

Aus dem CharitéCentrum 7 für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

## **Habilitationsschrift**

### **Management der Sedierung bei intensivpflichtigen Patient\*innen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Dr. med. Björn Weiß

Eingereicht:	Juni 2022
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries
1. Gutachter	Prof. Dr. Daniel Reuter, Rostock
2. Gutachterin	Prof. Dr. Bettina Jungwirth, Ulm

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	5
1.1 Sedierung in der Intensivmedizin .....	5
1.2 Langzeit-Sedativa .....	9
1.3 Kurzzeit-Sedativa .....	11
1.4 Interaktion von Sedierung und Delirscreening .....	12
1.5 Sedierungsleitlinien und Implementierung .....	14
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	15
2 Eigene Arbeiten.....	16
2.1 Originalarbeit 1 – Lormetazepam vs. Midazolam und das Behandlungsergebnis von kritisch kranken Patient*innen .....	16
2.2 Originalarbeit 2 – Etomidate vs. Propofol als Einleitungshypnotikum bei großen, kardiochirurgischen Eingriffen .....	29
2.3 Originalarbeit 3 – Einfluss der Sedierungstiefe auf die diagnostische Validität von Delirscreeninginstrumenten bei erwachsenen, intensivpflichtigen Patient*innen .....	41
2.4 Originalarbeit 4 – Einfluss von Sedierung als Kovariate auf die diagnostische Validität von Delirscreeninginstrumenten bei neurologischen und neurochirurgischen Patient*innen.....	61
2.5 Originalarbeit 5 – Systematische Leitliniensuche und Qualitätsbewertung nach den aktuellen AGREE II-Kriterien .....	74
2.6 Originalarbeit 6 – Ausgangslage zur Implementierung einer Leitlinie im anästhesiologischen Bereich.....	82
3 Diskussion.....	91
3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Originalarbeiten .....	91
3.2 Der Einfluss von Sedativa auf das Behandlungsergebnis .....	92
3.3 Interaktion von Sedierung und Delirmessung .....	94
3.4 Leitlinienempfehlungen und Implementierung.....	95

3.5	Limitationen .....	97
3.6	Ausblick.....	99
4	Zusammenfassung.....	101
5	Literaturangaben .....	102
	Danksagung.....	112
	Erklärung .....	113

## Abkürzungsverzeichnis

AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
DAS	Delir, Analgesie, Sedierung
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSI	Daily Sedation Interruption
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual for the Classification of Mental Disorders, 5 <sup>th</sup> edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual for the Classification of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> edition, text revised version
ESA	European Society of Anaesthesiology
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
NCT	National Clinical Trial Number
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
PICS	Post Intensive Care Syndrome
QI	Qualitätsindikator
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
ROC	Receiver Operating Characteristics
SAT	Spontaneous Awakening Trial
SBT	Spontaneous Breathing Trial
SOP	Standard Operating Procedure
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Sedierung in der Intensivmedizin

Deutschland verfügt im internationalen Vergleich über eine hohe Dichte an Intensivbetten, die eine große jährliche Anzahl von intensivmedizinischen Behandlungen ermöglicht.<sup>1</sup> Gemäß Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden im Jahr 2020 in Deutschland beispielsweise ca. 1,6 Millionen Menschen intensivmedizinisch behandelt, weitere 600.000 auf einer Intermediate Care Unit.<sup>2</sup> Die überwiegende Mehrzahl der Patient\*innen benötigt eine Behandlung mit sedierenden und analgetisch wirkenden Medikamenten zur Kontrolle von Schmerz, Angst und Stress.<sup>3,4</sup>

Das Management von Analgesie und Sedierung ist somit ein quantitativ relevanter Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie und hat auch eine qualitative Dimension, die sich in den Qualitätsindikatoren der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) als Qualitätsindikator II „Management von Sedierung, Analgesie und Delir“ wiederfindet.<sup>5</sup> Die hohe Relevanz bedingt einen anhaltenden Forschungsbedarf, um evidenzbasierte Konzepte weiterzuentwickeln und diese im klinischen Alltag verfügbar zu machen.<sup>6,7</sup> Sowohl international als auch national werden die Domänen Sedierung und Analgesie typischerweise gemeinsam mit dem Delir betrachtet, wobei neben der gesamtwissenschaftlichen Betrachtung allen drei Domänen zusätzlich einzelne wissenschaftliche Bereiche zugeordnet sind. Die zusammenhängende Betrachtung in Leitlinien und Lehrbüchern ist durch die enge Interaktion von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der klinischen Routine bedingt. So ist eine patientenadaptierte Schmerztherapie die Grundlage der Symptombehandlung in der Intensivmedizin und wird auch bei sedierten Patient\*innen durchgeführt. Die Sedierung und das Schmerzerleben wiederum beeinflussen die Gehirnfunktion und können als Risikofaktoren zu sekundären Hirnfunktionsstörungen beitragen. Die häufigste, klinische Manifestation dieser sekundären Hirnfunktionsstörungen ist das Delir, das mit einem signifikant schlechteren Behandlungsergebnis für intensivpflichtige Patient\*innen assoziiert ist.

Die moderne Geschichte der Sedierung und damit der Grundlage der Bewusstseinsmodulation geht bis in das frühe 19. Jahrhundert und die Inhalation von Distickstoffmonoxid (Lachgas), Diethylether (Äther) und Trichlormethan (Chloroform) zurück.<sup>8</sup> Heutzutage gilt typischerweise die erste Äthernarkose durch William T.G. Morton 1846 als Beginn der modernen Anästhesie.<sup>9</sup> Die moderne Intensivmedizin wurde mehr als einhundert Jahre später im Kontext der Poliomyelitis-Epidemie in Kopenhagen (Dänemark) begründet.<sup>10</sup>

In den frühen Jahren der Intensivmedizin spielte allerdings die Narkose, bzw. Sedierung, wie sie aus der Anästhesiologie bekannt war, praktisch keine Rolle. Erste Arbeiten, die sich explizit mit der Sedierung beschäftigten, waren solche, in denen eine diskontinuierliche Applikation von Neuroleptika, Opioiden, Barbituraten und Benzodiazepinen beschrieben wurde.<sup>11</sup> In einer Übersichtsarbeit wird der „*Cocktail lytique*“ beschrieben, eine Kombination aus Chlorpromazin, Promethazin und Pethidin als „Mischspritze“.<sup>11</sup> Es ist jedoch bemerkenswert, dass bereits in diesen frühen Arbeiten prinzipiell ein symptomorientiertes, schmerzadaptiertes Konzept gefordert wird und vor einer zu großzügigen Indikationsstellung klar gewarnt wird. Der Weg zur kontinuierlichen und tiefen Sedierung ist eine Entwicklung der späten 1970er Jahre. Eine der ersten Arbeiten beschreibt die kontinuierliche Gabe von Alfaxolon, einem steroidal Anästhetikum, welches heute keine dokumentierte Anwendung in der Humanmedizin mehr findet.<sup>12</sup> In den 1980er und 1990er Jahren wurde die tiefe und anhaltende Sedierung anerkannte Standardtherapie der beatmeten Patient\*innen, um eine mechanische Beatmung mit den zu dieser Zeit verfügbaren Beatmungsgeräten zu ermöglichen.<sup>13</sup>

Auch wenn bereits in den 1990er Jahren kritische Stimmen zu dieser Praxis dokumentiert wurden<sup>14</sup>, die sich auf die Anfänge der Intensivmedizin beriefen, begann die wissenschaftliche Aufarbeitung in Form von klinischen Studien erst Mitte der 1990er Jahre mit einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT). Hierbei wurde allerdings nicht die Sedierung untersucht, sondern zunächst der protokollbasierte, tägliche Spontanatmungsversuch (SBT) an sedierten Patient\*innen.<sup>15</sup> Die monozentrische, randomisierte, klinische Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patient\*innen, die täglich protokollbasiert spontan atmeten, im Vergleich zu solchen, bei denen das Behandlungsteam individuell festlegte, ob eine Extubation erfolgen kann, im Mittel 1,5 Tage kürzer invasiv beatmet wurden.<sup>15</sup> Dieses Erkenntnis wurde aufgegriffen und in einer Studie im Jahr 2000 auf den Sedierungskontext übertragen – hier wurde einmal pro Tag die Sedierung pausiert (engl. Spontaneous Awakening Trial, Aufwachversuch, SAT), was mit einer signifikant geringeren Beatmungs- und Behandlungsdauer auf der Intensivstation einherging. Ebenso zeigte sich in dieser Studie erstmals ein nicht signifikanter Trend zu einer geringeren Sterblichkeit von Patient\*innen mit Sedierungspause.<sup>16</sup> Die Intervention der täglichen Sedierungsunterbrechung (engl. Daily Sedation Interruption, Tägliche Sedierungsunterbrechung, DSI) findet sich seither in vielen Arbeiten als Standardinterventions- oder auch Kontrollkondition.

Eine Vergleichsstudie eines Spontanatmungsversuchs mit einem kombinierten und koordinierten Spontanatmungsversuch mit Sedierungspause im Jahr 2008 ergab eine klinisch

relevante und statistisch signifikante Reduktion der Mortalität unter SAT-SBT Kombination im Vergleich zu SBT allein.<sup>17</sup>

Parallel zu unterbrochenen Sedierungsregimen wurden protokollbasierte Regime zum vollständigen Verzicht auf Sedativa untersucht. In einer monozentrischen dänischen RCT zeigte sich, dass ein protokollbasiertes Sedierungsregime mit Nutzung von Sedativa zur symptomorientierten Therapie ohne messbare Sedierung im Vergleich zu einer tiefen Sedierung mit täglicher Sedierungsunterbrechung hinsichtlich beatmungsfreier Tage, intensivstationärer Behandlungsdauer und Hospitalisierungsdauer überlegen war.<sup>18</sup> Eine multizentrische RCT im Jahr 2020 konnte allerdings nicht nachweisen, dass sich das Behandlungsergebnis von Patient\*innen ohne messbare Sedierung signifikant von einer flachen Sedierung unterscheidet.<sup>19</sup> Grundsätzlich ist aber in mehreren Beobachtungsstudien übereinstimmend gezeigt worden, dass insbesondere die ersten 48h einer tiefen Sedierung ein starker Prädiktor für ein schlechtes Behandlungsergebnis sind.<sup>20-22</sup> Aus diesem Grund sollte zur Interpretation von Sedierungsstudien auch immer die Vorbehandlungszeit bis zum Studieneinschluss betrachtet werden.

Um eine Sedierung möglichst unschädlich und risikoarm zu gestalten, ist die regelmäßige Messung der Sedierungstiefe mit validierten Messinstrumenten ein empfohlener Behandlungsstandard. Die *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) ist das am häufigsten verwendete Instrument.<sup>23</sup> Die RASS ist eine zehnstufige Skala zur Messung des Bewusstseinszustands unter Sedierung auf der Intensivstation und unterscheidet im positiven Bereich Stadien der Agitation (+1 bis +4) und im negativen Bereich Stadien der Sedierung (-1 bis -5). Ein RASS von 0 wird den wachen und aufmerksamen Patient\*innen zugewiesen (siehe Tabelle 1). Die RASS wurde hinsichtlich ihrer psychometrischen und diagnostischen Qualität im Rahmen der US-amerikanischen *Pain, Agitation and Delirium Guideline* (PAD-Leitlinie) aus dem Jahr 2013 untersucht und hat dort unter allen untersuchten Sedierungsskalen die günstigste psychometrische Eigenschaften.<sup>24,25</sup> In dieser Untersuchung sind insgesamt zehn Skalen untersucht worden, von denen nur zwei (Sedation Agitation Scale (SAS), Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)) mit „sehr gut“ bewertet wurden. Drei Skalen erhielten eine mittlere Bewertung und fünf Skalen eine schlechte oder sehr schlechte Bewertung. Die Bewertung beruht auf gewichteten Punktzahlen, die Relevanz, Beschreibung, Machbarkeit, Item-Unterscheidbarkeit, Untersuchungskollektive, Interrater-Reliabilität bei verschiedenen Populationen, Inhalts-Validierung und Item-Auswahl berücksichtigen.<sup>24</sup>

Abgeleitet aus der RASS lässt sich der Sedierungsindex bilden, der als wissenschaftliches Maß zur Messung der Sedierungstiefe in einem bestimmten Zeitintervall herangezogen werden kann.<sup>26</sup> Zur Ermittlung addiert man in einem definierten Zeitintervall die Beträge aller

negativen RASS-Werte und teilt deren Summe durch die Anzahl aller gemessenen RASS-Werte in ebendiesem Zeitintervall. Ein Sedierungsindex > 3 gilt als tiefe Sedierung, ein Sedierungsindex zwischen 1,5 und 3 als moderate Sedierung, ein Sedierungsindex < 1,5 als leichte oder keine Sedierung. Es konnte gezeigt werden, dass diejenigen Patient\*innen mit einem Sedierungsindex < 1,5 das günstigste Überleben nach 180 Tagen zeigen.<sup>26</sup> In einer Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe konnten wir übereinstimmend zeigen, dass ein RASS von < -2, der bei dauerhafter Einstellung auf diesen Wert einem Sedierungsindex von > 2 entspricht, dem Schwellenwert für eine besonders schädliche Sedierung in der Frühphase der Therapie entspricht.<sup>22</sup>

PUNKTE	BEWERTUNG	BESCHREIBUNG
+4	Sehr streitlustig	<i>gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal</i>
+3	Sehr agitiert	<i>aggressiv, zieht Drainagen und Katheter raus</i>
+2	Agitiert	<i>häufige ungezielte Bewegungen</i>
+1	Unruhig/Ängstlich	<i>Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig</i>
0	Aufmerksam/Ruhig	
-1	Schläfrig	<i>Augenkontakt auf Ansprache <math>\geq</math> 10 Sekunden</i>
-2	Leichte Sedierung	<i>Augenkontakt auf Ansprache &lt; 10 Sekunden</i>
-3	Moderate Sedierung	<i>Reaktion auf Stimme ohne Augenkontakt</i>
-4	Tiefe Sedierung	<i>Keine Reaktion auf Stimme, aber auf Berührung</i>
-5	Nicht erweckbar	<i>Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung</i>

**Tabelle 1** Richmond Agitation-Sedation Scale, modifiziert nach Sessler et al.<sup>23</sup>, deutsche Übersetzung der Beschreibung modifiziert nach Quelle: <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resource-language-translations>, Zugriff am 10.04.2022.

Aus Studien der letzten Jahrzehnte lässt sich ableiten, dass die Sedierung ein modifizierbarer Faktor der intensivmedizinischen Therapie mit einem nachweislich relevanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis darstellt. Die vorliegende Habilitationsschrift fasst die Ergebnisse aus Originalarbeiten zur Sedierung im Rahmen der Intensivtherapie, der Interaktion zwischen Sedierung und Delir-Diagnostik, sowie der Implementierung von Sedierungsleitlinien in der klinischen Praxis zusammen und diskutiert diese unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage.

## 1.2 Langzeit-Sedativa

In der deutschen Leitlinie zum Management von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie, AWMF, Registernummer 001-012)<sup>27</sup> wird seit 2015 zwischen einer tiefen Sedierung und einer symptomadaptierten Therapie mit Substanzen mit einem sedierenden Wirkspektrum, aber mit dem Ziel eines wachen, aufmerksamen Patient\*en (RASS 0/-1), unterschieden.<sup>28</sup> Für die tiefe Sedierung während der intensivmedizinischen Behandlung kommen Substanzen in Betracht, die eine gute Steuerbarkeit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Zu diesem Zweck werden typischerweise Agonisten am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor eingesetzt.<sup>29</sup> Demgegenüber steht die symptomadaptierte Therapie mit Substanzen mit sedierendem Wirkprofil und einem Ziel-RASS von 0/-1, bei der ein multimodales pharmakologisches und nicht-pharmakologisches Konzept zum Einsatz kommt. In einem solchen Konzept spielen typischerweise die patientenadaptierte Schmerztherapie mit Opioiden und adjuvanten Analgetika sowie Alpha-2-Agonisten zur Stressreduktion eine wichtige Rolle.<sup>18,30</sup>

Historisch wird zwischen einer Kurzzeitsedierung  $\leq 72$ h und einer Langzeitsedierung  $> 72$ h unterschieden, wobei sich die neuere Literatur auf jegliche Behandlungsdauer mit sedierenden Substanzen bezieht und ältere Studien auf eine kontinuierliche, tiefe Sedierung.<sup>28</sup>

Benzodiazepine sind die am häufigsten verwendeten Sedativa in der Langzeitsedierung in der Intensivmedizin.<sup>3</sup> Selbst sehr aktuelle Untersuchungen an Covid-19-Patient\*innen zeigen, dass das Benzodiazepin Midazolam in über 86% der Fälle zum Einsatz kommt.<sup>31</sup> Dementgegen stehen nationale und internationale Leitlinienempfehlungen, die sich gegen eine Nutzung von Midazolam zugunsten von besser steuerbaren Substanzen aussprechen.<sup>27,28,32</sup> Midazolam ist in der Literatur konsistent mit einer verlängerten Aufwachdauer, einer schlechten Steuerbarkeit und verschlechtertem klinischen Behandlungsergebnis assoziiert.<sup>33-36</sup> Grund für die schlechte Steuerbarkeit von Midazolam bei kontinuierlicher Applikation ist die Zytochrom P450-abhängige Metabolisierung.<sup>37</sup> So ist der erste Metabolit, das Alpha-Hydroxymidazolam, weiterhin als partieller Agonist am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor aktiv.<sup>38</sup> Bereits Arbeiten aus den 1990er Jahren konnten zeigen, dass zusätzlich zur Muttersubstanz auch diese aktiven Metabolite von Midazolam akkumulieren.<sup>38</sup>

Als typische intravenöse Alternative wird Propofol empfohlen, das allerdings die in Kapitel 1.3 beschriebenen, unerwünschten Wirkungen aufweist und gleichzeitig für eine symptomorientierte Therapie mit Ziel-RASS 0/-1 nicht geeignet ist, da auch die niedrigdosierte Gabe in der Regel einen Bewusstseinsverlust zur Folge hat.

Als weitere Alternative gelten volatile Anästhetika (z.B. Isofluran, Sevofluran), die eine tiefe Sedierung erzielen und schnell an- und abfluten und somit auch ein günstiges Steuerprofil aufweisen. Spezielle Applikatoren für die Intensivmedizin sind prinzipiell verfügbar. Diese können in das Intensivbeatmungsgerät eingeschaltet werden und es bedarf keiner Narkosegasabsaugung, sondern lediglich eines Absorbers am Gasauslass des Geräts.<sup>39</sup> Trotzdem gelten Arbeitssicherheit und Anwenderfreundlichkeit sowie die fehlende Zulassung der Substanzen in der Intensivmedizin (und damit der *off-label use*) als typische, wissenschaftlich diskutierte Limitationen bei der Anwendung von Narkosegasen im Intensivbereich.<sup>40</sup> Neben den typischen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Apnoe und einer unerwünscht tiefen Sedierung ist bei Narkosegasen auf das seltene Risiko der malignen Hyperthermie zu achten, die bei entsprechender genetischer Prädisposition getriggert werden kann.<sup>41,42</sup> Daher ist es wichtig, dass das Behandlungsteam im Einsatz von Narkosegasen routiniert ist und Erfahrung vorweist. Auch sind die endexpiratorischen Messungen der Narkosegase zwingend notwendig und eine Einstellung der Narkosetiefe ist mit Reflektorsystemen, wie sie in der Intensivmedizin im Einsatz sind, anspruchsvoller als in einem klassischen Narkosekreissystem. Es gibt eine Vielzahl von randomisiert-kontrollierten Studien sowie Beobachtungsstudien zum Einsatz von volatilen Anästhetika im intensivmedizinischen Bereich, die auch in der deutschen S3-Leitlinie zusammengefasst sind.<sup>27</sup> Dennoch unterliegt die Anwendung wegen der oben genannten Einschränkungen einer individuellen Indikationsstellung, wie es bereits seit 2015 ausführlich in der deutschen S3-Leitlinie beschrieben ist.<sup>28</sup>

Die hämodynamischen Nebenwirkungen von Propofol und Narkosegasen sind potentielle Gründe für den heute immer noch häufigen Einsatz von Midazolam. Es zeichnet sich vor allem durch eine sehr gute hämodynamische Stabilität der Patient\*innen unter Applikation und eine große therapeutische Breite aus. Midazolam ist zwar für eine tiefe Sedierung geeignet, zeigt aber bei einem Ziel-RASS von 0/-1 häufiger eine Übersedierung als beispielsweise der Alpha-2-Rezeptoragonist Dexmedetomidin.<sup>33</sup> In einer RCT konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen unter Midazolam im Vergleich zu Dexmedetomidin Schmerzen signifikant schlechter kommunizierten und von Behandler\*innen als weniger kooperativ und partizipativ eingeschätzt wurden.<sup>43</sup>

Zusammenfassend kann insbesondere in der Frühphase der Therapie häufig nicht auf eine Therapie mit Substanzen mit sedierendem Wirkprofil, insbesondere zur Anxiolyse und Stressreduktion, verzichtet werden. Es ist wichtig, gut verträgliche Sedativa zu identifizieren, die diesem Anspruch gerecht werden. Wir haben in einer retrospektiven Beobachtungsstudie das seit neuerem für den intravenösen Gebrauch verfügbare Benzodiazepin Lormetazepam

mit dem in der Intensivtherapie häufig verwendeten Benzodiazepin Midazolam hinsichtlich Sedierungscharakteristika und Behandlungsergebnis der Patient\*innen verglichen (*Originalarbeit 1*).<sup>44</sup>

### **1.3 Kurzzeit-Sedativa**

Neben den beschriebenen Fragen zur Langzeitsedierung spielt auch die Einleitung einer Narkose zur Initiierung einer invasiven Beatmung eine wichtige Rolle in der Intensivmedizin. Das ideale Sedativum zur Narkoseeinleitung für die Sicherung des Atemweges hat einen schnellen Wirkeintritt, weist eine gute Steuerbarkeit auf, verursacht geringe hämodynamische und respiratorische Nebenwirkungen, und wird möglichst organfunktionsunabhängig metabolisiert.<sup>45</sup>

Ist die Intubation kritisch kranker Patient\*innen erforderlich, so ist diese typischerweise mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate verknüpft im Vergleich zur Intubation von nicht kritisch Erkrankten, z.B. im anästhesiologischen Bereich.<sup>46</sup>

Eine aktuelle Arbeit konnte zeigen, dass knapp die Hälfte der auf der Intensivstation intubierten Patient\*innen ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit der Intubation erlitten.<sup>47</sup> Es handelte sich am häufigsten um eine hämodynamische Instabilität, die im Zusammenhang mit der Narkoseeinleitung auftrat.<sup>47</sup>

In der klinischen Versorgungsrealität gibt es kein ideales Pharmakon zur Narkoseeinleitung. Die substanzspezifischen Eigenschaften bedingen die Auswahl der Substanz: Propofol hat beispielsweise eine kurze Anschlagszeit, besitzt zusätzlich zu der hypnotischen Wirkung eine geringe muskelentspannende Wirkung und gilt als gut steuerbar. Deswegen ist es das in der Leitlinie empfohlene Standardsedativum zur tiefen Sedierung bei erwachsenen Patient\*innen unter Beachtung der Höchstdosis von 4 mg/kgKG/h und einer maximalen Applikationsdauer von sieben Tagen.<sup>28</sup> Allerdings ist Propofol gleichzeitig mit erheblichen hämodynamischen Nebenwirkungen verbunden, im Besonderen mit einer dosisabhängigen Vasodilatation und einer negativ inotropen Wirkung, was den Einsatz als Einleitungshypnotikum mit Bolusapplikation limitiert.<sup>48</sup> Überdies ist eine seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung das sog. Propofol-Infusionssyndrom (PRIS), bei dem es mutmaßlich durch eine übermäßige Beanspruchung alternativer Metabolisierungswege von Propofol zu einer schweren mitochondrialen Dysfunktion mit Laktatazidose und Rhabdomyolyse kommt.<sup>49</sup> Typischerweise ist davon nicht nur die Skelettmuskulatur, sondern auch die Herzmuskulatur betroffen, wo es zu schwersten, therapierefraktären Herzrhythmusstörungen (charakteristischerweise Bradyarrhythmien) führt und letztlich häufig letal verläuft.

Bei Narkoseeinleitungen von kritisch kranken, hämodynamisch instabilen Patient\*innen ist die Nutzung von Propofol vor allem wegen des hämodynamischen Nebenwirkungsprofils umstritten. Patient\*innen leiden häufig unter einem relativen, intravasalen Volumenmangel und reagieren sehr empfindlich auf Veränderungen des periphervaskulären Widerstands. Bei einer Bolusapplikation von Propofol kann der periphervaskuläre Widerstand rasch und erheblich sinken und somit zu einer gefährlichen Hypotonie führen. Auch Herz-Kreislauf-Stillstände sind nach einer Bolusapplikation beschrieben.

Eine Alternative stellt Etomidat dar, welches sich als GABAerge Substanz ebenso wie Propofol und Benzodiazepine durch raschen Wirkeintritt auszeichnet, allerdings weniger hämodynamische Nebenwirkungen aufweist.<sup>50,51</sup> Jedoch kann bereits die Einmalgabe von Etomidat im Rahmen der Einleitung einer Narkose eine langanhaltende Suppression der Nebennierenrinde zur Folge haben, die sich negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken kann.<sup>52-54</sup> Trotz dieser Nebenwirkungen spielt Etomidat auch in aktuelleren Untersuchungen eine relevante Rolle in der Nutzung zur Narkoseeinleitung in der Intensivmedizin.<sup>47</sup>

In einer retrospektiven Kohortenstudie im Vorher-Nachher-Design haben wir die wissenschaftliche Frage gestellt, inwieweit Etomidat bei der Narkoseeinleitung von herzchirurgischen Patient\*innen im Vergleich zu Propofol die Häufigkeit von Infektionen im postoperativen Verlauf beeinflusst (*Originalarbeit 2*)<sup>55</sup>.

## 1.4 Interaktion von Sedierung und Delirscreening

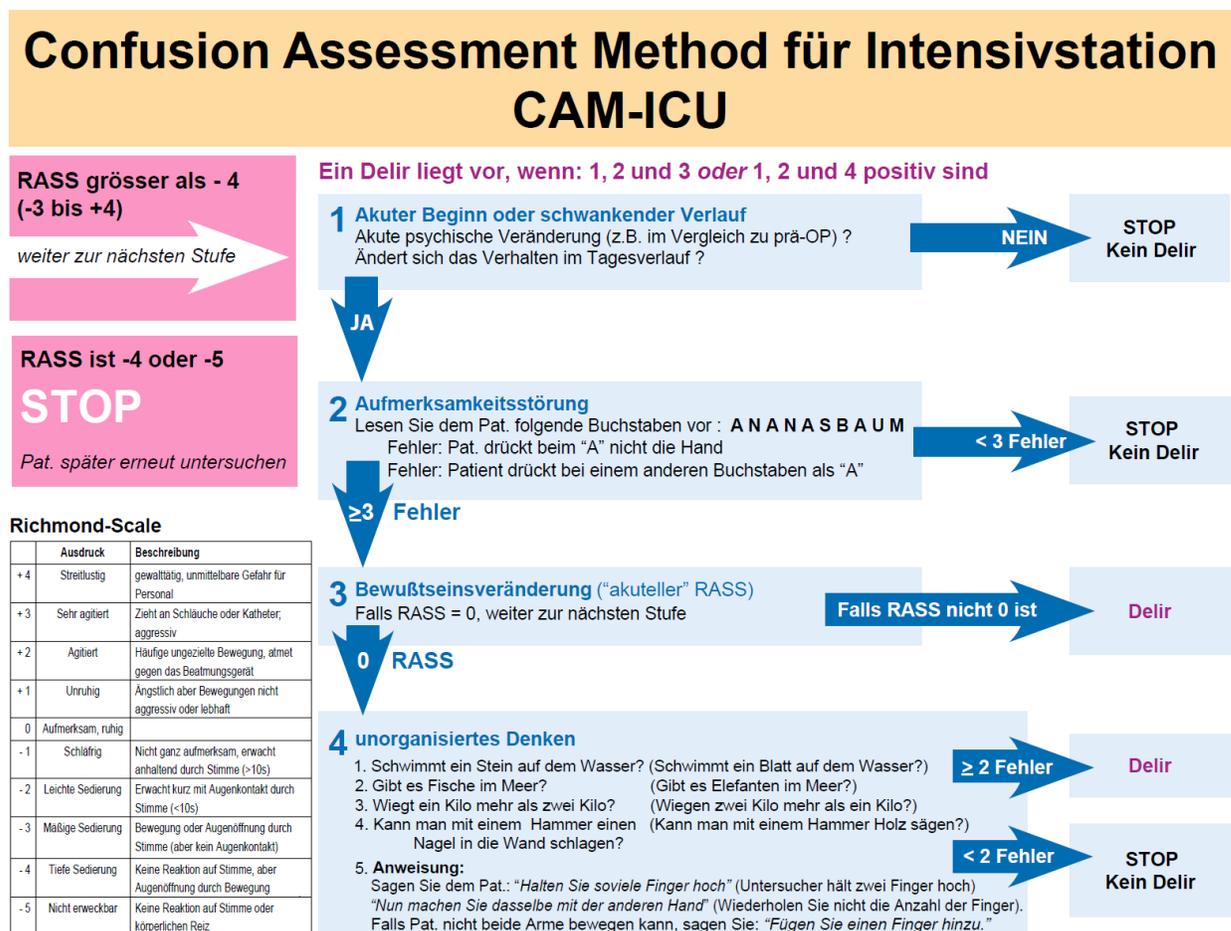
Infektionen, wie sie in 1.3 beschrieben sind, bilden einen zentralen Risikofaktor für die Entwicklung von Organdysfunktionen, die das Behandlungsergebnis verschlechtert.

Die häufigste syndromatische Manifestation einer Organdysfunktion des ZNS im Rahmen einer kritischen Erkrankung ist das Delir. Ein Delir ist nach dem *Diagnostic and Statistical Manual der American Psychiatric Association* in der fünften Edition (DSM-5) definiert als akute, häufig fluktuierende Aufmerksamkeitsstörung, die mit kognitiven Störungen einhergeht und der eine medizinische Ursache zugrunde liegt.<sup>56</sup>

Ein Delir geht mit einer erhöhten Mortalität, einer längeren Krankenhausverweildauer und einer längeren Intensivbehandlungsdauer einher.<sup>57,58</sup> Ein Delir ist ebenso unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von kognitiven Langzeitstörungen im Rahmen eines sogenannten Post Intensive Care Syndroms (PICS).<sup>59</sup> Das leitliniengerechte Delirscreening kann bereits mit einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses assoziiert sein.<sup>60</sup> Daher

existieren Leitlinienempfehlungen für ein routinemäßiges Delirscreening während der intensivmedizinischen Behandlung.<sup>28</sup>

Die Diagnostik eines Delirs erfolgt mit einem validierten Screeninginstrument, da ein neuropsychiatrisches Assessment zur Erhebung des Referenzstandards, d.h. der DSM-5-Kriterien, im Rahmen der Intensivmedizin nicht regelmäßig zu realisieren wäre. Die Screeninginstrumente lassen sich einteilen in solche, die mit standardisierten Aufmerksamkeits- und Kognitionstestungen arbeiten, beispielsweise die *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*<sup>61</sup> (vgl. Abb. 1), und andere, die das Verhalten anhand von numerischen Skalen bewerten, beispielsweise die *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)*.<sup>32</sup>



**Abb. 1** Confusion Assessment for the ICU<sup>61</sup>; Online-Quelle <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resource-language-translations>, Zugriff am 10.04.2022, Abdruck nach freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Wes Ely, Vanderbilt University.

Die diagnostische Validität der verschiedenen Screeninginstrumente ist bei mehreren, unabhängigen Kohorten untersucht worden, wo sich überwiegend eine sehr gute bis exzellente diagnostische Validität zeigt, die allerdings einer erheblichen Schwankungsbreite unterliegt.<sup>62</sup> Die Sensitivität der Screeninginstrumente variiert je nach Studiensetting zwischen 72,5% und 100%. Es ist nicht abschließend untersucht, welche Faktoren die Sensitivität beeinflussen.<sup>62</sup> Immerhin gibt es aus Untersuchungen bei pädiatrischen Intensivpatient\*innen Hinweise, dass die Sedierungstiefe ein wichtiger Faktor sein könnte, der die diagnostische Validität der Screeningverfahren negativ beeinträchtigt. Grund hierfür könnten die durch Sedierung induzierten Veränderungen von Bewusstsein, Verhalten und Kognition sein, welche leicht zu einer Verfälschung des Testergebnisses eines Delirscreenings führen können.<sup>63</sup> Grundsätzlich kann jegliche Bewusstseinsstörung auch Teil der Delirsymptome sein und somit fälschlicherweise als Sedierungseffekt interpretiert werden.<sup>64,65</sup> Die *European Delirium Association* (EDA) und die *American Delirium Society* (ADS) empfehlen zufolge des DSM-5 eine eher großzügige Interpretation zugunsten einer positiven Delirdiagnose, um keine Delirfälle mit potentiell negativen Langzeitfolgen zu übersehen.<sup>66</sup>

Im Rahmen von zwei prospektiven Observationsstudien haben wir uns der Fragestellung gewidmet, inwieweit der Sedierungsstatus der Patient\*innen die diagnostische Validität von Delir-Screeninginstrumenten bei unterschiedlichen Patientenkollektiven beeinflusst. Neben einem multizentrischen Ansatz (*Originalarbeit 3*)<sup>67</sup> haben wir zusätzlich die diagnostische Validität der CAM-ICU und der ICDSC in der Neuro-Intensivmedizin untersucht (*Originalarbeit 4*).<sup>68</sup>

## 1.5 Sedierungsleitlinien und Implementierung

Die Interaktion von Sedierung und sekundärer Enzephalopathie verdeutlicht die Komplexität des Themas und bedingt auch, dass bereits seit Anfang der 2000er Jahre Leitlinien zum Thema Sedierung existieren, die klinische Entscheidungen erleichtern sollen.<sup>69</sup> In Deutschland bildet die Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ die klinische Handlungsgrundlage zur Behandlung von Patient\*innen auf der Intensivstation.<sup>27</sup> Die Leitlinie wurde erstmals 2005 als S2-Leitlinie im Konsensusverfahren verabschiedet und sukzessive hinsichtlich des Evidenzstandards erweitert. Seit 2010 hält die Leitlinie den höchstmöglichen methodischen Status als „Evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie (S3-Status)“ inne und wurde seitdem zweimal unter der Koordination unserer Arbeitsgruppe erweitert und aktualisiert.<sup>70</sup> Parallel ist auf europäischer Ebene eine Leitlinie an

der Schnittstelle von nicht-intensivmedizinischer, perioperativer Medizin und Intensivmedizin zur Prävention, Behandlung und Diagnostik des Delirs etabliert worden, die erstmals 2016 als „ESA-Guideline“ veröffentlicht wurde und eine bis dahin bestehende Lücke an der Schnittstelle zwischen operativem Setting und Intensivstation geschlossen hat.<sup>71</sup>

Eine wesentliche klinische und wissenschaftliche Herausforderung war nicht nur die Erstellung dieser Leitlinien, sondern auch die flächendeckende Implementierung der Leitlinienempfehlungen zu Sedierung, Analgesie und Delirmanagement in der Intensivtherapie. Insbesondere in der Intensivmedizin, wo neben der deutschen Leitlinie auch andere, internationale Leitlinien und Handlungsempfehlungen entstanden sind, wie beispielsweise die US-amerikanische PADIS-Leitlinie<sup>72</sup>, ist ebenso von klinisch-wissenschaftlicher Relevanz, welche Empfehlungen in welchem Kontext implementierbar sind.

Mehrere Umfragen, die sich mit der Behandlungspraxis in der Intensivmedizin beschäftigen, zeigen, dass Empfehlungen zum Management von Analgesie, Sedierung und Delir häufig verzögert oder bisweilen gar nicht implementiert werden.<sup>73-76</sup>

Wir haben eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien, gepaart mit einer methodischen Evaluation nach den AGREE II-Kriterien, durchgeführt, um die Sedierungsleitlinien methodisch zu untersuchen (*Originalarbeit 5*).<sup>69,77,78</sup> Zudem haben wir in einer Untersuchung der Implementierungsrate von Delirmessinstrumenten im perioperativen Setting die Ausgangslage vor Implementierung einer neuen Leitlinie überprüft (*Originalarbeit 6*).<sup>79</sup>

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass der Sedierungsgrad, die verwendeten Sedativa, die Interaktion zwischen Sedierung und Delir, sowie das Verfügbarmachen von Evidenz in Form von Leitlinien wesentliche Determinanten im Bereich der Sedierungsforschung darstellen. In dieser Arbeit werden daher Kurz- und Langzeitsedativa hinsichtlich des Effektes auf das Behandlungsergebnis untersucht. Hiermit eng verzahnt wird der Einfluss der Sedierungstiefe auf die diagnostische Güte von Delirmessinstrumenten untersucht und zum Schluss der Wissenstransfer von daraus potentiell resultierenden, neuen klinischen Empfehlungen ans Krankenbett dargestellt und diskutiert.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Originalarbeit 1 – Lormetazepam vs. Midazolam und das Behandlungsergebnis von kritisch kranken Patient\*innen

Hintergrund von *Originalarbeit 1* ist die Wiedertzulassung der intravenösen Formulierung des Benzodiazepins Lormetazepam und somit die neue Verfügbarkeit in der intensivmedizinischen Behandlungsumgebung.<sup>80</sup> Einzelfallbeobachtungen legten bislang nahe, dass sich Lormetazepam hinsichtlich seiner Steuerbarkeit von anderen Benzodiazepinen unterscheiden könnte.<sup>81</sup> In der vorliegenden Studie wurden die Benzodiazepine Lormetazepam und Midazolam in der klinischen Routineanwendung untersucht, um die Fragestellung zu beantworten, ob sich über das spezifische pharmakologische Profil der beiden Substanzen eine geringere Sedierungstiefe bei Patient\*innen zeigt, die mit Lormetazepam behandelt werden und sich so ein Überlebensvorteil der mit Lormetazepam behandelten Patient\*innen ergibt.

Methodisch handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie (Ethikvotum: EA2/075/019, zentraler Studienregistereintrag: NCT 04408911) aus klinischen Routinedaten der verwendeten elektronischen Patientenakten. Als primärer Endpunkt wurde die Krankenhaussterblichkeit definiert. Sekundär wurden Sedierungstiefe, Delir, Intensiv- und Krankenhausverweildauer, sowie die Beatmungsdauer betrachtet.

N = 3.314 Patient\*innen wurden in die Studie eingeschlossen und ausgewertet. Zentrales Ergebnis der Studie ist, dass mit Lormetazepam behandelte Patient\*innen eine sedierungsabhängige, niedrigere Mortalität aufwiesen. Mittels Cox-Regression wurde die Überlebenszeit der Patient\*innen einmal mit der unabhängigen Variable Sedierungsindex und einmal ohne diese modelliert. Während die Nutzung von Midazolam im Modell – ohne die Sedierungstiefe zu berücksichtigen – unabhängig mit einer erhöhten Hazard Ratio zu versterben assoziiert war (HR 1,75 [1,46-2,09];  $p < 0,001$ ), verschwand dieser Effekt, wenn man den Sedierungsindex als Kovariate hinzufügte (HR 1,04 [0,83-1,31];  $p=0,97$ ). Hinsichtlich der Sedierungscharakteristika ergaben sich mehrere Unterschiede zwischen den beiden Substanzen: Während Lormetazepam überwiegend bolusweise verabreicht wurde, wurde die Mehrheit der Patient\*innen mit Midazolam kontinuierlich therapiert. 95,9% der Patient\*innen in der Midazolam-Gruppe wiesen einen Sedierungsindex  $\geq 1,5$  in den ersten 48h der Behandlung auf. In der Lormetazepamgruppe betraf dies nur 40,4% der Patient\*innen. Somit

ergab sich unter Lormetazepam eine statistisch und klinisch signifikant geringere Sedierungstiefe im Vergleich zur Sedierung mit Midazolam.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Lormetazepam in dieser Kohorte mit einem sedierungstiefenabhängigen, verbesserten Überleben assoziiert war. Die Arbeit kann wegen ihres retrospektiven Kohortencharakters allerdings nicht als konfirmatorisch angesehen werden, sodass hier weitere, prospektiv randomisiert-kontrollierte Studien notwendig sind, um die Hypothese zu belegen.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.3390/jcm10184091>

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

**Weiss B**, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021 Sep 10;10(18):4091. doi: 10.3390/jcm10184091. PMID: 34575204; PMCID: PMC8465285.

## 2.2 Originalarbeit 2 – Etomidate vs. Propofol als Einleitungshypnotikum bei großen, kardiochirurgischen Eingriffen

Auch *Originalarbeit 2* beschäftigt sich mit dem Effekt von Sedativa auf das Behandlungsergebnis. Im Gegensatz zu *Originalarbeit 1* geht es hierbei aber um Einleitungshypnotika.

Hintergrund ist die Nutzung von Etomidat als Einleitungshypnotikum bei Patient\*innen mit instabiler Hämodynamik und die potentielle unerwünschte Wirkung der Nebennierenrindendepression sowie deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis von intensivpflichtigen Patient\*innen. Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin ist die Suppression der adrenokortikalen Funktion ein Risikofaktor für einen komplikativen Verlauf.<sup>53</sup> Primäre Hypothese der Arbeit ist, dass die Verwendung von Etomidat im Vergleich zu Propofol mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Sepsis einhergeht. Sekundär wurden andere infektiöse Komplikationen untersucht.

Methodisch handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie im Vorher-Nachher-Design (Ethikvotum EA1/143/20, zentraler Studienregistereintrag NCT 04281706). Es wurde ein zwölfmonatiger Zeitraum ausgewählt, in dem Etomidat als Standardhypnotikum zur Induktion genutzt wurde, sowie ein zwölfmonatiger Zeitraum, in dem Propofol als Standardhypnotikum genutzt wurde. Zwischen den Zeiträumen lag eine Änderung der Standard Operating Procedure (SOP) der Klinik sowie eine viermonatige „Auswasch-Phase“, in der Restbestände von Etomidat entfernt wurden und eine vollständige Umstellung auf Propofol stattfand.

Es wurden insgesamt 1.462 Patient\*innen in die Analyse eingeschlossen, von denen 763 mit Propofol und 699 mit Etomidat behandelt wurden. Nach Matching der Kohorten bezüglich elektiv vs. dringlich/Notfall, sowie Krankheitsschwere gemessen mit APACHE II bei Aufnahme auf die Intensivstation sowie der NYHA-Klassifikation vor dem Eingriff konnten je 662 Patient\*innen pro Gruppe analysiert werden. In ungematcheder und gematcheder Kohorte ergab sich keine signifikant höhere Sepsisrate für mit Etomidat behandelte Patient\*innen (ungematched: Etomidat 11,4%; Propofol 8,4%;  $p=0,072$ ; gematched: Etomidate 11,5%, Propofol 8,2%;  $p=0,052$ ). Patient\*innen in der Etomidat-Gruppe hatten ein signifikant höheres Risiko für postoperative Pneumonien als solche, die mit Propofol eingeleitet wurden. Ein Unterschied bezüglich Mortalität oder Krankenhausbehandlungsdauer ergab sich nicht.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Gabe von Etomidat nicht mit einer signifikant erhöhten Sepsisrate, aber mit einer höheren Pneumonierate einhergeht, sich die Behandlungsgruppen aber ansonsten hinsichtlich des Behandlungsergebnisses nicht unterscheiden. Auch eine Einmalgabe des Sedativums kann diesen Ergebnissen zufolge einen potentiell negativen Effekt auf den Behandlungsverlauf haben, sodass hier neben den Sedativa, die zur kontinuierlichen Therapie eingesetzt werden, auch der Induktion einer sedierenden Therapie Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Besonders relevant scheint dies im Zusammenhang des Risikos für Organdysfunktionen und komplikative Verläufe, deren Interaktion mit der Sedierung in den nächsten Originalarbeiten untersucht wurde.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.3390/jcm10132908>

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

**Weiss B**, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery — Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2908. doi: 10.3390/jcm10132908. PMID: 34209919; PMCID: PMC8269440.

### **2.3 Originalarbeit 3 – Einfluss der Sedierungstiefe auf die diagnostische Validität von Delirscreeninginstrumenten bei erwachsenen, intensivpflichtigen Patient\*innen**

Das Delir im Rahmen der Intensivmedizin ist mit negativen Behandlungskonsequenzen für Patient\*innen verbunden und sollte rechtzeitig erkannt und multimodal behandelt werden.<sup>82</sup> Die Delirdiagnostik in der Routine wird mit sogenannten Delirscreeninginstrumenten durchgeführt, deren diagnostische Validität neben der Schulung auch von klinischen Kofaktoren abhängen könnte.<sup>83</sup> Bei einem pädiatrischen Intensivkollektiv konnte bereits gezeigt werden, dass die Sedierung einen negativen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der Instrumente haben kann.<sup>63</sup> In *Originalarbeit 3* wurde die diagnostische Validität dreier häufig genutzter Delirscreeningverfahren (CAM-ICU, ICDSC, Nu-DESC) hinsichtlich der diagnostischen Validität, unter Berücksichtigung der Ko-Faktoren Sedierung und mechanische Beatmung in einer Kohorte aus erwachsenen, intensivpflichtigen Patient\*innen aus mehreren Zentren untersucht.

Methodisch handelt es sich um eine prospektive, internationale, bizenrische diagnostische Studie (Ethiknummer: EA1/196/12; Registrierung: NCT01720914). Es wurde ein bereits etablierter Algorithmus genutzt, in dem neben den zu untersuchenden Delirscreeninginstrumenten auch der Referenzstandard gemäß DSM-IV-TR-Kriterien erhoben wurde. Die Untersucher waren hinsichtlich der Ergebnisse der jeweils anderen Untersucher verblindet. Neben dem Delirscreeninginstrument wurde auch die Sedierungstiefe mittels RASS erfasst. Die Untersucher sind vor Durchführung des Screenings gemäß aktueller Standards geschult worden, um eine sachgerechte Anwendung der Delirscreeninginstrumente zu gewährleisten.<sup>84,85</sup>

N = 151 Patient\*innen wurden eingeschlossen und analysiert, wovon gemäß des zur Zeit der Studien geltenden Goldstandards 23% ein Delir aufwiesen. Die Delirtests zeigten eine aus Vorstudien vergleichbare, diagnostische Validität (CAM-ICU: Sensitivität 75,0% und Spezifität 94,7%; Nu-DESC: Sensitivität 88,5% und Spezifität 88,5%; ICDSC: Sensitivität 62,5% und Spezifität 92,4%). In der gruppierten Analyse (RASS < -1, RASS 0/-1, RASS >0) zeigte sich, dass die Delirscreeninginstrumente die beste Validität in nicht sedierten Patient\*innen aufwiesen. In der ROC-Analyse zeigten sich signifikant kleinere AUCs für den Nu-DESC und die ICDSC bei Patient\*innen, die keinen RASS von 0/-1 aufwiesen im Vergleich zu solchen, die einen RASS von 0/-1 hatten. Für die CAM-ICU war dieser Effekt nicht signifikant, aber

tendenziell ebenso vorhanden. Der Beatmungsstatus der Patient\*innen hatte keinen signifikanten Effekt auf die AUC der ROC-Kurven.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Sedierungstiefe einen signifikanten Effekt auf die diagnostische Güte von observationalen Delirscreeninginstrumenten hat. Für die Praxis bedeutet dies, dass die Sedierung das Ergebnis eines Delirscreenings verfälschen kann. Die CAM-ICU als Instrument mit standardisierten Tests zeigte sich gegenüber diesen Effekten robuster als die observationalen Delirscreeninginstrumente ICDSC und Nu-DESC. Die Frage, ob diese robusten, diagnostischen Eigenschaften der Delirscreeninginstrumente auch bei neurologischen und neurochirurgischen Patient\*innen zutreffen, wurde in *Originalarbeit 4* betrachtet.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.3390/medicina56080411>

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, Barros Ferreira da Costa C, Eymold L, Chenitir C, **Weiss B**. Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 13;56(8):411. doi: 10.3390/medicina56080411. PMID: 32823781; PMCID: PMC7466203.

## **2.4 Originalarbeit 4 – Einfluss von Sedierung als Kovariate auf die diagnostische Validität von Delirscreeninginstrumenten bei neurologischen und neurochirurgischen Patient\*innen**

Gemäß eines aktuellen systematischen Reviews tritt das Delir im Neuro-Intensivbereich mit einer Inzidenz von 11,8% bis 45,9% auf.<sup>86</sup> Klinisches Argument gegen die Implementierung von Delirscreeninginstrumenten ist typischerweise die Interferenz von primärer neurologischer Erkrankung mit einem Delir und die daraus resultierende, potenziell schlechtere diagnostische Validität dieser Instrumente. Dennoch zeigen Daten aus neurologisch-neurochirurgischen Kollektiven, dass Delirien gerade im Neuro-Behandlungssetting relevant sind und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen.<sup>86</sup> In *Originalarbeit 4* wurden die typischen Delirscreeninginstrumente hinsichtlich der diagnostischen Validität und des Einflusses von Kovariaten auf die diagnostische Validität im neurointensivstationären Kollektiv untersucht.

Die Daten zum Projekt wurden prospektiv im Rahmen eines Qualitätsmanagementprojektes gesammelt. Die Ethikkommission stimmte der wissenschaftlichen Publikation der Daten zu (EA1/228/15). Es kam der bereits publizierte Algorithmus zur sequenziellen Erfassung von Delirdaten im Bereich der Intensivmedizin zum Einsatz. Neben der CAM-ICU wurde die ICDSC erfasst und der Referenzstandard nach DSM (DSM-IV-TR).

Es wurden N = 101 Patient\*innen analysiert, von denen N = 30 (29,7%) ein Delir zu mindestens einem Messzeitpunkt gemäß Referenzstandard (DSM-IV-TR) aufwiesen. Bei der Erstmessung zeigte die ICDSC mit 66,7% eine etwas schlechtere Sensitivität als die CAM-ICU mit 73,3%, wobei beide Scores eine exzellente Spezifität aufwiesen (CAM-ICU: 91,8% und ICDSC 94,1%). In einem logistischen Regressionsmodell zeigte sich bei der CAM-ICU eine Sensitivität von 75,7% und bei der ICDSC eine Sensitivität von 73,4%. Die Spezifitäten lagen bei beiden Delirscreeninginstrumenten bei > 97%. Es zeigte sich, dass ausschließlich die Sedierungstiefe, gemessen mit der RASS, einen Einfluss auf die diagnostische Validität der verwendeten Delirscreeninginstrumente hatte und weder Geschlecht, Beatmung, neurochirurgische Intervention, noch die Diagnose eines Schlaganfalls mit der diagnostischen Performance der Tests assoziiert war. Höhere RASS-Werte zeigten bessere Testvaliditäten der untersuchten Delirscreeninginstrumente in diesem Patientenkollektiv.

In Summe konnten wir zeigen, dass die Delirscreeninginstrumente auch bei neurologisch-neurochirurgischen Patient\*innen eine ausreichende diagnostische Validität aufwiesen und

dass dies nicht von neuro-spezifischen Kovariaten beeinflusst wurde, sondern lediglich durch die Sedierung, wie es auch bei anderen Patientenkollektiven gezeigt werden konnte. In dieser Studie konnte selbst eine sehr leichte Sedierungstiefe die diagnostische Performance der Tests negativ beeinflussen und damit die Ergebnisse aus *Originalarbeit 3* unterstreichen, dass Sedierung ein potentieller Störfaktor bei der Durchführung eines Delirscreenings darstellt. Die Empfehlungen zum Delirscreening finden sich in Leitlinien wieder und sollen hierüber den Anwendern zur Verfügung gestellt werden.

In der folgenden *Originalarbeit 5* wurde die methodische Qualität der Erstellung von Leitlinien untersucht, um besser zu verstehen, wie gut sich diese im speziellen Themengebiet Analgesie, Sedierung und Delir eignen, um evidenzbasierte Konzepte in die Praxis zu implementieren.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01319-9>

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

**Weiss B**, Paul N, Spies CD, Ullrich D, Ansorge I, Salih F, Wolf S, Luetz A. Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*. 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1007/s12028-021-01319-9. Epub ahead of print. PMID: 34374001; PMCID: PMC8351768.

## 2.5 Originalarbeit 5 – Systematische Leitliniensuche und Qualitätsbewertung nach den aktuellen AGREE II-Kriterien

Evidenzbasierte Entscheidungen in der stark arbeitsverdichteten Umgebung der Intensivmedizin werden regelhaft auf der Grundlage von Leitlinienempfehlungen gefällt.<sup>87</sup> Diese stehen für verschiedene Domänen der Intensivmedizin wie beispielsweise Sepsis<sup>88</sup>, Beatmung<sup>89</sup>, Ernährung<sup>90</sup> oder auch das Management von Sedierung, Analgesie und Delir<sup>24,28</sup> zur Verfügung. In letzterer Domäne zirkulieren mehrere nationale und internationale Leitlinien, die methodisch unterschiedlich erstellt sind und unterschiedliche Implementierungsgrade aufweisen.<sup>24,72,91-94</sup> In *Originalarbeit 5* haben wir eine systematische Leitlinienrecherche methodisch mit einer wissenschaftlichen Qualitätsüberprüfung verbunden, sodass damit zum einen Rückschlüsse auf die Gesamtqualität der Leitlinien und die Qualität der einzelnen Qualitätsdomänen der Leitlinien möglich wurde. Damit sollte die wissenschaftliche Frage beantwortet werden, welche Leitlinie aktuell am geeignetsten zur Implementierung erscheint und welche methodischen Domänen besonderer Aufmerksamkeitsbedarf bedürfen, um zukünftig besser berücksichtigt werden zu können.

Methodisch handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE, drei zentralen Leitlinienregistern sowie zwei „Grey-Literature“-Datensammlungen mit einer zusätzlichen, systematischen Qualitätsanalyse nach den AGREE II Kriterien gemäß aktuellem Wissenschaftsstandard. Das AGREE II-Instrument ist ein Instrument zur Bewertung von Leitlinien, das insgesamt sechs Domänen aufweist, die wiederum in Subdomänen unterteilt sind, sodass sich in Summe 23 Items ergeben, die bewertet werden. Die Domänen umfassen 1. Geltungsbereich und Zweck, 2. Beteiligung von Interessengruppen, 3. Methodische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung, 4. Klarheit und Gestaltung, 5. Generelle Anwendbarkeit und 6. Redaktionelle Unabhängigkeit (Übersetzung gemäß aus AGREE II abgeleitetem DELBI-Instrument).

Im Ergebnis konnten N = 8 Leitlinien identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Unsere Bewertung mit dem AGREE II Instrument ergab, dass die höchsten Punktzahlen im Bereich „Geltungsbereich und Zweck“ zu verzeichnen waren (84,3% [78,7–88,9]), wobei im Bereich „Generelle Anwendbarkeit“ die niedrigsten Scores gemessen wurden (45,8% [19,4–79,9]). Drei Leitlinien konnten in allen Domänen die Qualitätsschwelle von 60% erreichen und sind somit bei der Implementierung hinsichtlich der methodischen Qualität zu bevorzugen. Für Leitlinienentwickler ist besonders zu berücksichtigen, dass die

Anwendbarkeit und Implementierbarkeit der Leitlinienempfehlungen schon während der Entwicklung Berücksichtigung finden, um eine flächendeckende Implementierung zu ermöglichen.

Um den Implementierungserfolg zu messen, werden häufig Umfragen und Punktprävalenzanalysen genutzt. Die Ausgangslage vor Implementierung einer neuen Leitlinie wurde in *Originalarbeit 6* mit Hilfe einer Umfrage untersucht.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. J Crit Care. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.011>

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, Mörgeli R, Paul N, Deffland M, Luetz A, Mueller A, Piper SK, Neuner B, Nothacker M, **Weiss B**. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:124-129. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011. Epub 2020 May 29. PMID: 32619769.

## 2.6 Originalarbeit 6 – Ausgangslage zur Implementierung einer Leitlinie im anästhesiologischen Bereich

Ausgehend von *Originalarbeit 5* und den dort detektierten Mängeln in der Erstellung von Leitlinien, wurde zur Beurteilung der Ausgangslage im anästhesiologischen Setting vor Implementierung einer neuen Delirleitlinie, eine internationale Umfrage durchgeführt. Ziel von *Originalarbeit 6* war es, den Iststand vor der Leitlinienveröffentlichung zu messen, um Implementierungsmaßnahmen so vorzubereiten, dass sie der Anwendung der Leitlinie dienlich sind.

Methodisch handelt es sich um eine Querschnittsbefragung von im anästhesiologischen Bereich tätigen Fachpflegepersonal und Ärzt\*innen. Die Umfrage wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (EA2/019/15) und registriert (NCT02513537). Der Fragebogen wurde in einem interdisziplinären Team entwickelt und es fand eine Pilot-Testung statt. Der Fragebogen wurde drei Monate zur Bearbeitung öffentlich über die Webpräsenz der *European Society of Anaesthesiology* zur Verfügung gestellt.

Es haben sich N = 566 Fachpersonen aus 62 Ländern an der Umfrage beteiligt. Während die Mehrheit der Fachpersonen das in der Leitlinie thematisierte „postoperative Delir“ für relevant oder sehr relevant hielt, haben nur N = 38 (7%) ein routinemäßiges Delirscreening bei allen Patient\*innen durchgeführt. Weniger als 1% der Teilnehmer (N = 5) hatte bereits ein Delirscreening, wie es in der Leitlinie empfohlen wird, implementiert. Zwar gaben fast alle Teilnehmer an, die Narkosetiefe mittels EEG/EMG-Monitoring messen zu können (N = 547, 97%), wendeten es aber überwiegend nicht in der Routine an. N = 189 (34%) gaben an, es anzuwenden, um eine Burst-Suppression zu vermeiden und somit das Risiko für ein Delir zu senken.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass auch wenn Themen einer Leitlinie vom Anwender als Relevant eingestuft werden, der Implementierungsgrad von Behandlungspfaden a priori sehr gering sein kann und somit besonders die Anwendbarkeit und Implementierung von Leitlinienempfehlung schon bei der Entwicklung im Fokus stehen sollten.

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.1111/aas.13535>

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

Bilotta F, **Weiss B**, Neuner B, Kramer S, Aldecoa C, Bettelli G, Sanders RD, Delp SM, Spies CD. Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Apr;64(4):494-500. doi: 10.1111/aas.13535. Epub 2020 Jan 19. PMID: 31883373.

## 3 Diskussion

### 3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Originalarbeiten

In den vorgestellten Arbeiten werden drei Kernaspekte zur Sedierung intensivpflichtiger Patient\*innen untersucht. Im ersten Teil werden zwei Substanzen zu unterschiedlichen Sedierungszeitpunkten hinsichtlich ihres Effektes auf das Behandlungsergebnis betrachtet. Zum einen wird in *Originalarbeit 1* die Behandlung mit Benzodiazepinen zur Langzeitsedierung im Rahmen der Intensivtherapie untersucht, wobei sich zeigt, dass die Sedierungstiefe eine wesentliche Determinante ist und die zwei untersuchten Substanzen Lormetazepam und Midazolam mit einem von der Sedierungstiefe abhängigen Effekt auf das Behandlungsergebnis assoziiert sind. Ergänzend dazu wird in *Originalarbeit 2* gezeigt, dass auch die Einmalgabe eines Sedativums bei der Initiierung einer Beatmung (Etomidat) einen Einfluss auf die Behandlung nehmen und infektiöse Komplikationen begünstigen kann. Diese wiederum stellen ein Risiko während der Intensivtherapie dar, da sie zu Sepsis und damit einhergehenden Organdysfunktionen führen können.

Im zweiten Teil der Arbeit wird der Einfluss von moderater Sedierung auf die diagnostische Validität von Delirscreeninginstrumenten in *Originalarbeit 3* und *Originalarbeit 4* untersucht. In beiden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Sedierung in verschiedenen Patientenkollektiven einen negativen Effekt auf die diagnostische Validität eines Delirscreenings hat. Somit kann eine tiefere Sedierung das Ergebnis von Delirmessinstrumenten verfälschen. Daraus können sich neue Empfehlungen für die Praxis ergeben, die letztlich implementiert werden müssen.

Im dritten Teil dieser Arbeit, wird zum einen in *Originalarbeit 5* die methodische Qualität von verfügbaren Sedierungsleitlinien untersucht und zum anderen in *Originalarbeit 6* die Ausgangslage vor Implementierung einer Leitlinie anhand einer Umfrage untersucht. Arbeiten zur Leitliniengüte und der Implementierung von evidenzbasierten Empfehlungen vor Publikation einer Leitlinie zeigen, dass zwar qualitativ hochwertige Leitlinien zum Thema Sedierung und Delirmanagement verfügbar sind, diese aber methodisch im Qualitätskriterium *Anwendbarkeit* am schlechtesten abschneiden. In Anbetracht der Tatsache, dass evidenzbasiertes Vorgehen in einem bislang nicht durch Leitlinien gestützten Bereich so gut wie nicht zur Anwendung kommt, ist aber gerade die Anwendbarkeit von Leitlinien ein gewichtiger Aspekt in der Leitlinienentwicklung.

### 3.2 Der Einfluss von Sedativa auf das Behandlungsergebnis

Die Ergebnisse aus den *Originalarbeiten 1* und *2* zeigen, dass die Anwendung von Sedativa in der Intensivmedizin das Behandlungsergebnis beeinflusst. Die Einflüsse können unterteilt werden in substanzspezifische Effekte und Sedierungstiefen-anhängige Effekte. Bei Anwendung von Lormetazepam im Vergleich zu Midazolam zeigt sich zwar ein Überlebensvorteil der mit Lormetazepam behandelten Patient\*innen, dieser ist allerdings in der untersuchten Kohorte abhängig von der Sedierungstiefe. Die mit Lormetazepam behandelten Patient\*innen zeigen eine geringere Sedierungstiefe und ein besseres Überleben. Die Erkenntnis, dass die Sedierungstiefe eine entscheidende Determinante ist, deckt sich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten, in denen eine tiefe Sedierung mit einem schlechteren Behandlungsergebnis assoziiert war.<sup>20-22,26</sup> Neu ist allerdings, dass es innerhalb der Substanzklasse der Benzodiazepine sehr deutliche Unterschiede in der Sedierungstiefe der behandelten Patient\*innen gibt und somit die Wahl des Sedativums auch innerhalb dieser Substanzklasse einen Einfluss auf die Sedierungstiefe haben kann. Zwischen verschiedenen Substanzklassen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus wurde dieser Zusammenhang bereits für den Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin im Vergleich zu den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten Propofol und Midazolam gezeigt.<sup>43</sup>

Neben pharmakokinetischen Eigenschaften der Benzodiazepine, sind auch pharmakodynamische Eigenschaften und die Modulation an GABA<sub>A</sub> Rezeptorsubtypen zu diskutieren. Es sind 19 Gensequenzen bekannt, die für Untereinheiten des GABA<sub>A</sub> Rezeptors kodieren.<sup>95</sup> Die einzelnen GABA<sub>A</sub> Untereinheiten vermitteln unterschiedliche Effekte an der Zielzelle. Besonders erwähnenswert ist die  $\alpha$ 1- sowie die  $\alpha$ 2- und  $\alpha$ 3-Untereinheit. Während die modulatorische Aktivität eines Agonisten an der  $\alpha$ 1-Untereinheit vornehmlich eine sedierende Wirkung vermittelt, ist eine modulatorische Aktivität eines Agonisten an der  $\alpha$ 2- und  $\alpha$ 3-Untereinheit typischer Weise mit anxiolytischer Wirkung assoziiert.<sup>96</sup> Experimentelle Arbeiten an Diazepam und Midazolam zeigen beispielsweise unterschiedliche modulatorische Aktivitäten an Subtypen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, die ein unterschiedliches klinisches Wirkprofil erklären.<sup>97,98</sup>

Die  $\alpha$ 1-agonistische Wirkung ist für die Muttersubstanz Midazolam sowie für den hydroxylierten Metaboliten 1-Hydroxymidazolam im experimentellen Setting nachgewiesen.<sup>99</sup> Dies erklärt unter anderem die lange Wirksamkeit bei kontinuierlicher Applikation, die die Halbwertszeit der Muttersubstanz deutlich übersteigt.<sup>38</sup> Für Lormetazepam fehlen aktuell solche experimentellen Daten. Eine entsprechende Untersuchung wäre für das Verständnis der unterschiedlichen Sedierungstiefe aufschlussreich.

Bei der Wahl des Sedativums sind neben den Effekten auf die Sedierungstiefe zusätzlich substanzspezifische Charakteristika und deren Einfluss auf den weiteren Behandlungsverlauf der Patient\*innen zu berücksichtigen. Immunmodulatorische Effekte von Sedativa sind seit längerer Zeit aus experimentellen Arbeiten bekannt, in der klinischen Forschung aber so gut wie nicht direkt untersucht.<sup>100</sup> Einzig eine a priori definierte Subgruppenanalysen einer klinischen Studien konnten bislang nachweisen, dass eine Sedierung mit einem Alpha-2-Agonisten (Dexmedetomidin) einen Überlebensvorteil für Patient\*innen mit Sepsis bergen könnte.<sup>101</sup> In einer großen, multizentrischen Studie, in der Dexmedetomidin als frühes Sedativum mit einer Standardsedierung verglichen wurde, ließ sich dieser Vorteil allerdings nicht reproduzieren.<sup>102</sup>

In *Originalarbeit 2* konnte gezeigt werden, dass die Substanz Etomidat mit einer erhöhten Rate an postoperativen Pneumonien assoziiert war, obwohl kein Einfluss auf Sepsis, Mortalität und Hospitalisierungsdauer nachgewiesen werden konnte. Das entspricht den Ergebnissen von Vorstudien, die trotz der evidenten unerwünschten Wirkung der Nebennierenrindendepression keinen Behandlungsnachteil von Patient\*innen nachweisen konnten, die mit Etomidat behandelt wurden.<sup>52,103-105</sup> Eine aktuelle Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass Etomidat zwar in vielen Studien keinen direkten Überlebensnachteil im Vergleich zum Gesamtstudienkollektiv zeigt, aber dass das progressive Sterberisiko bei kritisch erkrankten Patient\*innen, die mit Etomidat behandelt wurden, steigt.<sup>106</sup> In der Intensivmedizin gibt es daher klare Empfehlungen gegen Etomidat als Einleitungshypnotikum.<sup>27</sup>

Möglicherweise werden viele Komplikationen im intensivmedizinischen Management früh detektiert und adäquat behandelt, sodass die Einzeldosis von Etomidat zwar nachweislich physiologisch negative Effekte haben kann, diese letztlich aber nicht zu einem schlechteren Behandlungsergebnis führen. Die Frage, welches Hypnotikum, bzw. welche Einleitungsstrategie in der klinischen Routine für kardiochirurgische Patient\*innen empfohlen werden sollte, um einerseits möglichst gute Intubationsbedingungen zu schaffen, andererseits hämodynamische Stabilität zu gewährleisten, wird durch die Arbeit ergänzt: auch bei der Nutzung von Etomidat in diesem Schnittstellenbereich zur Intensivmedizin muss mit einer erhöhten Infektionsrate gerechnet werden, die es zu vermeiden gilt.

### 3.3 Interaktion von Sedierung und Delirmessung

Infektionen und konsekutive Organdysfunktionen sind wie in 3.2 beschrieben ein zentrales, zu vermeidendes Risiko in der Intensivmedizin. Das Delir ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Detektion ein relevanter Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt.<sup>57-59,82</sup> Eine verspätete Diagnose und die damit verspätete Therapie verschlechtert signifikant das Behandlungsergebnis.<sup>60,107</sup> Ein Delirscreening soll gemäß Leitlinienempfehlungen regelmäßig, mindestens einmal pro Schicht, mit einem validierten Delirscreeninginstrument erfolgen.<sup>28</sup> Die diagnostische Güte der Instrumente schwankt je nach Validierungskohorte erheblich.<sup>83</sup> Neben Effekten einer unzureichenden Schulung, wie beispielsweise in einer Studie zur Routinenutzung der CAM-ICU aus den Niederlanden gezeigt<sup>108</sup>, ist aus einer pädiatrischen Kohorte bekannt, dass die Sedierungstiefe die diagnostische Validität der verwendeten Screeningverfahren negativ beeinflusst.<sup>63</sup> In *Originalarbeit 3* und *4* wurde dieser Umstand erstmals auch bei kritisch erkrankten Erwachsenen belegt und es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass weder die mechanische Beatmung noch die Grunderkrankung messbar mit den Screeninginstrumenten interferieren. Methodisch handelt es sich bei beiden Arbeiten um prospektive Untersuchungen, die die DSM-IV-TR-Kriterien als Referenzstandard zur Diagnostik des Delirs so zur Anwendung bringen, wie es in der internationalen Literatur empfohlen wird.<sup>85</sup> *Originalarbeit 3* nutzt einen bizenrischen Ansatz und ist hinsichtlich der Qualität der Studie als günstiger zu bewerten als monozentrische Untersuchungen, die sonst vor allem dokumentiert sind.<sup>63,109</sup> Besonders hervorzuheben ist, dass die Schulungen sowohl der brasilianischen Studienärzte als auch der deutschen Studienärzte und des Personals aus Deutschland heraus erfolgt ist und durch mehrere Trainingseinheiten vor Ort begleitet wurde. Somit konnten typische Schulungseffekte und Heterogenität bei der Durchführung der Referenzstandarduntersuchung ebenso weitgehend ausgeschlossen werden.

Die vorgestellten Studien unterstreichen, dass wenn es die klinische Situation der Erkrankten zulässt, ein RASS von 0/-1 angestrebt werden sollte, um ein adäquates Delirscreening zu ermöglichen. Insbesondere neue Untersuchungen im Rahmen der Covid-19-Pandemie zeigen, dass in der Praxis häufig davon abgewichen wird und Patient\*innen moderat oder tief sediert werden.<sup>31</sup> Außerhalb einer Indikation für eine tiefe Sedierung ist dieses Vorgehen schlussendlich mit dem Risiko verbunden, ein Delir nicht rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Gerade die frühe Detektion und Behandlung trägt aber entscheidend zum verbesserten Behandlungsergebnis der Patient\*innen bei.<sup>60</sup>

Die in der klinischen Routine abweichende Praxis ist bislang qualitativ unzureichend untersucht, d.h. es ist unklar, warum vom evidenzbasierten Standard abgewichen wird. Zwar gibt es in der Leitlinie durchaus begründete Abweichungen zugunsten einer tiefen Sedierung, wie z.B. ein erhöhter intrakranieller Druck oder eine notwendige Bauchlagerungstherapie bei akutem Lungenversagen.<sup>28</sup> Diese speziellen Indikationen erklären allerdings nicht die routinemäßige tiefe Sedierung vieler Patient\*innen. Hier könnte in Zukunft auch qualitative Forschung oder ein Mixed-Methods-Ansatz aus quantitativer und qualitativer Forschung aufschlussreich sein, um die klinische Praxis besser zu verstehen.

Die *Originalarbeiten* 3 und 4 unterstreichen die Wichtigkeit der möglichst vollständigen Implementierung von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen zum Delirmonitoring und die enge Interaktion von Sedierung und Delir.

### **3.4 Leitlinienempfehlungen und Implementierung**

Gemäß des Regelwerks der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sind Leitlinien *„systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzt\*innen sowie Angehörige von weiteren Gesundheitsberufen und Patient\*innen/Bürger\*innen für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen.“* (aus: AWMF-Regelwerk, S.6, Z.1 ff., <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, Online-Zugriff am 04.01.2022). Diese Definition leitet sich aus zwei Arbeiten zur Harmonisierung des Begriffs Leitlinie und der einheitlichen Erstellung von Leitlinien ab.<sup>110,111</sup>

National ist die AWMF das zentrale Organ zur Unterstützung von Leitlinienentwickler\*innen und stellt entwickelte Leitlinien mit den dazugehörigen Metadaten wie Evidenztabelle und Interessenkonflikten online, um sie den Anwendern transparent zur Verfügung zu stellen. International ist der Begriff Leitlinie (engl. Clinical Practice Guideline) jedoch nicht geschützt, sodass regelhaft mehrere Leitlinien zu einem Themenkomplex verfügbar sind, die zum Teil auch weniger transparent dargestellt werden. Das ist nicht unproblematisch, weil Leitlinienentwickler\*innen grundsätzlich nicht an einheitliche Qualitätskriterien gebunden sind, wenn Leitlinien entwickelt werden. Im Extremfall kann dies zu sich widersprechenden Empfehlungen führen. Am Ende ist es für die Anwender\*innen von der Leitlinie selbst ausgehend kaum zu entscheiden, welchen Qualitätsstandards der Entwicklungsprozess gefolgt ist.

Ein umfassendes Bewertungsinstrument für Leitlinien steht mit dem AGREE II-Instrument zur Verfügung, welches vor allem die methodischen Aspekte der Leitlinienentwicklung betrachtet und somit die Qualität der Leitlinie für den Anwender\*innen transparent macht.<sup>77,78</sup> In *Originalarbeit 5* wurde eine systematische Leitliniensuche sowie eine Qualitätsbewertung mit dem AGREE II-Instrument durchgeführt (vgl. Tabelle 2).

NR.	AGREE II-DOMÄNE
1	Geltungsbereich und Zweck
2	Beteiligung von Interessengruppen
3	Genauigkeit der Leitlinienentwicklung
4	Klarheit der Gestaltung
5	Anwendbarkeit
6	Redaktionelle Unabhängigkeit

**Tabelle 2:** Die 6 Domänen des Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II Instruments. Angepasst nach: AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Zugriffen am 23.05.2022 auf <http://www.agreetrust.org>

Wesentliches Ergebnis ist, dass unter den acht gefundenen Leitlinien nur drei in allen AGREE-Domänen dem Qualitätsstandard entsprachen und somit empfohlen werden können. Nicht berücksichtigt werden der Inhalt der Leitlinie und die Anwendbarkeit im nationalen Kontext. So können beispielsweise durch regionale Verfügbarkeit oder fehlende Zulassung von Arzneimitteln Leitlinien aus dem US-amerikanischen Raum nicht unverändert im europäischen Raum zur Anwendung kommen. Die nationale Anwendbarkeit findet ebenso bei der AGREE II-Leitlinienbewertung keine Anwendung. Hierzu müsste das „Deutsche Leitlinienbewertungsinstrument (DELBI)“ genutzt werden, was eine zusätzliche Domäne zur nationalen Anwendbarkeit beinhaltet.<sup>112,113</sup> Auffällig ist, dass die Leitlinien in der Domäne „Generelle Anwendbarkeit“ am schlechtesten abschneiden. Diese Domäne ist aber insbesondere für die Implementierung der Leitlinie sehr relevant.

Die Sedierungsleitlinien empfehlen seit 2015 einen Paradigmenwechsel zugunsten des/der wachen, aufmerksamen, nicht-sedierten Patient\*innen. In der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement wird dieses in der Präambel besonders explizit formuliert. Dieser neue, evidenzbasierte Standard führt in der klinischen Praxis zu erheblichen Veränderungen, und Umfragen zeigen, dass die Implementierung hinter der Evidenz

zurückliegt.<sup>3,4,73,74,114</sup> Daher beinhaltet *Originalarbeit 5* die wichtige Kernaussage, dass Leitlinienentwickler\*innen die Anwendbarkeit der Leitlinie verbessern sollten, um ein Umsetzen von Leitlinienempfehlungen in der Praxis zu erleichtern. Deutlich wird die Notwendigkeit der guten Anwendbarkeit durch *Originalarbeit 6*. Auch wenn Evidenz grundsätzlich auch ohne eine Leitlinie in Form von wissenschaftlichen Publikationen verfügbar ist, gaben weniger als 1% der befragten ein Vorgehen gemäß aktueller, evidenzbasierter Veröffentlichungen an.<sup>79</sup> Um einen ausreichenden Implementierungsgrad zu erreichen, bedarf es also einer sehr umfassenden Veränderung der klinischen Praxis.

### 3.5 Limitationen

Die hier vorgestellten Ergebnisse zu den Themenbereichen unterliegen methodischen und inhaltlichen Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Übergreifend ist zu erwähnen, dass es sich bei den hier vorgestellten klinischen Studien methodisch nicht um randomisiert-kontrollierte klinische Studien handelt, sondern um Kohortenstudien, diagnostische Studien, eine systematische Literaturarbeit sowie eine Umfrage. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist daher grundsätzlich eingeschränkt und es lässt sich aus diesen Arbeiten kein hoher Evidenzgrad generieren. Dennoch scheint das Vorgehen gerechtfertigt, da die Methodik geeignet erschien, die Fragestellungen zu beantworten, bzw. Hypothesen zu generieren.

Methodisch ist im Einzelnen bei den Kohortenstudien (*Originalarbeit 1* und *2*) limitierend zu erwähnen, dass es sich um retrospektive Auswertungen von klinischen Routinedaten der Charité handelt und diese einen monozentrischen Charakter aufweisen. Der retrospektive Charakter erlaubt keine Rückschlüsse auf etwaige Kausalzusammenhänge und muss als hypothesengenerierend gewertet werden.

Grundsätzlich ist aber anzumerken, dass retrospektive Analysen einen entscheidenden Nachteil von prospektiven Sedierungsstudien nicht aufweisen, nämlich, dass Patient\*innen erst zu einem späten Zeitpunkt der Behandlung in die Studien eingeschlossen werden und somit eine unkontrollierte Exposition gegenüber Sedativa stattfindet, die nachweislich einen Effekt auf das Behandlungsergebnis hat, der u.U. stärker ausgeprägt ist als eine spätere, kontrollierte Exposition. Auch große, randomisiert-kontrollierte Studien haben hier Expositionszeiten vor Randomisierung von > 48h, die nachweislich nachteilig für die Patient\*innen sind.<sup>115</sup> Die vulnerable, frühe Zeit der Behandlung wird also gerade in den retrospektiven Analysen abgebildet und in die Analyse mit einbezogen.

Der monozentrische Charakter schränkt die externe Validität ein und ermöglicht keine Verallgemeinerung der Ergebnisse. Diese können aber durchaus für die Planung von prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studien genutzt werden, welche dann zu neuen klinischen Praxisempfehlungen führen können. In *Originalarbeit 2* fällt zusätzlich die Limitation ins Gewicht, dass es sich um eine Vorher-Nachher-Studie handelt, in der Reifungsprozesse und ein veränderter Case-Mix eine Rolle gespielt haben können.

Die dargestellten *Originalarbeiten 3* und *4* sind prospektive Untersuchungen und entsprechen dem Standard diagnostischer Studien in der Delirforschung. Als nachteilig anzusehen ist auch hier der mono- bzw. bi-zentrische Charakter, der die Übertragbarkeit der Ergebnisse in andere Versorgungskontexte und Regionen einschränkt. Jedoch ist eine diagnostische Studie mit Erhebung eines klinischen Referenzstandards komplex zu schulen und durchzuführen, sodass eine hohe Anzahl an Zentren nicht praktikabel erschien. Zusätzliche inhaltliche Limitation ist hier, dass zum Zeitpunkt der Erhebung die DSM-IV-TR-Kriterien der Goldstandard zur Delirdiagnostik waren und nun der DSM-5-Standard gilt, was zu Unterschieden in der Bewertung führen kann.<sup>116,117</sup> Es sollte aber erwähnt werden, dass der DSM-5-Standard in der Zwischenzeit insbesondere im intensivmedizinischen Bereich zu einer wissenschaftlichen Kontroverse geführt hat, da die Diagnose restriktiver erfolgt, sofern hypoaktive Delirien als Koma interpretiert werden.<sup>66,117</sup>

In *Originalarbeit 4* ist limitierend anzumerken, dass die Gruppengröße relativ klein war, dafür aber eine recht ausgeprägte Heterogenität der Gruppe vorlag und eine systematische Unterschätzung des Einflusses von Co-Varianten stattgefunden haben könnte. Eine weitere Limitation ist, dass zwar aufgrund der Anwendung des Leitlinienstandards ein Qualitäts-Implementierungsprojektstatus für dieses Projekt vergeben wurde, dafür aber weitergehende neurologische Untersuchungen nicht möglich waren, die inhaltlich einen interessanten Mehrwert ergeben hätten.

In *Originalarbeit 5* ist eine zentrale Limitation, dass sich mit der methodischen Qualität von Leitlinien, nicht aber mit deren Inhalt beschäftigt wurde. Ebenso ist in diesem speziellen Fall nachteilig, dass das AGREE II-Instrument und nicht das Deutsche Leitlinienbewertungsinstrument (DELBI), das eine Erweiterung des AGREE II-Instruments um nationale Items darstellt, benutzt wurde. Eine positiv bewertete Leitlinie im AGREE II-Instrument kann nämlich, wenn beispielsweise Zulassungsbeschränkungen für Medikamente vorliegen oder Verfahren nicht verfügbar sind, in ihrer Anwendbarkeit im deutschen Versorgungskontext limitiert sein.

*Originalarbeit 6* ist eine Umfrage, die a priori methodische Limitationen aufweist. In der bisherigen Literatur tendieren Umfragen dazu, die Implementierungsraten von

Leitlinienempfehlungen im Sedierungsmanagement zu überschätzen. In einer Umfrage von Luetz und Kollegen, die mit einer Punktprävalenzanalyse gepaart war, konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von Sedierungsmessinstrumenten in der Selbsteinschätzung massiv überschätzt wurde.<sup>74</sup> Diese Limitation fällt bei der hier vorgestellten Umfrage nicht sehr stark ins Gewicht, da die Implementierungsrate annähernd null Prozent ist und somit keine Überschätzung stattgefunden haben kann.

### 3.6 Ausblick

Die in den Originalarbeiten vorgestellten drei wesentlichen Schwerpunkte zum Management der Sedierung von kritisch kranken Patient\*innen werden mutmaßlich auch in Zukunft eine wichtige Rolle in der intensivmedizinischen Forschung spielen.

In einer an *Originalarbeit 1* anschließenden Arbeit wird in einer randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studie nach dem Arzneimittelgesetz die Steuerbarkeit von Midazolam mit derjenigen von Lormetazepam verglichen. Hier wird ein zentraler Aspekt der Retro-LoveMi-Studie (*Originalarbeit 2*) aufgegriffen und untersucht, ob die Fähigkeit zur verbesserten Steuerung die niedrigere Sedierungstiefe von denen mit Lormetazepam untersuchten Patient\*innen erklärt. Die Studie ist von unserer Arbeitsgruppe multizentrisch als *Investigator Initiated Trial* angelegt (Eudra-CT: 2012-000188-25, NCT: 02022592). Für die Praxis hätte dies unmittelbare Relevanz, da Midazolam immer noch ein sehr häufig verwendetes Sedativum darstellt. Sollte sich herausstellen, dass die Steuerbarkeit von Lormetazepam besser ist als die von Midazolam, so wäre ein Vergleich mit alternativen Sedativa, z.B. Dexmedetomidin oder Propofol, sinnvoll.

Weiterhin ist aus den internationalen Entwicklungen zukünftig auch mit der Neuzulassung von anderen Benzodiazepinen zu rechnen. Besonders zu erwähnen ist Remimazolam, ein neues Benzodiazepin, welches durch unspezifische Plasmaesterasen gespalten wird und somit ein besonders günstiges metabolisches Profil aufzuweisen scheint.<sup>118</sup> Für Remimazolam existieren bereits Daten aus dem anästhesiologischen Bereich und insbesondere aus der prozeduralen Sedierung.<sup>119,120</sup> Inwieweit es auch im intensivmedizinischen Bereich Anwendung finden kann, werden zukünftige Studien zeigen.<sup>121</sup>

Die Interaktion von Sedierung und Delir ist komplex und vorbeschrieben. Jedes Delirscreening wird daher von einer Sedierungstiefenmessung flankiert.<sup>28</sup> Die Ergebnisse der hier zum Thema zusammengefassten Arbeiten zeigen, dass das Delirmonitoring in jedem klinischen Kontext eine wichtige Rolle einnimmt und durchführbar ist. Inwieweit in Zukunft apparative

Verfahren, beispielsweise EEG-gestützte Verfahren, bei der Diagnostik von Enzephalopathien unterstützend eingesetzt werden, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Insbesondere ist hier die Interaktion der elektroenzephalographischen Signatur von Delirien mit der von Sedativa eine enorme Herausforderung. Jedoch befinden sich auch hier interessante neue Ansätze in frühen Studienphasen.<sup>122-124</sup>

Der Hauptschwerpunkt der zukünftigen Weiterentwicklung der Ergebnisse aus dieser Arbeit liegt im dritten Kernaspekt, der Implementierung von evidenzbasierter Medizin und Leitlinienempfehlungen. Zum einen ist bereits ein neuer, telemedizinischer Versorgungsforschungsansatz zur Implementierung von Leitlinienempfehlungen und evidenzbasierten Qualitätsindikatoren unter anderem mit einem Schwerpunkt zum Thema Sedierung, Analgesie und Delirmanagement entwickelt worden und von der Arbeitsgruppe führend im Rahmen des Innovationsfondsprojektes „Enhanced Recovery after Intensive Care (ERIC)“ erprobt worden (NCT03671447).<sup>125</sup> Neben der Implementierung evidenzbasierter Praxis wird hier zusätzlich die Verknüpfung zum funktionellen Langzeitbehandlungsergebnis von Überlebenden einer kritischen Erkrankung hergestellt.<sup>126</sup>

Die Studie ist bereits abgeschlossen und die Abschlussberichte lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor, der eine Übernahme von ERIC in die Regelversorgung empfiehlt.

Neben dem telemedizinischen Ansatz ist auch eine internationale, multizentrische Observationsstudie zur Verbesserung der Implementierung von Delirinstrumenten durchgeführt worden, die weiteren Aufschluss über die Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen auf die Implementierung von Sedierungs- und Delirmessinstrumenten geben soll (NCT03553719) und deren Publikation bevorsteht. Diese Studie schließt an frühere Arbeiten zur Implementierung eines Analgesie-, Sedierungs- und Delirmanagements mit einem erweiterten Trainingsalgorithmus vs. Standard-Trainingsalgorithmus an.<sup>84</sup> Sie könnte Aufschluss geben, ob mit einem Elearning-Ansatz mit Multiplikatorenbeteiligung eine Verbesserung der Implementierungsrate erreicht werden kann.

Letztlich zeigen dieser Ausblick und die bereits jetzt begonnene Weiterentwicklung der Arbeit, dass das Management der intensivmedizinischen Sedierung ein dynamisches Forschungsfeld in der Intensivmedizin darstellt.

## 4 Zusammenfassung

Patient\*innen auf der Intensivstation werden regelhaft mit Sedativa behandelt. Diese Behandlung ist integraler Bestandteil der evidenzbasierten, intensivmedizinischen Therapie und dient der Behandlung von Angst, Stress und Agitation. Neben nicht-pharmakologischen Maßnahmen, kommen Sedativa auch zur symptomorientierten Behandlung von Symptomen eines Delirs zum Einsatz. Studien der letzten Jahre zeigen jedoch, dass gerade die unkritische, tiefe Sedierung mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einhergeht und aktuell erheblicher Forschungsbedarf besteht, wie eine sedierende Therapie möglichst risikoarm gestaltet werden kann. In der vorliegenden Arbeit werden drei Aspekte zur Sedierung intensivpflichtiger Patient\*innen thematisiert.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Wahl des Benzodiazepins während einer intensivmedizinischen Sedierung mit Sedierungstiefen-Unterschieden und konsekutiven Mortalitätsunterschieden verknüpft ist und selbst die Einmalgabe des Sedativums Etomidat mit potentiell gefährlichen Komplikationen einhergehen kann. Weiter wurde erstmals in der Erwachsenen-Intensivmedizin gezeigt, dass eine tiefere Sedierung die diagnostische Validität der empfohlenen Delirscreeninginstrumente beeinflusst. Dies wurde in einem bizenrischen Ansatz und in einem Kollektiv von Neuro-Intensivpatient\*innen untersucht und bestätigt. Interessanterweise sind gerade bei Letzteren die untersuchten, krankheitsspezifischen Störfaktoren weniger relevant als die Sedierung, sodass die diagnostischen Barrieren ähnlich der nicht-neurologischen Intensivmedizin zu bewerten sind. Es spricht also nichts gegen eine prinzipielle Implementierung eines Delirscreenings auch in diesem speziellen Intensivkollektiv. Hierzu konnte bezüglich der aggregierten Evidenz in Form von Leitlinien festgehalten werden, dass zwar aktuell drei qualitativ hochwertige Leitlinien zum Thema Sedierung verfügbar sind, diese aber mutmaßlich wegen Barrieren in der Anwendbarkeit nicht gut in die Praxis implementiert sind. Das Implementierungsdefizit wird in einer untersuchten Ausgangslage vor Leitlinienveröffentlichung im anästhesiologischen, nicht-intensivmedizinischen Schnittstellenbereich unterstrichen: Hier ist ein evidenzbasiertes Delirscreening nur in Einzelfällen implementiert. Folglich sind strukturierte Implementierungskonzepte relevant, um Leitlinienempfehlungen im klinischen Alltag praktikabel umzusetzen zu können. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Domänen Sedativa, Interaktion von Sedierung und Delir, sowie Implementierung eines Sedierungsmanagements bilden mutmaßlich auch zukünftig wichtige, klinisch und wissenschaftlich relevante Anknüpfungspunkte für die Verbesserung des Managements der Sedierung bei intensivpflichtigen Patient\*innen.

## 5 Literaturangaben

- 1 Wunsch, H. et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med* 36, 2787-2793, e2781-2789, doi:10.1097/CCM.0b013e318186aec8 (2008).
- 2 Statistisches Bundesamt (Destatis), Grunddaten der Krankenhäuser, gestaltbare Tabelle, "Intensivmedizinische Versorgung/Intermediate Care in Krankenhäusern", Bezugsjahr 2020, online: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Erstellungsdatum 05.05.2022, (letztmalig aufgerufen am 07.06.2022).
- 3 Martin, J., Franck, M., Fischer, M. & Spies, C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med* 32, 1137-1142, doi:10.1007/s00134-006-0214-6 (2006).
- 4 Rhoney, D. H. & Murry, K. R. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 18, 139-145, doi:10.1177/0885066603251200 (2003).
- 5 Kumpf, O. et al. Quality indicators in intensive care medicine for Germany - third edition 2017. *Ger Med Sci* 15, Doc10, doi:10.3205/000251 (2017).
- 6 Braun, J. P. et al. Quality indicators in intensive care medicine: why? Use or burden for the intensivist. *Ger Med Sci* 8, Doc22, doi:10.3205/000111 (2010).
- 7 Kumpf, O., Nothacker, M., Braun, J. & Muhl, E. The future development of intensive care quality indicators - a methods paper. *Ger Med Sci* 18, Doc09, doi:10.3205/000285 (2020).
- 8 Holzman, R.S. The History of Sedation. In: Mason, K. (eds.) *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-09714-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-0-387-09714-5_1) (2012).
- 9 Morton, W. T. G. Letter from Dr. W. T. G. Morton of Boston. *Am J Dent Sci* 8, 56-77 (1847).
- 10 Berthelsen, P. G. & Cronqvist, M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47, 1190-1195, doi:10.1046/j.1399-6576.2003.00256.x (2003).
- 11 Henschel, W. F. 58. Sedierung und Schmerzbekämpfung in der Intensivbehandlung. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 332, 527-536, doi:10.1007/bf01282683 (1972).
- 12 Ramsay, M. A., Savege, T. M., Simpson, B. R. & Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2, 656-659, doi:10.1136/bmj.2.5920.656 (1974).
- 13 Park, G. R. & Gray, P. A. Infusions of analgesics, sedatives and muscle relaxants in patients who require intensive care. *Anaesthesia* 44, 879-880, doi:10.1111/j.1365-2044.1989.tb09137.x (1989).

- 14 Petty, T. L. Suspended life or extending death? *Chest* **114**, 360-361, doi:10.1378/chest.114.2.360 (1998).
- 15 Ely, E. W. *et al.* Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* **335**, 1864-1869, doi:10.1056/NEJM199612193352502 (1996).
- 16 Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F. & Hall, J. B. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* **342**, 1471-1477, doi:10.1056/NEJM200005183422002 (2000).
- 17 Girard, T. D. *et al.* Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **371**, 126-134, doi:10.1016/S0140-6736(08)60105-1 (2008).
- 18 Strom, T., Martinussen, T. & Toft, P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* **375**, 475-480, doi:10.1016/S0140-6736(09)62072-9 (2010).
- 19 Toft, P. *et al.* Non-sedation versus sedation with a daily wake-up trial in critically ill patients receiving mechanical ventilation (NONSEDA Trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **15**, 499, doi:10.1186/1745-6215-15-499 (2014).
- 20 Shehabi, Y. *et al.* Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* **186**, 724-731, doi:10.1164/rccm.201203-0522OC (2012).
- 21 Shehabi, Y. *et al.* Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* **39**, 910-918, doi:10.1007/s00134-013-2830-2 (2013).
- 22 Balzer, F. *et al.* Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* **19**, 197, doi:10.1186/s13054-015-0929-2 (2015).
- 23 Sessler, C. N. *et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 1338-1344, doi:10.1164/rccm.2107138 (2002).
- 24 Barr, J. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* **41**, 263-306, doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72 (2013).
- 25 Robinson, B. R., Berube, M., Barr, J., Riker, R. & Gelinas, C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. *Crit Care Med* **41**, S16-29, doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16879 (2013).
- 26 Shehabi, Y. *et al.* Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med* **46**, 850-859, doi:10.1097/CCM.0000000000003071 (2018).

- 27 AWMF, Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (Register 001-012), 2021, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html> (Aufgerufen am 02.05.2022).
- 28 DAS-Taskforce, Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci* **13**, Doc19, doi:10.3205/000223 (2015).
- 29 Kim, J. J. *et al.* Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature* **585**, 303-308, doi:10.1038/s41586-020-2654-5 (2020).
- 30 Reade, M. C. *et al.* Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Jama* **315**, 1460-1468, doi:10.1001/jama.2016.2707 (2016).
- 31 Helms, J. *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine* **382**, 2268-2270, doi:10.1056/nejmc2008597 (2020).
- 32 Devlin, J. W. *et al.* Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* **35**, 2721-2724; quiz 2725, doi:10.1097/01.ccm.0000292011.93074.82 (2007).
- 33 Hall, R. I. *et al.* Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* **119**, 1151-1159, doi:10.1378/chest.119.4.1151 (2001).
- 34 Mesnil, M. *et al.* Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* **37**, 933-941, doi:10.1007/s00134-011-2187-3 (2011).
- 35 Weinbroum, A. A. *et al.* Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* **23**, 1258-1263, doi:10.1007/s001340050495 (1997).
- 36 Zhou, Y. *et al.* Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care* **18**, R122, doi:10.1186/cc13922 (2014).
- 37 Amrein, R. & Hetzel, W. Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* **92**, 6-15; discussion 47 (1990).
- 38 Bauer, T. M. *et al.* Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* **346**, 145-147, doi:10.1016/s0140-6736(95)91209-6 (1995).
- 39 Wong, K. *et al.* Efficacy of a simple scavenging system for long-term critical care sedation using volatile agent-based anesthesia. *Can J Anaesth* **63**, 630-632, doi:10.1007/s12630-015-0562-1 (2016).
- 40 Grocott, H. P. A Limitation of Intensive Care Unit Sedation Using Volatile Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* **125**, 1819, doi:10.1213/ane.0000000000002199 (2017).

- 41 Schuster, F., Moegele, S., Johannsen, S. & Roewer, N. Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Crit Care* **18**, 411, doi:10.1186/cc13744 (2014).
- 42 Twine, N. Delayed onset of malignant hyperthermia in the intensive care unit: a rare but life-threatening disorder. *Crit Care Nurs Q* **36**, 213-217, doi:10.1097/CNQ.0b013e31828412fc (2013).
- 43 Jakob, S. M. *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama* **307**, 1151-1160, doi:10.1001/jama.2012.304 (2012).
- 44 Weiss, B. *et al.* Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* **10**, doi:10.3390/jcm10184091 (2021).
- 45 Higgs, A. *et al.* Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *British Journal of Anaesthesia* **120**, 323-352, doi:10.1016/j.bja.2017.10.021 (2018).
- 46 Jaber, S. *et al.* Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med* **34**, 2355-2361, doi:10.1097/01.Ccm.0000233879.58720.87 (2006).
- 47 Russotto, V. *et al.* Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *Jama* **325**, 1164-1172, doi:10.1001/jama.2021.1727 (2021).
- 48 Hug, C. C., Jr. *et al.* Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* **77**, S21-29 (1993).
- 49 Krajčová, A., Waldauf, P., Anděl, M. & Duška, F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* **19**, 398, doi:10.1186/s13054-015-1112-5 (2015).
- 50 Morgan, M., Lumley, J. & Whitwam, J. G. Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet* **1**, 955-956, doi:10.1016/s0140-6736(75)92011-5 (1975).
- 51 Vercruyssen, P., Hanegreefs, G. & Delooz, H. Clinical use of etomidate, influence on blood pressure and heart rate. Comparison with thiopentone and methohexital. *Acta Anaesthesiol Belg* **27 suppl**, 153-166 (1976).
- 52 Vinclair, M. *et al.* Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* **34**, 714-719, doi:10.1007/s00134-007-0970-y (2008).
- 53 Cuthbertson, B. H. *et al.* The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* **35**, 1868-1876, doi:10.1007/s00134-009-1603-4 (2009).

- 54 Wagner, R. L., White, P. F., Kan, P. B., Rosenthal, M. H. & Feldman, D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* **310**, 1415-1421, doi:10.1056/nejm198405313102202 (1984).
- 55 Weiss, B. *et al.* Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery-Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med* **10**, doi:10.3390/jcm10132908 (2021).
- 56 Sachdev, P. S. *et al.* Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* **10**, 634-642, doi:10.1038/nrneurol.2014.181 (2014).
- 57 Ely, E. W. *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* **291**, 1753-1762, doi:10.1001/jama.291.14.1753 (2004).
- 58 Ely, E. W. *et al.* The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* **27**, 1892-1900, doi:10.1007/s00134-001-1132-2 (2001).
- 59 Pandharipande, P. P. *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* **369**, 1306-1316, doi:10.1056/NEJMoa1301372 (2013).
- 60 Luetz, A. *et al.* Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* **35**, 168-173, doi:10.1016/j.jcrc.2016.05.028 (2016).
- 61 Ely, E. W. *et al.* Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* **29**, 1370-1379, doi:10.1097/00003246-200107000-00012 (2001).
- 62 Gusmao-Flores, D. *et al.* The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)* **66**, 1917-1922, doi:10.1590/s1807-59322011001100011 (2011).
- 63 Luetz, A. *et al.* Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter. *Crit Care Med* **44**, 2060-2069, doi:10.1097/ccm.0000000000001840 (2016).
- 64 Pandharipande, P. *et al.* Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* **33**, 1726-1731, doi:10.1007/s00134-007-0687-y (2007).
- 65 Peterson, J. F. *et al.* Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* **54**, 479-484, doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x (2006).
- 66 The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med* **12**, 141, doi:10.1186/s12916-014-0141-2 (2014).
- 67 Nacul, F. E. *et al.* Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-

- Center Observational Study (IDeAS). *Medicina (Kaunas)* **56**, doi:10.3390/medicina56080411 (2020).
- 68 Weiss, B. *et al.* Influence of Patient-Specific Covariates on Test Validity of Two Delirium Screening Instruments in Neurocritical Care Patients (DEMON-ICU). *Neurocrit Care*, 1-11, doi:10.1007/s12028-021-01319-9 (2021).
- 69 Rosenthal, M. *et al.* Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *J Crit Care* **59**, 124-129, doi:10.1016/j.jcrc.2020.05.011 (2020).
- 70 Martin, J. *et al.* Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci* **8**, Doc02, doi:10.3205/000091 (2010).
- 71 Aldecoa, C. *et al.* European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* **34**, 192-214, doi:10.1097/eja.0000000000000594 (2017).
- 72 Devlin, J. W. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* **46**, e825-e873, doi:10.1097/ccm.00000000000003299 (2018).
- 73 Luz, M. *et al.* Practices in sedation, analgesia, mobilization, delirium, and sleep deprivation in adult intensive care units (SAMDS-ICU): an international survey before and during the COVID-19 pandemic. *Ann Intensive Care* **12**, 9, doi:10.1186/s13613-022-00985-y (2022).
- 74 Luetz, A. *et al.* Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PLoS One* **9**, e110935, doi:10.1371/journal.pone.0110935 (2014).
- 75 O'Connor, M., Bucknall, T. & Manias, E. Sedation management in Australian and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am J Crit Care* **19**, 285-295, doi:10.4037/ajcc2009541 (2010).
- 76 Mehta, S. *et al.* Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* **34**, 374-380, doi:10.1097/01.ccm.0000196830.61965.f1 (2006).
- 77 Brouwers, M. C., Kerkvliet, K. & Spithoff, K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *Bmj* **352**, i1152, doi:10.1136/bmj.i1152 (2016).
- 78 Brouwers, M. C. *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal* **182**, E839-E842, doi:10.1503/cmaj.090449 (2010).

- 79 Bilotta, F. *et al.* Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* **64**, 494-500, doi:10.1111/aas.13535 (2020).
- 80 Horowski, R. Dependence liability of lorazepam: are all benzodiazepines equal? The case of the new i.v. lorazepam for anesthetic procedures. *J Neural Transm (Vienna)* **127**, 1107-1115, doi:10.1007/s00702-020-02209-8 (2020).
- 81 Luetz, A., Weiss, B. & Spies, C. D. Intravenous Lorazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman. *Case Rep Crit Care* **2014**, 372740, doi:10.1155/2014/372740 (2014).
- 82 Stollings, J. L. *et al.* Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Medicine* **47**, 1089-1103, doi:10.1007/s00134-021-06503-1 (2021).
- 83 Gusmao-Flores, D., Salluh, J. I., Chalhub, R. & Quarantini, L. C. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* **16**, R115, doi:10.1186/cc11407 (2012).
- 84 Radtke, F. M. *et al.* How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med* **38**, 1974-1981, doi:10.1007/s00134-012-2658-1 (2012).
- 85 Neufeld, K. J. *et al.* Delirium diagnosis methodology used in research: a survey-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* **22**, 1513-1521, doi:10.1016/j.jagp.2014.03.003 (2014).
- 86 Patel, M. B. *et al.* Delirium monitoring in neurocritically ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* **46**, 1832-1841, doi:10.1097/ccm.0000000000003349 (2018).
- 87 McKenzie, M. S. *et al.* An Observational Study of Decision Making by Medical Intensivists. *Crit Care Med* **43**, 1660-1668, doi:10.1097/ccm.0000000000001084 (2015).
- 88 Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* **43**, 304-377, doi:10.1007/s00134-017-4683-6 (2017).
- 89 Fan, E. *et al.* An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **195**, 1253-1263, doi:10.1164/rccm.201703-0548ST (2017).
- 90 Reintam Blaser, A. *et al.* Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* **43**, 380-398, doi:10.1007/s00134-016-4665-0 (2017).
- 91 Celis-Rodríguez, E. *et al.* Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva* **37**, 519-574, doi:10.1016/j.medin.2013.04.001 (2013).

- 92 Fonsmark, L. *et al.* Danish national sedation strategy. Targeted therapy of discomfort associated with critical illness. Danish Society of Intensive Care Medicine (DSIT) and the Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (DASAIM). *Dan Med J* **62**, C5052 (2015).
- 93 Celis-Rodríguez, E. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)* **44**, 171-184, doi:10.1016/j.medin.2019.07.013 (2020).
- 94 National Institute for Health and Care Excellence Guidelines: Delirium - prevention, diagnosis and management (CG103). London. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>, (Aufgerufen am 02.05.2022)
- 95 Simon, J., Wakimoto, H., Fujita, N., Lalande, M. & Barnard, E. A. Analysis of the set of GABA(A) receptor genes in the human genome. *J Biol Chem* **279**, 41422-41435, doi:10.1074/jbc.M401354200 (2004).
- 96 Olsen, R. W. & Sieghart, W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* **56**, 141-148, doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.045 (2009).
- 97 Balk, M., Hentschke, H., Rudolph, U., Antkowiak, B. & Drexler, B. Differential depression of neuronal network activity by midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in cultured neocortical slices. *Sci Rep* **7**, 3503, doi:10.1038/s41598-017-03154-5 (2017).
- 98 Drexler, B., Zinser, S., Hentschke, H. & Antkowiak, B. Diazepam decreases action potential firing of neocortical neurons via two distinct mechanisms. *Anesth Analg* **111**, 1394-1399, doi:10.1213/ANE.0b013e3181f9c035 (2010).
- 99 Balk, M., Hentschke, H., Rudolph, U., Antkowiak, B. & Drexler, B. Differential depression of neuronal network activity by midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in cultured neocortical slices. *Scientific Reports* **7**, 3503, doi:10.1038/s41598-017-03154-5 (2017).
- 100 Sanders, R. D., Hussell, T. & Maze, M. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin* **29**, 687-706, doi:10.1016/j.anclin.2011.09.008 (2011).
- 101 Pandharipande, P. P. *et al.* Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* **14**, R38, doi:10.1186/cc8916 (2010).
- 102 Shehabi, Y. *et al.* Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* **380**, 2506-2517, doi:10.1056/NEJMoa1904710 (2019).
- 103 Bruder, E. A., Ball, I. M., Ridi, S., Pickett, W. & Hohl, C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.CD010225.pub2 (2015).

- 104 McPhee, L. C. *et al.* Single-Dose Etomidate Is Not Associated With Increased Mortality in ICU Patients With Sepsis: Analysis of a Large Electronic ICU Database\*. *Critical Care Medicine* **41**, 774-783, doi:10.1097/CCM.0b013e318274190d (2013).
- 105 Heinrich, S. *et al.* Comparison of clinical outcome variables in patients with and without etomidate-facilitated anesthesia induction ahead of major cardiac surgery: a retrospective analysis. *Crit Care* **18**, R150, doi:10.1186/cc13988 (2014).
- 106 Albert, S. G. & Sitaula, S. Etomidate, Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* **36**, 1124-1129, doi:10.1177/0885066620957596 (2021).
- 107 Heymann, A. *et al.* Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* **38**, 1584-1595, doi:10.1177/147323001003800503 (2010).
- 108 Van Eijk, M. M. *et al.* Routine Use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **184**, 340-344, doi:10.1164/rccm.201101-0065oc (2011).
- 109 Luetz, A. *et al.* Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* **38**, 409-418, doi:10.1097/CCM.0b013e3181cabb42 (2010).
- 110 Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice, in Clinical Practice Guidelines We Can Trust (eds R. Graham et al.) National Academies Press (US), Washington D.C., DOI 10.17226/13058 (2011)
- 111 Qaseem, A. *et al.* Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* **156**, 525-531, doi:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009 (2012).
- 112 von Troschkel, J., Selbmann, H. K. & Encke, A. [Health services research and guidelines--from the Association of the Scientific Medical Societies' (AWMF) perspective]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* **100**, 597-602 (2006).
- 113 Kopp, I. [Principles of the developmental process and implementation of guidelines. An update]. *Radiologe* **48**, 1015-1016, 1018-1021, doi:10.1007/s00117-008-1780-0 (2008).
- 114 Morandi, A. *et al.* Worldwide Survey of the "Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment" (ABCDEF) Bundle. *Crit Care Med* **45**, e11111-e11122, doi:10.1097/CCM.0000000000002640 (2017).
- 115 Olsen, H. T. *et al.* Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *New England Journal of Medicine* **382**, 1103-1111, doi:10.1056/nejmoa1906759 (2020).
- 116 Laurila, J. V., Pitkala, K. H., Strandberg, T. E. & Tilvis, R. S. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the

- previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry* **19**, 271-277, doi:10.1002/gps.1079 (2004).
- 117 Meagher, D. J. *et al.* Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Medicine* **12**, doi:10.1186/s12916-014-0164-8 (2014).
- 118 Eisenried, A., Schüttler, J., Lerch, M., Ihmsen, H. & Jeleazcov, C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part II. Pharmacodynamics of Electroencephalogram Effects. *Anesthesiology* **132**, 652-666, doi:10.1097/aln.0000000000003102 (2020).
- 119 Pastis, N. J. *et al.* Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest* **155**, 137-146, doi:10.1016/j.chest.2018.09.015 (2019).
- 120 Rex, D. K. *et al.* Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis* **53**, 94-101, doi:10.1016/j.dld.2020.10.039 (2021).
- 121 Liu, S. *et al.* The Availability and Safety Study of Remimazolam Besylate for Injection on Sedation of ERAS Patients Under Mechanical Ventilation in ICU: Protocol for a Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)* **8**, 735473, doi:10.3389/fmed.2021.735473 (2021).
- 122 Numan, T. *et al.* Delirium detection using relative delta power based on 1-minute single-channel EEG: a multicentre study. *Br J Anaesth* **122**, 60-68, doi:10.1016/j.bja.2018.08.021 (2019).
- 123 Hut, S. C. A. *et al.* EEG and clinical assessment in delirium and acute encephalopathy. *Psychiatry Clin Neurosci* **75**, 265-266, doi:10.1111/pcn.13225 (2021).
- 124 van Montfort, S. J. T. *et al.* Predisposition for delirium and EEG characteristics. *Clin Neurophysiol* **131**, 1051-1058, doi:10.1016/j.clinph.2020.01.023 (2020).
- 125 Adrion, C. *et al.* Enhanced Recovery after Intensive Care (ERIC): study protocol for a German stepped wedge cluster randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of a critical care telehealth program on process quality and functional outcomes. *BMJ Open* **10**, e036096, doi:10.1136/bmjopen-2019-036096 (2020).
- 126 Spies, C. D. *et al.* Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings - Results of an expert consensus and feasibility field test. *J Intensive Care Soc* **22**, 159-174, doi:10.1177/1751143720923597 (2021).

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei der Direktorin der Klinik und unserer Arbeitsgruppenleiterin Frau Professor Dr. Claudia Spies für ihre stetige Unterstützung und Begleitung bedanken. Mit dem Schaffen von exzellenten Forschungsbedingungen, der persönlichen Förderung und der stetigen Motivation konnten wir an vielen Stellen Beiträge zur Verbesserung der Patientenversorgung entwickeln, wofür ich ihr sehr dankbar bin. Ihre persönliche Arbeitsgruppenleitung hat stets einen produktiven Nährboden für Innovation und Nachwuchsförderung geschaffen.

Zudem möchte ich mich herzlich bei allen Patient\*innen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an Studien mitzuwirken und Kolleg\*innen aller Professionen und Fachdisziplinen.

Dank gilt ebenso meinen klinischen Kolleg\*innen und wissenschaftlichen Wegbegleiter\*innen und insbesondere allen Mitarbeiter\*innen der Tele-ICU. Besonderes erwähnt seien Professor Dr. Dr. Felix Balzer, Professor Dr. Dr. Stefan Schaller, Professor Dr. Steffen Weber-Carstens, PD Dr. Mario Menk, Dr. Anika Müller, Professor Dr. Alawi Lütz, Professor Dr. Peter Schellongowski, Dr. Karin Steinecke, Dr. Martina Gaßner, Max Rosenthal, Dr. Rudolf Mörgeli, Dr. Julius Grunow und Nicolas Paul. Mein Dank gilt insbesondere auch PD Dr. Henning Krampe, Dr. Claudia Denke und PD Dr. Bruno Neuner für Ihre stetige Unterstützung, Fachexpertise und Fürsorge. Meinem Mentor PD Dr. Felix Kork danke ich für seine Bestärkung, Expertise und die fachlichen Diskurse, die mich sehr motiviert haben. Bei meiner Schulfreundin Anna Lutz bedanke ich mich ganz herzlich für das Korrekturlesen der Arbeit. Ebenso bedanke ich mich bei allen Verwaltungsmitarbeiter\*innen und den Sekretariaten für die stetige Unterstützung in allen Belangen.

Der größte Dank gilt schließlich meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Andi und meinen Eltern – für die liebevolle Unterstützung, den Freiraum mich zu entfalten und das in mich gesetzte bedingungslose Vertrauen.

# Erklärung

Erklärung nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift