutlich mehr ARDS-Patienten in der Gruppe mit volatiler Sedierung. Das Acute Respiratory Distress Syndrome ist die medizinisch schwerste Form eines Lungenversagens, was häufig mit einem Multiorganversagen assoziiert und per se mit sehr hoher Mortalität verbunden ist.

Nur wenige Studien analysierten die Scores-Werte und keine von denen berücksichtigten alle vier Scores. Die bisherigen klinischen Studien, die die Scores-Werte untersuchten, schränkten die Analyse auf das SAPS II-Score (Bellgardt et al. 2016, Soukup et al. 2023, Foudraine et al. 2021). Das Patientenkollektiv der o.g. Studien unterschied sich von unseren Patienten. Die Patienten in diesen Studien waren kommensurabel und vergleichbar gemäß dem Schweregrad der Grunderkrankung. Die Analyse des Mittelwerts des SAPS-II-Scores in der Studie von Bellgardt und Kollegen gaben 40 ± 14 Punkten in der Isofluran-Gruppe und 40 ± 12 Punkten in der Propofol/Midazolam-Gruppe ($p=0,94$) (Bellgardt et al. 2016). Die Medians- und

Quartilsanalyse des SAPS-II-Scores in der Studie von Soukup und Kollegen zeigten 40 (29-49) Punkten in der Propofol/Midazolam-Gruppe und 38 (31-45) in der Sevofluran-Gruppe ($p=0,801$) (Soukup et al. 2023). In der Studie von Foudraine und Kollegen waren die Patienten ebenso vergleichbar gemäß dem SAPS-Score (Median: 69 Punkten in der Gruppe mit intravenöser Sedierung und 66 Punkten in der Sevofluran-Gruppe, $p=0,51$) (Foudraine et al. 2021).

In unsere Studie fanden wir eine Tendenz zu längerer Beatmungsdauer in der Gruppe volatiler Sedierung im Vergleich zu der Midazolam-Gruppe (MW \pm SD 509 \pm 301,7 Stunden in der Gruppe volatile Sedierung vs. MW \pm SD 471,1 \pm 301 Stunden in der Midazolam-Gruppe). Die längste Beatmungszeit wiesen die Patienten in der Gruppe kombinierte Sedierung auf (MW \pm SD 613,6 \pm 328,7 Stunden) (siehe Tabelle 4 und Abbildungen 11-12) und davon hauptsächlich neurochirurgische Patienten (52,2%) (siehe Tabelle 3 und Abbildung 6). Dies ist einen Widerspruch zu den bisherigen Studien und zeigt eine Limitation dieser Studie auf. Die Sedierungsdauer und Beatmungszeit dieser Patienten werden im Vergleich zur Kurzzeitsedierung nicht durch die Sedierungsform, sondern auch durch das Krankheitsbild, in diesem Falle durch Hirndruck und neurologische Regeneration bestimmt. Die neurochirurgischen Patienten benötigen oft die prolongierte Beatmung, da dies ein der Komponente der Hirndruckbehandlung ist (Bösel et al. 2012).

Trotz der beobachteten Tendenz wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Sedierungsgruppen in Bezug auf die Beatmungsdauer festgestellt ($p=0,1995$, siehe Tabelle 4 und Abbildungen 11 und 12). Manche der klinischen Studien und Metaanalysen präsentierten die ähnlichen Schlussfolgerungen (Soukup et al. 2023, Jerath et al. 2017, Bellgardt et al. 2016).

Die neulich veröffentlichte prospektive, randomisierte kontrollierte monozentrische klinische Studie aus Deutschland von Soukup und Kollegen (2023) konnte ebenfalls keine Differenz bezüglich der Beatmungsdauer zwischen zwei untersuchten Sedierungsgruppen aufzeigen (Median 326 Stunden in der Gruppe Propofol/Midazolam; $n=36$ vs. Median 396 Stunden in der Sevofluran-Gruppe; $n=33$; $p = 0,829$) (Soukup et al. 2023). In der Studie von Soukup und Kollegen wurde die Langzeitsedierung untersucht. So betrug der Median der Sedierung 94,7 Stunden in der

Propofol/Midazolam-Gruppe und 137 Stunden in der Sevofluran-Gruppe ($p=0,1011$). Dabei wurden ebenfalls die neurologischen und neurochirurgischen Patienten eingeschlossen, sowie in unserer Arbeit. Die Anzahl der Patienten in beschriebener Arbeit ist aber leider gering.

Jerath und Kollegen (2017) untersuchten in einer Metaanalyse die Sedierungsregime auf den Intensivstationen. Dabei wurden die volatilen (Sevofluran, Isofluran, Desfluran) mit intravenösen (Midazolam oder Propofol) Anästhetika verglichen. Insgesamt wurden 989 Patienten von internistischen, allgemeinchirurgischen und kardiochirurgischen Profilen eingeschlossen. Die Sedierungszeit wurde als kurzzeitige Sedierung (24 Stunden und weniger) und langzeitige Sedierung (>24 Stunden) definiert. Die Dauer der maschinellen Beatmung zwischen den Gruppen mit volatiler und intravenöser Sedierung unterschied sich nicht wesentlich (Unterschied der Mittelwerte 2,0 Stunden; $p=0,03$) (Jerath et al. 2017). Diese Metaanalyse basiert jedoch auf 4 Studien mit insgesamt 341 Patienten, wovon in drei von vier Studien kurzzeitige Sedierung (24 Stunden und weniger) untersucht wurden.

Eine weitere retrospektive Studie von Bellgardt und Kollegen (2016) analysierte die Daten der 200 chirurgischen Patienten, die postoperativ mehr als 96 Stunden sediert und beatmet wurden. Die Dauer der Beatmung war grösser in der Gruppe mit Isofluran, jedoch die Differenz war nicht signifikant ($p=0,17$). Es wurden auch die beatmungsfreien Tage am Tag 30 und 60 untersucht. In der Isofluran-Gruppe gab es signifikant mehr beatmungsfreie Tage zu dem Tag 60 (32.5 ± 29.2 Tage vs. 23.2 ± 28.2 Tage; $p=0,03$), aber keinen Unterschied bezüglich der beatmungsfreien Tage am Tag 30 (7.4 ± 9.5 Tage vs. 7.7 ± 10.4 Tage; $p=0,81$) (Bellgardt et al. 2016).

Einige Autoren zeigten andere Ergebnisse zu unseren Daten (Krannich et al. 2017, Foudraine et al. 2021).

Die retrospektive Beobachtungsstudie von Krannich und Kollegen (2016) deutete auf signifikanten Unterschied der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen mit volatiler und intravenöser Sedierung. In der Studie wurden die Daten von 369 langzeitsedierten Patienten analysiert. Die Patienten bekamen die Sedierung entweder mit Isofluran oder mit Midazolam. Die Beatmungsdauer war in der Isofluran-Gruppe mit einem Median von 170 Stunden (IQA 87–323 Stunden) gegenüber 269 Stunden (IQA 122–530 Stunden) in der Midazolam-Sedierungsgruppe signifikant kürzer ($p=0,003$). Die Analyse nach

Ausschluss verstorbener Patienten ergab auch eine signifikant kürzere Beatmungsdauer (Isofluran: n=59; Median 226 Stunden; IQA 153–426 Stunden vs. Midazolam n=61; Median 413 Stunden; IQA 165–649 Stunden; p=0,032) (Krannich et al. 2017). Krannich und Kollegen untersuchten die chirurgischen Patienten, die sich die Herzoperationen mit intraoperativem Herzstillstand unterzog. Zusätzlich wurden diese Patienten mit einem gezielten Temperaturmanagement behandelt. Dieses Patientenkollektiv war in unsere Untersuchung eine Minorität. Im Uniklinikum Tübingen werden herzchirurgische Patienten zeitnah extubiert. Bei komplexen Verläufen interagiert die volatile Sedierung mit der inhalativen Applikation von Medikamenten und kann nur im Einzelfall angewandt werden.

Noch eine retrospektive Studie von Foudraine und Kollegen (2021) gab die kürzere Beatmungszeit in der Gruppe volatiler Sedierung an (Median 34,3 Stunden; IQA 25,8 – 55,5 Stunden in der Sevofluran-Gruppe vs. Median 70,3 Stunden; IQA 42,5 – 115,2 Stunden in der Propofol/Midazolam-Gruppe; p=0,001) (Foudraine et al. 2021). Unsere Studie ist aber in vielen Aspekten von dieser Arbeit unterschiedlich. Foudraine und Kollegen untersuchten die Patienten, die nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand wiederbelebt wurden und bei denen ein Targeted Temperature Management als Therapiekonzept angewendet wurde. Die Beatmungsdauer und die Sedierungsdauer waren auch deutlich niedriger im Vergleich zu unserer Untersuchung.

In unserer Arbeit konnten wir die Tendenz zu höherer Inzidenz der Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP) in der Gruppe volatiler Sedierung beobachten. Die Ergebnisse waren aber nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu anderen Sedierungsgruppen (p=0,742, siehe Tabelle 5) und sind in Einklang mit der Studie von Soukup und Kollegen (Soukup et al. 2023).

Die Tendenz zu höherer Inzidenz der Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP) in der Gruppe mit volatiler Sedierung konnte durch die höhere Krankheitsschwere bei diesen Patienten erklärt werden und durch eine lange Beatmungszeit. Einige klinischen Studien ergaben, dass die Zahl der Behandlungskomplikationen wie eine VAP umso größer ist, je schwerer das Trauma bzw. die Grunderkrankung ist (Li et al. 2020, Lopes et al. 2019). Das Auftreten einer VAP ist mit verlängerten Dauern der Ventilation und des Krankenhausaufenthalts, mit einem größeren Antibiotikaverbrauch und mit erhöhter

Morbidität und Mortalität verbunden (Weinberger et al. 2021, Coelho et al. 2023, Yang et al. 2022).

Wir beobachteten den Trend zu längster antiinfektiver Therapie in der Gruppe volatiler Sedierung (in dieser Gruppe war die geringsten Antiinfektiva-freien Tage) (siehe Tabelle 6 und Abbildungen 13 und 14). Diese Tendenz war aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den untersuchten Gruppen ($p=0,4207$). Der „Antiinfektiva-freien Tage“-Parameter ist eng mit dem Auftreten einer nosokomialen Infektion verbunden und in dem Fall einander bedingt die Inzidenz der Ventilator-assoziierten Pneumonien. Zudem weisen die Patienten mit neurologischen, neurochirurgischen Interventionen häufig eine Leukozytose und Fieber auf ohne, dass ein Erreger nachzuweisen ist. Die kalkulierten Therapien bis zum Ausschluss einer Infektion gehen in die Analyse mit ein.

Die Verteilung des Indikationsaufnahmegrundes zeigte, dass es in der Gruppe mit volatiler Sedierung im Vergleich zu anderen Gruppen signifikant mehr Patienten gab, die sich große intraabdominelle Operationen unterziehen mussten (16,7% der Untersuchten in der Gruppe, $p=0,0497$; siehe Tabelle 3 und Abbildung 6). Wir analysierten in unserer Arbeit nur die langzeitige Beatmung (>96 Stunden). Wenn ein Patient nach einer großen intraabdominellen Operation langfristig sediert sein muss, handelt es sich meist um einen komplexen Verlauf inklusive Infektionen und langfristiger Beatmungsmuss. In solchen Fällen braucht es oft die prolongierten antiinfektiven Therapien, was zudem die Anzahl der Antiinfektiva-freien Tage in dieser Gruppe erklärt.

Unsere Analyse der Einflussfaktoren gab an, dass die VAP-Inzidenz und die „Antiinfektiva-freien Tage“ die Beatmungsdauer signifikant beeinflussen ($p=0,038$ und $p=0,0003$ entsprechend, siehe Abbildungen 23 und 24). Die Sedierungsform zeigte sich keinen signifikanten Einfluss auf die Beatmungsdauer zu haben ($p=0,233$, siehe Abbildung 23).

Die Analyse der Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC und im Krankenhaus in unserer Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sedierungsgruppen ($p=0,2265$ für die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC; $p=0,2352$ für die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus). Jedoch waren die beiden Aufenthaltsdauern tendenziell kürzer in der Midazolam-Gruppe (siehe Tabelle 7, Abbildungen 15 und 18). Die festgestellte Tendenz

zu kürzerer Liegedauer auf der ICU/IMC und im Krankenhaus bei Midazolam-sedierten Patienten ist abzuweichen zu den vielen anderen bisherigen klinischen Studien. Viele Untersuchungen wiesen keine unterschiedlichen Aufenthaltsdauern zwischen den Sedierungsgruppen auf (Soukup et al. 2023, Jerath et al. 2017, Kim et al. 2017, Bellgardt et al. 2016). Im Gegensatz zeigten manche Autoren die kontroversen Ergebnisse zu unseren Daten (Krannich et al. 2017, Foudraïne et al. 2021, De Hert et al. 2004).

Jerath und Kollegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der volatilen und intravenösen Sedierung in Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Jerath et al. 2017).

Die Studie von Soukup und Kollegen gab auch keine signifikante Differenz in Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU und im Krankenhaus an. Der Median der Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug 22,4 Tage in der Gruppe Propofol/Midazolam vs. Median 21,9 Tage in der Sevofluran-Gruppe ($p=0,683$). Der Median von der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war 33,2 Tage in der Gruppe Propofol/Midazolam vs. Median 29,4 Tage in der Sevofluran-Gruppe ($p=0,296$) (Soukup et al. 2023).

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Kim und Kollegen (2017) wurden volatile und intravenöse (Midazolam und Propofol) Sedierung verglichen. Insgesamt wurden 13 Studien im Zeitraum von 2004 bis 2017 inkludiert. In neun Studien von denen analysierten die Autoren ausschließlich kardiochirurgische Patienten. In einer Studie untersuchten sie verschiedene chirurgische Patienten und in drei Studien – Patienten mit internistisch-chirurgischem Profil. Die Sedierungszeit wurde als kurzzeitige (24 Stunden und weniger) und langzeitige Sedierung (>24 Stunden) definiert. Die Analyse der Aufenthaltsdauer fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sedierungsgruppen. Die Differenz der Mittelwerte von Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag bei 0,9 Stunden ($p=0,513$) und der Unterschied der Mittelwerte von Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war 0,5 Tage ($p=0,0585$) (Kim et al. 2017).

In der klinischen Studie von Krannich und Kollegen wurde dagegen eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der Isofluran-Gruppe dargestellt (Isofluran: Median 8 Tage; IQA 4-16 Tage vs. Midazolam: Median 13 Tage; IQA 6-27; $p=0,006$). Die erweiterte Analyse ohne verstorbene Patienten zeigte auch einen signifikanten Unterschied (Isofluran: $n=59$; Median 12 Tage; IQA 9–26 Tage vs. Midazolam: $n=61$; Median 23 Tage; IQA 11–34 Tage; $p=0,034$) (Krannich et al. 2017). Krannich und

Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Patienten nach Herzoperationen mit intraoperativem Herzstillstand. Die Patienten mit solchen Interventionen betragen nur die kleine Anzahl von uns untersuchten Patienten.

De Hert und Kollegen (2004) zeigten ebenfalls in ihrer klinischen Studie die kürzere Liegedauer auf der ICU und im Krankenhaus in der Gruppe volatiler Sedierung (Sevofluran, Desfluran) im Vergleich zur Gruppe intravenöser Sedierung (Propofol, Midazolam) ($p < 0,01$ für beiden Aufenthaltsdauer) (De Hert et al. 2004). In die Untersuchung wurden aber ausschließlich nur die kardiochirurgischen Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation aufgenommen. Die Aufenthaltsdauern waren auch deutlich geringer als in unserer Studie (die Aufenthaltsdauer auf der ICU war öfter weniger als 48 Stunden).

In der Studie von Foudraine und Kollegen war ebenso eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der ICU und im Krankenhaus bei Sevofluran-sedierten Patienten nachzuweisen. Der Median von der Aufenthaltsdauer auf der ICU in der Studie betrug 2,5 Tage in der Sevofluran-Gruppe vs. 4,1 Tage in der Propofol/Midazolam-Gruppe ($p = 0,001$). Der Median von der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war 5,5 Tage in der Sevofluran-Gruppe vs. 9,8 Tage in der Propofol/Midazolam-Gruppe ($p = 0,04$) (Foudraine et al. 2021). Somit war in dieser Studie insgesamt eine kürzere Verweildauer untersucht worden und kann deswegen somit nicht als Vergleich zu den hier präsentierten Daten herangezogen werden.

Eine retrospektive Studie, welche in Bezug auf die Aufenthaltsdauer vergleichbar zu unserer Untersuchung ist, zeigte ebenfalls einen Trend zu längeren Liegedauern in der Isofluran-Gruppe im Vergleich zu intravenöser Sedierung an. So betrug die Aufenthaltsdauer auf der ICU in der Isofluran-Gruppe 30 ± 20 Tage versus 26 ± 20 Tage in der Gruppe intravenöser Sedierung ($p = 0,19$). Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in der Isofluran-Gruppe lag bei 60 ± 39 Tage, in der Gruppe intravenöser Sedierung – 48 ± 39 Tage entsprechend ($p = 0,08$) (Bellgardt et al. 2016).

Anhand der fehlenden Unterschiede, stellte sich die Frage, welche Faktoren die Aufenthaltsdauer auf ICU und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus beeinflussen. Die Beatmungsdauer und das Alter der Patienten hatten einen signifikanten Einfluss auf die Aufenthaltsdauern auf der ICU/IMC ($p < 0,0001$ und $p = 0,0475$ entsprechend) (siehe Abbildungen 25 und 26). Das SOFA-Score bei Aufnahme hatte einen signifikanten

Einfluss auf die Aufenthaltsdauern der Untersuchten auf der ICU/IMC und im Krankenhaus ($p=0,01$ und $p=0,032$ entsprechend, siehe Abbildungen 29 und 30). Die Ergebnisse des SAPS II-Scores beeinflussten die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ($p=0,3694$, siehe Abbildung 30). Anders formuliert, die Evaluierung von Krankheitsschwere der Patienten bei der Aufnahme liefert plausible Prognose bezüglich der Behandlungsdauer. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurde durch die Beatmungsdauer der Patienten beeinflusst ($p<0,0001$) (siehe Abbildungen 27 und 28). Die Sedierungsform beeinflusste nicht die Aufenthaltsdauer der Patienten sowohl auf der ICU/IMC als auch im Krankenhaus.

Bei näherer Betrachtung wurden einige Patienten, insbesondere in dem neurologischen und neurochirurgischen Kollektiv, in die Rehabilitationsklinik oder heimatnah entlassen oder verlegt. Dies führt zu einem Bias in den Ergebnissen, weil die Krankenhausaufenthaltsdauer dadurch ggf. verkürzt werden könnte (es gab keinen Aufenthalt auf Normalstation in unserem Klinikum). Ebenfalls könnte es auch bei verstorbenen Patienten gelten. Die Gründe dafür ist der große Anteil der Patienten, besonders in der Midazolam-Gruppe, die die Ergebnisse der Studie fälschlich „verbessern“ könnten. Die Analysierung des Entlassungsgrundes der Patienten (siehe Tabelle 8 und Abbildung 19) zeigt, denn die Patienten in der Midazolam-Gruppe hatten die größte Mortalitätsrate (34,9% der Untersuchten aus der Gruppe sind in unserem Klinikum verstorben). Die Patienten aus dieser Gruppe wurden auch öfters in die anderen Kliniken verlegt (44,2%). Dies bedeutet, nahezu jeder zweite Patient wurde verlegt und oder wurde nicht aus der ICU verlegt. Die Daten aus anderen Krankenhäusern analysierten wir nicht und die Behandlungsergebnisse von den Patienten sind uns nicht bekannt.

Wenn wir uns die Mortalitätsrate in unserer Studie anschauen, zeigt sich folgende Tendenz. In der Gruppe mit volatiler Sedierung wies trotz der höchsten Rate der Vorerkrankungen (70,7%; $p=0,1813$), signifikant höherer Krankheitsschwere (SAPS II, SOFA), signifikant größte Anteil an internistischen Patienten (vorwiegend ARDS-Patienten), die niedrigste Mortalitätsrate auf (28,6% der Verstorbenen in der VA-Gruppe; $p=0,9262$; siehe Tabelle 8 und Abbildung 19).

Die Analyse der Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate zeigte jedoch, keinen signifikanten Einfluss der Sedierungsform auf die Mortalität ($p=0,3373$, siehe Abbildung 21). Dagegen hatten bestehende Vorerkrankungen und die Schwere der Erkrankungen den signifikanten Einfluss auf die Mortalität ($p=0,0009$ für Vorerkrankungen und $p=0,04877$ für SOFA-Score, siehe Abbildungen 21 und 22).

Diese Ergebnisse gehen in Einklang mit der Studie von Jerath und Kollegen. Die Autoren analysierten die Mortalität in 3 Studien mit insgesamt 241 eingeschlossenen Patienten. Sie feststellten keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate im Krankenhaus zwischen den verschiedenen Arten der verwendeten Sedierung ($p=0,95$) (Jerath et al. 2017).

Foudraine und Kollegen fanden auch keine signifikante Differenz in Bezug der Mortalität bei unterschiedlichen Sedierungsformen (44,7% in der Gruppe intravenöser Sedierung vs. 40% in der Sevofluran-Gruppe) (Foudraine et al. 2021).

Die klinische Studie von Bellgardt und Kollegen zeigte jedoch signifikant niedrigere Mortalitätsrate in der Isofluran-Gruppe. Die Tendenz zur geringeren Mortalitätsrate blieb während der Hospitalisationszeit (die Mortalitätsrate in Isofluran-Gruppe 40% versus 63% in der Gruppe intravenöser Sedierung, $p<0,005$) und 365 Tag nach der Aufnahme (1-Jahres-Sterblichkeit in Isofluran-Gruppe 50% versus 70% in der Gruppe intravenöser Sedierung, $p=0,013$). Nach dem Ausschluss der jüngeren, der älteren und der Patienten mit kombinierter Therapie blieb der Unterschied in der Mortalitätsrate weiterhin signifikant (Bellgardt et al. 2016). Bellgardt und Kollegen untersuchten die postoperativen Patienten (Allgemeinchirurgie-, Gefäßchirurgie-, Orthopädie-, Trauma-Patienten). Im Unterschied zu unserer Studie analysierten die Autoren keine Patienten des neurochirurgischen und somatischen Profils.

Es wurde in unserer Arbeit auch die Entwicklung des Delirs analysiert. Es gibt viele Studien, die die Benzodiazepine als ein unabhängiger Risikofaktor für die Delirentwicklung bestätigen (Baron et al. 2020, Shafer 1998). Die mechanische Beatmung und derer Dauer sind weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs (Mehta et al. 2015). Bis jetzt gibt es jedoch keine Beweise, ob die volatilen Anästhetika auch delirogen sind. Es wurde aber beobachtet, dass die Patienten nach inhalativer Sedierung rasch aufwachen und dabei ängstlich und unruhig sein können. Hierbei ist es

noch nicht klar, ob das rasche Aufwachen nach der Anwendung der volatilen Anästhetika ein Risikofaktor für ein Delir wäre. Dieses Thema beschäftigt viele ärztlichen und wissenschaftlichen Kollegen, denn die Entwicklung eines Delirs wird definitiv die Behandlung negativ beeinflussen. Das Auftreten eines Delirs ist mit schlechterer globalen kognitiven Funktion nach 3 und 12 Monaten nach der Behandlung assoziiert (Girard et al. 2010, Pandharipande et al. 2013), mit längerer maschineller Beatmung und Hospitalisationsdauer (Mehta et al. 2015) und mit einer höheren 6-Monats-Mortalitätsrate (Ely et al. 2004) verbunden.

Die Inzidenz des Delirs unterschied sich in unserer Studie nicht zwischen verschiedenen Sedierungsformen. Wir beobachten aber die Tendenz, dass die Patienten aus der Gruppe kombinierter Sedierung seltener an einem Delir litten (4,4% der Untersuchten in dieser Gruppe; siehe Tabelle 5).

Es gibt starke Hinweise darauf, dass das Alter und die Schwere von den Grunderkrankungen unabhängigen Risikofaktoren für Delirentwicklung sind (Zaal et al. 2015). Dies widerspiegelt sich in unseren Ergebnissen. Die Patienten aus der Gruppe kombinierter Sedierung waren signifikant jünger ($p=0,048$; siehe Tabelle 3). Auch die Evaluierung und die Analyse der Schwere des allgemeinen Zustandes zeigten, dass die Patienten dieser Gruppe in allen Scores die niedrigsten Punktzahl bekamen (siehe Tabelle 3 und Abbildungen 7-10). So waren die Erkrankungsschwer bei den Patienten mit kombinierter Sedierung gemäß auf SOFA und SAPS II-Score signifikant leichter ($p=0,0168$ und $p=0,036$ entsprechend). Wir können jedoch keine Aussage machen, bezüglich Sedierung als Risikofaktor für Delirentwicklung. Die Analyse der Einflussfaktoren fand keinen signifikanten Einfluss der Zugehörigkeit zu einer Sedierungsgruppe auf die Delir-Inzidenz in unserer Studie ($p=0,2692$).

Im Gegensatz zu unseren Daten bewiesen Kim und Kollegen eine signifikant geringere Delir-Inzidenz in der Gruppe mit volatiler Sedierung im Vergleich zur intravenösen Sedierung ($p=0,033$) (Kim et al. 2017). In diese Studie wurden aber überwiegend die kardiochirurgischen Patienten eingeschlossen und die Sedierungsdauer war deutlich geringer als bei den Patienten in unserer Untersuchung (oft kürzer als 24 Stunden).

Foudraine und Kollegen gab auch eine signifikant niedrigere Delirinzidenz in der Gruppe volatiler Sedierung an (16,1% der Patienten in der Sevofluran-Gruppe vs. 37,3%

der Patienten in der Propofol/Midazolam-Gruppe; $p=0,001$) (Foudraine et al. 2021). Bei den Patienten in der Sevofluran-Gruppe wurde die Körperkerntemperatur aber bis zu 36°C im Rahmen eines Targeted Temperature Managements abgesenkt, bei den Patienten in der Propofol/Midazolam-Gruppe – bis zu 33°C . Die Körperkerntemperatur konnte viele Outcome-Parametern einschließlich Delir beeinflussen.

In einer randomisierten klinischen Studie von Jiang und Kollegen (2022) wurde keine signifikante Differenz in Bezug von der Delirinzidenz aufgewiesen ($p=0,231$). So entwickelte sich ein Delir auf der ICU bei 18,7 % der Patienten nach volatiler Sedierung und bei 22,4 % der Patienten nach intravenöser Sedierung (wenn wir uns aber die Medikamente für die untersuchte intravenöse Sedierung anschauen, ist leider nur Propofol als intravenöser Sedierungsmedikament analysiert) (Jiang et al. 2022). In dieser Studie wurden ebenso ausschließlich nur die kardiochirurgischen Patienten eingeschlossen, die postoperativ zeitnah auf der Intensivstation geweckt und extubiert wurden. Dies alles erlaubt nicht, unsere Studie mit der Studie von Jiang und Kollegen zu vergleichen. Noch als eine Limitation der Studie konnte die Verabreichung des Midazolam in beiden Untersuchungsgruppen betrachtet werden (bei 11,8% der Untersuchten in der VA-Gruppe und bei 9,9% der Untersuchten in der Propofol-Gruppe). Da das Midazolam eine delirogene Wirkung besitzt, konnte dies die Ergebnisse beeinflussen.

Also mit derzeitiger Studienlage bleiben noch viele offene Fragen. Und eine der Hauptfragen ist, ob die volatilen Anästhetika besser als übliche intravenöse Sedativa für Langzeitsedierung sind und als Mittel der ersten Wahl auf der Intensivstation betrachten werden können. Besonders aktuell ist dieses Thema nach den Ankündigungen über umweltschädliche Wirkung der volatilen Anästhetika.

Alle volatilen Anästhetika sind starke Treibhausgase. Die stärkste schädliche Wirkung besitzt Desfluran, die schwächste – Sevofluran. Dies wurde in CO_2 -Äquivalenten umgerechnet. So hat Desfluran ein mehr als 2.500-fach größeres Treibhauspotenzial als CO_2 . Das Treibhauspotenzial von Isofluran ist in 510-fach höher als CO_2 und von Sevofluran – in 130-fach höher als CO_2 . Zusätzlich dazu zirkulieren die volatilen Anästhetika lange Zeit in der Atmosphäre (Desfluran – 14 Jahre, Isofluran – 3,2

Jahre und Sevofluran – 1,1 Jahre), was die potenziell schädlichen Wirkungen auf unsere Umwelt noch verlängert (Richter et al. 2020).

Laut dem Klimaschutzplan der Bundesregierung (veröffentlicht am 18.08.2021) sollten die Treibhausgasemissionen bis zum Jahr 2030 um mindestens 65% gesenkt werden, bis 2040 – um mindestens 88%. Ab 2050 soll Europa als Ganzes klimaneutral sein, was garantieren soll, dass keine negative Treibhausgasemissionen in die Atmosphäre zu gelangen (Umweltbundesamt 2022). Deswegen ist es die Entwicklung neuer technischer Vorrichtungen sehr bedeutend, die die volatilen Anästhetika eingefangen, vernichtet oder recycelt werden können. Auf dem Markt gibt es bereits die ersten Absorptionsfilter, welche diese Funktionen verfügen. Man sollte aber die Anwendung der verschiedenen Absorbitionstechniken für alle Kliniken zwingend empfehlen, um unsere Umwelt für kommende Generationen zu bewahren und zu schützen.

Der Bedarf an dem nötigen Equipment war besonders groß in den letzten Jahren. In der Zeit der COVID-19-Pandemie benötigten viele Krankenhäuser mehr Sedierungsmittel und die Anwendung der volatilen Anästhetika wurde in der Zeit erweitert. Die Arbeit von Blondonnet und Kollegen (2022) zeigte die interessanten Daten bezüglich der Verwendung volatiler Anästhetika in Frankreich während der Pandemie. Als Hauptgründe für derer Anwendung nannten die befragten Ärzte den „Bedarf an zusätzlichem Beruhigungsmittel“ (62 %), den „Mangel an intravenösen Beruhigungsmitteln“ (38 %) und die „Beteiligung an einer klinischen Studie“ (30 %). Die Hauptgründe für den Verzicht auf Inhalationssedierung waren das „Gerät nicht verfügbar“ (76 %), die „mangelnde Vertrautheit“ (60 %) und „kein Training für die Teams“ (58 %). Mehr als 70 % der Befragten waren insgesamt zufrieden mit der Anwendung der inhalativen Sedierung. Fast 80 % der Befragten gaben an, dass die inhalative Sedierung eine gute Alternative zur intravenösen Sedierung für die Behandlung von COVID-19-Patienten war (Blondonnet et al. 2022).

Die Ergebnisse der letztgenannten Studie würden die Kollegen der ICU bestimmt unterstreichen. Zudem macht es klar, dass der Einsatz von volatilen Anästhetika einer gewissen Erfahrung und „know how“ bedarf. Es gibt derzeit wenige Studien, die ein

Patientenkollektiv vergleichbar zu unserer Untersuchung analysiert haben. Unserer Studie konnten sowohl die Resultate der anderen klinischen Studien bestätigen aber zeigten auch Unterschiede auf. Hierbei konnten wir jedoch neue Erkenntnisse in dem Forschungsfeld der Langzeitsedierung auf der Intensivstation gewinnen, insbesondere spielt die Schwere der Grunderkrankung und die Art der Intervention eine bedeutende Rolle. Die Sedierungsanalyse der neurochirurgischen Patienten sollte ein extra Augenmerk bekommen, weil die Grunderkrankung ein detaillierteres und spezielleres Readout bedarf. Weitere Studien, einschließlich groß angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter, prospektiver Studien sind erforderlich, um den möglichen Nutzen einer langfristigen Sedierung mit den volatilen Anästhetika bei beatmeten Patienten je nach Grunderkrankung zu beweisen oder zu widerlegen, auch das langfristige Follow-up der Patienten wäre wünschenswert.

4.1. Limitationen

Unsere klinische Studie hatte auch leider manche Einschränkungen. Das wesentlichste ist, dass die Studie retrospektiv, nicht randomisiert und nicht verblindet war. Dies könnte zu vielen Störfaktoren führen, wie z.B. behandelnde Ärzte waren nicht „verblindet“ bezüglich der Art der Sedierung und konnten selber die Sedierungsmedikamente nach klinischem Bild der Patienten oder persönlichem Vorzug anordnen oder umstellen.

Die Dosis der verabreichenden Sedativa wurde nach erwünschtem Sedierungsniveau und dem Sedierungsziel verordnet. Das Patientenkollektiv war ziemlich heterogen bezüglich der Grunderkrankungen und Krankheitsschwere. Das benötigte unterschiedliche Sedierungsniveau und entsprechend verschiedene Sedierungstiefe bei den Patienten könnten die Beatmungszeit, die Hospitalisationszeit aber auch die Inzidenz der Komplikationen und die Behandlungsergebnisse beeinflussen und wurden nicht analysiert

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und entsprechend der Stichprobengrößen war gering und die Studiendauer zeitlich limitiert. Letztlich wurden 108 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Deswegen sind die Ergebnisse möglicherweise nicht direkt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Des Weiteren

schränkte eine ausgeprägte Heterogenität der Patienten hinsichtlich der vorliegenden Grunderkrankungen und ihrer Schwere, der Indikationen für die Aufnahme auf die Intensivstation und der vorbestehenden Vorerkrankungen die Interpretationsmöglichkeiten der erhobenen Befunde ein. Die Patienten waren bezüglich des Alters auch signifikant unterschiedlich. Sowohl die kleine Stichprobengröße als auch die Heterogenität der Patienten konnten die primären und sekundären Zielparameter beeinflussen. Daher konnten mehrere Ergebnisse zu schwach sein.

Die Unterschiede im Patientenmanagement konnten auch eine Rolle spielen. Zum Beispiel, für die Evaluation der Sedierungstiefe und entsprechend für die Bewertung der nötigen Sedierungstiefe wurde die RASS-Skala etabliert. Die Evaluation wurde von verschiedenen Ärzten und Intensivstationspflege durchgeführt. Die Faktoren der menschlichen Einschätzungen konnten sehr wahrscheinlich voneinander, aufgrund der standardisierten Ausbildung und Schulung, nicht relevant unterscheiden. Doch für die klare Bewertung der Schlussfolgerungen konnten die auch berücksichtigt werden.

Last but not least, es wurde keine Langzeitbeobachtung miteinbezogen. Patienten, die aus dem Haus entlassen oder verlegt wurden, wurden nicht analysiert.

5. Zusammenfassung

Das Ziel unserer Untersuchung war die Effektivität und der Profit der volatilen Anästhetika im Sinne einer Langzeitsedierung im Vergleich zu etablierten intravenösen Sedierungskonzepten zu überprüfen. Dazu wurden folgende bedeutenden Behandlungskriterien analysiert: die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, die Inzidenz solcher Komplikationen wie Ventilator-assoziierte Pneumonien, Aspiration, Delir und im Endeffekt die Behandlungsergebnisse. Die vollkommen unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der volatilen Anästhetika (gute Steuerbarkeit, schneller Wirkeintritt und Abbau nach Beendigung, organunabhängige Elimination und fehlende Kumulation, Präkonditionierung und organprotektive Effekte) waren zumindest in Kurzzeit-Sedierungsstudien bezüglich Therapieergebnisse gegenüber intravenösen Sedativa überlegen.

Die Studie wurde retrospektiv über eine Auswertung der elektronischen Akten von Patienten während des gesamten Aufenthaltes im Klinikum durchgeführt. In der Studie wurden die Daten der 322 erwachsenen Patienten analysiert, die in den Jahren 2019-2020 auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden und über 96 Stunden maschinell beatmet werden sollten. Letztlich, nach der Bearbeitung der Ausschlusskriterien, konnten die 108 Patienten in die Arbeit eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer wurden nach in Anlehnung an die applizierte Sedierung in 3 Gruppen eingruppiert. In die Gruppe 1 (Sedierung nur mit Midazolam) wurden 43 Patienten (39,8%), in die Gruppe 2 (Sedierung nur mit volatilen Anästhetika) – 42 Patienten (38,9%) und in die Gruppe 3 (kombinierte Sedierung mit Midazolam und volatilen Anästhetika) – 23 Patienten (21,3%) eingeschlossen. Mit diesen Daten war die ermittelte, statistisch notwendige Stichprobengröße erreicht.

Die Heterogenitätsprüfung der Patienten in den Gruppen zeigte auf, dass die Patienten in allen Sedierungsgruppen in Bezug der Geschlechtsverteilung ($p=0,6627$) und der Vorerkrankungen ($p=0,1813$) kommensurabel waren. Im Betracht des Alters ($p=0,048$) und der Indikationen für Aufnahme auf die Intensivstation ($p=0,0497$) waren die Patienten signifikant different. In der Gruppe kombinierter Sedierung waren die Patienten signifikant jünger. Die Gruppe volatiler Sedierung hatte den größten Anteil der

Patienten mit internistischen (medizinischen) Grunderkrankungen (50%), wovon die Mehrzahl an ARDS litten (14 Patienten von 42 Patienten, also 33%). In den Gruppen mit Midazolam und kombinierter Sedierung litten die Mehrheit der Probanden unter einer neurochirurgischen Pathologie (58,1% in der Midazolam-Gruppe und 52,2% in der Gruppe kombinierter Sedierung entsprechend). Die Patienten aller Gruppen unterschieden sich in der Krankheitsschwere bei der Aufnahme auf die ICU/IMC signifikant. Die Einschätzung der Krankheitsschwere durch das Scoring-System (SOFA, Apache II, SAPS II, TISS 10) zeigte, dass die Patienten in der Gruppe kombinierter Sedierung eine geringere Schwere der Grunderkrankung aufwiesen (bei SOFA- und SAPS II-Score signifikant, $p=0,0168$ und $p=0,036$ entsprechend). Die Patienten in der Gruppe volatiler Sedierung hatten den schwersten primären somatischen Zustand durch die o.g. Scores.

In unserer Studie wurden keine signifikanten Unterschiede sowohl in der Beatmungsdauer ($p=0,1995$) als auch in der Aufenthaltsdauer zwischen den Sedierungsgruppen gefunden. Die Aussage bezog sich sowohl auf die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC als auch im Krankenhaus ($p=0,2265$ für die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC, $p=0,2352$ für die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus entsprechend).

In der Studie konnten wir keine signifikante Differenz bezüglich Averse Events, wie Ventilator-assoziierten Pneumonie, Aspiration und Delir in den Gruppen feststellen. Die statistische Analyse ergab, dass die Art der langzeitigen Sedierung keinen Einfluss auf die Häufigkeit dieser Komplikationen in unserem Kollektiv hatte ($p=0,742$ für Ventilator-assoziierten Pneumonien, $p=0,8468$ für Aspiration und $p=0,2637$ für Delir entsprechend). Die Analyse der Antiinfektiva-freien Tage zeigte auch keine signifikante Differenz zwischen den Sedierungsgruppen ($p=0,4207$).

Die Behandlungsergebnisse (wie Verlegung ins andere Krankenhaus, Verlegung in eine Rehabilitations-Einrichtung oder Entlassung nach Hause), inklusive die Mortalitätsrate, waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den von uns untersuchten Gruppen ($p=0,9268$) und wurden nicht von den verwendeten Sedierungsformen beeinflusst ($p=0,339$ für Mortalitätsrate). Tendenziell verstarben die Patienten mit volatiler Sedierung seltener und wurden öfter nach Hause entlassen werden ($p=0,9268$).

In unserer Studie wurde die Mortalität von den vorbestehenden Vorerkrankungen ($p=0,0009$) und von der Krankheitsschwere der Grunderkrankung ($p=0,04877$) signifikant beeinflusst. Antiinfektiva-freien Tage ($p=0,0003$) und das Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie ($p=0,03$) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Beatmungsdauer. Die Aufenthaltsdauer auf der ICU/IMC wurde von der Beatmungsdauer ($p<0,0001$), dem Alter der Untersuchten ($p=0,0475$) und der Krankheitsschwere ($p=0,01071$ für SOFA-Score) beeinflusst. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurde von der Beatmungsdauer ($p<0,0001$) und der Krankheitsschwere bestimmt ($p=0,03233$ für SOFA und $p=0,03694$ für SAPS II-Score entsprechend). Die Sedierungsform beeinflusste die o.g. Parameter nicht.

6. Literaturverzeichnis

- Agarwal, B., Stowe, D. F., Dash, R. K., Bosnjak, Z. J., & Camara, A. K. (2014). Mitochondrial targets for volatile anesthetics against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in Physiology*, 5, 341.
- American Thoracic Society. (2005). Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 388-416.
- Baron, D. M., Metnitz, P. G., & Gustorff, B. (2010). Sedierung und Analgesie auf der Intensivstation: Physiologie und Anwendung. *Wiener klinische Wochenschrift*, 122(15), 455-464.
- Baron, R., Binder, A. et al. (2020). Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2020 (DAS-Guideline 2020) – short version. *Ger Med Sci* 13: Doc19.
- Baron, R., Binder, A., Biniek, R., Braune, S., Buerkle, H., Dall, P., ... & Weisshaar, G. (2015). Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *GMS German Medical Science*, 13.
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gélinas, C., Dasta, J. F., ... & Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 41(1), 263-306.
- Bellgardt, M., Bomberg, H., Herzog-Niescery, J., Dasch, B., Vogelsang, H., Weber, T. P., ... & Meiser, A. (2016). Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: retrospective analysis. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*, 33(1), 6-13.
- Bienengraeber, M. W., Weihrauch, D., Kersten, J. R., Pagel, P. S., & Warltier, D. C. (2005). Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascular pharmacology*, 42(5-6), 243-252.
- Blondonnet, R., Balde, A., Zhai, R., Pereira, B., Futier, E., Bazin, J. E., ... & Jabaudon, M. (2022). Use of volatile anesthetics for sedation in the ICU during the COVID-19 pandemic: A national survey in France (VOL'ICU 2 study). *Plos one*, 17(12), e0278090.
- Bösel, J., Purrucker, J. C., Nowak, F., Renzland, J., Schiller, P., Pérez, E. B., ... & Steiner, T. (2012). Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa®: effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive care medicine*, 38, 1955-1964.
- Bremer, F., Reulbach, U., Schwilden, H., & Schüttler, J. (2004). Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Therapeutic drug monitoring*, 26(6), 643-649.
- Coelho, L., Moniz, P., Guerreiro, G., & Póvoa, P. (2023). Airway and Respiratory Devices in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Medicina*, 59(2), 199.
- De Hert, S. G., Van der Linden, P. J., Cromheecke, S., Meeus, R., ten Broecke, P. W., De Blier, I. G., ... & Rodrigus, I. E. (2004). Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with

- cardiopulmonary bypass. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 101(1), 9-20.
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) e.V. Ansprechpartner: Prof. Dr. med. J. Meixensberger, <https://www.dgnc.de/gesellschaft/fuer-patienten/intrakranieller-druck/> [Zugriff 12.03.2023].
- Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (2017). Schädel-Hirn-Traumata im häuslichen Umfeld nehmen zu: Häufigkeit und Prognose nach Daten des Statistischen Bundesamtes. <https://www.dgnc.de/aerzte/aktuelle-meldungen/604-schaedel-hirn-traumata-im-haesuslichen-umfeld-nehmen-zu-haeufigkeit-und-prognose-nach-daten-des-statistischen-bundesamtes.html> [Zugriff 08.11.2022].
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell Jr, F. E., ... & Dittus, R. S. (2004). Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*, 291(14), 1753-1762.
- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., ... & Bernard, G. R. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 289(22), 2983-2991.
- Erkens, U. (2011). Maschinelle Beatmung. *DoctorConsult-The Journal. Wissen für Klinik und Praxis*, 1(4), e249-e255.
- Fleig, V., Brenck, F., Wolff, M., & Weigand, M. A. (2011). Scoring-Systeme in der Intensiv-medicin Grundlagen, Modelle, Anwendung und Grenzen. *Anaesthesist*, 60, 963-974.
- Foudraine, N. A., Algargoush, A., van Osch, F. H., & Bos, A. T. (2021). A multimodal sevoflurane-based sedation regimen in combination with targeted temperature management in post-cardiac arrest patients reduces the incidence of delirium: An observational propensity score-matched study. *Resuscitation*, 159, 158-164.
- Fragen, R. J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical therapeutics*, 19(3), 405-419.
- Fräßdorf, J., Huhn, R., Weber, N. C., Ebel, D., Wingert, N., Preckel, B., ... & Hollmann, M. W. (2010). Sevoflurane-induced preconditioning: impact of protocol and aprotinin administration on infarct size and endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation in the rat heart in vivo. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(6), 1289-1298.
- Gebrauchsanweisung für „CONTRAfluran“: <https://www.baxterprofessional.de/system/files/2021-06/Gebrauchsanweisung-CONTRAfluran.pdf> [Zugriff 06.11.2022].
- Girard, T. D., Jackson, J. C., Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Thompson, J. L., Shintani, A. K., ... & Ely, E. W. (2010). Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine*, 38(7), 1513.
- Girard, T. D., Pandharipande, P. P., & Ely, E. (2008). Delirium in the intensive care unit. *Critical care*, 12(3), 1-9.
- Goff, M. J., Arain, S. R., Ficke, D. J., Uhrich, T. D., & Ebert, T. J. (2000). Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane

- and thiopental. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(2), 404-408.
- Grasshoff C., Antkowiak B. Propofol and sevoflurane depress spinal neurones in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology*. 2004; 101: 1167-1176
- Grasshoff, C., & Antkowiak, B. (2006). Effects of isoflurane and enflurane on GABAA and glycine receptors contribute equally to depressant actions on spinal ventral horn neurones in rats. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 97(5), 687-694.
- Gray, J. J., Bickler, P. E., Fahlman, C. S., Zhan, X., & Schuyler, J. A. (2005). Isoflurane neuroprotection in hypoxic hippocampal slice cultures involves increases in intracellular Ca²⁺ and mitogen-activated protein kinases. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 102(3), 606-615.
- Heck, M., Fresenius, M., & Busch, C. H. (2017). *Repetitorium Anästhesiologie. Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. 8., überarbeitete Auflage 2017.
- Hennis, P. J., van Haastert, F. A., Mulder, A. J., & Spierdijk, J. (1988). Antagonism of midazolam sedation by flumazenil: a placebo-controlled study in patients recovering from intravenous anaesthesia with high doses of midazolam. *European journal of anaesthesiology*, 5(6), 369-376.
- Herrmann, J., Notz, Q., Schlesinger, T., Schmid, B., Stumpner, J., Kredel, M., ... & Lotz, C. (2020). Analgosedierung bei Covid-19-Intensivpatienten.
- Jabaudon, M., Boucher, P., Imhoff, E., Chabanne, R., Faure, J. S., Roszyk, L., ... & Constantin, J. M. (2017). Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled pilot study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(6), 792-800.
- Jerath, A., Panckhurst, J., Parotto, M., Lightfoot, N., Wasowicz, M., Ferguson, N. D., ... & Beattie, W. S. (2017). Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: a meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesthesia & Analgesia*, 124(4), 1190-1199.
- Jerath, A., Parotto, M., Wasowicz, M., & Ferguson, N. D. (2016). Volatile anesthetics. Is a new player emerging in critical care sedation?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(11), 1202-1212.
- Jiang, J. L., Zhang, L., He, L. L., Yu, H., Li, X. F., Dai, S. H., & Yu, H. (2022). Volatile Versus Total Intravenous Anesthesia on Postoperative Delirium in Adult Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 136(1), 60-69.
- Kim, H. Y., Lee, J. E., Kim, H. Y., & Kim, J. (2017). Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(49).
- Kitano, H., Kirsch, J. R., Hurn, P. D., & Murphy, S. J. (2007). Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27(6), 1108-1128.
- Klein, S.: Midazolam (2019), URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Midazolam_2598 [Zugriff 18.08.2021].
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert-Koch-Institut. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 1578-1590.

- Korth, M., & Opitz, A. (1989). Erste klinische Erfahrungen in der Langzeitsedierung mit Isofluran. *Methoden der Analgosedierung in der Intensivmedizin*, 46, 130-8.
- Krannich, A., Leithner, C., Engels, M., Nee, J., Petzinka, V., Schröder, T., ... & Storm, C. (2017). Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: an observational propensity-matched study. *Critical care medicine*, 45(4), e384-e390.
- Krauseneck, T., Seemüller, F., Krähenmann, O., Schelling, G., & Padberg, F. (2006). Psychiatrische Erkrankungen auf der Intensivstation-Teil I-Das Delir. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, 41(11), 720-726.
- Larsen, R. (2013). *Anästhesie und Intensivmedizin-Prüfungswissen: für die Fachpflege*. Springer.
- Li, Y., Liu, C., Xiao, W., Song, T., & Wang, S. (2020). Incidence, risk factors, and outcomes of ventilator-associated pneumonia in traumatic brain injury: a meta-analysis. *Neurocritical care*, 32, 272-285.
- Liptzin, B., & Levkoff, S. E. (1992). An empirical study of delirium subtypes. *The British Journal of Psychiatry*, 161(6), 843-845.
- Lopes, M. C. B. T., Wagner de Aguiar, J., & Whitaker, I. Y. (2019). In-hospital complications in trauma patients according to injury severity. *Journal of Trauma Nursing| JTN*, 26(1), 10-16.
- Ma, M., Li, R., Sun, W., Wang, Q., Yu, H., & Yu, H. (2020). Sevoflurane preconditioning inhibits cardiomyocyte injury induced by oxygen-glucose deprivation by modulating TXNIP. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(2), 889-897.
- marktforschung.de: Chi-Quadrat-Test, URL: <https://www.marktforschung.de/wiki-lexikon/marktforschung/Chi-Quadrat-Test/> [Zugriff 26.11.2021].
- Martin, J., Parsch, A., Franck, M., Wernecke, K. D., Fischer, M., & Spies, C. (2005). Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Critical Care*, 9(2), 1-7.
- Maschke, M. (2021). S1-Leitlinie: Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir. *DGNeurologie*, 4(2), 92-103.
- Mehta, S., Cook, D., Devlin, J. W., Skrobik, Y., Meade, M., Fergusson, D., ... & Canadian Critical Care Trials Group. (2015). Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Critical care medicine*, 43(3), 557-566.
- Melsen, W. G., Rovers, M. M., Groenwold, R. H., Bergmans, D. C., Camus, C., Bauer, T. T., ... & Bonten, M. J. (2013). Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet infectious diseases*, 13(8), 665-671.
- Mesnil, M., Capdevila, X., Bringuier, S., Trine, P. O., Falquet, Y., Charbit, J., ... & Jaber, S. (2011). Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive care medicine*, 37(6), 933-941.
- Mietto, C., Pinciroli, R., Patel, N., & Berra, L. (2013). Ventilator Associated Pneumonia: Evolving Definitions and Preventive Strategies Discussion. *Respiratory care*, 58(6), 990-1007.

- Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T., ... & Ely, E. W. (2013). Long-term cognitive impairment after critical illness. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306-1316.
- Raimann, F., Warszawska, J., Ippolito A., & Pape A. (2016). Übersicht über aktuelle volatile Inhalationsanästhetika. *Arzneimitteltherapie*, 34(12),454-63.
- Richter, H., Weixler, S., & Schuster, M. (2020). Der CO₂-Fußabdruck der Anästhesie. *Anasth Intensivmed*, 67, 154-161.
- Riphaus, A., Wehrmann, T., Hausmann, J., Weber, B., von Delius, S., Jung, M., ... & Kopp, I. (2015). Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53(08), 802-842.
- Rossaint, R., Werner, Ch., Zwißler, B., & Wilhelm, W. (2019). *Die Anästhesiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Sackey, P. V., Martling, C. R., Granath, F., & Radell, P. J. (2004). Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Critical care medicine*, 32(11), 2241-2246.
- Sakai, H., Sheng, H., Yates, R. B., Ishida, K., Pearlstein, R. D., & Warner, D. S. (2007). Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 106(1), 92-99.
- Shafer, A. (1998). Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Critical care medicine*, 26(5), 947-956.
- Shehabi, Y., Chan, L., Kadiman, S., Alias, A., Ismail, W. N., Tan, M. A. T. I., ... & Bailey, M. (2013). Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive care medicine*, 39(5), 910-918.
- Soukup, J., Michel, P., Christel, A., Schitteck, G. A., Wagner, N. M., & Kellner, P. (2023). Prolonged sedation with sevoflurane in comparison to intravenous sedation in critically ill patients—A randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*, 74, 154251.
- Soukup, J., Schärff, K., Bomplitz, M., Zielonka, M., & Kubosch, K. (2007). Sedierung mit volatilen Anästhetika auf der Intensivstation: Technische Umsetzung und aktuelle Möglichkeiten der Restgasfilterung. *Krankenhaus-Hygiene+ Infektionsverhütung*, 29(3), 95-99.
- Soukup, J., Selle, A., Wienke, A., Steighardt, J., Wagner, N. M., & Kellner, P. (2012). Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13(1), 1-7.
- Strøm, T., Martinussen, T., & Toft, P. (2010). A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *The Lancet*, 375(9713), 475-480.
- Tanaka, L. M. S., Azevedo, L. C. P., Park, M., Schettino, G., Nassar, A. P., Réa-Neto, A., ... & Salluh, J. I. F. (2014). Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Critical care*, 18(4), 1-10.

- Tobias, J. D. (2000). Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Critical care medicine*, 28(6), 2122-2132.
- Umweltbundesamt: Treibhausgasminderungsziele Deutschlands; 2022. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/klima/treibhausgasminderungsziele-deutschlands> [Zugriff 18.11.2022].
- Universität Zürich. Methodenberatung: Kruskal-Wallis-Test (2020), URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html [Zugriff 26.11.2021].
- Vetter, L., Konrad, C., Schüpfer, G., & Rossi, M. (2017). Ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP). *Der Anaesthetist*, 66(2), 122-127.
- Weinberger, J., Cocoros, N., & Klompas, M. (2021). Ventilator-associated events: epidemiology, risk factors, and prevention. *Infectious Disease Clinics*, 35(4), 871-899.
- Wilhelm, W. (2013). *Praxis der Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg.
- Yang, R., Huang, T., Shen, L., Feng, A., Li, L., Li, S., ... & Lyu, J. (2022). The Use of Antibiotics for Ventilator-Associated Pneumonia in the MIMIC-IV Database. *Frontiers in Pharmacology*, 2319.
- Zaal, I. J., Devlin, J. W., Peelen, L. M., & Slooter, A. J. (2015). A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical care medicine*, 43(1), 40-47.
- Zaugg, M., Lucchinetti, E., Uecker, M., Pasch, T., & Schaub, M. C. (2003). Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *British journal of anaesthesia*, 91(4), 551-565.
- Zhang, Z., Pan, L., & Ni, H. (2013). Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General hospital psychiatry*, 35(2), 105-111.
- Zöfel, P. (2001). *Statistik verstehen: ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung*. Pearson Deutschland GmbH.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Helene Häberle, leitende Oberärztin Intensivstation 39 im UKT, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Helene Häberle und Herrn Dr. med. Jochen Steiner, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und stellvertretender Leiter Intensivstation 39 im UKT.

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Herr Dr. Gunnar Blumenstock, stellvertretender Institutsleiter des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 09.06.2023

Yulia Bedlinska

8. Anhang

8.1. Danksagung

Bei allen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Frau Prof. Dr. Helene Häberle danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, für ihre ausgezeichnete Betreuung, Verständnis und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Peter Rosenberger danke ich für die Ermöglichung die Promotionsarbeit zu schreiben.

Herrn Dr. Jochen Steiner danke ich für die Unterstützung bei der Planung der Arbeit.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Dem ganzen Team der Intensivstation 39 Uniklinikum Tübingen für die Hilfe, Ratschläge und Unterstützung.

Meinem Ehemann Volodymyr, der immer an meiner Seite steht und „gemeinsam in die gleiche Richtung blickt“.

Meinem Sohn Mark, der mir jeden Tag die Kräfte gibt.

8.2. Lebenslauf

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