

Aus der Universitätsklinik für
Anaesthesiologie und Intensivmedizin Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

**Einfluss von Thiopental auf Infektionen bei kritisch
kranken Patienten mit erhöhtem Hirndruck**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Fabian Wagner

aus Abeokuta / Nigeria

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Schroeder

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Gharabaghi

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Hirndrucktherapie	1
1.1.1 Pathophysiologie	1
1.1.2 Anästhetika	1
1.1.3 Beatmung	2
1.1.4 Weitere Therapieoptionen	3
1.2 Barbiturate / Thiopental	4
1.2.1 Einführung	4
1.2.2 Effekte auf das zentrale Nervensystem	5
1.2.3 Wirkungen auf das Immunsystem.....	6
1.3 Infektionen bei kritisch kranken Patienten	10
1.3.1 Pneumonie	10
1.3.2 Nosokomiale Infektionen	12
1.3.3 Bakteriämie.....	13
1.3.4 SIRS / Sepsis.....	14
1.3.5 Harnwegsinfektionen	15
1.4 Fragestellung	17
2 Material und Methodik	18
2.1 Patienten	18
2.2 Einschlusskriterien	18
2.3 Ausschlusskriterien	18
2.4 Studienaufbau	19
2.5 Ethikkommission / Datenschutz	21
2.6 Datenerhebung	21
2.7 Definitionen der Infektionen.....	26
2.7.1 Pneumonie	26
2.7.2 Harnwegsinfekt	28
2.7.3 Wundinfektion	28
2.7.4 Peritonitis	29

2.7.5	Bakteriämie.....	29
2.7.6	Katheter-assoziierte Sepsis	30
2.8	Auswertung der Daten.....	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Vergleich der Gruppen	31
3.2	Thiopental und erhöhter Hirndruck.....	32
3.3	Infektionen.....	34
3.3.1	Erregerspektrum	34
3.3.2	MRSA- und VRE- Nachweise	39
3.3.3	Pneumonien	40
3.3.4	Wundinfektionen	46
3.3.5	Harnwegsinfektionen	46
3.3.6	Katheter-assoziierte Sepsis	48
3.3.7	Bakteriämie.....	49
3.3.8	Überblick über alle nachgewiesenen Infektionen.....	50
3.4	Komplizierende Begleitdiagnosen	51
3.4.1	Lungenkontusion	51
3.4.2	Aspiration.....	52
3.4.3	Krampfanfall	52
3.5	Medikamentenbedarf.....	53
3.5.1	Katecholaminbedarf.....	53
3.5.2	Antibiotikabedarf.....	54
3.6	Outcome der Patienten	54
4	Diskussion.....	56
4.1	Bedeutung und Probleme klinischer Studien über die Infektionsrate bei Patienten nach Thiopentalgabe	56
4.2	Pneumonien bei kritisch kranken Patienten mit Barbiturattherapie	58
4.3	Thiopental und Antibiotikatherapie	64
4.4	Nosokomiale Infektionen	65
4.4.1	Bedeutung und Gesamtinzidenz bei neurochirurgischen Patienten mit und ohne Barbiturattherapie.....	65
4.4.2	Harnwegsinfektionen	67

4.4.3	Katheter-assoziierte Sepsis und Bakteriämie	69
4.4.4	Wundinfektionen	71
4.4.5	MRSA	72
4.5	Katecholaminbedarf unter Thiopental.....	74
4.6	Thiopental bei Patienten mit Lungenkontusion.....	75
4.7	Einfluss von Thiopental auf das Outcome kritisch kranker neurochirurgischer Patienten	77
4.8	Schlussfolgerungen.....	79
4.8.1	Einsatz von Barbituraten bei kritisch kranken Patienten mit neurochirurgischem Krankheitsbild	79
4.8.2	Einfluss von Thiopental auf das Outcome	79
4.8.3	Daten zum Erregerspektrum.....	80
4.8.4	Einfluss von Thiopental auf den Anteil von Infektionen mit MRSA	80
4.8.5	Einfluss von Thiopental auf die Inzidenz von Pneumonien.....	81
4.8.6	Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Wundinfektionen..	82
4.8.7	Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Harnwegsinfekten	82
4.8.8	Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Katheter-assoziiertes Sepsis..	83
4.8.9	Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Bakteriämien	83
4.8.10	Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten mit Lungenkontusion.....	83
4.8.11	Einfluss von Thiopental auf den Katecholaminbedarf.....	84
4.8.12	Einfluss von Thiopental auf den Antibiotikabedarf.....	84
4.8.13	Zusammenfassende Schlussfolgerung.....	85
5	Zusammenfassung.....	86
6	Abbildungen und Tabellen.....	91
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	91
6.2	Tabellenverzeichnis.....	91
7	Literaturnachweis	94
8	Danksagung	102
9	Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	acute respiratory distress syndrome
AV-Malformation	arterio-venöse Missbildung
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BSI	blood stream infection
CBF	cerebraler Blutfluss
CBV	cerebrales Blutvolumen
CDC	Center for disease control and prevention
CMR _{O₂}	cerebral metabolic rate for oxygen
CPIS	clinical pulmonary infection score
CPP	cerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomografie
EEG	Elektroencephalogramm
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow-Coma-Scale /-Score
HWI	Harnwegsinfekt
ICB	intrakranielle Blutung
ICD	International classification of diseases
ICP	intrakranieller Druck
IL	Interleukin
KI	95%-Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
MAP	mittlerer arterieller Druck
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
PaO ₂	arterieller O ₂ -Partialdruck
Pat.	Patient
PEEP	positiv-endexpiratorischer Druck
SAB	Subarachnoidalblutung
SDH	Subdurales Hämatom

SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
S.	Staphylococcus
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

1. Einleitung

1.1 Hirndrucktherapie

Erhöhter Hirndruck ist einer der entscheidenden Faktoren bezüglich des Outcomes von Patienten mit Hirnverletzungen.

1.1.1 Pathophysiologie

Der normale intrakranielle Druck (ICP) beträgt weniger als 15 mmHg. Erhöhter Hirndruck kann aus Veränderungen im Gefäß-Kompartiment, im Gehirnparenchym sowie durch Ödeme infolge Hypoxie, Trauma oder Infektion entstehen. Zu erhöhtem Hirndruck kann es durch Liquorabflussbehinderungen, vermehrte Liquorproduktion oder verminderte Liquorresorption kommen. Jede Druckzunahme in einem Kompartiment wird durch die Volumenabnahme in einem anderen Kompartiment kompensiert (Monro-Kellie-Doktrin) [87].

Der Einfluss des ICP auf das Outcome der Patienten liegt in seiner Bedeutung für den cerebralen Perfusionsdruck (Cerebraler Perfusionsdruck = mittlerer arterieller Druck – intrakranieller Druck). Ein ausreichender cerebraler Perfusionsdruck (CPP) ist wahrscheinlich wichtiger als der ICP per se. Die Behandlung erhöhten Hirndrucks sollte die sofortige Senkung des ICP auf weniger als 20 mmHg zum Ziel haben, da ein ICP von mehr als 20 mmHg der aussagekräftigste Prädiktor eines schlechten neurologischen Outcomes ist [61]. Der CPP sollte zwischen 60 und 70 mmHg gehalten werden, da zumindest bei Schädel-Hirn-Verletzten ein CPP unter 60 mmHg mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Ein CPP über 60 mmHg hat wenig Einfluss auf das Outcome von Patienten mit intrakraniellen Läsionen [61]. Hypotensive Phasen mit geringerem cerebralen Perfusionsdruck sowie auch Hypoxämie führen zu einem schlechten Outcome [26].

1.1.2 Anästhetika

Bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen wird eine Sedierung mit Hypnotika und Analgetika durchgeführt, um den Patienten vor Stress abzuschirmen und

den ICP zu kontrollieren. Die Wahl der entsprechenden Medikamente erfolgt unter der Berücksichtigung ihrer Auswirkungen auf den cerebralen Blutfluss (CBF), die cerebrale Stoffwechselrate für Sauerstoff (cerebral metabolic rate for oxygen, CMR_{O_2}), das cerebrale Blutvolumen (CBV), die cerebrovaskuläre Autoregulation und die CO_2 -Reaktivität.

Volatile Anästhetika verringern den cerebralen Stoffwechsel dosisabhängig, verursachen jedoch in höheren Konzentrationen eine direkte cerebrale Vasodilatation, was einen steigenden CBF und CBV zur Folge hat.

Mit der totalen intravenösen Anästhesie können die vasodilatierenden Effekte von volatilen Anästhetika und Lachgas vermieden werden. Propofol hält die Kopplung von Blutfluss und Stoffwechsel auch bei höherer Dosierung aufrecht, induziert eine cerebrale Vasokonstriktion und senkt die CMR_{O_2} , was in einer Abnahme von CBF, CBV und ICP resultiert.

Barbiturate scheinen ihre Hirndruck senkenden Effekte durch Vasokonstriktion zu erreichen, welche aus einer Reduktion des CBF und des CBV als Reaktion auf eine Unterdrückung des cerebralen Stoffwechsels resultiert [14]. Barbiturate können bei hämodynamisch stabilen Patienten den Hirndruck kontrollieren, wenn andere Methoden versagt haben, es gibt jedoch keinen Beweis dafür, dass eine Barbiturattherapie bei Patienten mit akuten schweren Kopfverletzungen das Outcome verbessert [106].

Opioide wie Sufentanil oder Remifentanil scheinen keinen Einfluss auf den ICP zu haben, solange der mittlere arterielle Druck (MAP) stabil ist [36,151]. Anstiege des ICP unter Sufentanil oder anderen Opioiden werden wahrscheinlich durch eine autoregulierte Vasodilatation infolge einer systemischen Hypotension verursacht [151]. Remifentanil kann zur Analgesie von Patienten mit Kopfverletzungen ohne nachteilige Effekte auf die cerebrovaskuläre Hämodynamik, CPP oder ICP eingesetzt werden [36].

1.1.3 Beatmung

Eine maschinelle Beatmung ist bei allen Schädel-Hirn-Verletzten mit erhöhtem Hirndruck von größter Wichtigkeit. Die Kontrolle der arteriellen Sauerstoffsättigung und des arteriellen CO_2 -Partialdruckes ($PaCO_2$) ist

obligatorisch, sie hat Auswirkungen auf die cerebrale Hämodynamik und den intrakraniellen Druck. Bei Einsatz von positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) ist eine klinisch fraglich relevante Steigerung des ICP ohne Beeinflussung des CPP durch eine Beeinträchtigung des venösen Abflusses möglich [81,146]. In einer weiteren Studie senkte ein PEEP von 15 cmH₂O sogar den ICP und steigerte den CPP [57]. Deshalb scheint es gerechtfertigt zu sein, bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck und schwerem Thoraxtrauma einen PEEP von bis zu 10-15 cmH₂O einzusetzen. Eine „inversed ratio ventilation“, die bei bestimmten Begleitverletzungen indiziert sein kann, führte in einer klinischen Studie zu keinen signifikanten Veränderungen von ICP, MAP und CPP [28,138]. Eine milde Hyperventilation (PaCO₂ = 30-35 mmHg) steigert den pH-Wert im extrazellulären Raum, führt zu einer Konstriktion der cerebralen Blutgefäße, senkt das CBV und den CBF, wodurch es zu einer schnellen Verringerung des ICP kommt. Sie spielt nur bei der Behandlung akuter ICP-Erhöhungen eine Rolle, da sich der Extrazellulärraum des Gehirns schnell an die durch die Hyperventilation verursachte pH-Veränderung anpasst [107].

1.1.4 Weitere Therapieoptionen

Bei Hirndruckpatienten sollte der Kopf in Neutralposition gelagert werden, um den venösen Abfluss aus dem Gehirn nicht zu behindern [80]. Bei in Bauch- oder Rückenlage befindlichen Patienten senkt eine umgekehrte Trendelenburglagerung von 10° den ICP, ohne den CPP zu beeinflussen [50,137].

Eine Metaanalyse von Henderson et al. deutete an, dass eine milde iatrogene Hypothermie von 34°C das neurologische Outcome geringfügig verbessert, Beweise für geringere Mortalitätsraten liegen jedoch nicht vor [53].

Mannitol ist Mittel der Wahl bei der medikamentösen Hirndrucksenkung [15]. Mannitol führt über eine sofortige plasmaexpandierende Wirkung mit Senkung des Hämatokrits und der Blutviskosität sowie einer Erhöhung des CBF zu einer schnellen Hirndrucksenkung und einem erhöhten cerebralen Sauerstoffangebot. Mannitol verbessert CPP, ICP und das Outcome [30,41,122]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass hypertone

Kochsalzlösungen (2 ml/kg KG, 7,5%) genauso gut oder sogar besser zum Senken erhöhten Hirndruckes geeignet sind [145]. Sogar sehr hoch konzentrierte Kochsalzlösungen (23,5%) können verwendet werden und den ICP von Patienten mit Subarachnoidalblutung in schlechtem Zustand senken [142].

Eine sehr frühe chirurgische Intervention mittels dekompressiver Kraniektomie kann die Mortalität senken und das neurologische Outcome verbessern [4,27,40,111,144]. Die dekompressive Kraniektomie erscheint zur Beherrschung erhöhten intrakraniellen Druckes indiziert, wenn konventionelle Maßnahmen versagt haben und raumfordernde Hämatomate entlastet wurden [82].

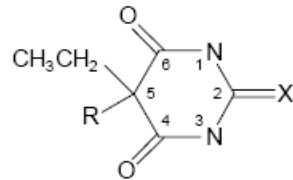
1.2 Barbiturate / Thiopental

1.2.1 Einführung

Barbiturate sind Derivate der Barbitursäure, die Substituenten sind alle an das α -C-Atom der Malonsäure gebunden. Die heute noch klinisch eingesetzten Barbiturate sind Methohexital (Brevimytal ®) und Thiopental (Trapanal ®). Thiopental wird zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Schlaf (durch eine Hemmung der Formatio reticularis) eingesetzt. Thiopental wird auch in hoher Dosierung bei hypoxisch-ischämischen Hirnschädigungen und neurochirurgischen Krankheitsbildern wie cerebralen Gefäßkrankheiten und erhöhtem intrakraniellen Druck eingesetzt [17,79,84,94,108,123,127,128,130,143]. Ein weiteres Anwendungsgebiet hoch dosierten Thiopentals ist die Beherrschung eines status epilepticus, der auf andere konventionelle Maßnahmen nicht anspricht [2,19,92].

Abb. 1

Strukturformel von Thiopental, Pentobarbital und ihren Metaboliten. Thiopental liegt im klinischen Gebrauch als Racemat der R-(+)- und S-(-)-Enantiomere vor.



Compound	R	X
Thiopental racemate (RS)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₃	S
Thiopental S(-)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \vdots \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}^* \end{array} \blacktriangleleft \text{CH}_3$	S
Thiopental R(+)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \vdots \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}^* \end{array} \blacktriangleleft \text{H}$	S
Thiopental isomer	CH ₃ -CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₃	S
Thiopental carboxylic acid	COOH-CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₃	S
Thiopental alcohol	CH ₃ -CHOH-CH ₂ -CH-CH ₃	S
Pentobarbital	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₃	O
Pentobarbital carboxylic acid	COOH-CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₃	O
Pentobarbital alcohol	CH ₃ -CHOH-CH ₂ -CH-CH ₃	O

1.2.2 Effekte auf das zentrale Nervensystem

Piatt et al. fassten die pharmakologischen und biochemischen Mechanismen, die den postulierten protektiven Eigenschaften von Barbituraten zu Grunde liegen, zusammen [94]. Barbiturate beeinflussen die systemische und die cerebrale Blutzirkulation. Die Senkung des ICP wird durch eine Verminderung des CBF, verbunden mit einem erhöhten cerebrovaskulären Widerstand und verringertem CBV erklärt [92,95]. Hohe Dosierungen von Barbituraten können

das Gleichgewicht zwischen Stoffwechselefordernissen und der Versorgung mit Substraten verbessern. Die damit gekoppelte Minderung der cerebralen Stoffwechselrate für Sauerstoff (cerebral metabolic rate for oxygen, CMR_{O_2}) und des CBF verursacht durch Thiopental kann positive Auswirkungen [63,83,95] auf epileptische Herde im Gehirn [129] als auch auf von Ischämie oder Anoxie bedrohtes Gewebe haben [9]. Die Effektivität der Barbiturate wird auf ihre Eigenschaft zurückgeführt, synaptische Aktivität zu stoppen oder zu reduzieren [38]. Ein burst-suppression-Muster im EEG scheint mit dem maximalen Grad an Unterdrückung des Stoffwechsels zu korrelieren, welcher mit Barbituraten erreicht werden kann [84]. Bei einer totalen Unterdrückung der elektrischen Aktivität des Gehirns kam es im Tierversuch bei einer weiteren Injektion von Barbituraten zu kardiovaskulärer Instabilität, nicht jedoch zu einem weiteren Absinken des CBF und der CMR_{O_2} [84].

1.2.3 Wirkungen auf das Immunsystem

Die tiefe Sedierung mit Barbituraten oder Propofol ist eine gut etablierte Standardtherapie für Patienten mit kritisch erhöhtem ICP. Seitdem immunsuppressive Nebenwirkungen von Barbituraten in vitro beschrieben wurden, wächst die Sorge über ein potentiell erhöhtes Infektionsrisiko durch Barbiturate. Klinische Studien blieben bisher weitgehend ergebnislos, da die Disposition für infektionsbedingte Komplikationen bei Patienten mit schweren Hirnverletzungen multifaktoriell ist und von einer Vielfalt an Störvariablen begleitet wird [35,68,86,134]. In vitro hat Thiopental gezeigt, dass es Auswirkungen auf die verschiedenen Komponenten des Immunsystems hat, wie die Freisetzung von Zytokinen, Chemotaxis, Respiratory Burst und Phagozytosefähigkeit [44]. Diese Studien kommen jedoch zu uneinheitlichen Ergebnissen, insbesondere für die Phagozytosefähigkeit von Leukozyten [31,52]. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der vorliegenden Studien sind einheitliche Interpretationen und Vergleiche der inhibitorischen Potenz der Barbiturate sehr schwierig. Die Phagozytoseaktivität menschlicher Leukozyten wurde in vitro in einer Studie durch Thiopental gehemmt [85], in einer Tübinger

Studie mit vermehrungsfähigem *Staphylococcus aureus* (dem häufigsten Erreger bei Infektionen von Hirnverletzten) beeinflusste es in niedriger Konzentration im Blut gesunder Probanden weder die Aktivierung von Granulozyten noch die Phagozytoseaktivität [99]. Die in-vitro-Hemmung der Aktivierung menschlicher Lymphozyten war häufig dosis- und zeitabhängig [85,88,121]. Mit steigenden Konzentrationen, beginnend mit dem hundertfachen der klinisch begründeten Dosis, reduzierte Thiopental die Aktivierung von Granulozyten und die Phagozytosefähigkeit auf dosisabhängige Weise. Für Methohexital konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Phagozytoseaktivität sowie der Granulozytenaktivierung belegt werden [99], die dafür nötigen Konzentrationen lagen deutlich unter denen von Thiopental. Beide Barbiturate hemmten die Phagozytoseaktivität bei geringerer Konzentration als bei der Hemmung der Granulozytenaktivierung. Bei Thiopentalgabe bis zum Erreichen eines burst-suppression-Musters im EEG liegen die Plasmaspiegel evtl. über mehrere Tage bis zu 40mal höher als bei gewöhnlicher Narkoseeinleitung [112,113,120,143]. Diese Konzentrationen sind jedoch zehnmal niedriger als die minimalen inhibitorischen Konzentrationen, die für Methohexital beobachtet wurden, und mehr als 100x niedriger als die von Thiopental. Hieraus kann die Überlegung gezogen werden, Thiopental aufgrund seiner gegenüber Methohexital geringeren inhibitorischen Effekte auf die Immunantwort bei der Sedierung von Patienten mit kritisch erhöhtem Hirndruck vorzuziehen.

In einer weiteren Tübinger Studie wurden die Effekte von Thiopental auf die Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen untersucht. Dendritische Zellen sind eine hoch spezialisierte Gruppe antigenpräsentierender Zellen, die eine zentrale Rolle bei der zellvermittelten Immunität spielen [10]. Die Gegenwart von hohen Thiopentalkonzentrationen führte zu kleineren Zellen, einem Mangel an Zell-Clustering und dem Fehlen zytoplasmatischer Spikes verglichen mit Kontrollzellen [62]. Die Phagozytosefähigkeit wurde um 50% gesenkt [62]. In einer weiteren Studie führten zehnminütige Infusionen einer Standard-Einleitungs-dosis Thiopental bei gesunden Probanden zu unterdrückten Reaktionen auf standardisierte

Hauttest-Antigene [34]. T-Lymphozyten sind hierbei für die Vermittlung der verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen entscheidend.

In weiteren Experimenten sank das Verhältnis von Th1- zu Th2-Zellen unter Exposition mit Thiopental. Überwiegende Th2-Immunantworten herrschen gerade bei kritisch kranken Patienten vor und können in einer Immunsuppression münden [116]. In vitro hemmen Propofol [60], Thiopental und Midazolam [89] dosisabhängig die Neutrophilen-Chemotaxis bei klinisch erreichbaren Konzentrationen. Die Polarisation von neutrophilen Granulozyten kann als Änderung der Form erkannt werden, sie ist Teil des Aktivierungsprozesses auf einen chemotaktischen Reiz. Dieser Prozess wurde durch klinisch relevante Konzentrationen von Propofol und Thiopental, nicht aber Midazolam gehemmt [90]. Methohexital, Thiopental und Propofol hemmen den „Respiratory Burst“ der neutrophilen Granulozyten, der nach der Phagozytose stattfindet, bereits in sedierenden Konzentrationen [51]. Im Gegensatz hierzu zeigte eine vorherige Studie, dass Midazolam, Propofol, Thiopental und Ketamin keinen Effekt in klinisch relevanten Konzentrationen haben [31,52].

Obwohl eine längere Exposition mitogen-stimulierter Lymphozyten von gesunden Probanden an Thiopental die Immunglobulinproduktion gehemmt hat, hatte die Exposition für kurze Zeit nur einen geringen Effekt [115]. Diese Studie kann für die Langzeitbehandlung mit Barbituraten zur Neuroprotektion bei kritisch kranken Patienten besonders relevant sein. In der Tat wurde eine höhere Inzidenz bakterieller Pneumonien bei mit Barbituraten behandelten Patienten mit Kopfverletzungen beschrieben [16]. In mehreren Studien wurde die Barbituratgabe als unabhängiger Risikofaktor für eine Frühpneumonie bei beatmeten Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen identifiziert [18,35,86,118,139]. Es gibt verschiedene Studien, die sich mit den Effekten von Anästhetika auf die Freisetzung von Zytokinen beschäftigt haben. In einer Studie mit Vollblut [71] wurde die Freisetzung von TNF- α nach LPS-Stimulation durch Thiopental und Ketamin in pharmakologischen Konzentrationen vermindert, und durch geringe Propofol-Konzentrationen verstärkt. Thiopental,

Tab. 1 [44]

In vitro-Effekte von Anästhetika auf Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten

Die in dieser Tabelle gezeigten Ergebnisse sind eine Auswahl vorliegender Daten, sie wurden zusammengestellt, um die Vielfalt der veröffentlichten Ergebnisse zu illustrieren.

Beobachtetes Merkmal	Getestete Substanzen	Hauptergebnisse	Untersuchte Population	Kommentare
Lymphozytenfunktion	Propofol	Kein Effekt	Gesunde Probanden	
Proliferation auf pokeweed-Mitogen	Propofol	Kein Effekt	Gesunde Probanden	Propofol hat keinen Effekt auf die Proliferation auf andere Mitogene
Proliferation auf pokeweed-Mitogen	Propofol	Hemmung	Post-OP Intensivpatienten	
T-Zell-Proliferation auf Phytohämagglutinin	Propofol	Kein Effekt	Gesunde Probanden	
Zytokinfreisetzung auf Con-A	Propofol Thiopental	Kein Effekt Vermindertes IFN γ und IL-4, keine Veränderungen bei IL-2	Gesunde Probanden	IFN γ /IL-4-Verhältnis als Marker für die T-Helferzell-Subpopulations-Verhältnisse verwendet
Zytokinfreisetzung auf Tetanus-Toxoid	Thiopental	Vermindertes IFN γ Keine Veränderungen bei IL-4 Vermindertes IL-2	Humane T-Zell-Klone	Thiopental hat keinen Effekt auf die Reaktionen auf Mitogene
Neutrophilenfunktion	Propofol	Hemmung	Gesunde Probanden	
Chemotaxis auf C5a und FMLP	Propofol	Hemmung	Gesunde Probanden	
Chemotaxis auf FMLP	Thiopental Midazolam Ketamin	Hemmung Hemmung Hemmung	Gesunde Probanden	Nur bei hoher Konzentration
Phagozytose von Paraffinöltröpfen	Thiopental Midazolam Ketamin	Hemmung Hemmung Hemmung	Gesunde Probanden	
Phagozytose von E. Coli	Propofol Thiopental	Hemmung Hemmung	Gesunde Probanden	Nur bei hoher Konzentration
	Midazolam	Hemmung		Nur bei hoher Konzentration
	Ketamin	Hemmung		Nur bei hoher Konzentration
Phagozytose von S. aureus	Propofol	Kein Effekt	Gesunde Probanden	
	Thiopental Midazolam Ketamin	Hemmung Kein Effekt Kein Effekt		Nur bei hoher Konzentration
Polarisation	Propofol Thiopental Midazolam	Hemmung Hemmung Kein Effekt	Gesunde Probanden	
Respiratory burst auf phorbol-Ester	Propofol Thiopental Methohexital	Hemmung Hemmung Hemmung	Gesunde Probanden	
Zytokinfreisetzung auf Lipopolysaccharide	Propofol Thiopental Midazolam Ketamin	Gestiegenes TNF α Vermindertes TNF α Kein Effekt Vermindertes TNF α und IL-1 β	Gesunde Probanden	Vollblut, keine isolierten neutrophilen Granulozyten
Zytokinfreisetzung auf Lipopolysaccharide	Propofol Midazolam	Vermindertes IL-8 Vermindertes IL-8	Gesunde Probanden	IL-8 –Freisetzung reduziert, intrazelluläre Konzentrationen und m-RNA jedoch erhöht

Etomidate und Propofol hemmten die Freisetzung des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1ra), während die IL-10-Konzentrationen erhöht waren.

In einer Studie von Stover wurden die Effekte einer gleichzeitigen Gabe von Barbituraten und Antibiotika bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und erhöhtem Hirndruck untersucht. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Langzeitgabe von Thiopental eine reversible Antibiotika-induzierte Knochenmarkssuppression begünstigen kann [135].

Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, die klinische Bedeutung der verschiedenen im Labor nachgewiesenen immunsuppressiven Eigenschaften von Thiopental zu klären. In vielen Untersuchungen lagen die Konzentrationen von Thiopental deutlich über den im klinischen Alltag eingesetzten Konzentrationen. Da vor allem Patienten mit erhöhtem Hirndruck über längere Zeit mit Thiopental behandelt werden, soll diese Studie klären, welchen Einfluss die durch Thiopental in klinischen Dosierungen hervorgerufene Immunsuppression auf das Outcome dieser Patienten hat.

1.3 Infektionen bei kritisch kranken Patienten

1.3.1 Pneumonie

Pneumonien treten häufig bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen auf [11,12,55,104], sie unterscheiden sich dabei von den gewöhnlich beobachteten Pneumonien, da sie nicht von der Beatmungsdauer abhängen und mit spezifischen Keimen in der ersten Woche assoziiert sind [11,12,24,58,104]. Verschiedene Autoren weisen darauf hin, dass Pneumonien besonders häufig bei komatösen Patienten zwischen Tag vier und Tag sieben auftreten [12,55,104]. Frühpneumonien sind signifikant mit einem schlechteren Horovitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), häufigerem Auftreten von Fieber, häufigeren Episoden mit erhöhtem ICP, längerer Beatmungsdauer, niedrigerem Glasgow-Coma-Score bei Entlassung von der Intensivstation und längerer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation assoziiert [18]. Diese Faktoren können für eine schlechtere neurologische Prognose von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma verantwortlich

sein. Somit kann man den Schluss ziehen, dass Frühpneumonien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zu Sekundärschädigungen führen [18]. Eine Tendenz zu einer höheren Mortalitätsrate (24,4% vs. 14,1%; $p = 0,17$) wurde festgestellt. Als unabhängige Risikofaktoren für Frühpneumonie wurden eine Aspiration vor Intubation [3,18], der Einsatz von Barbituraten [18,35,86,118,139] und der Nachweis von *Staphylococcus aureus* in der Nase bei Aufnahme identifiziert [18]. In bisher publizierten Studien wird die Frühpneumonie (early onset pneumonia) unterschiedlich definiert, meist liegt die Grenze an Tag vier oder sieben. In einer französischen Studie mit 109 beatmeten SHT-Patienten lag die Inzidenz der Frühpneumonie bei 41,3% [18]. Der am häufigsten isolierte Erreger in dieser Studie war *Staphylococcus aureus* [18]. Zweithäufigster Erreger war *Hämophilus influenzae* [18]. Von den 114 zu Beginn aufgenommenen Patienten waren 37,6% bereits *Staphylococcus aureus*-Träger bei Aufnahme. Diese Rate entspricht den gewöhnlich für die Allgemeinbevölkerung oder Patienten bei Krankenhausaufnahme angegebenen Zahlen [67]. Eine Ventilator-assoziierte Pneumonie lag bei 55 Patienten (50,5%) vor, bei 45 davon handelte es sich um eine Frühpneumonie. In den 45 Fällen mit einer Frühpneumonie wurde bei 21 Patienten ein einzelner Erreger isoliert, in den verbleibenden 24 zwei Erreger [18]. Von den 26 Patienten mit Frühpneumonie durch *Staphylococcus aureus* waren 23 bereits bei Aufnahme *Staphylococcus aureus*-Träger [18]. Legte man den Cut-Off der Frühpneumonie bei Tag vier, so lag die Inzidenz der Frühpneumonie bei 22,9% (im Vergleich zu 41,3% bei einem Cut-Off an Tag sieben), bei vergleichbar verteiltem Erregerspektrum [18]. Es traten 20 Pneumonien zwischen Tag vier und Tag sieben auf.

Die bisher veröffentlichten Studien untersuchten meist ausschließlich Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, generelle Aussagen über die Inzidenz von Pneumonien bei neurochirurgischen Intensivpatienten sind rar. In einer Studie wurde eine höhere Inzidenz von Frühpneumonien bei neurochirurgischen Intensivpatienten beschrieben, ein Zusammenhang mit Barbiturattherapie wurde jedoch nicht untersucht [11]. Die vorliegende Studie soll weitere Daten

zum Einfluss von Thiopental auf die Inzidenz von Früh- und Spätpneumonien bei neurochirurgischen Intensivpatienten liefern.

Tab. 2

Erreger von 45 Frühpneumonien bei Studienpatienten. Die Gesamtzahl der Erreger ist höher als 45, da bei 24 Patienten zwei Erreger nachgewiesen wurden.

Patienten		
Erreger	Anzahl	Anteil in %
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	57,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	24	53,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	15,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	8	17,8
Andere	4	8,9

1.3.2 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen treten bei Intensivpatienten häufiger als bei Patienten auf Normalstation auf (2,57 vs. 10,74%, $p=0,001$) [65]. Sie tragen wesentlich zu Morbidität, Mortalität und den Versorgungskosten bei. Die Mortalitätsrate reicht von 16,9% bei nicht-infizierten Patienten bis zu 53,6% bei Patienten, bei denen bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine nosokomiale Infektion vorlag und die eine Infektion während des Intensivaufenthaltes bekamen [5]. Während die Inzidenz von Harnwegsinfektionen und Katheter-assoziierten Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten der anderer Intensivstationen ähnelt, können komatöse Patienten ein größeres Risiko haben, eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln [8]. Zwischen 15 und 27% der neurochirurgischen Intensivpatienten bekommen eine nosokomiale Infektion [69,100]. In einer großen multizentrischen Studie war die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten mit 14,21% am höchsten [65]. Die Wahrscheinlichkeit, eine nosokomiale Infektion bekommen, steigt mit zunehmender Liegezeit. Eine deutsche Studie mit 1017 Patienten ermittelte bei 314 Patienten, die länger als 48 Stunden auf der Intensivstation waren, eine Rate an nosokomialen Infektionen von 36,3% [69]. Die meisten Infektionen

betrafen den Respirationstrakt (38,6%), gefolgt von Harnwegsinfekten [69]. Von den isolierten Erregern waren 56,7% gram-negativ, alleine 29,8% in dieser Gruppe machte *E. Coli* aus. In der Gruppe der gram-positiven Erreger wurde in 56,3% der Fälle *Staphylococcus aureus* nachgewiesen [69]. Die Letalität bezogen auf alle Patienten mit nosokomialen Infektionen lag bei 8,6% [69].

In einer Freiburger Studie über nosokomiale Infektionen bei 545 neurochirurgischen Intensivpatienten betrug die Gesamtinzidenz 20,7%, diese Zahlen liegen im Rahmen der bisher bekannten Daten [33]. Unter den isolierten Erregern fanden sich 14,6% *E. Coli*, 10,2% *Enterokokken*, 9,6% *Staphylococcus aureus*, 6,4% *Koagulase-negative Staphylokokken*, 6,4% *Klebsiellen*, 5% *Enterobacter-Species* und 5% *Pseudomonaden* [33]. In einer russischen Studie stieg die Inzidenz nosokomialer Pneumonien bei Patienten mit schwerem SHT nach einem länger als vier Tage andauerndem Koma auf 62%, am häufigsten wurde *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen [125].

1.3.3 Bakteriämie

Eine retrospektive Untersuchung ergab einen Anstieg nosokomialer Bakteriämien von 1980 bis 1992 von 6,7 auf 18,4/ 1000 entlassene Patienten. Die Anstiege der Infektionsraten waren vor allem auf *Koagulase-negative Staphylokokken* zurückzuführen [96]. Der Anteil der Todesfälle von Patienten mit Bakteriämie an der aller Todesfälle in der Klinik stieg von 11,4% 1981 auf 20,4% 1992 [96]. Somit stiegen sowohl die Inzidenz von Bakteriämien als auch das Risiko, an einer nosokomialen Bakteriämie zu sterben, kontinuierlich in den letzten Jahren.

Die am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Koagulase-negative Staphylokokken*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterokokken* [150]. Obwohl *Koagulase-negative Staphylokokken* am häufigsten nachgewiesen werden, waren sie in einer Studie nur in 12,4% der Fälle klinisch signifikant [150]. Die Hälfte aller Infektionen war nosokomialer Herkunft. Zu den identifizierten Infektionsquellen gehören

Venenkatheter, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt und intraabdominelle Herde. Die Septikämie-assoziierte Mortalität betrug 17,5% [150].

Eine große Studie von Laupland et al konnte zeigen, dass Intensivpatienten mit einem neurochirurgischen Krankheitsbild ein höheres Risiko haben, an einer nosokomialen Bakteriämie zu erkranken (OR 2,86, KI 2,1-3,9), als Intensivpatienten mit allgemeinchirurgischem Krankheitsbild. Insgesamt verstarben 45% der Patienten mit Bakteriämie und 21% der Patienten ohne Bakteriämie ($p < 0,0001$). Die Studie identifizierte eine Bakteriämie als unabhängigen Risikofaktor für den Tod eines Patienten [73]. Bisher konnte eine Barbiturattherapie jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Erwerben einer nosokomialen Bakteriämie bei kritisch kranken Patienten identifiziert werden. Die vorliegende Studie soll den Einfluss einer Thiopentaltherapie auf die Rate an Bakteriämien bei kritisch kranken Patienten klären.

1.3.4 SIRS / Sepsis

Eine genaue Schätzung der Inzidenz der Sepsis ist aufgrund verschiedener Definitionen in den vorliegenden Studien schwierig. Laut dem amerikanischen CDC stieg die Inzidenz der Sepsis von 73,6/100.000 im Jahr 1979 auf 175,9/100.000 im Jahr 1989 [43]. Die Daten dieser Studie sind eingeschränkt nutzbar, da die Definitionen der Septikämie anstatt der Sepsis verwendet wurden. In einer großen Studie von Rangel-Frausto et al erfüllten 68% der eingeschlossenen Patienten die SIRS-Kriterien, 26% der Patienten entwickelten eine Sepsis, 18% eine schwere Sepsis und 4% einen septischen Schock [103]. Brun-Buisson und Kollegen untersuchten das Auftreten von Sepsis in einer großen Patientenkohorte ($n=11.828$) von 170 Erwachsenen-Intensivstationen in Frankreich. In dieser Kohorte erfüllten 9% die Kriterien für Sepsis, 6,3% wurden als schwere Sepsis eingestuft [20]. Die italienische SEPSIS-Studie, die 1995 veröffentlicht wurde, untersuchte prospektiv Patienten von 99 Intensivstationen [117]. Die meisten der Patienten mit Sepsis wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation als SIRS-Patienten eingestuft (52%), 4,5% der Patienten erfüllten die Kriterien für Sepsis, 2,1% für schwere Sepsis und 3% für septischen Schock.

Auch bezüglich des Outcomes von Patienten mit Sepsis gibt es eine große Variabilität in den Daten. Eine 1990 veröffentlichte Studie des CDC kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalitätsrate der Septikämie von 31% 1979 auf 25,3% 1989 gefallen ist [43]. Eine Metaanalyse von 131 Studien erbrachte eine Gesamtmortalitätsrate von 49,7%, wobei die meisten Studien auf Mortalitätsraten zwischen 40 und 80% kamen [42]. In zwei großen Studien stieg die Mortalität, wenn Patienten die Definitionen für einen schwereren Krankheitsgrad erfüllten (16-36% bei Sepsis, 20-52% bei schwerer Sepsis und 46-82% bei septischem Schock) [103]. Bakteriämien verursacht durch *Candida* und *Enterokokken* sind mit der höchsten Mortalität (30-40%) assoziiert, während die durch *Koagulase-negative Staphylokokken* ausgelösten Bakteriämien mit der niedrigsten Mortalität (15-20%) assoziiert sind [102].

Bisher liegen keine genauen epidemiologischen Daten zur Inzidenz der Sepsis bei neurochirurgischen Intensivpatienten vor, ebenso gibt es keine klinischen Studien über den Einfluss von Thiopental auf das Auftreten einer Sepsis bei diesen Patienten. Die vorliegende Studie soll deshalb den Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von SIRS bzw. Sepsis bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten untersuchen.

1.3.5 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfekte sind die häufigsten nosokomialen Infektionen bei Erwachsenen, die Prävalenz wird auf 1-10% geschätzt, dies entspricht 30-40% aller nosokomialen Infektionen [37,66,77]. Die Rate an nosokomialen Harnwegsinfekten ist mit 8-21% auf der Intensivpflegestation am höchsten [37,77,147], die Inzidenz bei kritisch kranken Patienten wird auf 7-31% geschätzt [32,72,74,75,110,140]. Nach einer deutschen Studie an neurochirurgischen Intensivpatienten von Zolldann et al sind Harnwegsinfektionen mit 24,7% aller nachgewiesenen Infektionen und einer Inzidenz von 3% die häufigsten nosokomialen Infektionen dieser Patienten [152]. Als unabhängige Risikofaktoren für einen nosokomialen Harnwegsinfekt bei Intensivpatienten wurden weibliches Geschlecht, einliegender Blasendauerkatheter und lange Hospitalisation auf der Intensivpflegestation

identifiziert [74]. Die vorherige und aktuelle antimikrobielle Therapie, höheres Alter der Patienten und die Pflege der Dauerkatheter wurden ebenfalls als bedeutsam beschrieben [109]. Der Einfluss einer Barbiturattherapie auf die Inzidenz von Harnwegsinfektionen wurde bisher nicht in klinischen Studien untersucht. Weder aktuelle noch ältere Studien mit kritisch kranken Patienten konnten eindeutig klären, ob andere wichtige Faktoren wie Diabetes mellitus, Immunsuppression, anatomische Abnormitäten im Urogenitaltrakt oder die Urinflussrate einen Harnwegsinfekt auf der Intensivstation begünstigen.

Die Mehrzahl der auf der Intensivstation erworbenen Harnwegsinfekte sind mono-mikrobieller Ätiologie, nur in 5-12% der Fälle werden mehr als ein Erreger nachgewiesen [72,74,136,140]. Die Keimspektren sind regional sehr unterschiedlich. Für Intensivstationen in Europa und Nordamerika wurden *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterokokken* als vorherrschende bakterielle Erreger berichtet [48,72,75]. *Candida-Species* machen rund ein Drittel aller auf Intensivstationen erworbenen Harnwegsinfekten aus [6], was mit Blick auf die in vielen Regionen gesunkene Empfindlichkeit auf gängige antifungale Wirkstoffe wichtig ist. Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit ein erhöhtes Risiko für einen mit einem nosokomialen Harnwegsinfekt assoziierten Tod in der Klinik demonstriert, jedoch haben sich nur wenige Studien speziell mit kritisch kranken Patienten beschäftigt [72,97,98,148]. Während die Masse an Literatur andeutet, dass auf der Intensivstation erworbene Harnwegsinfekte mit erhöhter Patientenmorbidity und erhöhten Versorgungskosten assoziiert sind, scheinen sie insgesamt das Risiko zu Sterben nicht unabhängig zu erhöhen.

Die vorliegende Studie soll den Einfluss einer Thiopentaltherapie auf die bereits nachgewiesene hohe Inzidenz nosokomialer Harnwegsinfektionen bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten untersuchen.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist, die Bedeutung der durch in-vitro-Versuche gewonnenen Erkenntnisse über die immunsupprimierenden Eigenschaften von Thiopental im klinischen Alltag zu untersuchen. Es sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Kommt es bei Patienten mit kontinuierlicher Thiopentalapplikation häufiger zu nosokomialen Infektionen wie Early- und Late-onset-Pneumonie, Wund- und Harnwegsinfektionen, Katheter-assoziiertes Sepsis und Bakteriämie?
- Gibt es bei diesen Infektionen Unterschiede im Erregerspektrum zwischen Kontroll- und Barbituratgruppe?
- Gibt es spezielle neurochirurgische Krankheitsbilder, bei denen besonders häufig nosokomiale Infektionen auftreten?
- Welchen Einfluss hat eine Barbiturattherapie auf die Inzidenz von Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern?
- Welchen Einfluss hat eine Barbiturattherapie auf das Outcome kritisch kranker neurochirurgischer Patienten?
- Welchen Einfluss hat eine Barbiturattherapie auf den Bedarf an Katecholaminen und Antibiotika von kritisch kranken neurochirurgischen Patienten?
- Kommt es bei Patienten, die kontinuierlich Thiopental erhalten und eine Lungenkontusion und / oder Aspiration erlitten haben häufiger zu einer Infektion als bei den entsprechenden Patienten der Kontrollgruppe?
- Wann wird mit einer Barbiturattherapie begonnen, wie ist der Zusammenhang zwischen Barbiturattherapie und erhöhtem Hirndruck?
- Kam es bei kritisch kranken Patienten, die kontinuierlich Thiopental erhalten, häufiger zu einem Krampfanfall als bei den Patienten der Kontrollgruppe?
- Gibt es Unterschiede im initialen Glasgow-Coma-Score zwischen den Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe?

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

Während 23 aufeinanderfolgenden Monaten wurden 282 neurochirurgische Patienten beobachtet, die sich auf einer der anästhesiologischen Intensivstationen (Stationen A 5 Nord und A 5 Ost) des Universitätsklinikums Tübingen befanden.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die für mindestens 24 Stunden stationär als neurochirurgische Patienten auf die anästhesiologische Intensivpflegestation aufgenommen wurden.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die weniger als 24 Stunden auf die Intensivpflegestation aufgenommen wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten der Intensivpflegestation, die nicht als neurochirurgische Patienten aufgenommen wurden, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Wurden bereits in die Studie eingeschlossene Patienten nach einer Verlegung auf eine andere Station innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen oder nach Entlassung erneut auf die Intensivpflegestation aufgenommen, so wurden diese nicht erneut in die Studie aufgenommen.

2.4 Studienaufbau

Die Berechnung der benötigten Fallzahl erfolgte auf Grundlage der in den Arbeiten von Bronchard und Nadal angegebenen odds ratio von 1,85-3,9 für die Frühpneumonie bei beatmeten Schädel-Hirn-Verletzten [18,86]. Die Annahme, dass in einer der Behandlungsgruppen 50% der Patienten eine Infektion erleiden, war allenfalls für die spät einsetzende Lungenentzündung zu erwarten, und stellte für die anderen Infektionen eine Abschätzung auf die sichere Seite dar. Nach abgeschlossener Renovierung der Intensivpflegestation vor Studienbeginn konnte mit einer mittleren Belegung von 21 von 24 Betten gerechnet werden, zuvor waren 15 von 18 Betten belegt. Nach knapp 300 in Frage kommenden Patienten im Vorjahr konnte nun mit rund 400 Patienten im Jahr gerechnet werden, die die Einschlusskriterien erfüllen. Es wurde eine prospektive Verlaufsbeobachtung durchgeführt. Es war zu erwarten, dass 25% der Patienten Barbiturate bekommen. Die Grunderkrankung wurde klassifiziert in fünf Gruppen, die sich hinsichtlich der Infektionshäufigkeiten stark unterscheiden sollten und von denen man erwartete, dass jeweils mindestens zehn Patienten Barbiturate bekommen werden bzw. nicht bekommen werden. Wenn in der kleinsten Grunderkrankungsgruppe die Barbituratgabe so häufig gewesen wäre wie in der Gesamtstichprobe, müsste diese kleinste Gruppe mindestens 40 Patienten umfassen. Als primäre Zielgröße wurde das Auftreten zusätzlicher Infektionen (früh und spät einsetzende Lungenentzündung, Bakteriämie, Harnwegsinfektion und Wundinfektion) definiert, welche bei den Schwerstkranken zu bis zu 50% auftreten. Vordergründige Fragestellung war, wie viel häufiger tritt eine Infektion auf, wenn wegen des Verdachts auf erhöhten Hirndruck mit Barbituraten therapiert wird? Ausgewertet wurden alle vorhandenen Daten, wobei die tatsächliche Barbituratgabe verwendet wurde, nicht die intendierte. Zunächst wurden die Kontingenztafeln Barbituratgabe*Grunderkrankungsgruppe und Grunderkrankungsgruppe*Infektion berichtet. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen wurde anhand der Merkmale Geschlecht, Alter, Grunderkrankungsgruppe, Lungenkontusion, Aspiration, GCS, Katecholamingabe und Antibiotikagabe

untersucht. Dazu wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben und Chancenverhältnisse samt 95%-Konfidenzintervallen (KI). Ausnahmen sind das Alter, für das die Differenz der Erwartungswerte in ein KI geschätzt wurde und die Grunderkrankungsgruppe, für die Pearsons Chi-Quadrat angegeben wurde. Der Unterschied in jeder primären Zielgröße wurde in je ein Konfidenzintervall für das OR geschätzt. Dabei wurde in der logistischen Regression auch der Faktor Krankheitsgruppe berücksichtigt. Wenn sich die Behandlungsgruppen hinsichtlich eines der Merkmale unterschieden, wurde das OR auch aus einer logistischen Regression mit diesem Merkmal als weiterer Einflussgröße berichtet (adj. OR). Fehlende Werte waren bei den Einflussgrößen Grunderkrankung und Barbituratbehandlung nicht zu erwarten. Fehlende Werte der Zielgröße führten zum Ausscheiden dieses Falles beim Schätzen des fraglichen Konfidenzintervalles (complete case listwise). Für jede 4-Felder-Tafel wurde das OR in ein 95%-Konfidenzintervall geschätzt, welches als Ergebnis einer sekundären Zielgröße gekennzeichnet wurde. P-Werte wurden keine angegeben. Die fünf Konfidenzintervalle sollten multiplen Konfidenzgrad 0,95 mit multipler Macht 0,8 erreichen. Dazu wurden die lokalen Konfidenzgrade auf $1 - 0,05 / 5 = 0,01$ und die lokale Macht auf $1 - 0,2 / 5 = 0,96$ gesetzt. Bei 25% mit Barbituraten therapierten Patienten und 50% Infizierten in dieser Gruppe hätte man zum Nachweis des OR 3,9 mit der geforderten Sicherheit 66 Patienten, die Barbiturate erhalten und 198 Patienten, die keine bekommen, benötigt. Daher erschien es bei üblichen Rekrutierungs- und Ausfallraten möglich, die erforderliche Zahl auswertbarer Daten innerhalb eines Jahres zu dokumentieren. Da einige Infektionen so selten auftraten, dass keine verlässliche schließende Statistik genau nach Plan möglich wurde, wurde der Auswertungsplan dahingehend verändert, dass die p-Werte der machbaren Tests auf Zusammenhang von Infektion und Behandlung nach dem Verfahren von Bonferroni und Holm interpretiert wurden.

2.5 Ethikkommission / Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen geprüft und genehmigt.

Die Daten wurden pseudonymisiert gespeichert, schriftliche Aufzeichnungen wurden ebenfalls pseudonymisiert für die Dauer der Studie in einem abgeschlossenen Raum innerhalb des Universitätsklinikums aufbewahrt. Die zur Datenerfassung verwendeten Datenblätter wurden pseudonymisiert, der fortlaufenden Nummer wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung demographische Patientendaten, Diagnosen sowie Therapie zugeordnet. Nur der Studienleiter kann die pseudonymisierten Daten zuordnen. Die hierfür benötigten Unterlagen werden in einem geschlossenen Schrank innerhalb des Universitätsklinikums getrennt von den Datenblättern aufbewahrt.

2.6 Datenerhebung

Die erforderlichen Daten wurden aus der EDV-gestützten routinemäßigen Patientendokumentation (CareView®, Fa. Philips, Böblingen) handschriftlich oder elektronisch ermittelt und in zwei unterschiedliche Beobachtungsbögen übertragen. Ein Erfassungsbogen enthielt Daten, die nur einmalig dokumentiert werden mussten, ein zweiter alle Daten, die täglich über die gesamte Aufenthaltsdauer des Patienten auf der Station beobachtet wurden.

Mit dem Erfassungsbogen für die einmalig zu dokumentierenden Daten wurden folgende Daten erfasst:

- Datum der Aufnahme des Patienten
- Alter des Patienten in Jahren
- Geschlecht
- Begleit- bzw. Vorerkrankungen (als Freitext, es erfolgte keine Einteilung in Gruppen)
- Medikation des Patienten vor der Aufnahme auf die Intensivstation

- Aufnahmediagnose (mögliche Ausprägung: Schädel-Hirn-Trauma, Polytrauma, Subarachnoidalblutung, Subduralhämatom, intracerebrale Blutung, AV-Malformation oder „andere“)
- Aufnahmemodus des Patienten (Notfalleinweisung durch den Rettungsdienst oder Verlegung aus einer anderen Klinik)
- Zeitraum zwischen Eintritt des Ereignisses und Aufnahme im Universitätsklinikum in Tagen
- Initialer Glasgow-Coma-Score (GCS)
- Begleitverletzungen (als Freitext, es erfolgte keine Einteilung in Gruppen)
- Aspiration (mögliche Ausprägung „Verdacht auf“, „radiologisch gesichert“ oder „bronchoskopisch gesichert“)
- Krampfanfall („ja“/„nein“ mit Möglichkeit der weiteren freien Beschreibung)
- Datum und Art (oral bzw. nasal) der Intubation
- Datum und Art (Freitext) der Tracheotomie
- Im Beobachtungszeitraum diagnostizierte Infektionen (mögliche Ausprägung: Pneumonie, Tracheobronchitis, Wundinfektion, Harnwegsinfekt, Katheter-assoziierte Infektion, Peritonitis, Sepsis / SIRS oder „andere“)
- Clinical-Pulmonary-Infection-Score (CPIS) (nach [101])
- Dauer der Intensivtherapie in Tagen
- Datum der Verlegung
- Ort und Name der Klinik bzw. Station, auf die der Patient verlegt wurde
- Outcome des Patienten (Eingeteilt in die Gruppen „verstorben auf der Intensivpflegestation“, „verstorben innerhalb von 28 Tagen nach Entlassung“, „verlegt mit leichten neurologischen Störungen“ und „verlegt mit schweren neurologischen Störungen“)

Die Unterscheidung zwischen schweren und leichten neurologischen Störungen erfolgte subjektiv anhand der ärztlichen Verlaufsdokumentation. Als „schwere neurologische Störung“ wurden u.a. ein apallisches Syndrom, eine Tetra-, Para- oder Hemiplegie, eine komplette Aphasie, eine Hemiparese oder ausgeprägte kognitive Defizite

angesehen, bei denen keine Aussicht auf vollständige Rückbildung oder deutliche Besserung bestand. Als „leichte neurologische Störungen“ wurden fokale neurologische Störungen z.B. eines Armes, Gangunsicherheiten, leichte Sprechstörungen oder leichte kognitive Defizite angesehen, bei denen Aussicht auf völlige Genesung bestand. Eine objektive Einteilung z.B. anhand eines Scores erfolgte nicht.

Mit dem Erfassungsbogen für die täglich zu dokumentierenden Daten wurden folgende Daten erfasst:

- Datum des Beobachtungstages
- Dosis der applizierten Menge folgender Medikamente:
 - o Thiopental (Trapanal®)
 - o Propofol (Disoprivan®)
 - o Fentanyl (Fentanyl Curamed ®)
 - o Sufentanyl (Sufenta ®)
 - o Midazolam (Dormicum®)
 - o Ketamin (Ketanest®)
 - o Clonidin (Catapresan ®)
 - o Nifedipin (Adalat ®)
 - o Remifentanil (Ultiva®)
 - o Desmopressin (Minirin®)
 - o Magnesium (Magnesium Verla ®)
 - o Dobutamin (Dobutrex®)
 - o Noradrenalin (Arterenol®)
 - o Dopamin (Dopamin Solvay ®)
 - o Epinephrin (Suprarenin ®)
 - o Nimodipin (Nimotop S ®)
 - o Normalinsulin (Velasulin ®)
 - o Hydrocortison
 - o Urapidil (Ebrantil ®)
 - o Humaninsulin (Actrapid ®)

- Menge folgender applizierter Blutprodukte:
 - o Erythrozytenkonzentrat
 - o Fresh Frozen Plasma (FFP)
 - o Thrombozytenkonzentrat
 - o PPSB (Prothrombin-Komplex-Präparat)
 - o Leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate (LAE)
- Wirkstoff und Dosis der verabreichten Antibiotika
- Verabreichte Menge der Systemischen-Darm-Dekontaminations-Lösung
- Folgende Beatmungsparameter:
 - o Beatmungsmodus (Spontanatmung (Spont), druckkontrollierte Beatmung (PCV), druckunterstützte Beatmung (DU), Duopap (biphasisch positiver Atemwegsdruck), extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), oszillierende Hochfrequenzbeatmung (HFO))
 - o Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) [%]
 - o Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) [mmH₂O]
 - o Beatmungsspitzenndruck [mbar]
 - o Atemfrequenz [1/min]
 - o Horovitz-Index (PaO₂/FiO₂)
- Folgende Infektionsparameter:
 - o Körperkerntemperatur [°C]
 - o C-reaktives Protein (CRP) [mg/l]
 - o Leukozyten [1000/μl]
- Folgende Parameter für die Blutgerinnung bzw. Indikatoren für einen Blutverlust:
 - o Hämatokrit [%]
 - o Hämoglobin [mg/dl]
 - o Thrombozyten [1000/μl]
 - o Quick [%]
 - o Plasma-Thromboplastinzeit (PTT) [s]
- Folgende Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion:

- Kreatinin [mg/dl]
- Harnstoff [mg/dl]
- Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m²]
- 24h-Nettobilanz
- Folgende Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion:
 - GOT [U/l]
 - GPT [U/l]
 - Bilirubin gesamt [mg/dl]
- Folgende Indikatoren für einen (Herz-)Muskelschaden:
 - Kreatinkinase (CK) [U/l]
 - CK-MB (herzmuskelspezifische Kreatinkinase) [U/l]
 - Troponin I [µg/l]
- Folgender Parameter zur Beurteilung der Blutzuckerregulation:
 - Blutzucker [mg/dl]
- Mikrobiologische Befunde:
 - Art der gewonnenen Probe
 - Menge des nachgewiesenen Erregers (semiquantitativ)
 - Nachgewiesener Keim
- Am Patienten verwendete Katheter und Drainagen:
 - Blasendauerkatheter (transurethral und suprapubisch, Größe in Charrière)
 - Magensonde (oral / nasal, Größe in Charrière)
 - Peripherer Venenzugang (Anzahl, Größe in Gauge und Punktionsstelle)
 - Zentraler Venenkatheter (Anzahl der Lumina, Punktionsstelle)
 - Arterieller Zugang (Anzahl, Größe in Gauge und Punktionsstelle)
 - Schleuse (Punktionsstelle)
 - Swan-Ganz-Katheter (Pulmonalkatheter)
 - Shaldon-Katheter (Anzahl, Anzahl der Lumina, Punktionsstelle)
 - Picco-System
 - Liquordrainage (Anzahl und Zielort)

- Aussehen des Liquors (klar, Blut semiquantitativ, trüb, xanthochrom)
- Thorax- bzw. Pleuradrainage (Anzahl und Lage)
- Kreislauf- und sonstige Parameter
 - Durchschnittlicher intrakranieller Druck [mmHg]
 - Mittlerer arterieller Druck [mmHg]
 - Zentraler Venendruck [mmHg]
 - Herzfrequenz [1/min]
 - Nicht-invasiv gemessener Blutdruck (systolisch und diastolisch) [mmHg]
 - Invasiv-gemessener Arterieller Blutdruck (systolisch und diastolisch) [mmHg]
- Klinischer Verlauf als Freitext
- Radiologische Befunde als Freitext

2.7 Definitionen der Infektionen

Die Infektionen wurden nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ definiert [21]. Es wurden folgende Infektionen erfasst: Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfektion, Peritonitis, Bakteriämie und Katheter-assoziierte Sepsis.

2.7.1 Pneumonie

Es wurden mikrobiologisch-bewiesene Pneumonien, wahrscheinliche und mögliche Pneumonien unterschieden. Des Weiteren wurden die Pneumonien in Früh- und Spätpneumonien unterschieden. Vom Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Intensivpflegestation bis einschließlich am fünften Tag diagnostizierte Pneumonien wurden als Frühpneumonie (early onset

pneumonia) definiert. Ab dem sechsten Tag auf der Intensivpflegestation diagnostizierte Pneumonien wurden als Spätpneumonien definiert.

Die Pneumonien wurden nach folgenden Einzelkriterien diagnostiziert:

Mikrobiologisch bewiesene Pneumonie:

- neue oder fortschreitende radiologisch bestätigte Infiltrate
- hoher klinischer Verdacht auf eine Pneumonie (oder einen Clinical Pulmonary Infection Score ≥ 6)
- positiver Keimnachweis aus
 - a) einer unkontaminierten Probe von Blut, Pleuraflüssigkeit, Trachealsekret oder transthorakal aspiriertem Sekret
 - b) Atemwegssekreten, mit einem Keim, der die oberen Atemwege nicht kolonisiert (z.B. *mycobacterium tuberculosis*, *Legionellen*, *Influenza-Virus*, *Pneumocystis jiroveci (carinii)*)
 - c) quantitativen Kulturen mit hoher Keimkonzentration aus einer Probe aus den unteren Atemwegen (endotracheales Aspirat, bronchoalveoläre Lavage)
 - d) Serologie

Wahrscheinliche Pneumonie:

- neue oder fortschreitende radiologisch bestätigte Infiltrate
- hoher klinischer Verdacht auf eine Pneumonie (oder einen Clinical Pulmonary Infection Score ≥ 6)
- Nachweis eines für pulmonale Infektionen wahrscheinlichen Erregers aus Atemwegssekreten (ausgeworfenes Sputum, endotracheal oder bronchoskopisch gewonnenes Aspirat, bronchoalveoläre Lavage), jedoch in einer nicht-signifikanten Konzentration oder das Vorliegen einer negativen Kultur aus den unteren Atemwegen, falls die Probe innerhalb

von 72 Stunden nach Beginn einer neuen antibiotischen Therapie gewonnen wurde.

Mögliche Pneumonie:

- Auffällige radiologische Darstellung des Thorax unklarer Genese bei einem Patienten mit geringem klinischen Verdacht auf eine Pneumonie
- Mikrobiologische oder serologische Bestätigung einer wahrscheinlichen oder mikrobiologisch bewiesenen Pneumonie in obigem Sinne.

2.7.2 Harnwegsinfekt

Für die Diagnose einer Infektion der unteren Harnwege wurden folgende Kriterien herangezogen:

- Das Vorhandensein klinischer Anzeichen und Symptome einschließlich Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), Harndrang, Pollakisurie, Dysurie, Pyurie, Hämaturie, positiver Gram-Färbung, Eiter, suspektem Befund in der Bildgebung.

und

- Urinschnelltest positiv auf Leukozyten und Nitrat oder Erreger in Grampräparat sichtbar oder $>10^3$ koloniebildende Einheiten pro Milliliter oder offener Eiterfluss um den Dauerkatheter

2.7.3 Wundinfektion

Kriterien für eine Wundinfektion waren das Auftreten innerhalb von 30 Tagen nach einer chirurgischen Intervention an der Stelle der chirurgischen Intervention. Als Symptome und Anzeichen, die eine Wundinfektion vermuten lassen, wurden ein Erythem und ein Abblassen des Wundgebietes, Schmerzen, eitriger Ausfluss, Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) und Leukozytose angesehen.

2.7.4 Peritonitis

Für die Diagnose einer primären (spontanen), mikrobiologisch bestätigten Peritonitis (unabhängig von einer gastrointestinalen Perforation, eines Abszesses oder einer lokalisierten Infektion im Gastrointestinaltrakt) waren folgende Kriterien zu erfüllen:

- Klinische peritoneale Reizzeichen
- Isolation pathogener Keime in der Peritonealflüssigkeit oder im Blut
- Nachweis einer akuten Entzündungsreaktion in der Peritonealflüssigkeit (>500 Leukozyten/ml) mit Vorherrschen von neutrophilen Granulozyten, einem pH-Wert der Peritonealflüssigkeit von <7,35 oder einer Laktatkonzentration von >2,5 mg/L

2.7.5 Bakteriämie

Für die Diagnose „bloodstream infection of unknown origin“ („primary BSI“) mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

- Nachweis eines Erregers, der nicht zur physiologischen Hautflora zählt, in einer oder mehreren Blutkulturen
oder
- Nachweis eines physiologischen Hautkeims in zwei oder mehreren Blutkulturen, die bei verschiedenen Gelegenheiten abgenommen wurden, mit der Bedingung, dass der im Blut nachgewiesene Erreger in keiner Verbindung mit einer Infektion an anderer Stelle steht (auch katheterassoziierte Infektionen).

2.7.6 Katheter-assoziierte Sepsis

Die Diagnose Katheter-assoziierte Sepsis wurde anhand folgender Kriterien gestellt:

- Mindestens eine positive periphere Blutkultur und eines der folgenden Kriterien:
- eine positive semiquantitative (>15 koloniebildende Einheiten pro Kathetersegment) oder quantitative ($\geq 10^3$ koloniebildende Einheiten pro Kathetersegment) Kultur von der Katheterspitze, wobei in der Kultur der Katheterspitze der gleiche Erreger wie im peripheren Blut nachgewiesen wird.
- Eine positive hub- oder exit-site-Kultur, mit Nachweis des gleichen Erregers wie im peripheren Blut
- Nachweis des gleichen Keimes in gleichzeitig abgenommenen zentralen und peripheren Blutkulturen, wobei die zentrale Blutkultur zwei Stunden vor der peripheren positiv ist oder das fünffache Wachstum der peripheren Blutkultur aufweist.

2.8 Auswertung der Daten

Die Daten der Erfassungsbögen mit den täglich und einmalig erfassten Daten wurden in je eine Excel®-Tabelle (Fa. Microsoft) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Gruppen

Tabelle 3 gibt Auskunft über die jeweils nach Krankheitsbild geordnete Anzahl der Patienten in der Thiopentalgruppe sowie in der Kontrollgruppe und deren Geschlechter- und Altersverteilung. Es wurden insgesamt 282 Patienten (124 weiblich und 158 männlich) in die Studie eingeschlossen, von denen 66 Patienten (23,4%) Thiopental erhielten. Krankheitsbilder, die in nicht signifikanter Fallzahl vertreten waren, wurden in der Gruppe „andere“ zusammengefasst. Tabelle 4 gibt den Anteil der Barbituratpatienten in der jeweiligen Untergruppe an sowie den Anteil aller Patienten der jeweiligen Untergruppe an allen untersuchten Patienten.

Tab. 3

Vergleich der Studien- und der Kontrollgruppe

	Barbiturate +	Barbiturate -	P	OR
Sex (f:m)	30 / 36	94 / 122	0,78	0,92 (0,53 - 1,6)
Alter	45 +- 18	62 +-18	<0,0001	$\Delta 17$ (12 - 22)
ICB	7	50	<0,0001 $\chi^2_4=27,6$	
PTR	22	27		
SAB	18	31		
SHT	8	62		
Andere	11	46		

Tab. 4

Prozentualer Anteil der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe an den jeweiligen Untergruppen. In der unteren Zeile ist der prozentuale Anteil der Patienten der jeweiligen Untergruppe an allen untersuchten Patienten angegeben.

Patienten	andere	ICB	PTR	SAB	SHT	
Barbiturat	19,3%	12,3%	44,9%	36,7%	11,4%	23,4% (66 Pat.)
Kontrolle	80,7%	87,7%	55,1%	63,3%	88,6%	76,6% (216 Pat.)
Anteil Untergruppe an allen Patienten	20,2%	20,2%	17,4%	17,4%	24,8%	100% (282 Pat.)

Es wurde bei 98 Patienten der initiale Glasgow-Coma-Score (GCS) durch den Notarzt dokumentiert. Der mediane Glasgow-Coma-Score in der Barbituratgruppe betrug 5 (quartile range 3-9), in der Kontrollgruppe 6 (interquartile range 3-13). Bei den Patienten der Barbituratgruppe war der initiale GCS niedriger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (OR 1,6, KI 0,76-3,45, $p=0,212$). Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Patienten nach initialem GCS.

Tab. 5

Häufigkeit der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe nach Glasgow-Coma-Score. Angegeben ist die Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil je GCS und Behandlungsgruppe. In der unteren Zeile ist die Gesamtzahl der Patienten je GCS angegeben.

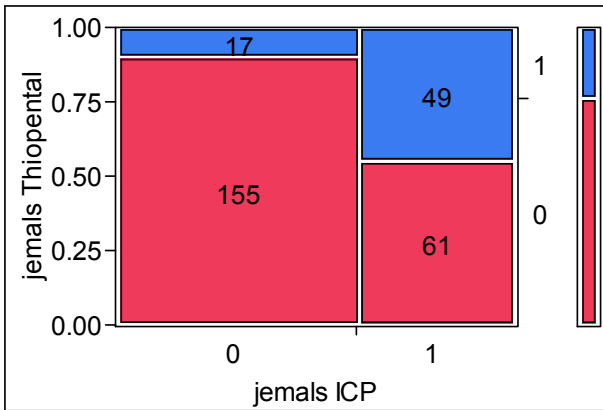
GCS	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	Pat.
Barbiturat-Gruppe	10 33%	2 7%	5 17%	0 0%	4 13%	0 0%	3 10%	0 0%	3 10%	0 0%	1 3%	2 7%	30
Kontrollgruppe	18 28%	3 4%	7 10%	6 9%	6 9%	1 1%	3 4%	2 3%	3 4%	5 7%	3 4%	10 15%	68
Patienten gesamt	28	5	12	6	10	1	6	2	6	5	4	12	98

3.2 Thiopental und erhöhter Hirndruck

Von 66 Patienten, die jemals Thiopental erhalten haben, lag bei 49 Patienten (74%) ein erhöhter ICP vor, bei den 216 Patienten der Kontrollgruppe wurde bei 61 Patienten (28%) ein erhöhter Hirndruck gemessen ($p<0,0001$, OR 7,3, KI 3,9-13,7). Von 110 Patienten, bei denen erhöhter ICP vorlag, haben 49 Patienten (44,5%) Thiopental erhalten. 17 Patienten haben Thiopental erhalten, es wurde jedoch nie ein erhöhter Hirndruck gemessen.

Abb. 2

Anzahl der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe mit erhöhtem und normalem ICP



Tab. 6

Anzahl der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe mit erhöhtem und normalem ICP

Häufigkeit	Kontrollgruppe	Barbituratgruppe	Gesamt
Kein erhöhter ICP	155 Pat. 90.1%	17 Pat. 9.9%	172 Pat.
Erhöhter ICP	61 Pat. 55.5%	49 Pat. 44.6%	110 Pat.
Gesamt	216 Pat.	66 Pat.	282 Pat.

Die Chance auf Thiopentalbehandlung steigt pro 10 mmHg Hirndruck um den Faktor 3,25 (Abb.3).

Abb. 3

Logistische Regression von Thiopental ja/nein zu ICP

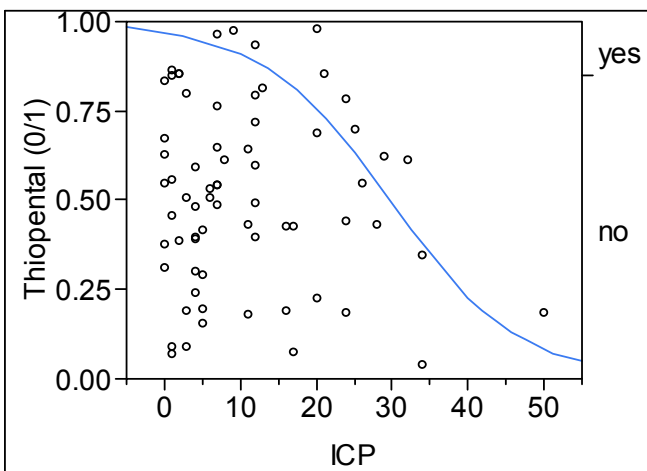
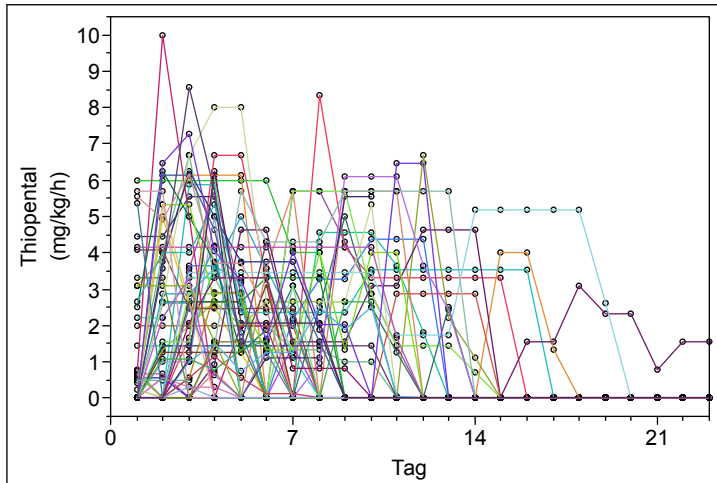


Abbildung 4 veranschaulicht die Beobachtung, dass Thiopental am häufigsten innerhalb der ersten sieben Tage auf der Intensivpflegestation verabreicht wird und in diesem Zeitraum auch die höchsten Dosierungen verwendet werden.

Abb. 4: Applikation von Thiopental in mg/kg/h pro Patient und Tag auf der Intensivstation



3.3 Infektionen

3.3.1 Erregerspektrum

Tabelle 7 gibt Aufschluss über die häufigsten nachgewiesenen Erreger.

Tab. 7

Am häufigsten nachgewiesene Erreger mit Anzahl der positiven Nachweise

Keim	Anzahl positiver Nachweise
<i>Candida albicans</i>	209
<i>Staphylococcus aureus</i>	199
MRSA	59
<i>Candida glabrata</i>	48
<i>Enterobacter cloacae</i>	40
<i>Escherichia coli</i>	35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
<i>Serratia marcescens</i>	22

Staphylococcus aureus wird in einigen Studien als häufigster Erreger Ventilator-assoziiertes Pneumonien beschrieben [7], diese sind v.a. bei kritisch kranken

Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [59]. Mehrere Studien identifizierten eine Kolonisation mit *S. aureus* als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Frühpneumonie [18]. Weitere Studien zeigten, dass die Pneumonie verursachenden *S. aureus*-Stämme und die bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation nachgewiesenen Stämme identisch sind [23,29]. Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Untersuchung der Erreger insbesondere die Kolonisation mit *S. aureus* und die Bedeutung des Keims bei den Patienten mit nosokomialer Pneumonie untersucht.

Von 282 untersuchten Patienten konnte bei 107 Patienten (37,9%) *S. aureus* nachgewiesen werden. Insgesamt wurde in 199 mikrobiologischen Proben *S. aureus* nachgewiesen. An Tag 1 des Beobachtungszeitraumes konnte bei 58 Patienten (20,6%) *S. aureus* nachgewiesen werden, davon gehörten sechs Patienten der Thiopentalgruppe an.

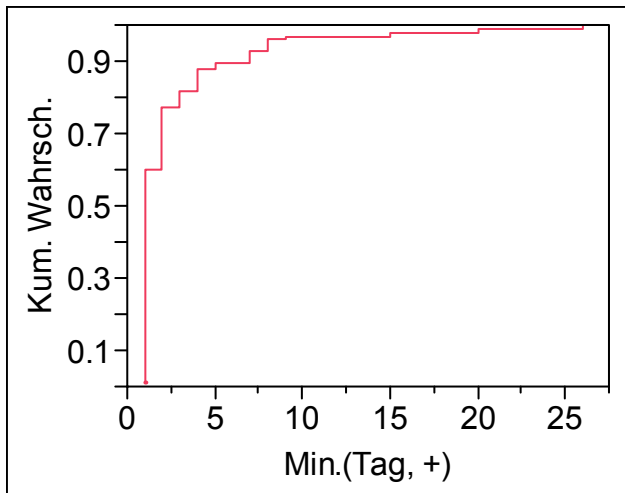
Über die Hälfte der positiven *S. aureus*-Nachweise wurden am ersten Tag abgenommen, nahezu alle weiteren positiven Nachweise in der ersten Woche. Nur vereinzelt wurde *S. aureus* nach der ersten Woche auf der Intensivpflegestation nachgewiesen (Abbildung 5).

Am häufigsten konnte *S. aureus* in der Nase nachgewiesen werden, am zweithäufigsten im Trachealsekret (Tabelle 8). Beide Abstriche gehören zur Routine auf der Intensivstation.

Insgesamt wurden 84 unterschiedliche Erreger nachgewiesen (Tabelle 9).

Abb. 5

Diagramm der kumulierten Verteilung positiver *S. aureus*-Nachweise in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation

**Tab. 8**

Übersicht der positiven *S. aureus*-Nachweise nach Lokalisation und Anzahl der Funde

Lokalisation	Anzahl der Funde
Naseabstrich	97
Trachealsekret	84
Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	12
Rachenabstrich	5
Stomaabstrich	1

Tab. 9

Gesamtübersicht der nachgewiesenen Erreger mit Anzahl der Funde, geordnet nach der Anzahl positiver Nachweise.

<i>Candida albicans</i>	209
<i>S. aureus</i>	199
MRSA	59
<i>Candida glabrata</i>	48
<i>Enterobacter cloacae</i>	40
<i>E. coli</i>	35
<i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i>	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
<i>Serratia marcescens</i>	22
Koagulase neg. Staphylokokken	19
<i>Enterococcus faecalis</i>	16

Fortsetzung Tab. 9

<i>S. epidermidis</i>	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	11
Sprosspilze	11
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11
<i>Citrobacter freundii</i>	10
<i>Candida lusitanae</i>	9
gram neg. Stäbchen	9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
<i>Proteus mirabilis</i>	9
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7
<i>Aspergillus fumigatus</i>	6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6
<i>Morganella morganii</i>	6
β -hämolyisierende Streptokokken Gr. B	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Candida krusei</i>	5
<i>Citrobacter koseri</i>	5
<i>Morganella morganii</i> ssp. <i>morganii</i>	5
<i>Proteus vulgaris</i>	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Lactobacillus</i> species	4
<i>Penicillium</i> species	4
<i>Propionibacterium acnes</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
β -hämolyisierende Streptokokken Gr. C	4
Anaerobier	3
<i>Candida tropicalis</i>	3
Chlamydien	3
Legionellen	3
Mycoplasmen	3
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	3
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3
<i>Serratia liquefaciens</i>	3
β -hämolyisierende Streptokokken	3
vergrünende Streptokokken	3
<i>Enterobacter gergoviae</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	2

Fortsetzung Tab. 9

<i>gram pos. Kokken</i>	2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2
<i>Haemophilus species</i>	2
<i>Hafnia alvei</i>	2
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	1
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1
<i>Candida dubliniensis</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	1
<i>Candida norvegensis</i>	1
<i>Corynebacterium species</i>	1
<i>E. fergusonii</i>	1
<i>Geotrichum species</i>	1
<i>Herpes simplex</i>	1
<i>Kloeckera apis</i>	1
<i>Legionella pneumophila</i>	1
<i>Micromonas micros</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Nocardia farcinica</i>	1
<i>Pantoea species</i>	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1
<i>Prevotella loeschii</i>	1
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1
<i>Propionibacterium species</i>	1
<i>Proteus species</i>	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Ralstonia picketti</i>	1
<i>Rhodotorula species</i>	1
<i>Schimmelpilze</i>	1
<i>β-hämolyzierende Streptokokken Gr. A</i>	1
<i>S. warneri</i>	1
<i>Streptokokken</i>	1
<i>VRE</i>	1

3.3.2 MRSA- und VRE- Nachweise

Bei 13 der insgesamt 282 Patienten (4,6%) konnte in 59 mikrobiologischen Proben *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus* (*MRSA*) nachgewiesen werden. Am häufigsten wurde *MRSA* im Trachealsekret nachgewiesen. Tabelle 10 veranschaulicht die Verteilung der *MRSA*-Nachweise auf den Probenotyp. Pro Patient waren ein bis maximal 13 Proben positiv. Von den 13 Patienten, bei denen eine *MRSA*-Kolonisation nachgewiesen werden konnte, gehörten drei Patienten (23,1%) der Barbituratgruppe an. Bei den 216 Patienten der Kontrollgruppe konnte bei zehn Patienten (4,6%) *MRSA* nachgewiesen werden, in der Barbituratgruppe lag die Rate mit drei Patienten von 66 bei 4,5%. Somit konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kolonisation mit *MRSA* zwischen der Kontrollgruppe und den Thiopentalpatienten nachgewiesen werden. Drei Patienten (1,1%) waren bereits bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation *MRSA*-Träger, alle drei gehörten der Kontrollgruppe an. Bei den routinemäßig durchgeführten Rektalabstrichen und auch allen andern mikrobiologischen Proben konnten nur in einer einzigen Probe *Vancomycin-resistente Enterokokken* (*VRE*) nachgewiesen werden. Der Patient gehörte der Kontrollgruppe an. Somit konnten nur bei 0,3% der insgesamt 282 Patienten *VRE* nachgewiesen werden.

Tab. 10

Häufigkeiten positiver *MRSA*-Nachweise (n=59) nach Probenotyp. In Klammern der prozentuale Anteil der positiven Nachweise des jeweiligen Probenotyps an allen *MRSA*-Nachweisen.

Probe	Anzahl positiver Nachweise
Trachealsekret	36 (61%)
Nasenabstrich	14 (23,7%)
Rektalabstrich	3 (5,1%)
Rachenabstrich	2 (3,4%)
Wundabstrich	1 (1,7%)
Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	1 (1,7%)
Katheter	1 (1,7%)
Stomaabstrich	1 (1,7%)

3.3.3 Pneumonien

Von 282 neurochirurgischen Patienten hatten insgesamt 45 Patienten (15,6%) eine Pneumonie, darunter 21 Patienten (32%) der Barbituratgruppe. Bei 24 Patienten (8,5%) lag eine bewiesene Pneumonie, bei 13 Patienten (4,6%) eine wahrscheinliche Pneumonie und bei acht Patienten (2,8%) eine mögliche Pneumonie vor. Bei den Patienten mit bewiesener Pneumonie hatten 54% der Patienten Thiopental erhalten, bei denen mit wahrscheinlicher Pneumonie waren es 38% und bei denen mit möglicher Pneumonie 35%. Unter den Patienten mit Frühpneumonie lag der Anteil der Thiopentalpatienten bei 37,5%.

Von 66 Patienten, die Barbiturate erhalten haben, haben 31,8% (21 Patienten) eine Pneumonie bekommen. Von den 216 Patienten der Kontrollgruppe haben 11,1% (24 Patienten) eine Pneumonie bekommen. Somit war die Rate an Pneumonien in der Thiopentalgruppe um den Faktor 2,9 höher (OR 3,73, KI 1,9-7,31, n=282).

Eine Early-Onset-Pneumonie lag bei 6,9% der Patienten der Kontrollgruppe vor (bei 15 von 216 Pat.), in der Barbituratgruppe bei 13,6% der Patienten (9 von 66 Pat.), die Gesamtinzidenz betrug 8,51% (24 von 282 Patienten). Somit lag in der Gruppe der Barbituratpatienten eine fast doppelt so hohe Rate an Frühpneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe vor (OR 2,12, KI 0,85-5,01, n=282).

In der Gruppe der Barbituratpatienten kam es häufiger zu Frühpneumonien als in der Kontrollgruppe, das Ergebnis verfehlte jedoch im Unterschied zu bisherigen Publikationen knapp statistische Signifikanz. Trotz der bei allen Patienten eingesetzten Systemischen-Darm-Dekontamination und einem signifikant häufigerem Einsatz von Antibiotika in der Barbituratgruppe kam es bei diesen Patienten auch signifikant häufiger zu Spätpneumonien (OR 5,1, KI 2,0-13,0).

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der Patienten mit Pneumonie in den jeweiligen Untergruppen an.

Tab. 11

Häufigkeit von Pneumonie nach Krankheitsbild

		Pneumonie	davon Frühpneumonie
Indikation	Patienten		
Total	282	45 (16%)	24 (9%)
Schädel-Hirn-Trauma	70 (25%)	9 (13%)	5 (7%)
Intracerebrale Blutung	57 (20%)	6 (11%)	4 (7%)
Polytrauma	49 (17%)	12 (24%)	5 (7%)
Subarachnoidalblutung	49 (17%)	12 (24%)	7 (14%)
Andere	57 (20%)	6 (11%)	3 (5%)

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über den Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonien in Bezug auf die Thiopentalgabe. Von den Patienten der Barbituratgruppe mit bewiesener Pneumonie trat die Pneumonie in 76,9% der Fälle nach der Thiopentalgabe auf, bei denen mit wahrscheinlicher Pneumonie in 80% der Fälle und bei denen mit möglicher Pneumonie sogar in allen Fällen.

Tab. 12

Häufigkeit der Thiopentalpatienten in den Pneumonie-Gruppen und Zeitpunkt der Infektion in Bezug auf die Thiopentalgabe

Art der Pneumonie	Patienten insgesamt	davon Thiopental erhalten	davon Patienten mit Infektion vor Thiopentalgabe	davon Patienten mit Infektion nach Thiopentalgabe
Bewiesene Pneumonie	24	13 (54%)	3 (12,5%)	10 (42%)
Wahrscheinliche Pneumonie	13	5 (38%)	1 (8%)	4 (31%)
Mögliche Pneumonie	8	3 (35%)	0 (0%)	3 (35%)
Davon Early-Onset-Pneumonie	24	9 (37,5%)	4 (17%)	5 (21%)

Häufigster nachgewiesener Keim bei allen Patienten mit Pneumonie (n=45) war *Candida albicans* (22 positive Nachweise), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (16 positive Nachweise). In der Gruppe der Barbituratpatienten war *Staphylococcus aureus* häufigster nachgewiesener Keim sowohl bei den Patienten mit Frühpneumonie als auch bei den Patienten mit Spätpneumonie. In der Kontrollgruppe war *Candida albicans* häufigster nachgewiesener Erreger sowohl bei den Patienten mit Früh- als auch mit Spätpneumonie. Eine Übersicht über die nachgewiesenen Erreger bei den untersuchten Patienten mit Pneumonie liefern die Tabellen 13-17. Pro Patient mit Pneumonie konnten maximal acht unterschiedliche Erreger nachgewiesen werden, bei sieben Patienten gelang kein Erregernachweis.

Tab. 13

Übersicht der Erreger der Barbituratpatienten mit Frühpneumonie

<i>S. aureus</i>	5
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Candida glabrata</i>	2
<i>Candida krusei</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1
<i>Herpes simplex</i>	1
MRSA	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1
<i>Serratia liquefacies</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Streptokokken Gr. B	1
Streptokokken Gr. C	1

Tab. 14

Übersicht der Erreger der Patienten der Kontrollgruppe mit Frühpneumonie

<i>Candida albicans</i>	8
<i>S. aureus</i>	4
<i>Candida glabrata</i>	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1
<i>Geotrichum species</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
MRSA	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Rhodotorula species</i>	1
<i>Serratia liquefacies</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
Streptokokken Gr. A	1

Tab. 15

Übersicht der Erreger der Barbituratpatienten mit Spätpneumonie

<i>S. aureus</i>	5
<i>Candida albicans</i>	4
<i>E. coli</i>	3
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Candida lusitanae</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Penicillium species</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Ralstonia picketti</i>	1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1

Tab. 16

Übersicht der Erreger der Patienten der Kontrollgruppe mit Spätpneumonie

<i>Candida albicans</i>	7
<i>Candida glabrata</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	2
<i>Citrobacter koseri</i>	2
<i>E. coli</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>S. aureus</i>	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Pantoea species</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1

Tab. 17

Nachgewiesene Erreger aller Pneumonien mit Anzahl der Nachweise

<i>Candida albicans</i>	22
<i>S. aureus</i>	16
<i>Candida glabrata</i>	6
<i>E. coli</i>	6
<i>Enterobacter cloacae</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	2
<i>Citrobacter koseri</i>	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
MRSA	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2
<i>Serratia liquefacies</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	1
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	1
<i>Candida krusei</i>	1
<i>Candida lusitaniae</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1

Fortsetzung Tab. 17

<i>Enterobacter gergoviae</i>	1
<i>Geotrichum species</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Herpes simplex</i>	1
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Pantoea species</i>	1
<i>Penicillium species</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Ralstonia picketti</i>	1
<i>Rhodotorula species</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Streptokokken Gr. A	1
Streptokokken Gr. B	1
Streptokokken Gr. C	1

Zusammenfassend erkrankten die Patienten der Barbituratgruppe 2,9mal häufiger an einer Pneumonie und fast doppelt so häufig an einer Frühpneumonie als die Patienten der Kontrollgruppe. Eine angepasste logistische Regressionsanalyse, die die Faktoren Krankheitsbild, Alter, jemals gemessener Hirndruck >20mmHg und Lungenkontusion berücksichtigte, lieferte folgende Ergebnisse: Pneumonie insgesamt OR 3,9, KI 1,7-8,8, Spätpneumonie OR 4,9, KI 1,6-16. Von den Patienten mit Barbiturattherapie, bei denen eine Pneumonie vorlag, erkrankten 76,9-100% (je nach Pneumonie-Definition) nach Beginn der Thiopentalapplikation. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo *Candida albicans* häufigster Erreger der Pneumonien war, wurde in der Barbituratgruppe *S. aureus* als häufigster Erreger sowohl der Früh- als auch der Spätpneumonien identifiziert.

3.3.4 Wundinfektionen

Von den insgesamt 282 Patienten lag bei acht (3%) Patienten eine Wundinfektion vor. Der Anteil der Barbituratpatienten an allen Patienten mit Wundinfektion lag mit vier von acht Patienten bei 50%, in der Gruppe der Barbituratpatienten kam es bei 6,1% der Patienten zur einer Wundinfektion, die Rate ist somit mehr als dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe, in der die Rate 1,9% betrug (OR 2,72, KI 0,66-10,59, n=282). Aufgrund des seltenen Auftretens von Wundinfektionen reichte die Fallzahl für ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht aus. In der Gruppe der polytraumatisierten Patienten war die Rate an Wundinfektionen mit 8% (4 von 49 Patienten) am höchsten, gefolgt von 6% bei den Patienten mit Subarachnoidalblutung (3 von 49 Patienten). Bei den Polytraumatisierten hatten 75% der Patienten mit Wundinfektion Thiopental bekommen.

Bei der Hälfte der Patienten mit Wundinfektion gelang ein Erregernachweis. Tabelle 18 gibt Aufschluss über das Erregerspektrum.

Tab. 18

Nachgewiesene Erreger bei den Patienten mit Wundinfektion geordnet nach Barbiturat- und Kontrollgruppe mit Anzahl der positiven Nachweise je Gruppe.

Thiopentalgruppe		Kontrollgruppe	
Erreger	Anzahl	Erreger	Anzahl
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	<i>Candida albicans</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1	<i>MRSA</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1

3.3.5 Harnwegsinfektionen

Bei den insgesamt 282 Patienten lag bei 22 Patienten (8%) ein Harnwegsinfekt (HWI) vor. Von den Patienten mit HWI hatte einer ein SHT (1% der SHT-Patienten), zwei eine ICB (4% der Patienten mit ICB), sieben ein Polytrauma (14% der polytraumatisierten Patienten), acht eine SAB (16% der SAB-

Patienten) und vier gehörten der Gruppe „andere Krankheitsbilder“ an (12,5% dieser Gruppe). Der Anteil der Barbituratpatienten lag bei 41%.

Die Rate an Harnwegsinfektionen betrug in der Gruppe der 216 Patienten der Kontrollgruppe 6% (13 Patienten), in der Barbituratgruppe 13,6% (9 von 66 Patienten). Somit war die Rate an Harnwegsinfekten unter den Patienten, die Thiopental erhalten hatten, gut doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (OR 2,5, KI 1.001-6,1). Eine angepasste logistische Regressionsanalyse, die die Faktoren Krankheitsbild, Alter, jemals gemessener Hirndruck >20mmHg und Lungenkontusion berücksichtigte, lieferte eine OR von 2,2 mit einem KI von 0,77-6,2).

Bei 20 der 22 Patienten mit Harnwegsinfekt konnte ein Erreger nachgewiesen werden. Bei elf Patienten lag eine Monoinfektion mit nur einem nachgewiesenen Erreger vor. Eine Übersicht über die nachgewiesenen Erreger liefern Tabelle 19 und 20.

Tab. 19

Übersicht der nachgewiesenen Erreger der Harnwegsinfektionen und die Anzahl der Patienten, bei denen der Keim im Katheterurin nachgewiesen wurde, geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe. In Klammern der prozentuale Anteil an allen nachgewiesenen HWI-Erregern der jeweiligen Untergruppe.

Thiopentalgruppe		Kontrollgruppe	
Erreger	Anzahl	Erreger	Anzahl
<i>Escherichia coli</i>	4 (26,6%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (43,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (20,0%)	<i>Citrobacter freundii</i>	2 (12,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (13,3%)	<i>Escherichia coli</i>	2 (12,5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (6,6%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (12,5%)
<i>Candida albicans</i>	1 (6,6%)	<i>Candida albicans</i>	1 (6,3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (6,6%)	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (6,3%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (6,6%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (6,3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (6,6%)		
<i>Lactobacillus species</i>	1 (6,6%)		

Tab. 20

Übersicht aller nachgewiesenen Erreger der Harnwegsinfektionen und die Anzahl der Patienten, bei denen der Keim im Katheterurin nachgewiesen wurde. In Klammern der prozentuale Anteil an allen nachgewiesenen HWI-Erregern.

HWI-Erreger gesamt	Anzahl
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (40%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (30%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (25%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (15%)
<i>Candida albicans</i>	2 (10%)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (10%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5%)
<i>Lactobacillus species</i>	1 (5%)

3.3.6 Katheter-assoziierte Sepsis

Von den insgesamt 282 Patienten hatten vier Patienten (1,4 %) eine Katheter-assoziierte Sepsis. Von diesen Patienten hatten zwei ein Polytrauma (4,1% der polytraumatisierten Patienten), einer eine SAB (2,0% der SAB-Patienten) und ein Patient mit Subduralhämatom gehörte der Gruppe „andere Krankheitsbilder“ an (1,8% dieser Gruppe). Der Anteil der Barbituratpatienten an allen Patienten mit Katheter-assoziiierter Sepsis lag bei 50%. Die Rate an Katheter-assoziiierter Sepsis betrug in der Kontrollgruppe 0,9% (2 von 216 Patienten), in der Barbituratgruppe war sie mit 3,0% (2 von 66 Patienten) mehr als dreimal so hoch (OR 3,34, KI 0,4-28,3, n=282). Aufgrund des seltenen Auftretens des Krankheitsbildes ist das gefundene höhere Chancenverhältnis in der Barbituratgruppe statistisch nicht signifikant.

Über die nachgewiesenen Erreger an den entsprechenden Devices und in der Blutkultur gibt Tabelle 21 Aufschluss.

Tab. 21

Übersicht der nachgewiesenen Erreger der Katheter-assoziierten Sepsis mit Anzahl der positiven Nachweise, geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe.

Thiopentalgruppe		Kontrollgruppe	
Erreger	Anzahl	Erreger	Anzahl
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	<i>Ralstonia picketti</i>	1

3.3.7 Bakteriämie

Von den 282 Patienten hatten 2,5% (sieben Patienten) eine primäre Bakteriämie (primary blood stream infection). Davon hatten drei Patienten eine ICB (5,3% der Patienten mit ICB), zwei hatten ein Polytrauma (4,1% der Polytraumatisierten), ein Patient eine SAB (2% dieser Gruppe) und ein Patient hatte ein SHT (1,4% dieser Gruppe). Von den 216 Patienten der Kontrollgruppe hatten nur zwei Patienten (0,9%) eine Bakteriämie, in der Gruppe der 66 Thiopentalpatienten waren es mit fünf Patienten 7,6%. Die Rate an Bakteriämien war somit in der Gruppe der Barbituratpatienten mehr als achtmal höher (OR 8,77, KI 1,84-62,27, n=282).

Über die nachgewiesenen Erreger gibt Tabelle 22 Aufschluss.

Tab. 22

Übersicht der nachgewiesenen Erreger der primären Bakteriämien mit Anzahl der positiven Nachweise, geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe.

Thiopentalgruppe		Kontrollgruppe	
Erreger	Anzahl	Erreger	Anzahl
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	<i>Candida albicans</i>	1
<i>Enterococcus cloacae</i>	1	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	<i>Staphylococcus capitis</i>	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1

3.3.8 Überblick über alle nachgewiesenen Infektionen

Tab. 23

Übersicht über die nachgewiesenen Infektionen in den Untergruppen. Angegeben sind die jeweilige Anzahl der Patienten sowie deren prozentualer Anteil an der Gesamtheit der Patienten bzw. allen Patienten des jeweiligen Krankheitsbildes. HWI=Harnwegsinfekt, BSI=blood stream infection (Bakteriämie)

	Patienten	Pneumonie	davon Früh- pneumonie	Wund- infektion	HWI	Katheter- assoziierte Sepsis	BSI
Total	282	45 (16%)	24 (9%)	8 (3%)	22 (8%)	4 (1%)	7 (2%)
SHT	70 (25%)	9 (13%)	5 (7%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
ICB	57 (20%)	6 (11%)	4 (7%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (5%)
Polytrauma	49 (17%)	12 (24%)	5 (7%)	4 (8%)	7 (14%)	2 (4%)	2 (4%)
SAB	49 (17%)	12 (24%)	7 (14%)	3 (6%)	8 (16%)	1 (2%)	1 (2%)
Andere	57 (20%)	6 (11%)	3 (5%)	0 (0%)	4 (12%)	1 (3%)	0 (0%)

Tab. 24

Anteil der Barbituratpatienten an den Patienten mit Infektion geordnet nach den Untergruppen. HWI=Harnwegsinfekt, BSI=blood stream infection (Bakteriämie)

	Pneumonie	Frühpneumonie	Wundinfektion	HWI	Katheter- assoziierte Sepsis	BSI
SHT	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
ICB	2 (33%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (66%)
PTR	8 (66%)	3 (60%)	3 (75%)	4 (57%)	1 (50%)	1 (50%)
SAB	8 (66%)	5 (71%)	1 (33%)	3 (37%)	1 (100%)	1 (100%)
Andere	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)

3.4 Komplizierende Begleitdiagnosen

3.4.1 Lungenkontusion

Von 282 Patienten hatten 42 Patienten (14,9%) eine Lungenkontusion. In der Barbituratgruppe lag mit 27% (18 von 66 Pat.) der Patienten mehr als doppelt so häufig (OR 3,0, KI 1,5-6,0) eine Lungenkontusion vor, wie in der Kontrollgruppe mit 11% (24 von 216 Pat.). Insgesamt kam es bei 20 Patienten mit Lungenkontusion zu einer Infektion (47,6%). Am häufigsten kam es zur Pneumonie (10), gefolgt von Harnwegsinfekten (6), Wundinfektionen (4), Bakteriämien (2), Katheter-assoziiertes Sepsis (2) und Peritonitis (1). Sechs Patienten mit Lungenkontusion verstarben (14,3% der Patienten mit Lungenkontusion). Die Mortalitätsrate der Patienten mit Lungenkontusion betrug in der Kontrollgruppe 16,6% (4/24 Patienten), in der Barbituratgruppe betrug sie 11,1% (2/18 Patienten). In der Gruppe der Barbituratpatienten mit Lungenkontusion lag bei 77,7% der Patienten (14/18 Patienten) eine Infektion vor, bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Lungenkontusion nur in 25% der Fälle (6/24 Patienten).

In der Gruppe der Barbituratpatienten mit Lungenkontusion lag somit bei 77,7% der Patienten (14/18 Patienten) eine Infektion vor, bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Lungenkontusion nur in 25% der Fälle (6/24 Patienten). Die mehr als dreimal so hohe Zahl an Infektionen bei den Patienten, die eine Lungenkontusion erlitten hatten und kontinuierlich Thiopental appliziert bekamen, legt die Vermutung nahe, dass es durch die Kombination der immunsuppressiven Wirkungen von Thiopental und im Tierexperiment nachgewiesenen ebenfalls immunsupprimierenden Veränderungen nach einer Lungenkontusion [93] zu einer ausgeprägten, klinisch relevanten Immunsuppression beim Menschen kommt.

Tab. 25

Häufigkeit der Patienten mit Lungenkontusion in Abhängigkeit von der Barbituratgabe.

Häufigkeiten	Keine Lungenkontusion	Lungenkontusion	Gesamt
Barbituratgruppe	48 72.7 %	18 27.3 %	66
Kontrollgruppe	192 88.9 %	24 11.1 %	216
Gesamt	240	42	282

3.4.2 Aspiration

In der Barbituratgruppe hatten 24% der Patienten (16 von 66 Pat.) aspiriert, in der Kontrollgruppe 22% (47 von 216 Pat.) ($p=0,74$, $OR=0,87$, $KI\ 0,45-1,7$). Der Unterschied beider Gruppen ist statistisch nicht signifikant. 13 Patienten der Kontrollgruppe hatten aspiriert und eine Pneumonie bekommen, dies entspricht 27,7% der Patienten der Kontrollgruppe, die aspiriert hatten. In der Gruppe der Barbituratpatienten hatten sieben der Patienten, die aspiriert hatten, eine Pneumonie bekommen, entsprechend 43,75%. In der Barbituratgruppe bekamen 25% der Patienten, die aspiriert hatten, eine Frühpneumonie, in der Kontrollgruppe waren es 23,4%. Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Barbiturattherapie häufiger nach einer Aspiration eine Pneumonie entwickeln, die Entwicklung einer Frühpneumonie nach Aspiration durch Barbiturate jedoch nicht begünstigt wird.

3.4.3 Krampfanfall

Von den insgesamt 282 Patienten erlitten 31 Patienten (11%) vor Aufnahme auf die Intensivpflegestation einen generalisierten Krampfanfall, darunter elf Patienten (35%) der Barbituratgruppe. Von den 66 Patienten der Barbituratgruppe erlitten 17% einen Krampfanfall, von den 216 Patienten der Kontrollgruppe nur 9%. Somit erlitten die Patienten der Barbituratgruppe

häufiger einen Krampfanfall als die Patienten der Kontrollgruppe (OR 2,0, KI 0,89-4,3, $p=0,11$).

3.5 Medikamentenbedarf

3.5.1 Katecholaminbedarf

Es wurde untersucht, ob die Patienten jemals Adrenalin oder Noradrenalin erhalten haben. Dies war bei 65 (98%) der 66 Barbituratpatienten und bei 80% (173 von 216 Pat.) der Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Es konnte somit gezeigt werden, dass die kontinuierliche Gabe von Thiopental bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten signifikant mit einem erhöhten Katecholaminbedarf assoziiert ist (OR 16,2, KI 2,2-220, $p<0,0001$).

Tab. 26

Anzahl der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe abhängig von Katecholamingabe. In Klammern der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe.

Häufigkeit	Nie Katecholamine Erhalten	Jemals Katecholamine Erhalten	Gesamt
Kontrollgruppe	43 19.9%	173 80.1%	216
Barbituratgruppe	1 1.5%	65 98.5%	66
Gesamt	44	238	282

Katecholamine sind als Teil des Therapieregimes bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck anzusehen, da sie eingesetzt werden, um den cerebralen Perfusionsdruck aufrecht zu erhalten.

3.5.2 Antibiotikabedarf

In der Barbituratgruppe haben alle Patienten mindestens ein Antibiotikum verabreicht bekommen (im Median lag die max. Anzahl verabreichter Antibiotika bei zwei), in der Kontrollgruppe waren es 94% (203 von 216 Patienten, im Median max. Anzahl verabreichter Antibiotika 1,5) der Patienten. Der Antibiotikabedarf war in der Barbituratgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (OR 3,3, KI 2,5-4,5, $p=0,043$, $n=282$).

Tab. 27

Anzahl der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe abhängig von Antibiotikagabe. In Klammern der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe.

Häufigkeit	Nie Antibiotika	Jemals Antibiotika	
Kontrollgruppe	13 6.0%	203 93.9%	216
Barbituratgruppe	0 0%	66 100%	66
	13	269	282

3.6 Outcome der Patienten

Von insgesamt 276 Patienten wurde das neurologische Outcome dokumentiert. Es starben 46 Patienten (16%) während des Aufenthaltes auf der Intensivpflegestation, 43% der Verstorbenen (20 Patienten) hatten Thiopental erhalten. Innerhalb der ersten 28 Tage nach Entlassung von der Intensivpflegestation verstarb kein Patient. Mit leichten neurologischen Störungen wurden 108 Patienten (39% von 276 Pat.) entlassen bzw. verlegt, darunter 14 Patienten (13%) der Barbituratgruppe. Mit schweren neurologischen Störungen verließen 122 Patienten (44% von 276 Pat.) die Intensivpflegestation, davon hatten 32 Patienten (26%) Thiopental bekommen. Von den 66 Patienten der Barbituratgruppe starben 20 Patienten (30,3% der Barbituratpatienten) während des Aufenthaltes auf der Intensivpflegestation. Von den 216 Patienten der Kontrollgruppe starben 26 Patienten (12% der

Kontrollpatienten). Mit schweren neurologischen Störungen wurden 48,5% der Barbituratpatienten entlassen (32 von 66 Patienten), in der Kontrollgruppe waren es 41,7% (90 von 216 Patienten). Mit leichten neurologischen Störungen wurden 14 von 66 Patienten (21,2%) der Barbituratgruppe und 94 von 216 Patienten der Kontrollgruppe (43,5%) entlassen. Die Patienten der Barbituratgruppe verstarben somit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger auf der Intensivstation (OR 3,2, KI 1,6-6,2), der Anteil der Patienten, der mit schweren neurologischen Störungen entlassen wurde, war ebenfalls in der Barbituratgruppe höher als in der Kontrollgruppe (48,5% vs. 41,7%, OR 1,3, KI 0,74-2,2). Der Anteil der Patienten, der die Intensivpflegestation mit leichten neurologischen Störungen verlassen konnte, war mit 21,2% in der Barbituratgruppe nur halb so hoch und signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 43,5% (OR 0,34, KI 0,18-0,65). Eine angepasste logistische Regressionsanalyse, die die Faktoren Krankheitsbild, Alter, jemals gemessener Hirndruck >20mmHg und Lungenkontusion berücksichtigte, lieferte folgende Ergebnisse: OR 2,8, KI 1,2-6,4 für „verstorben“, OR 1,9, KI 0,95-3,8 für „schwere Störung“ und OR 0,26, KI 0,12-0,55 für „leichte Störung“.

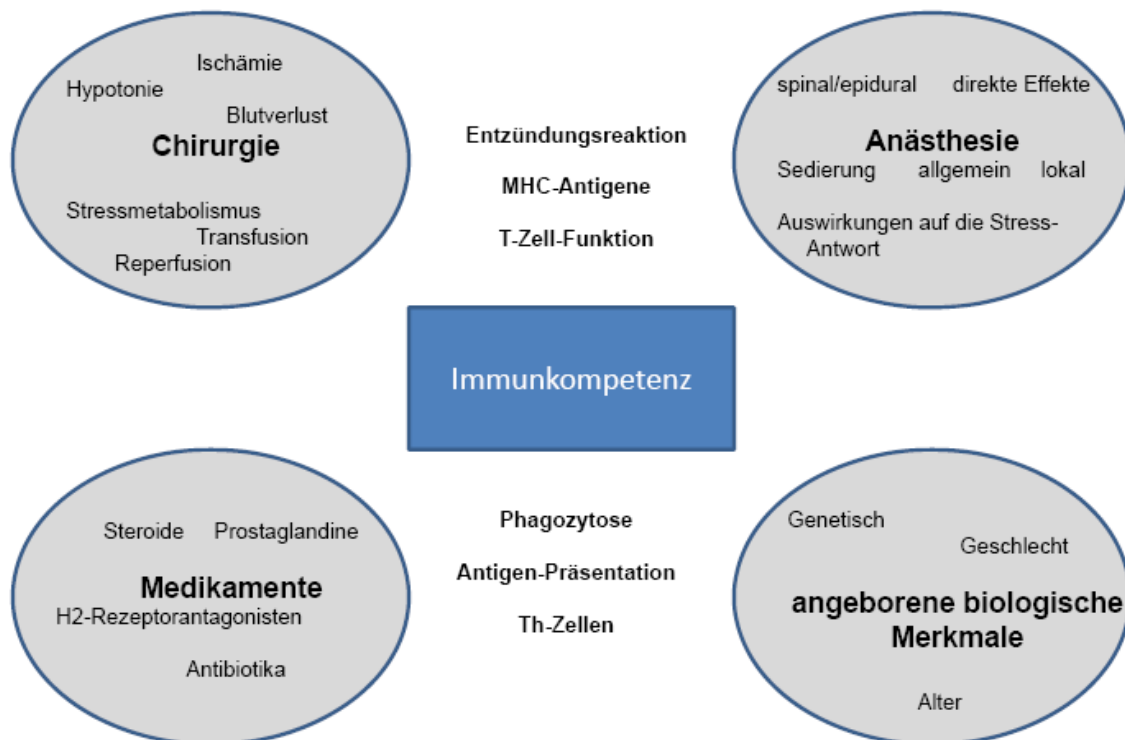
4 Diskussion

4.1 Bedeutung und Probleme klinischer Studien über die Infektionsrate bei Patienten nach Thiopentalgabe

Veränderungen in der Immunantwort wurden sowohl nach Operationen als auch bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation beschrieben. Es gibt eine Vielzahl an Störfaktoren, die die Immunantwort modulieren können (siehe Abb. 7).

Abb. 6

Mögliche auf das Immunsystem modulierend wirkende Faktoren während Anästhesie und Chirurgie. Die exemplarisch aufgeführten Faktoren wurden den vier Hauptgruppen „Chirurgie“, „Anästhesie“, „Medikamente“ und „angeborene biologische Merkmale“ zugeordnet. Nach [44].



Während einer chirurgischen Maßnahme können zusätzlich zur neuroendokrinen Stressreaktion Blutungen, Hypotension und Bluttransfusionen die Immunkompetenz beeinflussen, während Ischämie oder anschließende Reperfusion die zelluläre Immunantwort aktivieren können. Medikamente wie

Steroide und Prostaglandine haben zahlreiche Wirkungen, zu denen auch die Modulation der Zelladhäsion zählt. Histamin-2-Rezeptorenblocker wie Ranitidin steigern ebenfalls die Th1-Antwort, Chinolon-Antibiotika wie Ciprofloxacin verändern die Zytokinausschüttung. Auswirkungen von Alter und Geschlecht auf die Immunkompetenz sind ebenfalls anerkannt. Genetische Polymorphismen für die Zytokine, ihre Antagonisten und Rezeptoren können weitreichende Folgen für die Immunantwort eines Menschen auf Infektion oder Trauma haben. Die Effekte von Anästhesie, Sedierung und Analgesie treten somit zusammen mit diesen anderen Effekten auf, was bei der Interpretation von Studien über die Auswirkungen von Anästhetika auf das Immunsystem berücksichtigt werden muss. Es ist klar, dass bestimmte Veränderungen in der Immunantwort sowohl während als auch nach einem chirurgischen Eingriff, aber auch beim kritisch kranken Patienten auftreten. Was nicht klar ist, ist der Anteil der Auswirkungen von Anästhesie, Sedierung und Analgesie. An keinem anderen Ort ist dies von größerer Bedeutung als auf der Intensivpflegestation, wo Patienten routinemäßig kontinuierliche Infusionen mit Substanzen wie Propofol, Benzodiazepinen, Thiopental und Opioiden über mehrere Tage erhalten. Diese Beobachtungen haben Untersuchungen der spezifischen Effekte von Anästhetika und Analgetika auf die Immunfunktion *in vitro* angestoßen. Verschiedene *in-vitro*-Studien haben negative Effekte von Thiopental auf die Funktion von Immunzellen gezeigt [64]. *In vitro* hat Thiopental gezeigt, dass es Auswirkungen auf die verschiedenen Komponenten des Immunsystems hat, wie die Freisetzung von Zytokinen, Chemotaxis, Respiratory Burst und Phagozytosefähigkeit [44]. Diese Studien kommen jedoch zu uneinheitlichen Ergebnissen, insbesondere für die Phagozytosefähigkeit von Leukozyten [31,52]. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der vorliegenden Studien sind einheitliche Interpretationen und Vergleiche der inhibitorischen Potenz der Barbiturate sehr schwierig. Die tiefe Sedierung mit Barbituraten oder Propofol ist eine gut etablierte Standardtherapie für Patienten mit kritisch erhöhtem intrakraniellen Druck, wenn sie auch heute keine Methode der ersten Wahl mehr ist. In einer aktuellen italienischen Studie mit 407 neurochirurgischen Patienten wurden Barbiturate bei 28 (7%) der Patienten

eingesetzt, nachdem andere hirndrucksenkende Maßnahmen erfolglos blieben. Die Indikation zur Barbiturattherapie wird der Studie zufolge bei weniger als 10% der Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma gestellt [133]. Eine weitere Studie aus Italien mit 138 SHT-Patienten ergab einen Anteil von 10,1% (14 Patienten) an mit Barbituraten behandelten Patienten [132]. Die vorliegende Studie kann diese relativ geringe Zahl nicht bestätigen. Von den insgesamt 282 untersuchten neurochirurgischen Patienten lag bei 110 Patienten (39%) ein erhöhter intrakranieller Druck vor. Von diesen Patienten erhielten 44,5% (49 Patienten) Thiopental zur Beherrschung des Hirndruckes. Seitdem die immunsuppressiven Nebenwirkungen der Barbiturate in vitro beschrieben wurden, wächst in der Klinik die Sorge über ein potentiell erhöhtes Infektionsrisiko durch Barbiturate. Klinische Studien blieben bisher meist ergebnislos, da die Disposition für infektionsbedingte Komplikationen bei Patienten mit schweren Hirnverletzungen multifaktoriell ist und von einer Vielfalt an Störvariablen begleitet wird [35,68,86,134].

4.2 Pneumonien bei kritisch kranken Patienten mit Barbiturattherapie

Unabhängig vom Krankheitsbild kommt es bei Intensivpatienten häufig zu Pneumonien während dem Aufenthalt auf der Intensivpflegestation. Ein aktueller Review geht davon aus, dass 10-20 % aller Intensivpatienten, die länger als 48 Stunden maschinell beatmet werden, eine Ventilator-assoziierte Pneumonie entwickeln [59]. In einer großen amerikanischen Studie mit über 180.000 medizinischen Intensivpatienten wird die Häufigkeit nosokomialer Pneumonien mit 27% angegeben, Pneumonien waren in dieser Studie die zweithäufigsten nosokomialen Infektionen nach Harnwegsinfekten [105]. 86% der nosokomialen Pneumonien waren in dieser Untersuchung mit maschineller Beatmung assoziiert. Die häufigsten isolierten Keime der Pneumonien waren gram-negative aerobe Organismen (64%), häufigster Stellvertreter dieser Gruppe war *Pseudomonas aeruginosa* (21%). Mit ähnlicher Häufigkeit konnte

Staphylococcus aureus isoliert werden (20%). Eine große spanische Studie mit knapp 35.000 Patienten, in der die Rate nosokomialer Pneumonien bei kritisch kranken Patienten 9,9% betrug, fand bei VAP mit 21,4% am häufigsten *Staphylococcus aureus* als verantwortlichen Keim. In der Studie war die Mortalität der Patienten mit *S. aureus*-Infektion signifikant höher als bei Infektionen mit anderen Erregern oder ohne Infektion [7]. Einem aktuellen Review zufolge steigt die Bedeutung von *S. aureus* als Erreger der VAP, er führt mehreren Untersuchungen nach zu ebenso vielen Pneumonien wie *Pseudomonas aeruginosa*. Die Arbeit geht weiter davon aus, dass 10-12 % aller nosokomialen Pneumonien von *MRSA* verursacht werden und 15% der *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme heute resistent gegen Carbapeneme wie Imipenem oder Meropenem sind. Eine VAP verlängert den Aufenthalt auf der Intensivpflegestation um durchschnittlich mehr als sechs Tage [59].

Eine deutsche Studie untersuchte die Risikofaktoren für einen Tod durch nosokomiale Pneumonien anhand von 750 Intensivpatienten. Die Untersuchung konnte eine Behandlung auf einer internistischen oder chirurgischen Intensivpflegestation oder in einer Klinik mit mehr als 1000 Betten, ein Alter von mehr als 65 Jahren und eine Infektion mit *MRSA* oder multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa* als unabhängige Risikofaktoren identifizieren [47]. Ein aktueller Review geht davon aus, dass kritisch kranke Patienten, die eine VAP entwickeln, doppelt so häufig versterben als die kritisch Kranken, die keine Pneumonie erleiden. Eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie führt zu einem drei- bis siebenfach erhöhten Mortalitätsrisiko [59]. Pneumonien treten häufig bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen auf. Im Gegensatz zu den herkömmlichen VAP sind sie nicht von der Dauer der Beatmung abhängig und in der ersten Woche häufig mit spezifischen Erregern assoziiert [11,12,55,104]. Es wird vermutet, dass eine Besiedelung mit *S. aureus* und Aspiration eine Rolle bei der Pathogenese der Frühpneumonie spielen. Frühpneumonien sind mit Fieber, arterieller Hypotension, Hypoxämie, Hypo- oder Hyperkapnie assoziiert, die eine Rolle bei der Entstehung von sekundären Hirnschädigungen spielen. Frühpneumonien waren in einer französischen Studie mit 109 Schädel-Hirn-Trauma-Patienten signifikant mit einem schlechteren Horovitz-Index

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), häufigerem Auftreten von Fieber, häufigeren Episoden mit erhöhtem intrakraniellen Druck, längerer Beatmungsdauer, niedrigerem Glasgow-Coma-Score bei Entlassung von der Intensivpflegestation und längerer Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation assoziiert [18]. Hierbei handelt es sich um Faktoren, die für eine schlechtere neurologische Prognose von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma verantwortlich sein können. Somit kann man den Schluss ziehen, dass Fröhpnemonien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zu Sekundärschädigungen führen [18]. Von den 109 Patienten konnte man bei 41 Patienten (37,6%) *S. aureus* bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation nachweisen. In zwei Fällen handelte es sich hierbei um Methicillin-resistente Stämme. Die Raten entsprechen den gewöhnlich angegebenen Zahlen für die Kolonisation der allgemeinen Bevölkerung oder der Patienten, die in der Klinik aufgenommen werden. Die Inzidenz der Fröhpnemonie war unter den Patienten, bei denen bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation *S. aureus* nachgewiesen wurde, signifikant höher (63,4% vs. 27,9%, $p=0,0003$) [18]. Von 55 Patienten (50,5%) mit VAP hatten 45 Patienten eine Fröhpnemonie. Die Inzidenz der Fröhpnemonie betrug 41,3%. Legte man in dieser Studie die Grenze zur Spätpnemonie auf den vierten (statt dem siebten) Tag, lag die Inzidenz der Fröhpnemonie bei 22,9%, das Erregerspektrum war vergleichbar. In der Studie wurde die Grenze jedoch bewusst auf den siebten Tag gelegt, da in der ersten Woche die Konsequenzen in Form von Sekundärläsionen auf Hirnverletzungen am wichtigsten sind. Mehrere Autoren betonen die Tatsache, dass Pnemonien bei komatösen Patienten besonders häufig zwischen dem vierten und siebten Tag auf der Intensivpflegestation auftreten [12,55,104] Bei 24 der 45 Patienten (53,3%) mit Fröhpnemonie konnten zwei unterschiedliche Erreger nachgewiesen werden. Von 26 Patienten mit Fröhpnemonie, bei denen *S. aureus* als Erreger nachgewiesen wurde, waren 23 Patienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation Träger von *S. aureus*. Mehrere Autoren konnten in anderen Studien mittels Gelelektrophorese nachweisen, dass die Pnemonie verursachenden *S. aureus*-Stämme und die bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation nachgewiesenen Stämme identisch sind [23,29]. Als

unabhängige Risikofaktoren für Frühpneumonien wurden eine Aspiration vor Intubation [3,18], der Einsatz von Barbituraten [18,35,86,118,139] und der Nachweis von *Staphylococcus aureus* in der Nase bei Aufnahme identifiziert [18]. Eine Antibiotikatherapie in den ersten 48 Stunden war mit einer niedrigeren Rate an Frühpneumonien verbunden. Ewing et al. konnten zeigen, dass eine bakterielle Kolonisation mit *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma häufig mit Frühpneumonien assoziiert ist. Ebenso konnte diese Arbeitsgruppe Barbiturate als Risikofaktor für eine bakterielle Kolonisation der oberen Atemwege (OR=8,0) identifizieren. Ursache hierfür ist unter anderem die Hemmung der mukoziliären Clearance und eine Beeinträchtigung immunologischer Funktionen [39]. In einer Studie von Stover war die Rate an pulmonalen Infektionen mit gram-negativen Erregern in der Barbituratgruppe fast doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe [135]. Eine Tendenz zu einer höheren Mortalitätsrate (24,4% vs. 14,1%; $p=0,17$) wurde für Frühpneumonien festgestellt. In einer 2007 publizierten deutschen Studie mit Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems „KISS“ lag die Mortalität von über 8400 Intensivpatienten mit nosokomialer Pneumonie bei 8,9% [47]. Auch in einer spanischen Studie hatten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, die Barbiturate erhalten hatten, signifikant häufiger Pneumonien als die Patienten der Kontrollgruppe (53% von 75 Patienten der Barbituratgruppe vs. 35% von 76 Patienten der Kontrollgruppe) [86]. In dieser Studie wurden ebenfalls prolongierte Beatmung vor der Pneumonie und die Behandlung mit Barbituraten als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma gefunden. Die Patienten der Barbituratgruppe wurden signifikant länger beatmet als die Patienten der Kontrollgruppe. Thiopental führte in dieser Studie jedoch nicht zu einer Steigerung der Mortalitätsrate bei Patienten mit Pneumonie.

Zur Prophylaxe von Frühpneumonien kommen verschiedene Maßnahmen in Frage. So führt die korrekte hygienischen Händedesinfektion, das Vermeiden invasiver Beatmungsformen und unnötiger Erythrozytentransfusionen, das Vermeiden einer die Aspiration begünstigenden liegenden Position und der

möglichst frühzeitige Verzicht auf Sedierung zu einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Pneumonien [59]. Subglottisches Absaugen führt durch eine Verhinderung der Aspiration orotrachealer Sekrete zu geringerem Auftreten von VAP und insbesondere von Frühpneumonien [78]. Da die meisten Aspirationen jedoch wahrscheinlich vor der endotrachealen Intubation stattfinden, ist das subglottische Absaugen zur Prophylaxe wahrscheinlich ungeeignet. Die auch in Tübingen routinemäßig durchgeführte selektive Darmkontamination kann Infektionen mit gram-negativen Erregern effektiv reduzieren, speziell Bronchopneumonien. Da *S. aureus* in den unteren Atemwegen jedoch nicht ausreichend bekämpft wird, bleibt er als Haupterreger der Pneumonien bestehen. Sirvent et al. zeigten, dass die Inzidenz der Frühpneumonie durch zwei Hochdosisgaben von Cefuroxim auf die Hälfte gesenkt werden kann [126]. Dieses Vorgehen muss mit dem Risiko, Resistenzbildungen zu fördern, abgewogen werden. Ewing et al. konnte nachweisen, dass eine Antibiotikatherapie die Kolonisation mit potentiellen Erregern der Frühpneumonie signifikant reduziert, sie jedoch mit einem höheren Risiko einer Spätpneumonie behaftet ist [39]. Dieses Risiko erscheint jedoch gerade bei Patienten, die *S. aureus*-Träger sind oder vor der Intubation aspiriert haben, geringer als das Benefit der Verhinderung sekundärer Hirnschädigungen durch Verhinderung von Frühpneumonien. In der französischen Studie hatten Patienten, die aufgrund einer offenen Fraktur frühzeitig für 48 Stunden Antibiotika erhalten hatten, signifikant weniger Frühpneumonien (25% vs. 47%) [18].

Die vorliegende Studie konnte erstmals ein signifikant höheres Auftreten einer Spätpneumonie bei kritisch kranken Patienten mit Barbiturattherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen (OR 5,1, KI 2,0-13,0). Bisher lagen keine Daten über den Einfluss von Thiopental auf die Inzidenz von Spätpneumonien bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten vor. Die Rate an Frühpneumonien war in der Barbituratgruppe mit 13,6% (9/66 Patienten) übereinstimmend mit früheren Studien [86,135] fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (6,9% (15/216 Patienten)), das Ergebnis erlangte im Unterschied zu vorliegenden Studien jedoch keine statistische Signifikanz (OR

2,1, KI 0,88-5,0). Darüber hinaus konnte mit der vorliegenden Studie auch ein für kritisch kranke Patienten mit Thiopentaltherapie signifikant höheres Risiko, an einer Pneumonie allgemein (ohne Unterscheidung des zeitlichen Auftretens) zu erkranken, nachgewiesen werden (OR 3,7, KI 1,9-7,3).

Häufigster nachgewiesener Erreger bei den Patienten mit Pneumonie in der vorliegenden Studie war *Candida albicans* (22 positive Nachweise), gefolgt von *S. aureus* (16 positive Nachweise). Bei den Barbituratpatienten mit Pneumonie war *S. aureus* häufigster nachgewiesener Keim (je fünf positive Nachweise bei Früh- und Spätpneumonie). *Pseudomonas aeruginosa* wurde nur bei zwei Patienten mit Pneumonie nachgewiesen, was die Ergebnisse einer Studie von Jackson aus dem Jahre 2006 unterstreicht, die die abnehmende Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger nosokomialer Pneumonien beschreibt [59]. Die in der vorliegenden Studie gefundene Häufigkeit von MRSA-Pneumonien ist mit 4,4% niedriger als der Anteil in bisher veröffentlichten Studien [59].

20,6% der insgesamt 282 untersuchten Patienten waren bereits bei Aufnahme *Staphylococcus aureus*-Träger. Diese Rate entspricht den gewöhnlich für die Allgemeinbevölkerung oder Patienten bei Krankenhausaufnahme angegebenen Zahlen [67]. In der vorliegenden Studie hatten von 70 Patienten mit SHT 13% (9 Patienten) eine Pneumonie. Die Inzidenz der Frühpneumonie (early onset pneumonia) in der französischen Studie lag bei 41,3% mit einem Cut-Off am siebten Tag [18]. Mit einem Cut-Off am vierten Tag lag die Rate bei 22,9%. In den bisher publizierten Studien wird die Frühpneumonie unterschiedlich definiert, meist liegt die Grenze am Tag vier oder sieben. Der gefundene Anteil an Frühpneumonien in der Gruppe der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (ebenfalls alle beatmet) lag mit 7% (5 von 70 Patienten) deutlich unter der Zahl der zitierten Studie. Als Frühpneumonie wurde eine bis einschließlich des fünften Tages diagnostizierte Pneumonie definiert. Die höchste Rate an Frühpneumonien wurde mit 14 % (7 Patienten von 49) in der Gruppe der Patienten mit Subarachnoidalblutung gefunden, in welcher zusammen mit der

Gruppe der Polytraumatisierten die häufigsten Pneumonien insgesamt vorlagen.

In der vorliegenden Studie hatten 24% der Patienten der Barbituratgruppe (16 von 66 Pat.) aspiriert, in der Kontrollgruppe 22% (47 von 216 Pat.) ($p=0,74$, $OR=0,87$ (0,45-1,7)). Der Unterschied beider Gruppen erlangte keine statistische Signifikanz. 13 Patienten der Kontrollgruppe hatten aspiriert und eine Pneumonie bekommen, dies entspricht 27,7% der Patienten der Kontrollgruppe, die aspiriert hatten. In der Gruppe der Barbituratpatienten hatten sieben der Patienten, die aspiriert hatten, eine Pneumonie bekommen, entsprechend 43,75%. In der Barbituratgruppe bekamen 25% der Patienten, die aspiriert hatten, eine Frühpneumonie, in der Kontrollgruppe waren es 23,4%. Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Barbiturattherapie häufiger nach einer Aspiration eine Pneumonie entwickeln, die Entwicklung einer Frühpneumonie nach Aspiration durch Barbiturate jedoch nicht begünstigt wird.

4.3 Thiopental und Antibiotikatherapie

In einer Studie von Stover wurden die Effekte einer gleichzeitigen Gabe von Barbituraten und Antibiotika bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und erhöhtem Hirndruck untersucht. Da Antibiotika eine Leukopenie induzieren können, könnten sich die Auswirkungen auf die Immunantwort zusammen mit Thiopental potenzieren. Eine reversible Agranulozytose und Knochenmarkssuppression, zurückzuführen auf die Antibiotikagabe, entwickelte sich bei sechs von 23 mit Barbituraten behandelten Patienten. Die Mortalitätsrate blieb hierbei unbeeinflusst. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Langzeitgabe von Thiopental eine reversible Antibiotika-induzierte Knochenmarkssuppression begünstigen kann [135]. Unter diesem Aspekt ist die Tatsache interessant, dass in der vorliegenden Studie alle 66 Patienten, die Thiopental bekamen, auch mindestens ein Antibiotikum bekamen. Die Patienten der Barbituratgruppe erhielten signifikant häufiger Antibiotika als die

Patienten der Kontrollgruppe (OR 3,3, KI 2,5-4,5, $p=0,043$, $n=282$). Die in der Studie angegebene Rate an Agranulozytosen von 26% konnte jedoch nicht bestätigt werden. Von den in der vorliegenden Studie untersuchten 66 Patienten, die Barbiturate erhielten, hatten nur fünf Patienten (7,6%) eine Leukopenie (mit weniger als 4000 Leukozyten/ μ l Blut). Bei keinem dieser Patienten lag eine Agranulozytose vor. Bei den Patienten der Kontrollgruppe betrug die Rate an Leukopenie 6,9% (15/216 Patienten).

4.4 Nosokomiale Infektionen

4.4.1 Bedeutung und Gesamtinzidenz bei neurochirurgischen Patienten mit und ohne Barbiturattherapie

Nosokomiale Infektionen sind ein häufiges Problem hospitalisierter Patienten, noch häufiger treten sie bei Intensivpatienten (2,57 vs. 10,74%, $p=0,001$) auf [65]. Sie tragen wesentlich zu Morbidität, Mortalität und den Versorgungskosten bei. Die Mortalitätsrate reichte in einer großen internationalen multizentrischen Studie von 16,9% bei nicht-infizierten Patienten bis zu 53,6% bei Patienten, bei denen bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine nosokomiale Infektion vorlag und die eine Infektion während des Intensivaufenthaltes bekamen [5]. Genaue Daten zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten liegen bisher in nur sehr geringer Zahl vor. Manche Studien gehen von einer Häufigkeit von 15 bis 27% aus [69,100]. In einer großen multizentrischen Studie lag die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten bei 14,21% [65]. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten eine nosokomiale Infektion bekommen, steigt mit zunehmender Liegezeit. Eine in Deutschland durchgeführte Studie mit einer Gesamtpatientenzahl von 1017 Patienten ermittelte bei 314 Patienten, die länger als 48 Stunden auf der Intensivstation waren, eine Rate an nosokomialen Infektionen von 36,3% [69]. Die meisten Infektionen betrafen den Respirationstrakt (38,6%), gefolgt von Harnwegsinfekten [69].

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse führten zu einer Gesamtinfektionsrate von 30,5% (86/282 Patienten), einem Ergebnis, das deutlich über dem der großen multizentrischen Studie und etwas unter den 36,3% der anderen bereits erwähnten in Deutschland an Intensivpatienten durchgeführten Studie. Auch die Aussage, die meisten Infektionen betrafen den Respirationstrakt konnte bestätigt werden. 52,3% der gefundenen Infektionen waren Pneumonien, verglichen mit 38,6% der erwähnten Studie, die jedoch nicht speziell an neurochirurgischen Intensivpatienten durchgeführt wurde. Die Gesamtrate nosokomialer Infektionen war mit 62,1% (41/66 Patienten) in der Barbituratgruppe fast dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 20,8% (45/216 Patienten). Bemerkenswert ist diese hohe Infektionsrate insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei allen untersuchten Patienten prophylaktisch eine Systemische-Darm-Dekontamination durchgeführt wurde. Hierfür erhielten die Patienten Gentamycin und Polymyxin B lokal via Magensonde. Patienten, bei denen ein ARDS oder eine immunsuppressive Therapie vorlag, erhielten zusätzlich Vancomycin oral. In einer Studie von Krüger et al kam es unter einer Prophylaxe, bestehend aus lokal appliziertem Gentamycin und Polymyxin B sowie systemischem Ciprofloxacin und ggf. Vancomycin, zu signifikant weniger und später auftretenden Infektionen, darunter Pneumonien, Bakteriämien und Harnwegsinfektionen. Die Mortalität der Patienten, die mit einem APACHE II-Score von 20-29 aufgenommen wurden und die Antibiotikaprophylaxe erhalten haben, war ebenfalls signifikant reduziert [68].

Diese deutlich erhöhte Rate an nosokomialen Infektionen bei den untersuchten Patienten mit Thiopentaltherapie lässt eine klinische Relevanz der bei in-vitro-Versuchen nachgewiesenen Immunsuppression durch Thiopental sehr wahrscheinlich erscheinen. Aus diesem Grund sollte eine kontinuierliche Thiopentaltherapie auch bei erhöhtem Hirndruck nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und erst nach Versagen anderer medikamentösen hirndrucksenkenden Methoden begonnen werden.

Eine in Freiburg durchgeführte Studie über nosokomiale Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten schloss 545 Patienten ein, es wurden 113

nosokomiale Infektionen nach den Definitionen des Center for Disease Control and Prevention (CDC) gefunden [33]. Die Gesamt-Inzidenz betrug 20,7/100 Patienten, auf 100 Patienten kamen eine Bakteriämie, neun Pneumonien, 7,3 Harnwegsinfekte, 1,1 Meningitiden, 0,7 cerebrale Infektionen und 1,7 andere Infektionen (Wundinfektionen, Bronchitis, Diarrhoe) [33]. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Zahlen der neurochirurgischen Intensivpatienten lagen mit einer Gesamtinzidenz von 27,3% (vs. 20,7%), einer Rate von Pneumonien von 16% (vs. 9%) und einer Rate von Wundinfektionen von 3% (vs. max. 1,7%) über den Freiburger Zahlen. Die Rate der Patienten mit Harnwegsinfekten stimmte mit 7,8% (vs. 7,3%) gut mit den Freiburger Ergebnissen überein.

4.4.2 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfekte sind die häufigsten Infektionen, die erwachsene Patienten in der Klinik erwerben, die Prävalenz wird auf 1-10% geschätzt, dies entspricht 30-40% aller nosokomialen Infektionen [37,66,77]. Die grundlegende Pathophysiologie liegt in der Kolonisation und Formation eines Biofilms aus pathogenen Keimen auf der Oberfläche des Blasenkatheters, der zu einem zur Bakteriurie führenden Herd führt [114,141]. Die Rate an nosokomialen Harnwegsinfekten ist mit 8-21% auf der Intensivstation am höchsten [37,77,147]. In einer großen Studie mit Daten aus 1417 europäischen Intensivstationen waren Harnwegsinfektionen mit 18% die dritthäufigsten Infektionen, die Patienten auf der Intensivstation erwerben [147]. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei kritisch kranken Patienten wird auf 7-31% geschätzt [32,72,74,75,110,140]. Eine prospektive Studie von Zolldann et al. über nosokomiale Infektionen auf einer neurochirurgischen Intensivstation in Deutschland kam zu dem Ergebnis, dass nosokomiale Harnwegsinfektionen die häufigsten nosokomialen Infektionen sind und bei 3% der 763 Patienten auftraten [152].

Diese Zahlen konnten mit der vorliegenden Studie bestätigt werden, die ermittelte Rate der Harnwegsinfekte lag mit 8% im unteren Bereich des angegebenen Prozentbereiches von 7 bzw. 8 und 21% für Intensivpatienten.

Nicht bestätigt werden konnten die Angaben von Zolldann et al. Die gefundene Rate lag mit 8% deutlich über den angegebenen 3%, auch handelte es sich um die zweithäufigste nosokomiale Infektion (nach Pneumonien), nicht um die häufigste. Die Rate von 3% Harnwegsinfekten, die in der Studie von Zolldann et al für Harnwegsinfekte bei neurochirurgischen Intensivpatienten angegeben und als häufigste nosokomiale Infektion bezeichnet wird, erscheint sowohl angesichts der bisher veröffentlichten Gesamtinzidenzen nosokomialer Infekte bei allgemeinen und neurochirurgischen Intensivpatienten, als auch angesichts der bisher publizierten Raten für Harnwegsinfekte bei Intensivpatienten, als zu niedrig.

Die Rate Katheter-assoziiertes nosokomialer Harnwegsinfektionen liegt laut Literatur bei sechs pro 1.000 Kathetertagen. Laupland und Kollegen ermittelten eine Inzidenzrate der auf Intensivstation erworbenen Harnwegsinfektionen von 6,5% (9,6/1.000 Intensivpflegetage) bei 4465 auf kanadischen Intensivstationen behandelten Patienten [72]. Es ist sehr sicher, dass der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines nosokomialen Harnwegsinfektes das Vorhandensein eines Blasendauerkatheters ist [45,124]. Weitere Studien ergaben als zusätzliche Risikofaktoren einen höheren Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme, weibliches Geschlecht, eine länger anhaltende Katheterisation und einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation [72,74,75,140]. Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit ein erhöhtes Risiko für einen mit einem nosokomialen Harnwegsinfekt assoziierten Tod in der Klinik demonstriert, jedoch haben sich nur wenige Studien speziell mit kritisch kranken Patienten beschäftigt [72,97,98,148]. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten hatten alle einen Blasendauerkatheter. In Anbetracht der gefundenen Ergebnisse scheint die Rate an Harnwegsinfekten bei neurochirurgischen Patienten nicht höher zu sein, als bei anderen Intensivpatienten. Jedoch konnte mit der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass kritisch kranke neurochirurgische Patienten mit Thiopentaltherapie signifikant häufiger einen Harnwegsinfekt erleiden als die Patienten der Kontrollgruppe (OR 2,5, KI 1,001-6,01, n=282). Somit kann diskutiert werden, die kontinuierliche Applikation von

Thiopental als weiteren Risikofaktor für einen nosokomialen Harnwegsinfekt anzusehen.

4.4.3 Katheter-assoziierte Sepsis und Bakteriämie

Bakteriämien sind für 30-40% aller Fälle von schwerer Sepsis oder septischem Schock verantwortlich [13]. Trotzdem wird ihr Anteil als Ursache für eine schwere Sepsis im Klinikalltag unterschätzt, seitdem Blutkulturen häufig von Patienten abgenommen werden, die bereits mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt wurden, und so die Zahl positiver Nachweise nach unten verfälscht wird. Eine retrospektive Untersuchung ergab einen Anstieg der nosokomialen Bakteriämien von 1980 bis 1992 von 6,7 auf 18,4/1000 entlassene Patienten [96]. Anstiege der Infektionsraten waren dort auf gram-positive Kokken und Hefepilze zurückzuführen, vor allem aber auf *Koagulase-negative Staphylokokken* wie *Staphylococcus aureus* und *Enterokokken* [96]. Obwohl die Mortalitätsrate der Patienten mit nosokomialer Bakteriämie von 51% 1981 auf 29% 1992 gesunken ist, stieg die Mortalität der Klinikpatienten mit Infektionen von 3,55 pro 1000 Entlassungen 1981 auf 6,22 pro 1000 Entlassungen 1992 [96]. Der Anteil der Todesfälle von Patienten mit Bakteriämie an der aller Todesfälle in der Klinik stieg von 11,4% 1981 auf 20,4% 1992 [96]. Somit stiegen sowohl die Inzidenz von Bakteriämien als auch das Risiko, an einer nosokomialen Bakteriämie zu sterben, kontinuierlich in den letzten Jahren. In einer 2007 publizierten deutschen Studie mit Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems „KISS“ lag die Mortalität von über 2700 Patienten mit nosokomialer Bakteriämie bei 10,9% [47].

Die bei positiven Blutkulturen am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Koagulase-negative Staphylokokken*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterokokken* [150]. Obwohl *Koagulase-negative Staphylokokken* am häufigsten nachgewiesen werden, waren sie in einer Studie mit über 700 Patienten nur in 12,4% der Fälle klinisch signifikant [150]. Die Hälfte aller Infektionen waren in dieser Studie nosokomialer Herkunft, in einem

Viertel der Fälle konnte die Infektionsquelle nicht ermittelt werden. Zu den identifizierten Infektionsquellen gehörten Venenkatheter, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt und intraabdominelle Herde. Die Septikämie-assoziierte Mortalität betrug 17,5% [150]. Patienten, die während der gesamten Infektionsdauer eine adäquate antimikrobielle Therapie erhielten, wiesen die geringste Mortalität auf (13.3%) [150].

Angesichts der hohen Mortalitätsrate von Patienten mit Bakteriämie von 13,3% - 29% [96,150] erscheinen die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse bezüglich der Unterschiede der Häufigkeit von Bakteriämien und Katheter-assoziiierter Sepsis bei kritisch kranken Patienten mit und ohne Barbiturattherapie bemerkenswert. Von den insgesamt 282 Patienten hatten vier Patienten (1,4 %) eine Katheter-assoziierte Sepsis. Diese Rate ist mit der vom „Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)“ im Mai 2007 für ZVK-assoziierte Sepsis bei Patienten interdisziplinärer Intensivstationen von Kliniken mit über 400 Betten angegebenen Rate von 1,35% identisch, verglichen mit der von KISS angegebenen Rate von 1,78% bei Patienten neurochirurgischer Intensivstationen ist sie leicht niedriger. In der vorliegenden Arbeit lag bei den Patienten der Barbituratgruppe mehr als dreimal häufiger eine Katheter-assoziierte Sepsis vor als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Aufgrund des seltenen Auftretens des Krankheitsbildes erlangte das Ergebnis jedoch keine statistische Signifikanz (OR 3,34, KI 0,4-28,3, n=282). Ebenso deutliche Unterschiede gab es bei der Inzidenz einer Bakteriämie. Die Patienten erkrankten mehr als achtmal häufiger an einer Bakteriämie als die Patienten der Kontrollgruppe, das Ergebnis ist statistisch signifikant (OR 8,77, KI 1,84-62,27, n=282). Da Bakteriämien häufig für eine Sepsis ursächlich sind und ihre Mortalität durch adäquate Antibiotikatherapie deutlich gesenkt werden kann, erscheint es angesichts der vielfach höheren Rate an Bakteriämien bei Patienten mit kontinuierlicher Thiopentalapplikation sinnvoll, gerade bei diesen Patienten auf eine gezielte Antibiotikatherapie sowie das Verhindern von Katheterinfektionen zu achten.

4.4.4 Wundinfektionen

In der aktuellen Literatur finden sich nur sehr wenige Untersuchungen über die Häufigkeit bei Wundinfektionen bei kritisch kranken Patienten. Obwohl es zahlreiche Untersuchungen über nosokomiale Infektionen bei Intensivpatienten gibt, werden Wundinfektionen meist nicht gesondert erwähnt, sondern allenfalls unter „sonstigen Infektionen“ aufgeführt. Dies ist vor allem auf die verglichen mit anderen nosokomialen Infektionen geringe Inzidenz von Wundinfektionen zurückzuführen, aber auch auf die geringe Mortalität und vergleichsweise klare therapeutische Maßnahmen. In einer deutschen Studie über nosokomiale Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten wird eine Häufigkeit von 1,7% für Wundinfektionen zusammen mit Bronchitis, Katheter-assoziiertes lokaler Infektion und Diarrhoe angegeben [33]. Den höchsten Anteil an Wundinfektionen beschreibt eine koreanische Studie mit über 85.000 Patienten, die jedoch neben Intensivpatienten auch nicht-kritisch Kranke verschiedener Fachrichtungen einschloss. Sie fand bei einer Gesamtrate nosokomialer Infektionen von 3,7% einen Anteil an Wundinfektionen von 15,5%. In dieser Studie hatten neurochirurgische Patienten mit 14,21% die höchste Rate an nosokomialen Infektionen [65].

Mit der vorliegenden Studie wurde neben genaueren epidemiologischen Daten zu Wundinfektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten erstmals der Einfluss einer kontinuierlichen Thiopentaltherapie auf die Inzidenz von Wundinfektionen bei kritisch kranken Patienten untersucht. In der Gruppe der Barbituratpatienten kam es mehr als dreimal so häufig zu einer Wundinfektion wie in der Kontrollgruppe, das Ergebnis verfehlte jedoch die statistische Signifikanz (OR 2,72, KI 0,66-10,59, n=282). In der Gruppe der polytraumatisierten Patienten war die Rate an Wundinfektionen mit 8% (4 von 49 Patienten) am höchsten, gefolgt von 6% bei den Patienten mit Subarachnoidalblutung (3 von 49 Patienten). Bei den Polytraumatisierten hatten 75% der Patienten mit Wundinfektion Thiopental bekommen. Auch wenn das gefundene Chancenverhältnis statistisch nicht signifikant ist, erscheint es sinnvoll, vor allem bei Patienten mit Polytrauma und Subarachnoidalblutung und

gleichzeitiger Thiopenthaltherapie besonders auf die Anzeichen einer Wundinfektion zu achten, und z.B. mit regelmäßigen Wundabstrichen, striktem Einhalten steriler Bedingungen bei Verbandwechseln und ggf. frühzeitigem Beginn einer Antibiotikatherapie präventiv bzw. therapeutisch tätig zu werden.

4.4.5 MRSA

Laut einer englischen Studie stieg die Zahl positiver *MRSA*-Nachweise bei neurochirurgischen Patienten von 1,9% 1993 auf 6,7% 1999. Eine *MRSA*-Kolonisation führt laut der Studie zu einer signifikanten Verlängerung des Klinikaufenthaltes. Die Mehrheit der in der Studie untersuchten Patienten wurde vor einer vollständigen Eradikation entlassen, was eine Verbreitung der resistenten Keime begünstigt [49]. In einer prospektiven US-amerikanischen Studie mit knapp 1500 Patienten konnte bei 8% der Patienten eine Besiedelung mit *Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)* bei Aufnahme auf die operative Intensivpflegestation nachgewiesen werden [149]. Als Risikofaktoren für einen positiven *MRSA*-Nachweis bereits bei Aufnahme wurden folgende Faktoren identifiziert: Hospitalisation innerhalb des letzten Jahres, Aufenthalt auf einer Normalstation von mindestens fünf Tagen Dauer vor Aufnahme auf die Intensivstation, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus und ein positiver *MRSA*-Nachweis in den letzten sechs Monaten. Als Risikofaktoren für die Kolonisation während des Aufenthaltes auf der Intensivpflegestation wurden die Tracheotomie auf der Intensivpflegestation, Dekubitus und die künstliche enterale Ernährung über nasogastrale oder perkutane Magensonden identifiziert [149]. In einer französischen Studie mit 1044 überwiegend internistischen Intensivpatienten waren 5,1% der Patienten am Aufnahmetag mit *MRSA* kolonisiert, bei 4,9% der Patienten konnte *MRSA* im weiteren Aufenthalt nachgewiesen werden. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass eine *MRSA*-Kolonisation zum einen die Wahrscheinlichkeit einer *S. aureus*-Infektion erhöht, zum anderen den Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika um den Faktor 3,3 steigert, was die Entstehung weiterer Resistenzen begünstigt [46]. In einer türkischen Studie lag

die Rate von *MRSA*-Infektionen bei chirurgischen und neurologischen Intensivpatienten bei 8,4%, die häufigste Infektion war eine primäre Bakteriämie, gefolgt von Pneumonien und Wundinfektionen [91]. Als unabhängige Risikofaktoren für eine *MRSA*-Infektion wurden die Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation, die Anwesenheit von *MRSA*-kolonisierten Patienten auf der Intensivstation zur gleichen Zeit, vorherige Antibiotikatherapie und zentrale Venenkatheter in dieser Studie gefunden. In einer großen multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie mit knapp 35000 Patienten wurde bei 30,5% der verstorbenen Intensivpatienten eine *MRSA*-Infektion diagnostiziert. Die Mortalität von Patienten mit *Methicillin-sensitiven Staphylococcus aureus (MSSA)* –Infektionen unterschied sich jedoch im Vergleich mit den Patienten mit *MRSA*-Infektionen nicht signifikant (*MSSA* 34,2% vs. 35,1% *MRSA*) [7]. Die bereits erwähnte französische Studie konnte auch keinen signifikanten Einfluss einer *MRSA*-Kolonisation auf die Mortalität von Intensivpatienten nachweisen [46]. Eine 2007 publizierte deutsche Studie mit Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance Systems „KISS“ identifizierte jedoch eine Infektion mit *MRSA* als unabhängigen Risikofaktor für den Tod durch eine nosokomiale Pneumonie. Ebenso war eine *MRSA*-Infektion signifikant mit einer höheren Mortalität primärer Bakteriämien assoziiert [47]. Allgemein eignen sich antibiotikaresistente Keime gut als Prädiktoren für das Outcome von Intensivpatienten [47].

Es liegen bisher zwar zahlreiche Untersuchungen über die Kolonisation mit *MRSA* bei Intensivpatienten vor, über den Einfluss von Barbituraten hierbei gibt es jedoch kaum Daten. In der vorliegenden Studie konnte bei 13 der 282 kritisch kranken Patienten (4,6%) in insgesamt 59 mikrobiologischen Proben *MRSA* nachgewiesen werden. Diese Rate kommt den zitierten 4,9% der französischen Studie sehr nahe, verglichen mit den englischen, amerikanischen und vor allem türkischen Daten ist die Zahl geringer. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kolonisation mit *MRSA* zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten der Barbituratgruppe nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten, der bereits bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation *MRSA*-kolonisiert war, lag bei 1,1%, alle dieser drei Patienten gehörten der

Kontrollgruppe an. Keiner der Patienten, bei denen *MRSA* nachgewiesen wurde, verstarb, was die Studien bestätigt, die den Einfluss einer *MRSA*-Kolonisation auf die Mortalität von Intensivpatienten ausschließen. Bei drei Patienten (1,1%) der 282 Patienten insgesamt lag eine *MRSA*-Infektion vor, darunter zwei Pneumonien (mikrobiologisch bewiesen) und eine Wundinfektion. Auch wenn kritisch kranke Patienten, die Thiopental erhalten haben, scheinbar nicht häufiger mit *MRSA* besiedelt sind, als andere Intensivpatienten, erscheint es trotzdem sinnvoll, durch die Berücksichtigung der genannten Risikofaktoren für eine Kolonisation alle Möglichkeiten zur Verhinderung einer Kolonisation insbesondere bei Thiopentalpatienten auszuschöpfen, da eine *MRSA*-Kolonisation die Mortalität von bei Thiopentalpatienten wesentlich häufiger als bei anderen Intensivpatienten auftretenden Bakteriämien (OR 8,77, KI 1,84-62,27, n=282) und Pneumonien (OR 3,73, KI 1,9-7,31, n=282) erhöht [47].

4.5 Katecholaminbedarf unter Thiopental

Die Auswirkungen einer mittleren Einleitungs-dosis von 4 mg/kg Thiopental auf die Hämodynamik sind charakterisiert durch eine signifikante Abnahme des mittleren arteriellen Druckes (MAP) und des Herzminutenvolumens nach Narkoseeinleitung [70]. Die früher häufiger beobachteten katastrophalen Kreislaufzusammenbrüche infolge unvorsichtiger Gabe von Thiopental bei Patienten mit beeinträchtigter vaskulärer Homöostase sind oft auf eine absolute oder relative Hypovolämie zurückzuführen. Wird Thiopental als intravenöser Bolus gegeben, kommt es zu einer Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens durch eine Umverteilung in die Peripherie, was eine Abnahme des venösen Rückstromes, des Schlagvolumens und des arteriellen Blutdruckes sowie einen steigenden systemischen Gefäßwiderstand zur Folge hat [25]. Eine Umverteilung von Blutvolumen tritt auch durch die Relaxation venöser Kapazitätsgefäße auf, Baroreflexe sind ebenso beteiligt. Direkte Auswirkungen von Thiopental auf das Myokard sind durch am Menschen gewonnenen Daten

weder berichtet noch ausgeschlossen worden [94]. In einer Studie aus Schweden kam es bei 58% der mit Thiopental behandelten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zu einer arteriellen Hypotension. Zu einer Hypokaliämie kam es in 82% der Fälle, zu Leberfunktionsstörungen in 87% und zu Nierenfunktionsstörungen in 47% der Fälle [119]. Es liegen keine Untersuchungsergebnisse zur Frage vor, ob die unter Thiopental auftretende Hypotension Auswirkungen auf die weitere medikamentöse Therapie der kritisch kranken Patienten mit erhöhtem Hirndruck hat.

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Gabe von Thiopental bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten mit einem signifikant höheren Katecholaminbedarf assoziiert ist (OR 16,2, KI 2,2-220, $p < 0,0001$, $n=282$). Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck muss der aus den erläuterten Gründen durch Thiopental eventuell erniedrigte mittlere arterielle Druck zum Erreichen eines ausreichenden cerebralen Perfusionsdruckes mittels Katecholaminen angehoben werden.

4.6 Thiopental bei Patienten mit Lungenkontusion

Bei 40% aller Traumapatienten liegt eine Lungenkontusion vor. Eine Lungenkontusion kann zu einer cerebralen Hypoxie führen, die die Entstehung eines sekundären Insultes begünstigen oder herbeiführen kann. Ebenso ist die Lungenkontusion zweithäufigste Todesursache bei Traumapatienten und dritthäufigste Todesursache bei Traumapatienten, die die Klinik lebend erreichen [93]. Eine französische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die Unterschiede im Outcome von polytraumatisierten Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und in der Studiengruppe zusätzlicher Lungenkontusion. Das Vorhandensein einer Lungenkontusion beeinflusste den Horovitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) signifikant nachteilig. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation, das Auftreten von Komplikationen wie nosokomialer Pneumonie oder ARDS und der Glasgow Outcome Score unterschieden sich

jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Der Unterschied in der Mortalitätsrate erlangte keine statistische Signifikanz, nach Berücksichtigung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ gab es keinen Unterschied mehr bezüglich der Mortalität [76]. Eine deutsche Arbeitsgruppe aus Ulm untersuchte im Mausmodell die Veränderungen der Immunantwort nach einer Lungenkontusion, da auf eine Lungenkontusion häufig Komplikationen wie ARDS, Pneumonien oder Sepsis folgen, die immunologischen Veränderungen jedoch noch weitgehend unverstanden sind. Um die klinische Signifikanz der festgestellten Veränderungen zu untersuchen, wurde 24 Stunden nach der Lungenkontusion eine Sepsis induziert und das Outcome beurteilt. Zwei Stunden nach dem stumpfen Thoraxtrauma kam es im Plasma zu einem merklichen Anstieg von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha ($\text{TNF}\alpha$) und Interleukin-6. Ebenso stieg die Zytokinproduktion durch mononukleäre Zellen, die Myeloperoxidaseaktivität in der Lunge sowie die Konzentrationen von Chemokinen in der Lunge. Nach 24 und zum Teil bereits schon nach zwei Stunden kam es zu einer signifikanten Suppression der Zytokinfreisetzung durch peritoneale Makrophagen, Makrophagen der Milz und den Milzzellen. Folgte der Lungenkontusion nun eine mäßige Sepsis, sank die Überlebensrate signifikant ab, verglichen mit Lungenkontusion oder Sepsis alleine. Diese Untersuchung gibt Hinweise darauf, dass eine Lungenkontusion eine schwere Immundysfunktion der Milzzellen, Makrophagen und Monozyten in verschiedenen lokalen Kompartimenten und auch systemisch verursacht. Ebenso scheint diese mit einer erhöhten Anfälligkeit für infektiöse Komplikationen einherzugehen [93].

In der aktuellen Literatur gibt es keine speziellen Untersuchungen über die Häufigkeit von Infektionen und das Outcome bei mit Barbituraten behandelten kritisch kranken Patienten mit Lungenkontusion.

In der vorliegenden Studie lag bei den kritisch kranken Patienten der Barbituratgruppe signifikant häufiger eine Lungenkontusion vor als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Zudem lagen in der Gruppe der Barbituratpatienten mit Lungenkontusion signifikant mehr Infektionen vor als bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Lungenkontusion (14/18 Patienten (77,7%) in der Barbituratgruppe vs. 6/24 Patienten (25%) in der Kontrollgruppe).

Die mehr als dreimal so hohe Zahl an Infektionen bei den Patienten, die eine Lungenkontusion erlitten hatten und kontinuierlich Thiopental appliziert bekamen, legt die Vermutung nahe, dass es durch die Kombination der immunsuppressiven Wirkungen von Thiopental und die im Tierexperiment nachgewiesenen ebenfalls immunsupprimierenden Veränderungen nach einer Lungenkontusion zu einer ausgeprägten, klinisch relevanten Immunsuppression beim Menschen kommt. Bei den 20 Patienten mit Lungenkontusion und Barbiturattherapie wurden insgesamt 25 Infektionen nachgewiesen. Am häufigsten kam es zur Pneumonie (10 Pat./40%), gefolgt von Harnwegsinfekten (6 Pat./24%), Wundinfektionen (4 Pat./16%), Bakteriämien (2 Pat./8%), Katheter-assoziiertes Sepsis (2 Pat./8%) und Peritonitis (1 Pat./4%). Sechs Patienten mit Lungenkontusion verstarben (14,3% der Patienten mit Lungenkontusion). Die Mortalitätsrate der Patienten mit Lungenkontusion betrug in der Kontrollgruppe 16,6% (4/24 Patienten), in der Barbituratgruppe betrug sie 11,1% (2/18 Patienten). Somit konnte gezeigt werden, dass es durch kontinuierliche Thiopentalapplikation bei kritisch kranken Patienten mit Lungenkontusion zu deutlich mehr Infektionen kommt, diese jedoch die Mortalität der Lungenkontusion nicht erhöhen.

4.7 Einfluss von Thiopental auf das Outcome kritisch kranker neurochirurgischer Patienten

Während in Südeuropa hauptsächlich Verkehrsunfälle zu Schädel-Hirn-Verletzungen führen, sind es in Nordeuropa Abstürze unter Alkoholeinfluss [56]. Kopfverletzungen führen von allen Traumata am häufigsten zum Tode [1,22,54], männliche Personen sind häufiger betroffen als weibliche. In Deutschland machen Schädel-Hirn-Verletzungen 19,59% aller Verletzungen aus, die Inzidenz beträgt 337/100.000, die schwerer Kopfverletzungen 33,5/100.000. Bei 73% aller Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzung in Deutschland lag mit einer Commotio cerebri ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma

vor. Die Mortalität sank in den letzten 24 Jahren um 60% kontinuierlich von 27,2/100.000 1972 auf 9,0/100.000 im Jahr 2000. Dies kann auf Gesetzesänderungen (Anschnall- und Helmtragepflicht), Verbesserungen der passiven und aktiven Fahrzeugsicherheit, Fortschritte in der präklinischen Notfallmedizin und ein gesteigertes Bewusstsein für Gefahren in der Bevölkerung zurückgeführt werden. In der Altersgruppe der über 75-Jährigen ist die Mortalität am höchsten, 68,4% sterben vor Erreichen der Klinik. Bei 21,9% aller schweren Unfälle kam es zu schweren Kopfverletzungen [131]. Die Zahlen aus Deutschland sind im Vergleich zu denen anderer Länder als sehr valide anzusehen, da die Ausgangslage für solche Studien in Deutschland besonders gut ist. Gründe hierfür sind ein bereits seit 1886 geführtes Todesursachenregister (seit 1986 ICD-codiert) sowie die seit 1993 vorgeschriebenen ICD-codierten Krankenhausregister.

Es liegen nur wenige spezielle Untersuchungen über den Einfluss der bei Schädel-Hirn-Verletzten häufig eingesetzten kontinuierlichen Thiopentalapplikation auf das Outcome kritisch kranker neurochirurgischer Patienten vor. In einer aktuellen italienischen Studie mit 407 neurochirurgischen Patienten war die bei 28 (7%) Patienten durchgeführte Barbiturattherapie jedoch signifikant mit einem schlechteren Outcome nach sechs Monaten assoziiert. Das Outcome der Patienten, die kein Thiopental erhalten hatten, war bei 53% der Patienten günstig im Sinne von guter Erholung oder mäßiger Behinderung. In der Gruppe der Patienten, die Thiopental erhielten, war das Outcome hingegen nur in 43% der Fälle günstig ($p=0,03$) [133]. In der vorliegenden Studie wurde bei 276 Patienten das neurologische Outcome untersucht. Die Patienten der Barbituratgruppe verstarben im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger (OR 3,2, KI 1,6-6,2) auf der Intensivstation, ebenso wurden sie häufiger mit schweren (48,5% vs. 41,7%, OR 1,3, KI 0,74-2,2) und signifikant seltener mit leichten (OR 0,34, KI 0,18-0,65) neurologischen Störungen entlassen. Somit konnte das Ergebnis der zitierten italienischen Studie, dass eine Barbiturattherapie bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert ist,

bestätigt werden, der nachgewiesene Unterschied in der Mortalität war in der vorliegenden Studie sogar noch größer.

4.8 Schlussfolgerungen

4.8.1 Einsatz von Barbituraten bei kritisch kranken Patienten mit neurochirurgischem Krankheitsbild

Am häufigsten wurden Barbiturate bei Patienten mit Polytrauma (33% der Patienten) und Subarachnoidalblutung (27,27% der Patienten) eingesetzt. Beide Untergruppen machten je 17,38% aller 282 Patienten insgesamt aus. Bei 74% der Barbituratpatienten lag ein erhöhter ICP vor, was in der Kontrollgruppe nur bei 28% der Patienten der Fall war. Von 110 Patienten, bei denen erhöhter Hirndruck gemessen wurde, erhielten 49 Patienten (44,5%) Thiopental. Diese Rate liegt zum Teil deutlich über den Ergebnissen anderer vorliegender Studien, die die Häufigkeit einer Barbiturattherapie untersuchten [132,133]. Es konnte gezeigt werden, dass die Chance auf eine Barbiturattherapie pro 10 mmHg Hirndruck um den Faktor 3,25 steigt.

4.8.2 Einfluss von Thiopental auf das Outcome

Die Patienten der Barbituratgruppe verstarben im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger (OR 3,2, KI 1,6-6,2) auf der Intensivstation, ebenso wurden sie häufiger mit schweren (48,5% vs. 41,7%, OR 1,3, KI 0,74-2,2) und signifikant seltener mit leichten (OR 0,34, KI 0,18-0,65) neurologischen Störungen entlassen. Somit konnte gezeigt werden, dass eine Thiopentaltherapie bei kritisch kranken neurochirurgischen Intensivpatienten mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert ist.

4.8.3 Daten zum Erregerspektrum

Die Studie konnte zeigen, dass bei kritisch kranken Patienten mit Pneumonie häufig eine bakteriell-fungale Mischinfektion vorliegt. Während bei den Barbituratpatienten mit Pneumonie sowohl bei den Früh- als auch bei den Spätpneumonien *S. aureus* am häufigsten nachgewiesen werden konnte, war in der Kontrollgruppe *Candida albicans* in beiden Fällen am häufigsten. Die Studie konnte die in einigen Veröffentlichungen bereits beschriebene sinkende Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger der nosokomialen Pneumonie bestätigen. Erstmals konnte mit der vorliegenden Studie eine Häufigkeit von *MRSA*-Pneumonien bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten angegeben werden, sie betrug 4,4%. Eine virale Pneumonie lag nur bei einem Patienten vor (*herpes simplex*).

4.8.4 Einfluss von Thiopental auf den Anteil von Infektionen mit *MRSA*

Mit der vorliegenden Studie wurde erstmals der Einfluss von Thiopental auf die Rate an Infektionen mit *MRSA* bei neurochirurgischen Intensivpatienten untersucht. Die Rate an Infektionen mit *MRSA* war in der Barbituratgruppe mit 4,54% nicht höher als die Rate in der Kontrollgruppe (4,63%). Auch wenn es nicht gelang, einen Einfluss von Thiopental auf *MRSA*-Infektionen nachzuweisen, können mit der vorliegenden Studie doch Aussagen über die Häufigkeit von *MRSA*-Infektionen bei neurochirurgischen Patienten getroffen werden, die bisher kaum vorliegen. Insgesamt konnte bei 13 der 282 Patienten (4,6%) *MRSA* nachgewiesen werden. Drei Patienten waren bereits bei Aufnahme auf die Intensivpflegestation kolonisiert. Am häufigsten wurde *MRSA* im Trachealsekret (61% aller Proben) nachgewiesen, gefolgt von Nasenabstrichen mit 23,7%.

4.8.5 Einfluss von Thiopental auf die Inzidenz von Pneumonien

Mit der vorliegenden Studie liegen erstmals Zahlen über die Häufigkeit von Pneumonien, die nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ definiert [21] wurden, bei neurochirurgischen Intensivpatienten vor. Demnach lagen 8,5% mikrobiologisch bewiesene, 4,6% wahrscheinliche und 2,8% mögliche Pneumonien vor. Es konnte gezeigt werden, dass neurochirurgische Intensivpatienten, die kontinuierlich Barbiturate erhalten haben, nach den o.g. Kriterien signifikant häufiger eine Pneumonie erleiden als die Patienten der Kontrollgruppe (31,8% vs. 11,1%, OR 3,73, KI 1,9-7,31, n=282). Erstmals wurden mit der vorliegenden Arbeit Daten über die Inzidenz nosokomialer Pneumonien speziell bei neurochirurgischen Intensivpatienten vorgelegt. Insgesamt bekamen 15,6% aller untersuchten neurochirurgischen Intensivpatienten eine Pneumonie. Diese Zahl liegt teilweise über den bisher für kritisch kranke Patienten angegebenen Zahlen [7], jedoch gut im Rahmen der allgemein für Intensivpatienten angegebenen [59]. Mit der vorliegenden Studie konnten die Ergebnisse von Stover und Nadal, die eine erhöhte Rate an Frühpneumonien bei Barbituratpatienten nachgewiesen hatten, bestätigt werden [86,135]. Die vorliegende Studie fand in der Gruppe der Barbituratpatienten eine fast doppelt so hohe Rate an Frühpneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe (13,6% vs. 6,9%), das Ergebnis war jedoch im Unterschied zu den bereits vorliegenden Arbeiten statistisch nicht signifikant (OR 2,12, KI 0,85-5,01, n=282). Trotz Einsatz der Systemischen-Darm-Dekontamination und einem signifikant häufigerem Einsatz von Antibiotika in der Barbituratgruppe konnte bei den Patienten der Barbituratgruppe erstmals auch eine signifikant höhere Rate an Spätpneumonien nachgewiesen werden (OR 5,1, KI 2,0-13,0). Der gefundene Anteil an Frühpneumonien in der Gruppe der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (ebenfalls alle beatmet) lag mit 7% (5 von 70 Patienten) deutlich unter den bisher für diese Patientengruppe publizierten Ergebnissen [18]. Die höchste Rate an Frühpneumonien wurde mit 14 % (7 Patienten von 49) in der Gruppe der Patienten mit

Subarachnoidalblutung gefunden, in welcher man auch zusammen mit der Gruppe der Polytraumatisierten die häufigsten Pneumonien insgesamt fand. Mit der in der vorliegenden Studie gefundenen deutlich höheren Rate an Pneumonien in Folge einer Aspiration bei Barbituratpatienten (43,75% vs. 27,7%) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Barbiturattherapie häufiger nach einer Aspiration eine Pneumonie entwickeln, die Entwicklung einer Frühpneumonie nach Aspiration durch Barbiturate jedoch nicht begünstigt wird.

4.8.6 Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Wundinfektionen

Mit der vorliegenden Studie werden erstmals genaue Daten über die Häufigkeit von Wundinfektionen bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten angegeben. Insgesamt bekamen 3% aller Patienten eine Wundinfektion. Erstmals wurde auch der Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Wundinfektionen untersucht. Die Rate an Wundinfektionen war mit 6,1% in der Barbituratgruppe gegenüber 1,9% in der Kontrollgruppe mehr als dreimal so hoch, das Ergebnis verfehlte aufgrund des seltenen Ereignisses jedoch die statistische Signifikanz (OR 2,72, KI 0,66-10,59, n=282). Die meisten Wundinfektionen wurden mit 8% bei polytraumatisierten Patienten, gefolgt von Patienten mit Subarachnoidalblutung (6%) gefunden.

4.8.7 Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Harnwegsinfekten

Es konnte mit der vorliegenden Studie erstmals statistisch signifikant gezeigt werden, dass kritisch kranke neurochirurgische Patienten, die Barbiturate erhalten haben, mehr als doppelt so häufig einen Harnwegsinfekt erleiden, als welche, die keine Barbiturate erhalten (13,6% vs. 6%, OR 2,5, KI 1,001-6,1). Am häufigsten waren Harnwegsinfekte bei den Patienten mit Subarachnoidalblutung (16%), gefolgt von polytraumatisierten Patienten (14%).

4.8.8 Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Katheter-assoziiertes Sepsis

Mit der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass kritisch kranke neurochirurgische Patienten, die Barbiturate erhalten haben, mehr als doppelt so häufig eine Katheter-assoziierte Sepsis erleiden, als welche, die keine Barbiturate erhalten (3,0% vs. 0,9%, OR 3,34, KI 0,4-28,3, n=282). Das Ergebnis ist aufgrund des seltenen Ereignisses statistisch nicht signifikant. Erstmals kann für neurochirurgische Intensivpatienten eine Häufigkeit von Katheter-assoziiertes Sepsis nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ [21] angegeben werden. Sie betrug 1,4% (4 von 282 Patienten).

4.8.9 Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Bakteriämien

Mit der vorliegenden Studie konnte erstmals statistisch signifikant gezeigt werden, dass kritisch kranke neurochirurgische Patienten, die Barbiturate erhalten haben, mehr als achtmal so häufig eine Bakteriämie erleiden, als welche, die keine Barbiturate erhalten (7,6% vs. 0,9%, OR 8,77, KI 1,84-62,27, n=282). Erstmals kann für neurochirurgische Intensivpatienten eine Häufigkeit von Bakteriämien nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ [21] angegeben werden. Sie betrug 2,5% (7 von 282 Patienten).

4.8.10 Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten mit Lungenkontusion

Bei 42 der insgesamt 282 untersuchten neurochirurgischen Intensivpatienten lag eine Lungenkontusion als Begleitverletzung vor, dies entspricht einer Häufigkeit von 14,9%. Eine Lungenkontusion lag in der Barbituratgruppe bei 27% (18 von 66 Patienten) der Patienten und damit mehr als doppelt so häufig

vor als in der Kontrollgruppe (11%, 24 von 216 Patienten, $p=0,0026$, OR 1/3, KI 0,17-0,66). Insgesamt kam es bei 20 Patienten mit Lungenkontusion zu einer Infektion (47,6%). Die vorliegende Studie lieferte erstmals Daten über Art und Häufigkeit von Infektionen bei kritisch kranken Patienten mit Lungenkontusion und kontinuierlicher Thiopentaltherapie. Es konnte gezeigt werden, dass es in der Gruppe der Barbituratpatienten mit Lungenkontusion mehr als dreimal so häufig zu einer Infektion kam, als bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Lungenkontusion (77% vs. 25%). Am häufigsten kam es zu einer Pneumonie (40% der Infektionen). Die Zahlen lassen eine Verstärkung der im Tierversuch gefundenen immunsuppressiven Veränderungen nach einer Lungenkontusion durch Barbiturate vermuten.

4.8.11 Einfluss von Thiopental auf den Katecholaminbedarf

Mit der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die kontinuierliche Gabe von Thiopental bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten mit einem signifikant höheren Katecholaminbedarf assoziiert ist (OR 16,2, KI 2,2-220, $p<0,0001$).

4.8.12 Einfluss von Thiopental auf den Antibiotikabedarf

Die vorliegende Studie lieferte erstmals Daten über den Einfluss von Thiopental auf den Antibiotikabedarf von kritisch kranken Patienten mit neurochirurgischen Krankheitsbildern. Es konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Thiopentalapplikation mit einem signifikant höheren Bedarf an Antibiotika assoziiert ist (OR 3,3, KI 2,5-4,5, $p=0,043$, $n=282$). Des Weiteren wurde der Einfluss von Thiopental auf das Blutbild untersucht. Die in einer Studie [135] angegebene Rate an Agranulozytosen von 26% konnte nicht bestätigt werden. Auch in der vorliegenden Studie lag jedoch in der Barbituratgruppe mit 7,6% der untersuchten Patienten häufiger eine Leukopenie (mit weniger als 4000

Leukozyten/ μ l Blut) vor, als in der Kontrollgruppe (6,9% der Patienten). Bei keinem dieser Patienten lag eine Agranulozytose vor.

4.8.13 Zusammenfassende Schlussfolgerung

Aufgrund der hier vorgestellten Daten sollte eine Barbiturattherapie zur Hirndrucksenkung nur in Einzelfällen nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und erst nach Versagen anderer hirndrucksenkender Maßnahmen begonnen werden.

5 Zusammenfassung

Die tiefe Sedierung mit Barbituraten oder Propofol ist eine gut etablierte Standardtherapie für Patienten mit kritisch erhöhtem ICP. Seitdem die immunsuppressiven Nebenwirkungen der Barbiturate in vitro beschrieben wurden, wächst in der Klinik die Sorge über ein potentiell erhöhtes Infektionsrisiko durch Barbiturate. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Bedeutung der durch in-vitro-Versuche gewonnenen Erkenntnisse über die immunsupprimierenden Eigenschaften von Thiopental im klinischen Alltag zu untersuchen. Hierzu wurde während 23 aufeinanderfolgenden Monaten eine prospektive Beobachtungsstudie auf der anaesthesiologisch geführten Intensivpflegestation des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden 282 Patienten (124 weiblich, 158 männlich) beobachtet, die mit neurochirurgischem Krankheitsbild für mindestens 24 Stunden auf die Station aufgenommen wurden. Thiopental bekamen 66 Patienten (23,4%) kontinuierlich über Perfusor appliziert. Das mittlere Alter der Barbituratpatienten betrug 62 +/-18 Jahre, das der Kontrollgruppe 45 +/-18 Jahre. Die Patienten wurden nach vorliegendem Krankheitsbild den Gruppen „intracerebrale Blutung“, „Polytrauma“, „Subarachnoidalblutung“, „Schädel-Hirn-Trauma“ und „andere“ zugeordnet. Die studienrelevanten Daten wurden aus der EDV-gestützten Routine-Patientendokumentation erfasst und in Beobachtungsbögen übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen.

Am häufigsten wurden Barbiturate bei Patienten mit Polytrauma (33% der Patienten) und Subarachnoidalblutung (27,3% der Patienten) eingesetzt. Bei 74% der Barbituratpatienten lag ein erhöhter ICP vor, was in der Kontrollgruppe nur bei 28% der Patienten der Fall war. Von 110 Patienten, bei denen erhöhter Hirndruck gemessen wurde, erhielten 49 Patienten (44,5%) Thiopental. Die Chance auf eine Barbiturattherapie stieg pro 10 mmHg Hirndruck um den Faktor 3,25. Der von Notärzten unmittelbar nach dem Trauma ermittelte

mediane Glasgow-Coma-Score war bei den Patienten der Barbituratgruppe niedriger (5 vs. 6 Punkte in der Kontrollgruppe). Eine Thiopentaltherapie war signifikant mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert. Die Patienten der Barbituratgruppe verstarben im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger (OR 3,2, KI 1,6-6,2) auf der Intensivstation, ebenso wurden sie häufiger mit schweren (48,5% vs. 41,7%, OR 1,3, KI 0,74-2,2) und signifikant seltener mit leichten (OR 0,34, KI 0,18-0,65) neurologischen Störungen entlassen.

Mit der vorliegenden Studie wurde erstmals der Einfluss von Thiopental auf die Rate an Infektionen mit *MRSA* bei neurochirurgischen Intensivpatienten untersucht. Die Rate an Infektionen mit *MRSA* war in der Barbituratgruppe mit 4,5% nicht höher als die Rate in der Kontrollgruppe (4,6%). Mit der vorliegenden Studie liegen erstmals Zahlen über die Häufigkeit von Pneumonien, die nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ definiert [21] wurden, bei neurochirurgischen Intensivpatienten vor. Demnach lagen 8,5% mikrobiologisch bewiesene, 4,6% wahrscheinliche und 2,8% mögliche Pneumonien vor. Es konnte gezeigt werden, dass neurochirurgische Intensivpatienten, die kontinuierlich Barbiturate erhalten haben, nach den o.g. Kriterien signifikant häufiger eine Pneumonie erleiden als die Patienten der Kontrollgruppe (31,8% vs. 11,1%, OR 3,73, KI 1,9-7,31, n=282). Insgesamt bekamen 15,6% aller untersuchten neurochirurgischen Intensivpatienten eine Pneumonie. Die vorliegende Studie fand in der Gruppe der Barbituratpatienten eine fast doppelt so hohe Rate an Frühpneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe (13,6% vs. 6,9%, OR 2,12, KI 0,85-5,01, n=282), was den Ergebnissen bereits publizierter Studien entspricht. Der gefundene Anteil an Frühpneumonien in der Gruppe der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (ebenfalls alle beatmet) lag mit 7% (5 von 70 Patienten) deutlich unter den bisher für diese Patientengruppe publizierten Ergebnissen [18]. Die höchste Rate an Frühpneumonien wurde mit 14 % (7 Patienten von 49) in der Gruppe der Patienten mit Subarachnoidalblutung gefunden, in welcher man auch zusammen mit der Gruppe der Polytraumatisierten die häufigsten Pneumonien

insgesamt fand. Trotz Einsatz der Systemischen-Darm-Dekontamination und einem signifikant häufigerem Einsatz von Antibiotika in der Barbituratgruppe konnte bei den Patienten der Barbituratgruppe erstmals auch eine signifikant höhere Rate an Spätpneumonien nachgewiesen werden (OR 5,1, KI 2,0-13,0). Der am häufigsten isolierte Erreger bei Patienten mit Pneumonie war *Candida albicans* (22 positive Nachweise), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (16 positive Nachweise), der in der Gruppe der Barbituratpatienten am häufigsten nachgewiesen werden konnte. *Pseudomonas aeruginosa* konnte nur bei zwei Patienten mit Pneumonie isoliert werden. 20,6% der insgesamt 282 untersuchten Patienten waren bereits bei Aufnahme *Staphylococcus aureus*-Träger. Mit der in der vorliegenden Studie gefundenen deutlich höheren Rate an Pneumonien in Folge einer Aspiration bei Barbituratpatienten (43,8% vs. 27,7%) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Barbiturattherapie häufiger nach einer Aspiration eine Pneumonie entwickeln, die Entwicklung einer Frühpneumonie nach Aspiration durch Barbiturate jedoch nicht begünstigt wird.

Mit der vorliegenden Studie werden erstmals genaue Daten über die Häufigkeit von Wundinfektionen bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten angegeben. Insgesamt bekamen 3% aller Patienten eine Wundinfektion. Erstmals wurde auch der Einfluss von Thiopental auf die Häufigkeit von Wund- und Harnwegsinfektionen, Katheter-assoziiertes Sepsis und Bakteriämien untersucht. Die Rate an Wundinfektionen war mit 6,1% in der Barbituratgruppe gegenüber 1,9% in der Kontrollgruppe mehr als dreimal so hoch (OR 2,72, KI 0,7-10,6, n=282). Die meisten Wundinfektionen wurden mit 8% bei polytraumatisierten Patienten, gefolgt von Patienten mit Subarachnoidalblutung (6%) gefunden. In der Gruppe der Barbituratpatienten lag signifikant häufiger ein Harnwegsinfekt vor als in der Kontrollgruppe (13,6% vs. 6%, OR 2,5, KI 1,001-6,1). Am häufigsten waren Harnwegsinfekte bei den Patienten mit Subarachnoidalblutung (16%), gefolgt von polytraumatisierten Patienten (14%). In der Barbituratgruppe kam es mehr als doppelt so häufig zu einer Katheter-assoziierte Sepsis als in der Kontrollgruppe (3,0% vs. 0,9%, OR 3,34, KI 0,4-28,3, n=282). Erstmals kann für neurochirurgische Intensivpatienten eine

Häufigkeit von Katheter-assoziiertes Sepsis nach den Kriterien der „International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit“ [21] angegeben werden. Sie betrug 1,4% (4 von 282 Patienten). Bei den mit Barbituraten behandelten Patienten wurde signifikant häufiger eine Bakteriämie nachgewiesen als in der Kontrollgruppe (7,6% vs. 0,9%, OR 8,77, KI 1,8-62,3, n=282). Die Inzidenz der Bakteriämie betrug 2,5% (7 von 282 Patienten). Die Studie untersuchte auch erstmals den Einfluss von Thiopental auf die Infektionsrate bei neurochirurgischen Intensivpatienten mit Lungenkontusion. Bei 42 der insgesamt 282 untersuchten neurochirurgischen Intensivpatienten lag eine Lungenkontusion als Begleitverletzung vor, dies entspricht einer Häufigkeit von 14,9%. Eine Lungenkontusion lag in der Barbituratgruppe mehr als doppelt so häufig vor wie in der Kontrollgruppe (27% vs. 11%, OR 3,0, KI 1,5-6,0). Insgesamt kam es bei 20 Patienten mit Lungenkontusion zu einer Infektion (47,6%). In der Gruppe der Barbituratpatienten mit Lungenkontusion kam es mehr als dreimal so häufig zu einer Infektion als bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Lungenkontusion (77% vs. 25%). Am häufigsten kam es zu einer Pneumonie (40% der Infektionen). Die Zahlen lassen eine Verstärkung der im Tierversuch gefundenen immunsuppressiven Veränderungen nach einer Lungenkontusion durch Barbiturate vermuten. Mit der vorliegenden Studie konnte des Weiteren erstmals gezeigt werden, dass die kontinuierliche Gabe von Thiopental bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten mit einem signifikant höheren Katecholamin- (OR 16,2, KI 2,2-220, $p < 0,0001$, n=282) und Antibiotikabedarf (OR 3,3, KI 2,5-4,5, $p = 0,043$, n=282) assoziiert ist. Die in einer Studie [135] über eine durch Thiopental begünstigte Antibiotika-induzierte Knochenmarkssuppression angegebene Rate an Agranulozytosen von 26% konnte nicht bestätigt werden, in der vorliegenden Studie kam es bei keinem der Thiopentalpatienten zu einer Agranulozytose.

Die Gesamtrate nosokomialer Infektionen war mit 62,1% (41/66 Patienten) in der Barbituratgruppe fast dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 20,8% (45/216 Patienten). Diese deutlich erhöhte Rate an nosokomialen Infektionen bei den untersuchten Patienten mit Thiopentaltherapie lässt eine klinische

Relevanz der bei in-vitro-Versuchen nachgewiesenen Immunsuppression durch Thiopental als sehr wahrscheinlich erscheinen. Aus diesem Grund und aufgrund der negativen Auswirkungen einer Thiopentaltherapie auf das neurologische Outcome sollte eine kontinuierliche Thiopentaltherapie auch bei erhöhtem Hirndruck nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und erst nach Versagen anderer medikamentösen Hirndruck senkenden Methoden begonnen werden.

6 Abbildungen und Tabellen

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Strukturformel von Thiopental, Pentobarbital und ihren Metaboliten	Seite 5
Abb. 2:	Anzahl der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe mit erhöhtem und normalem ICP	Seite 33
Abb. 3:	Logistische Regression von Thiopental ja/nein zu ICP	Seite 33
Abb. 4:	Applikation von Thiopental in mg/kg/h pro Patient und Tag auf der Intensivstation	Seite 34
Abb. 5:	Diagramm der kumulierten Verteilung positiver <i>S. aureus</i> -Nachweise in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation	Seite 36
Abb. 6:	Mögliche auf das Immunsystem modulierend wirkende Faktoren während Anästhesie und Chirurgie. Übersetzt aus [44].	Seite 56

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	In vitro-Effekte von Anästhetika auf Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten [44]	Seite 9
Tab. 2:	Erreger von 45 Frühpneumonien bei Studienpatienten	Seite 12
Tab. 3:	Vergleich der Studien- und der Kontrollgruppe	Seite 31
Tab. 4:	Prozentuale Häufigkeit der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe nach Krankheitsbild	Seite 31

Tab. 5:	Häufigkeit der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe nach Glasgow-Coma-Score	Seite 32
Tab. 6:	Anzahl der Patienten der Kontroll- und Barbituratgruppe mit erhöhtem und normalem ICP	Seite 33
Tab. 7:	Am häufigsten nachgewiesene Erreger mit Anzahl der positiven Nachweise	Seite 34
Tab. 8:	Übersicht der positiven <i>S. aureus</i> -Nachweise nach Lokalisation und Anzahl der Funde	Seite 36
Tab. 9:	Gesamtübersicht der nachgewiesenen Erreger mit Anzahl der Funde	Seite 36-38
Tab. 10:	Häufigkeiten positiver <i>MRSA</i> -Nachweise nach Probentyp	Seite 39
Tab. 11:	Häufigkeit von Pneumonie nach Krankheitsbild	Seite 41
Tab. 12:	Häufigkeit der Thiopentalpatienten in den Pneumonie-Gruppen und Zeitpunkt der Infektion in Bezug auf die Thiopentalgabe	Seite 41
Tab. 13:	Übersicht der Erreger der Barbituratpatienten mit Frühpneumonie	Seite 42
Tab. 14:	Übersicht der Erreger der Patienten der Kontrollgruppe mit Frühpneumonie	Seite 43
Tab. 15:	Übersicht der Erreger der Barbituratpatienten mit Spätpneumonie	Seite 43
Tab. 16:	Anteil der Barbituratpatienten an den Patienten mit Infektion geordnet nach den Untergruppen	Seite 44
Tab. 17:	Nachgewiesene Erreger aller Pneumonien mit Anzahl der Nachweise	Seite 44-45
Tab. 18:	Nachgewiesene Erreger von Wundinfektionen geordnet nach Barbiturat- und Kontrollgruppe mit Anzahl der positiven Nachweise je Gruppe	Seite 46
Tab. 19:	Erreger der Harnwegsinfektionen und Anzahl der Patienten mit positiven Nachweisen geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe	Seite 47

Tab. 20:	Erreger der Harnwegsinfektionen, Anzahl der Patienten mit positiven Nachweisen und prozentualer Anteil an allen nachgewiesenen HWI-Erregern.	Seite 48
Tab. 21:	Erreger der Katheter-assoziierten Sepsis mit Anzahl der positiven Nachweise, geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe	Seite 49
Tab. 22:	Erreger der primären Bakteriämien mit Anzahl der positiven Nachweise, geordnet nach Thiopental- und Kontrollgruppe	Seite 49
Tab. 23:	Übersicht der Infektionen in den Untergruppen mit Anzahl der Patienten, prozentualem Anteil an der Gesamtheit der Patienten bzw. allen Patienten des jeweiligen Krankheitsbildes	Seite 50
Tab. 24:	Anteil der Barbituratpatienten an den Patienten mit Infektion geordnet nach Untergruppen	Seite 50
Tab. 25:	Häufigkeit der Patienten mit Lungenkontusion in Abhängigkeit von der Barbituratgabe	Seite 52
Tab. 26:	Anzahl der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe abhängig von Katecholamingabe mit prozentualem Anteil an der jeweiligen Gruppe	Seite 53
Tab. 27:	Anzahl der Patienten der Barbiturat- und der Kontrollgruppe abhängig von Antibiotikagabe mit prozentualem Anteil an der jeweiligen Gruppe	Seite 54

7 Literaturnachweis

- 1 Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB (1998) Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 186:528-533
- 2 Airey IL, Smith PA, Stoddart JC (1982) Plasma and cerebrospinal fluid barbiturate levels during prolonged continuous thiopentone infusion. *Anaesthesia* 37:328-331
- 3 Akca O, Koltka K, Uzel S, Cakar N, Pembeci K, Sayan MA, Tutuncu AS, Karakas SE, Calangu S, Ozkan T, Esen F, Telci L, Sessler DI, Akpir K (2000) Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: selected multiresistant versus nonresistant bacteria. *Anesthesiology* 93:638-645
- 4 Albanese J, Leone M, Alliez JR, Kaya JM, Antonini F, Alliez B, Martin C (2003) Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 31:2535-2538
- 5 Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121
- 6 Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, Bobillo F (2003) Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 29:1069-1076
- 7 Alvarez-Lerma FP, M.; Insausti, J.; Olaechea, P.; Cerdá, E.; Sánchez Godoy, J.; De la Torre, MV. (2006) Staphylococcus aureus nosocomial infections in critically ill patients admitted in intensive care units. *Med Clin (Barc)* 126:641-646
- 8 Arunodaya GR (2001) Infections in neurology and neurosurgery intensive care units. *Neurol India* 49 Suppl 1:S51-59
- 9 Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA (1977) Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8:51-57
- 10 Banchereau J, Steinman RM (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392:245-252
- 11 Berrouane Y, Daudenthun I, Riegel B, Emery MN, Martin G, Krivosic R, Grandbastien B (1998) Early onset pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 40:275-280
- 12 Boque MC, Bodi M, Rello J (2000) Trauma, head injury, and neurosurgery infections. *Semin Respir Infect* 15:280-286
- 13 Bouchud PY GM, Calandra T (2001) Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 27:33-48
- 14 The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of barbiturates in the control of intracranial hypertension.(2000) *J Neurotrauma* 17:527-530
- 15 The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of mannitol.(2000) *J Neurotrauma* 17:521-525
- 16 Braun SR, Levin AB, Clark KL (1986) Role of corticosteroids in the development of pneumonia in mechanically ventilated head-trauma victims. *Crit Care Med* 14:198-201
- 17 Breivik H, Safar P, Sands P, Fabritius R, Lind B, Lust P, Mullie A, Orr M, Renck H, Snyder JV (1978) Clinical feasibility trials of barbiturate therapy after cardiac arrest. *Crit Care Med* 6:228-244
- 18 Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, Branger C, Marty J (2004) Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 100:234-239
- 19 Brown AS, Horton JM (1967) Status epilepticus treated by intravenous infusions of thiopentone sodium. *Br Med J* 1:27-28
- 20 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama* 274:968-974

- 21 Calandra TCJ (2005) International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. *Crit Care Med* 33:1538-1548
- 22 Caldwell MT, McGovern EM (1993) Fatal trauma: a five year review in a Dublin hospital. *Ir J Med Sci* 162:309-312
- 23 Campbell WH, E.; Schwalbe, R.; Fattom, A.; Edelman, R. (1999) Head-injured patients who are nasal carriers of *Staphylococcus aureus* are at high risk for *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 27:798-801
- 24 Cazzadori A, Di Perri G, Vento S, Bonora S, Fendt D, Rossi M, Lanzafame M, Mirandola F, Concia E (1997) Aetiology of pneumonia following isolated closed head injury. *Respir Med* 91:193-199
- 25 Chamberlain JH, Seed RG, Chung DC (1977) Effect of thiopentone on myocardial function. *Br J Anaesth* 49:865-870
- 26 Chesnut RM (1997) Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma* 42:S4-9
- 27 Cho DY, Chen TC, Lee HC (2003) Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol* 60:227-232; discussion 232-223
- 28 Clarke JP (1997) The effects of inverse ratio ventilation on intracranial pressure: a preliminary report. *Intensive Care Med* 23:106-109
- 29 Corbella XD, MA.; Pujol, M.; Ayats, J.; Sendra, M.; Pallares, R.; Ariza, J.; Gudiol, F. (1997) *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:351-357
- 30 Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E (2004) Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 100:376-383
- 31 Davidson JA, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G (1995) Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 74:315-318
- 32 Dettenkofer M, Ebner W, Els T, Babikir R, Lucking C, Pelz K, Ruden H, Daschner F (2001) Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol* 248:959-964
- 33 Dettenkofer M, Ebner W, Hans FJ, Forster D, Babikir R, Zentner J, Pelz K, Daschner FD (1999) Nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. *Acta Neurochir (Wien)* 141:1303-1308
- 34 Devlin EG, Clarke RS, Mirakhur RK, McNeill TA (1995) The effects of thiopentone and propofol on delayed hypersensitivity reactions. *Anaesthesia* 50:496-498
- 35 Eberhardt KE, Thimm BM, Spring A, Maskos WR (1992) Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection* 20:12-18
- 36 Engelhard K, Reeker W, Kochs E, Werner C (2004) Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:396-399
- 37 Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P (2005) Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 60:40-45
- 38 Eriksson K, Baer M, Kilpinen P, Koivikko M (1993) Effects of long barbiturate anaesthesia on eight children with severe epilepsy. *Neuropediatrics* 24:281-285
- 39 Ewing ST, A.; El-Ebiary, M.; Fabregas, N.; Hernandez, C.; Gonzalez, J.; Nicolas, JM.; Soto, L. (1999) Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury: Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 159:188-198
- 40 Figaji AA, Fieggen AG, Peter JC (2003) Early decompressive craniotomy in children with severe traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 19:666-673
- 41 Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH (1995) Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 39:1091-1097; discussion 1097-1099
- 42 Friedman G, Silva E, Vincent JL (1998) Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 26:2078-2086

- 43 From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. (1990) *Jama* 263:937-938
- 44 Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR (2000) Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: does it matter? *Intensive Care Med* 26:267-274
- 45 Garibaldi RA, Mooney BR, Epstein BJ, Britt MR (1982) An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection. *Infect Control* 3:466-470
- 46 Garrouste-Orgeas MT, JF.; Kallel, H.; Ben Ali, A.; Dumay, MF.; Paoli, B.; Misset, B.; Carlet, J. (2001) Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:687-692
- 47 Gastmeier PS, D.; Geffers, C.; Behnke, M.; Rden, H. (2007) Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:466-472
- 48 Gaynes R, Edwards JR (2005) Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 41:848-854
- 49 Gnanalingham KE, A.; Kibbler, C.; Shieff, C. (2003) The impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neurosurgical unit: a growing problem. *J Neurosurg* 98:8-13
- 50 Haure P, Cold GE, Hansen TM, Larsen JR (2003) The ICP-lowering effect of 10 degrees reverse Trendelenburg position during craniotomy is stable during a 10-minute period. *J Neurosurg Anesthesiol* 15:297-301
- 51 Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S (1996) Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br J Anaesth* 77:387-392
- 52 Heller A, Heller S, Blecken S, Urbaschek R, Koch T (1998) Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:518-526
- 53 Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ (2003) Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 29:1637-1644
- 54 Hodgson NF, Stewart TC, Girotti MJ (2000) Autopsies and death certification in deaths due to blunt trauma: what are we missing? *Can J Surg* 43:130-136
- 55 Hsieh AH, Bishop MJ, Kubilis PS, Newell DW, Pierson DJ (1992) Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Respir Dis* 146:290-294
- 56 Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Maas AI (2002) Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. *J Neurosurg* 97:549-557
- 57 Huynh T, Messer M, Sing RF, Miles W, Jacobs DG, Thomason MH (2002) Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* 53:488-492; discussion 492-483
- 58 Inglis TJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Gibson JS (1993) Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: a twelve-month review of cases in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 25:207-210
- 59 Jackson WLS, A.F. (2006) Update in ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 19:117-121
- 60 Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C (1993) Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 70:99-100
- 61 Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF (2000) Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 92:1-6
- 62 Karcher C, Raidt H, Haeberle H, Dieterich HJ, Unertl KE, Schroeder TH: Influence of thiopentone and midazolam on monocyte differentiation into dendritic cells. In Tuebingen, Germany, Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Tuebingen University Hospital, 2005
- 63 Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK, Sokoll MD, Hill TR (1980) Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. *Neurosurgery* 7:598-603

- 64 Kelbel I, Weiss M (2001) Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:685-691
- 65 Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS, Yoon SW, Chang HS, Chang KH, Lee SI, Lee MS, Song JH, Kang MW, Park SC, Choe KW, Pai CH (2000) Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. *Am J Infect Control* 28:454-458
- 66 Klavs I, Bufon Luznik T, Skerl M, Grgic-Vitek M, Lejko Zupanc T, Dolinsek M, Prodan V, Vegnuti M, Kraigher A, Arnez Z (2003) Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. *J Hosp Infect* 54:149-157
- 67 Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10:505-520
- 68 Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE (2002) Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029-1037
- 69 Laborde G, Grosskopf U, Schmieder K, Harders A, Klimek L, Hardenack M, Gilsbach JM (1993) [Nosocomial infections in a neurosurgical intensive care unit]. *Anaesthesist* 42:724-731
- 70 Lange H, Stephan H, Zielmann S, Brandt C, Sonntag H (1992) [Hepatic elimination of thiopental in heart surgery patients]. *Anaesthesist* 41:171-178
- 71 Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M (1998) Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 89:1218-1227
- 72 Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Ross T, Church DL (2005) Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 9:R60-65
- 73 Laupland KB, Kirkpatrick AW, Church DL, Ross T, Gregson DB (2004) Intensive-care-unit-acquired bloodstream infections in a regional critically ill population. *J Hosp Infect* 58:137-145
- 74 Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ (2002) Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 17:50-57
- 75 Leone M, Albanese J, Garnier F, Sapin C, Barrau K, Bimar MC, Martin C (2003) Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med* 29:1077-1080
- 76 Leone MA, J.; Rousseau, S.; Antonini, F.; Dubuc, M.; Alliez, B.; Martin, C. (2003) Pulmonary contusion in severe head trauma patients: impact on gas exchange and outcome. *Chest* 124:2261-2266
- 77 Lizoli A, Privitera G, Alliata E, Antonietta Banfi EM, Boselli L, Panceri ML, Perna MC, Porretta AD, Santini MG, Carreri V (2003) Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 54:141-148
- 78 Mahul PA, C.; Jospe, R.; Ros, A.; Guerin, C.; el Khouri, Z.; Galliez, M.; Dumont, A.; Gaudin, O. (1992) Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 18:20-25
- 79 Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM (1979) The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 50:26-30
- 80 Mavrocordatos P, Bissonnette B, Ravussin P (2000) Effects of neck position and head elevation on intracranial pressure in anaesthetized neurosurgical patients: preliminary results. *J Neurosurg Anesthesiol* 12:10-14
- 81 McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D (1997) Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 25:1059-1062

- 82 Meier U, Grawe A (2003) The importance of decompressive craniectomy for the management of severe head injuries. *Acta Neurochir Suppl* 86:367-371
- 83 Michenfelder JD (1974) The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 41:231-236
- 84 Michenfelder JD, Theye RA (1973) Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology* 39:510-517
- 85 Moudgil GC (1981) Effect of premedicants, intravenous anaesthetic agents and local anaesthetics on phagocytosis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 28:597-602
- 86 Nadal P, Nicolas JM, Font C, Vilella A, Nogue S (1995) Pneumonia in ventilated head trauma patients: the role of thiopental therapy. *Eur J Emerg Med* 2:14-16
- 87 Neff S, Subramaniam RP (1996) Monro-Kellie doctrine. *J Neurosurg* 85:1195
- 88 Neuwelt EA, Kikuchi K, Hill SA, Lipsky P, Frenkel E (1982) Barbiturate inhibition of lymphocyte function. Differing effects of various barbiturates used to induce coma. *J Neurosurg* 56:254-259
- 89 Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y (1998) The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 86:159-165
- 90 O'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC, Asbury AJ (1992) Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or absence of human serum albumin. *Br J Anaesth* 69:70-74
- 91 Oztoprak NC, MA.; Akinci, E.; Korkmaz, M.; Erbay, A.; Eren, SS.; Balaban, N.; Bodur, H. (2006) Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 34:1-5
- 92 Partinen M, Kovanen J, Nilsson E (1981) Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282:520-521
- 93 Perl MG, F.; Brückner, UB.; Ayala, A.; Braumüller, S.; Büttner, C.; Kinzl, L.; Knöferl, MW. (2005) Pulmonary contusion causes impairment of macrophage and lymphocyte immune functions and increases mortality associated with a subsequent septic challenge. *Crit Care Med* 33:1351-1358
- 94 Piatt JH, Jr., Schiff SJ (1984) High dose barbiturate therapy in neurosurgery and intensive care. *Neurosurgery* 15:427-444
- 95 Pierce EC, Jr., Lambertsen CJ, Deutsch S, Chase PE, Linde HW, Dripps RD, Price HL (1962) Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 41:1664-1671
- 96 Pittet D, Wenzel RP (1995) Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 155:1177-1184
- 97 Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B (1982) Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 307:637-642
- 98 Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B (1983) Reduction of mortality associated with nosocomial urinary tract infection. *Lancet* 1:893-897
- 99 Ploppa A, Kiefer RT, Nohe B, Haeberle HA, Dieterich HJ, Unertl KE, Krueger WA (2006) Dose-dependent influence of barbiturates but not of propofol on human leukocyte phagocytosis of viable *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Med* 34:478-483
- 100 Pories SE, Gamelli RL, Mead PB, Goodwin G, Harris F, Vacek P (1991) The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch Surg* 126:97-99
- 101 Pugin J (1991) Clinical Pulmonary Infection Score. *Am Rev Respir Dis* 143:1121-1129
- 102 Rangel-Frausto MS (1999) The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13:299-312, vii
- 103 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama* 273:117-123
- 104 Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Net A, Prats G (1992) Nosocomial pneumonia in critically ill comatose patients: need for a differential therapeutic approach. *Eur Respir J* 5:1249-1253

- 105 Richards MEJC, DH.; Gaynes, RP. (1999) Nosocomial infections in medical intensive
care units in the United States. Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care
Med 27:887-892
- 106 Roberts I (2000) Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst
Rev:CD000033
- 107 Robertson C (2004) Every breath you take: hyperventilation and intracranial pressure.
Cleve Clin J Med 71 Suppl 1:S14-15
- 108 Rockoff MA, Marshall LF, Shapiro HM (1979) High-dose barbiturate therapy in humans:
a clinical review of 60 patients. Ann Neurol 6:194-199
- 109 Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N (2004) Effect of education and performance
feedback on rates of catheter-associated urinary tract infection in intensive care units in
Argentina. Infect Control Hosp Epidemiol 25:47-50
- 110 Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW (1999) Urinary tract infections in the critically ill
patient with a urinary catheter. Am J Surg 177:287-290
- 111 Ruf B, Heckmann M, Schroth I, Hugens-Penzel M, Reiss I, Borkhardt A, Gortner L,
Jodicke A (2003) Early decompressive craniectomy and duraplasty for refractory
intracranial hypertension in children: results of a pilot study. Crit Care 7:R133-138
- 112 Russo H, Dubboin MP, Bressolle F, Urien S (1997) Time-dependent pharmacokinetics
of high dose thiopental infusion in intensive care patients. Pharm Res 14:1583-1588
- 113 Russo H, Simon N, Duboin MP, Urien S (1997) Population pharmacokinetics of high-
dose thiopental in patients with cerebral injuries. Clin Pharmacol Ther 62:15-20
- 114 Saint S, Chenoweth CE (2003) Biofilms and catheter-associated urinary tract infections.
Infect Dis Clin North Am 17:411-432
- 115 Salo M (1989) Effects of thiopentone on immunoglobulin production in vitro. Br J
Anaesth 63:716-720
- 116 Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K (1997) Effects of propofol emulsion and thiopentone
on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. Anaesthesia 52:341-344
- 117 Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfier A, Montani C, Magni E
(1995) The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of
SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 21 Suppl 2:S244-
249
- 118 Sato M, Tanaka S, Suzuki K, Kohama A, Fujii C (1989) Complications associated with
barbiturate therapy. Resuscitation 17:233-241
- 119 Schalen WM, K; Nordstrom, CH. (1992) Complications and side effects during
thiopentone therapy in patients with severe head injuries. Acta Anaesthesiol Scand
36:369-377
- 120 Schickendantz J, Funk W, Ittner KP, Gruber M, Taeger K, Kees F (1999) Elimination of
methohexitone after long-term, high-dose infusion in patients with critically elevated
intracranial pressure. Crit Care Med 27:1570-1576
- 121 Schmucker P, Hammer C, Peter K, al. e (1984) Influence of thiopentone on lymphocyte-
transformation in vitro [abstract]. Anesthesiologie 61A:355
- 122 Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF (1984) The
University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized
comparison of pentobarbital and mannitol. Can J Neurol Sci 11:434-440
- 123 Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB (1973) Rapid intraoperative reduction of
intracranial pressure with thiopentone. Br J Anaesth 45:1057-1062
- 124 Shapiro M, Simchen E, Izraeli S, Sacks TG (1984) A multivariate analysis of risk factors
for acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters for longer than 24
hours. Infect Control 5:525-532
- 125 Shatvorian BR, Amcheslavskii VG, Aleksandrova IA, Parfenov AL, Goriachev AS,
Moldotasheva AK (2000) [Nosocomial pneumonia in patients with severe craniocerebral
trauma in intensive care units]. Anesteziol Reanimatol:54-56
- 126 Sirvent JMT, A.; El-Ebiary, M.; Castro, P.; de Batlle, J.; Bonet, A. (1997) Protective
effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in
patients with structural coma. Am J Respir Crit Care Med 155:1729-1734
- 127 Smith AL (1977) Barbiturate protection in cerebral hypoxia. Anesthesiology 47:285-293
- 128 Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH, Kalman SM (1980) Pharmacokinetics of high-
dose thiopental used in cerebral resuscitation. Anesthesiology 53:169-171

- 129 Steen PA, Michenfelder JD (1978) Cerebral protection with barbiturates: relation to anesthetic effect. *Stroke* 9:140-142
- 130 Steen PA, Michenfelder JD (1980) Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 53:183-185
- 131 Steudel WI, Cortbus F, Schwerdtfeger K (2005) Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany--trends and the impact of the reunification. *Acta Neurochir (Wien)* 147:231-242; discussion 242
- 132 Stocchetti NR, S.; Buzzi, F.; Mattioli, C.; Paparella, A.; Colombo, A. (1999) Intracranial hypertension in head injury: management and results. *Intensive Care Med* 25:371-376
- 133 Stocchetti NZ, C.; Colombo, A.; Citerio, G.; Beretta, L.; Ghisoni, L.; Zanier, ER.; Canavesi, K. (2008) Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 34:461-467
- 134 Stover JF, Lenzlinger PM, Stocker R, Morganti-Kossmann MC, Imhof HG, Trentz O, Kossmann T (1998) Thiopental in CSF and serum correlates with prolonged loss of cortical activity. *Eur Neurol* 39:223-228
- 135 Stover JF, Stocker R (1998) Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur J Clin Pharmacol* 54:529-534
- 136 Tambyah PA, Maki DG (2000) Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 160:678-682
- 137 Tankisi A, Rolighed Larsen J, Rasmussen M, Dahl B, Cold GE (2002) The effects of 10 degrees reverse trendelenburg position on ICP and CPP in prone positioned patients subjected to craniotomy for occipital or cerebellar tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 144:665-670
- 138 Taplu A, Gokmen N, Erbayraktar S, Sade B, Erkan N, Karadibak K, Arkan A (2003) Effects of pressure- and volume-controlled inverse ratio ventilation on haemodynamic variables, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in rabbits: a model of subarachnoid haemorrhage under isoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 20:690-696
- 139 Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Uson MC, Figueras P, Suarez FJ, Hernandez A (2001) Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 29:304-309
- 140 Tissot E, Limat S, Cornette C, Capellier G (2001) Risk factors for catheter-associated bacteriuria in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:260-262
- 141 Trautner BW, Hull RA, Darouiche RO (2005) Prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis* 18:37-41
- 142 Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ (2003) Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34:1389-1396
- 143 Turcant A, Delhumeau A, Premel-Cabic A, Granry JC, Cottineau C, Six P, Allain P (1985) Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusion. *Anesthesiology* 63:50-54
- 144 Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, Nowak G, Oertel M, Schmieder K, Schneider GH (2004) Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:270-274
- 145 Violet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgooin A, Alliez B, Martin C (2003) Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 31:1683-1687
- 146 Videtta W, Villarejo F, Cohen M, Domeniconi G, Santa Cruz R, Pinillos O, Rios F, Maskin B (2002) Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl* 81:93-97
- 147 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 274:639-644

- 148 Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J (2003) Intensive care unit acquired infection: a prevalence and impact on morbidity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:1132-1137
- 149 Warren DK GR, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ (2006) Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1032-1040
- 150 Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB (1997) The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 24:584-602
- 151 Werner C, Kochs E, Bause H, Hoffman WE, Schulte am Esch J (1995) Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology* 83:721-726
- 152 Zolldann D, Thiex R, Hafner H, Waitschies B, Lutticken R, Lemmen SW (2005) Periodic surveillance of nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. *Infection* 33:115-121

8 Herzlichen Dank an...

Professor Dr. Torsten Schroeder für das Ermöglichen dieser Arbeit auf meinem Wunschgebiet, die stets freundschaftliche Betreuung, ständige Ansprechbarkeit, Motivation auf Durststrecken und viele hilfreiche Erläuterungen.

Professor Dr. Klaus Unertl für das Ermöglichen dieser Arbeit an der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin.

Professor Dr. Wolfgang Krüger für seine Unterstützung bei infektiologischen Fragestellungen.

Das ärztliche Personal der ehem. Intensivpflegestation A5 Nord/Ost für das monatelange Teilen der PCs im Dienstzimmer und unzählige Erläuterungen rund um die interdisziplinäre Intensivmedizin.

Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die angenehme Zusammenarbeit bei der Auswertung der Datenflut und viele Erklärungen, die mir die medizinische Statistik näher gebracht haben.

Meine Kolleginnen und Kollegen im Rettungsdienstbereich Karlsruhe, die mir während des Studiums Mut gemacht haben und von denen ich vieles gelernt habe, was in keinem Lehrbuch steht.

Dr. Jochen Epple für seine guten Tipps rund um die Promotion, Einblicke in die Anästhesie und die Motivation während meines Studiums.

Die „Peergroup“ für's miteinander Lachen und Weinen und super Unterstützung.

Meine Eltern, die mir mein Studium und damit noch viel mehr ermöglicht haben, die an mich geglaubt haben und immer für mich da sind.

Meinen Schatz Verena. Danke für viele hilfreiche Ratschläge in meinem Studium und für diese Arbeit, für das „wieder-Hochziehen“ und motivieren, wenn's mal nicht so lief. Für Deine Fröhlichkeit und vor allem dafür, dass Du mich immer zum Lachen bringst.

9 Lebenslauf

Name: Fabian Wagner
geb. am 18.04.1980
in Abeokuta / Nigeria

1986-1990 Besuch der Grundschule in Weingarten (Baden)
1990-1999 Besuch des Thomas-Mann-Gymnasiums in Stutensee
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife im Juni 1999

08/1999-11/1999 Ausbildung zum Rettungssanitäter
12/1999-03/2000 Festanstellung im Rettungsdienst als Rettungssanitäter
04/2000-09/2001 Zivildienst und anschließende Festanstellung als
Rettungssanitäter im Rettungsdienst
10/2001-04/2002 Berufsausbildung zum Rettungsassistenten mit staatlicher
Anerkennung im April 2002
05/2002-09/2002 Festanstellung im Rettungsdienst als Rettungsassistent

10/2002-07/2008 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen

09/2004 Ärztliche Vorprüfung

2005-2008 Famulaturen in der Inneren Medizin, Chirurgie,
interdisziplinären Kindernotaufnahme und der Anästhesie

08/2007-07/2008 Praktisches Jahr am Diakonie Klinikum Stuttgart und
Kantonsspital Nidwalden (Schweiz), Wahlfach Anästhesie

03/2005-08/2008 Promotion bei Professor Dr. Torsten Schroeder an der
Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Tübingen

14.11.2008 Ärztliche Prüfung (Zweiter Abschnitt)