

Aus der
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der Sedierungstiefe auf die Mortalität in
Abhängigkeit vom intensivmedizinischen Aufnahmegrund**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Moritz Grießhaber

aus Filderstadt

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract.....	4
1.1	Deutsch.....	4
1.2	English.....	6
2	Einleitung.....	8
2.1	Sedierung und Bewusstsein in der Intensivmedizin.....	8
2.2	Messung der Sedierungstiefe in der Intensivmedizin.....	8
2.3	Sedierungspraxis auf der Intensivstation.....	9
2.4	Evidenz zu Sedierungsstrategien in der Intensivmedizin.....	10
2.5	Fragestellung.....	13
3	Material und Methodik.....	14
3.1	Datenerhebung und -sicherheit.....	14
3.2	Patientenpopulation.....	14
3.2.1	Einschlusskriterien.....	14
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	15
3.3	Patientencharakteristika.....	15
3.4	Outcomeparameter.....	16
3.5	Bestimmung der Sedierungstiefe.....	17
3.6	Bestimmung des Aufnahmegrundes.....	17
3.7	Statistische Analyse.....	18
4	Ergebnisse.....	20
4.1	Zusammensetzung der Patientenpopulation.....	20
4.2	Patientencharakteristika und Outcomeparameter der gesamten Studienpopulation.....	21
4.2.1	Patientencharakteristika.....	21
4.2.2	Outcomeparameter.....	22
4.3	Verteilung nach Sedierung und Aufnahmegrund.....	23
4.4	Patientencharakteristika, stratifiziert nach Aufnahmegruppen und Sedierungstiefe.....	23
4.4.1	Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“.....	24
4.4.2	Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“.....	25
4.4.3	Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Infektion“.....	26
4.4.4	Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Trauma“.....	27

Inhaltsverzeichnis

4.4.5	Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Sonstige“	28
4.5	Outcomeparameter nach Aufnahmegruppen und Sedierungstiefe	29
4.5.1	Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“	29
4.5.2	Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“	30
4.5.3	Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Infektion“	31
4.5.4	Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Trauma“	32
4.5.5	Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Sonstige“	33
4.6	Kaplan-Meier Kurven der Aufnahmegruppen.....	34
4.6.1	Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“	34
4.6.2	Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“.....	35
4.6.3	Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Infektion“	36
4.6.4	Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Trauma“	37
4.6.5	Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Sonstige“.....	38
4.7	Multivariate Analyse nach Sedierungstiefe	39
5	Diskussion	40
5.1	Wichtigstes Ergebnis	40
5.2	Stärken und Limitationen	40
5.3	Literaturvergleich und Kontextualisierung	42
5.3.1	Allgemeine Betrachtung des Patientenkollektivs.....	42
5.3.2	Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“	44
5.3.3	Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“	45
5.3.4	Aufnahmegruppe „Infektion“	46
5.3.5	Aufnahmegruppe „Trauma“	47
5.3.6	Aufnahmegruppe „Sonstige“	48
5.3.7	Nebenbefunde über alle Aufnahmegruppen	48
5.4	Zusammenfassende Bewertung und Ausblick	49
6	Abbildungsverzeichnis	50
7	Tabellenverzeichnis	50
8	Literaturverzeichnis.....	51
9	Eidesstattliche Versicherung.....	63
10	Lebenslauf	64
11	Publikationen	65
12	Danksagung.....	66

1 Abstract

1.1 Deutsch

Einleitung Mehrere Studien zeigen den Zusammenhang zwischen früher tiefer Sedierung und einer erhöhten Langzeitmortalität intensivpflichtiger Patienten. Ziel dieser Arbeit war es, erstmalig stratifiziert nach Aufnahmegrund, den Einfluss der Sedierungstiefe innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation auf die 2-Jahresmortalität von Patienten zu analysieren.

Methodik Diese retrospektive Beobachtungsstudie wurde auf vier Intensivstationen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, mit Daten aus den Jahren von 2007 bis 2012 durchgeführt. Das Einverständnis der Datenverantwortlichen und der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin (EA1/126/08) war gegeben. Die die Einschlusskriterien (Alter > 18 Jahre, Intensivstationsaufenthalt > 48 Stunden, mechanische Ventilation bei Intensivstationsaufnahme) erfüllenden Patienten wurden retrospektiv einer tief sedierten (RASS \leq -3 Punkte) und einer nicht-tief sedierten (RASS \geq -2 Punkte) Gruppe zugewiesen. Nach manueller Durchsicht der elektronischen Patientenakte wurden die Studienteilnehmer einer von fünf Aufnahmegruppen zugeordnet. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Mortalität (auf Intensivstation, im Krankenhaus und innerhalb von 2 Jahren), der Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus, der Notwendigkeit einer Hämodialyse während der ersten 48 Stunden nach Aufnahme, des Auftretens eines Delirs sowie hinsichtlich Schmerzen untersucht.

Ergebnisse Es wurden 1.194 Patienten eingeschlossen, die sich auf fünf Aufnahmegruppen verteilten: „Zustand nach kardiochirurgischer Operation“ (N = 436), „Akut Kardiovaskulär“ (N = 193), „Infektion“ (N = 281), „Trauma“ (N = 106) und „Sonstige“ (N = 178). Insgesamt verstarben 166 (45%) von 369 der früh tief sedierten Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Intensivstationsaufnahme wohingegen 180 (21,8%) von 825 früh nicht-tief sedierten Patienten verstarben. Früh tief sedierte Patienten aller Gruppen verblieben signifikant länger auf Intensivstation und benötigten signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren. In einer Cox-Regressionsanalyse zeigte sich nach multiplen Adjustieren für relevante Confounder eine signifikant höhere Mortalität für früh tief sedierte Patienten in allen Aufnahmegruppen außer in der Gruppe

Abstract

„Sonstige Aufnahme Gründe“. Eine erhöhte Hazard Ratio (HR) > 2 zeigte sich in den Aufnahmegruppen „Akut Kardiovaskulär“ (HR= 2,23; 95%-Konfidenzintervall 1,41 – 3,53; $p = 0,001$) und „Trauma“ (HR= 4,09; KI 1,62 - 10,31; $p = 0,003$). In den Überlebenskurven zeigte sich in den Aufnahmegruppen „Post-OP Kardiochirurgie“, „Akut Kardiovaskulär“, „Trauma“ und „Infektion“ ein signifikantes Auseinanderdriften der Kurven mit einem Überlebensvorteil der früh nicht-tief sedierten Patienten.

Schlussfolgerung Trotz signifikantem Effekt der tiefen Sedierung in allen Aufnahmegruppen auf das Langzeitüberleben, scheinen Patienten, die mit einer akuten kardialen Dekompensation oder aufgrund eines Traumas auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, besonders vulnerabel für frühe tiefe Sedierung zu sein. Diese ist ein potentiell modifizierbarer prädisponierender Risikofaktor, so dass zukünftige Studien die Verbesserung des Langzeitüberlebens sowie die Morbidität von Intensivpatienten mittels Sedierungsprotokollen untersuchen sollten.

1.2 English

Background Several recent studies suggest that early deep sedation of critically ill patients increases their mortality rates. This paper aims to analyze the impact of sedation depth within the first 48 hours after admission to an intensive care unit (ICU) on 2-year mortality. This is a primary attempt to show this effect in a stratified manner, taking into consideration the reason for admission to ICU.

Method This retrospective observational study analyzes data collected between 2007 and 2012 in four ICUs of the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany, after written consent of the data authorities and the hospital ethics commission (Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, EA1/126/08). All patients meeting inclusion criteria were grouped in either a deep sedation or non-deep sedation study group. The inclusion criteria were: older than 18 years of age, mechanical ventilation upon admission, and at least 48 hours of intensive care treatment. Following manual inspection of the electronic patient files, reasons for ICU admission were placed in one of 5 categories. Patients were examined in terms of their mortality (ICU, in-hospital, and within 2 years), length of stay (ICU, in-hospital), requirement of hemodialysis within the first 48 hours of admission, occurrence of delirium and pain scores.

Results 1194 Patients were included in the study. Reasons for ICU admission were categorized into: status post cardiac surgery (n = 436), acute cardiovascular (n = 193), infection (n = 281), trauma (n = 106); other (n = 178). In total, 166 (45%) of 369 deep sedated patients died in contrast to 180 (21.8%) of 825 non-deep sedated patients within 2 years after ICU admission. Early deep sedated patients in all groups showed significantly longer stays in the ICU and more frequent renal replacement therapy was required. An adjusted Cox regression analysis showed a significantly higher incidence of mortality for early deep sedated patients in all admission groups except "other". Higher hazard ratios were found in the "acute cardiovascular" (HR 2.2, 95%-CI 1.4 – 3.5, p = 0.0006) and "trauma" (HR 4.3; 95%-CI 1.7 – 10.8; p = 0.002) groups. According to the Kaplan-Meier-survival curve, a significantly unfavorable curve could be identified for early deep sedated patients in admission groups "status post cardiac surgery", "acute cardiovascular", "trauma" and "infection".

Abstract

Conclusion Patients admitted to ICUs with acute cardiac decompensation or an infection are particularly vulnerable to early deep sedation. This modifiable risk factor should be studied further to improve sedation protocols and increase long-term survival rates of ICU patients.

2 Einleitung

2.1 Sedierung und Bewusstsein in der Intensivmedizin

Im klinischen Gebrauch wird der Begriff Bewusstsein primär als das Wissen und die Wahrnehmung um die eigene Person und die hierfür als Voraussetzung erforderliche anhaltende Wachheit und Erweckbarkeit aus dem Schlaf begriffen. In diesem Zusammenhang können Bewusstseinsstörungen und -veränderungen auftreten¹. Man unterscheidet zwischen quantitativem und qualitativem Bewusstsein, das heißt zwischen dem Wachheitsgrad einer Person entlang eines Gradienten von Wachheit bis Koma und der Ordnung und Klarheit ihrer gedanklichen Abläufe. Das Bewusstsein des intensivpflichtigen Patienten wird nicht nur von Substanzen mit sedierendem Wirkprofil, sondern von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Quantitative und qualitative Bewusstseinsveränderungen gehören zu den häufigsten Störungen bei intensivpflichtigen Patienten. Dabei können Stressoren wie organische Funktionsstörungen, Inflammation, Müdigkeit, gestörte Schlafqualität, Angst, Schmerzen und Orientierungslosigkeit auslösend sein². Exogene und endogene Stressoren, erworbene Bewusstseinsstörungen wie das Delir, sowie die Applikation von bestimmten Medikamenten haben einen Einfluss auf das Bewusstsein. Die willkürliche Beeinflussung des Bewusstseins mit Medikamenten wird Sedierung genannt, wobei der Begriff Sedierung von dem Lateinischen *sedare* kommt und im heutigen Sprachgebrauch „Beruhigung durch Dämpfung des zentralen Nervensystems mittels Beruhigungsmittels“³ bedeutet. Unlängst galt die Behandlung eines beatmeten Patienten mit sedierenden Substanzen bis zum Bewusstseinsverlust (‘tiefe Sedierung’) als Goldstandard in der Intensivmedizin⁴⁻⁹.

2.2 Messung der Sedierungstiefe in der Intensivmedizin

Für die klinische Einschätzung der Sedierungstiefe stehen verschiedene Skalen zur Verfügung, die auf der klinischen Beobachtung eines Patienten beruhen. Die apparative Sedierungstiefenmessung zum Beispiel mittels kontinuierlicher Elektroenzephalographie^{10,11} ist im intensivmedizinischen Bereich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht generell empfohlen¹² und nicht flächendeckend etabliert.

Einleitung

Die ideale Skala sollte einfach zu handhaben sein und präzise die Sedierungstiefe darstellen. Zudem sollte es anhand der Skala möglich sein, die Sedierung sinnvoll und zielgerichtet, valide und reproduzierbar zu steuern¹³. Eine systematische Evaluation der bekannten Sedierungsskalen ist in der „Pain, Agitation and Delirium Management“ (PAD) - Guideline 2013 erfolgt¹⁴. Die besten psychometrischen Eigenschaften wurden der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)¹⁵ durch Ely und Kollegen¹⁶ attestiert. Sie ist zudem laut einer 2014 erschienen Studie eine der am häufigsten verwendeten Skalen^{16,17}. Die deutsche Übersetzung der Richmond Agitation-Sedation Scale^{12,15,16,18} ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Tabelle 1. *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*¹⁸

	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (>10 Sekunden)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (< 10 Sekunden)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegungen oder Augenbewegungen durch Stimme (aber kein Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegungen oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

2.3 Sedierungspraxis auf der Intensivstation

Es gibt mehrere Studien zur Sedierungspraxis auf Intensivstationen. Jackson et al.¹⁹ zeigten bereits 2009 in einem systematischen Review der Cochrane Collaboration über einen Analysezeitraum von 20 Jahren, dass weltweit häufig tief sediert wurde.

In einer Erhebung aus dem Jahr 2014, die sowohl Daten von Behandlern als auch Patientendaten von 101 europäischen Intensivstationen zusammenführte, gaben 88% der verantwortlichen Ärzte an, ein routinemäßiges Sedierungsmonitoring etabliert zu haben¹⁷. Am häufigsten wurde, wie bereits erwähnt, die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)¹⁵ genutzt (N = 48; 54%), gefolgt von der Ramsay Sedation Scale (RSS)²⁰ (N = 24; 27%) und der Sedation Agitation Scale (SAS)²¹ (N = 5; 6%).

Im Gegensatz zur Befragung der verantwortlichen Ärzte ergab die Auswertung der Patientenakten, dass tatsächlich weniger als die Hälfte der Patienten innerhalb der letzten 24h eine Sedierungstiefenmessung erhalten hatten (N = 369; 43%) und dass drei Viertel der Patienten moderat oder tief sediert waren. Eine 2015 im Vereinigten Königreich durchgeführte Befragung von Intensivstationen durch Yassin et al.²² zeigte ebenfalls, dass trotz vorhandener nationaler Standards hinsichtlich Sedierungstiefen- und Delirmessungen nur 59% der behandelnden Intensivstationen Sedierungsleitlinien verwendeten, nur 42% täglich ein Zielfenster für eine zu erreichende Sedierungstiefe vorgaben und nur 43% die Patienten hinsichtlich der Entstehung eines Delirs screenen²². Im Jahr 2016 wurde durch Richards-Belle und Kollegen²³ eine weitere Umfrage im Vereinigten Königreich durchgeführt, die weiterhin eine signifikante Abweichung der tatsächlichen Praxis von der intendierten Praxis ergab.

2.4 Evidenz zu Sedierungsstrategien in der Intensivmedizin

Sedierungsstrategien in der Intensivmedizin wurden innerhalb der letzten 20 Jahre vermehrt untersucht. Dabei lag das Hauptaugenmerk der Studien in der Evaluation einer potentiell sedierungsabhängigen Modifikation des Behandlungsergebnisses. Zu Beginn der 1950er Jahre wurden technische Entwicklungen aus dem Bereich der Anästhesiologie in die Intensivmedizin übernommen. Für die mechanische Beatmung war zu dieser Zeit aufgrund der technischen Limitation der Beatmungsgeräte eine Sedierung und Muskelrelaxation erforderlich⁹. Folglich bildeten Beatmungsstudien den Ausgangspunkt zur Weiterentwicklung der Sedierungsstrategien. Ab 1994 veröffentlichten unter anderem Brochard et al.^{24,25} Studienergebnisse, die zeigten, dass intermittierende Spontanatmung zu einer Reduktion der mechanischen Beatmungstunden führte. Im Jahr 1996 publizierten Ely et al.²⁶ eine randomisierte kontrollierte Studie zu einem täglichen, protokollbasierten Spontanatmungsversuch (*engl. Spontaneous breathing trial, SBT*), der sich der individuellen ärztlichen

Einleitung

Festlegung, ob ein Patient vom Respirator entwöhnt werden kann, überlegen zeigte. Nur wenige Jahre später zeigte sich die tägliche Sedierungsunterbrechung (engl. *Spontaneous awakening trial, SAT*) als ebenso erfolgreiche Maßnahme zur Reduktion der Beatmungsdauer²⁷⁻²⁹.

Der nächste wesentliche Meilenstein war die aus der Gruppe um Girard et al.³⁰ entstandene SAT/SBT-Koordinationsstudie. In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden Spontanatmungsversuche (SBTs, Kontrollgruppe) mit einer Kombination aus Aufwachversuch und einem daraufhin folgenden Spontanatmungsversuch (SAT/SBT Kombination, Interventionsgruppe) verglichen. In der Interventionsgruppe zeigten sich signifikant mehr beatmungsfreie Tage, eine im Median um vier Tage reduzierte Hospitalisierung und eine kürzere Sedierungsdauer. Auch wenn beide Patientengruppen zur gleichen Zeit den ersten erfolgreichen SBT absolvierten, waren die Patienten der Interventionsgruppe wacher und aufmerksamer als die Kontrollgruppe. Wesentlichstes Ergebnis der Studie war, dass die Wahrscheinlichkeit zu sterben in der Interventionsgruppe um 32% niedriger lag als in der Kontrollgruppe³⁰. Statt täglicher Aufwachversuche in der Intervention, nutzten Strøm et al.³¹ ein Protokoll mit primärem Sedierungsverzicht und einer stufenweisen Hinzunahme von Opioiden, Neuroleptika und Sedativa (Interventionsgruppe) und verglichen dies mit einem SAT-Protokoll (Kontrollgruppe). In der Interventionsgruppe zeigten sich signifikant mehr beatmungsfreien Tagen als in der Kontrollgruppe^{28,31,32}.

Mehta et al.³³ veröffentlichten in der Folge eine Arbeit, in der eine alleinige protokollbasierte, leichte Sedierung (RASS-Werte von -3 bis 0) mit einer protokollbasierten Sedierung und täglichem Aufwachversuch verglichen wurde. Als primärer Outcomeparameter wurde eine erfolgreiche Extubation, das heißt über mindestens 48 Stunden keine Re-Intubation, definiert. Des Weiteren wurden unter anderem Intensivstations- und Krankenhausverweildauer, Komplikationen wie Selbstextubation, Delirium und physische Fixierung untersucht. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Outcomeparameter, aber ein insgesamt leichter Vorteil hinsichtlich eines geringeren Sedativa- und Analgetikaverbrauchs für das Sedierungsprotokoll³³. Dieser Trend wurde auch in einer Metaanalyse bestätigt³⁴.

Parallel dazu beschäftigte sich eine neuseeländische Arbeitsgruppe um Shehabi³⁵ mit der frühen Sedierung auf Intensivstationen. Am SPICE (Sedation Practices in Intensive Care Evaluation) - Protokoll war neu, dass Patienten sofort nach Intubation in die Studie aufgenommen wurden und somit die frühe Sedierung nach Intubation in die Analyse

einfluss. Aufnahmekriterium in die SPICE-I-Studie war mindestens eine Behandlung mit initialer Sedierung und maschineller Beatmung von mehr als 24 Stunden. Es konnte gezeigt werden, dass frühe tiefe Sedierung (RASS -3 bis -5) in den ersten 48 Stunden nach Intubation einen prädiktiven Wert bezüglich der Dauer bis zur Extubation hatte. Jeder zusätzliche RASS-Messwert in tiefer Sedierung hatte eine Zunahme der Dauer bis zur Extubation um 12,3 Stunden zur Folge³⁵. Die Mortalität sechs Monate nach Beginn der mechanischen Ventilation auf der Intensivstation war in der Gruppe der Patienten mit früher tiefer Sedierung in den ersten 48 Stunden signifikant erhöht. Nahezu jeder Patient (97,5%), der zwischen Tag 2 und Tag 28 verstarb, war während der ersten 48 Stunden tief sediert. Auch hier hatte jede zusätzliche RASS-Messung in den ersten 48 Stunden, die eine tiefe Sedierung ermittelte eine 10-prozentige Steigerung der Krankenhausmortalität und eine 8-prozentige Steigerung der Mortalität nach sechs Monaten zur Folge. Die meisten Patienten (89,5%), die ein Delir erlitten, waren innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation tief sediert. Die Ergebnisse von SPICE-I, welche in Australien und Neuseeland initiiert und durchgeführt wurde, konnten in einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie in Malaysia (259 Patienten, SPICE-II) reproduziert werden³⁶. Erneut zeigte sich, dass frühe tiefe Sedierung mit einer längeren Beatmungsdauer sowie mit erhöhter Mortalität zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung einhergeht. Auch in dieser Studie war jede zusätzliche RASS-Messung von ≤ -3 Punkten mit einer 13-prozentigen Steigerung der Mortalität im Krankenhaus und mit einer 10-prozentigen Steigerung der 6-Monatsmortalität verbunden.

Balzer et al.³⁷ wiesen 2015 bei tief sedierten Patienten eine deutlich prolongierte Zeit bis zur Extubation, einen längeren Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt, eine erhöhte Mortalität sowohl auf der Intensivstation, als auch im Krankenhaus und bis zu 180 Tagen nach Entlassung, sowie eine häufigere Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während der ersten 48 Stunden des Intensivstationsaufenthaltes³⁷ nach. Es zeigte sich ein annähernd zweifach erhöhtes Risiko während des Krankenhausaufenthaltes (Hazard Ratio (HR) = 1,66; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,07 bis 2,57, $p = 0,022$) und nach zwei Jahren zu versterben (HR = 1,87; 95% KI 1,35 bis 2,58, $p < 0,001$). Die dargestellten Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der SPICE-Studien^{35,36} in einem anderen Setting sowie in einem retrospektiven Design mit klinischen Routinedaten.

Letztlich ist damit die frühe tiefe Sedierung ein wichtiger und darüber hinaus ein möglicherweise veränderbarer Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Morbidität von Patienten auf der Intensivstation.

2.5 Fragestellung

Ausgangspunkt der hier vorliegenden Arbeit sind Studienergebnisse zur frühen tiefen Sedierung, die mit einer Erhöhung der Mortalität verbunden waren. Obwohl sich diese Ergebnisse insgesamt als robust und reproduzierbar erwiesen haben, gibt es bislang keine klinischen Analysen, ob der medizinische Aufnahmegrund auf eine Intensivstation und frühe tiefe Sedierung einen gemeinsamen Effekt auf die Mortalität haben und ob es Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zwischen den einzelnen Patientengruppen nach früher tiefer Sedierung gibt.

Das klinische Augenmerk der hier vorliegenden Arbeit lag also darauf, Patientengruppen zu identifizieren, die besonders stark von einer frühen Wachheit profitieren würden.

Daraus ergab sich folgende Fragestellung:

- Hat eine frühe tiefe Sedierung auf Intensivstation, unabhängig von möglichen Confoundern, in unterschiedlichen Patientengruppen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Mortalität bis zu zwei Jahre nach der Behandlung?

3 Material und Methodik

3.1 Datenerhebung und -sicherheit

Diese retrospektive Analyse von Routinedaten wurde an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, durchgeführt. Nachdem das schriftliche Einverständnis der Datenverantwortlichen und der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin (EA1/126/08) eingeholt worden war, konnten Routinedaten aus den beiden Patientendaten-Managementsystemen des Klinikums (COPRA Systems GmbH, Berlin, Deutschland und SAP, Walldorf, Deutschland) extrahiert werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns verzichtete die Ethikkommission auf das Vorliegen einer Einverständniserklärung der Patienten in diese Studie.

3.2 Patientenpopulation

3.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden Daten aller Patienten extrahiert, die in den Jahren 2007 bis 2012 auf einer der vier Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Zu den Intensivstationen gehörten in diesem Zeitraum zwei interdisziplinäre chirurgische Intensivstationen, eine kardiochirurgische Intensivstation und eine interdisziplinäre, primär auf die Behandlung eines akuten Lungenversagens (ARDS = acute respiratory distress syndrome) spezialisierte Intensivstation. Eine zur Abteilung gehörende neurochirurgische Intensivstation wurde aufgrund des neurologisch-neurochirurgischen Patientenkollektivs von der Analyse ausgeschlossen³⁷. Es wurden Daten aller volljährigen Patienten extrahiert, die mindestens 48 Stunden auf einer der Intensivstationen behandelt wurden und die bei Aufnahme eine mechanische Ventilation benötigten.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die während des gleichen Krankenhausaufenthaltes bereits auf einer der genannten Intensivstationen behandelt wurden, die vor Aufnahme auf die Intensivstation bereits mehr als 48 Stunden im Krankenhaus aufgenommen waren, die weniger als drei RASS-Wert Erhebungen¹⁵ innerhalb der ersten 48 Stunden erhielten, die gezielte externe Wärme- und Kühlungsverfahren benötigten oder die die Notwendigkeit eines pulmonalen oder kardialen Extrakorporalverfahrens zum Aufnahmezeitpunkt auf einer der Intensivstationen aufwiesen.

3.3 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden folgende Parameter herangezogen:

- Patientenalter in Jahren,
- Geschlecht,
- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Aufnahme-Score^{38,39},
- Art der Aufnahme auf Intensivstation (internistisch, notfallmäßig, elektive Operation),
- Verwendung und Art von Sedativa im Erfassungszeitraum der ersten 48 Stunden.

Bei dem APACHE II Score^{38,39} handelt es sich um eine bei Aufnahme und Entlassung auf und von Intensivstationen durchgeführte Erhebung, basierend auf einem Scoring von Vitalparametern, verschiedenen Laborwerten und der Glasgow Coma Scale⁴⁰, sowie einem Punktwert nach Alter und einem berechneten Wert aus chronischen Erkrankungen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit während des Krankenhausaufenthaltes (APACHE II bei Aufnahme auf die Intensivstation)³⁹ und die Mortalität nach einem Intensivstationsaufenthalt (APACHE II bei Entlassung von der Intensivstation)³⁸ von Patienten vorherzusagen.

3.4 Outcomeparameter

Als für diese Arbeit relevante Outcomeparameter wurden definiert:

- Mortalität,
 - auf Intensivstation,
 - im Krankenhaus,
 - innerhalb von 2 Jahren,
- Verweildauer,
 - auf Intensivstation
 - im Krankenhaus,
- Delirinzidenz,
- Notwendigkeit einer Hämodialyse während der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation,
- Schmerz, NRS (Numerische Rating Skala) ≥ 5 Punkte auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten oder BPS (Behavior Pain Scale) ≥ 6 Punkte auf einer Skala von 3 bis 12 Punkten während der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation.

Schmerz wurde definiert als mindestens drei positive Messereignisse mit einem Wert ≥ 5 Punkten auf der Numerischen Rating Skala oder einem Wert ≥ 6 Punkten auf der Verhaltensschmerzskala (Behavior Pain Scale, BPS)^{41,42}. Der BPS ist eine häufig verwendete Skala zur Erfassung von Schmerz bei Patienten, die nicht kommunizieren können. Sie setzt sich aus drei Subgruppen zusammen, bei der jeweils ein bis vier Punkte vergeben werden und drei Punkte Schmerzfreiheit bedeuten. Ein Delir wurde durch Erhebung der Confusion-Assessment-Methode auf der Intensivstation detektiert (CAM-ICU Score)⁴³⁻⁴⁵.

Die Daten zum Langzeitüberleben, definiert als 2-Jahresüberleben, wurden nach Freigabe durch den Datenschutzbeauftragten aus dem Melderegister der Länder Berlin und Brandenburg ermittelt.

3.5 Bestimmung der Sedierungstiefe

Zur Überwachung des Patienten wird durch die betreuende Pflegekraft einmal alle acht Stunden mittels Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) die Sedierungstiefe erhoben. Anhand eines einmal pro Tag durch den diensthabenden Arzt für jeden einzelnen Patienten festgelegten Zielwerts für den RASS-Score wird die Sedierung durch die betreuenden Intensivpflegekräfte gesteuert und angepasst⁴⁶.

Bis zum Jahr 2015 war der Begriff der tiefen Sedierung nicht näher definiert. Es bestand lediglich die Einigkeit darüber, dass „tiefe Sedierung“ durch einen RASS-Wert von ≤ -3 Punkten beschrieben wird. Balzer et al.³⁷ berechneten einen 48-Stunden-RASS-Wert anhand der Youden-Methode⁴⁷ unter Berücksichtigung eines RASS-Wertes von ≤ -3 Punkten und der Gesamtzahl der RASS-Erhebungen über die Zeit, um eine Einteilung der Patienten in tief und nicht-tief sedierte Patienten vorzunehmen. Aus dieser Berechnung ergaben sich zwei Sedierungsgruppen. Einerseits die Gruppe der tief sedierten Patienten, die in über 85% der RASS-Wert Erhebungen Werte von -3 bis -5 Punkten aufwiesen, sowie die Gruppe der nicht-tief sedierten Patienten, die in über 85% der RASS-Wert Erhebungen Werte von -2 Punkten und größer zeigten³⁷.

3.6 Bestimmung des Aufnahmegrundes

Die Bestimmung des Aufnahmegrundes erfolgte mittels einer manuellen Durchsicht der elektronischen Patientenkurven durch drei unabhängige ärztliche Mitarbeiter und wurde ohne Kenntnis des Sedierungszustandes durchgeführt. Unklare Fälle wurden im Team besprochen und nach Übereinkunft der am ehesten zutreffenden Gruppe zugeordnet. Die Einteilung erfolgte in fünf unabhängige Aufnahmegruppen:

- Zustand nach kardiochirurgischer Operation („Post-OP Kardiochirurgie“),
- Zustand der akuten kardialen Dekompensation („Akut Kardiovaskulär“),
- „Infektion“,
- Zustand nach Trauma („Trauma“),
- „Sonstige“.

Die postoperativ kardiochirurgischen Patienten wurden geplant auf eine Intensivstation aufgenommen und waren präoperativ kardiopulmonal stabil und nicht intensivpflichtig.

Im Gegensatz hierzu waren die Patienten der Gruppe „Akut Kardiovaskulär“ hämodynamisch instabil und mussten primär zur kardiovaskulären Stabilisierung auf eine Intensivstation aufgenommen werden, um dann der weiteren Therapie zugeführt werden zu können. Die hämodynamische Instabilität äußerte sich in einer Kombination aus nachgewiesener echokardiographisch und/oder klinisch manifester eingeschränkter kardialer Pumpfunktion sowie Katecholaminpflichtigkeit. Patienten mit rhythmogener kardialer Instabilität ohne Verdacht auf oder ohne nachgewiesenen Infekt wurden ebenso in diese Gruppe kategorisiert. Die Gruppe „Infektion“ umfasst alle Patienten mit Verdacht auf oder mit gesicherter Infektion (mit und ohne Sepsis/septischem Schock). Handelte es sich um operative Patienten, so stand eine Fokussanierung im Mittelpunkt der interventionellen bzw. chirurgischen Therapie. Patienten mit extrakorporalen Herz- und/oder Lungenersatzverfahren wurden unabhängig der Genese ausgeschlossen. In die Gruppe „Trauma“ wurden Patienten mit traumatologischem Aufnahmegrund zusammengefasst. Es handelte sich hierbei meist um Patienten mit schwerem Polytrauma, der Beatmungspflicht lag in den meisten Fällen eine Lungenverletzung mit Lungenkontusion zugrunde. In der Gruppe „Sonstige“ wurden alle Patienten, die keiner vorherigen Gruppe zugeordnet werden konnten, zusammengefasst. Die größte, jedoch äußerst heterogene Untergruppe stellten im Wesentlichen nicht-kardiochirurgische Patienten nach einer elektiven Operation dar. Des Weiteren fielen Patienten nach anderen Maßnahmen wie beispielsweise gastroenterologischen und radiologischen Interventionen in diese Untergruppe.

3.7 Statistische Analyse

Die deskriptive Darstellung metrischer normalverteilter Daten erfolgte durch den Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung. Metrische, nicht normal verteilte Daten wurden als Median sowie Minimum und Maximum dargestellt. Binäre und kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Unterschiede zwischen den unabhängigen Sedierungsgruppen wurden bei binären und kategorialen Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson berechnet. Bei nicht normalverteilten metrischen Variablen fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben bei normalverteilten Variablen wurden über den t -Test verglichen.

Um einzelne Aufnahmegruppen als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit zu identifizieren, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Die abhängige Variable war das Versterben innerhalb eines Beobachtungszeitraums von bis zu zwei Jahren nach Aufnahme auf eine Intensivstation. Unabhängige Variablen waren eine frühe tiefe Sedierung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (versus frühe nicht-tiefe Sedierung) sowie die Aufnahmegruppe. Um den unabhängigen Effekt der tiefen Sedierung mit der Mortalität in den einzelnen Aufnahmegruppen zu berechnen, wurde die frühe tiefe Sedierung und die Aufnahmegruppe verschachtelt. Alle Variablen, die in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zwischen tief und nicht-tief sedierten Patienten zeigten, wurden als potentielle Störfaktoren in die Cox-Regression zur Adjustierung einbezogen. Somit war es möglich, die unabhängige Assoziation der frühen tiefen Sedierung mit der Mortalität zu berechnen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven, welche den gesamten Beobachtungszeitraum von 2 Jahren abbilden und wurde durch die „Patienten unter Risiko“ numerisch dargestellt. Patienten, die aus anderen Gründen als dem Tod aus der Nachbeobachtung entfielen, wurden am Ende ihrer Beobachtungszeit zensiert.

Die Annahme einer proportionalen Hazard Ratio als Voraussetzung für die Durchführung einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse sowie einer Cox-Reggressionsanalyse⁴⁸ wurde als gegeben angenommen, da sich die Kaplan-Meier-Kurven in keiner Aufnahmegruppe überkreuzten⁴⁸. Um die Überlebenszeiten zwischen den beiden Sedierungsgruppen statistisch miteinander zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test verwendet⁴⁸. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert. Da die deskriptive Statistik der Basischarakteristika (*Tabellen 4-8*) sowie die univariate Analyse der Outcomeparameter (*Tabellen 9-13*) jeweils stratifiziert für die fünf Aufnahmegruppen erfolgte, wurde hier eine Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p < 0,01$ vorgenommen. Damit wurde dem Risiko für eine Alphafehler-Kumulierung aufgrund des multiplen Testens innerhalb der gleichen Stichprobe Rechnung getragen⁴⁹. Es handelt sich insgesamt um eine explorative Datenanalyse, so dass die p – Werte keinen konfirmatorischen Charakter besitzen.

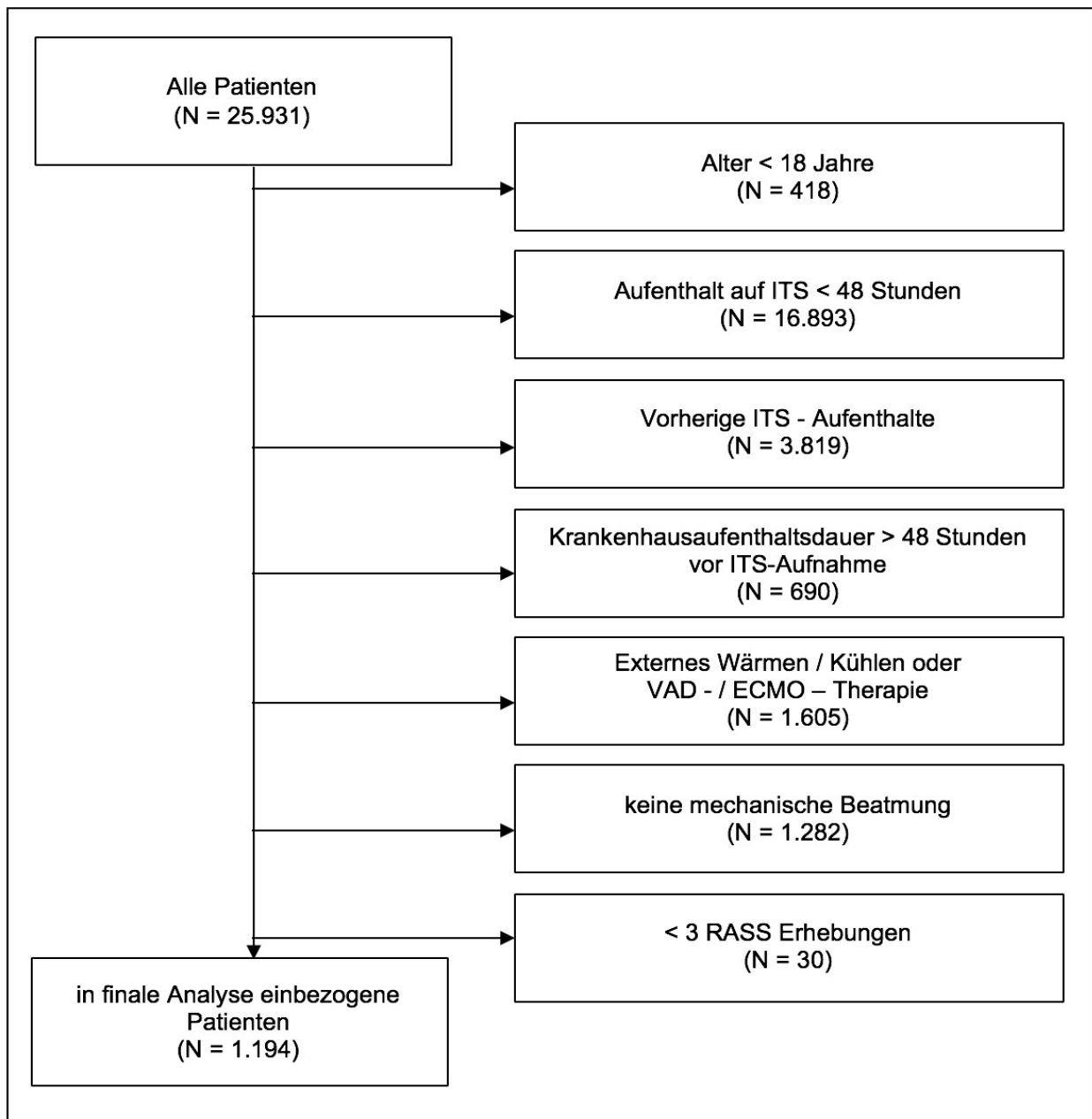
Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm „IBM SPSS Statistics für Windows“, Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY: IBM Corp.)⁵⁰ sowie mit SAS® Studio.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Patientenpopulation

Alle Patienten mit vollständiger elektronischer Akte (N = 25.931) wurden hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert, woraufhin 1.194 Patienten ausgewählt und in die finale Analyse einbezogen werden konnten (*Consort-Flussdiagramm, Abbildung 1*).

Abbildung 1. Ausschlusskriterien, Consort-Flussdiagramm



N = Anzahl; ITS = Intensivstation; VAD = Herzunterstützungssystem (engl. Ventricular Assist Device); ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; RASS = Richmond Agitation-Sedation Score.

4.2 Patientencharakteristika und Outcomeparameter der gesamten Studienpopulation

4.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika für die gesamte Studienpopulation sind in *Tabelle 2* dargestellt. Das mediane Alter betrug 62 Jahre und der APACHE II Wert lag im Mittel bei 21,7 Punkten. Etwa zwei Drittel (67,5%) der untersuchten Patienten waren männlich.

Tabelle 2. Patientencharakteristika der Studienpopulation, gesamt und stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 1.194

Parameter	Gesamt N = 1.194	NDS N = 825	DS N = 369	p-Wert
Alter in Jahren, MW (SD)	62,2 (16,2)	64,2 (15,1)	57,7 (17,7)	< 0,001
Männliches Geschlecht, N (%)	806 (67,5%)	544 (65,9%)	262 (71,0%)	0,084
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	21,7 (8,2)	20,2 (7,5)	24,8 (9,0)	< 0,001
Art der Aufnahme, N (%), 24 fehlend		23 fehlend	1 fehlend	< 0,001
Elektiv	405 (33,9%)	333 (41,5%)	72 (19,6%)	
Ungeplant/Notfall	403 (33,8%)	273 (34,0%)	130 (35,3%)	
Internistisch	331 (27,7%)	179 (22,3%)	152 (41,3%)	
Keine Angaben	31 (2,6%)	17 (2,1%)	14 (3,8%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	111 (9,3%)	103 (12,5%)	8 (2,2%)	
Propofol	746 (62,5%)	624 (75,6%)	122 (33,1%)	
Midazolam	93 (7,8%)	14 (1,7%)	79 (21,4%)	
Propofol + Midazolam	244 (20,4%)	84 (10,2%)	160 (43,4%)	

N = Anzahl; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

4.2.2 Outcomeparameter

Innerhalb von zwei Jahren nach Aufnahme auf eine Intensivstation verstarben insgesamt 346 (29,0%) Patienten. Alle Parameter unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Sedierungsgruppen (siehe *Tabelle 3*). Tief sedierte Patienten wiesen eine höhere Mortalität auf Intensivstation, im Krankenhaus und innerhalb von zwei Jahren auf. Sie mussten länger auf Intensivstation und im Krankenhaus behandelt werden, zeigten häufiger ein Delir und benötigten häufiger eine Hämodialyse. Nicht-tief sedierte Patienten gaben häufiger behandlungsbedürftige Schmerzen an.

Tabelle 3 Outcomeparameter der Studienpopulation, gesamt und stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 1.194

Parameter	Gesamt N = 1.194	NDS N = 825	DS N = 369	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	140 (11,7%)	37 (4,5%)	103 (27,9%)	< 0,001
Tod im Krankenhaus, N (%)	192 (16,1%)	65 (7,9%)	127 (34,4%)	< 0,001
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	346 (29,0%)	180 (21,8%)	166 (45,0%)	< 0,001
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Median (Range)	5,0 (2;137)	3,0 (2;137)	13,0 (2;129)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	15,0 (2;276)	13,0 (2;216)	23,0 (2;276)	< 0,001
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	435 (36,4%)	271 (32,8%)	164 (44,4%)	0,001
Dialysepflichtig, N (%)	354 (29,6%)	143 (17,3%)	211 (57,2%)	< 0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	254 (21,3%)	221 (26,8%)	33 (8,9%)	< 0,001

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion-Assessment-Method for Intensive Care Units – Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala; Post-OP = postoperativ.

4.3 Verteilung nach Sedierung und Aufnahmegrund

In der gesamten Studienpopulation waren 369 Patienten (30,1%) früh tief sediert. In den einzelnen Aufnahmegruppen zeigten die Patienten eine signifikant unterschiedliche Verteilung hinsichtlich ihrer Sedierungstiefe ($p = < 0,001$; *Tabelle 4*). Stratifiziert nach Aufnahmegrund stellte die Gruppe der postoperativ nach elektivem kardiochirurgischen Eingriff auf eine Intensivstation aufgenommenen Patienten die größte Subgruppe (36,5%) dar. Patienten, die aufgrund eines akuten kardiovaskulären Ereignisses oder infektiösen Krankheitsbildes auf einer Intensivstation behandelt wurden, waren mehrheitlich tief sediert. Postoperative kardiochirurgische Patienten waren vermehrt nicht-tief sediert. Bei Patienten der Aufnahmegruppe „Trauma“ bestand kein Unterschied.

Tabelle 4. Sedierungsverteilung, stratifiziert für Aufnahmegruppe, N = 1.194

Aufnahmegruppe	Gesamt N = 1.194 (100%)	NDS N = 825 (100%)	DS N = 369 (100%)
Post - OP Kardiochirurgie, N (%)	436 (36,5%)	347 (42,1%)	89 (24,1%)
Akut Kardiovaskulär, N (%)	193 (16,2%)	125 (15,2%)	68 (18,4%)
Infektion, N (%)	281 (23,5%)	134 (16,2%)	147 (39,8%)
Trauma, N (%)	106 (8,9%)	76 (9,2%)	30 (8,1%)
Sonstige, N (%)	178 (14,9%)	143 (17,3%)	35 (9,5%)

N = Anzahl; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert; Post-OP = postoperativ.

4.4 Patientencharakteristika, stratifiziert nach Aufnahmegruppen und Sedierungstiefe

Um mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Aufnahmegruppen darzustellen, wurde die Verteilung der Patientencharakteristika in den einzelnen Aufnahmegruppen, stratifiziert für die beiden Sedierungsgruppen, nach dem jeweils gleichen Schema untersucht. Die Ergebnisse sind in den folgenden *Tabellen 5 - 9* dargestellt. In allen Aufnahmegruppen bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Sedativa ($p < 0,001$). Sowohl Midazolam alleine als auch die Kombination aus

Ergebnisse

Midazolam und Propofol wurde signifikant häufiger in der Gruppe der tief sedierten Patienten verwendet.

4.4.1 Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“

In der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“ war der APACHE II Aufnahmescore signifikant ($p < 0,001$) höher in der Gruppe der tief sedierten Patienten. Zudem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Aufnahmemodus auf die Intensivstation ($p = 0,003$).

Tabelle 5. Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 436

Parameter	Gesamt N = 436	NDS N = 347	DS N = 89	p - Wert
Alter in Jahren, MW (SD)	67,9 (11,0)	68,2 (10,5)	66,8 (12,7)	0,600
Männliches Geschlecht, N (%)	313 (71,8%)	246 (70,9%)	67 (75,3%)	0,410
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	20,8 (7,0)	19,9 (6,5)	24,3 (7,9)	< 0,001
Art der Aufnahme, N (%), 15 fehlend				0,003
Elektive Operation	304 (72,2%)	249 (75,0%)	55 (61,8%)	
Ungeplant/Notfall	73 (17,3%)	46 (13,9%)	27 (30,3%)	
Internistisch	42 (10,0%)	35 (10,5%)	7 (7,9%)	
Keine Angaben	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	5 (1,1%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
Propofol	369 (84,6%)	320 (92,2%)	49 (55,1%)	
Midazolam	3 (0,7%)	0 (0,0%)	3 (3,4%)	
Propofol + Midazolam	59 (13,5%)	22 (6,3%)	37 (41,6%)	

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

Ergebnisse

4.4.2 Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“

In der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“ war der APACHE II Aufnahmescore signifikant höher in der Gruppe der tief sedierten Patienten ($p < 0,001$).

Tabelle 6. Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 193

Parameter	Gesamt N = 193	NDS N = 125	DS N = 68	p - Wert
Alter in Jahren, Median (Range)	69 (20;88)	70,0 (25;88)	68,5 (20;87)	0,120
Männliches Geschlecht, N (%)	129 (66,8%)	80 (64,0%)	49 (72,1%)	0,260
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	22,6 (9,2)	20,8 (8,1)	25,9 (10,3)	0,001
Art der Aufnahme, N (%), 3 fehlend				0,610
Elektive Operation	31 (16,3%)	23 (18,9%)	8 (11,8%)	
Ungeplant/Notfall	109 (57,4%)	68 (55,7%)	41 (60,3%)	
Internistisch	48 (25,3%)	30 (24,6%)	18 (26,5%)	
Keine Angaben	2 (3,2%)	1 (0,8%)	1 (1,5%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	8 (4,1%)	8 (6,4%)	0 (0,0%)	
Propofol	114 (59,1%)	87 (69,6%)	27 (38,7%)	
Midazolam	12 (6,2%)	1 (0,8%)	11 (16,2%)	
Propofol + Midazolam	59 (30,5%)	29 (23,2%)	30 (44,1%)	

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

4.4.3 Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Infektion“

In der Aufnahmegruppe „Infektion“ war der APACHE II Aufnahmescore signifikant ($p = 0,001$) höher in der Gruppe der tief sedierten Patienten. Die nicht-tief sedierten Patienten waren hochsignifikant älter als die Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). Zudem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Aufnahmemodus auf die Intensivstation ($p = < 0,001$)

Tabelle 7. Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Infektion“, stratifiziert für Sedierungstiefe, $N = 281$

Parameter	Gesamt N = 281	NDS N = 134	DS N = 147	p - Wert
Alter in Jahren, MW (SD)	57,2 (17,4)	62,3 (15,4)	52,6 (18,0)	< 0,001
Männliches Geschlecht, N (%)	172 (61,2%)	78 (58,2%)	94 (63,9%)	0,320
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	23,9 (8,4)	22,1 (7,9)	25,5 (8,4)	0,001
Art der Aufnahme, N (%), 1 fehlend				< 0,001
Elektive Operation	18 (6,4%)	13 (9,8%)	5 (3,4%)	
Ungeplant/Notfall	65 (23,2%)	43 (32,3%)	22 (15,0%)	
Internistisch	181 (64,6%)	70 (52,6%)	111 (75,5%)	
Keine Angaben	16 (5,7%)	7 (5,3%)	9 (6,1%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	25 (8,9%)	23 (17,2%)	2 (1,4%)	
Propofol	98 (34,9%)	78 (58,2%)	20 (13,6%)	
Midazolam	67 (23,8%)	9 (6,7%)	58 (39,5%)	
Propofol + Midazolam	91 (32,4%)	24 (17,9%)	67 (45,6%)	

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

Ergebnisse

4.4.4 Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Trauma“

In der Aufnahmegruppe „Trauma“ konnte keine Signifikanz außer in der unterschiedlichen Verteilung der Sedativa zwischen tief-sedierten und nicht tief-sedierten Patienten ($p < 0,001$) nachgewiesen werden.

Tabelle 8. Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Trauma“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 106

Parameter	Gesamt N = 106	NDS N = 76	DS N = 30	p - Wert
Alter in Jahren, MW (SD)	43,3 (19,4)	44,9 (19,9)	39,4 (17,7)	0,250
Männliches Geschlecht, N (%)	83 (78,3%)	57 (75,0%)	26 (86,7%)	0,190
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	19,5 (8,8)	18,6 (8,4)	21,5 (9,5)	0,140
Art der Aufnahme, N (%), 1 fehlend				0,760
Elektive Operation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ungeplant/Notfall	87 (82,9%)	62 (81,6%)	25 (86,2%)	
Internistisch	15 (14,3%)	12 (15,8%)	3 (10,3%)	
Keine Angaben	3 (2,9%)	2 (2,6%)	1 (3,4%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	22 (20,8%)	21 (27,6%)	1 (3,3%)	
Propofol	60 (56,6%)	51 (67,1%)	9 (30,0%)	
Midazolam	7 (6,6%)	1 (1,3%)	6 (20,0%)	
Propofol + Midazolam	17 (16,0%)	3 (3,9%)	14 (46,7%)	

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

Ergebnisse

4.4.5 Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Sonstige“

Auch in der Aufnahmegruppe „Sonstige“ konnte außer in der Verteilung der Sedativa ($p < 0,001$) keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Tabelle 9. Patientencharakteristika der Aufnahmegruppe „Sonstige“, stratifiziert für Sedierungstiefe, $N = 178$

Parameter	Gesamt N = 178	NDS N = 109	DS N = 69	p - Wert
Alter in Jahren, MW (SD)	62,4 (15,6)	63,3 (15,7)	58,7 (14,9)	0,140
Männliches Geschlecht, N (%)	109 (61,2%)	83 (58,0%)	26 (74,3%)	0,080
Aufnahme APACHE II, MW (SD)	29,5 (8,4)	19,7 (7,8)	23,8 (10,1)	0,020
Art der Aufnahme, N (%), 4 fehlend				0,030
Elektive Operation	52 (29,9%)	48 (34,5%)	4 (11,4%)	
Ungeplant/Notfall	69 (39,7%)	54 (38,8%)	15 (42,9%)	
Internistisch	45 (25,9%)	32 (23,0%)	13 (37,1%)	
Keine Angaben	8 (4,6%)	5 (3,6%)	3 (8,6%)	
Sedativa, N (%)				< 0,001
Kein Propofol/Midazolam	51 (28,7%)	46 (32,2%)	5 (14,3%)	
Propofol	105 (59,0%)	88 (61,5%)	17 (48,6%)	
Midazolam	4 (2,2%)	3 (2,1%)	1 (2,9%)	
Propofol + Midazolam	18 (10,1%)	6 (4,2%)	12 (34,3%)	

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Post-OP = postoperativ.

4.5 Outcomeparameter nach Aufnahmegruppen und Sedierungstiefe

In den einzelnen Aufnahmegruppen wurden die Outcomeparameter hinsichtlich ihrer Verteilung in die beiden Sedierungsgruppen untersucht. Die Ergebnisse sind in den *Tabellen 10 - 14* dargestellt.

4.5.1 Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“

Alle Patientencharakteristika in dieser Aufnahmegruppe unterschieden sich signifikant zwischen nicht-tief und tief sedierten Patienten. Tief sedierte Patienten wiesen eine signifikant erhöhte Mortalität auf Intensivstation, im Krankenhaus sowie innerhalb von zwei Jahren auf. Sie verweilten signifikant länger auf ITS und im Krankenhaus, erlitten häufiger ein Delir und benötigten häufiger eine Hämodialyse. Nicht-tief sedierte gaben signifikant häufiger behandlungsbedürftige Schmerzen an.

Table 10. Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 436

Parameter	Gesamt N = 436	NDS N = 347	DS N = 89	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	24 (5,5%)	10 (2,9%)	14 (15,7%)	< 0,001
Tod im Krankenhaus, N (%)	31 (7,1%)	15 (4,3%)	16 (18,0%)	< 0,001
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	75 (17,2%)	48 (13,8%)	27 (30,3%)	< 0,001
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Median (Range)	3,0 (2;137)	3,0 (2;137)	11,0 (2;103)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	12,0 (2;184)	11,0 (2;184)	20,0 (2;162)	< 0,001
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	157 (36,0%)	112 (32,3%)	45 (50,6%)	0,001
Dialysepflichtig, N (%)	111 (25,5%)	56 (16,1%)	55 (61,8%)	< 0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	90 (20,6%)	85 (24,5%)	5 (5,6%)	< 0,001

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion-Assessment-Method for Intensive Care Units – Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala; Post-OP = postoperativ.

4.5.2 Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“

Bei tief sedierten Patienten der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“ war die Mortalität auf der Intensivstation, im Krankenhaus und nach zwei Jahren signifikant erhöht. Tief sedierte Patienten wiesen eine signifikant verlängerte Verweildauer auf Intensivstation sowie ein erhöhtes Vorkommen von dialysepflichtigem Nierenversagen auf. Zudem gaben nicht-tief sedierte Patienten signifikant mehr behandlungsbedürftige Schmerzen an.

Tabelle 11. Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 193

Parameter	Gesamt N = 193	NDS N = 125	DS N = 68	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	30 (15,5%)	9 (7,2%)	21 (30,9%)	< 0,001
Tod im Krankenhaus, N (%)	38 (19,7%)	15 (12,0%)	23 (33,8%)	< 0,001
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	66 (34,2%)	31 (24,8%)	35 (51,5%)	< 0,001
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Median (Range)	6,0 (2;136)	4,0 (2;136)	10,0 (2;127)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	14,0 (2;226)	12,0 (2;216)	18,0 (2;226)	0,150
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	62 (32,1%)	44 (35,2%)	18 (26,5%)	0,220
Dialysepflichtig, N (%)	73 (37,8%)	26 (20,8%)	47 (69,1%)	< 0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	36 (18,7%)	32 (25,6%)	4 (5,9%)	0,001

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion Assessment Method for Intensive Care Units – Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala.

4.5.3 Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Infektion“

Tief sedierte Patienten der Aufnahmegruppe „Infektion“ wiesen eine signifikant erhöhte Mortalität auf Intensivstation, im Krankenhaus und nach zwei Jahren auf. Tief sedierte Patienten wurden zudem signifikant länger auf Intensivstation behandelt und wiesen ein signifikant erhöhtes Vorkommen von dialysepflichtigem Nierenversagen auf. Nicht-tief sedierte Patienten gaben auch in dieser Aufnahmegruppe signifikant mehr behandlungsbedürftige Schmerzen an.

Tabelle 12. Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Infektion“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 281

Parameter	Gesamt N = 281	NDS N = 134	DS N = 147	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	65 (23,1%)	9 (6,7%)	56 (38,1%)	< 0,001
Tod im Krankenhaus, N (%)	94 (33,5%)	22 (16,4%)	72 (49,0%)	< 0,001
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	129 (45,9%)	50 (37,3%)	79 (53,7%)	0,006
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Median (Range)	12,0 (2;129)	7,0 (2;111)	18,0 (2;129)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	24,0 (2;276)	20,0 (2;131)	27,0 (2;276)	0,050
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	113 (40,2%)	44 (32,8%)	69 (46,9%)	0,020
Dialysepflichtig, N (%)	126 (44,8%)	39 (29,1%)	87 (59,2%)	< 0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	52 (18,5%)	37 (27,6%)	15 (10,2%)	< 0,001

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion Assessment Method for Intensive Care Units – Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala.

4.5.4 Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Trauma“

Neben einer signifikant erhöhten Mortalität auf Intensivstation, im Krankenhaus und innerhalb von zwei Jahren, wiesen tief sedierte Patienten der Aufnahmegruppe „Trauma“ eine signifikant vermehrte Dialysepflichtigkeit auf und benötigten eine signifikant längere Behandlungsdauer auf einer Intensivstation bei ähnlicher Verweildauer im Krankenhaus. Auch in dieser Aufnahmegruppe gaben nicht-tief sedierte Patienten signifikant mehr behandlungsbedürftige Schmerzen an.

Tabelle 13. Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Trauma“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 106

Parameter	Gesamt N = 106	NDS N = 76	DS N = 30	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	7 (6,6%)	1 (1,3%)	6 (20%)	< 0,001
Tod im Krankenhaus, N (%)	8 (7,5%)	2 (2,6%)	6 (20,0%)	0,002
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	15 (14,2%)	6 (7,9%)	9 (30,0%)	0,003
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen Median (Range)	6,0 (2;49)	4,0 (2;37)	12,5 (2;49)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	18,0 (2;171)	16,0 (3;92)	24,5 (2;171)	0,080
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	46 (43,4%)	29 (38,2%)	17 (56,7%)	0,080
Dialysepflichtig, N (%)	8 (7,5%)	1 (1,3%)	7 (23,3%)	0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	34 (32,1%)	31 (40,8%)	3 (10,0%)	0,002

N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion-Assessment-Method for Intensive Care Units-Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala.

4.5.5 Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Sonstige“

Tief sedierte Patienten dieser Aufnahmegruppe wiesen eine signifikant erhöhte Mortalität nur im Krankenhaus, nicht aber auf Intensivstation oder über zwei Jahre auf. Außer einer signifikant erhöhten Dialysepflichtigkeit bei tief sedierten Patienten zeigte sich auch in dieser Aufnahmegruppe eine signifikant verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation.

Tabelle 14. Outcomeparameter der Aufnahmegruppe „Sonstige“, stratifiziert für Sedierungstiefe, N = 178

Parameter	Gesamt N = 178	NDS N = 143	DS N = 35	p - Wert
Tod auf Intensivstation, N (%)	14 (7,9%)	8 (5,6%)	6 (17,1%)	0,020
Tod im Krankenhaus, N (%)	21 (11,8%)	11 (7,7%)	10 (28,6%)	0,001
Tod innerhalb von 2 Jahren, N (%)	61 34,4%)	45 (31,5%)	16 (45,7%)	0,110
Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Median (Range)	4,0 (2;91)	4,0 (2;91)	8,0 (2;67)	< 0,001
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen, Median (Range)	16,0 (2;117)	15,0 (2;117)	28,0 (2;79)	0,020
Delir (CAM-ICU positiv), N (%)	57 (32,0%)	42 (29,4%)	15 (42,9%)	0,130
Dialysepflichtig, N (%)	36 (20,2%)	21 (14,7%)	15 (42,9%)	< 0,001
Schmerz (NRS \geq 5 Punkte oder BPS \geq 6 Punkte), N (%)	42 (23,6%)	36 (25,2%)	6 (17,1%)	0,320

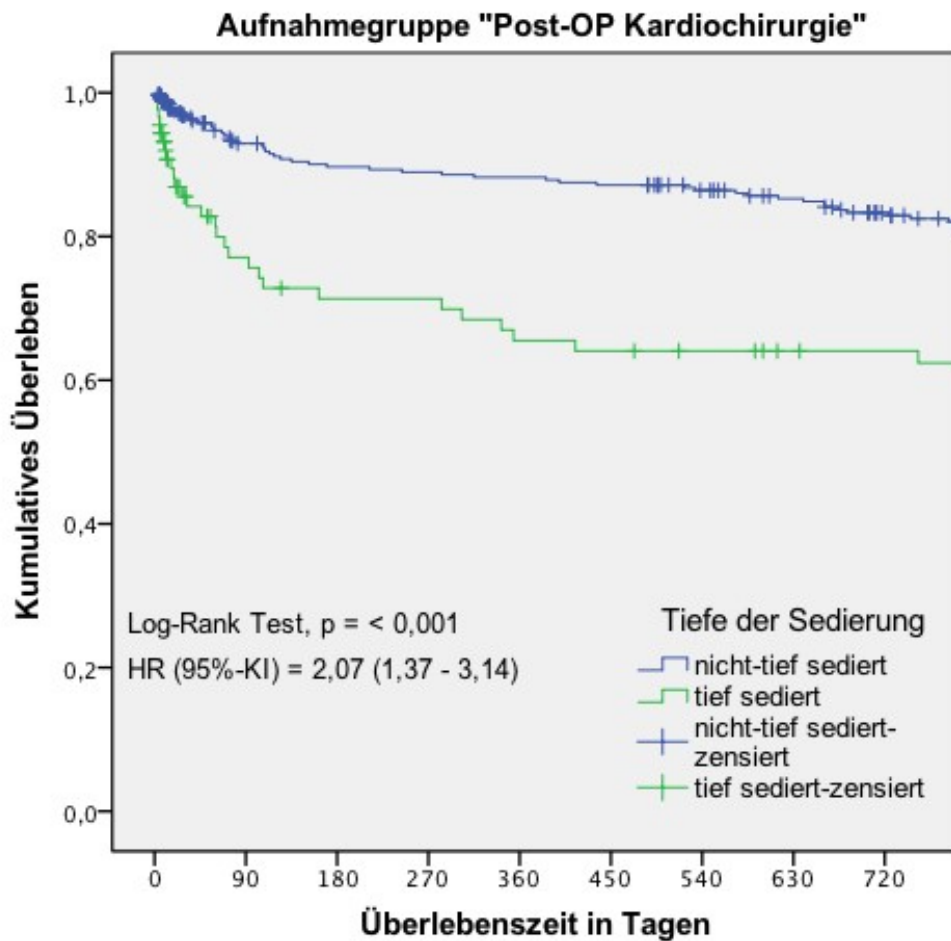
N = Anzahl; NDS = früh nicht-tief sediert; DS = früh tief sediert; ITS = Intensivstation; Median (Range) = Median (Minimum, Maximum); APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; CAM-ICU-Score = Confusion-Assessment-Method for Intensive Care Units-Score; NRS = Numerische Rating Skala, BPS = Behavior Pain Scale / Verhaltensschmerzskala.

4.6 Kaplan-Meier Kurven der Aufnahmegruppen

Die Überlebenskurven der einzelnen Aufnahmegruppen hinsichtlich einer frühen tiefen gegenüber einer frühen nicht-tiefen Sedierung sind in den *Abbildungen 2 - 6* dargestellt.

4.6.1 Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“, 2-Jahres-Überlebenskurve



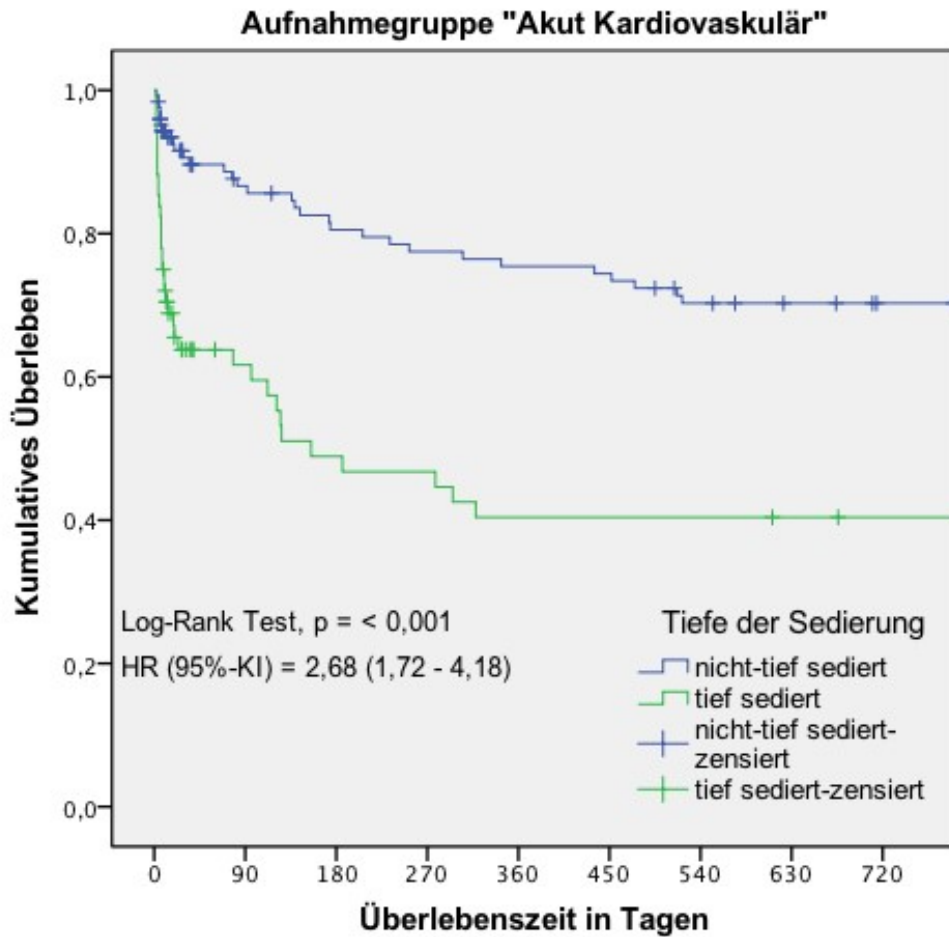
Patienten unter Risiko

NDS	347	258	248	246	244	241	230	220	202
DS	89	54	49	49	45	44	42	39	38

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert.

4.6.2 Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“, 2-Jahres-Überlebenskurve



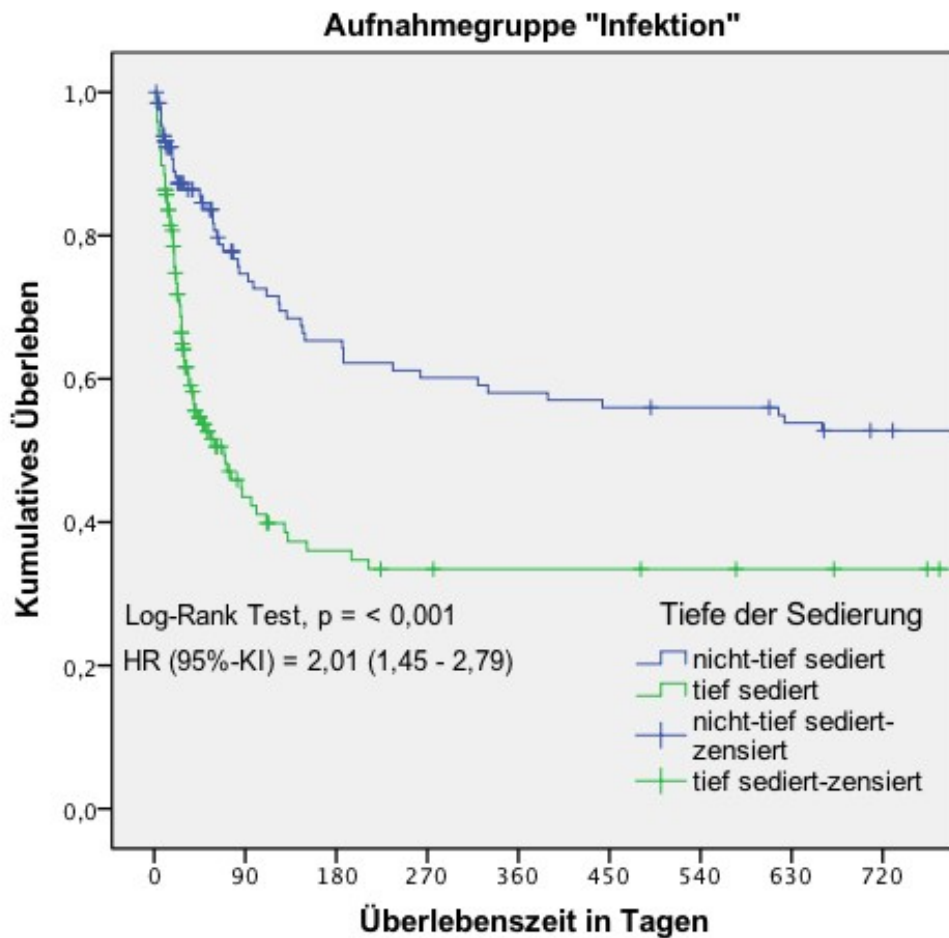
Patienten unter Risiko

NDS	125	86	79	76	74	73	67	64	61
DS	68	29	23	22	19	19	19	18	17

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert.

4.6.3 Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Infektion“

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Aufnahmegruppe „Infektion“, 2-Jahres-Überlebenskurve



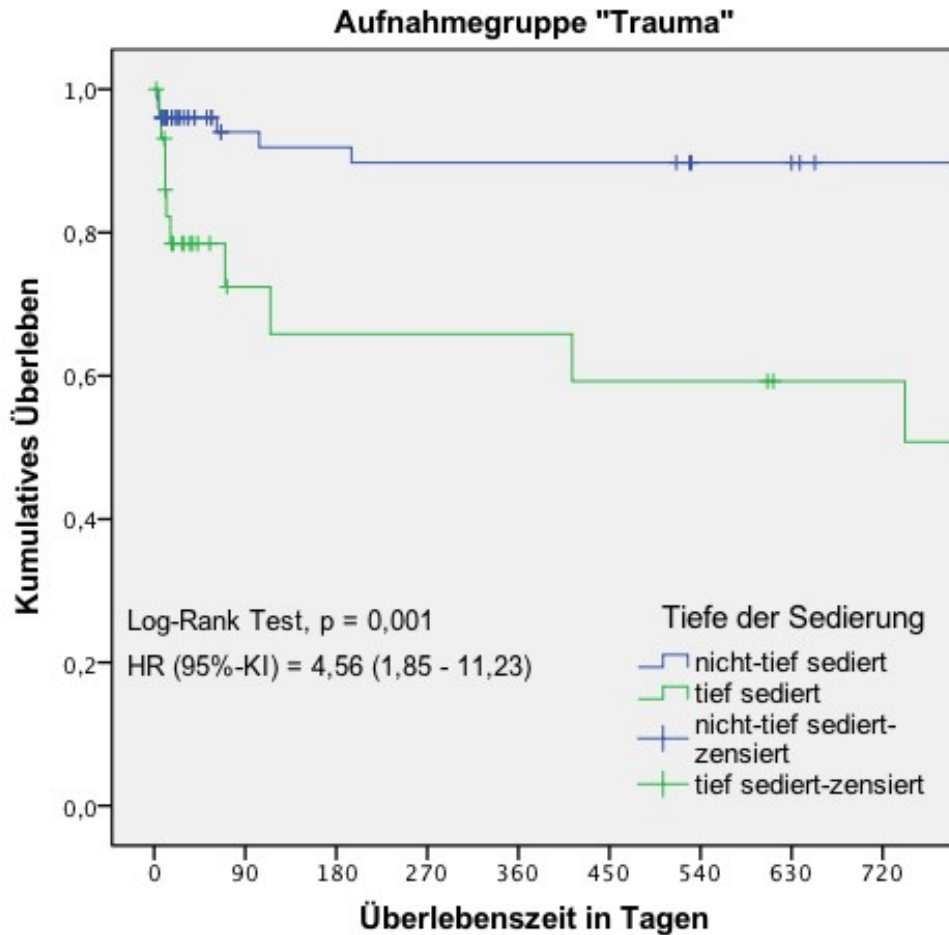
Patienten unter Risiko

NDS	134	72	63	58	56	54	53	50	47
DS	147	36	28	25	24	24	23	22	21

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert.

4.6.4 Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Trauma“

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Aufnahmegruppe „Trauma“, 2-Jahres-Überlebenskurve



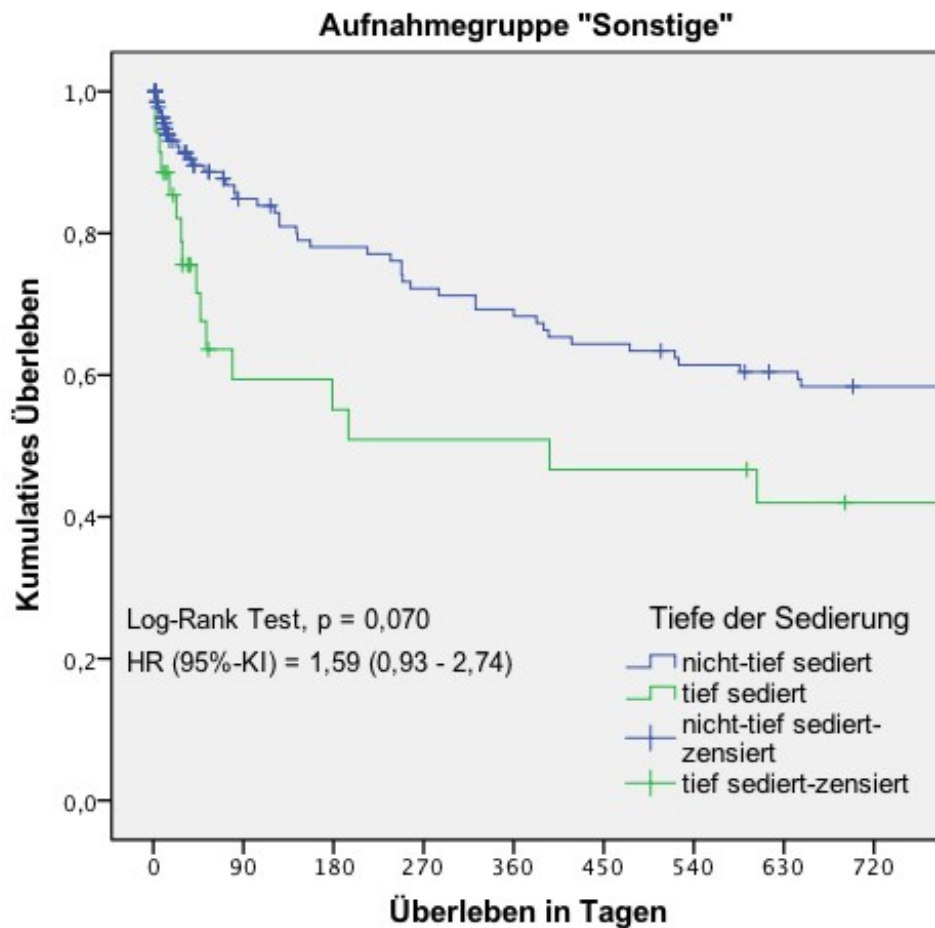
Patienten unter Risiko

NDS	76	44	43	42	42	42	39	38	36
DS	30	11	10	10	10	9	9	7	7

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert.

4.6.5 Kaplan-Meier Kurve Aufnahmegruppe „Sonstige“

Abbildung 6. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Aufnahmegruppe „Sonstige“, 2-Jahres-Überlebenskurve



Patienten unter Risiko

NDS	143	88	80	74	70	66	62	59	56
DS	35	14	13	12	12	11	11	9	8

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NDS = nicht-tief sediert; DS = tief sediert.

Ergebnisse

4.7 Multivariate Analyse nach Sedierungstiefe

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für das Langezeitüberleben über zwei Jahre sind in *Tabelle 15* dargestellt.

Tabelle 15. Prädiktoren für 2-Jahresmortalität nach früher tiefer Sedierung, Ergebnisse von Cox-Regressionen, unadjustiertes und adjustiertes Modell, N = 1.194

Aufnahmegruppe	Gesamt N = 1.194	NDS N = 825	DS N = 369	Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervall) für frühe tiefe vs. frühe nicht-tiefe Sedierung innerhalb unterschiedlicher Patientengruppen			
				nicht adjustiert		Adjustiert	
				Hazard-Ratio (KI)	p - Wert	Hazard-Ratio (KI)	p - Wert
Post-OP Kardiochirurgie	436	347	89	2,07 (1,37 – 3,14)	< 0,001	1,62 (1,05 – 2,49)	0,029
Akut Kardiovaskulär	193	125	68	2,68 (1,72 – 4,18)	< 0,001	2,23 (1,41 – 3,53)	0,001
Infektion	281	134	147	2,01 (1,45 – 2,79)	< 0,001	1,69 (1,18 – 2,42)	0,004
Trauma	106	76	30	4,56 (1,85 – 11,23)	0,001	4,09 (1,62 – 10,31)	0,003
Sonstige	178	143	35	1,59 (0,93 – 2,74)	0,090	1,56 (0,89 – 2,75)	0,124

N = Anzahl; DS = tief sediert; NDS = nicht-tief sediert; KI = Konfidenzintervall; Post-OP = postoperativ;

Eine Adjustierung erfolgte für: Alter; Geschlecht; Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score zum Zeitpunkt der Aufnahme; Aufnahmemodus; Art der Sedativa; Stunden bis zur intensivstationären Aufnahme.

5 Diskussion

5.1 Wichtigstes Ergebnis

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der frühen tiefen Sedierung auf Mortalität bei Patienten auf einer Intensivstation, stratifiziert nach ihrem Aufnahmegrund, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass alle Patienten unabhängig vom Aufnahmegrund, die in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation tief sediert wurden, eine signifikant erhöhte Mortalität aufwiesen im Vergleich zu Patienten, die nicht-tief sediert wurden. Als besonders vulnerabel zeigten sich Patientengruppen hinsichtlich des Effektes der frühen tiefen Sedierung auf die Mortalität, wenn sie aufgrund eines Traumas oder einer akut-kardiovaskulären Ursache auf der Intensivstation behandelt wurden.

5.2 Stärken und Limitationen

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive explorative Analyse von klinischen Routinepatientendaten mit Einschluss aller Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Es ist demnach davon auszugehen, dass das hier untersuchte Studienkollektiv eine für ein Universitätsklinikum mit Maximalversorgungsauftrag repräsentative Stichprobe darstellt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits während des gleichen Krankenhausaufenthaltes im Zentrum intensivmedizinisch behandelt wurden und solche, bei denen eine mehr als 48-stündige Vorbehandlung im Krankenhaus dokumentiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass jeder zusätzliche Tag im Krankenhaus vor Aufnahme auf eine Intensivstation mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht⁵¹. Eine Wiederaufnahme auf eine Intensivstation ist ebenso laut einer retrospektiven Kohortenstudie aus den USA mit Teilnahme von 46 Intensivstationen bereits mit einer deutlich erhöhten Mortalität (21,3% gegenüber 3,6%)⁵² assoziiert. Ziel war es, den alleinigen Effekt der Sedierungstiefe der aktuellen intensivstationären Behandlung auf die Mortalität stratifiziert für den primären Aufnahmegrund auf die Intensivstation zu untersuchen.

Des Weiteren wurden Patienten, die weniger als drei RASS-Wert-Erhebungen in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhielten, nicht untersucht³⁷, da sich für diese Patienten keine sinnvolle Zuteilung zu einer Sedierungsgruppe

durchführen ließ. Außerdem wurden Patienten mit gezieltem externen Wärme- und Kühlungsverfahren sowie Patienten mit Notwendigkeit eines pulmonalen oder kardialen Extrakorporalverfahrens zum Aufnahmezeitpunkt auf einer der Intensivstationen nicht in der Analyse berücksichtigt. Extrakorporalverfahren bei kardialem⁵³ und pulmonalem⁵⁴ Versagen weisen bereits eine deutlich erhöhte Mortalität auf (50% - 60%)^{53,54} und entsprechen nicht dem Vorgehen bei Standardpatienten auf allgemeinen Intensivstationen. Die Entscheidung diese Patienten auszuschließen, beruhte auf inzwischen älteren Daten, da aktuelle Daten die erhöhte Mortalität für Patienten mit Lungenversagen und Extrakorporalverfahren nicht mehr zu bestätigen scheinen⁵⁵.

Die Evaluation des Aufnahmegrundes erfolgte manuell anhand der Sichtung der einzelnen Patientenakten. Somit konnten die tatsächliche Diagnose und der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation präziser evaluiert werden, als dies bei einer elektronischen Abfrage der Diagnosen bei Aufnahme der Fall gewesen wäre. Aufgrund der explorativen Datenanalyse sollten die p-Werte nicht als confirmatorisch angesehen werden.

Grundsätzlich sind retrospektive Analysen im Vergleich zu prospektiven Studien weniger zeitintensiv, weniger ressourcenaufwendig und haben ein geringeres Risiko für Verluste in der Nachbeobachtung. Der Hauptvorteil dieser retrospektiven Analyse war die Möglichkeit sämtliche Routinedaten ab dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation in der Studie zu analysieren. Bei einer prospektiven klinischen Studie wäre es unter Umständen zu Zeit- und Datenverlusten durch ein zeitaufwendiges Einschlussverfahren im intensivmedizinischen Kontext gekommen. Zusätzlich spiegeln klinische Routinedaten den klinischen Alltag wieder, indem viele Faktoren der Routineversorgung abgebildet werden können und lassen sich so besser übertragen auf andere Patienten, Krankenhäuser und Gesundheitssysteme. Retrospektive Studien zeichnen daher ein „realeres“ Abbild des klinischen Alltags als aufwendig konzipierte prospektive Studien. Durch randomisierte kontrollierte Studien werden mittels Ein- und Ausschlusskriterien Patientenkollektive geschaffen, welche selten einer durchschnittlichen Population entsprechen. Einflüsse möglicher Störgrößen können durch eine Standardisierung der Durchführung, Stratifizierung oder Adjustierung unterschiedlich stark verringert werden^{56,57}. Dennoch bergen retrospektive Analysen Gefahren für beispielsweise einen Selektionsbias, also eine Verzerrung bei der Auswahl der Studienpopulation⁵⁶. Bei der Analyse von Routinedaten kann es zu Problemen mit der Datenqualität kommen, da Studiendaten in der Regel sorgfältiger als

Routinedaten erhoben werden. In dieser Arbeit wurden jedoch belastbare Parameter (Zeitpunkt des Todes) und unabhängige Variablen mit geringem Interpretationsspielraum (Medikamentengabe, Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus, Dialysepflichtigkeit, klinisch nachgewiesenes Delir und Schmerz) untersucht. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die hier untersuchten Daten von guter Qualität waren.

Eine prospektive klinische Studie zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit wäre ethisch strittig, da es, wie beschrieben, bereits Evidenz für einen Überlebensvorteil nicht tief-sedierter Patienten gibt³⁵⁻³⁷. Ebenso existieren Empfehlungen zur Vermeidung von früher tiefer Sedierung^{12,14}. Somit war nach aktueller Datenlage nur eine retrospektive Analyse bereits bestehender Daten hinsichtlich der Sedierungstiefe denkbar. Trotzdem scheint die Analyse relevant, um Co-Faktoren, wie die Wahl von Substanzen mit sedierendem Wirkprofil zukünftig günstiger steuern zu können. Es scheint aktuell Planungen für eine randomisiert kontrollierte Studie zu geben, welche den Effekt von unterschiedlicher Sedierungstiefe auf den primären Outcomeparameter Delir als Untersuchungsziel hat⁵⁸.

Da eine gleichmäßige Überlegenheit zu Gunsten der nicht-tiefen Sedierung gegenüber der tiefen Sedierung hinsichtlich der Mortalität in den Kaplan-Meier-Kurven zu erkennen ist, darf von der Annahme der proportionalen Hazards ausgegangen werden. Es kommt zu keinem Überkreuzen der Überlebenskurven. Somit sind die Voraussetzungen zur Anwendung einer Cox-Regressionsanalyse sowie des Log-Rank-Tests gegeben.⁴⁸

5.3 Literaturvergleich und Kontextualisierung

5.3.1 Allgemeine Betrachtung des Patientenkollektivs

Die Ergebnisse vorangegangener Sedierungsstudien^{33,35-37,59} waren konsistent hinsichtlich des negativen Einflusses der frühen tiefen Sedierung auf die Mortalität von Patienten auf der Intensivstation. Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist mit den Patientenpopulationen dieser vorangegangenen Studien vergleichbar^{33,35-37,59,60} und wurde durch Balzer et al.³⁷ bereits verwendet, um anhand eines europäischen Patientenkollektivs eine Erhöhung der Mortalität bei früh tief sedierten Patienten über alle Patientensubgruppen hinweg zu zeigen. Die gleiche Patientenpopulation wurde für

die hier präsentierte weiterführende Analyse herangezogen, um den Einfluss des Aufnahmegrundes auf die Intensivstation hinsichtlich der Mortalität zu untersuchen.

Das mediane Alter der Patienten dieser Studienpopulation betrug 62,2 Jahre (SD \pm 16,2), der APACHE II Wert lag bei 21,7 Punkten (SD \pm 8,2) und 29% dieser Patienten benötigten ein Nierenersatzverfahren. Die Patientenkollektive der ersten SPICE-Studie³⁵ in Neuseeland und Australien (mittleres Alter 61,7 Jahre (SD \pm 15,9), APACHE II 20,8 Punkte (SD \pm 7,8) und 23,1% Nierenersatzverfahren), wie auch der nachfolgenden SPICE-Studie³⁶ in Malaysia (mittleres Alter 53,1 Jahre (SD \pm 15,9), APACHE II 21,3 Punkte (SD \pm 8,2) und 28,2 % Nierenersatzverfahren) sowie einer aktuell von Shehabi et al.⁶⁰ veröffentlichten Arbeit zu Sedierungs-Indizes (mittleres Alter 58,4 Jahre (SD \pm 16,7), APACHE II 22,2 Punkte (SD \pm 8,5) und 25,6% Nierenersatzverfahren) wiesen grundsätzlich ein vergleichbares Patientenkollektiv auf. Die Einschlusskriterien „invasive Beatmung“ und „Intensivbehandlung > 48 Stunden“ bedingten, dass es sich um eine Selektion besonders kranker Patienten handelte. Diese Feststellung wird auch über den hohen durchschnittlichen APACHE II-Score des Gesamtkollektivs unterstützt.

Grundlegend neuer Aspekt der Arbeit ist, dass es sich um eine stratifizierte Analyse der Patientengruppen nach Aufnahmegrund handelt. Auch wenn ein Verzicht auf Sedierung für alle Patienten in der aktuellen Leitlinie¹² gefordert wird, prinzipiell erstrebenswert ist und letztlich alle Patienten von einer differenzierten symptombezogenen Therapie ohne relevanten Sedierungseffekt profitieren würden, ist es im Rahmen der Ressourcenallokation wichtig, diejenigen Patientengruppen zu identifizieren, bei denen tiefe Sedierung besonders mit negativem Outcome verbunden ist. Interessant wäre es demnach auch zu untersuchen, ob eine medikamentöse Modifikation der indizierten Sedierung das Interaktionspotential von zu Grunde liegender Pathologie und Sedierung beeinflussen kann.

Bis heute hat keine Studie den Effekt einer frühen tiefen Sedierung auf die Mortalität stratifiziert nach Patientengruppen mit unterschiedlicher Aufnahmediagnose evaluiert. In diesem Jahr ist jedoch eine sekundäre Analyse von prospektiven Kohortenstudien veröffentlicht⁶⁰ worden, die zeigt, dass es keinen Einfluss von Krankheitsschwere, Alter oder der Nutzung verschiedener Sedativa in Abhängigkeit der Sedierungstiefe auf die Mortalität gab, sondern lediglich zwischen Aufnahmegrund und Sedierungstiefe. Auch wenn die Autoren dieser Studie eine organbezogene Klassifikation herangezogen

haben, sowie „Sepsis“ als eigene Gruppe, zeigt sich insbesondere in dieser Gruppe eine hohe Vulnerabilität für tiefe Sedierung.

5.3.2 Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“

Innerhalb der Aufnahmegruppe „Post-OP Kardiochirurgie“ (siehe *Tabelle 10*) zeigte sich in der uni- und multivariaten Analyse eine signifikant erhöhte Mortalität. Passend hierzu zeigte sich innerhalb dieser Aufnahmegruppe ein Auseinanderdriften der Überlebenskurven direkt nach Aufnahme auf die Intensivstation in den Kaplan-Meier-Diagrammen (siehe *Abbildung 2*). In der Literatur wurde bereits eine allgemeine Mortalität nach kardiochirurgischer Operation von 2% bis 13% in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation (CABG, Herzklappe, CABG in Kombination mit Herzklappe) beschrieben⁶¹. Dies entspricht der in diesem Patientenkollektiv beschriebenen Mortalität bei nicht-tief sedierten Patienten auf Intensivstation (2,9%) und im Krankenhaus (4,3%). Bei tief sedierten Patienten steigt die Mortalität zu diesen Zeitpunkten deutlich an (15,7% und 18,0%).

Für das hier untersuchte Patientenkollektiv besteht aktuell eine Handlungsanweisung zur postoperativen Sedierung, die hierfür primär Propofol und ein Opioid und die Erwägung von anderen Sedativa gemäß S3-Leitlinie vorsieht⁶². Es zeigte sich ein eindeutiges Überwiegen einer Sedierung mit Propofol (92,2%) in der Gruppe der nicht-tief sedierten Patienten (*Tabelle 5*). In der Gruppe der tief sedierten Patienten zeigte sich eine relativ ausgeglichene Verteilung auf eine Propofol-Monotherapie (55,1%) und eine Kombination aus Propofol und Midazolam (41,6%). Dies entspricht aktuellen Leitlinienempfehlungen¹².

Einschränkend ist anzumerken, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien kein Standardpatientenkollektiv nach elektiver kardiochirurgischer Operation untersucht wurde, bei dem üblicherweise eine Extubation innerhalb von 24 Stunden angestrebt wird⁴⁶. Diese postkardiochirurgischen Patienten wurden bei tiefer Sedierung signifikant länger auf der Intensivstation und im Krankenhaus behandelt. Des Weiteren erlitten tief sedierte Patienten häufiger ein Delir als typische Manifestation der Organdysfunktion des Gehirns nach kardiochirurgischen Eingriffen⁶³. Die Delirinzidenz nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigte sich ähnlich einer vergleichbaren Vorstudie⁶³.

5.3.3 Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“

Auch innerhalb der Aufnahmegruppe „Akut Kardiovaskulär“ (siehe *Tabelle 11*) verstarben signifikant mehr tief sedierte Patienten auf der Intensivstation, im Krankenhaus und innerhalb von 2 Jahren. Dieses Ergebnis konnte auch in der multivariaten Analyse (siehe *Tabelle 15*) bestätigt werden. Zudem war die Delirinzidenz in der Gruppe der tief sedierten Patienten tendenziell geringer ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Dieser Befund lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass initial tief sedierte Patienten keinen für das Delirmonitoring suffizienten Bewusstseinszustand (RASS \geq -3) erreichten. Die aktuelle Definition des Delirs gemäß des Diagnostic and Staticstical Manual of Mental Disorders (DSM-5)⁶⁴ schließt die Diagnose eines Delirs bei tiefer Sedierung aus. Durch die American Delirium Society und die European Delirium Association wurde eine schwere quantitative Bewusstseinsstörung als „Koma“ und damit außerhalb des „Delirs“ interpretiert⁶⁵. Beide Syndrome - Delir und Koma - können aber Manifestation einer sekundären Enzephalopathie (eng. Acute Brain Injury, ABI) sein. Dies könnte mutmaßlich die niedrig gemessene Delirinzidenz bei trotzdem erhöhter oder gleich hoher ABI-Rate erklären. In der Überlebensanalyse (siehe *Abbildung 3*) zeigte sich in dieser Aufnahmegruppe ein direkt nach Aufnahme auf die Intensivstation auftretender besonders ausgeprägter Unterschied in den Überlebenskurven von früh tief und nicht-tief sedierten Patienten (HR > 2). Auch wenn die ätiologische Abklärung nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, kommen für diese erhöhte Mortalität bei tief sedierten Patienten potentiell mehrere Faktoren in Betracht.

In Studien aus den USA und Europa liegt für über 65 Jahre alte Patienten die 30-Tage-Mortalität nach Krankenhauseinweisung aufgrund von kardialem Versagen bei 11%⁶⁶. Bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 12 (NDS) bis 18 Tagen (DS) zeigte sich in dem hier untersuchten intubierten und sedierten Patientenkollektiv eine bereits deutlich höhere Mortalität (24,8% bei nicht-tief sedierten und 51,5% bei tief sedierten Patienten). Ein möglicher Faktor hierfür ist die Auswahl und Wirkungsweise der einzelnen Sedativa. Sedativa und Analgetika in Form von Opioiden werden unterschiedliche negative Einflüsse auf das kardiovaskuläre System zugeschrieben. Ein typisches Sedativum stellt Propofol, ein γ -Aminobuttersäure Typ A (GABA_A) - Rezeptor Agonist, dar. Propofol wird unter anderem eine direkte Vasodilatation zugeschrieben, aus welcher eine ausgeprägte Hypotension sowie Bradykardie als Ausdruck einer

reduzierten sympathischen Aktivität⁶⁷ resultieren kann⁶⁸. Des Weiteren wurde in verschiedenen Arbeiten beschrieben, dass Propofol einen negativ inotropen⁶⁸⁻⁷¹ und lusitropen Effekt besitzt^{68,72}. In der Regel werden die negativen hämodynamischen Effekte von Propofol aber durch eine differenzierte Katecholamintherapie kompensiert und sind ad hoc reversibel, wenn die Dosis reduziert oder das Medikament abgesetzt wird.

Eine weitere häufig verwendete Substanzgruppe sind Benzodiazepine, welche entweder alleine oder in Kombination mit anderen Sedativa und Analgetika verwendet werden. Benzodiazepine werden mit einer erhöhten Delirinzidenz in Verbindung gebracht¹⁴, was wiederum mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert^{73,74} ist. Auch wenn in unserer Subgruppe der tief sedierten Patienten keine erhöhte Delirinzidenz nachweisbar ist, so kann die ABI-Inzidenz in dieser Gruppe erhöht gewesen sein. Die Frage ist im Rahmen der hier vorliegenden Daten nicht zu beantworten, da in retrospektiven Daten nicht zwischen ABI und sedierungsinduziertem komatösen Zustand unterschieden werden kann. Hier würde eine prospektive klinische Studie weiterhelfen.

Opioide, die als Analgetikum im perioperativen und intensivmedizinischen Verlauf zur Analgosedierung verwendet werden, stehen im Verdacht die kardiale Funktion negativ zu beeinflussen⁷⁵ sowie bei Stress⁷⁶ eine Rolle an einer Hemmung des Baroreflexes im Rahmen der Herzinsuffizienz zu spielen⁷⁷. Zudem haben Opioide Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck und scheinen über das endogene Opioidsystem mit Rechtsherzversagen assoziiert zu sein⁷⁸. Diese möglichen vielfältigen Einflüsse von Opioiden auf das kardiovaskuläre System könnten in Zukunft Gegenstand für weitere Untersuchungen sein. Gesamt- und Tagesdosen der Sedativa und Analgetika wurden in dieser Arbeit nicht erhoben und konnten entsprechend nicht untersucht werden.

5.3.4 Aufnahmegruppe „Infektion“

Unter den Patienten mit Aufnahmegrund „Infektion“ zeigte sich in der Gruppe der tief sedierten Patienten in der Analyse ein signifikanter Einfluss der Sedierungstiefe auf die Mortalität (siehe *Tabelle 12*). Tief sedierte Patienten verstarben häufiger auf der Intensivstation, im Krankenhaus und innerhalb von 2 Jahren. Zusätzlich wurden tief sedierte Patienten signifikant länger auf der Intensivstation behandelt. In der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (siehe *Abbildung 4*) ist der Effekt ab dem ungefähr 25. Tag

nach Aufnahme deutlich erkennbar. Nach anfänglich ähnlicher Überlebenskurve der tief und nicht-tief sedierten Patienten, zeigten nicht-tief sedierte Patienten ab diesem Zeitpunkt eine höhere Überlebenschance.

In der Literatur ist die erhöhte Sterblichkeit von septischen Patienten unter Gabe von Benzodiazepinen (Lorazepam) im Vergleich zu α 2-Agonisten (Dexmedetomidin) beschrieben⁷⁹. Auch in dem in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektiv erhielten tief sedierte Patienten mehr Benzodiazepine als nicht-tief sedierte Patienten. Dies entspricht den Vorgaben der aktuellen Sedierungsleitlinie¹², die bei zu erwartend protrahiertem Sedierungsbedarf von mehr als sieben Tagen eine Sedierung mit Benzodiazepinen in Erwägung zieht. Bei einer erwarteten Sedierung von bis zu sieben Tagen wird die Gabe von Propofol empfohlen. In der Literatur wurden bereits immunmodulierende Effekte von Sedativa und Analgetika (Propofol^{80,81}, Benzodiazepine⁸²⁻⁸⁴ und Opioide^{85,86}) beschrieben. Eine Analyse sekundärer Infektionen^{80,81,87} sowie prospektive randomisierte und kontrollierte Studien könnten den Zusammenhang zwischen Immunmodulation und Sedierung weiter aufschlüsseln⁸⁸.

5.3.5 Aufnahmegruppe „Trauma“

Die Aufnahmegruppe „Trauma“ zeigte den größten Effekt der tiefen Sedierung auf das Überleben der Patienten (HR > 4). Methodische Limitation ist bei der Interpretation dieses Ergebnisses die deutlich geringere Fallzahl im Vergleich zu den anderen Aufnahmediagnosegruppen (N = 106). Hierdurch ist das Konfidenzintervall sehr breit. Um den besonders ausgeprägten Effekt der tiefen Sedierung in dieser Patientengruppe zu verifizieren, wäre daher eine weitere Analyse mit mehr Patienten wünschenswert.

In der Literatur ist der Effekt der frühen, tiefen Sedierung bei Patienten mit Trauma als Aufnahmegrund bislang nicht explizit dokumentiert. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch die Inzidenz an Schädel-Hirntraumata (SHT) und der Effekt der frühen, tiefen Sedierung auf Patienten mit primärer Enzephalopathie. Auch wenn die hier vorliegenden Daten nicht von Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation stammen und somit Schädelhirntraumata die Ausnahme darstellen, ist das deutlich schlechtere Behandlungsergebnis dieser Patienten möglicherweise Ergebnis eines relevanten Confoundings (therapeutische tiefe Sedierung aufgrund des Schädelhirntraumas).

5.3.6 Aufnahmegruppe „Sonstige“

Die Aufnahmegruppe „Sonstige“ wies kein signifikantes Ergebnis in der multivariaten Analyse hinsichtlich eines Überlebensvorteils für nicht-tief sedierte Patienten auf, darüber hinaus ist diese Gruppe sehr heterogen, sodass es nicht sinnvoll erschien, für diese Gruppe Schlüsse zu ziehen. Für eine Untersuchung der Sedierungseffekte der in dieser Gruppe zusammengefassten Aufnahmediagnosen sind weitere prospektive Untersuchungen mit größerer Fallzahl notwendig, um den Effekt auf weitere Subgruppen (z.B. akute Blutungen, elektive nicht-kardiochirurgische Operationen) darstellen zu können.

5.3.7 Nebenbefunde über alle Aufnahmegruppen

Über alle Aufnahmegruppen hinweg zeigte sich als Nebenbefund, dass bei den früh tief sedierten Patienten signifikant häufiger die Notwendigkeit gegeben war, im Verlauf eine Nierenersatztherapie zu initiieren. Den Effekt einer Nierenschädigung durch Sedierung beschrieben bereits Strøm und Kollegen⁸⁹ 2011 in einer retrospektiven Analyse von Daten einer zuvor durchgeführten Sedierungsstrategie-Studie³¹, in der Patienten ohne Sedierung eine größere Miktionsmenge pro Stunde aufwiesen.

Außerdem hatten nicht-tief sedierte Patienten in der hier untersuchten Kohorte signifikant häufiger interventionsbedürftigen Schmerz gezeigt (NRS ≥ 5 oder einen BPS ≥ 6 , außer Aufnahmegruppe „Sonstige“ mit $p = 0,32$). Diese Befunde spiegeln sich auch in Befragungen von ehemaligen Intensivpatienten wider. Mehr als die Hälfte (58%) der Patienten, die die intensivstationäre Behandlung überlebten, berichteten im Nachhinein über Schmerzen während der Behandlung^{90,91}. Demnach erscheint es notwendig, eine bedarfsgerechte und adäquate Schmerztherapie in den Fokus zu rücken und so eine mögliche Entstehung von chronischen Schmerzen und deren Langzeitfolgen wie Depressionen zu verhindern⁹². Dies entspricht auch den internationalen Empfehlungen^{12,14,93}, vor der Nutzung von Sedativa eine adäquate Schmerztherapie sicherzustellen.

5.4 Zusammenfassende Bewertung und Ausblick

Frühe tiefe Sedierung hat in verschiedenen Patientensubgruppen einen durchweg negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, der jedoch eine unterschiedliche Effektgröße aufweist. Auch zeigen die Überlebenskurven der Patienten in der Anfangsphase leicht differierende Verläufe, was eine unterschiedliche Ätiologie bzw. einen unterschiedlichen Effekt der tiefen Sedierung bei verschiedenen Erkrankungen mutmaßen lässt. Die von Shehabi und Kollegen⁶⁰ aktuell veröffentlichten Daten zeigen ebenfalls die hier dargestellten unterschiedlich ausgeprägten Effekte der Sedierung hinsichtlich der Mortalität einzelner Aufnahmegruppen. Wie letztendlich Bewusstseinslage und gewählte Substanzen zum Mortalitätseffekt beitragen, müssen zukünftige prospektive Untersuchungen zeigen.

Über alle Gruppen zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Tiefe der Sedierung insbesondere zu Beginn eines intensivstationären Aufenthaltes berücksichtigt werden sollte. Patienten, die mit einer akuten kardialen Dekompensation oder aufgrund eines Traumas aufgenommen wurden, scheinen besonders vulnerabel für frühe tiefe Sedierung zu sein. Diese ist ein potentiell modifizierbarer prädisponierender Risikofaktor, sodass zukünftige Studien die Verbesserung des Langzeitüberlebens sowie die Morbidität von Intensivpatienten mittels Sedierungsprotokollen untersuchen sollten.

Die Arbeit untermauert die Empfehlungen der Leitlinien^{12,14}, schon früh im Sinne einer symptombezogenen Therapie einen wachen, schmerz- und angstfreien Patienten anzustreben. Die Ergebnisse bestätigen diesen Ansatz und stellen zusätzlich eine These auf, welche Patienten am meisten von Wachheit und dem weitgehenden Verzicht auf Sedierung profitieren.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	CONSORT-Flussdiagramm	Seite 20
Abbildung 2	Kaplan-Meier-Kurve „Post-OP Kardiochirurgie“	Seite 34
Abbildung 3	Kaplan-Meier-Kurve „Akut Kardiovaskulär“	Seite 35
Abbildung 4	Kaplan-Meier-Kurve „Infektion“	Seite 36
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Kurve „Trauma“	Seite 37
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Kurve „Sonstige“	Seite 38

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Richmond Agitation-Sedation Score	Seite 9
Tabelle 2	Patientencharakteristika der Studienpopulation	Seite 21
Tabelle 3	Outcomeparameter der Studienpopulation	Seite 22
Tabelle 4	Sedierungsverteilung je Aufnahmegruppe	Seite 23
Tabelle 5	Patientencharakteristika „Post-OP Kardiochirurgie“	Seite 24
Tabelle 6	Patientencharakteristika „Akut Kardiovaskulär“	Seite 25
Tabelle 7	Patientencharakteristika „Infektion“	Seite 26
Tabelle 8	Patientencharakteristika „Trauma“	Seite 27
Tabelle 9	Patientencharakteristika „Sonstige“	Seite 28
Tabelle 10	Outcomeparameter „Post-OP Kardiochirurgie“	Seite 29
Tabelle 11	Outcomeparameter „Akut Kardiovaskulär“	Seite 30
Tabelle 12	Outcomeparameter „Infektion“	Seite 31
Tabelle 13	Outcomeparameter „Trauma“	Seite 32
Tabelle 14	Outcomeparameter „Sonstige“	Seite 33
Tabelle 15	Cox-Regression Langzeitüberleben	Seite 39

8 Literaturverzeichnis

1. Hansen H-C. *Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien: Diagnose, Therapie, Prognose*. Berlin u.a.: Springer; 2013.
2. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2155-2160.
3. Scholze-Stubenrecht W, Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG Mannheim Dudenredaktion. *Duden, die deutsche Rechtschreibung: auf der Grundlage der aktuellen amtlichen Rechtschreibregeln*. 26., völlig neu bearb. und erw. Aufl. ed. Berlin u.a.: Dudenverl.; 2013.
4. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*. 1991;266(20):2870-2875.
5. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA, Jr., Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD, Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine ASoH-SPACoCP. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-141.
6. Egerod I. Uncertain terms of sedation in ICU. How nurses and physicians manage and describe sedation for mechanically ventilated patients. *J Clin Nurs*. 2002;11(6):831-840.
7. Egerod I, Christensen BV, Johansen L. Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):60-66.

8. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, Wong C, Meade MO, Stewart TE, Cook DJ, Canadian Critical Care Trials G. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(2):374-380.
9. Strom T. Sedation in the ICU. *Danish medical journal*. 2012;59(5):B4458.
10. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 1998;24(12):1294-1298.
11. Arbour R. Continuous nervous system monitoring, EEG, the bispectral index, and neuromuscular transmission. *AACN Clin Issues*. 2003;14(2):185-207.
12. Taskforce DAS, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Frund A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stinglele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. 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*. 2015;13:Doc19.
13. Almgren M, Lundmark M, Samuelson K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: translation and reliability testing in a Swedish intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(6):729-735.
14. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R, American College of Critical Care M. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive

- summary. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013;70(1):53-58.
15. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-1344.
 16. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-2991.
 17. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, Weiss B, Wernecke KD, Spies C. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS one*. 2014;9(11):e110935.
 18. Barandun Schafer U, Massarotto P, Lehmann A, Wehrmuller C, Spirig R, Marsch S. [Translation of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) for use in German Swiss intensive care units]. *Pflege*. 2009;22(1):7-17.
 19. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(6):R204.
 20. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2(5920):656-659.
 21. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):853-858.
 22. Yassin SM, Terblanche M, Yassin J, McKenzie CA. A web-based survey of United Kingdom sedation practice in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2015;30(2):436 e431-436.

23. Richards-Belle A, Canter RR, Power GS, Robinson EJ, Reschreiter H, Wunsch H, Harvey SE. National survey and point prevalence study of sedation practice in UK critical care. *Crit Care*. 2016;20(1):355.
24. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, Gasparetto A, Lemaire F. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):896-903.
25. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, Fernandez R, de la Cal MA, Benito S, Tomas R, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1995;332(6):345-350.
26. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *The New England journal of medicine*. 1996;335(25):1864-1869.
27. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine*. 2000;342(20):1471-1477.
28. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2609-2615.
29. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Stewart TE, Hallett D, McDonald E, Clarke F, Macdonald R, Granton J, Matte A, Wong C, Suri A, Cook DJ, Canadian Critical Care Trials G. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2092-2099.
30. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely

- EW. 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*. 2008;371(9607):126-134.
31. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-480.
32. Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Critical care clinics*. 2009;25(3):489-513, viii.
33. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hebert P, Sabri E, Meade M, Investigators S, Canadian Critical Care Trials G. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(19):1985-1992.
34. Augustes R, Ho KM. Meta-analysis of randomised controlled trials on daily sedation interruption for critically ill adult patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2011;39(3):401-409.
35. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study I, Group ACT. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):724-731.
36. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Group i. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):910-918.

37. Balzer F, Weiss B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, Krannich A, Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197.
38. Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Jeon YT, Hwang JW, Park HP. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2015;43(2):175-186.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
40. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
41. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-2263.
42. Chanques G, Payen JF, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, Cisse M, Lefrant JY, Jaber S. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2060-2067.
43. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-1379.
44. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-1762.
45. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated

- patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-2710.
46. Spies CD, Angstwurm K. *SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin: alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. Stuttgart u.a.: Thieme; 2013.
47. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J*. 2005;47(4):458-472.
48. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-169.
49. Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(4):50-56.
50. *SPSS Statistics for Windows* [computer program]. Version 25.0: IBM Corp., Armonk, NY: ; 2016.
51. Goldhill DR, McNarry AF, Hadjianastassiou VG, Tekkis PP. The longer patients are in hospital before Intensive Care admission the higher their mortality. *Intensive Care Med*. 2004;30(10):1908-1913.
52. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. The association between ICU readmission rate and patient outcomes. *Crit Care Med*. 2013;41(1):24-33.
53. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-2256.
54. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*. 2013;15(3):172-178.

55. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):1965-1975.
56. Roehrig B, Prel J-Bd, Wachtlin D, Blettner M. Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(15):262-268.
57. Fleiss JL. Stratification to Control for Prognostic Variables. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*: John Wiley & Sons, Inc.; 1999:149-185.
58. Li T, Wieland LS, Oh E, Neufeld KJ, Wang NY, Dickersin K, Sieber FE. Design considerations of a randomized controlled trial of sedation level during hip fracture repair surgery: a strategy to reduce the incidence of postoperative delirium in elderly patients. *Clin Trials*. 2017;14(3):299-307.
59. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(3):R70.
60. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, Khoo TM, Alias A, Wong YL, Mukhopadhyay A, McArthur C, Seppelt I, Webb SA, Green M, Bailey MJ, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study I, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med*. 2018;46(46):850-859.
61. Ellman PI, Law MG, Tache-Leon C, Reece TB, Maxey TS, Peeler BB, Kern JA, Tribble CG, Kron IL. Sleep deprivation does not affect operative results in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):906-911; discussion 906-911.
62. Spies CD, Birnbaum J. *SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie: alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. Stuttgart u.a.: Thieme; 2013.

63. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):30-39.
64. American Psychiatric Association DSMTF. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
65. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine*. 2014;12(1):141.
66. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-824.
67. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76(5):725-733.
68. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *The New England journal of medicine*. 2014;370(5):444-454.
69. Pagel PS, Hettrick DA, Kersten JR, Lowe D, Wartier DC. Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology*. 1998;88(1):180-189.
70. Pagel PS, Wartier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993;78(1):100-108.
71. van Klarenbosch J, Stienen GJ, de Ruijter W, Scheffer GJ, de Lange JJ. The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and guinea-pig. *Br J Pharmacol*. 2001;132(3):742-748.
72. Hebbard L, Dorman BH, Clair MJ, Roy RC, Spinale FG. Negative and selective effects of propofol on isolated swine myocyte contractile function in pacing-induced congestive heart failure. *Anesthesiology*. 1997;86(3):649-659.

73. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG, Group SS. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-499.
74. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, Group SS. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2311-2318.
75. Treskatsch S, Shaqura M, Dehe L, Feldheiser A, Roepke TK, Shakibaei M, Spies CD, Schafer M, Mousa SA. Upregulation of the kappa opioidergic system in left ventricular rat myocardium in response to volume overload: Adaptive changes of the cardiac kappa opioid system in heart failure. *Pharmacol Res*. 2015;102:33-41.
76. Lowe H. [Role of endogenous opioids in heart failure]. *Z Kardiol*. 1991;80 Suppl 8:47-51.
77. Sakamoto S, Liang CS. Opiate receptor inhibition improves the blunted baroreflex function in conscious dogs with right-sided congestive heart failure. *Circulation*. 1989;80(4):1010-1015.
78. Imai N, Kashiki M, Woolf PD, Liang CS. Comparison of cardiovascular effects of mu- and delta-opioid receptor antagonists in dogs with congestive heart failure. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 2):H912-917.
79. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW, investigators M. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38.
80. Heller A, Heller S, Blecken S, Urbaschek R, Koch T. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(5):518-526.

81. Chen RM, Wu CH, Chang HC, Wu GJ, Lin YL, Sheu JR, Chen TL. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1178-1185.
82. Kim SN, Son SC, Lee SM, Kim CS, Yoo DG, Lee SK, Hur GM, Park JB, Jeon BH. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology*. 2006;105(1):105-110.
83. Finnerty M, Marczyński TJ, Amirault HJ, Urbancic M, Andersen BR. Benzodiazepines inhibit neutrophil chemotaxis and superoxide production in a stimulus dependent manner; PK-11195 antagonizes these effects. *Immunopharmacology*. 1991;22(3):185-193.
84. Lu HB, Jia YP, Liang ZH, Zhou R, Zheng JQ. Effect of continuous infusion of midazolam on immune function in pediatric patients after surgery. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):10007-10014.
85. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Critical care clinics*. 2009;25(3):551-570.
86. Carr DJ, France CP. Immune alterations in chronic morphine-treated rhesus monkeys. *Adv Exp Med Biol*. 1993;335:35-39.
87. Visvabharathy L, Freitag NE. Propofol Sedation Exacerbates Kidney Pathology and Dissemination of Bacteria during Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Infect Immun*. 2017;85(7).
88. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J, Dexmedetomidine for Long-Term Sedation I. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151-1160.

Literaturverzeichnis

89. Strom T, Johansen RR, Prah J, Toft P. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit Care*. 2011;15(3):R119.
90. Alasad JA, Abu Tabar N, Ahmad MM. Patients' experience of being in intensive care units. *J Crit Care*. 2015;30(4):859 e857-811.
91. Battle CE, Lovett S, Hutchings H. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care*. 2013;17(3):R101.
92. Haraldsson L, Christensson L, Conlon L, Henricson M. The experiences of ICU patients during follow-up sessions--a qualitative study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2015;31(4):223-231.
93. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, Longrois D, Strom T, Conti G, Funk GC, Badenes R, Mantz J, Spies C, Takala J. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):962-971.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Moritz Martin Grießhaber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Sedierungstiefe auf die Mortalität in Abhängigkeit vom intensivmedizinischen Aufnahmegrund" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

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

11 Publikationen

Weiss B, Balzer F, Griesshaber M, Sifringer M, Kastrup M, Spies CD: Investigating causes for mortality in ventilated, early deeply sedated patients (results of the INMOVE-project), Abstract, European Delirium Association, annual congress 2015

12 Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die mich beim Zustandekommen dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich herzlichst bei meinem Doktorvater PD Dr. Bruno Neuner, der mich mit großem Engagement begleitet hat, für Fragen immer ein offenes Ohr hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso möchte ich Dr. Björn Weiss herzlichst danken für seine Betreuung in den letzten 3 Jahren, seine Motivation, Energie und stete Zuversicht, der sich stets Zeit genommen hat für Fragen und Unterstützung.

Ich möchte Prof. Dr. Dr. Felix Balzer danken für seine Betreuung.

Frau Prof. Dr. Claudia Spies danke ich für ihre Geduld und Unterstützung in den Jahren meiner Ausbildungszeit an ihrer Klinik.

Danken für die Unterstützung, Aufmunterung und Geduld möchte ich meinen Eltern, Veronika und Christoph, sowie meinen Geschwistern Linde und Jule. Ganz besonderer Dank gilt Anja ohne deren Geduld und Unterstützung in den letzten 3 Jahren diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.