

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. R. M. Schmid)

Die Variabilität von Beatmungsparametern als Maß der Sedierungstiefe bei druckkontrolliert beatmeten Patienten

Friedemann Eckart Meiswinkel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv. - Doz. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ. - Prof. Dr. P. Tassani - Prell

Die Dissertation wurde am 04.05.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Meinen Eltern

INHALT

1	EINLEITUNG	7
1.1	Der Schlaf in der Heiligen Schrift und auf der Intensivstation	7
1.2	Sedierung in der Intensivmedizin	9
1.2.1	Indikationen und Ziele der Analgosedierung	9
1.2.2	Methoden der Analgosedierung	14
1.2.3	Folgen zu geringer oder zu starker Sedierung	25
1.3	Beurteilung von Sedierungstiefe und Analgesie	28
1.3.1	Analgesiamonitoring	29
1.3.2	Klinische Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe	31
1.3.3	Objektive Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe	40
1.4	Mechanische Beatmung	50
1.5	Fragestellung	52
1.5.1	Hauptfragestellung	53
1.5.2	Nebenfragestellungen	53
2	PATIENTEN UND METHODEN	54
2.1	Patienten	54
2.1.1	Einschlusskriterien	54
2.1.2	Ausschlusskriterien	54
2.2	Methoden	56
2.2.1	Studienablauf	56
2.2.2	Erfassung von demographischen Daten, physiologischen Parametern, Laborwerten, Beatmungsparametern und Medikamentengaben	58
2.2.3	Erhebung klinischer Sedierungsscores	59
2.2.4	Erfassung der Streuung von Atemzugvolumina	66
2.2.5	Ableitung des Bispektralindex (BIS [®])	67
2.2.6	Statistische Auswertung	69
3	ERGEBNISSE	71
3.1	Demographische Daten	71
3.1.1	Demographische Daten der teilnehmenden Patienten	71
3.1.2	Demographische Daten bezogen auf die Messungen	72
3.2	Die Sedierungsscores	73
3.2.1	Sedierungsbeurteilung durch einen nicht auf Station tätigen Untersucher	73
3.2.2	Vergleich der Ergebnisse verschiedener Scores- Test auf Validität	84
3.2.3	Sedierungsbeurteilung durch das diensthabende Ärztliche- und Pflegepersonal	85
3.2.4	Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersucher- Test auf Reliabilität	88
3.2.5	Die Korrelation klinischer Sedierungsscores mit Medikamentendosierungen	90
3.3	Die Streuung von Atemzugvolumina	92
3.3.1	Ausgewählte Einzelergebnisse	93
3.3.2	Die Standardabweichung von Atemzugvolumina und klinische Sedierungsscores	95
3.3.3	Die Standardabweichung von Atemzugvolumina und übermäßige Sedierung	99
3.3.4	ROC-Kurven der AZV-Standardabweichung	106

3.3.5	Sensitivität und Spezifität der AZV-Standardabweichung in Bezug auf zu tiefe Sedierung	110
3.3.6	Die Korrelation der AZV-Standardabweichung mit Medikamentendosierungen und dem Bispektralindex	111
3.4	Der BIS- Monitor	112
3.4.1	Der BIS-Monitor und klinische Sedierungsscores	113
3.4.2	Der BIS-Monitor und übermäßige Sedierung	121
3.4.3	ROC-Kurven des Bispektralindex	129
3.4.4	Sensitivität und Spezifität des Bispektralindex in Bezug auf zu tiefe Sedierung	134
3.4.5	Die Korrelation von Werten aus dem BIS-Monitor mit Medikamenten-Dosierungen	135
3.5	Medikamentendosierungen	136
3.5.1	Fentanyl dosierungen und klinische Sedierungsscores	137
3.5.2	Midazolam dosierungen und klinische Sedierungsscores	139
3.5.3	Fentanyl dosierung und übermäßige Sedierung	141
3.5.4	Midazolam dosierung und übermäßige Sedierung	143
3.5.5	ROC-Kurven der Medikamentendosierungen	145
4	DISKUSSION	149
4.1	Hauptergebnisse	150
4.2	Sedierungsbeurteilung durch Scores, den BIS-Monitor® und Medikamentendosierungen.	153
4.3	Methodik	164
4.4	Schlussfolgerung	166
5	ZUSAMMENFASSUNG	169
	LITERATURVERZEICHNIS	171
	ANHANG	191
	DANKSAGUNG	194
	LEBENS LAUF	195

ABKÜRZUNGEN

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
ADH	Anti-Diuretisches Hormon
AUC	Area under the curve
AZV	Atemzugvolumen
AZVS	Atemzugvolumen-Standardabweichung
AZVV	Atemzugvolumen-Varianz
BE	Basenexzess
BIS	Bispektralindex
BMI	Body-mass-index
DSA	Density Spectral Array
DSC	Digital Signal Converter
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
et al.	et alii
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
i.V.	intravenös
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pH	pondus hydrogenii
PSI	Patient State Index
PIC	Patient interface Cable
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
r _s	Spearman´scher Rangkorrelationskoeffizient
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SQI	Signal quality index
SR	Supressio ratio
s ²	Varianz

1 EINLEITUNG

1.1 Der Schlaf in der Heiligen Schrift und auf der Intensivstation

„Da ließ Gott der Herr einen tiefen Schlaf fallen auf den Menschen, und er schlief ein. Und er nahm eine seiner Rippen und schloss die Stelle mit Fleisch“ (DIE BIBEL, 1.Mose 2,21).

Was hier gleich zu Beginn des 1. Buches Mose beschrieben wird, könnte man wohl als erste Analgosedierung der christlichen Menschheitsgeschichte bezeichnen. Offensichtlich hielt es der Schöpfer für unzumutbar, Adam bei vollem Bewusstsein und Schmerzempfinden dieser Prozedur zu unterziehen, so dass er ihn zu seinem Schutz tief sedierte um Eva aus seinem Fleisch und Bein zu erschaffen. Dass Adam, als der Herr im übernächsten Abschnitt die neu erschaffene Gefährtin zu ihm bringt, bereits wieder völlig wach ist, scheint an dieser Stelle selbstverständlich zu sein.

„Legst du dich, so wirst du dich nicht fürchten, und liegst du, so wirst du süß schlafen“ (Sprüche 3,24), wird im alten Testament als Lohn für Gottesfurcht und Weisheit prophezeit und der Prophet Jeremia schreibt: „Darüber bin ich aufgewacht und sah auf und hatte so sanft geschlafen“ (Jeremia 31,26).

Sicherlich bekannter ist „Es ist umsonst, dass ihr früh aufsteht und hernach lange sitzt und esset euer Brot mit Sorgen; denn seinen Freunden gibt er es im Schlaf“ (Psalm 127,2). Auch hier ist der Schlaf eine Gnade Gottes, der Schlaf des Gerechten eben.

Jesus Christus selbst konnte im Gegensatz zu seinen kleingläubigen Jüngern mitten im Gewaltigen Sturm auf dem See Genezareth, der das Boot mit Wellen zudeckte, schlafen (Matthäus 8, 23ff).

So finden sich in der ganzen Bibel weitere Beispiele in denen der friedliche Schlaf des Gerechten als etwas sehr positives und erstrebenswertes dargestellt wird.

Schlaflosigkeit ist dementsprechend eine Qual (Hiob 7,4; Prediger 5,11).

Auf der anderen Seite gibt es allerdings mindestens genauso viele Beispiele, in denen der Schlaf negativ bewertet, gleichsam für verlorene Zeit gehalten, ja sogar vor ihm gewarnt wird: „Wie lange liegst du, Fauler! Wann willst Du aufstehen von deinem Schlaf?“ (Sprüche 6,9) oder „Liebe den Schlaf nicht, dass Du nicht arm werdest; laß deine Augen offen sein, so wirst du Brot genug haben“ (Sprüche 20,13).

Auch „Wer im Sommer sammelt, ist ein kluger Sohn; wer aber in der Ernte schläft, macht seinen Eltern Schande“ (Sprüche 10,5) zeigt, dass Schlaf aus Trägheit verwerflich ist und Abraham wird gar von Schrecken und großer Finsternis überfallen, als er in tiefen Schlaf fällt (1.Mose 15,12).

Immer wieder wird der Schlaf als Metapher für den Tod verwandt und Jesus sagt zum Volk „Geht hinaus, denn das Mädchen ist nicht tot, sondern sie schläft“ (Matthäus 9,24) bevor er die Tochter des Jairus durch Ergreifen ihrer Hand vom Tode erweckt. Ob diese tatsächlich tot war oder lediglich tief bewusstlos, ist wohl eher eine Theologische Frage. Sicher ist, dass Jesus offensichtlich die Fähigkeit hatte, sie rasch und unversehrt zu erwecken.

Ebenso vielschichtig wie das der Bibel, ist das Verhältnis der Intensivmedizin zum Schlaf:

Einerseits würde man die Patienten gerne vor allen schädlichen Einflüssen und Belastungen auf der Intensivstation schützen, sie durch Medikamente möglichst tief sedieren und ihnen somit den Schlaf der Gerechten schenken, andererseits kann der tiefe, schlafähnliche Zustand, in den man die Patienten versetzt, eben auch Schaden anrichten. Entweder direkt, wie es bei Abraham durch Schrecken und Finsternis der Fall war, oder indirekt durch Versäumnisse, dem während der Ernte schlafenden Sohn gleich.

Denn der Medizin ist es leider zumindest bei schwerkranken langzeitsedierten Beatmungspatienten, die so tief sediert sind, dass man sie ebenso für tot halten könnte wie die Tochter des Jairus, meist nicht möglich, diese rasch vollständig zu erwecken, schon gar nicht durch ein kurzes Ergreifen ihrer Hände.

In der Intensivmedizin ist somit ein Mittelweg in der Sedierung anzustreben: Der Patient sollte so tief sediert werden, wie zur schonenden Behandlung seiner Krankheit nötig, aber so flach, dass er dadurch wenig oder keinen Schaden nimmt und möglichst bald nach der Behandlung wieder erwacht. Dies allerdings setzt voraus, dass man die Sedierungstiefe genau einschätzen kann, was wiederum etliche Probleme aufwirft.

Daher ist es in der Praxis bei langzeitsedierten Patienten leider eher wenigen vergönnt, so ungestört zu schlafen wie Jesus im Sturm, dabei jedoch weder die Ernte zu verpassen, noch von Schrecken und großer Finsternis befallen zu werden und dennoch so rasch zu erwachen, wie Adam nach seinem Thoraxchirurgischen Eingriff.

1.2 Sedierung in der Intensivmedizin

Das Wort Sedierung leitet sich vom lateinischen *sedatio* = Beruhigung ab. Der Begriff umfasst in der Intensivmedizin allerdings weit mehr als lediglich die „Beruhigung“ von Patienten.

Mit dem Ausdruck Analgosedierung soll hierbei die Komponente der Analgesie hervorgehoben werden, dies wird jedoch im klinischen Sprachgebrauch häufig unter dem Begriff Sedierung zusammengefasst obwohl man selbstverständlich zwischen analgetischer und sedativer Medikation unterscheidet.

1.2.1 Indikationen und Ziele der Analgosedierung

Das Verweilen auf einer Intensivstation ist für die meisten Patienten an sich schon eine unangenehme, Stress erzeugende Erfahrung. Die fremde Umgebung, fremde Menschen, der Umgang mit einer lebensbedrohlichen Krankheit, eine große Zahl an technischen Geräten, ein veränderter Schlaf- Wachrhythmus und eine entsprechende Lärmkulisse durch Alarmer und Personal ist nicht gerade das, was man sich im Allgemeinen unter einer der Genesung Kranker zuträglichen Atmosphäre vorstellt (HOPKINSON 1988; HENSCHEL 1977).

Dazu kommen häufig Schmerzen und Unannehmlichkeiten einerseits durch die zugrunde liegende Krankheit bzw. die erfolgte Operation, andererseits durch pflegerische (z.B. endotracheales Absaugen, Waschen, Wechseln der Kleidung, Lagern, Mobilisierung), diagnostische (z.B. Röntgenaufnahmen, Blutabnahmen, Bronchoskopien) oder therapeutische (z.B. Legen von Kathetern, Drainagen, Beatmung) Maßnahmen oder einfach durch lange Immobilität und Kontrollverlust (NOVAES 1999; DESBIENS 1996; HAYDEN 1994; MAZZEO 1995).

Folgen hiervon sind häufig Angst, Unruhe bzw. Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Erschöpfung und mangelnde Orientierung bzw. Delirien oder allgemeiner ausgedrückt psychischer Stress (TREGGIARI-VENZI 1996; FRASER 2000; SCHROEDER 1971; TOMLIN 1977).

Ely et al. berichten über eine hohe Inzidenz von Delirien auf Intensivstationen, welche außer Schmerzen die unterschiedlichsten Ursachen haben können (ELY 2001). Dazu zählen Arzneimittel, Entzugserscheinungen, hepatische Enzephalopathien, Elektrolytstörungen, Schlafmangel etc. (GEHLBACH 2002).

Trotz unterschiedlicher Ergebnisse, die Häufigkeit betreffend, zeigen Zahlreiche Studien und Berichte, dass Schmerzen und Angst regelmäßig Begleiter des Patienten während der Intensivtherapie sind und sich ein großer Teil der Patienten später ebenso daran erinnern kann, wie an andere unangenehme Erlebnisse, so z.B. Durst, Schlafprobleme oder starke Sekretion (PUNTILLO 1990; FERGUSON 1997; PAIEMENT 1979; HALLENBERG 1990; BERGBOM-ENGBERG 1989; WHIPPLE 1995; DESBIENS 1996; NOVAES 1999)

So ergab die Studie von Carroll an 213 Patienten in 13 Krankenhäusern, dass 64 % der Patienten während ihrer Zeit auf der Intensivstation oft mäßige bis starke Schmerzen hatten und Ferguson stellte fest, dass das Pflegepersonal in ihrer Studie an 43 Intensivpatienten die Schmerzen der Patienten signifikant niedriger einstufte als die Patienten selbst und damit unterschätzte (CARROLL 1999; FERGUSON 1997).

Gerade die Beatmung intubierter Patienten stellt hierbei eine besondere Belastung dar: Nicht nur die mechanischen Irritation durch den Tubus mit Husten- und Würgereiz, das endotracheale Absaugen und - je nach Beatmungsmodus stärker oder schwächer ausgeprägt (MORRIS 1994) - das unangenehme Gefühl der Beatmung mit unphysiologischen positiven inspiratorischen Drücken selbst, belasten den Patienten, sondern auch zusätzliche Stressoren, wie das Gefühl der Dyspnoe und vor allem die Einschränkungen in der verbalen Kommunikation mit der Umwelt (HAYDEN 1994; DONALD 1976; HENSCHERL 1977; LINK 1990; RIGGIO 1982).

In Abbildung 1.1 findet sich eine zusammenfassend eine Übersicht über mögliche Gründe für Unbehagen von beatmeten Patienten (nach FONTAINE 1994).

<ul style="list-style-type: none"> • Beklemmung • Angst • Durst • Schlaflosigkeit • Schmerzen • eingeschränkt sein • Unfähigkeit zu Sprechen • Immobilität • Dyspnoe • Verwirrung • Absaugung • Ärzte / Schwestern, die über einen, statt mit einem reden • Lärm 	<ul style="list-style-type: none"> • Stetige helle Beleuchtung • Unfähigkeit, die Tageszeit zu bestimmen • Sorge um in d. Nähe liegende Patienten • Arterielle Blutabnahmen • Stetige Unruhe auf der Station • Entwöhnung von der Beatmung • Unregelmäßige Lageänderungen • Ziehen des Tubus • Anblick unbekannter Geräte • Hilflosigkeit • Einsamkeit • Schmerzen in Mund und Hals
---	---

Abbildung 1.1: Mögliche Gründe des Unbehagens von beatmeten Patienten

Studienergebnisse zeigen, dass die angeführte Unfähigkeit zu Sprechen, zu den am meisten genannten Unannehmlichkeiten des Intensivaufenthaltes bei beatmeten Patienten gehört und teilweise gar einen höheren Stellenwert als Schmerzen, Angst oder die endotracheale Absaugung einnimmt (BERGBOM-ENGBERG 1989; HALLENBERG 1990).

Abbildung 1.2 zeigt die am häufigsten genannten Unannehmlichkeiten während der Beatmungsbehandlung aus einer retrospektiven Befragung von 158 Beatmungspatienten (nach BERGBOM-ENGBERG 1989).

	N	%
• Angst	74	47
• Unfähigkeit zu Sprechen	72	46
• Sekretion	62	39
• Schmerzen	57	36
• Schlafprobleme	56	35
• Panik	48	30
• Absaugung	48	30
• Unsicherheit	45	29
• Alpträume	41	26
• Extubation / Dekanülierung	31	20
• Synchronisationsprobleme	29	18
• Schwierigkeiten beim Wiederaufnehmen der Spontanatmung	17	11

Abbildung 1.2: Während der Beatmungsbehandlung erfahrene Unannehmlichkeiten nach Häufigkeit geordnet.

Neben der Tatsache, dass es ethisch geboten ist, die anvertrauten Patienten vor diesen schädlichen Einflüssen und Leiden zu bewahren, gibt es auch rein medizinische Gründe, die für eine adäquate Analgosedierung sprechen (siehe auch Kapitel 1.2.3)

Die Sedierung hilft auch -falls nötig- die Beatmung an sich zu erleichtern, zu verbessern oder gar zu ermöglichen. So durch Unterdrückung des eigenen Atemantriebes, des Hustenreflexes und Verbesserung der Synchronisation mit dem Beatmungsgerät und in Folge hiervon einer verbesserten Oxygenierung.

Auch besteht eine reelle Gefahr der unbeabsichtigten Extubation oder Entfernung von Kathetern, bzw. anderen Geräten (MION 2007). Diese wird durch eine Sedierung verringert, und hiermit die Sicherheit des Patienten erhöht. Übrigens wird durch die Sedierung das endotracheale Absaugen für den Beatmeten nicht nur leichter tolerabel, es verringert auch die Gefahren, die durch eine Steigerung des Hirndruckes hierbei entstehen können (MAZZEO 1995; GEHLBACH 2002).

Abbildung 1.3 gibt eine Übersicht über den potentiellen Nutzen von Sedierung für beatmete Patienten. (nach MAZZEO1995)

- Reduzierter Sauerstoff- und Energieverbrauch
- Verbesserte Beatmung und vermindertes Risiko eines Barotraumas
 - Verminderter intrinsischer PEEP
 - Synchronisation des Patienten mit dem Beatmungsgerät
 - Hemmung des Atemantriebes
- Verbesserung von Pflege, Wohlbefinden und Sicherheit des Patienten
 - Förderung von Schlaf
 - Reduzierung von Angst und Unannehmlichkeiten durch Tubus und Beatmung
 - Erleichtern der pulmonalen Absaugung und Vorbeugung von Nebenwirkungen
 - Verhindern vorzeitiger Extubation

Abbildung 1.3: *Potentieller Nutzen der Sedierung für beatmete Patienten.*

All dies verdeutlicht, wie wichtig die Sedierungsbehandlung ist, und weshalb Intensivpatienten meist irgendeine Form der Sedierung bzw. Analgesie benötigen, ganz besonders wenn sie beatmet sind (HOFFMANN 1988; MAZZEO 1995; SCHAFFRATH 2004; HANSEN-FLASCHEN 1994b; KONG 1989; SOLIMAN 2001).

So berichteten in Hansen-Flaschens Studie 84% der Intensivstationen, häufigen bis routinemäßigen Gebrauch sedierender Medikamente bei beatmeten Patienten (HANSEN-FLASCHEN 1991) und ein Ergebnis der aktuellen Studie von Samuelson et al. war, dass leicht sedierte Patienten ihre Erlebnisse auf der Intensivstation als belastender empfanden, als tiefer sedierte (SAMUELSON 2007).

Die am häufigsten genannten Indikationen für den Einsatz sedierender Medikamente bei beatmeten Patienten waren, einer Umfrage an Intensivstationen von 265 US-amerikanischen Krankenhäusern zufolge: „Um die Oxygenierung zu verbessern oder den Spitzendruck zu verringern“ (94,5 %), „um Angst zu behandeln“ (93%), „um exzessive oder gefährliche motorische Aktivität zu unterdrücken“ (89%) und „um Schlaf zu fördern“ (55,5%) (HANSEN-FLASCHEN 1991).

Als Ziele der Sedierung werden primär Analgesie und Anxiolyse genannt.

Der Patient soll also von Schmerzen befreit werden und eine gewisse Abschirmung von beunruhigenden Einflüssen erfahren. Hierbei ist die Sedierung in den letzten Jahren längst aus ihrem Schattendasein als „Begleittherapie“ herausgetreten und stellt heute einen integralen Bestandteil der Intensivtherapie dar (BURNS 1992; SCHAFFRATH 2004; HOFFMANN 1991; TONNER 2003).

Weitere Ziele können je nach Patient und Situation Hypnose, Amnesie, Senkung des Sauerstoffverbrauches und wie schon erwähnt, die Erleichterung der Beatmung und von Pflegemaßnahmen allgemein sein (GEHLBACH 2002; MAZZEO 1995).

Eine Amnesie ist für muskelrelaxierte Patienten obligatorisch. Es scheint sinnvoll zu sein, diese auch bei allen Anderen für die Zeit des Intensivaufenthaltes zu erreichen, um unangenehme Erlebnisse (s.o.) nicht erinnerlich zu machen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Unfähigkeit sich an Tatsachen aus der Krankheitszeit zu erinnern, negative psychische Folgen haben könnte (JONES 2001; GRIFFITHS 1996).

Schlafstörungen sind auf Intensivstationen häufig (BERGBOM-ENGBERG 1989; JONES 1979) und es wurde mehrfach gezeigt, dass Intensivpatienten gestörte Tag-/Nachtrhythmen und abnorme Schlafmuster aufweisen (DLIN 1971; REDEKER 2000; MISTRALETTI 2008). Letztere können allerdings auch durch Sedativadosen entstehen (COOPER 2000; MISTRALETTI 2008).

Da Schlafentzug für Patienten eine Belastung darstellt und Schlaf dem Heilungsprozess zuträglich ist, erscheint es sinnvoll, ggf. nachts die Sedierung zu verstärken, auch wenn wenig darüber bekannt ist, inwiefern der durch Sedativa aufrechterhaltene schlafähnliche Zustand mit physiologischem Schlaf vergleichbar ist, da die erholsamsten Schlafphasen verkürzt werden und es - ähnlich wie bei der Frage der Amnesie - an evidenten Daten bezüglich dem Patientenoutcome mangelt (NOVAES 1999; ADAM 1984; TUNG 1995; JACOBI 2002; BURNS 1992; DROUOUT 2008).

1.2.2 Methoden der Analgosedierung

Die meisten Indikationen für eine Sedierungsbehandlung manifestieren sich für den Kliniker in Form des Delirs bzw. als Unruhe oder Agitation.

Falls es die Situation zulässt, sollte Zunächst nach der zugrunde liegenden Ursache geforscht und diese nach Möglichkeit behoben, sowie das Beatmungsregime optimiert werden, bevor mit einer medikamentösen Sedierung begonnen wird (JACOBI 2002).

So können außer den bereits in 1.1.1 aufgeführten Schmerzen und Beschwerden z.B. auch Hypoxie, Hyperkapnie, Drogen-/ Medikamentenentzug, hepatische-/ urämische Enzephalopathie, Hypoglykämie, Elektrolytstörungen, Medikamente, Traumata, Infektionen, Blutungen, Tumoren, Psychosen und hormonelle Störungen zu genannten Symptomen führen, sodass man u.U. durch Sedierung nur ein Symptom, nicht aber die Ursache behandelt (CRIPPEN 1990; HARPER 1995).

Wo möglich, sollte daran gedacht werden, die Situation bzw. Umgebung des Patienten allgemein zu verbessern. So kann z.B. das Vorhandensein von Fenstern und der Geräuschpegel auf der Station einen Einfluss auf den Sedierungsbedarf von Intensivpatienten haben (KEEP 1980; REDDING 1977) und viele Ängste können durch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie verbesserte Kommunikation und regelmäßige Verwandtenbesuche gebessert werden (FONTAINE 1994; JACOBI 2002).

Schulte am Esch forderte von der Analgosedierung folgendes (SCHULTE AM ESCH 1986):

- streng indizierte, aber konsequente Analgesie
- möglichst komplette Anxiolyse und Amnesie
- erhaltene Ansprechbarkeit, schnelle Erholung und Kooperativität
- der neurologische Status muss jederzeit überprüfbar sein

Abbildung 1.4: Maximalforderungen an die Analgosedierung

Diese Forderungen sind Maximalforderungen bei denen der Begriff Analgosedierung offensichtlich vor allem als zum Schutz vor den in Kapitel 1.1.1 genannten intensivmedizinischen Stressoren durchgeführte Maßnahme verstanden wird.

Bei agitierten Intensivpatienten, die aus respiratorischen, metabolischen oder hämodynamischen Gründen sediert werden müssen, kann eine stärkere Sedierung, oder gar wie es Lehmann formuliert, eine Art Allgemeinanästhesie notwendig sein (LEHMANN 1991).

Die Forderungen an das ideale Sedativum sind entsprechend (GEHLBACH 2002; LINK 1990; FREEMAN 1988; OSTERMANN 2000):

- Schneller Wirkungseintritt und schnelle Beendigung der Wirkung nach dem Absetzen
- keine Akkumulation, keine wirksamen Metaboliten
- leichte Titrierbarkeit unterschiedlicher Sedierungstiefen
- keine Organtoxizität
- keine Nebenwirkungen
- keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Metabolisierung unabhängig von der Leber-, Nieren- und Lungenfunktion
- keine hämodynamischen Wirkungen
- kein Suchtpotential, keine Toleranzentwicklung oder Entzugssymptomatik
- günstiger Preis der entsprechenden Tagesdosis

Abbildung 1.5: Forderungen an ein „ideales“ Sedativum

All diese Forderungen an die Analgosedierung bzw. das entsprechenden Medikament (gleichzeitig) zu erfüllen, scheint illusorisch und es wird deutlich, dass am ehesten Kombinationen von Medikamenten in der Lage sind, diesem Ideal nahe zu kommen, auch wenn sie nicht nur Vorteile gegenüber der Gabe von einzelnen Medikamenten haben (STOLTZFUS 1995).

Eine Vielzahl von Medikamenten steht zur Analgosedierung zur Verfügung und eine Vielzahl wird - in unterschiedlichsten Kombinationen - auch angewandt.

Eine Umfrage in den Vereinigten Staaten ergab, dass die Anzahl der verschiedenen zur Sedierung im Einsatz befindlichen Medikamente pro Intensivstation von 1 bis 9 (Durchschnittlich 4,9) reichte, wobei insgesamt von den 164 befragten Stationen 18 verschiedene Sedativa benutzt worden waren (HANSEN-FLASCHEN 1991) und eine Befragung Solimans an europäischen Kliniken ergab gar die Verwendung von 22 verschiedenen Medikamente mit großen internationalen Unterschieden (SOLIMAN 2001).

Die Durchführung der Analgosedierung ist also wenig standardisiert und oftmals stark empirisch geprägt, was einerseits sicherlich an großen Unterschieden im Patientengut liegt, andererseits darauf hindeutet, dass es an einem idealen Therapieschema mangelt.

Ostermann stellt fest, dass nur ein kleiner Teil der verwendeten Medikamente in mehr als 1-2 randomisierten, kontrollierten Studien evaluiert wurde (OSTERMANN 2000).

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick nur über die gebräuchlichsten Medikamente gegeben werden:

Opioide

Die aus dieser Gruppe verwendeten Medikamente haben durch ihren -unterschiedlich ausgeprägten- Agonismus an μ -, δ - und κ - Rezeptoren recht ähnliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile, bei unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften.

Sie wirken sowohl zentral als auch spinal analgetisch, außerdem antitussiv, sedierend und atemdepressiv, wobei letzteres bei beatmeten Patienten eine durchaus „erwünschte Nebenwirkung“ sein kann. Amnestische Eigenschaften weisen sie nicht auf und die sedierenden sind nicht so stark ausgeprägt, wie die der Benzodiazepine oder des Propofols.

Als Nebenwirkungen sind u.a. Obstipation, Abhängigkeit, Schwindel und Übelkeit zu nennen. Im Übrigen wird der Sympathikotonus vermindert, was zwar ebenfalls erwünscht sein kann - z.B. bei Herzinfarkt oder Lungenödem- aber bei Hypovolämen Patienten, die zur Erhaltung der Normotonie einen erhöhten Sympathikotonus aufweisen, zur Hypotonie führen kann.

Die Wirkungen der Opioide können durch den reinen Antagonisten Naloxon aufgehoben werden.

In Nordamerika ist Morphin sehr gebräuchlich, dessen Wirkungseintritt mit 5-10 Minuten relativ langsam und dessen Wirkungsdauer dosisabhängig ca. 4 h bei einer Einzeldosis beträgt. Morphin kann durch Histaminausschüttung zu Bronchokonstriktion und Hypotonie führen, hat aktive Metaboliten durch die seine Wirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert wird. Als Dosierung findet man Empfehlungen von 2-15 mg/h (BION 1986; AITKENHEAD 1998).

In Europa ist hingegen Fentanyl, ein ca. zweihundertfach stärker als Morphin analgetisch wirksames synthetisches Opioid das am häufigsten zur Analgosedierung eingesetzte. Des Weiteren gewinnen Sufentanil und Remifentanil aufgrund evtl. vorteilhafter pharmakokinetischer Eigenschaften zunehmend an Bedeutung (MUELLEJANS 2006; PARK 2007). Bei Martins aktueller Umfrage an anästhesistisch geleiteten deutschen Intensivstationen wurde bereits Sufentanil häufiger als Fentanyl verwendet (MARTIN 2006).

Fentanyl hat eine hohe Fettlöslichkeit, mit 30-60 Sekunden einen schnellen Wirkungseintritt und seine Wirkdauer liegt bei Einmalgabe bei nur ca. 0,5-1 h. Die Wirkungen auf den Kreislauf sind vor allem bei kontinuierlicher Gabe weit weniger ausgeprägt, als bei Morphin. Außerdem sind seine Metaboliten kaum aktiv, seine Pharmakokinetik wird durch die Nierenfunktion wenig beeinflusst und im Gegensatz zu Morphin ist seine Metabolisierung

erst bei schweren Leberschäden beeinträchtigt. Allerdings tritt bei längerer und hochdosierter Applikation eine Kumulation in peripheren Geweben ein, die nach Absetzen durch Rückverteilung zu einer starken Verlängerung der Wirkdauer bis ca. 16 Stunden führt und eine Toleranz tritt schneller auf, als bei Morphin. (BARR 1995; BURNS 1992; SCHAFFRATH 2004; FREEMAN 1988; GEHLBACH 2002; MAZZEO 1995; JACOBI 2002; LEVINE 1994; SOLIMAN 2001; SHAPIRO 1995).

Dosierungsempfehlungen liegen bei 50-500 µg/h bis maximal 800 µg/h bzw. 0,7-10µg/kg/h (LINK 1990; CRIPPEN 1990; JACOBI 2002)

Benzodiazepine

Diese wirken durch Agonismus an einer spezifischen Bindungsstelle der GABA_A-Rezeptoren, wo sie die Wirkung von GABA verstärken, zentralnervös dämpfend. Auch die einzelnen Benzodiazepine unterscheiden sich vornehmlich in ihrer Pharmakokinetik und kaum in ihrer Pharmakodynamik. Sie wirken dosisabhängig anxiolytisch, sedierend, hypnotisch, anterograd amnestisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend und in höheren Dosen atemdepressiv, jedoch nicht analgetisch (BURNS 1992; CRIPPEN 1990).

Alle Wirkungen der Benzodiazepine lassen sich durch Flumazenil antagonisieren.

Das bekannteste ist Diazepam, das durch eine vergleichbar lange Halbwertszeit und Kumulation wirksamer Metabolite zur Langzeitanwendung bei der Analgosedierung ungeeignet ist (LINK 1990).

Bei den Benzodiazepinen lassen sich ebenfalls geographische Unterschiede in der Verwendung feststellen. Während in unseren Breiten Midazolam auch zur Langzeitanwendung (>24 h) das am meisten verwendete ist, gibt man in Nordamerika Lorazepam den Vorzug (HANSEN-FLASCHEN 1991; SOLIMAN 2001; JACOBI 2002; SHAPIRO 1995). Lorazepam weist allerdings eine wesentlich längere Wirkung von 6-10 Stunden und eine Halbwertszeit von 8-15 h bei einem Wirkungseintritt nach ca.5 Minuten auf. Midazolam hingegen ist wesentlich lipophiler, wodurch es einen sehr schnellen Wirkungseintritt nach 0,5-5 Minuten bei einer Wirkdauer von 0,5-2 h nach Einmalgabe und einer Halbwertszeit von 3-11 h zeigt, wobei v.a. bei älteren Menschen große Schwankungen auftreten (FREEMAN 1988).

Der aktive Metabolit 1-Hydroxy-Midazolam ist wesentlich weniger wirksam und weist eine kürzere Eliminationshalbwertszeit auf als die Muttersubstanz.

Kontinuierliche Gaben, besonders von hohen Dosen führen auch bei Midazolam zur Umverteilung in periphere Gewebe, was zu einer starken Wirkungsverlängerung durch

Rückverteilung führen kann, welche bei Albuminmangel, Nierenversagen oder Adipositas durch Kumulation noch verstärkt wird und zu einem Überhang bis hin zu Tagen führen kann (BYATT 1984; VREE 1989; JACOBI 2002; LEVINE 1994; BARR 1995; CARRASCO 1993a).

Oldenhof fand bei Intensivpatienten sehr stark schwankende Eliminationshalbwertszeiten zwischen 84 und 2382 Minuten und Aufwachzeiten von 3 bis über 10 Stunden nach Absetzen des Medikaments und Pohlman berichtet von Aufwachzeiten über 24 h (OLDENHOF 1988; POHLMAN 1994).

Die Benzodiazepine können als Nebenwirkung Blutdrucksenkend wirken, was allerdings auch hier lediglich bei hypovolämischen oder Patienten mit verstärktem Sympathikotonus stärker ins Gewicht fällt (GEHLBACH 2002).

Die Dosierungsvorschläge zur Analgosedierung variieren stark zwischen 2,1 und 14 mg/h bzw. 0,04 und 0,2 mg/kg/h (RITZ1991; JACOBI 2002). Auch höhere Dosen, als die gewöhnlich in der Literatur angegeben (mehr als 20 mg/h) werden gelegentlich benötigt und verabreicht (CRIPPEN 1990; POHLMAN 1994; HOFFMANN 1991), allerdings bleibt bei manchen Patienten eine Steigerung des Effektes aus, wenn diese trotz hoher Dosen nicht adäquat sediert sind und man die Dosis weiter steigert, was an einer Sättigung der GABA-Rezeptoren liegen dürfte (BURNS 1992).

Propofol

Auch Propofol wirkt am GABA-Rezeptor und das Medikament wirkt ebenso wie die Benzodiazepine dosisabhängig hypnotisch-sedativ, anxiolytisch und amnestisch. Die amnestischen Eigenschaften sind schwächer, als die der Benzodiazepine und es erzeugt, ebenso wie diese, keine Analgesie. Eine Atemdepression tritt v.a. nach Bolusapplikationen auf.

An bei der Analgosedierung wesentlichen Nebenwirkungen ist eine Senkung des arteriellen Blutdruckes aufgrund von Vasodilatation zu nennen, des Weiteren kann es zur Hypertriglyzeridämie, Laktazidose und kardialen Komplikationen kommen (D'ATHIS 1989; NEWMAN 1987; LEVINE 1994; GEHLBACH 2002).

Zur Infusion wird ein separater Zugang benötigt.

Seine Pharmakokinetischen Daten sind günstig mit einem raschen Wirkungseintritt nach 1-5 Minuten und einer dosisabhängigen Wirkdauer von nur wenigen Minuten nach Einmalgabe, bedingt durch schnelle Umverteilung, und einer Eliminationshalbwertszeit von 4-7 h bei kontinuierlicher Infusion (GEHLBACH 2002; SHAPIRO 1995).

Die Pharmakokinetik ändert sich bei Leber- oder Nierenschäden nicht signifikant, es besitzt keine aktiven Metaboliten und bei Langzeitgaben verlängert sich die Wirkungszeit nur wenig (JACOBI 2002).

Etliche Studien zeigen, dass Propofol gegenüber Midazolam auch bei Langzeitanwendung nach dem Absetzen zu wesentlich schnellerer Erholung des Patienten führt, allerdings bleibt unklar, inwiefern die kürzere Zeit bis zur Extubierung auch einen kürzeren Intensivaufenthalt nach sich zieht (CARRASCO 1993a; OSTERMANN 2000)

Ostermann schreibt auch, dass Propofol während Kurzzeitanwendung und Midazolam für die Langzeitsedierung kostengünstiger sein könnte.

Dosierungen werden im Bereich von 0,3 mg/kg/h bis hin zu 5 mg/kg/h angegeben (GROUNDS 1987; D'ATHIS 1989; JACOBI 2002).

Andere Medikamente

Andere Medikamente werden seltener, bzw. nur bei bestimmten Indikationen eingesetzt.

Zentrale α - Agonisten wie Clonidin oder Dexmedetomidin wirken sowohl anxiolytisch-sedativ, analgetisch als auch antihypertensiv und nicht atemdepressiv. Sie können zur Dosisreduktion von Analgosedativa, bei Alkohol- und Medikamentenentzügen und zur Basissedierung eingesetzt werden, ihrer Wirkung entsprechend besonders vorteilhaft bei hypertensiven Patienten.

Ketamin wirkt dosisabhängig analgetisch und sedativ, blutdrucksteigernd und bronchodilatativ. Es kann eingesetzt werden um Analgosedativa oder Katecholamine zu sparen, und unterdrückt die Toleranzentwicklung gegenüber Opiaten. Außerdem bei Patienten mit therapierefraktären Bronchospasmen. Aufgrund seiner Nebenwirkungen, wie Halluzinationen, Delirien und Dysphorien, sollte es nur gemeinsam mit anderen Sedativa gegeben werden.

Neuroleptika wie Promethazin und Haloperidol werden gelegentlich zur Sedierung eingesetzt, wobei sie sich aufgrund ihres Wirkungsspektrums besonders bei produktiv-psychotischen Syndromen und Agitiertheit bzw. Delirien als vorteilhaft erweisen (JACOBI 2002; CRIPPEN 1990; LEVINE 1994; SCHAFFRATH 2004; SHAPIRO 1995).

Es wird deutlich, dass durch veränderte Pharmakodynamik- und kinetik bei der Analgosedierung Probleme auftreten, die es bei kurzzeitiger Anwendung der Medikamente nicht, oder nur in geringerem Maße gibt, so z.B. die Tatsache, dass kurzwirksame

Medikamente nach kontinuierlicher Infusion zu langwirksamen werden können (BODENHAM 1988; WHEELER 1993; BYATT 1984; OLDENHOF 1988).

Ein weiteres Problem ist die Toleranzentwicklung gegenüber den Analgosedativa, die bei Langzeitanwendung trotz starker Dosissteigerung zu unbefriedigenden Sedierungslevels führen und zum Wechsel des Agens zwingen kann. (SCHULTE AM ESCH 2000, S.327; HOFFMANN 1991; TUNG 1995)

Auch Entzugsphänomene treten nach längerer Anwendung eher auf. Chammarano fand bei beatmeten, mit Fentanyl und Lorazepam behandelten Patienten, nach mehr als 7 Tagen Intensivaufenthalt eine Inzidenz von 32,1%, wobei das Auftreten von Entzugssymptomen signifikant mit der Höhe der Medikamentendosen und der Beatmungsdauer korrelierte. Zur Vermeidung sollte ein abruptes Absetzen der Medikamente vermieden werden (CAMMARANO 1998; JACOBI 2002; GEHLBACH 2002).

Das Kombinieren von Medikamenten bringt hier außer der Addition von unterschiedlichen Wirkungen auch eine mögliche Dosisreduktion durch sich potenzierende synergistische Effekte, wodurch Toleranz, Entzug, Akkumulation und Nebenwirkungen evtl. vorgebeugt werden kann (SHORT 1992). Als günstig hat sich eine Kombination von Analgetika und zentral dämpfenden Substanzen erwiesen, wobei vorrangig Opiate wie Fentanyl und Sufentanyl mit Benzodiazepinen wie Midazolam oder auch mit Propofol kombiniert werden (HOFFMANN 1991; MARTIN 2005a; HOFFMANN 1988; SOLIMAN 2001).

Problematisch ist allerdings, dass sich auch unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. die hämodynamische Effekte bei der Kombination von Fentanyl und Midazolam, potenzieren könnten, auch wenn die Datenlage dazu nicht eindeutig ist (HOFFMANN 1991; LEVINE 1994; CRIPPEN 1990; GEHLBACH 2002; HOFFMANN 1988; STOLTZFUS 1995).

Short fordert daher, dass Medikamentenkombinationen als „neues Medikament“ angesehen werden sollten, da ihr Zusammenwirken unvorhersehbar ist und nicht die addierten Einzelwirkungen der jeweiligen Medikamente reflektiert (SHORT 1992).

Basis einer erfolgreichen Analgosedierung ist, zunächst eine adäquate Schmerzbehandlung durchzuführen und falls die Situation es gestattet erst dann -soweit noch nötig- zusätzlich sedierende Medikamente zu verabreichen, da z.B. Benzodiazepine oder Propofol keine analgetische Wirkung haben, und daher den Grund einer evtl. rein schmerzbedingten Unruhe des Patienten nicht beseitigen können. Es muss also zwischen nicht adäquater Analgesie und nicht adäquater Sedierung unterschieden werden (JACOBI 2002; SCHAFFRATH 2004; LEHMANN 1991; LINK 1990).

Dies macht auch deutlich, warum es wenig Sinn macht, analgetisch- sedative Medikamentenkombinationen in einem fixen Verhältnis zu verabreichen.

Für die Analgosedierung allgemeingültige Empfehlungen zur anzustrebenden Sedierungstiefe zu geben, macht im Prinzip genauso wenig Sinn, da dies ebenso wie die Medikamentenauswahl und der Anteil der analgetischen- und sedativen Medikamentenkomponente von der individuellen Patientensituation abhängt (MAZZEO 1995). Hopkinson nähert sich der Problematik, indem er die Patienten in 3 Gruppen einteilt (akut kranke instabile Patienten, akut kranke stabile Patienten und chronisch kranke Patienten) deren Sedierungsbedarf differiert (HOPKINSON 1988). Genau genommen muss die Sedierung jedoch für jeden einzelnen Patienten „maßgeschneidert“ sein, indem man ein individuelles Sedierungsziel festlegt, dessen Erreichen man regelmäßig überprüft und das man möglichst häufig an die aktuelle Situation anpasst (BURNS 1992; FREEMAN 1988, JACOBI 2002; SESSLER 2008b) .

Dennoch werden immer wieder Empfehlungen, Meinungen oder Umfragen, die optimale Sedierungstiefe betreffend veröffentlicht.

Daran kann man gleichsam bemerken, wie sich die Idee vom „idealen Sedierungsniveau“ in den letzten 2 Jahrzehnten verändert hat. In seinem häufig zitierten Artikel von 1981 schreibt Merriman, dass in Großbritannien 23 von 34 Intensivstationen (68%), nach der idealen Sedierungstiefe befragt, einen tief sedierten, völlig von der Umwelt losgelösten Patienten angaben (MERRIMAN 1981).

Schon 6 Jahre später waren bei Bions postalischer Umfrage, ebenfalls in Großbritannien, 69% der antwortenden Intensivstationen der Meinung „schlafend, aber leicht erweckbar“ sei die richtige Erwiderung auf die gleiche Frage (BION 1987).

Auch aktuellere Umfragen kommen zu ähnlichen Ergebnissen (HANSEN-FLASCHEN 1991; RITZ 1991)

Als Richtlinie wird heutzutage ein Patient angegeben, der zwar seine Krankheit, den Intensivaufenthalt und alle unangenehmen Prozeduren schmerzfrei und ruhig erträgt, also schädlichen und Stress erzeugenden Einflüssen gegenüber abgeschirmt ist, aber dennoch kooperativ, jederzeit erweckbar und neurologisch beurteilbar ist, entsprechend einer Punktzahl von 2-3 auf der Ramsey Sedation Scale (RAMSAY 1974; siehe Kapitel 1.3.2).

Jedoch fand Ostermann in seinem Review bei verschiedenen Autoren völlig unterschiedliche angaben zum idealen Sedierungslevel, welche einen Ramsey- Score von 2 bis 5 umfassten (OSTERMANN 2000).

Eine tiefe Sedierung, mit völlig von der Umwelt gelösten, quasi in Narkose befindlichen Patienten soll Empfehlungen zufolge besonderen Indikationen, wie z.B. kritischer Oxygenierung/Beatmung, Bauchlage, oder neurochirurgischen Fällen vorbehalten bleiben (HOPKINSON 1988; JACOBI 2002; SCHAFFRATH 2004; BURNS 1992; TUNG 1995).

Leider ist es bei schwerkranken Patienten teils nicht möglich, all diese -zweifelsfrei sinnvollen- Forderungen zu erfüllen, sodass zunächst eine tiefere Sedierung bis hin zu einem Ramsey Score von 5-6 durchgeführt werden muss, um den Patienten hämodynamisch, respiratorisch oder metabolisch zu stabilisieren, und daraufhin, sobald dies möglich ist, eine leichtere Sedierungsstufe anzustreben (LEHMANN 1991; GEHLBACH 2002).

Ebenso ist die mit erheblichen Nebenwirkungen verbundene Gabe neuromuskulär blockierender Stoffe z.B. zur Erleichterung der Beatmung seit Merriman stark zurückgegangen und heute nur absoluten Ausnahmen nach Ausschöpfung aller anderer Mittel vorbehalten, zumal eine tiefe Sedierung z.B. mit Benzodiazepinen ebenfalls relaxierend wirkt, es diesbezüglich an Daten mangelt und Studien zeigen, dass Muskelrelaxanzien hinsichtlich der respiratorischen Mechanik keinen Vorteil gegenüber einer tiefen Sedierung bringen (PRIELIPP 1995; LOWSON 1999; RUSSEL 2002; PUTENSEN 1994).

Essentiell ist es, die Sedierungstiefe der Patienten einzuschätzen (siehe Kapitel 1.3) und die Sedierung regelmäßig anzupassen. Brattebø konnte zeigen, dass die Verwendung von Sedierungsscores und -protokollen, die Beatmungszeit signifikant verkürzt und Brook untersuchte die Verwendung von Sedierungsprotokollen und kam zu dem Ergebnis, dass diese im Vergleich zu rein empirischer Sedierung zu signifikant kürzeren Beatmungszeiten, i.V.-Sedierungszeiten, Intensivaufenthalten und Krankenhausaufenthalten führt (BROOK 1999; BRATTEBØ 2002). Jedoch gibt es auch hier kontroverse Ergebnisse (WILLIAMS 2008)

Die Frage, ob man Analgosedativa in der Langzeitsedierung besser kontinuierlich oder per Bolusgabe bzw. mit Unterbrechungen gegeben sollte, hat in den letzten Jahren verstärkt Beachtung gefunden.

Für eine kontinuierliche Gabe spricht die Möglichkeit einer genauen Titrierung des optimalen individuellen Sedierungslevels. Dadurch lassen sich starke Schwankungen der Plasmaspiegel und damit einhergehend, Phasen der Über- und Untersedierung mit konsekutiven Schwankungen hämodynamischer Parameter und des Hirndruckes vermeiden. Übrigens dürfte der personelle Aufwand geringer sein. Dagegen spricht das erhöhte Risiko, eine Toleranz zu induzieren, sowie durch Medikamentenakkumulation prolongierte Beatmungs- und Liegezeiten zu erzeugen, was wiederum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens typischer

Komplikationen erhöht (HOPKINSON 1988; BURNS 1992; LEVINE 1994; GEHLBACH 2002, CRIPPEN 1990; CARRASCO 1993b; LINK 1990).

Kollef fand in seiner Studie an 242 beatmeten Intensivpatienten, dass diejenigen, die nach der Intubation eine kontinuierliche i.V. Analgosedierung benötigten, selbst dann signifikant längere Beatmungszeiten, Intensiv- und Krankenhausaufenthalte vorwiesen, als die Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, wenn die Daten beider Patientengruppen um mögliche Einflussgrößen wie Alter, APACHE II-Score etc. bereinigt waren (KOLLEF 1998). Allerdings darf man nicht unerwähnt lassen, dass mehr als die Hälfte der Patienten in der Gruppe ohne kontinuierliche i.V. Sedierung, nach der Intubation nicht etwa intermittierende Gaben, sondern überhaupt keine i.V. Sedierung erhielt, was das Ergebnis doch um einiges weniger überraschend erscheinen lässt.

Die bekannte randomisierte Studie von Kress vergleicht hingegen Patienten, denen ihre kontinuierlich verabreichte sedierende i.V. Medikation 1 mal täglich komplett abgesetzt wurde, bis diese wach waren oder Indikationen für ein Wiederansetzen (mit angepasster, niedrigerer Dosierung) boten, mit einer konventionell kontinuierlich i.V. sedierten Kontrollgruppe, mit dem Ergebnis, dass zwar nicht der gesamte Krankenhausaufenthalt, aber sowohl die Beatmungszeit als auch der Intensivaufenthalt bei der Gruppe mit täglich unterbrochener Gabe signifikant kürzer war (KRESS 2000).

Eine nachfolgende retrospektive Studie am gleichen Patientenkollektiv zeigt darüber hinaus, dass in der Gruppe mit täglicher Unterbrechung der Analgosedierung, intensivtypische Komplikationen signifikant seltener waren (SCHWEICKERT 2004) und weitere deuten darauf hin, dass die genannte Unterbrechung keine nachteiligen psychischen Folgen oder erhöhte Inzidenzen myokardialer Ischämien nach sich zieht (KRESS 2003; KRESS 2007).

Verschiedene Studien haben jüngst auch hier unterschiedliche, jedoch meist positive Ergebnisse hervorgebracht (GIRARD 2008; MEHTA 2008; DE WIT 2008; MORANDI 2008).

Allgemein wird eine konsequente, regelmäßige Beurteilung und Anpassung der Sedierungstiefe, der Indikation für die Sedierung und des Sedierungszieles durch ein Sedierungsprotokoll und entsprechende Scoringsysteme als Vorteilhaft empfohlen (GEHLBACH 2002; JACOBI 2002; SESSLER 2008a).

1.2.3 Folgen zu geringer oder zu starker Sedierung

Einige der Risiken von Über- bzw. Untersedierung ergeben sich bereits aus den vorhergehenden Abschnitten, trotzdem soll hier nochmals kurz darauf eingegangen werden, welche nachteiligen Konsequenzen inadäquate Analgosedierung mit sich bringt.

Die Überschrift dieses Kapitels suggeriert, dass es ein ideales und folgen- bzw. nebenwirkungsloses Level der Sedierung für jeden Patienten gibt, aber in der Praxis hat natürlich jede Sedierungsbehandlung auch unerwünschte Wirkungen, sodass Sedierung besonders bei schwerkranken, beatmeten Patienten immer eine Gratwanderung zwischen den Folgen tiefer und flacher Sedierung darstellt (GEHLBACH 2002).

Grundsätzlich muss man zwischen schädlichen Medikamentennebenwirkungen und schädlichen Folgen der Sedierungstiefe selbst unterscheiden. Auf Erstere soll an dieser Stelle nur am Rande eingegangen werden, da manche allerdings dosisabhängig auftreten, können sie auch als Risiken gelten, die eine tiefe Sedierung mit sich bringt (LEDINGHAM 1988).

Eine zu geringe Analgosedierung mit direkten Folgen wie Schmerzen, Angst und Agitation führt zu körperlichen Reaktionen im Sinne einer Stressreaktion. Der Sympathikotonus und die Spiegel von Katecholaminen und katabolen Hormonen wie Kortisol und Glucagon sind erhöht, was zu Tachykardie, Vasokonstriktion, erhöhter Myokardkontraktilität, Hypertonie und darüber hinaus zu katabolen Reaktionen mit gesteigerter Lipolyse, Gluconeogenese, Glycogenolyse, negativer Stickstoffbilanz und Immunsuppression führt. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf und Energieverbrauch, teils schlechtere Organdurchblutung, sowie ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbereitstellung und -bedarf sind die Folgen. Erhöhte ADH- und Aldosteronsekretion kann zu metabolischen- und Elektrolytentgleisungen führen. Das Risiko myokardialer Ischämien oder Arrhythmien steigt ebenso wie das pulmonaler Komplikationen und auch die Wundheilung und Blutgerinnung können beeinträchtigt sein (EPSTEIN 1999; MAZZEO 1995; TUNG 1995; LEWIS 1994; KUCKELT 1990; SOLIMAN 2001; DESAI 1999; MC ARDLE 1999).

Als Folge ungenügender Analgosedierung kommt es bei Beatmeten zur mangelnden Synchronisation mit dem Beatmungsgerät und damit zum Atmen gegen die Aktionen desselben. Außer einer uneffektiven Oxygenierung führt dies zu vermehrter Anstrengung und damit erhöhtem Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig eingeschränkter CO₂- Elimination. Die entstehenden, extrem hohen intrathorakalen Drücke erhöhen das Risiko eines Barotraumas, verringern den venösen Rückstrom zum Herzen und damit auch dessen Auswurfleistung.

Zusätzlich kann ein extremer Hustenreiz auftreten, was durch endotracheales Absaugen noch verstärkt wird. In der Folge kann bei Patienten mit vorbestehender Hirndruckproblematik dieser weiter ansteigen.

Schließlich besteht bei nicht ausreichender Sedierung die nicht unerhebliche Möglichkeit der Selbstgefährdung durch Entfernen von Geräten und Kathetern oder Selbstextubation (MAZZEO 1995; GEHLBACH 2002; FRASER 2001; VASSAL 1993; TUNG 1995; MION 2007).

Abbildung 1.6 zeigt einen Überblick über Gefahren, die durch zu starke oder zu schwache Sedierung entstehen können. (nach BURNS 1992)

Risiken von Untersedierung	Risiken von Übersedierung
<ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Unbehagen • Schmerzen • Hypertonie • Tachykardie • Ausbleiben der Synchronisation zw. Beatmungsgerät und Patient (führt zu Hypoxie und Hyperkapnie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Koma • Atemdepression • Hypotonie • Bradykardie • Ileus • Nierenversagen^I • Thrombose • Immunsuppression^{II}
<p>I Hill et al. (1991)</p> <p>II Moudgil (1981); Tubaro et al. (1983)</p>	

Abbildung 1.6: Risiken von Über- und Untersedierung

Infolge einer (zu) tiefen Sedierung kommt es zur Atemdepression, was bei beatmeten Patienten zwar, wie in Kapitel 1.2.1 ausgeführt, erwünscht sein kann, allerdings die Anwendungsmöglichkeiten assistierter Beatmungsverfahren einschränkt und auf längere Sicht zur Atrophie der Atemmuskulatur führt.

Weitere Folgen können Hypotonie, verminderte gastrointestinale Motilität und ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen sein (BURNS 1992; BOSSCHA 1998; DURBIN 1994; TUNG 1995).

Auch das Risiko, Entzugssymptome zu entwickeln steigt mit der Sedierungstiefe und eine mangelnde Beurteilbarkeit des Patienten kann zerebrale, intrathorakale und intraabdominelle Ereignisse verschleiern (CAMMARANO 1998; GEHLBACH 2002).

Da die Tiefe der Sedierung auch Einfluss auf die Beatmungsdauer und den Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthalt hat, steigen mit tieferen Sedierungsstadien auch die Risiken entsprechender Komplikationen (SCHWEICKERT 2004; KOLLEF 1998; KRESS 2000; BROOK 1999).

Intensivstationen behandeln 3-5% der Patienten, verursachen aber 10-15% der Kosten eines Krankenhauses (MARTIN 2004). In Zeiten von begrenzten finanziellen Ressourcen, darf man daher nicht vergessen, dass eine tiefe Sedierung höhere Kosten mit sich bringt. Nicht nur die Medikamentenkosten für die Analgosedierung selbst steigen durch stärkere Sedierung an, sondern vor allem auch die Folgekosten. Zum Beispiel benötigt man bei der Gabe von hohen Analgosedativadosen u.U. mehr positiv inotrope und vasokonstriktive Substanzen, um den Blutdruck auf einem günstigen Niveau zu halten und die Folgekosten einer verlängerten Beatmungs- und Intensivaufenthaltsdauer sind nicht zu unterschätzen, ganz abgesehen von Kosten, die durch vermehrte Komplikationen entstehen. So konnte Kress zeigen, dass bei Patienten in der konventionell sedierten Kontrollgruppe signifikant mehr CT- und MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden, als in der Gruppe, in der die Sedierung einmal täglich unterbrochen worden war (KRESS 2000; CHENG 1995; ARMSTRONG 1994; SCHFFRATH 2004).

Wie eingangs erwähnt, sollten Intensivpatienten also so tief wie nötig, aber so flach wie möglich sediert werden.

1.3 Beurteilung von Sedierungstiefe und Analgesie

Generell besteht eine Tendenz zur Übersedierung, was verschiedene Gründe haben dürfte. Einerseits wird man „zur Sicherheit“ eher tiefer als flacher sedieren, um dem Patienten unangenehmes zu ersparen, auf der anderen Seite bemerkt man eine zu flache Sedierung mit ängstlichen, unruhigen oder gar agitierten Patienten, die gegen das Beatmungsgerät atmen sicherlich eher, als eine zu tiefe, bei der der Patient still, „kooperativ“ und die Pflege u.U. erleichtert ist (BURNS 1992).

Das vorangegangene Kapitel über Folgen von Über- und Untersedierung verdeutlicht, wie wichtig es ist, die aktuelle Sedierungstiefe möglichst genau und regelmäßig einschätzen zu können, um das für den entsprechenden Patienten indizierte Sedierungslevel zu halten und schädliche Folgen bzw. zusätzliche Belastungen zu vermeiden (siehe Kapitel 1.2.3).

Laut Burns ist das Überwachen der Sedierungstiefe nach der Gabe von Sedativa vergleichbar mit der Kontrolle des Blutzuckers nach Verabreichung von Insulin, den Entzündungszeichen nach Antibiotikagabe bzw. dem hämodynamischen Monitoring nach Gabe von kreislaufwirksamen Medikamenten (BURNS 1992).

Die Eigenschaften eines „idealen Instruments zur Messung der Sedierungstiefe“ sind in Abbildung 1.7 dargestellt (nach HANSEN-FLASCHEN 1994a, WITTBRODT 1999 und DEVLIN 2001)

Bisher gibt es keine Methode, die all diese Anforderungen zufrieden stellend erfüllt und so beschäftigt sich besonders in den letzten Jahren eine Vielzahl von Arbeiten mit der Entwicklung bzw. Validierung entsprechender Verfahren (RIKER 2001; WITTBRODT 1999; NEWTON 1999; SCHNEIDER 2004; SCHULTE-TAMBUREN 1999; DE JONGHE 2003; AVRIPAS 2001; ALBRECHT 1999a; ALBRECHT 1999b)

- günstiger Preis
- einfache Anwendung bzw. Erlernbarkeit der Verwendung
- dokumentieren von Vorhandensein und Schwere der klinischen Problematik, aufgrund derer die Sedierungsbehandlung erfolgt (z.B. Agitation)
- definieren eines optimalen Zielpunktes der Sedierung (der bei unterschiedlichen Patienten variieren kann)
- frei von Interrater- und Intrarater - Variabilität
- sehr gut reproduzierbar
- Validiert in hinsichtlich Alter, Schwere der Krankheit, Fachrichtung der Station und Vorhandensein von medikamentöser Relaxierung unterschiedlichen Populationen

Abbildung 1.7: Eigenschaften des „idealen Instruments zur Bestimmung der Sedierungstiefe“

1.3.1 Analgesiamonitoring

Wie anfangs erwähnt, sind Schmerzen eine häufige Erfahrung von Patienten auf Intensivstationen und können leicht unterschätzt werden (PUNTILLO 1990; CARROLL 1999 FERGUSON 1997; DESBIENS 2000).

Schmerzmonitoring ist vonnöten, um die analgetische Komponente der analgosedierenden Medikation zu überwachen und entsprechend dem Schmerzniveau zu titrieren.

Zuverlässigste Methode ist hierbei die Verwertung der Angaben des Patienten, z.B. anhand der Numerischen Rating Scale (NRS) oder der Visuellen Analogskala (VAS). Leider ist dies bei sedierten und beatmeten Patienten aufgrund eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit meist nicht möglich, sodass auf Surrogatparameter ausgewichen werden muss, welche allerdings sehr unspezifisch sind, da nicht nur Schmerzen zu Blutdruck- und Pulsanstieg, Atemfrequenzanstieg oder Grimassieren und bestimmten Körperhaltungen führen, sondern z.B. auch Angst, Durst, Atemnot oder andere pathophysiologische Vorgänge.

Hier kann es hilfreich sein, die Veränderung dieser Parameter nach Anpassung der analgetischen Therapie zu beobachten (JACOBI 2002; HAMILL-RUTH 1999; LEHMANN 1991; PUNTILLO 1997).

Bei sedierten Patienten könnte die Behavioral Pain Scale zum Einsatz kommen, bei der der Schmerz des Patienten anhand von Gesichtsausdruck, Bewegungen und Tolerieren der Beatmung beurteilt wird (siehe Abb.1.8), allerdings ist auch diese nicht für Schmerzen spezifisch (PAYEN 2001).

Abschließend kann man feststellen, dass Schmerzen bei Seditierten, nicht kommunikationsunfähigen Patienten nicht zuverlässig gemessen werden können und die Beurteilung derselben von der Fähigkeit des Personals abhängt, Verhaltensweisen und physiologische Indikatoren zu interpretieren, was leicht zu einem Unterschätzen der Schmerzintensität führen kann (JACOBI 2002; LEHMANN 1991; PUNTILLO 1997; DESBIENS 2000; FERGUSON 1997; HAMILL-RUTH 1999).

Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass ein möglicher Grund für eine, nach Sedierungsscores (s. Kapitel 1.3.2) gemessene ungenügende „Sedierung“ Schmerzen sein können, sodass Sedierungsscores in gewissem Sinne ein Schmerzmonitoring miteinbeziehen, entweder direkt, falls einer der beurteilten Parameter des Scores der Schmerz ist, oder indirekt. Dies ist auch daran erkennbar, dass viele Autoren das Analgesiamonitoring überhaupt nicht explizit erwähnen, sondern unter Sedierungsmonitoring subsumieren.

Parameter	Beschreibung	Punktzahl
Gesichtsausdruck	Entspannt	1
	Teilweise angespannt	2
	Vollkommen angespannt	3
	Grimassierend	4
Obere Extremitäten	Keine Bewegung	1
	Teilweise gebeugt	2
	Völlig gebeugt mit Flexion der Finger	3
	Permanent angezogen	4
Adaptation an das Beatmungsgerät	Tolerieren der Beatmung	1
	Husten, meist Tolerieren der Beatmung	2
	Atmen gegen das Beatmungsgerät	3
	Kontrolle der Beatmung nicht möglich	4

Abbildung 1.8: Behavioral Pain Scale (nach Payen 2001)

1.3.2 Klinische Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe

Die Sedierungstiefe wird bei der körperlichen Untersuchung routinemäßig z.B. anhand von Reaktionen des Patienten auf Ansprache und Manipulationen eingeschätzt. Die Erkenntnis, dass eine einfache Einteilung in „zu tief“, „richtig“ und „zu flach“ äußerst subjektiv und schwer reproduzierbar ist, hat in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung einer großen Anzahl von Sedierungsskalen bzw. Scoringsystemen geführt (TEASDALE 1974; RAMSAY 1974; RIKER 1999; COHEN 1987; CHAMORRO 1996; SESSLER 2002; COOK 1989; DEVLIN 1999; DE LEMOS 2000; YATE 1986; CHAUDHRI 1992; WEINBROUM 1997; SANCHEZ IZQUIERDO RIERA 1998; DE JONGHE 2003; ARMSTRONG 1992; AVRIPAS 2001; YAMASHITA 1999).

Dies sind subjektive Messinstrumente, welche die Sedierungstiefe standardisiert anhand einer Beobachtung des Patienten und ggf. dessen Reaktionen auf akustische oder physische Stimuli einschätzen und als numerischen Wert -Score- ausdrücken.

Prototyp dieser Scoringsysteme ist die Glasgow Coma Scale (siehe Abb. 1.9), welche 1974 für die Anwendung an Traumapatienten entwickelt wurde und für den Einsatz an sedierten, beatmeten Intensivpatienten nicht geeignet ist (TEASDALE 1974).

Auch der Ramsay Score (siehe Abb. 2.4), der ursprünglich als Forschungsinstrument eingesetzt wurde, um medikamenteninduzierte Sedierung zu quantifizieren, wurde 1974 erstmals veröffentlicht (RAMSAY 1974).

Inzwischen gibt es etliche Scoringsysteme, die speziell für den Einsatz auf Intensivstationen entwickelt und validiert wurden (DEVLIN 1999; YAMASHITA 1999; DE LEMOS 2000; SESSLER 2002; DE JONGHE 2003).

Die Benutzung von Scores soll die Bestimmung der Sedierungstiefe standardisieren, objektiver, konsistenter, reproduzierbarer und unabhängiger vom Untersucher machen und damit auch Dokumentation und Kommunikation erleichtern und vereinheitlichen.

Obwohl deren Verwendung allgemein anerkannt und empfohlen wird (JACOBI 2002; MARTIN 2005b), gibt es in der Praxis noch immer deutliche Defizite was die Verwendung von Scores und das Sedierungsmonitoring im Allgemeinen angeht.

So ergab eine Studie in Dänemark, dass bei nur 16% der beatmeten Intensivpatienten, die alle eine analgosedierende Medikation erhielten, Scoringsysteme zum Sedierungsmonitoring eingesetzt wurden (CHRISTENSEN 1999). Umfragen in einigen westeuropäischen Ländern (SOLIMAN 2001) bzw. in Frankreich (PAYEN 2007) ergaben immerhin jeweils Werte von 43%, diejenige von Martin et al in Deutschland jedoch nur 8% (MARTIN 2006).

Parameter	Ergebnis	Punktzahl
Augen öffnen	Spontan	4
	Auf Ansprache	3
	Auf Schmerzreize	2
	Nicht	1
Beste Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Desorientiert	4
	Inadäquate Äußerung	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine	1
Beste Motorische Reaktion	Befolgt Anweisungen	5
	Gezielte Bewegung auf Schmerzreiz	4
	Ungezielte Beugung auf Schmerzreiz	3
	Ungezielte Streckung auf Schmerzreiz	2
	Keine	1
Summe (Score)		3-14

Abbildung 1.9: Glasgow Coma Scale

Die Scores unterscheiden sich hierbei grundsätzlich in der Zusammensetzung ihrer Ergebnisse und Anzahl der untersuchten Patientenparameter. Während manche Scores aus einer einzelnen Skala bzw. Kategorie bestehen, aus der eine Punktzahl als Ergebnis ausgewählt wird, setzen sich andere aus mehreren Kategorien oder Subscores zusammen, deren Punktzahl schließlich addiert wird und die dadurch eine größere Spanne an Resultaten liefern können.

Außer der Bewusstseinslage werden von manchen Scores noch andere Eigenschaften wie Agitation, Synchronisation mit der Beatmungsmaschine, Schmerzen, Angst, Reaktion auf endotracheales Absaugen oder der Muskeltonus beurteilt.

Die Scores sind in ganz unterschiedlichem Maße auf Validität und Reliabilität getestet worden, was wohl auch daran liegt, dass es zur Messung der Sedierungstiefe keinen allgemein akzeptierten Goldstandard gibt, an dem sich neue Instrumente messen lassen müssen. Eine Validierung kann daher nur an nicht validierten Meßmethoden, oder solchen, die selbst an nicht validierten Meßmethoden validiert wurden, durchgeführt werden.

Beispielhaft werden auf den folgenden Seiten einige Scores vorgestellt

Ramsay Sedation Score (siehe Abb.2.4)

Der oben erwähnte Ramsay Score ist bis heute der bekannteste und der am häufigsten auf Intensivstationen angewandte (SOLIMAN 2001). Außerdem wird er regelmäßig im Rahmen von Sedierungsstudien verwendet, so bei 60% (18 von 32) der einbezogenen Studien in Ostermanns Übersichtsarbeit (OSTERMANN 2000).

Er umfasst eine Punktzahl von 1 bis 6, wobei die Werte 1 bis 3 wache Stadien darstellen, welche durch Beobachtung vergeben werden, wogegen Werte 4 bis 6 schlafende Stadien sind, zwischen denen durch die Reaktion des Patienten auf leichtes beklopfen der Glabella oder einen lauten akustischen Stimulus differenziert wird. Er beschreibt in einer Skala zwei verschiedene Eigenschaften (Bewusstseinslage und Agitation).

Vorteile des Scores sind seine Einfachheit und weite Verbreitung, Nachteile bestehen darin, dass die einzelnen Levels nicht klar genug definiert und umfassend genug sind bzw. sich nicht gegenseitig ausschließen und dass Stufe 1 - die Agitation - und Stufe 6 - keine Reaktion auf jeglichen Reiz - nicht weiter differenziert werden, was in Schwierigkeiten resultiert, Agitation und Übersedierung zu beurteilen. Auch die Tatsache, dass in einer Skala zwei Parameter beurteilt werden, kann eine Fehlerquelle sein. Hansen-Flaschen weist auch noch darauf hin, dass der Score keinen klar definierten Endpunkt für die Sedierungsbehandlung liefert und dass er zu sehr auf die Messung der Bewusstseinslage fokussiert ist, statt die Effektivität der Medikamentengabe an Veränderungen im Ausmaß der Gründe für dieselbe (also z.B. Rückgang der Agitation) zu messen (RAMSAY 1974; HANSEN-FLASCHEN 1994a; JACOBI 2002; OSTERMANN 2000; DE JONGHE 2000; RIKER 1999; CRIPPEN 1994; SCHAFFRATH 2004; AVRAMOV 1995; SESSLER 2002; KONG 1989; SCHULTE-TAMBUREN 1999 O'SULLIVAN 1990).

Der Ramsay Score zeigte in Studien eine befriedigende inter-rater Reliabilität, und Hinweise auf Validität (GIMENO 1999; RIKER 1999; EAPPEN 1999; DE JONGHE 2003; CARRASCO 1993b; ELY 2003).

Sedation-Agitation Scale (SAS, siehe Abb. 1.10)

Dieser Sedierungsscore wurde 1994 als Instrument zur Messung der Wirkung von Haloperidol bei agitierten Intensivpatienten vorgestellt (RIKER 1994) und war 1999 (in überarbeiteter Form) der erste Score, der zur Anwendung als Sedierungsscore in der Intensivmedizin auf Validität und Reliabilität hin untersucht wurde und beide Eigenschaften in ausreichendem Maße unter Beweis stellte (RIKER 1999). Er besteht ebenso wie der Ramsay Score aus einer Skala, die ebenfalls Bewusstsein und Agitation beschreibt, allerdings

beinhaltet er die Stufen 1 bis 7, darunter 3 Stufen der Agitation mit unterschiedlichem Potential von Selbst- und Fremdgefährdung, was im Vergleich mit dem Ramsay Score eine bessere Differenzierung mit sich bringt, bei etwa vergleichbaren Eigenschaften im Bereich der Sedierung (RIKER 1999; RIKER 2001; SIMMONS 1999; SESSLER 2002; EAPPEN 1999; DE JONGHE 2000; JACOBI 2002; DE JONGHE 2003; SCHAFFRATH 2004; GREENE 2002).

Score	Beschreibung	Definition
1	Nicht erweckbar	Minimale oder keine Reaktion auf schädliche Stimuli, kommuniziert nicht und befolgt keine Anweisungen
2	Stark sediert	Erwacht auf physische Stimuli aber kommuniziert nicht und befolgt keine Anweisungen, evtl. spontane Bewegung
3	Sediert	Schwer erweckbar, erwacht durch verbale Stimuli oder sanftes rütteln, schläft aber wieder ein, befolgt einfache Anweisungen
4	Ruhig und kooperativ	Ruhig, leicht erweckbar, folgt Anweisungen
5	Agitiert	Ängstlich oder leicht agitiert, versucht aufzusitzen, beruhigt sich nach verbaler Anweisung
6	Sehr agitiert	Beruhigt sich nicht trotz ständiger verbaler Ermahnung, benötigt Fixierung, beißt auf Tubus
7	Gefährliche Agitation	Zieht an Tubus und Kathetern, steigt über Bettgitter, schlägt nach Personal und um sich

Abbildung 1.10: Sedation-Agitation Scale (nach Riker 1999)

Motor Activity Assessment Scale (MAAS; siehe Abb.1.11)

Ein von 0 bis 6 reichender, einkaliger Score, der Bewusstseinslage und Agitation anhand von Reaktionen des Patienten auf definierte Reize misst. Er wurde vom SAS adaptiert, dem er bis auf die Zahleneinteilung und noch präziseren Definitionen der einzelnen Stufen gleicht und von Anfang an als Sedierungsscore entwickelt. Der MAAS wurde für valide und reliabel

befunden (CLEMMER 2000; DEVLIN 1999; DE JONGHE 2000; WATSON 2004; HOGG 2001; JACOBI 2002).

Score	Beschreibung	Definition
0	Nicht reagibel	Bewegt sich nicht auf schädlichen Reiz ^a
1	Reaktion nur auf schädliche Reize	Öffnet Augen ODER hebt Augenbrauen ODER dreht den Kopf zum Reiz ODER bewegt Extremitäten auf schädlichen Reiz ^a
2	Reagibel auf Berührung oder Name	Öffnet Augen ODER hebt Augenbrauen ODER dreht den Kopf zum Reiz ODER bewegt Extremitäten bei Berührung oder lautem Sprechen des Namens
3	Ruhig und kooperativ	Kein externer Stimulus ist nötig um Bewegung auszulösen UND der Patient ordnet sein Bettzeug oder Kleidung und befolgt Anweisungen
4	Unruhig und kooperativ	Kein externer Stimulus ist nötig um Bewegung auszulösen UND der Patient zupft an Bettzeug oder Schläuchen ODER deckt sich auf und befolgt Anweisungen
5	Agitiert	Kein externer Stimulus ist nötig um Bewegung auszulösen UND versucht aufzusitzen ODER streckt Extremitäten aus dem Bett UND befolgt Anweisungen nicht durchweg (legt sich auf Aufforderung z.B. hin aber versucht bald wieder aufzustehen oder Extremitäten aus dem Bett zu strecken)
6	Gefährlich agitiert, unkooperativ	Kein externer Stimulus ist nötig um Bewegung auszulösen UND der Patient zieht an Schläuchen oder Kathetern ODER schlägt um sich ODER schlägt nach Personal ODER versucht aus dem Bett zu klettern UND beruhigt sich nicht, wenn dazu aufgefordert
^a Schädlicher Reiz, Absaugen ODER 5 sek. kräftiger Druck auf Orbita, Sternum oder Nagelbett		

Abb.1.11: Motor Activity Assessment Scale (nach Devlin 1999)

Sedation Scale nach Chamorro (siehe Abb. 2.5)

Dieser Score wurde bisher nicht ausreichend auf Validität oder Reliabilität getestet.

Er wurde 1996 von Chamorro im Rahmen einer Studie zum Vergleich von Midazolam und Propofol entwickelt und basiert auf einem modifizierten Glasgow Coma Scale und der Prüfung des Vorhandenseins einiger Reflexe (CHAMORRO 1996).

Dieses Messinstrument beschreibt die Bewusstseinslage bzw. Sedierungstiefe, indem in sieben Kategorien Punkte vergeben werden, deren Addition schließlich den eigentlichen Score ergibt.

Allerdings ist Agitation im Score nicht enthalten, zu deren Evaluation Chamorro et. al. einen zusätzlichen Score vorsahen, in welchem auch die Synchronisation mit dem Beatmungsgerät beurteilt werden sollte.

Dies schränkt seine Verwendung ein, allerdings dürfte er bei der Beurteilung tief Seditierter Patienten durch die vielen Kategorien und die Einbeziehung von Reflexen gut diskriminieren (CHAMORRO 1996; OSTERMANN 2000; DE JONGHE 2000).

Sedation Score nach Cohen und Kelly (siehe Abb. 2.7)

Dieser ist relativ unbekannt, wurde zur Quantifizierung der Wirkung von Alfentanyl entwickelt und weder validiert noch auf Reliabilität getestet (COHEN 1987). Er besteht aus einer Skala in der Bewusstseinslage, Agitation und die Synchronisation mit dem Beatmungsgerät mit einer Punktzahl von 0 bis 4 beurteilt werden. Dies ist problematisch, da man sich leicht vorstellen kann, dass es ihm dadurch an Trennschärfe zwischen den verschiedenen Stufen fehlt. So kann z.B. ein Patient gleichzeitig nicht erweckbar sein (Stufe „0“) und beim Absaugen dennoch husten (Stufe „1“). Ein Problem, das viele Scores betrifft, die mehrere Parameter in einer Skala beurteilen und die einzelnen Stufen nicht klar genug definieren. Er ist im Vergleich kein umfassender Sedierungsscore und beurteilt im Prinzip vor allem die Auswirkungen der Sedierung auf die „Beatembbarkeit“ von Patienten (COHEN 1987; SCHULTE-TAMBUREN 1999; DE JONGHE 2000; O’SULLIVAN 1990).

Linear Sedation Scale (siehe Abb. 2.6)

Eine solche definiert die einzelnen Sedierungsstufen nicht und ist damit sehr subjektiv. Derartige eindimensionale Skalen werden regelmäßig zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt. Der Untersucher soll hierbei seine Einschätzung des (Sedierungs-) Zustandes zwischen zwei Extremen (z.B. 0 = keine Reaktion auf jeglichen Reiz und 10 = völlig wach) vornehmen, was der Verwendung einer visuellen Analogskala ähnelt, bei der das Untersuchungsergebnis auf einer (z.B. 10 cm langen) Linie eingezeichnet wird.

Es erklärt sich von selbst, dass er nur den Bereich der Bewusstseinslage umfasst, sehr subjektiv ist und nicht scharf zwischen den entsprechenden Stufen trennt (BION 1986; RIKER 2001; NEWMAN 1987; EAPPEN 1999; SESSLER 2002; DE JONGHE 2003; DEVLIN 1999)

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS, siehe Abb.2.2)

Dieser ist der am konsequentesten auf Validität und Reliabilität getestete Sedierungsscore. Beide Eigenschaften hat er in prospektiven Studien unter Beweis gestellt (SESSLER 2000a; SESSLER 2000b; SESSLER 2002; ELY 2003). Des Weiteren war er der erste Sedierungsscore, der, wie von De Jonghe gefordert, auf seine Fähigkeit hin geprüft wurde, Änderungen des Sedierungsniveaus über die Zeit zu erkennen (DE JONGHE 2000).

Er besteht aus einer 10 - stufigen Skala, die von -5 bis +4 reicht und Bewusstseinszustand und Agitation durch Vergeben eines Wertes beurteilt. Der Test ist einfach anhand einer dreistufigen Untersuchung durchzuführen und differenziert sowohl mehrere Stufen der Sedierung, wie auch der Agitation. Hierbei werden Stufen +4 bis 0 durch Beobachten vergeben, Stufen -1 bis -3 falls nötig durch verbale Stimulation und -4 bis -5 ggf. durch physische. Die genaue Beschreibung des Untersuchungsablaufes und die recht exakte Definition der einzelnen Sedierungsstufen sind Stärken dieses Tests (SESSLER 2000a; SESSLER 2000b; SESSLER 2002; DEVLIN 2001; ELY 2003; WATSON 2004; SCHAFFRATH 2004).

Adaption to the Intensive Care Environment (ATICE) -scale

Dieses Messinstrument wurde 2003 vorgestellt und ausgiebig auf Reliabilität, Validität und die Fähigkeit, Änderungen der Sedierungstiefe über die Zeit zu detektieren, getestet (DE JONGHE 2003).

Es besteht aus den zwei Hauptbereichen „Bewusstseinslage“ (mit den Parametern „Wachheit“ und „Verständnis“) und „Toleranz“ (mit den Parametern „Gelassenheit“, „Synchronisation mit dem Beatmungsgerät“ und „Entspannung der Gesichtsmuskulatur“).

Für jeden Parameter können Punkte vergeben werden, deren Addition einen Gesamtscore zwischen 0 (sehr schlechte Adaptation) und 20 (sehr gute Adaptation) ergibt.

Da dieser Score recht umfangreich ist, wird seine Anwendung wohl etwas mehr Zeit in Anspruch nehmen und seine Einführung mehr Training des Personals erfordern, als dies andere tun. Ansonsten dürfte er die meisten von Hansen-Flaschens Kritikpunkten am Ramsey-Score ausgeräumt haben. Sein weiter Bereich von 0 bis 20 mit mehreren Untergruppen sorgt für eine große Spanne an möglichen Ergebnissen. Die einzelnen Untersuchungen bzw. Untersuchungsergebnisse sind klar definiert, schließen sich gegenseitig aus und der Score misst nicht nur die Sedierungstiefe, sondern auch den Effekt der Sedierung bezüglich ihrer Indikationen (DE JONGHE 2003; HANSEN-FLASCHEN 1994a; WATSON 2004).

Sedation Scale nach Cook und Palma (Siehe Abb.2.3)

Auch dieser wurde ursprünglich entwickelt, um Medikamentenwirkungen zu messen (COOK 1989).

Er basiert auf der Glasgow Coma Scale, die so modifiziert wurde, dass eine Anwendung an sedierten und beatmeten Patienten möglich ist. Er beschreibt den Bewusstseinszustand und die Synchronisation mit dem Beatmungsgerät, lässt allerdings die Agitation aus, sodass er eher für tief sedierte Patienten geeignet sein dürfte, ein Bereich, indem er -ähnlich dem Chamorro Score- relativ viele Parameter zur Beurteilung heranzieht. Von den Autoren selbst wurde sie vor allem zur Beurteilung des Nachlassens von Medikamentenwirkungen empfohlen.

Der eigentliche Score setzt sich aus Punktzahlen zusammen, die in 4 Kategorien für die jeweils beste von 3 bis 5 hierarchisch geordneten Reaktionen des Patienten vergeben werden. Die einzelnen Reaktionen sind teils nicht eindeutig definiert, was zu Unschärfen führen könnte. Der Cook/Palma Score ist in nur begrenztem Umfang validiert und auf Reliabilität untersucht worden (COOK 1989; CARRASCO 1993b; GIMENO 1999; CARRASCO 2000; SCHULTE-TAMBUREN 1999; EDDLESTON 1995; DE JONGHE 2000).

Die Verwendung von Sedierungsscores bzw. Sedierungsprotokollen mit definierten Handlungsabläufen ist potentiell in der Lage, Übersedierung zu vermeiden, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Beatmung zu verkürzen, die Sedierungsqualität zu verbessern und Kosten zu sparen (BROOK 1999; COSTA 1994; KRESS 1996; DETRICHE 1999; GREENE 2002; ADAM 2006)

Eine Übersicht von potentiellen Vorteilen durch Verwendung von Sedierungsscores gibt Abbildung 1.12 (nach DEVLIN 2001).

- Genaue Dokumentation
- Erleichterung der Kommunikation zwischen dem Personal
- Leichtere Titrierbarkeit der Medikation bis zum gewünschten Endpunkt
- Optimierung von Wohlbefinden und Sicherheit des Patienten
- Verringerung der Beatmungszeit
- Verkürzung des Intensivaufenthaltes

Abbildung 1.12: *Potentielle Vorteile der Benutzung von Sedierungsscores*

Gründe für den unbefriedigend niedrigen Anteil von Intensivstationen, die solche Scores verwenden (s.o.), dürften einerseits fehlende Einsicht der Notwendigkeit, andererseits aber die unüberschaubare Anzahl solcher Messinstrumente sein, die veröffentlicht wurden, wobei es einen „Goldstandard“ (noch) nicht gibt (DE JONGHE 2000; WATSON 2004; SCHAFFRATH 2004; CARRASCO 2000).

Grundsätzlich wird die Verwendung validierter Instrumente empfohlen (JACOBI 2002; MARTIN 2005) und Hansen-Flaschen schreibt in seinem Artikel „Beyond the Ramsey Score“ schon 1994, es sei an der Zeit, den Ramsey Score durch ein wissenschaftlich begründetes Messinstrument der Effektivität von Sedativa zu ersetzen (HANSEN-FLASCHEN 1994a).

1.3.3 Objektive Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe

“Es gibt kein zufrieden stellendes objektives klinisches Maß der Sedierung für schwerkranke Intensivpatienten“ bemerkt Avramov in seinem 1995 erschienenen Artikel (AVRAMOV 1995). Seither wurden neue Scores eingeführt, die eine objektivere Beurteilung gewährleisten sollen und verstärkt Augenmerk auf Validität und Reliabilität gelegt, im Prinzip gilt Avramovs Aussage aber noch immer. Die klinische Einschätzung ist und bleibt subjektiven Einflüssen unterworfen.

Seit längerem werden daher Anstrengungen unternommen, durch objektive Messungen Aufschluss über den Sedierungszustand der Patienten zu gewinnen, wobei unterschiedlichste Ansätze verfolgt worden sind.

Parameter wie Blutdruck, Puls- oder Atemfrequenz sind hier - ebenso wie beim Schmerzmonitoring - weder sensibel, noch spezifisch genug.

Die Messung von Medikamentendosen im Blut ist ebenfalls ungeeignet, da zu große interindividuelle Schwankungen bestehen und das Verfahren ohnehin nicht schnell genug Ergebnisse liefert (LEHMANN 1991).

Versuche, die Motilität des unteren Ösophagus oder die respiratorische Sinusarrhythmie des Herzens heranzuziehen wurden nicht weiter verfolgt bzw. konnten sich nicht durchsetzen (POMFRETT 1991; WANG 1993; JACOBI 2002).

Methoden zur objektiven Messung der Sedierungstiefe sind in den überwiegenden Fällen entweder Elektroenzephalogramm (EEG) -basierte Systeme, die das spontane Roh- EEG des Patienten verarbeiten oder solche, die evozierte Potentiale verwenden. Diese sollen die Wirkung der sedierenden Medikamente an ihrem Hauptangriffspunkt, dem Gehirn messen.

Etliche derartige Systeme werden bereits kommerziell vertrieben, darunter der Bispectral Index (BIS[®])-Monitor, der Narcotrend[®]- Monitor, der A-line AEP-Monitor (AAI[®]) und der Patient State Analyser (PSA[®]).

Das Roh- Elektroenzephalogramm

Der Ursprung des EEG liegt in postsynaptischen Potentialen an Synapsen von Pyramidenzellendriten in Schicht V des Großhirnkortex. Diese verursachen neuronale Ionenströme, welche zur Ausbildung von Dipolen mit resultierenden Ionenströmen im umgebenden Gewebe führen. Die dabei entstehenden Feldpotentiale und ihre entsprechenden Schwankungen können in Summation an der Oberfläche des Kopfes im μV -Bereich durch Elektroden abgeleitet, verstärkt und dargestellt werden.

Wenn die afferenten Impulsgruppen periodisch aufeinander folgen, führt dies in der Ableitung zu sinusförmigen Potentialschwankungen - dem EEG - das unverarbeitet eine Darstellung im Format Spannung gegen Zeit ist. Da die Pyramidenzellverbände des Kortex über die Postsynaptischen Potentiale Afferenzen aus untergeordneten Gehirnarealen erhalten, stellen sie gewissermaßen eine Projektionsfläche dar und das EEG spiegelt die gesamte Zerebrale Aktivität wider (SCHAUL 1998; DEETJEN 1999; SILBERNAGL 2001; ZSCHOCKE 2002; AVRAMOV 1995).

Für die Beurteilung des EEG werden Frequenz, Amplitude, Morphologie, zeitliche Abfolge, besondere Potentialformen und topographische Verteilung herangezogen.

Für die Beurteilung der Vigilanz sind vor Allem Frequenz und Amplitude ausschlaggebend.

Dabei wird das EEG traditionell entsprechend der Schwankungen pro Sekunde in die Frequenzbänder α , β , θ und δ eingeteilt (siehe Abb.1.13). Dieser klassischen, empirischen Einteilung wurden die Bänder sub- δ und γ hinzugefügt (siehe Abbildung 1.14).

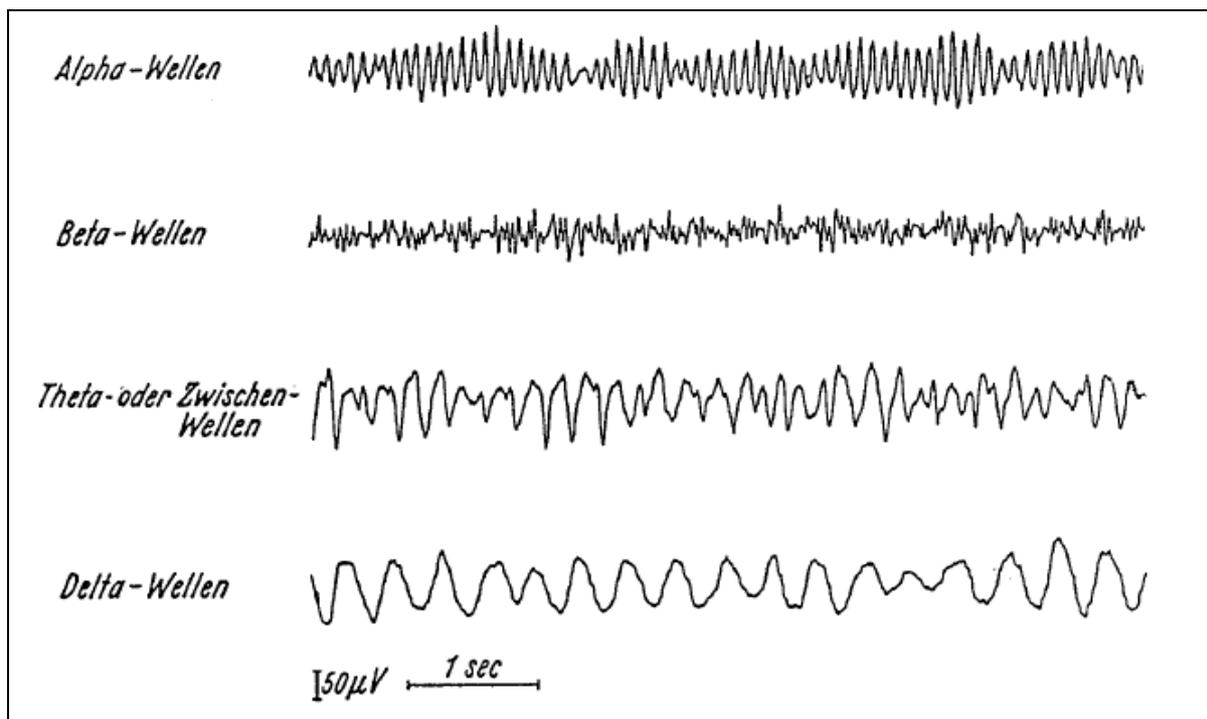


Abb.1.13: Frequenzbänder des EEG (nach Ebe 1992)

Verallgemeinert führt Verminderung der Vigilanz zu Synchronisation, also zu hohen Amplituden und niedriger Frequenz, Stimulation bzw. Wachheit dagegen zu diffuser Aktivität mit niedrigen Amplituden und hoher Frequenz (AVRAMOV 1995). Es lag nahe, zu versuchen, dieses Verfahren zur Überwachung von Narkose bzw. Sedierung einzusetzen.

Frequenz-Band	Frequenz	Vorkommen
Gamma	30-60/s	
Beta	13-30/s	Aufmerksamer, wacher mit offenen Augen
Alpha	8-13/s	Bei gesunden, wachen mit geschlossenen Augen
Theta	4-8/s	Abnehmende Frequenz bei abnehmender Vigilanz
Delta	0,5-4/s	
Sub-Delta	0-0,5/s	

Abbildung 1.14: Einteilung des EEG in Frequenzbänder

Nachdem bereits Auswirkungen von Anästhetika auf das EEG beschrieben worden waren (BERGER 1933; GIBBS 1937), stellte man Korrelationen von Anästhetikakonzentrationen im Blut mit EEG-Veränderungen fest (FAULCONER 1953; MARTIN 1959; CLARK 1973). Kugler teilte das EEG in die Stadien A bis F mit zusätzlichen Untergruppen ein (siehe Abb.1.14), um die Narkosetiefe durch visuelle Auswertung einschätzen zu können (KUGLER 1981; SUTTMANN 1989).

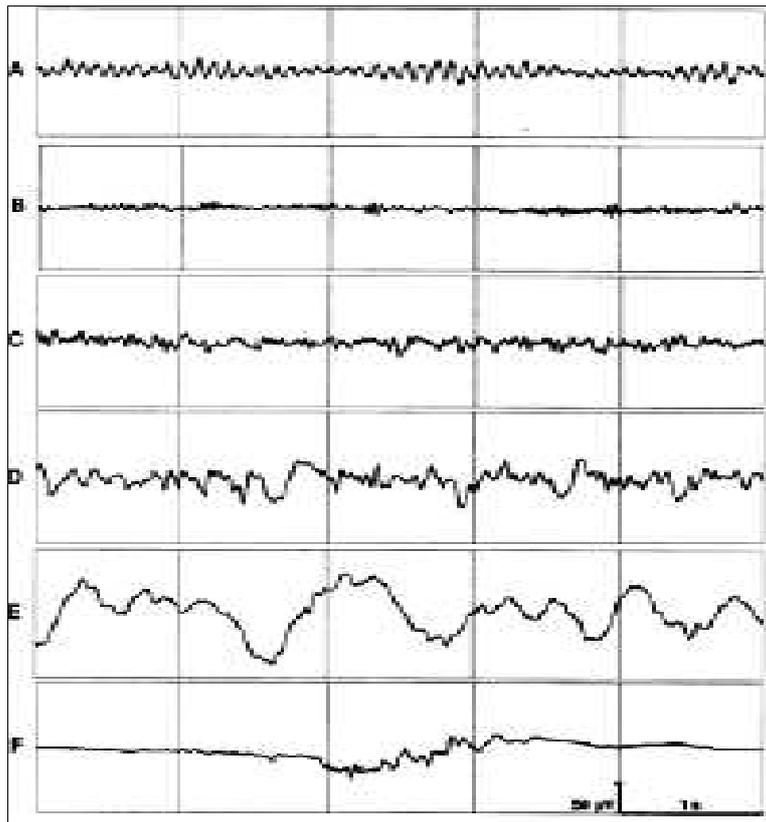


Abb.1.15: Die Stadien des EEG nach Kugler (nach Kugler 1981)

Die klassischen Frequenzbänder sind hier nur begrenzt verwendbar, da sie an gesunden, wachen bzw. natürlich schlafenden Patienten beschrieben worden waren, und die durch Medikamente im Sedierungs-/ Narkose- EEG veränderte zerebrale Aktivität nicht in Betracht ziehen (RAMPIL 1998) .

Probleme beim Einsatz des Routine- EEG sowohl in der Anästhesie zur Narkoseüberwachung als auch in der Intensivmedizin zur Überwachung der Analgosedierung ergeben sich dadurch, dass sich die EEG- Veränderungen durch verschiedene zentralwirksame Medikamentengruppen, die an sich ausgiebig untersucht worden sind, unterscheiden und darüber hinaus grundsätzlich interindividuelle Unterschiede im EEG (z.B. altersbedingt) bestehen (MAHLA 1992; HERKES 1992; VESELIS 1993; ENTHOLZNER 1995; SCHULTZ 1995; KUGLER 1981; PICHLMAYR 1990; ZSCHOCKE 2002).

Gerade das EEG von Intensivpatienten ist zahlreichen Einflüssen wie z.B. bei Organinsuffizienzen oder Elektrolyt- bzw. Blutzuckerentgleisungen unterworfen, durch die es zusätzliche Veränderungen erfahren kann (NIEDERMEYER 1987).

Bei einer Aufzeichnung mit 30 mm/s entstehen 300 Seiten pro Stunde, im Übrigen sind die Veränderungen recht komplex, dadurch schwierig zu interpretieren, der apparative Aufwand ist groß und die Ableitung an sich recht störanfällig, sodass das Roh- EEG für ein online-Monitoring nicht brauchbar ist (SCHNEIDER 1997).

Prozessiertes EEG- Spektralanalyse, Medianfrequenz und Spektrale Eckfrequenz

Die o.g. Limitationen des EEG führten bald zu Bemühungen, vereinfachte EEG- basierte Parameter zu entwickeln um die Narkose- bzw. Sedierungstiefe zu beurteilen, was durch die rasche Entwicklung im Bereich der EDV, mit digitalisierten EEG- Daten starke Unterstützung erfuhr. Die entsprechenden Studien erfolgten dabei in der Regel zunächst im Rahmen der Narkosesteuerung im OP und wurden erst anschließend auch auf die Intensivmedizin ausgedehnt.

Wie oben erwähnt nimmt -vereinfacht dargestellt- im EEG die Anzahl der Potentialschwankungen pro Sekunde mit tiefer werdender Sedierung ab und bei flacherer Sedierung wieder zu.

Dabei ist es allerdings nicht möglich durch simples Auszählen der Schwankungen über eine bestimmte Zeit Rückschlüsse auf die zerebrale Aktivität zu ziehen, da ein typisches EEG nicht nur aus Potentialschwankungen einer Frequenz, sondern aus mehreren, sich überlagernden Schwankungen, verschiedener Frequenzen besteht.

Um die einzelnen Frequenzen zu analysieren, bedient man sich der Spektralanalyse mittels Fast- Fourier- Transformation (FFT) (COOLEY 1965).

Diese beruht auf der Annahme, dass das EEG aus Sinusschwingungen verschiedener Frequenzen zusammengesetzt ist, in die es durch die FFT zerlegt wird.

Für jedes Frequenzspektrum wird dabei die entsprechende Leistung (auch „power“, gleichbedeutend mit Spannung² bzw. Amplitude²) ermittelt, so dass ein bestimmter zeitlicher Abschnitt bzw. „Streifen“ des EEG nun in der Form Frequenz gegen Leistung dargestellt werden kann. Dieses Leistungsspektrum oder „Power Spektrum“ entspricht somit der Verteilung der verschiedenen Frequenzen des EEG in einem bestimmten Bereich (z.B. 0,5-32 Hz).

Bildlich stellt man dies z.B. durch ein DSA (density spectral array) dar, bei dem die einbezogenen Frequenzbereiche gegen die Zeit aufgetragen werden, während die Leistung des entsprechenden Frequenzbandes Farb- oder Graustufencodiert dargestellt sind

Für eine weitere Vereinfachung kann das Ergebnis der FFT in numerische Werte, wie z.B. die Power eines einzelnen Bandes, den prozentualen Anteil der einzelnen Frequenzbänder am

Leistungsspektrum oder die Relation der Frequenzbänder zueinander angegeben werden (AVRAMOV 1995).

Am einfachsten ist natürlich die Angabe eines einzigen Wertes, was durch die Einführung der Medianfrequenz bzw. der Spektralen Eckfrequenz realisiert wurde.

Hierbei ist die Medianfrequenz diejenige, die die Fläche unter der Kurve eines Diagramms Frequenz gegen Leistung (also das Power Spektrum) in zwei gleichgroße Teile teilt, d.h. dass je 50% der elektrischen Aktivität darüber und darunter liegen (SCHWILDEN 1980).

Die Spektrale Eckfrequenz (SEF) ist dementsprechend die Frequenz des Power Spektrums unter der 95% (SEF 95) oder 90% (SEF 90) der Gesamtaktivität liegen (s. Abb. 1.16; RAMPIL 1980).

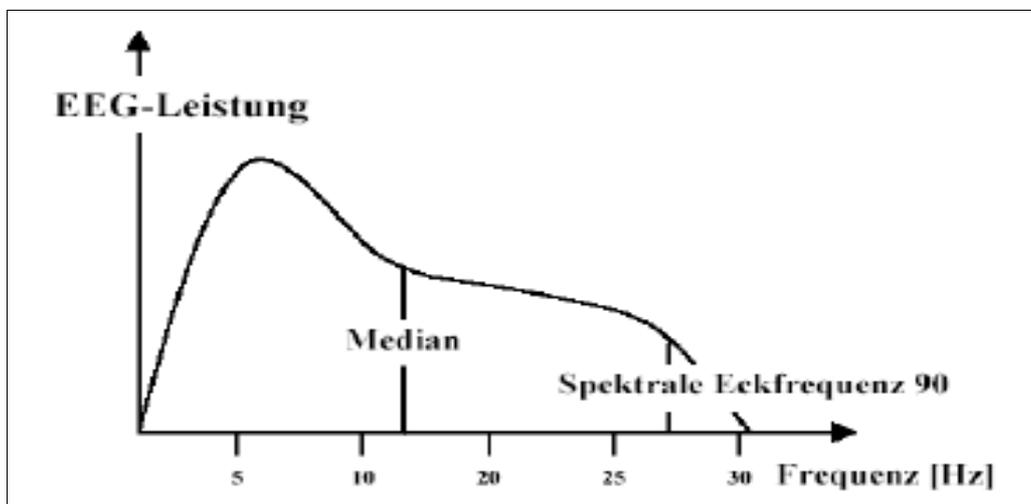


Abbildung 1.16: Power-Spektrum eines EEG mit Markierung der MEF und der SEF 90 (aus Schroth 2005)

Etliche Studien haben sich mit diesen Parametern beschäftigt und unterschiedliche Ergebnisse geliefert: Während manche eine Abnahme von SEF bzw. Medianfrequenz bei zunehmenden klinischen Zeichen der Sedierung oder Medikamentendosen beobachteten (VESELIS 1993; SCHWILDEN 1989), konnten andere keine Korrelation feststellen (SPENCER 1994; WHITE 1989).

Die Daten des Roh- EEG und der daraus berechneten Parameter SEF und Medianfrequenz weisen zwei wesentliche Defizite für die Sedierungsbeurteilung auf: Erstens unterscheiden sich die Veränderungen durch verschiedene Medikamente voneinander und zweitens verläuft

die Abnahme von hohen und die Zunahme von niedrigen Frequenzen bei stärker werdender Sedierung nicht monophasisch. So kommt es bei relativ flacher Sedierung zunächst zu einer vorübergehenden Zunahme der (hochfrequenten) β -Aktivität, bevor (wie zu erwarten) in zunehmendem Maße langsamere Frequenzen gemessen werden. Bei sehr tiefer Sedierung schließlich kommt es zu „Burst-Suppression“- Mustern, bei denen sich Phasen mit unterdrückter kortikaler Aktivität und relativ hochfrequente EEG-Salven abwechseln. Es bestehen also zwei Phasen mit paradoxem Aktivitätsanstieg im EEG trotz stärker werdender Sedierung (GUGINO 2001; BRUHN 2003; NEWTON 1999).

Prozessiertes EEG- die Bispektralanalyse und der Bispektral Index[®] (BIS[®])

Das Leistungsspektrum als Ergebnis der Spektralanalyse würde durch die Parameter Leistung und Frequenz eine normalverteilte Epoche im EEG statistisch praktisch vollständig wiedergeben (der dritte Parameter, der zur vollständigen Beschreibung einer Sinuskurve notwendig ist, die Phasenlage, wird verworfen, da sein Einfluss auf das Frequenzspektrum sehr gering ist).

Um allerdings zusätzlich evtl. vorhandene Phasenbeziehungen zwischen den einzelnen sinusförmigen Frequenzkomponenten zu beschreiben, bedarf es aufwändigerer Berechnungen in Form der Bispektralanalyse.

Auch wenn die physiologischen Grundlagen und damit die physiologische Bedeutung dieser Phasenbeziehungen unklar sind, liefert das für je zwei Frequenzen berechnete Bispektrum dadurch zusätzliche Informationen um Rückschlüsse auf die zerebrale Aktivität zu ziehen und weist Eigenschaften auf, die für die EEG- Prozessierung von Vorteil sind (DUMERMUTH 1971; SIGL 1994; AVRAMOV 1995; RAMPIL 1998).

Der Bispektral Index[®] (BIS[®]) ist eine Dimensionslose Zahl, die Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann, wobei 0 einer völligen Suppression kortikaler Aktivität und 90 bis 100 der Aktivität eines völlig wachen Patienten entspricht. Der BIS[®] soll mit klinischen Zeichen der Sedierung korrelieren und dabei vom verwendeten Medikament unabhängig sein. Das BIS[®] Monitorsystem war der erste kommerziell vertriebene Monitor zur Überwachung der Narkosetiefe.

Der BIS[®] ist ein Wert der aus mehreren Subparametern berechnet wird, dabei ist der genaue Algorithmus zur Berechnung desselben bis heute unveröffentlicht. Allerdings wird in Rampils Arbeit von 1998 sowohl die Entwicklung als auch die Berechnung des BIS[®] im Wesentlichen beschrieben (RAMPIL 1998).

Die Kombination der Subparameter des BIS[®] wählte man dabei empirisch anhand einer Datenbank, welche aus 5000 h artefaktbereinigter EEG-Aufzeichnungen und den entsprechenden Verhaltensbeobachtungen der Patienten, in 1500 Narkosen mit verschiedenen Medikamenten prospektiv generiert wurde. Daraufhin erfolgte die prospektive Testung an anderen Populationen und die entsprechende Validierung (Abb. 1.17).

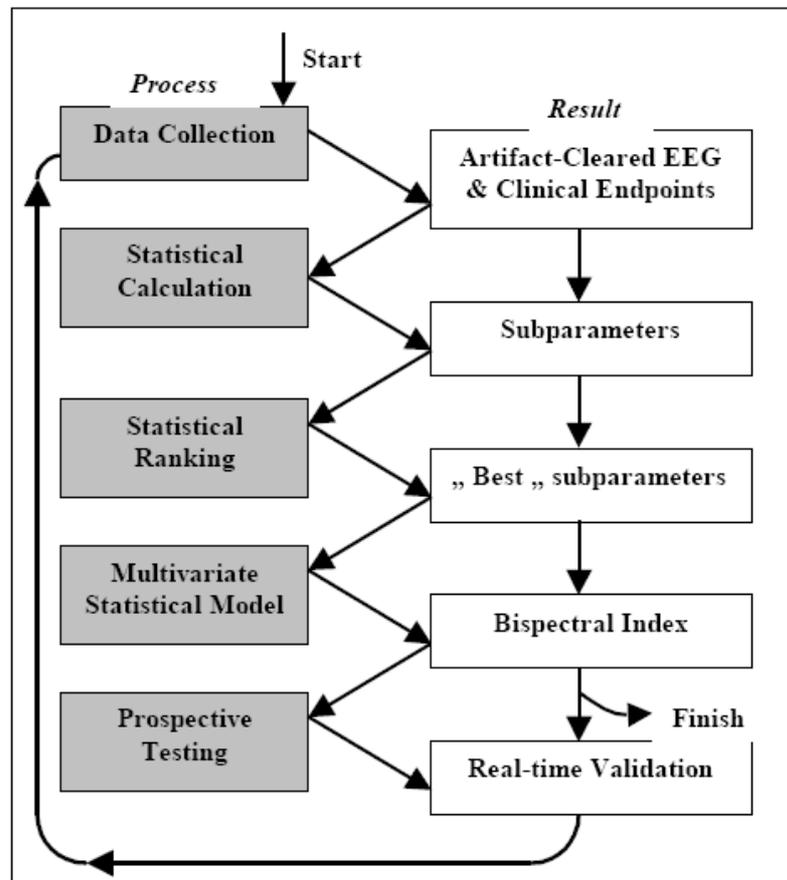


Abbildung 1.17: Entwicklungsprozess des Bispektralindex (aus Doblanzki 2004, nach Rampil 1998)

Zur Berechnung des BIS[®] erfolgt zunächst eine Filterung des EEG, welches daraufhin zur Prozessierung in 2 -Sekunden Epochen unterteilt wird. Die anschließende Artefaktbereinigung soll Elemente des EKG, des EMG, von Schrittmachern, Blinzel- und Elektrodenartefakte sowie Grundschwankungen erkennen und von der Verwertung ausschließen.

Die bereinigten Epochen werden dann auf 3 verschiedene Arten prozessiert:

Im sog. Zeitbereich, der sich auf physiologische Daten bezieht, welche gegen die Zeit aufgetragen werden (Beispiel dafür ist ein konventionelles EEG) entstehen so die Subparameter „BSR“ und „QUAZI“, welche Suppressionsmuster erkennen sollen.

Der Frequenzbereich bezieht sich dementsprechend auf physiologische Daten, welche gegen die Frequenz aufgetragen werden (z.B. das Leistungsspektrum eines EEG) und bringt den Subparameter „Beta Ratio“ hervor, in welchem das Verhältnis zweier empirisch ermittelter Frequenzbereiche zueinander verwertet wird.

Der Bispektralbereich schließlich umfasst den Subparameter „SynchFastSlow“, dessen Basis das Verhältnis summierter Bispektrumgipfel verschiedener Frequenzbereiche zueinander darstellt.

Der resultierende BIS[®] ist folglich eine Kombination aus den genannten Subparametern (siehe Abb. 1.18)

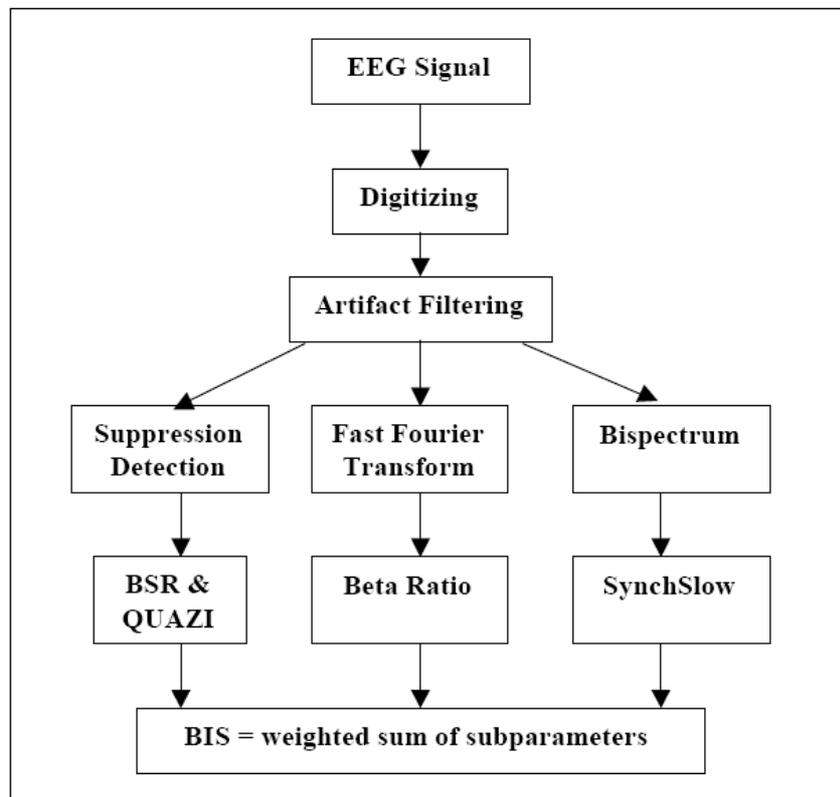


Abb. 1.18: Berechnung des Bispektralindex (aus Doblanzki 2004, nach Rampil 1998)

Das besondere hieran ist, dass diese Kombination in doppeltem Sinne nicht Statisch ist.

Erstens variiert die Gewichtung der unterschiedlichen Subparameter zur Berechnung des BIS mit unterschiedlicher Sedierungstiefe, da diese jeweils einen gewissen Sedierungsbereich aufweisen, innerhalb dessen sie am Besten funktionieren (so z.B. „Beta Ratio“ bei leichter und „BSR“ bzw. „QUAZI“ bei tiefer Sedierung) und zweitens ist es möglich, weitere Subparameter in das Berechnungssystem einzubeziehen, z.B. bei der Einführung neuer Sedativa (RAMPIL 1998).

Der BIS[®] - Monitor wurde in den letzten Jahren in zahllosen Studien ausgiebig getestet, sodass inzwischen eine unüberschaubare Menge an entsprechender Literatur vorhanden ist.

Studien, den Einsatz auf Intensivstationen betreffend ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse, weshalb der Einsatz in dieser Umgebung kontrovers diskutiert und bisher nicht allgemein empfohlen wird. Einen Vorteil könnte er bei der Überwachung sehr tief sedierter Patienten bringen, die auf keine Stimulation mehr reagieren (Ramsey Score 6), bei muskelrelaxierten Patienten, oder bei Patienten im Barbiturat- induzierten Koma (JACOBI 2002; MARTIN 2005b; SCHAFFRATH 2004).

Andere Monitorsysteme

Den anderen auf dem Markt befindlichen Monitorsystemen ist gemeinsam, dass sie jünger als der BIS[®] - Monitor sind und daher noch nicht in einer so großen Zahl an Studien getestet wurden, wie dieser. Daher ergibt sich auch, dass sie eine weitere Gemeinsamkeit aufweisen: Der Einsatz zur Überwachung bzw. Steuerung der Sedierung kann bisher nicht allgemein empfohlen werden. Es besteht noch großer Bedarf an intensiver Forschung, besonders zur deren Evaluierung im Einsatz auf Intensivstationen. Hier sollen nur die drei in Deutschland bekanntesten erwähnt werden.

Auch der Patient State Analyzer (PSA 4000[®]) gibt eine Zahl zwischen 0 und 100 aus, den Patient State Index (PSI[®]). Er ist ebenso wie der BIS ein multivariater Monitor. Erste Studien seine Verwendbarkeit zur Sedierungsbeurteilung betreffend kommen auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen (CHEN 2002; SCHNEIDER 2003; SCHNEIDER 2004).

Der Narcotrend[®] - Monitor basiert auf den o.g. Narkosestadien Kuglers, modifiziert von Schultz (KUGLER 1981; SCHULTZ 2002). Auch dieser Monitor gibt eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 an, welche die Sedierungstiefe bezeichnet.

Wenige Studien zum Narcotrend[®] - Monitor sind publiziert, sie deuten an, dass er u.U. als Narkosemonitor geeignet sein könnte (SCHULTZ 2002; SCHMIDT 2003).

Der A-Line AEP-Monitor[®] verwertet statt spontanen EEG- Signalen akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz, also eine Reaktion des Gehirns auf akustische Reize. Dass die Veränderung dieser zur Einschätzung der Sedierungstiefe eingesetzt werden könnte, wurde gezeigt (SCHULTE-TAMBUREN 1999; RUNDSHAGEN 2000).

Der erhaltene AAI[®]- Index soll hierbei zur Abschätzung der Sedierungstiefe dienen (STRUYS 2002).

1.4 Mechanische Beatmung

Ein Text mit dieser Überschrift könnte sicher mehrbändige Werke füllen, an dieser Stelle soll in wenigen Zeilen lediglich auf die für diese Arbeit relevanten Aspekte der Beatmung eingegangen werden.

Die Entwicklung der mechanischen Beatmung führt von Andreas Vesalius im 16. Jahrhundert über die „Eisernen Lungen“ Anfang des letzten Jahrhunderts und die großen Polioepidemien in dessen 50er Jahren zur modernen Respirator-Therapie mit einer großen Palette an Möglichkeiten, um die Beatmung und auch die Entwöhnung vom Beatmungsgerät patientenindividuell zu gestalten

(SCHULTE AM ESCH 2000; PETTY 1990).

Der Entschluss, Patienten zu beatmen hat die unterschiedlichsten Gründe und damit auch Ziele. Gemeinsam ist dabei, dass die Beatmung eine Unterstützung des kranken Patienten darstellt und an sich keine Therapie zugrunde liegender pathophysiologischer Ursachen (SLUTSKY 1993).

Hierbei können Beatmung und Sedierung auf zwei grundsätzlich verschiedene Arten zusammenhängen: Einerseits muss man u.U. Patienten beatmen, bei welchen aufgrund tiefer Sedierung keine ausreichende Atemtätigkeit mehr gewährleistet ist, andererseits möglicherweise Patienten sedieren, um eine adäquate Beatmung erträglich zu machen bzw. zu ermöglichen.

Die Überdruckbeatmung ist mit positiven inspiratorischen Drücken an sich unphysiologisch und für Patienten mehr oder weniger unangenehm. Sie stellt daher eine relative Indikation für die Gabe Sedierender Medikamente dar (JACOBI 2002; siehe Kapitel 1.2 dieser Arbeit).

Die kontrollierte Beatmung als starres Regime, die dem Patienten keine Möglichkeit gibt, eigene Atembemühungen einzubringen, ist besonders belastend. Hierbei wird zwischen druckkontrollierter Beatmung, bei welcher der Spitzen- bzw. inspiratorische Druck vorgegeben wird und das Atemzugvolumen variabel ist und volumenkontrollierter Beatmung, mit vorgegebenem Volumen und variablen Drücken, unterschieden.

Patienten, die druckkontrolliert beatmet werden, vor allem solche mit ARDS bedürfen daher häufig einer relativ tiefen Sedierung mit teils höheren Medikamentendosen als in der Literatur angegeben (GEHLBACH 2002; CARRASCO 2000; DE DEYNE 1998, KRESS 2006)

Die Entwicklung der letzten Jahre hat zwar tendenziell weg von tiefer Sedierung mit kontrollierter Beatmung und hin zu assistierten und unterstützten Verfahren geführt, sobald die Situation des Patienten dies zulässt und Studien deuten auf potentielle Vorteile der Spontanatmung hin, allerdings sind im Zuge der Entwicklung auch weitere für den Patienten belastende Therapieoptionen wie z.B. hohe positive endexpiratorische Drücke (PEEP) oder Beatmung mit hohen Frequenzen entstanden, welche gegensinnig Einfluss auf den Sedierungsbedarf nehmen (TUNG 1995; MORRIS 1994; PUTENSEN 2001; SASSOON 1990).

1.5 Fragestellung

Die Einschätzung der Sedierungstiefe ist insbesondere bei sehr tief sedierten, beatmeten Intensivpatienten schwierig. Die meisten klinischen Sedierungsscores sind nicht in der Lage, bei Patienten, welche auf bestimmte Reize hin keine Reaktion mehr zeigen, den Sedierungsgrad weiter zu differenzieren und darüber hinaus nicht ausreichend validiert oder auf Reliabilität getestet.

Anhand des konventionellen Elektroenzephalogramms können in gewissem Ausmaß Aussagen über die Sedierungstiefe getroffen werden, es ist allerdings zum routinemäßigen online- Monitoring der Sedierungstiefe ungeeignet (s.o.).

Monitorsysteme wie der BIS[®] - Monitor sind potentiell in der Lage, auch im Bereich der tiefen Sedierung, noch zwischen verschiedenen Levels zu differenzieren, allerdings ist ihre Bedeutung in der Intensivmedizin noch nicht abschließend geklärt.

Aufgrund von Medikamentendosierungen und Blutspiegeln von Medikamenten, kann nur begrenzt auf das Ausmaß der Sedierung geschlossen werden, da sehr große interindividuelle Unterschiede bestehen, welche von vielen Faktoren abhängig sind. Im Falle der Messung von Blutspiegeln kommt noch hinzu, dass diese durch beträchtliche zeitliche Verzögerung bis zum Erhalt des Ergebnisses und den Finanziellen Aufwand ohnehin zur routinemäßigen Verwendung ungeeignet ist.

Die Beobachtung, dass die Größe der einzelnen Atemzugvolumina sich bei beatmeten Patienten mit steigender Sedierungstiefe immer weniger voneinander zu unterscheiden, also weniger zu streuen scheint, wirft die Frage auf, ob sich dies nicht zur Beurteilung der Sedierungstiefe nutzen lässt.

1.5.1 Hauptfragestellung

Korreliert die Standardabweichung der Atemzugvolumina (AZVS) bei tief sedierten, druckkontrolliert beatmeten Patienten mit den Ergebnissen von Messungen der Sedierungstiefe durch verschiedene klinische Scores und den BIS[®]-Monitor?

1.5.2 Nebenfragestellungen

- a.) Erweisen sich die verschiedenen klinischen Scores und der BIS[®] als valide und reliabel für die Messung der Sedierungstiefe bei tiefsedierten Intensivpatienten?
- b.) Kann von der gemessenen AZVS und den BIS[®]-Werten auf die Sedierungstiefe gemessen durch klinische Scores geschlossen werden?
- c.) Korrelieren die Dosierungen von Analgosedativa mit den Ergebnissen verschiedener Messverfahren der Sedierungstiefe?

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

In die prospektive Studie aufgenommen wurden 47 konsekutive, sedierte und druckkontrolliert beatmete Patienten einer gastroenterologischen Intensivstation.

Insgesamt fanden 80 komplette Messungen statt, wobei zwischen zwei Messungen an derselben Person mindestens 12 h lagen.

An 29 Patienten wurde hierbei je eine, an zehn Patienten zwei, an fünf Patienten drei, an zwei Patienten fünf und an einem Patienten sechs Messungen durchgeführt.

Da die Einschätzung der Sedierungstiefe durch klinische und apparative Methoden zum täglichen intensivmedizinischen Standard gehört, gab die Ethikkommission der Universität die Erlaubnis dazu, die Daten ohne schriftliches Einverständnis der Patienten zu erheben und zu analysieren.

2.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Intubation und druckkontrollierte maschinelle Beatmung mit Beatmungsgeräten der Modelle „Servo 900“, „Servo 300“ oder „Servo i“ der Firma Siemens. Des Weiteren zählte die stattgehabte Gabe von sedierenden Medikamenten zum Zeitpunkt der Messung oder davor dazu.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen waren Patienten unmittelbar nach Schädel- Hirn- Traumen, intrazerebralen Blutungen oder mit sonstigen akuten zentralnervösen Störungen. Außerdem alle Patienten, die sich sedierungs- und beatmungstechnisch nicht in einer stabilen Phase befanden, d.h. bei denen in der letzten Stunde vor der Untersuchung eine Änderung bzw. Anpassung der Dosierung sedierender Medikamente oder der Beatmungsparameter vorgenommen worden war.

Ebenso führten weniger als 2 h zurückliegende bettseitige Eingriffe (z.B. Bronchoskopien oder Einbringen von Zugängen) oder stärkere Manipulationen (z.B. das Drehen des Patienten von oder in Bauchlage), sowie neuromuskuläre Relaxierung zum Ausschluss von der Studie.

Schließlich sind hier noch Patienten zu nennen, die innerhalb der letzten 12 h vor den Messungen operiert worden waren.

Auch Patienten, welche in den letzten 12 h schon einmal untersucht worden waren und agitierte Patienten (entsprechen einem Ramsey-Score von 1 bzw. einem RASS von über 0) konnten nicht teilnehmen.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienablauf

Ein Schema des Studienablaufes zeigt Abbildung 2.1. Alle untersuchten Patienten lagen auf der Internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar in München, die üblichen Überwachungsmaßnahmen wie invasive arterielle Blutdruckmessung, EKG etc. waren also ebenso vorhanden, wie eine gründliche Dokumentation von aktuellen oder stattgehabten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Geeignete Patienten wurden zunächst durch die drei Untersucher unabhängig voneinander untersucht und so die Sedierungstiefe klinisch beurteilt.

Anschließend wurde das BIS- System zunächst an den Patienten angeschlossen, die Funktion geprüft und eine zehnmündige manipulationsfreie Zeit am Patienten eingehalten.

Währenddessen erfolgte die Dokumentation der aktuellen Analgosedativdosen direkt von den Spritzenpumpen und der demographischen Daten aus der Patientenkurve.

Nach Anschluss des Laptops an das BIS- System und Starten des Hyperterminal- Programms begann die Aufzeichnung der BIS- Daten.

Um der Verzögerung von 30 Sekunden gerecht zu werden, die durch die Mittelung der BIS- Daten entsteht, wurde bei Beginn der Dokumentation von 200 Atemzugvolumina in der BIS- Aufzeichnung eine Marke gesetzt, die es später ermöglichte, nur die BIS- Daten in die Berechnung einzubeziehen, welche exakt aus der Zeitspanne stammten, in der auch die Aufzeichnung der Atemzugvolumina stattfand.

Während der Messung durften keine Manipulationen am Patienten durchgeführt werden, falls dies nötig war, z.B. weil der Patient abgesaugt werden musste, wurde die Messung wiederholt.

Der Umfang der Messung war durch die Zahl der 200 Atemzugvolumina definiert, womit die zeitliche Ausdehnung derselben von der Atemfrequenz der Patienten abhing und zwischen rund 6 und 20 Minuten variierte.

Nach Abschluss der Messung und Speicherung der Daten, wurden zunächst die aktuellen Beatmungsparameter von der Beatmungsmaschine und die Vitalparameter vom Monitor erfasst.

Zuletzt wurden die Ergebnisse einer zeitnahen Blutgasanalyse, sowie weitere Parameter aus der Patientenkurve dokumentiert, darunter auch die Medikamentendosen der vergangenen 48 Stunden.

Die Ergebnisse einer zeitnahen Laboranalyse, sowie das Outcome des Patienten wurden zu einem späteren Zeitpunkt aus der Patientenakte nachgetragen.

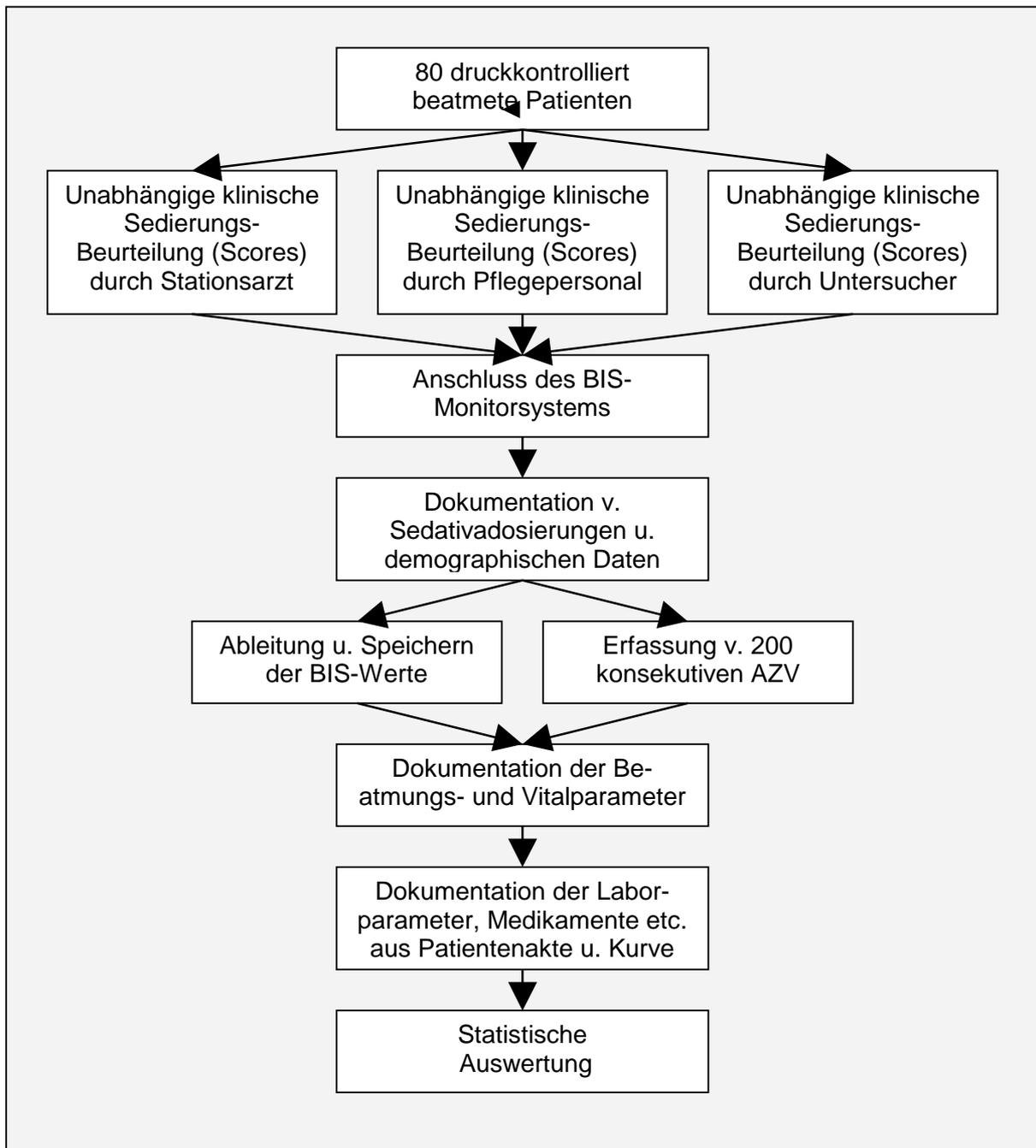


Abbildung 2.1: Studienablauf

2.2.2 Erfassung von demographischen Daten, physiologischen Parametern, Laborwerten, Beatmungsparametern und Medikamentengaben

Um eventuelle Einflüsse auf die Messungen festzustellen, wurden verschiedenste im Rahmen der Intensivüberwachung- und Behandlung gewonnene Patientendaten - soweit verfügbar - in standardisierter Form in einen Datenerfassungsrechner eingegeben.

An demographischen Daten waren dies Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und der daraus berechnete BMI.

Als hämodynamische Parameter wurden der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck vom Überwachungsmonitor (Siemens Sirecust 1281/732, Siemens AG, Erlangen) abgelesen und erfasst.

Innerhalb einem Zeitrahmen von 1h durchgeführte Blutgasanalysen (Rapidpoint 400, Fa. Bayer Healthcare, Tarrytown NY, USA) ergaben pH-Wert, pCO₂, pO₂, HCO₃ BE und O₂-Sättigung, Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, sowie Werte für Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Anionenlücke und Glukose, die jeweils aktuellsten Laborwerte Kreatinin und Leukozyten.

Die Beatmungsparameter Druck > PEEP, Atemzugvolumen, Atemfrequenz, expiratorisches Minutenvolumen, PEEP, maximaler Druck, Mitteldruck, inspiratorische Sauerstoffkonzentration sowie das Inspirations-/ Expirationsverhältnis wurden den Displays der Respiratoren (Servo Ventilator 900C, 300A, sowie Servo-i-Ventilatoren, Siemens-Elema AB, Solna, Schweden) entnommen und ebenfalls festgehalten.

Außerdem noch die Körpertemperatur, Diagnosen, Anzahl und Art von Organversagen bzw. Organinsuffizienzen, die Verweildauer auf Station, der Respiratortyp und die Lagerungsart des Patienten.

Um die schwere der Erkrankungen abzuschätzen wurde der APPACHE II - Score zum Zeitpunkt der Untersuchung erhoben (KNAUS 1985).

Abschließend wurde dokumentiert, ob die Patienten verstarben oder auf Normalstation verlegt werden konnten.

An Medikamentengaben wurden zunächst die während der Untersuchung aktuellen Dosierungen aller gegebenen Analgosedativa (Midazolam, Fentanyl, Propofol, Ketanest) erfasst. Des Weiteren die anderen zentral wirksamen und ggf. von kreislaufwirksamen Medikamenten.

Das Erstellen eines Dosierungsprofils der 4 verwandten Analgosedativa über die letzten 48 Stunden vor der Messung geschah durch Studium der Patientenkurven und Dokumentation je eines Dosierungswertes für jede Stunde in diesem Zeitraum.

Bei Patienten, welche sich vor der Untersuchung kürzer als 48 h auf der Station befanden, sodass entsprechende Aufzeichnungen nicht für den kompletten Zeitraum verfügbar waren, wurde angenommen, dass diese in der Zeit vor dem Eintreffen keine sedierenden Medikamente erhalten hatten, falls sie unsediert zuverlegt worden waren. Im Falle einer Zuverlegung unter Sedation, wurden die fehlenden Werte als unbekannt notiert und gingen nicht in die Auswertung ein.

2.2.3 Erhebung klinischer Sedierungsscores

Klinisch wurde die Sedierungstiefe der Patienten in Standardisierter Form durch verschiedene Sedierungsscores eingeschätzt.

Dies erfolgte unabhängig voneinander jeweils durch einen nicht auf der Station tätigen Untersucher, welcher somit alle Patienten in gleicher Weise untersuchte und für alle Scores außer der Glasgow Coma Scale zusätzlich sowohl durch die diensthabende zuständige Pflegekraft als auch den diensthabenden Arzt.

Alle Untersucher hatten zum Zeitpunkt der Sedierungsbeurteilung keine Kenntnis über die Ergebnisse der entsprechenden anderen klinischen und apparativen Untersuchungen der Sedierungstiefe.

Die Ergebnisse wurden vom jeweiligen Untersucher standardisiert auf einem speziell konzipierten Erfassungsbogen dokumentiert und nach Abschluss der kompletten Messung ebenfalls in standardisierter Form in einen Datenerfassungsrechner eingegeben.

Die im Folgenden aufgeführten Scores fanden Verwendung. Wo die Beurteilung der Sedierungstiefe durch den entsprechenden Score nicht eindeutig genug definiert sind, wird das studienspezifische Vorgehen beschrieben.

Richmond Agitation - Sedation Scale (RASS; siehe Abb. 2.2)

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien konnten in diesem Fall nur Werte kleiner als Eins vergeben werden.

Score	Beschreibung	Definition
+ 4	Aggressiv	Unverhohlen aggressiv oder gewalttätig; unmittelbare Gefahr für das Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter oder benimmt sich dem Personal gegenüber aggressiv
+ 2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung oder Atmen gegen das Beatmungsgerät
+ 1	Unruhig	Ängstlich oder besorgt aber keine energischen oder aggressiven Bewegungen
0	Wach u. Ruhig	
- 1	Schläfrig	Nicht völlig wach, aber erwacht auf Ansprache anhaltend mit Augenkontakt (über 10 Sekunden)
- 2	Leichte Sedierung	Kurzes Erwachen mit Augenkontakt (unter 10 Sekunden)
- 3	Mäßige Sedierung	Irgendeine Bewegung (aber kein Augenkontakt) auf Ansprache
- 4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber irgendeine Bewegung auf physische Stimuli
- 5	Unerweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physische Stimuli
<p>Vorgehen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient beobachten. Ist er wach und ruhig (Stufe 0)? Zeigt der Patient Verhalten, das mit Unruhe oder Agitation vereinbar ist (+1 bis +4 verzeichnen, siehe „Definition“) 2. Falls der Patient nicht wach ist, laut seinen Namen sprechen und ihn auffordern, einen anzuschauen, evtl. einmal wiederholen, evtl. auffordern einen weiter anzuschauen. Patient öffnet Augen und hat für mindestens 10 Sekunden Augenkontakt (-1 verzeichnen) Patient öffnet Augen und hat weniger als 10 Sekunden Augenkontakt (-2 verzeichnen) Patient macht irgendeine Bewegung auf Ansprache, aber kein Augenkontakt (-3 verzeichnen) 3. Falls der Patient auf Ansprache nicht reagiert, diesen zuerst an der Schulter schütteln, falls keine Reaktion, anschließend am Sternum reiben. Patient macht auf physische Stimulation irgendwelche Bewegungen (-4 verzeichnen) Patient reagiert weder auf Ansprache noch auf physische Stimulation (-5 verzeichnen) 		

Abbildung 2.2: Richmond Agitation-Sedation Scale (nach Sessler 2002)

Sedation Scale nach Cook und Palma (siehe Abb.2.3)

Auch hier wurde als Schmerzreiz leichtes Reiben des Sternums und leichtes Kneifen in den Oberarm festgelegt. Als Pflegemaßnahmen wurden alle Manipulationen am Patienten und

seiner Umgebung in der täglichen Pflegeroutine außer dem trachealen Absaugen angesehen. Auf eine genauere Definition wurde in dieser Kategorie verzichtet.

Bei diesem Score ist zu bemerken, dass durch die Festlegung der Einschlusskriterien „druckkontrollierte Beatmung“ und „Intubation“ in der Rubrik „Atmung“ beim Patientengut der Studie nicht alle Ergebnisse möglich waren.

Parameter	Ergebnis	Punktzahl
Augen öffnen	Spontan	4
	Auf Ansprache	3
	Auf Schmerzreize	2
	Nicht	1
Reaktion auf Pflege- Maßnahmen	Befolgt Anweisungen	5
	Gezielte Bewegung	4
	Ungezielte Beugung	3
	Ungezielte Streckung	2
	Keine	1
Husten	Spontan, stark	4
	Spontan, schwach	3
	Nur beim Absaugen	2
	Nicht	1
Atmung	Befolgt Anweisungen	5
	Spontan, intubiert	4
	SIMV / triggert Beatmungsmaschine	3
	Atmet gegen die Beatmungsmaschine	2
	Keine Atembemühungen	1
Summe (Score)		4-18
Beurteilung		Gesamtscore
Unsediert		16-18
Leichte Sedierung		13-15
Moderate Sedierung		8-12
Tiefe Sedierung		5-7
Anästhesiert		4

Abb.2.3: Sedation Scale nach Cook und Palma (nach Cook 1989)

Ramsey Sedation Score (siehe Abb.2.4)

Die Unterscheidung zwischen den “schlafenden” Stadien erfolgte durch Beklopfen der Glabella, also dem unbehaarten Bereich zwischen den Augenbrauen.

Da agitierte Patienten ausgeschlossen waren, konnte beim Patientengut der Studie definitionsgemäß der Wert „eins“ nicht vergeben werden.

Score	Definition
Wach	
1	Patient ist ängstlich und agitiert oder ruhelos oder beides
2	Patient ist kooperativ, orientiert und ruhig
3	Der Patient reagiert nur auf Anweisungen
schlafend	
4	lebhaft Reaktion auf leichtes Antippen der Glabella oder lauten auditorischen Reiz
5	träge Reaktion auf leichtes Antippen der Glabella oder lauten auditorischen Reiz
6	keine Reaktion auf leichtes Antippen der Glabella oder lauten auditorischen Reiz

Abbildung 2.4: Ramsey Sedation Score (nach Ramsey 1974)

Sedation Scale nach Chamorro (siehe Abb. 2.5)

Hier wurde unter “Kommunikation” ganz allgemein die Fähigkeit des Patienten verstanden, mit dem Untersucher in Kontakt zu treten, also z.B. das Antworten Auf Fragen durch Nicken oder Blinzeln. Als Schmerzreize galt ein leichtes Kneifen in den Oberarm und leichtes Reiben des Sternums.

Als „Unadäquat“ galt eine Motorische Reaktion, die der Situation bzw. einem Reiz nicht angepasst, also z.B. überschießend oder ungezielt war.

Der Nasopalpebralreflex ist ein Orbicularis-oculi-Reflex bei dem durch ein Beklopfen der Nasenwurzel eine Kontraktion des Augenringmuskels ausgelöst wurde.

Zum Auslösen des Kornealreflexes wurde mit den Enden auseinandergezogener Wattetupfer die Hornhaut gestreift.

Parameter	Ergebnis	Punktzahl
Kommunikation	Leicht möglich	3
	Möglich	2
	Keine	1
Augen öffnen	Spontan oder auf Aufforderung, aufmerksam	4
	Spontan oder auf Aufforderung, nicht aufmerksam	3
	Nur auf Schmerzreize	2
	Nicht	1
Motorische Reaktion	Auf Aufforderung	4
	Adäquate Reaktion	3
	Inadäquate Reaktion	2
	Keine	1
Hustenreflex beim Absaugen	Vorhanden	2
	Nicht vorhanden	1
Blinzeln bei Bedrohung	Vorhanden	2
	Nicht vorhanden	1
Nasopalpebral-reflex	Vorhanden	2
	Nicht vorhanden	1
Kornealreflex	Vorhanden	2
	Nicht vorhanden	1
Summe (Score)		7-19
Ein Score < 11 bedeutet tiefe Sedierung		

Abbildung 2.5: Sedation Scale nach Chamorro (nach Chamorro 1996)

Linear Sedation Scale (siehe Abb. 2.6)

Hier war lediglich die höchste Punktzahl Zehn mit “völlig wachsam” und die niedrigste Punktzahl Null mit “keine Reaktion auf jeglichen Reiz” benannt. Die Einschätzung auf dieser Skala erfolgte ganz subjektiv und ohne weitere Definitionen eines Untersuchungsganges oder der Zwischenergebnisse von Eins bis Neun.

Score	Beschreibung
0	Keine Reaktion auf jeglichen Reiz
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	Völlig wach

Abbildung 2.6: Linear Sedation Scale

Sedation Score nach Cohen und Kelly (siehe Abb. 2.7)

Die Punktzahl vier („Unkontrollierbar“) war bei dieser Skala für Patienten vorgesehen, deren Beatmungssituation aufgrund ungenügender Sedierung nicht zufrieden stellend war.

Score	Definition
0	Schlafend, keine Reaktion auf endotracheales Absaugen
1	Erweckbar, hustet beim endotrachealen Absaugen
2	Wach, hustet spontan oder triggert die Beatmungsmaschine
3	Atmet aktiv gegen die Beatmungsmaschine
4	Unkontrollierbar

Abbildung 2.7: Sedation Score nach Cohen und Kelly (nach Cohen 1987)

Obwohl die Entscheidung für eine bestmögliche Sedierungstiefe wie in der Einleitung dargestellt für jeden Patienten individuell getroffen werden muss und daher keine allgemeingültigen Empfehlungen, das richtige „Soll-Ergebnis“ von Sedierungsscores

betreffend gegeben werden können, wurde mit dem Oberarzt der Station für jeden Score ein Grenzwert erarbeitet, unter dem die Patienten aus diesem tiefsedierten Patientenkollektiv als „zu tief sediert“ bezeichnet wurden. Maßgaben dieser Überlegungen war, dass die Patienten bei Erhalt gewisser Schutzreflexe tief genug sediert sein sollten, um die druckkontrollierte Beatmung zu ertragen.

Eine „zu flache“ Sedierung wird, wie in der Einleitung beschrieben meist wesentlich schneller bemerkt, daher wird in dieser Arbeit vor allem die Fähigkeit der Parameter untersucht, zu tiefe Sedierung zu detektieren.

Somit wurden die Patienten nicht nur durch die verschiedenen Scores in jeweils mehrere Gruppen eingeteilt sondern auch je Score in die Gruppen „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert“.

Bei der Glasgow Coma Scale galt „kleiner vier“ als Grenzwert, sodass Patienten um nicht als zu tief sediert zu gelten, zumindest auf Schmerzreize Bewegungen ausführen, bzw. die Augen öffnen mussten.

Entsprechend lag der Grenzwert bei der Richmond Agitation- Sedation Scale bei „kleiner minus vier“ und des Ramsey Sedation Scale bei „größer fünf“.

Bei den Scores nach Cook und Palma und nach Chamorro sind bei sehr tief sedierten Patienten mehr Diskriminierungsmerkmale verfügbar, als lediglich das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer motorischen Reaktion auf einen störenden Reiz.

Als Grenzwert bei der Sedation Scale nach Cook und Palma wurde „kleiner fünf“ definiert, also in der Regel das nicht Vorhandensein des Hustenreflexes beim Absaugen, bei der nach Chamorro entsprechend „kleiner neun“, folglich wurden die Patienten in der Regel bei Vorhandensein des Korneal- sowie des Hustenreflexes beim Absaugen als nicht zu tief sediert eingestuft.

Auch beim Sedation Score nach Cohen und Kelly diskriminierte mit dem Grenzwert „kleiner eins“ der Hustenreflex beim Absaugen zwischen den Einteilungen.

Am willkürlichsten war die Einteilung natürlich bei der Linear Sedation Scale. Hier wurde als Grenzwert „kleiner zwei“ bestimmt.

2.2.4 Erfassung der Streuung von Atemzugvolumina

Zunächst wurden 200 konsekutive expiratorische Atemzugvolumina (in ml) vom Display des Beatmungsgerätes (Servo 900, 300 A und Servo I-Ventilatoren der Firma Siemens-Elema AB, Solna Schweden) abgelesen und direkt in einen Datenerfassungsrechner (Amilo M, Fujitsu Siemens, Augsburg) eingegeben.

Die Berechnung von Streuungsmaßen dieser 200 Werte erfolgte durch das Programm Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation) wobei sowohl die Varianz s^2 , als am häufigsten verwendetes, als auch deren Quadratwurzel, die Standardabweichung s , wegen der besseren Anschaulichkeit dieses Maßes, errechnet wurde. Die Varianz s^2 errechnet sich hierbei wie folgt (HARMS 1998):

$$\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Die Summe aller Abweichungsquadrate wird also durch die Zahl aller Messwerte minus eins geteilt.

Die Formel für die Standardabweichung lautet entsprechend:

$$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Für jede Untersuchung wurde das Ergebnis somit in 2 numerische Werte zusammengefasst, wobei durch die Beziehung zwischen beiden, Korrelationen mit anderen Variablen gleiche Werte annehmen und daher nur einmal berechnet werden mussten.

2.2.5 Ableitung des Bispektralindex (BIS®)

Zu den Neurophysiologischen- und Berechnungsgrundlagen des BIS siehe Kapitel 1.3.3

Apparative Ausrüstung

Zur Ableitung der EEG- Signale und Online-Berechnung des Bispektralindex wurde ein A-2000® XP BIS® -Monitorsystem in der Version 4.0 (Aspect medical Systems, Inc; Newton, MA, USA) mit System-Softwareversion 3.12 und BIS-Modul-Version 1.18 angewandt.

Das von der Firma Aspect kommerziell vertriebene und von der FDA (Food and Drug Administration) der USA zur Überwachung der Effekte analgesierender und sedierender Medikamente auf das Gehirn zugelassene System ist ein kompaktes Gerät zum Einsatz auf Intensivstationen, in Operationssälen oder im Rahmen klinischer Forschungen.

Da das Gerät einen Monitor beinhaltet, können die ermittelten Werte direkt abgelesen werden. Zur Dokumentation werden die berechneten Daten auch durch einen internen Speicher gesichert und können später ausgelesen werden.

Außerdem bestehen die Möglichkeiten des Ausdrucks der Daten durch einen speziellen Drucker und der online- Übertragung auf eine Computerfestplatte.

Das System besteht aus einem A-2000 Monitor in Verbindung mit dem DSC-XP (DSC-Typ 10) Analog- Digital- Konverter, einem PIC Plus Patienten-Anschlusskabel und BIS XP Sensoren.

Diese BIS - Sensoren sind 4 Silber / Silberchloridelektroden, aufgebracht auf Polyester material mit selbstklebender Schaumstoffbeschichtung (Zipprep® - Technologie) und für den einmaligen, maximal 24- stündigen Gebrauch vorgesehen.

Elektrode Nr. 2 stellt hierbei die Erdungselektrode dar, Elektrode Nr. 4 dient der Artefakterkennung.

Die abgeleiteten Roh- EEG- Signale erreichen über das PIC den DSC Analog- Digital- Konverter. Dort werden die Signale zur weiteren Verarbeitung verstärkt und digitalisiert, des Weiteren sollen Filter- und erste Signalprozessierungsschritte elektrische Artefakte erkennen und verwerfen.

Die digitalisierten EEG- Daten passieren daraufhin das DSC- Kabel und erreichen das BIS®-Gerät, wo sich der Mikroprozessor für die Signalverarbeitung befindet (siehe Kapitel 1.3.3).

Auf dem Display können neben einer EEG- Kurve auch Ergebnisse der Spektralanalyse durch FFT angezeigt werden (siehe Kapitel 1.3.3). Dies sind außer einem Diagramm der Gesamtpower (in db) über die Zeit noch ein DSA mit einer Frequenzskala von 0 bis 30 Hz

und einem Leistungsbereich von 0,0625 bis 4 μV sowie die SEF_{95} des Spektrums 0,5 bis 30 Hz.

Das darüber hinaus angegebene EMG- Niveau entspricht der Gesamtleistung (in db) im Frequenzbereich 70 bis 110 Hz, in den die Muskelaktivität und andere Hochfrequenzartefakte fallen.

Des Weiteren gibt eine SQI (Signalqualitätsindex)- Anzeige die aus Impedanzen, Artefakten und anderen Parametern berechnete Güte des EEG- Signals in einer dimensionslosen Zahl von 0 bis 100 an. Werte unter 50 bezeichnen dabei eine schlechte Qualität, und bei Werten unter 20 wird der BIS- Wert ausgeblendet.

Die SR (Suppression Ratio) schließlich gibt an, in wie viel Prozent der letzten 63 Sekunden ein isoelektrisches Signal registriert wurde.

Der angezeigte BIS-Wert selbst wird jede Sekunde aktualisiert, stellt jedoch immer eine Mittelung aus den letzten 15 oder 30 Sekunden (wählbar) dar.

Aus Gründen besserer Kontinuität und verringerter Artefaktanfälligkeit wurde für die Messungen eine Mittelung über 30 Sekunden gewählt.

Registrierung und Dokumentation der BIS[®] - Werte

Nach gründlichem Reinigen und Entfetten der Haut in der Stirn- Schläfenregion mit Desinfektionslösung (Cutasept, Bode-Chemie Hamburg) und anschließendem Trocknen, wurde der XP- Sensor so angebracht, dass Elektrode Nr. 1 über der Nasenwurzel und Elektrode Nr. 4 über dem rechten oder linken Auge, parallel zur Augenbraue zu liegen kam. Elektrode 3 wurde daraufhin lateral dem Auge, zwischen Orbitarand und Haaransatz befestigt und anschließend alle Elektroden durch kreisende Bewegungen angedrückt.

Nach dem Anschließen des Sensors über den DSC und das PIC an das BIS- Gerät und Einschalten desselben wurde der Elektrodenkontakt bei Bedarf so lange überprüft und verbessert, bis die initiierten Sensorprüfungen Impedanzwerte von jeweils weniger als 7,5 Kiloohm für Elektroden eins, drei und vier, sowie weniger als 30 Kiloohm für die Erdungselektrode betrug.

Messungen wurden nur gestartet, wenn ein SQI von mindestens 80 vorhanden war. Sank der SQI während der Messung unter 50, so wurde diese verworfen wenn mehr als 5% aller BIS- Werte auf Grundlage solch schlechter Signalqualität berechnet worden waren. Sank der SQI unter 20, was zu einem Ausblenden des BIS- Wertes führt, wurde die Messung bei einem entsprechenden Anteil von über 2,5 % verworfen.

Zur Aufzeichnung der BIS Werte, wurden diese, zusammen mit der SEF_{95} , der Gesamtpower, dem SQL, der SR und dem EMG- Niveau online auf die Festplatte eines Laptops (Amilo M, Fujitsu Siemens, Augsburg) übertragen und gespeichert. Die Übertragung erfolgt dabei alle 5 Sekunden und die gespeicherten BIS- Werte stellen jeweils einen Mittelwert der entsprechenden fünf Sekunden dauernden Periode dar.

Für die Übertragung der Werte diente hierbei die serielle Schnittstelle (RS-232) des BIS-Gerätes, welche über einen USB- Adapter (Lindy USB to serial DB 9 RS-232 converter) mit einem USB- Anschluss des Laptops verbunden war.

Die Daten wurden mit dem Programm Hyperterminal erfasst und anschließend zur Verarbeitung in Microsoft Excel- Tabellen importiert.

Von allen Variablen wurde der Mittelwert während der Messperiode errechnet, sodass auch für die durch das BIS-Gerät generierten Werte jeweils ein Wert pro Messung verfügbar war.

2.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel[®] für Windows (Microsoft Corp. USA) und SPSS[®] für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Von den bei jeder Messung erhaltenen Werten aus dem BIS-Monitor wurden wie oben erwähnt zur statistischen Weiterverarbeitung jeweils Mittelwerte errechnet, als Streumaß der Atemzugvolumina hingegen die Standardabweichung derselben.

Die Medikamentendosierungen der 4 herangezogenen Intervalle wurden ebenfalls jeweils gemittelt.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Parametern x und y (bei denen nicht von Normalverteilung auszugehen ist), also den Ergebnissen der klinischen Sedierungsscores, den BIS-Werten, den AZV-Standardabweichungen und den verschiedenen Medikamentendosierungswerten, wurde jeweils der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient (r_s) berechnet. Dessen Betrag (er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen) gibt an, wie stark die Beziehung zwischen zwei Parametern ist. Nimmt dieser einen Wert von 0 an, besteht keine Abhängigkeit derselben voneinander. Je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten ist, desto enger die Beziehung, wobei bei einem Betrag von 1 x aus y (und umgekehrt) errechnet werden kann, ohne dass zufällige Abweichungen maßgeblich sind. Eine Korrelation mit positivem Vorzeichen bedeutet, dass bei steigendem x auch y ansteigt, ein negatives Vorzeichen, dass y mit steigendem x abnimmt.

Zur Prüfung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen, also Unterschieden in zu tief bzw. nicht zu tief sedierten Patienten, den BIS-Wert, die AZV-Standardabweichung und Medikamentendosierungen betreffend, fand der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben Verwendung.

Graphisch wurden all diese Zusammenhänge durch Boxplots dargestellt (s.u.).

Um die Messgenauigkeit der verschiedenen Tests beurteilen zu können, wurden ROC-Kurven erstellt, deren Koordinaten Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testwerte darstellen.

Um die Übereinstimmung von unabhängigen Untersuchungsergebnissen desselben Tests am gleichen Objekt zu beurteilen, wurden Cohen-Kappa-Koeffizienten mit 95% Konfidenzintervallen errechnet.

Dieser kann Werte zwischen null und eins annehmen und seine Ergebnisse können ähnlich dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten als „moderate“ (über 0,4) „starke“ (über 0,6) und „fast perfekte“ (über 0,8) Übereinstimmung bewertet werden (LANDIS 1977).

Die Beurteilung der Tests erfolgte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Wo dies sinnvoll erschien, wurden Medianwerte, Minima und Maxima, sowie ggf. Mittelwerte sowie Standardabweichungen berechnet.

Teilweise wurden letztgenannte der Anschaulichkeit wegen auch für Parameter berechnet, für die nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Daten

Hier wird unterschieden zwischen den eigentlichen demographischen Daten der 47 teilnehmenden Patienten und denen der 80 Messungen, in deren Berechnung (wie bei allem folgendem) manche Patienten mehrfach eingehen.

3.1.1 Demographische Daten der teilnehmenden Patienten

Zu den demographischen Daten der 47 Patienten mit Mittelwert, Maximum, Minimum und Standardabweichung siehe Tabelle 3.1.

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std. Abw.
Alter (J)	57,60	20,57	92,03	16,45
Körpergröße (cm)	1,74	1,40	1,97	0,10
Körpergewicht (kg)	78,30	53,00	170,00	18,09
BMI	25,84	16,73	40,76	4,86
Liegezeit auf der ICU (d)	6,19	0,50	45,00	7,30
APPACHE II Score	27,55	8,00	47,00	7,29
	Weiblich		Männlich	
Geschlecht	13		34	

Tabelle 3.1: Demographische Daten der Patienten

3.1.2 Demographische Daten bezogen auf die Messungen

Die demographischen Daten bezogen auf die 80 durchgeführten Messungen werden in Tabelle 3.2 dargestellt, Minimum und Maximum der Anschaulichkeit wegen ein zweites Mal.

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std. Abw.
Alter (J)	57,37	20,57	92,03	15,41
Körpergröße (cm)	1,74	1,40	1,97	0,10
Körpergewicht (kg)	77,19	53,00	170,00	17,16
BMI	25,48	16,73	40,76	4,47
Liegezeit auf der ICU (d)	8,48	0,50	45,00	9,34
APPACHE II Score	28,15	8,00	47,00	6,56
	weiblich		männlich	
Geschlecht	22		58	

Tabelle 3.2: Demographische Daten bezogen auf die Messungen

3.2 Die Sedierungsscores

3.2.1 Sedierungsbeurteilung durch einen nicht auf Station tätigen Untersucher

Um eine größtmögliche Kontinuität bei der Untersuchung, Beurteilung und Dokumentation der verschiedenen Sedierungsskalen, und damit eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden alle Untersuchungen von demselben Untersucher durchgeführt.

Die so erhaltenen Werte wurden auch zum Vergleich mit anderen Methoden der Sedierungsbeurteilung herangezogen.

Es liegen 80 komplette Untersuchungsdatensätze von jeweils sechs Skalen vor, die in den Abbildungen 3.1 bis 3.6 als Balkendiagramme dargestellt sind, wobei jeder Balken für ein Scoreergebnis steht, dessen Höhe die Häufigkeit desselben anzeigt. Diese Häufigkeiten sind zusätzlich innerhalb der Balken auch noch numerisch angegeben.

Hierbei sind die Balken so angeordnet, dass tiefe Sedierung jeweils ganz links im Schaubild dargestellt wird und diese nach rechts flacher wird.

Außerdem ist im Text auch noch der Anteil der einzelnen an allen je 80 Scoreergebnissen in Prozent, sowie die entsprechenden Mediane aufgeführt.

Die jeweiligen Minima und Maxima der Scoreergebnisse lassen sich den Bildern entnehmen, sind im Text dennoch mit angegeben.

Obwohl diese Daten nicht normalverteilt sind, werden aus Gründen der Anschaulichkeit auch Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

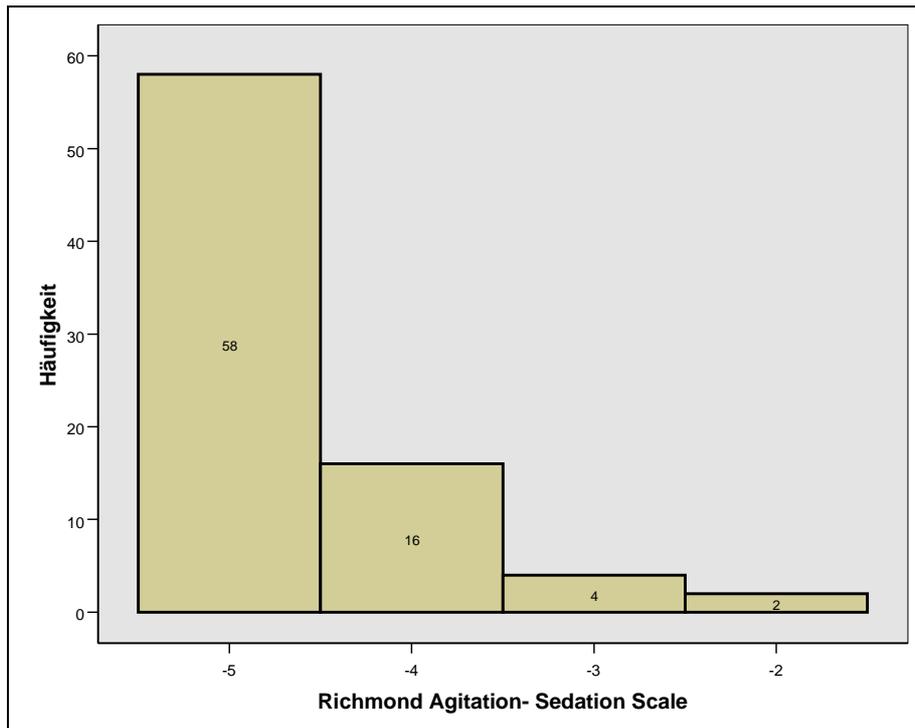


Abbildung 3.1: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch die Richmond Agitation-Sedation Scale

Der Mittelwert der Ergebnisse lag bei der Richmond Agitation-Sedation Scale bei -4,63, bei einer Standardabweichung von $\pm 0,7$, einem Minimum von -5, einem Maximum von -2 und einem Median von -5.

72,5% der Beurteilungen lagen bei minus fünf, 20% bei minus vier, 5% bei minus drei und 2,5% bei minus zwei.

Deutlich sichtbar ist hier, wie tief die untersuchten Patienten sediert sind, da 72,5% oder 58 von 80 Patienten als „unerweckbar“ eingestuft wurden. Die Verteilung auf die verschiedenen Gruppen ist hierdurch sehr ungleich.

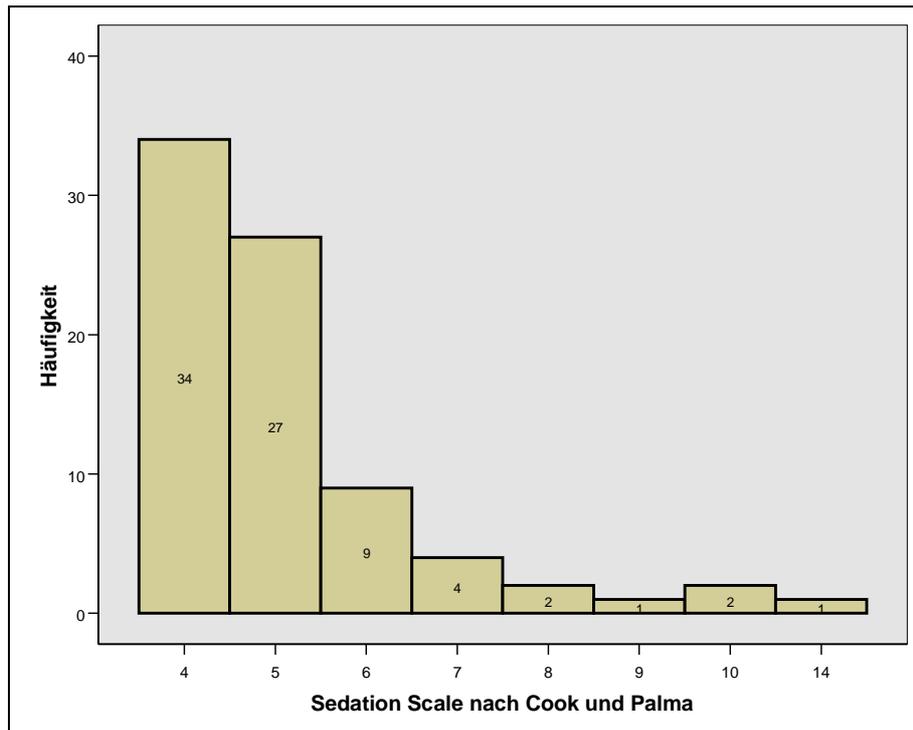


Abbildung 3.2: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch den Sedation Score nach Cook und Palma

Beim Sedation Score nach Cook und Palma ergab sich ein Mittelwert der Ergebnisse von 5,15 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,68$. Das Minimum hatte den Wert 4 und das Maximum den Wert 14 bei einem Median von 5.

Prozentual waren die Ergebnisse wie folgt verteilt:

42,5% ergaben den Wert vier, 33,8% den Wert fünf, 11,3% den Wert sechs, 5,0% sieben, jeweils 2,5% acht und zehn und jeweils 1,3% neun und vierzehn. Die Werte elf bis dreizehn wurden nicht vergeben.

Die Abbildung zeigt, dass bei einem Score, der durch Summation einzelner eingehender Unterpunktwerte mehr Variabilität der Ergebnisse ermöglicht, diese sich auch eher auf verschiedene Ergebnisse verteilen.

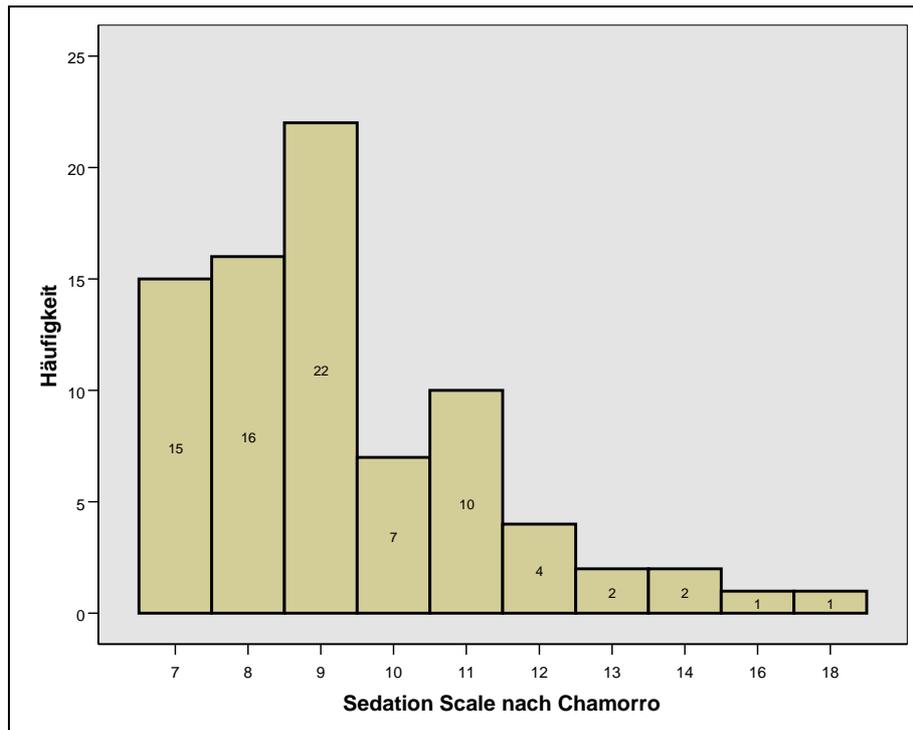


Abbildung 3.3: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch die Sedation Scale nach Chamorro

Die Erhebung der Sedation Scale nach Chamorro ergab im Mittel den Wert 9,34, wobei die Standardabweichung bei $\pm 2,14$ lag.

Der Median betrug 9, das Minimum 7 und als Maximum 18.

27,5% der Werte entfielen auf neun, 20% auf acht, 18,8% auf sieben, 12,5% auf elf, 8,8% auf zehn, 5% auf zwölf, je 2,5% auf dreizehn und vierzehn und je 1,3% auf sechzehn und siebzehn. Die Zwischenwerte fünfzehn und siebzehn kamen nicht vor.

Als Score, bei dem die weiteste Spanne an Ergebnissen durch Addition der Unterpunkte möglich ist (7-19) liefert dieser, wie auf der Abbildung zu sehen ist auch am ehesten eine Verteilung derselben.

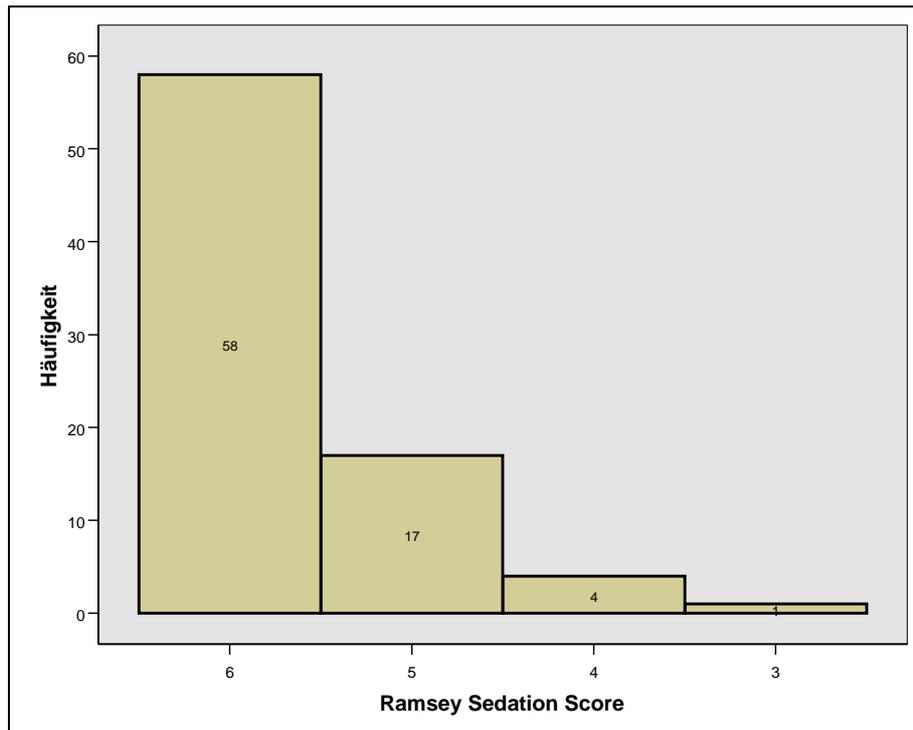


Abbildung 3.4: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch den Ramsey Sedation Score

Hier ist zu beachten dass dies der einzige der verwandten Scores ist, bei welchem größere Testergebnisse eine tiefere Sedierung bedeuten.

Bei einem Mittelwert von 5,65 lag die Standardabweichung der Ergebnisse im Falle des Ramsey Sedation Score bei $\pm 0,64$, wobei das Minimum (geringste Sedierung) 3, das Maximum (stärkste Sedierung) 6 und der Median ebenfalls 6 betrug.

72,5 % der Bewertungen entfielen auf die Stufe sechs, die bei diesem Score die maximale Sedierung kennzeichnet, 21,3 % auf die Stufe fünf, 5 % auf vier und 1,3 % auf drei.

Vergleichbar der Ergebnisdarstellung beim RASS, liefert der Ramsey-Score wenig Variabilität der Ergebnisse. Auch hier fallen fast ein Viertel der Bewertungen in die Kategorie sechs (keine Reaktion).

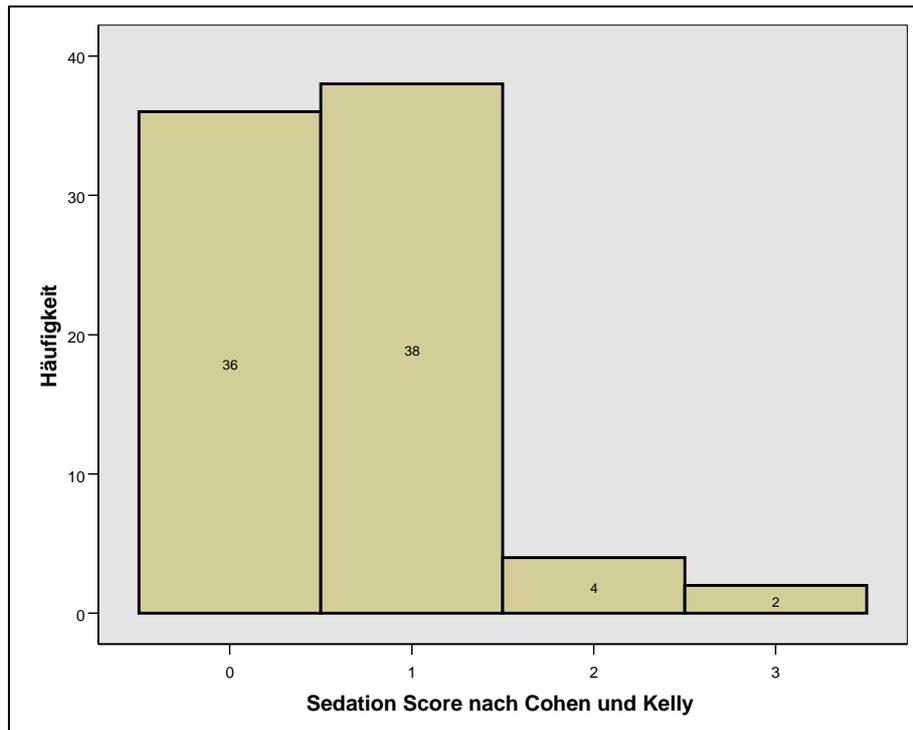


Abbildung 3.5: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch den Sedation Score nach Cohen und Kelly

Bei einem Mittelwert von 0,65, einer Standardabweichung von $\pm 0,70$, einem Median von 1, einem Minimum von 0 und einem Maximum von 3, verteilten sich 47,5% der Ergebnisse des Sedation Score nach Cohen und Kelly auf das Ergebnis eins, 45% auf null, 5% auf zwei und 2,5% auf drei.

Diese Abbildung macht deutlich, dass der Score nach Cohen und Kelly zwar offensichtlich auch keine breitere Verteilung der Ergebnisse liefert, jedoch durch die Unterscheidung „Husten/nicht-Husten beim Absaugen“ auch bei diesem sehr tief sedierten Patientengut noch zwischen Sedierungsstufen diskriminieren kann.

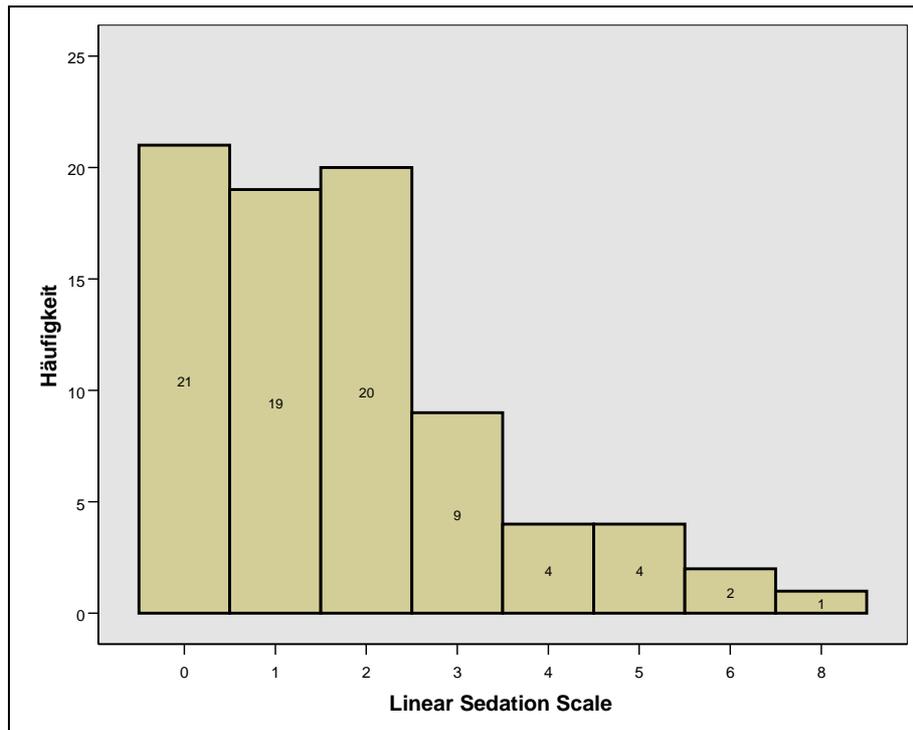


Abb. 3.6: Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung durch die Linear Sedation Scale

Bei der Linear Sedation Scale betrug der Mittelwert der Ergebnisse 1,78 bei einer Standardabweichung von 1,70.

Das Minimum hatte den Wert 0, das Maximum 8 und der Median lag bei 1,5.

Prozentual machte das Ergebnis null 26,3%, das Ergebnis zwei 25%, das Ergebnis eins 23,8%, drei 11,3%, vier und fünf je 5%, sechs 2,5% und acht 1,3% der Beurteilungen aus.

Die Bewertung sieben wurde nicht vergeben.

Zu sehen ist hier, dass diese Scale von allen untersuchten, wohl die größte Streuung der Ergebnisse liefert, was bei der subjektiven Bewertung in diesem Falle auch nicht verwunderlich scheint.

Diese Balkendiagramme geben einen Hinweis darauf, dass die angewandten Scores unterschiedlich gut geeignet sind, beim untersuchten, tiefsezierten Patientengut die Sedierungstiefe zu unterscheiden.

Die Abbildungen 3.7 bis 3.12 zeigen das Ergebnis der Einteilung von entsprechenden Scoreergebnissen in „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert“.

In den dargestellten Kreisdiagrammen stehen die Grünen Anteile jeweils für „zu tiefe“ Sedierung und die Blauen entsprechend für „nicht zu tiefe“.

Auch hier werden im Diagramm zusätzlich die absoluten Größen der Gruppen angegeben, die Prozentuale Verteilung kann man Tabelle 3.3 entnehmen.

Bei diesen Abbildungen wird, durch die je nach Score stark unterschiedliche Verteilung der beiden möglichen Ergebnisse besonders deutlich, dass die verschiedenen Scores im Bereich der tiefen Sedierung sehr unterschiedlich zwischen Sedierungszuständen diskriminieren, sowie, dass die Einteilung in „zu tief“ bzw. „nicht zu tief“ subjektiv für jeden einzelnen Score getroffen wurde und daher nicht auf die jeweils anderen Scores übertragen werden kann.

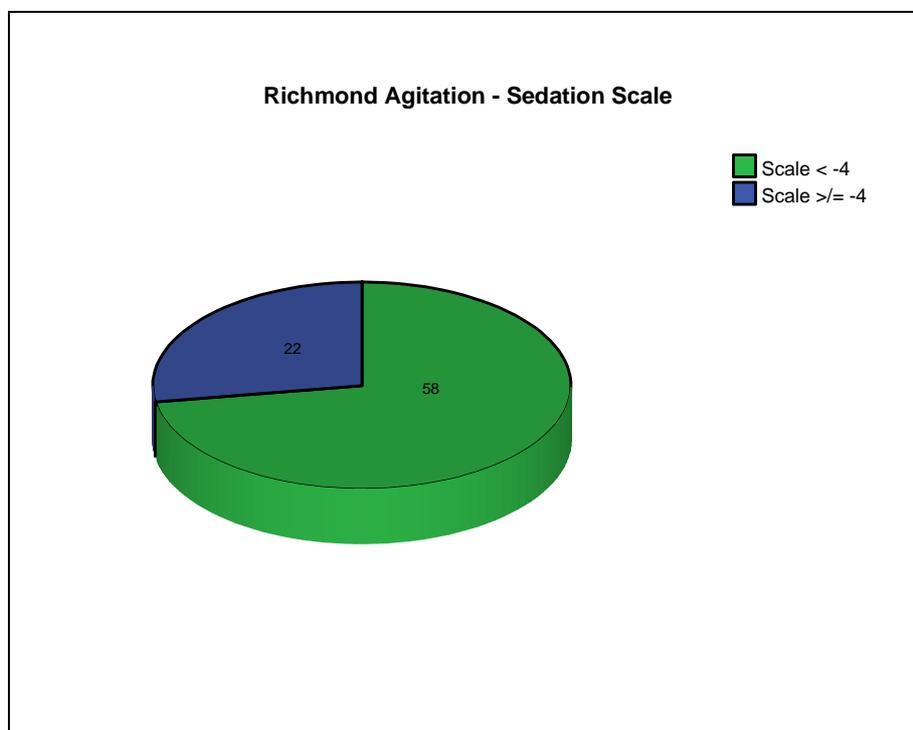


Abbildung 3.7: Verteilung der Ergebnisse der Richmond Agitation- Sedation Scale auf zwei Kategorien

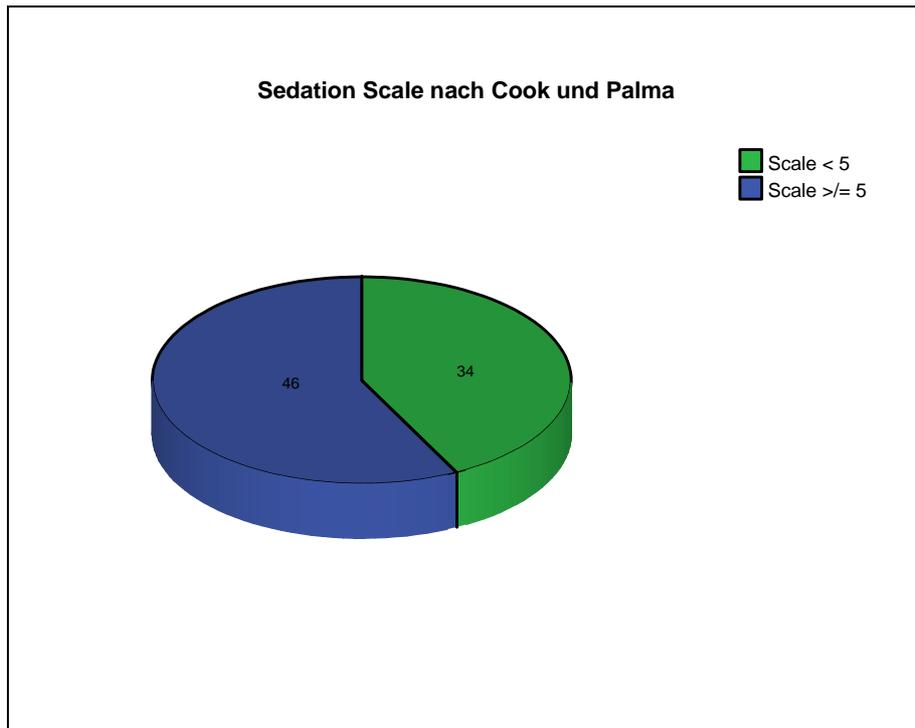


Abbildung 3.8: Verteilung der Ergebnisse der Scale nach Cook und Palma auf zwei Kategorien

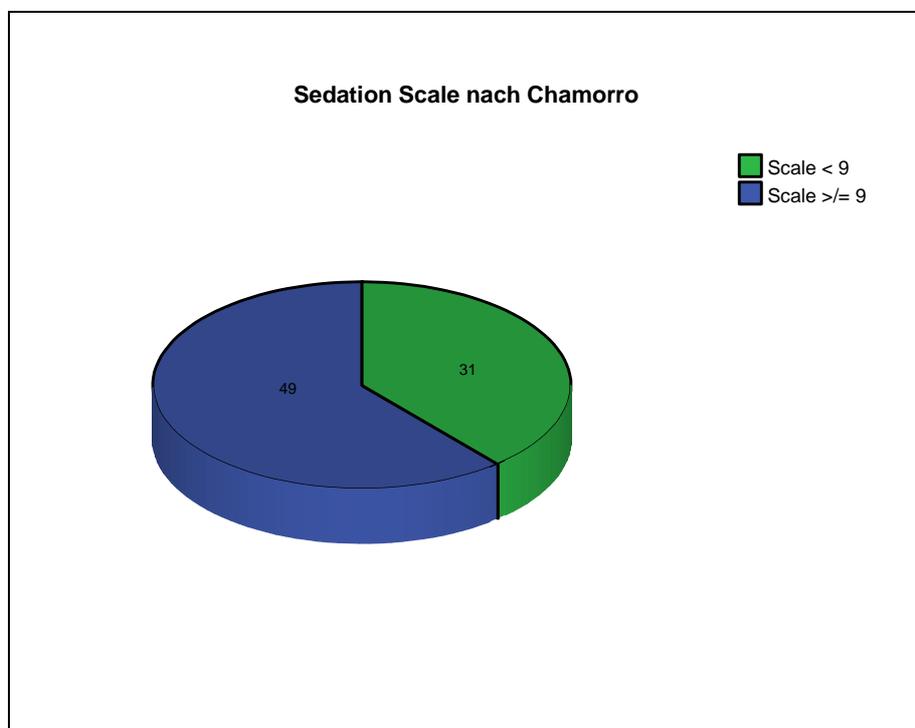


Abbildung 3.9: Verteilung der Ergebnisse der Sedation Scale nach Chamorro auf zwei Kategorien

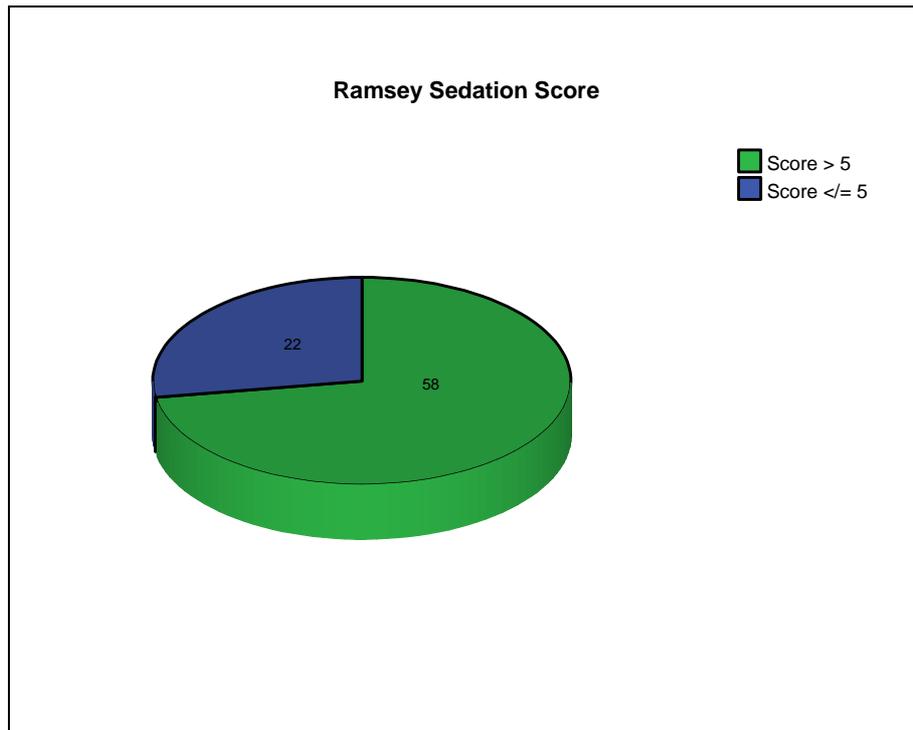


Abbildung 3.10: Verteilung der Ergebnisse des Ramsey Sedation Score auf zwei Kategorien

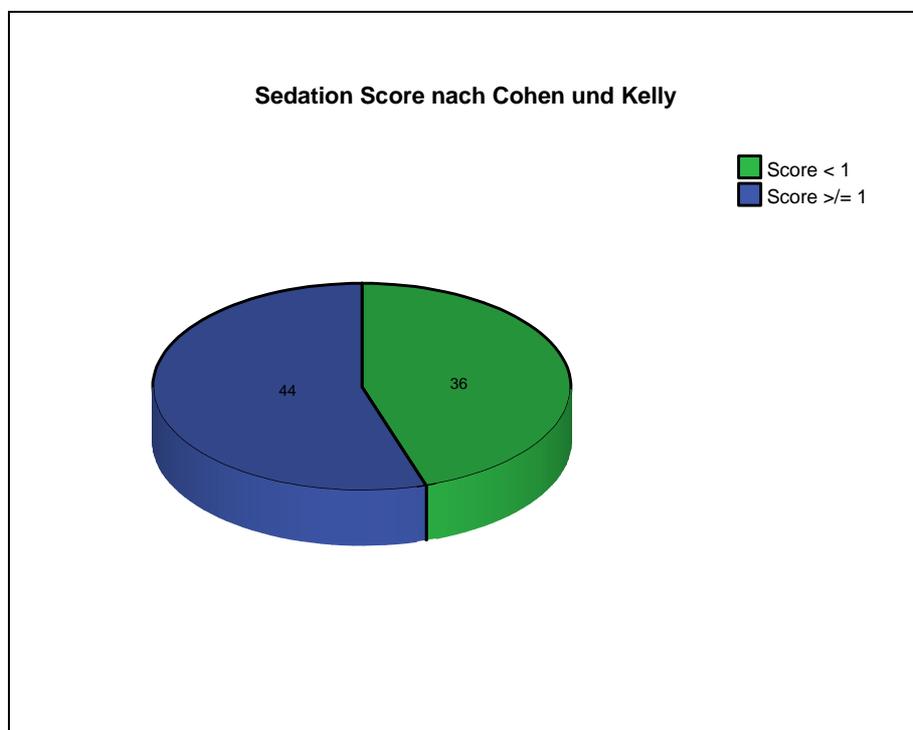


Abbildung 3.11: Verteilung der Ergebnisse des Sedation Score nach Cohen und Kelly auf zwei Kategorien

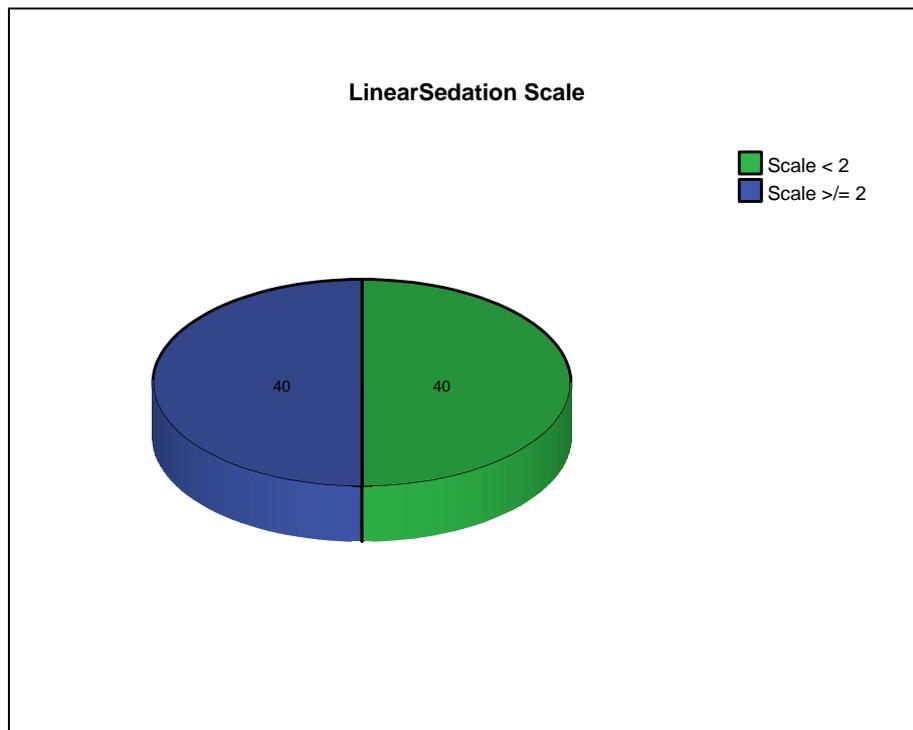


Abbildung 3.12: Verteilung der Ergebnisse der Linear Sedation Scale auf zwei Kategorien

Sedierungsscores	„zu tief “	„nicht zu tief “
Richmond Agitation-Sedation Scale	72,50%	27,50%
Sedation Scale nach Cook und Palma	42,50%	57,50%
Sedation Scale nach Chamorro	38,75%	61,25%
Ramsay Sedation Score	72,50%	27,50%
Sedation Score nach Cohen und Kelly	45,00%	55,00%
Linear Sedation Scale	50,00%	50,00%

Tabelle 3.3: Prozentuale Verteilung der Gruppen „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert“

3.2.2 Vergleich der Ergebnisse verschiedener Scores- Test auf Validität

Als Validität bezeichnet man die Fähigkeit eines Tests, das zu messen, was zu messen er vorgesehen ist.

Ein Test muss sich, um seine Validität unter Beweis zu stellen am vorhandenen „Goldstandard“ messen lassen. Mangels eines solchen „Goldstandards“ wurden die je 80 Ergebnisse der sechs durchgeführten Tests, die (wie in der Einleitung dargestellt) in unterschiedlichem Umfang schon auf Validität getestet sind durch Berechnen des Korrelationskoeffizienten nach Spearman miteinander verglichen.

Die Ergebnisse dieser Berechnungen zeigt Tabelle 3.4. Alle aufgeführten Korrelationen sind signifikant ($p < 0,001$).

	RASS	Scale n. Cook und Palma	Scale nach Chamorro	Ramsey Sedation Score	Score n. Cohen und Kelly	Linear Sedation Scale
RASS	---	0,689	0,781	-0,997	0,600	0,764
Scale n. Cook und Palma	0,689	---	0,867	-0,685	0,856	0,845
Scale nach Chamorro	0,781	0,867	---	-0,778	0,850	0,926
Ramsey Sedation Score	-0,997	-0,685	-0,778	---	-0,595	-0,762
Score n. Cohen und Kelly	0,600	0,856	0,850	-0,595	---	0,802
Linear Sedation Scale	0,764	0,845	0,926	-0,762	0,802	---
Mittelwert	0,766	0,788	0,840	-0,763	0,740	0,820

Tabelle 3.4: Korrelationen zwischen den Ergebnissen verschiedener Sedierungsscores (Korrelationskoeffizienten r_s nach Spearman; **alle p-Werte < 0.001**)

3.2.3 Sedierungsbeurteilung durch das diensthabende Ärztliche- und Pflegepersonal

Aus den Sedierungsbeurteilungen des zum Untersuchungszeitpunkt diensthabenden ärztlichen Personals liegen 76 (von 80) komplette Untersuchungsergebnisse mit jeweils 6 Scores vor.

Beim diensthabenden Pflegepersonal liegt diese Zahl bei 77.

Die fehlenden Werte kamen durch Situationen auf der Station zustande, die eine Zeitnahe Untersuchung durch den entsprechenden Mitarbeiter unmöglich machten wie z.B. medizinische Notfälle.

Die Tabellen 3.5 bis 3.11 zeigen für jeden Score in einer Tabelle die Häufigkeiten der verschiedenen Ergebnisse in absoluten Zahlen und von hundert jeweils für das Pflegepersonal, das ärztliche Personal und zum Vergleich nochmals für den nicht auf Station tätigen Untersucher.

		-5	-4	-3	-2	-1	0	Σ
P	N	49	23	2	2	1	0	77
	%	63,6	29,9	2,6	2,6	1,3	0	100
Ä	N	53	15	6	1	0	1	76
	%	69,7	19,7	7,9	1,3	0	1,3	100
U	N	58	16	4	2	0	0	80
	%	72,5	20	5	2,5	0	0	100

Tabelle 3.5: Häufigkeit der Ergebnisse der Richmond Agitation-Sedation Scale aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Σ
P	N	34	17	10	6	5	0	2	0	2	1	0	0	77
	%	44,2	22,1	13,0	7,8	6,5	0	2,6	0	2,6	1,3	0	0	100
Ä	N	29	24	9	4	2	2	1	1	0	2	1	1	76
	%	38,2	31,6	11,8	5,3	2,6	2,6	1,3	1,3	0	2,6	1,3	1,3	100
U	N	34	27	9	4	2	1	2	0	0	0	1	0	80
	%	42,5	33,8	11,3	5	2,5	1,3	2,5	0	0	0	1,3	0	100

Tabelle 3.6: Häufigkeit der Ergebnisse der Sedation Scale nach Cook und Palma aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

		7	8	9	10	11	12	13	14	16	18	19	Σ
P	N	18	11	18	8	9	7	2	2	0	1	1	77
	%	23,4	14,3	23,4	10,4	11,7	9,1	2,6	2,6	0	1,3	1,3	100
Ä	N	15	22	14	11	3	4	5	0	0	2	0	76
	%	19,7	28,9	18,4	14,5	3,9	5,3	6,6	0	0	2,6	0	100
U	N	15	16	22	7	10	4	2	2	1	1	0	80
	%	18,8	20	27,5	8,8	12,5	5	2,5	2,5	1,3	1,3	0	100

Tabelle 3.7: Häufigkeit der Ergebnisse der Sedation Scale nach Chamorro aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

		1	3	4	5	6	Σ
P	N	0	1	4	19	53	77
	%	0	1,3	5,2	24,7	68,8	100
Ä	N	1	1	4	13	57	76
	%	1,3	1,3	5,3	17,1	75,0	100
U	N	0	1	4	17	58	80
	%	0	1,3	5,0	21,3	72,5	100

Tabelle 3.8: Häufigkeit der Ergebnisse des Ramsey Sedation Score aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

		0	1	2	3	Σ
P	N	38	36	2	1	77
	%	49,4	46,8	2,6	1,3	100
Ä	N	31	40	4	1	76
	%	40,8	52,6	5,3	1,3	100
U	N	36	38	4	2	80
	%	45	47,5	5,0	2,5	100

Tabelle 3.9: Häufigkeit der Ergebnisse der Sedation Scale nach Cohen und Kelly aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Σ
P	N	15	23	16	11	4	3	1	2	1	0	1	77
	%	19,5	29,9	20,8	14,3	5,2	3,9	1,3	2,6	1,3	0	1,3	100
Ä	N	15	25	14	13	3	3	0	0	2	1	0	76
	%	19,7	32,9	18,4	17,1	3,9	3,9	0	0	2,6	1,3	0	99,8
U	N	21	19	20	9	4	4	2	0	1	0	0	80
	%	26,3	23,8	25,0	11,3	5,0	5,0	2,5	0	1,3	0	0	100

Tabelle 3.10: Häufigkeit der Ergebnisse der Linear Sedation Scale aufgeteilt nach Untersuchern (P=Pflegepersonal, Ä=Ärzte, U=Untersucher)

3.2.4 Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersucher- Test auf Reliabilität

Um zu prüfen ob sich die Ergebnisse der Sedierungsbeurteilungen durch die 3 Untersuchergruppen signifikant unterscheiden, wurde zunächst ein Friedmann-Test durchgeführt. Die erhaltenen p-Werte sind in Tabelle 3.11 dargestellt.

Bei keinem der Scores, außer dem Scale nach Cook und Palma fanden sich in den Ergebnissen signifikante Unterschiede zwischen den drei Untersuchergruppen. Bei genanntem Score zeigte sich, dass der nicht auf Station tätige Untersucher niedrigere Scorewerte vergab, als das Pflegepersonal und dieses niedrigere als das ärztliche Personal.

	Richmond Agitation-Sedation Scale	Sedation Scale n. Cook und Palma	Sedation Scale nach Chamorro	Ramsey Sedation Score	Sedation Score n. Cohen und Kelly	Linear Sedation Scale
p-Wert	0,102	0,019	0,058	0,262	0,116	0,237

Tabelle 3.11: Ergebnisse des Friedmann-Tests zum Vergleich der Sedierungsbeurteilung durch unterschiedliche Untersucher.

	P vs. Ä	P vs. U	Ä vs. U
Richmond Agitation-Sedation Scale	0,618	0,764	0,855
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,778	0,903	0,797
Sedation Scale nach Chamorro	0,881	0,925	0,812
Ramsey Sedation Score	0,495	0,710	0,802
Score nach Cohen und Kelly	0,708	0,914	0,788
Linear Sedation Scale	0,608	0,717	0,708

Tabelle 3.12: Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Sedierungsbeurteilungen durch verschiedene Untersucher (P=Pflege; Ä=Ärzte; U=Untersucher)

Zur Überprüfung der interrater- Reliabilität von Sedierungsscores, also deren Zuverlässigkeit in Bezug auf die Sedierungsbeurteilung durch verschiedene Untersucher wurden zunächst für jeden Score Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen jeweils zwei Untersuchern berechnet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 3.12.

Daraufhin erfolgte die Berechnung von Cohen- Kappa- Koeffizienten. Diese messen Übereinstimmungen zwischen dem Ergebnis zweier, dasselbe Objekt beurteilender Untersucher. Bei 3 verschiedenen Untersuchern liegen also pro Test 3 Kappa- Werte vor, um die Übereinstimmung zwischen jeweils zwei Untersuchern zu messen.

Ein Kappa- Wert von 1 bedeutet hierbei eine perfekte Übereinstimmung, ein Wert von 0 eine Übereinstimmung welche nicht über das zufallsbedingte Maß hinausgeht.

Tabelle 3.13 zeigt die berechneten Kappa- Werte aller sechs Sedierungsscores. Die beiden Tabellen demonstrieren eine jeweils bessere Übereinstimmung und Korrelation von Ärzten und Pflegepersonal mit dem (in der Untersuchung Routinierteren) Untersucher, als untereinander. Im Übrigen zeigt sich, dass die inter-rater-Reliabilität der Tests teils unterschiedlich ausfällt. Hierbei sind die Werte des Linear-Scale am schlechtesten.

	P vs. Ä	P vs. U	Ä vs. U
Richmond Agitation-Sedation Scale	0,620	0,738	0,821
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,672	0,736	0,660
Sedation Scale Nach Chamorro	0,673	0,807	0,709
Ramsey Sedation Score	0,488	0,673	0,756
Score nach Cohen und Kelly	0,587	0,760	0,742
Linear Sedation Scale	0,466	0,523	0,540

Table 3.13: Gewichtete Kappa- Werte von Sedierungsbeurteilungen durch verschiedene Untersucher (P=Pflege; Ä=Ärzte; U=Untersucher)

3.2.5 Die Korrelation klinischer Sedierungsscores mit Medikamentendosierungen

Table 3.14 zeigt Korrelationen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Sedierungsscores und den Dosierungen von Fentanyl und Midazolam.

Patienten, die das entsprechende Medikament nicht erhalten hatten, gingen mit dem Dosierungswert „0“ in die Berechnung mit ein.

Andere gegebene Medikamente außer Fentanyl und Midazolam wurden außer Acht gelassen.

Alle dargestellten Korrelationen sind signifikant.

		aktuelle Dosis	6-h MW	12-h MW	24-h MW	48-h MW
Richmond Agitation-Sedation Scale	F	-0,486	-0,556	-0,528	-0,606	-0,497
	M	-0,511	-0,502	-0,508	-0,485	-0,438
Sedation Scale nach Cook und Palma	F	-0,420	-0,475	-0,440	-0,447	-0,414
	M	-0,484	-0,493	-0,502	-0,485	-0,428
Sedation Scale nach Chamorro	F	-0,465	-0,521	-0,487	-0,558	-0,482
	M	-0,514	-0,521	-0,510	-0,476	-0,425
Ramsey Sedation Score	F	0,486	0,559	0,542	0,607	0,497
	M	0,509	0,499	0,504	0,480	0,431
Score nach Cohen und Kelly	F	-0,372	-0,383	-0,352	-0,405	-0,355
	M	-0,367	-0,372	-0,364	-0,329	-0,313
Linear Sedation Scale	F	-0,498	-0,555	-0,509	-0,557	-0,441
	M	-0,541	-0,532	-0,509	-0,446	-0,373

Tabelle 3.14: Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Medikamentendosierungen und unterschiedlichen Sedierungsscores. (M=Midazolam; F=Fentanyl; MW=Mittelwert)

3.3 Die Streuung von Atemzugvolumina

Die 80 Standardabweichungen der jeweils 200 ausgezählten Atemzugvolumina lagen im Mittel bei 22,69 ml. Bei den 80 erhaltenen Werten mit einem Minimum von 1,23 ml, einem Maximum von 302,63 ml und einem Median von 6,29 ml betrug die Standardabweichung 45,12 ml (siehe Abb. 3.13).

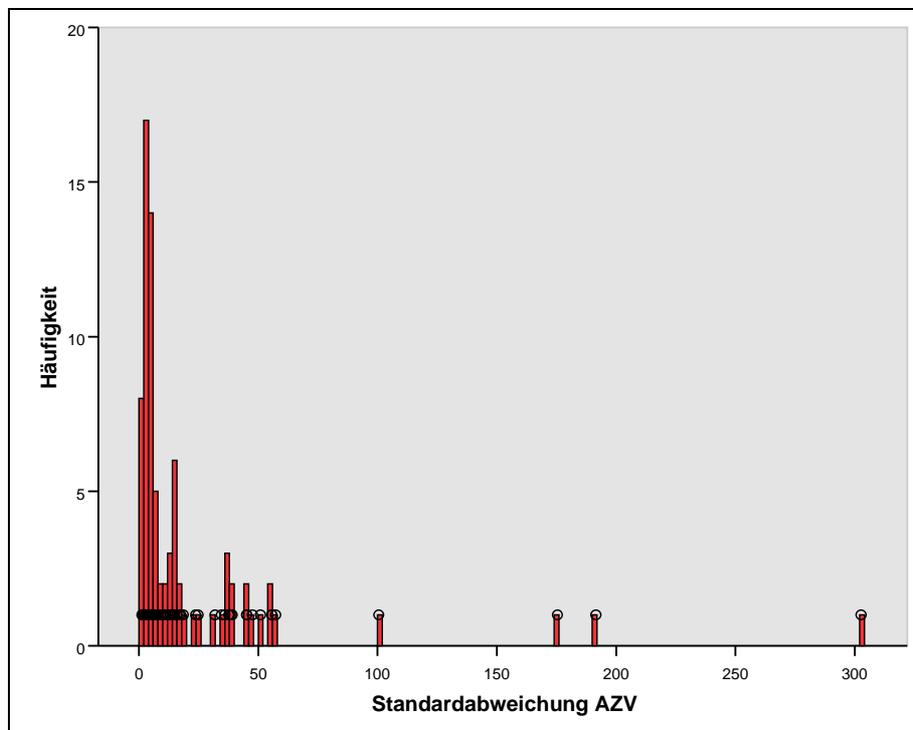


Abb. 3.13: Verteilung der Standardabweichungswerte des Atemzugvolumens in ml

3.3.1 Ausgewählte Einzelergebnisse

Zur Veranschaulichung werden hier ausgewählte Ergebnisse der Dokumentation von Atemzugvolumina dargestellt.

Abbildung 3.14 zeigt die ausgezählten 200 Atemzugvolumina bei einem Patienten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, einmal bei einem Ramsey- Score von sechs und einmal bei einem Score von vier. Deutlich ist hier zu sehen, wie die Werte der Kurve bei flacherer Sedierung wesentlich weniger Streuung aufweisen als bei Tieferer.

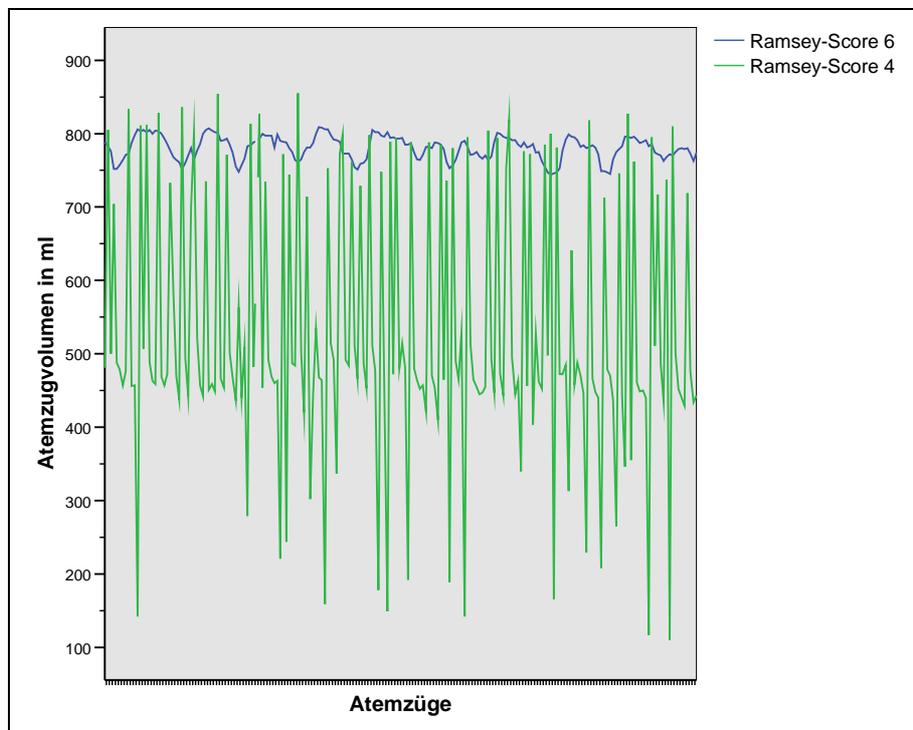


Abb. 3.14: Schwankungen von Atemzugvolumina bei verschiedenen Sedierungstiefen

Die Abbildungen 3.15 und 3.16 zeigen unterschiedliche Verteilungsmuster von Atemzugvolumina bei zwei ebenfalls verschieden tief sedierten Patienten.

In diesen Histogrammen sind die 200 dokumentierten Atemzugvolumina jeweils in 1ml-Gruppen aufgeteilt, deren Häufigkeit durch die entsprechende Balkenhöhe symbolisiert ist.

Eine eingezeichnete Normalverteilungskurve verdeutlicht die annähernde Normalverteilung dieser Werte. Auch bei diesen Beispielen ist die bei tieferen Sedierung geringere Standardabweichung deutlich zu sehen.

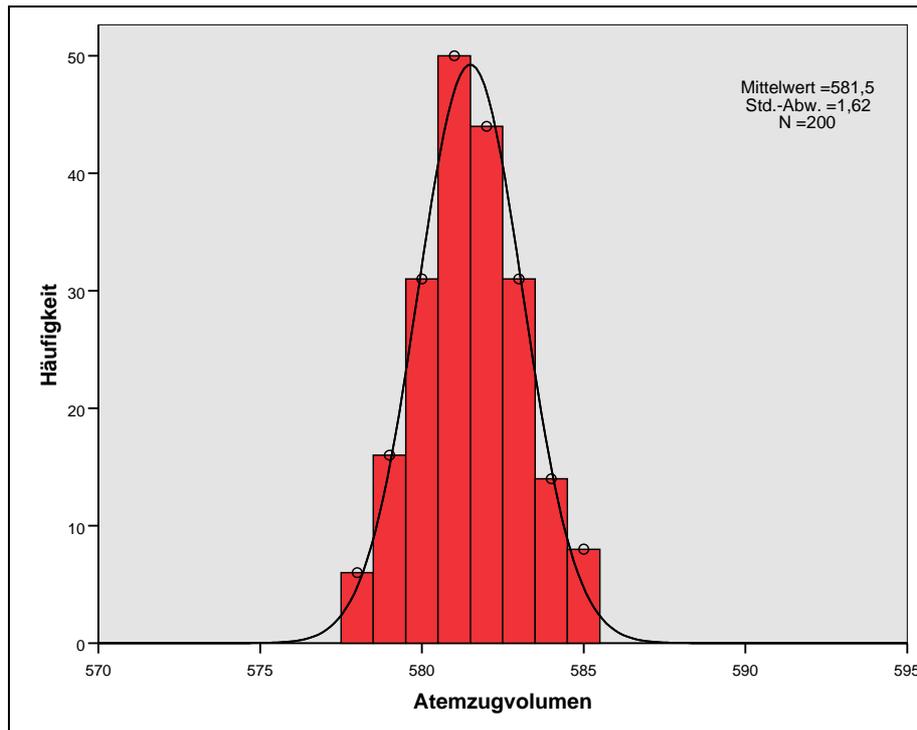


Abb. 3.15: Verteilung der 200 Atemzugvolumina in ml bei einem Patienten mit einem Ramsey- Score von sechs

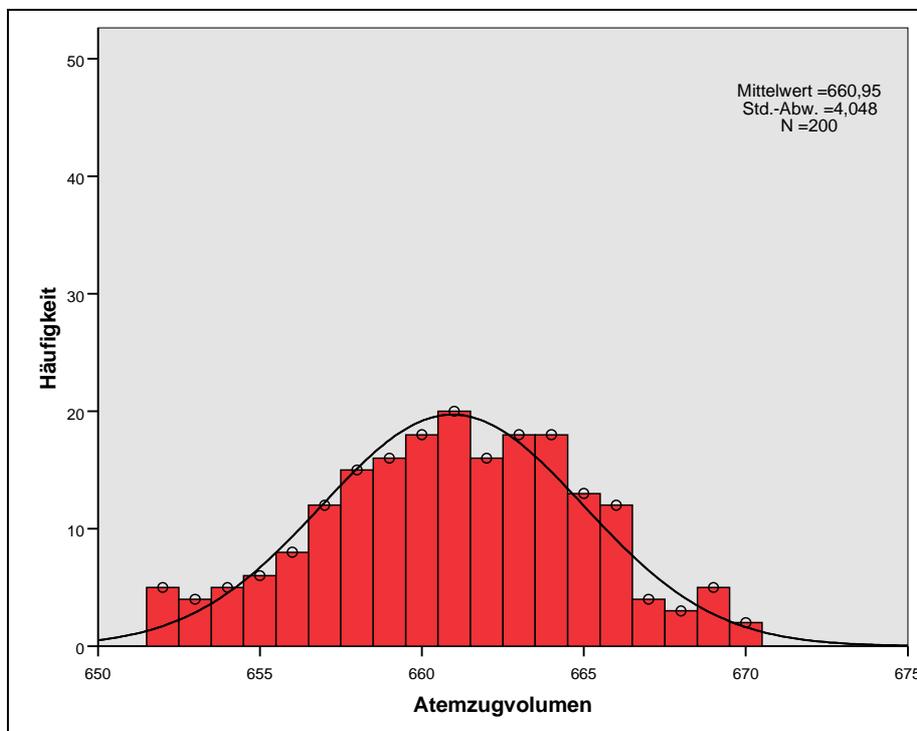


Abb. 3.16: Verteilung der 200 Atemzugvolumina in ml bei einem Patienten mit einem Ramsey- Score von fünf

3.3.2 Die Standardabweichung von Atemzugvolumina und klinische Sedierungsscores

Die Beziehung zwischen der Standardabweichung von Atemzugvolumina und Sedierungsscores wird graphisch durch Boxplots dargestellt (siehe Abb. 3.17 bis 3.22).

Hierbei werden jeweils in einem Schaubild pro Score die Werte der Standardabweichungen der Atemzugvolumina gegen die einzelnen Scorestufen aufgetragen.

Diese Werte entsprechen somit je Scorestufe einer Box.

Die farbig hervorgehobene Box enthält hierbei 50% der Werte (2 Quartile) und die Länge der Box entspricht damit dem Interquartilsabstand, einem Maß für den Streubereich.

Innerhalb der Box befindet sich eine horizontale Linie, welche den Median der Werte symbolisiert, der die Werte so teilt, dass sich je maximal 50% darunter und darüber befinden und die Enden der Whiskers (T-förmig über- und unterhalb der Box) stellen den Minimal- und Maximalwert innerhalb von maximal 1,5 Boxenlängen (Interquartilbereichen) über und unter der Box dar.

So genannte „Ausreißer“ außerhalb von 1,5 Interquartilbereichen nach oben oder unten werden, soweit vorhanden, einzeln als Kreise und Extremwerte (Werte außerhalb von 3 Interquartilbereichen) als Sternchen gekennzeichnet.

Um den Zusammenhang zwischen den einzelnen Scores und der Standardabweichung der Atemzugvolumina zu untersuchen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet. Die entsprechenden r_s -Werte sind in den Abbildungsunterschriften angegeben. Die AZV-Standardabweichung korrelierte bei $\alpha=0,05$ signifikant mit allen sechs Sedierungsscores.

Eine Zusammenfassende Darstellung der r_s -Werte und der zugehörigen p-Werte zeigt Tabelle 3.15.

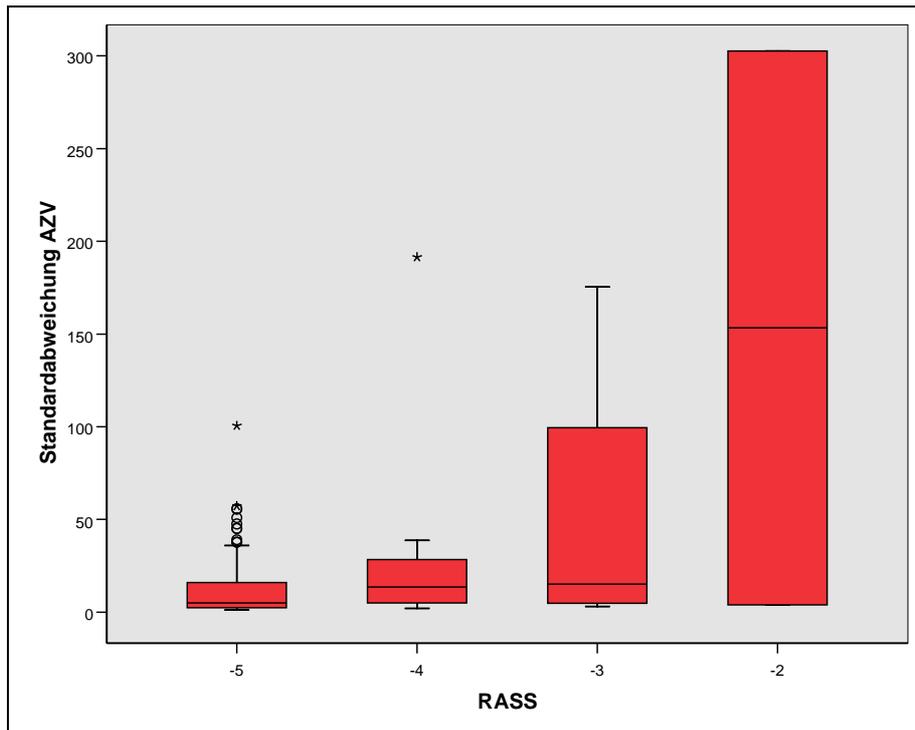


Abb. 3.17: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen der Richmond Agitation- Sedation Scale ($r_s=0,25$; $p=0,025$)

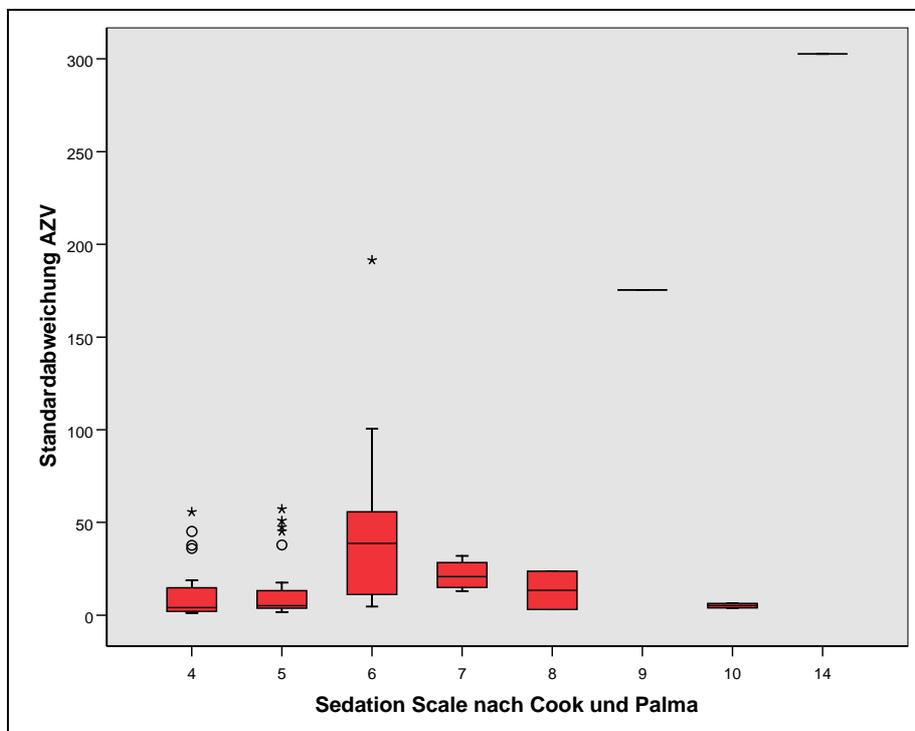


Abb. 3.18: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen der Sedation Scale nach Cook und Palma ($r_s=0,388$; $p<0,001$)

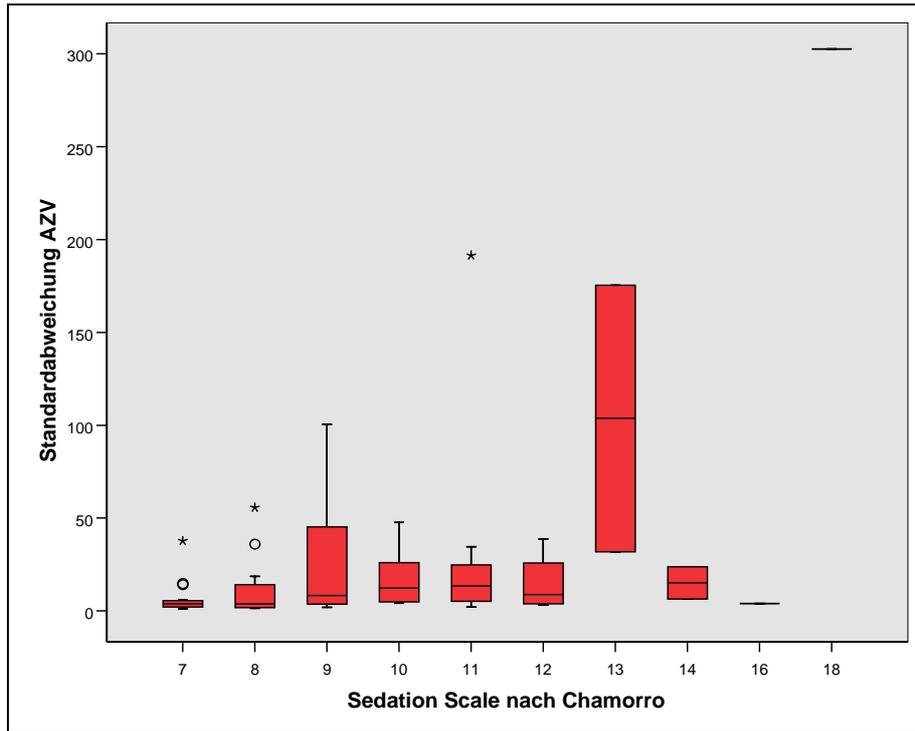


Abb. 3.19: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen der Sedation Scale nach Chamorro ($r_s=0,42$; $p<0,001$)

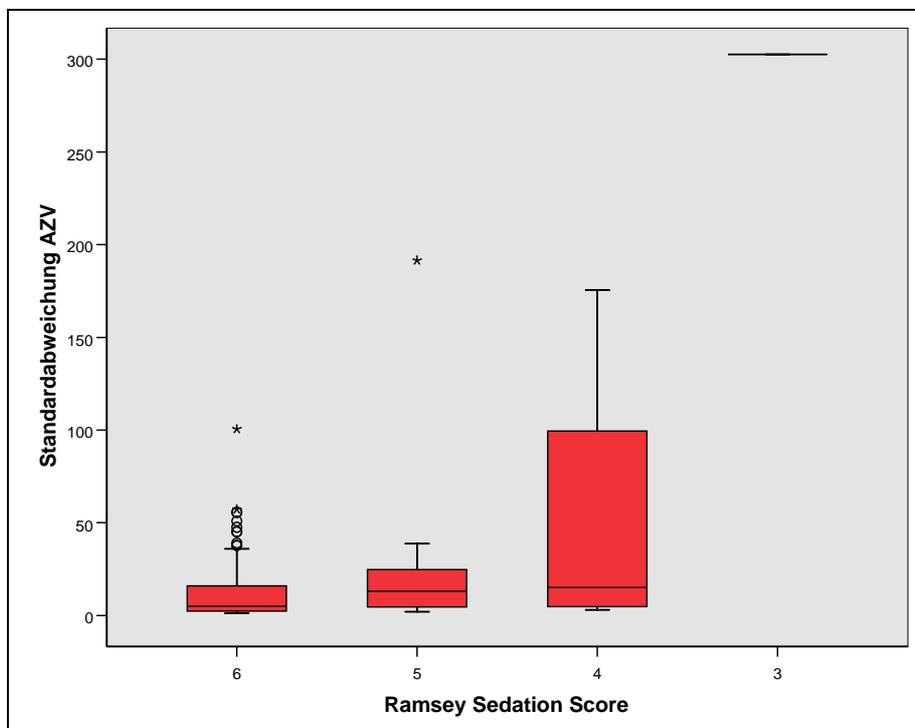


Abb. 3.20: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen des Ramsey Sedation Score ($r_s= -0,261$; $p=0,020$)

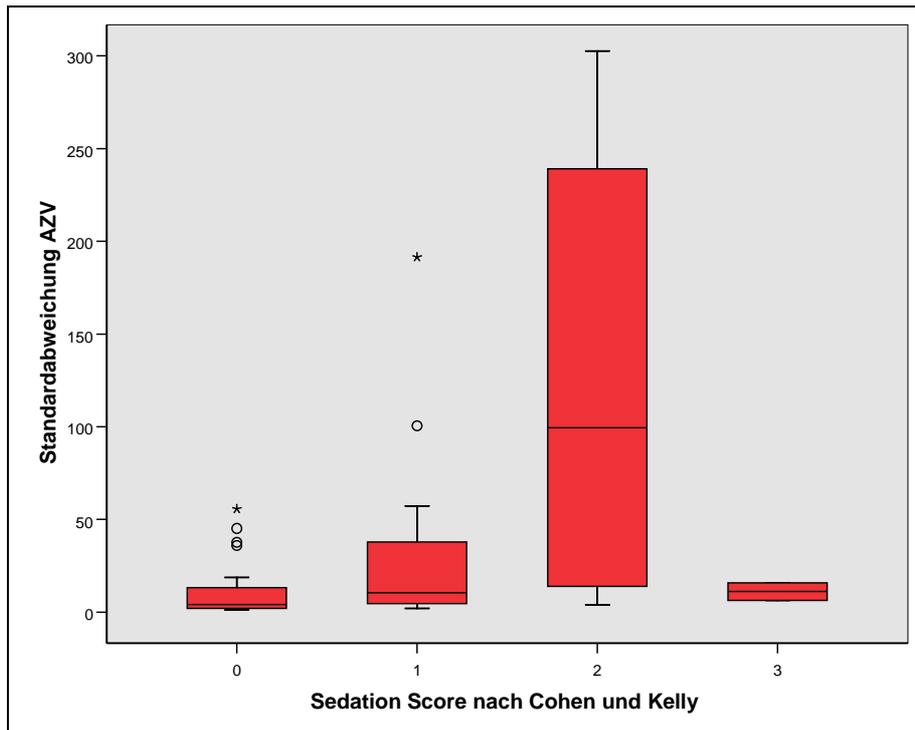


Abb. 3.21: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen des Sedation Score nach Cohen und Kelly ($r_s=0,40$; $p<0,001$)

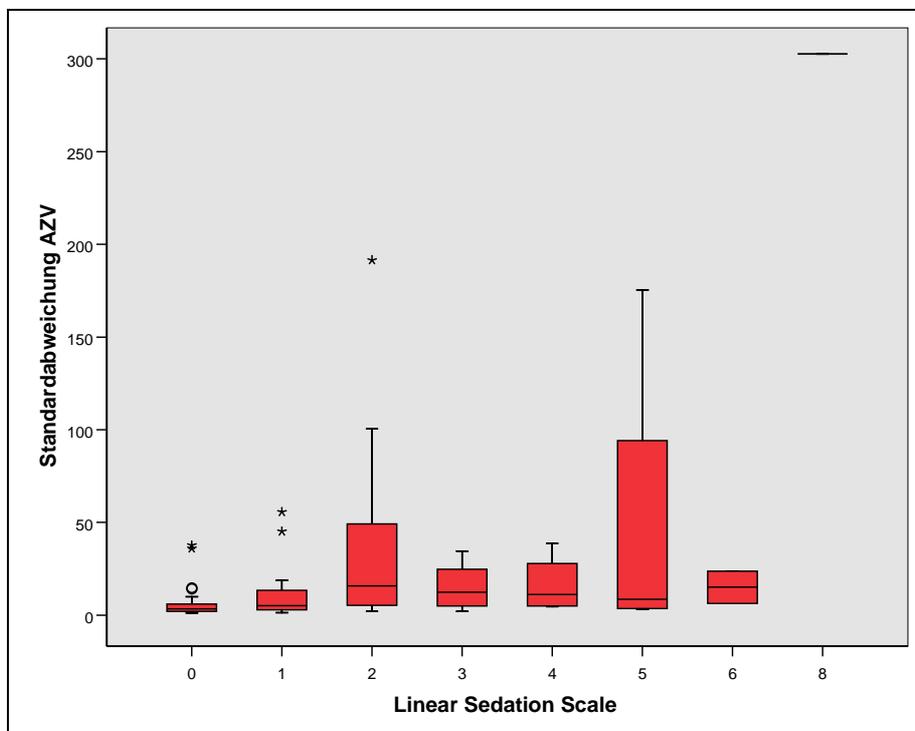


Abb. 3.22: Die Standardabweichung der AZV (in ml) für die einzelnen Stufen der Linear Sedation Scale ($r_s=0,42$; $p<0,001$)

Sedierungsscore	r_s	p
Richmond Agitation - Sedation Scale	0,251	0,025
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,388	< 0,001
Sedation Scale nach Chamorro	0,394	< 0,001
Ramsey Sedation Score	-0,261	0,020
Sedation Score nach Cohen und Kelly	0,396	< 0,001
Linear Sedation Scale	0,423	< 0,001

Table 3.15: Korrelationen der AZV-Standardabweichungen mit Sedierungsscores

Die AZV-Standardabweichungen korrelieren zwar in allen Fällen signifikant mit den entsprechenden Scoreergebnissen, jedoch zeigen die Boxplotdarstellungen deutlich, dass die Werte zwischen den verschiedenen Scorestufen in weiten Teilen überlappen und somit nicht von denselben eindeutig auf eine bestimmte Scorestufe geschlossen werden kann.

Insgesamt lässt sich der Zusammenhang zwischen Scorestufen und AZV-Standardabweichung als Trend aus den Abbildungen erkennen.

3.3.3 Die Standardabweichung von Atemzugvolumina und übermäßige Sedierung

Auch die Beziehung zwischen der AZV-Standardabweichung und der Einteilung „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert, wird durch Boxplots dargestellt (Abb. 3.23 bis 3.28).

Um zu untersuchen, ob sich die AZV- Standardabweichungen der beiden Gruppen signifikant unterscheiden, wurde der Man-Whitney-U-Test durchgeführt.

Alle dabei errechneten p-Werte lagen unter 0,05 die Unterschiede sind damit signifikant.

Die p-Werte werden wiederum in den Bildunterschriften angeführt.

Die Schaubilder demonstrieren hier deutlich den signifikanten Unterschied zwischen den AZV-Standardabweichungen der zu tief und der nicht zu tief sedierten Gruppe bei jedem Score und zeigen gleichzeitig, dass die Werte in der flacher sedierten Gruppe wesentlich stärker streuen als die, der tiefer sedierten.

Auch hier zeigt sich jedoch, dass die Werte beider Gruppen in weiten Teilen überlappen und daher nicht zuverlässig zwischen den Zuständen „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert“ trennen können.

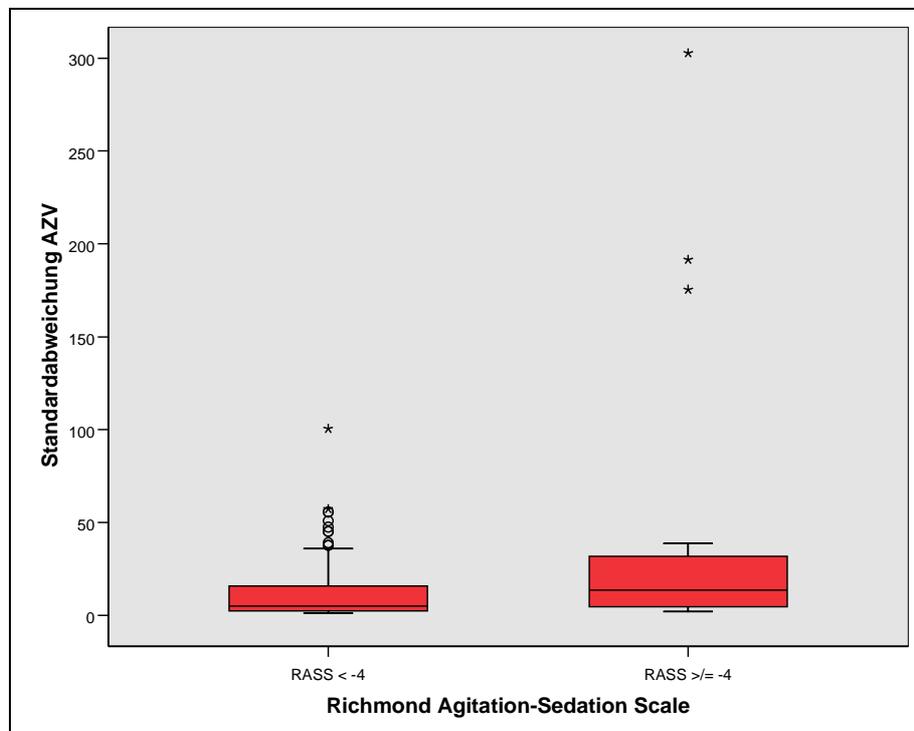


Abb. 3.23: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Richmond Agitation-Sedation Scale ($p=0,026$)

22 Patienten hatten einen RASS größer oder gleich -4. Der Mittelwert der AZV-Standardabweichung lag in dieser Gruppe bei 42,78 ml bei einem Median von 13,66 ml, einer Standardabweichung von $\pm 77,15$ ml, einem Minimum von 2,1 ml und einem Maximum von 302,63 ml.

Die 58 Patienten mit einem RASS unter -4 wiesen im Mittel eine AZV-Standardabweichung von 15,07 ml auf, bei einem Median von 5,07 ml, einer Standardabweichung von $\pm 20,35$ ml, einem Minimum von 1,23 ml und einem Maximum von 100,54 ml.

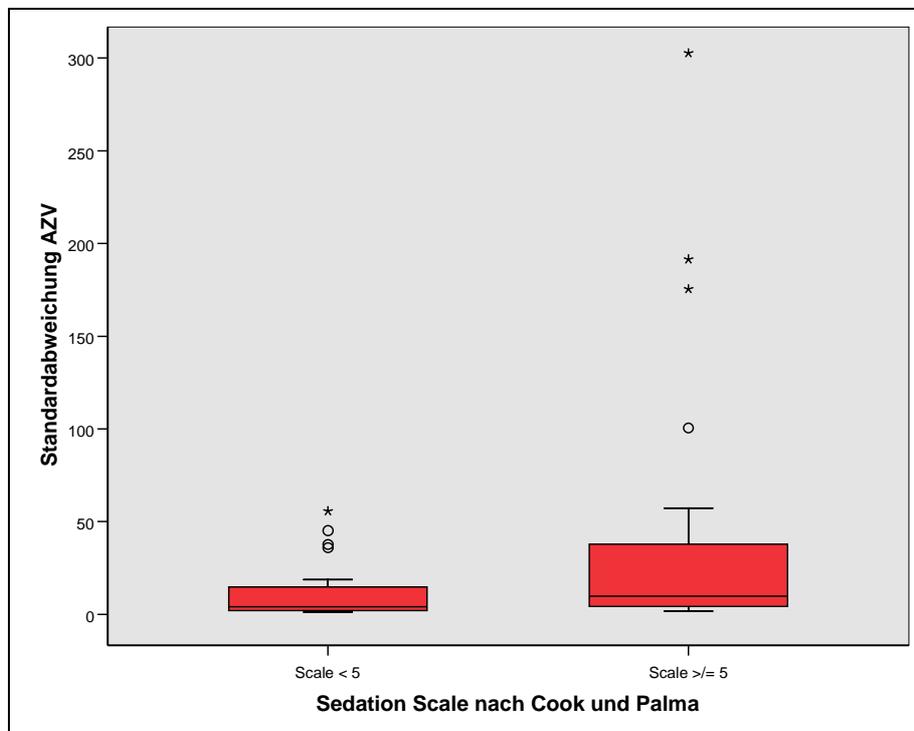


Abb. 3.24: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Cook und Palma ($p=0,007$)

Bei den 46 Patienten mit einem Sedation Scale nach Cook und Palma über oder gleich 5, fand sich ein Mittelwert der AZV-Standardabweichung von 31,65 ml bei einem Median von 9,85 ml, einer Standardabweichung von $\pm 56,98$ ml, einem Minimum von 1,69 ml und einem Maximum von 302,63 ml.

Die 34 Patienten zählende Gruppe mit einem Scale von unter 5 wies hingegen bei einem Mittelwert von 10,58 ml und einem Median von 4,22 ml eine Standardabweichung von $\pm 13,57$ ml, ein Minimum von 1,23 ml und ein Maximum von 55,68 ml auf.

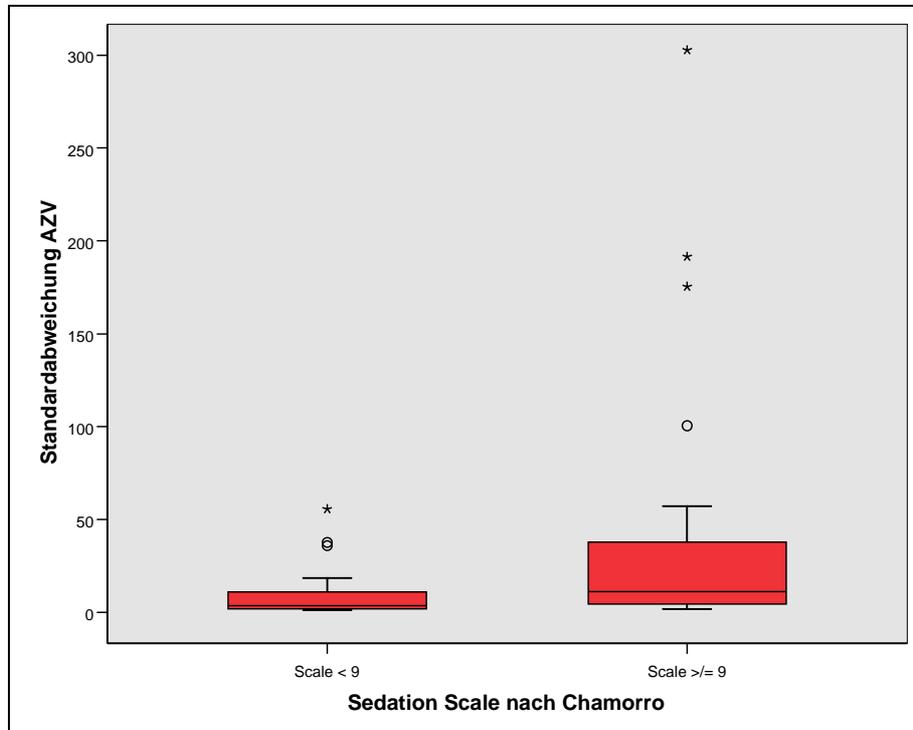


Abb. 3.25: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Chamorro ($p=0,001$)

Die Werte der AZV-Standardabweichung waren bei der Sedation Scale nach Chamorro wie folgt verteilt:

49 Patienten hatten eine Scale von über oder gleich neun. Der Mittelwert betrug bei dieser Gruppe 31,28 ml, der Median 11,25 ml, die Standardabweichung $\pm 55,29$ ml, das Minimum 2,02 ml und das Maximum 302,63 ml.

Bei den 31 Patienten mit einer Scale von kleiner als 9 war der Mittelwert 9,12 ml, der Median 3,77 ml, die Standardabweichung $\pm 12,63$ ml, das Minimum 1,23 ml und das Maximum 55,68 ml.

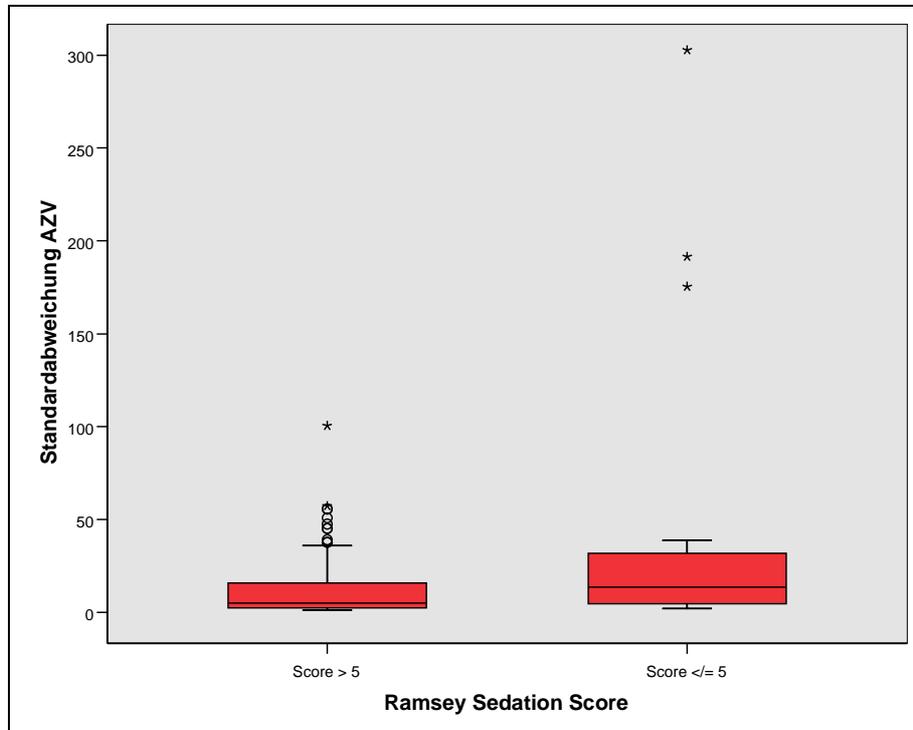


Abb. 3.26: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung für den Ramsey Sedation Score ($p=0,026$)

Einen Ramsey Score von kleiner als, oder gleich 5 wiesen 22 Patienten auf.

Diese hatten einen Mittelwert der AZV-Standardabweichung von $\pm 42,78$ ml, bei einem Median von 13,66 ml, einer Standardabweichung von 77,15 ml, einem Minimum von 2,1 ml und einem Maximum von 302,63 ml.

Die 58 Patienten mit einem Ramsey Score größer als 5 wiesen einen Mittelwert von 15,07 ml bei einem Median von 5,07 ml, einer Standardabweichung von $\pm 20,35$ ml, einem Minimum von 1,23 ml und einem Maximum von 100,54 ml auf.

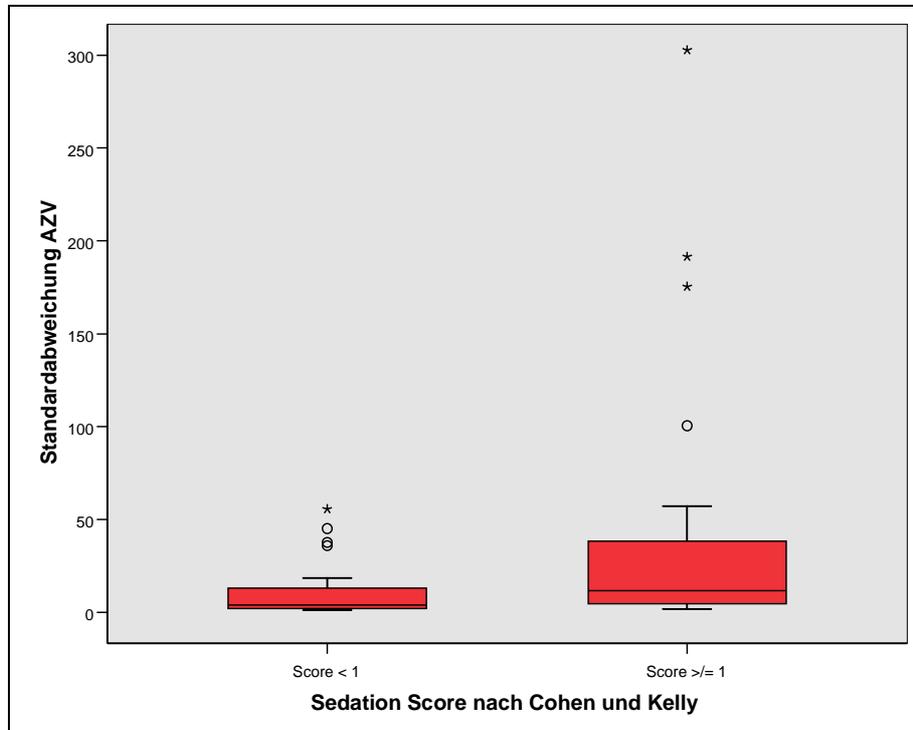


Abb. 3.27: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung für den Sedation Score nach Cohen und Kelly ($p=0,001$)

Die Gruppe mit einem Sedation Score nach Cohen und Kelly über 1 umfasste 44 Patienten. Die AZV-Standardabweichung betrug bei diesen im Mittel 33,21 ml der Median 11,79 ml, die Standardabweichung $\pm 57,84$ ml, das Minimum 2,02 ml und das Maximum 302,63 ml. 36 Patienten wiesen hingegen einen Score kleiner 1 auf. Bei ihnen lag der Mittelwert bei 9,84 ml, der Median 4,08 ml, die Standardabweichung bei 13,29 ml, das Minimum bei 1,23 ml und das Maximum bei 55,68 ml.

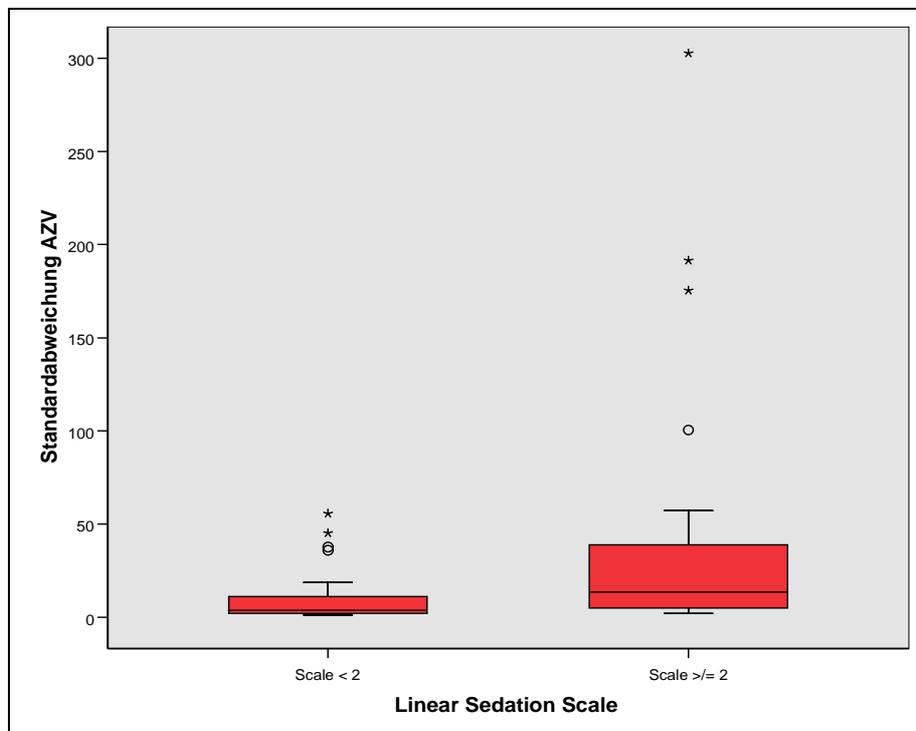


Abb. 3.28: Die Standardabweichung der AZV (in ml) und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Linear Sedation Scale ($p < 0,001$)

Nach dem Linear Sedation Scale waren mit Werten größer oder gleich 2 genau 40 Patienten nicht zu tief sediert und 40 mit Werten unter 2 zu tief sediert.

Bei den nicht zu tief sedierten Patienten lag der Mittelwert der AZV-Standardabweichung bei $\pm 36,06$ ml, der Median bei 13,66 ml, die Standardabweichung bei 59,97 ml, das Minimum bei 2,1 ml und das Maximum bei 302,63 ml.

Bei den zu tief sedierten betrug der Mittelwert 9,33 ml, der Median 3,86 ml, die Standardabweichung $\pm 12,73$ ml, das Minimum 1,23 ml und das Maximum 55,68 ml.

3.3.4 ROC-Kurven der AZV-Standardabweichung

Durch ROC-Kurven (ROC steht für „Receiver-Operating-Characteristic“) kann man die Messgenauigkeit von Tests beurteilen.

Bei diesen Darstellungen werden als Kurve für die Messwerte des Tests jeweils Sensitivität und Spezifität gegenübergestellt. Vereinfacht bedeuten diese Begriffe, die jeweils Werte zwischen 0 und 1 annehmen können folgendes:

Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kranker als Krank erkannt wird, also in diesem Fall dass der Test positiv ausfällt, wenn ein Patient zu tief sediert ist.

Eine Sensitivität von 1 würde bedeuten, dass bei Kranken der Test in 100% der Fälle positiv ausfällt, eine Sensitivität von 0,5 würde entsprechend bedeuten, dass dies nur bei 50% der Kranken (hier: zu tief sedierten) der Fall wäre.

Spezifität bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Gesunder als gesund erkannt wird, also in diesem Fall dass der Test negativ ausfällt, wenn ein Patient nicht zu tief sediert ist.

Diese Werte eines Tests können beeinflusst werden:

Je nachdem, wo man beim erhaltenen Testwert die Grenze zwischen „gesund“ und „krank“ zieht, erhält man eine bessere Sensitivität auf Kosten der Spezifität, oder umgekehrt.

Der „ideale“ Testwert, um zwischen gesund und krank zu trennen ist also ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität. Diesen Kompromiss zeigt eine ROC-Kurve auf.

Die Schaubilder 3.29 bis 3.34 zeigen ROC-Kurven der AZV-Standardabweichung für die Situation „zu tief sediert“ bei den verschiedenen Scores.

Je weiter die Kurve in das linke obere Eck reicht, in dem sowohl Sensitivität, als auch Spezifität den Wert 1 annehmen (also die Werte eines idealen Tests), desto messgenauer ist er.

Ein Maß hierfür ist die Fläche unter der Kurve (AUC), die bei H_0 (also wenn der Test überhaupt nicht zwischen den Zuständen unterscheiden kann) den Wert 0,5 annimmt (dieser Wert ist in den ROC-Kurven als diagonale Referenzlinie eingezeichnet) und im Idealfall den Wert 1.

Die Fläche unter der Kurve wird ebenso wie der jeweilige p-Wert in den Untertiteln der Schaubilder angegeben.

Diesem ist zu entnehmen, dass man der AZV-Standardabweichung bei allen Scores (in unterschiedlichem Ausmaß) Aussagen über den Sedierungszustand entnehmen kann.

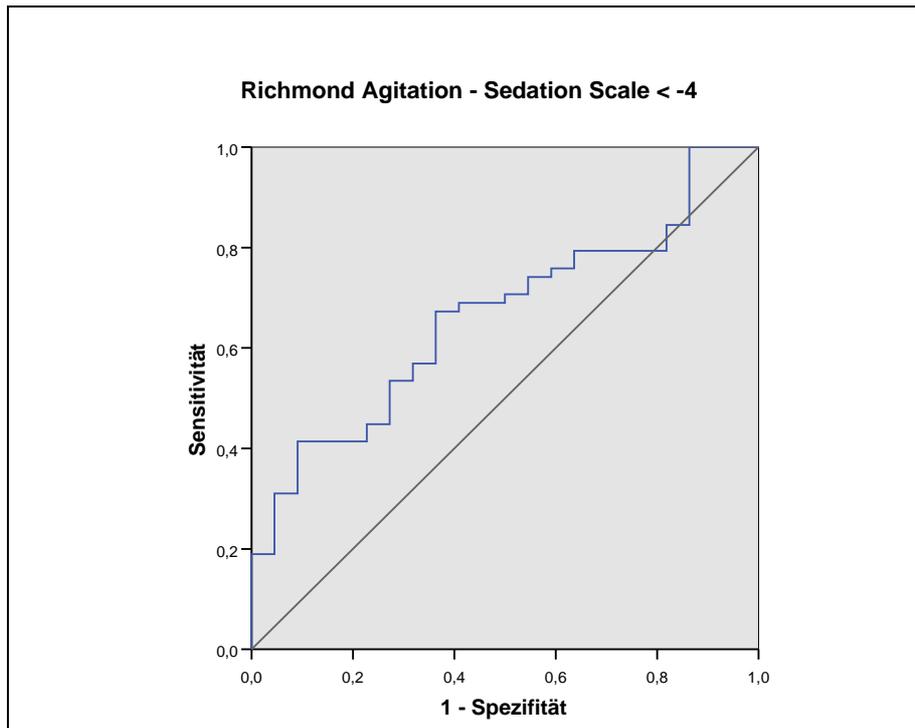


Abb. 3.29: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei der Richmond Agitation-Sedation Scale ($AUC=0,662$; $p=0,026$)

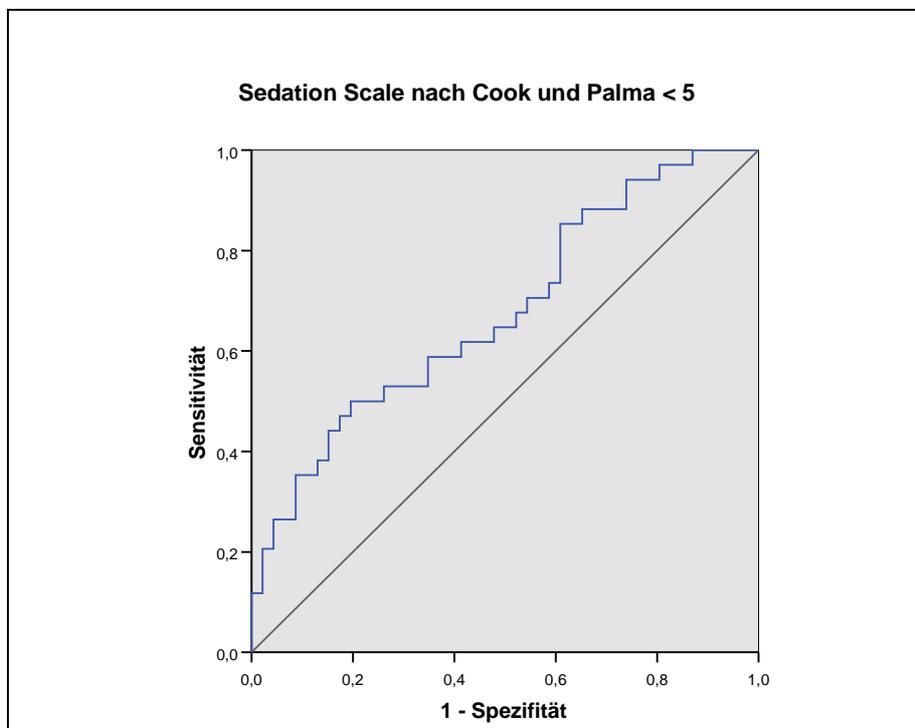


Abb. 3.30: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei der Sedation Scale nach Cook und Palma ($AUC=0,678$; $p=0,007$)

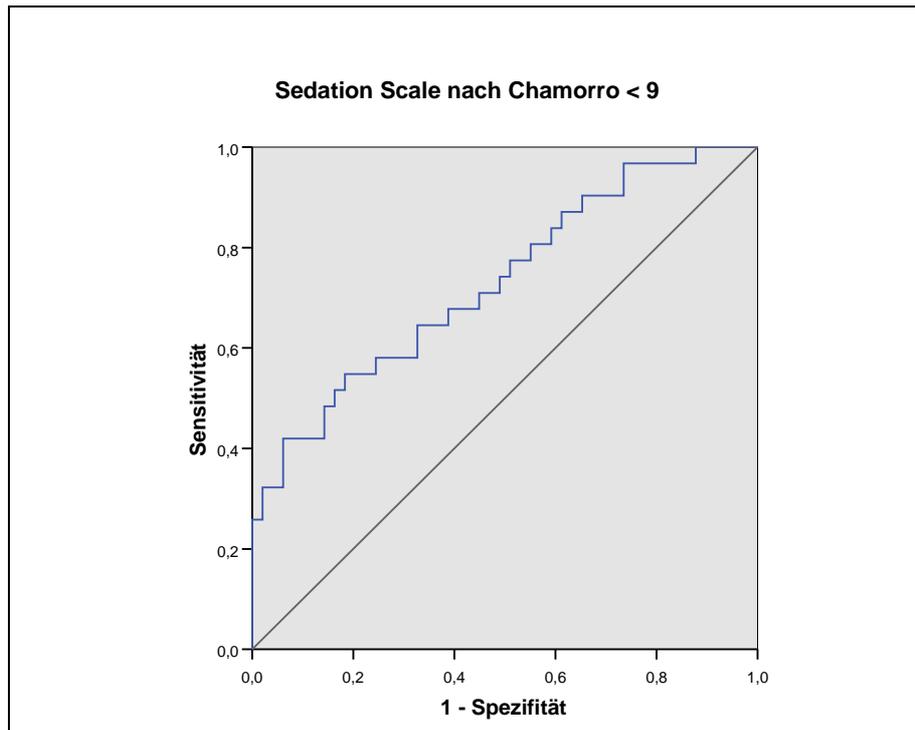


Abb. 3.31: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei der Sedation Scale nach Chamorro ($AUC=0,731$; $p=0,001$)

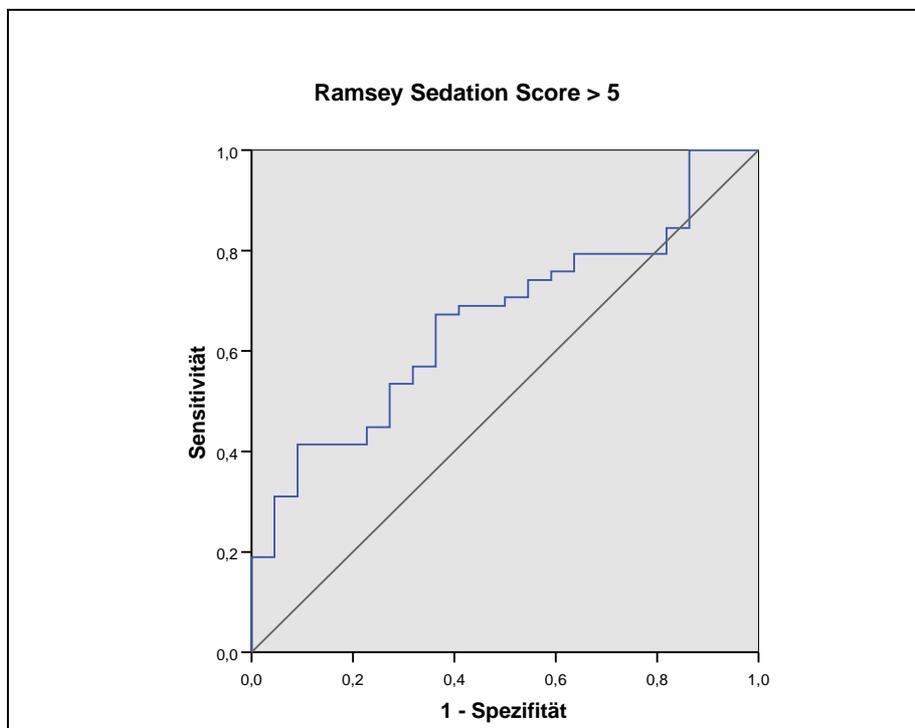


Abb. 3.32: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei dem Ramsey Sedation Score ($AUC=0,662$; $p=0,026$)

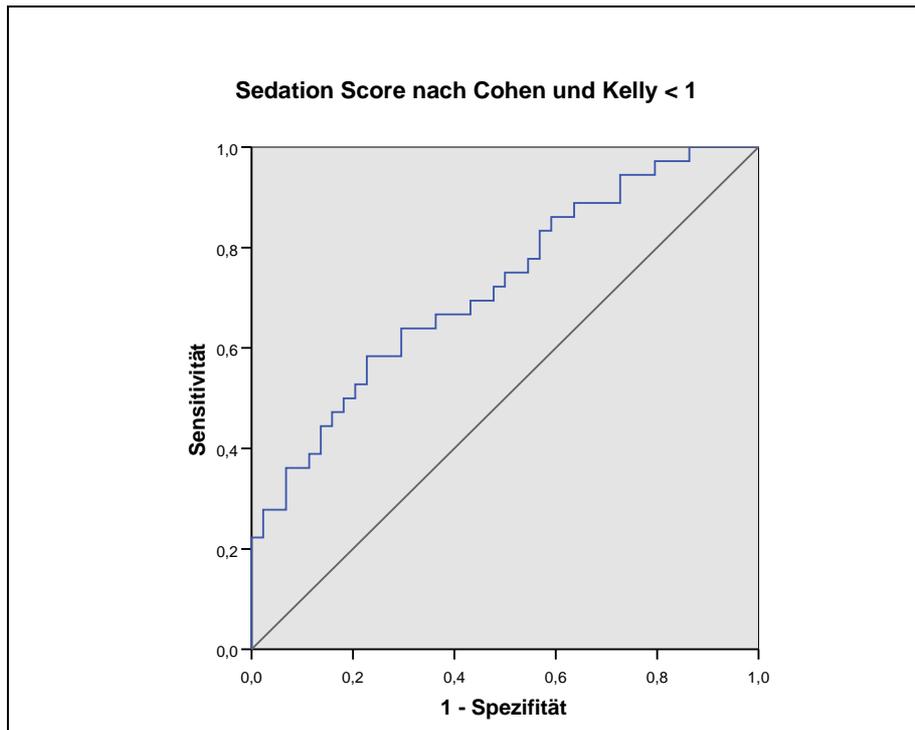


Abb. 3.33: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei dem Sedation Score nach Cohen und Kelly ($AUC=0,722$; $p=0,001$)

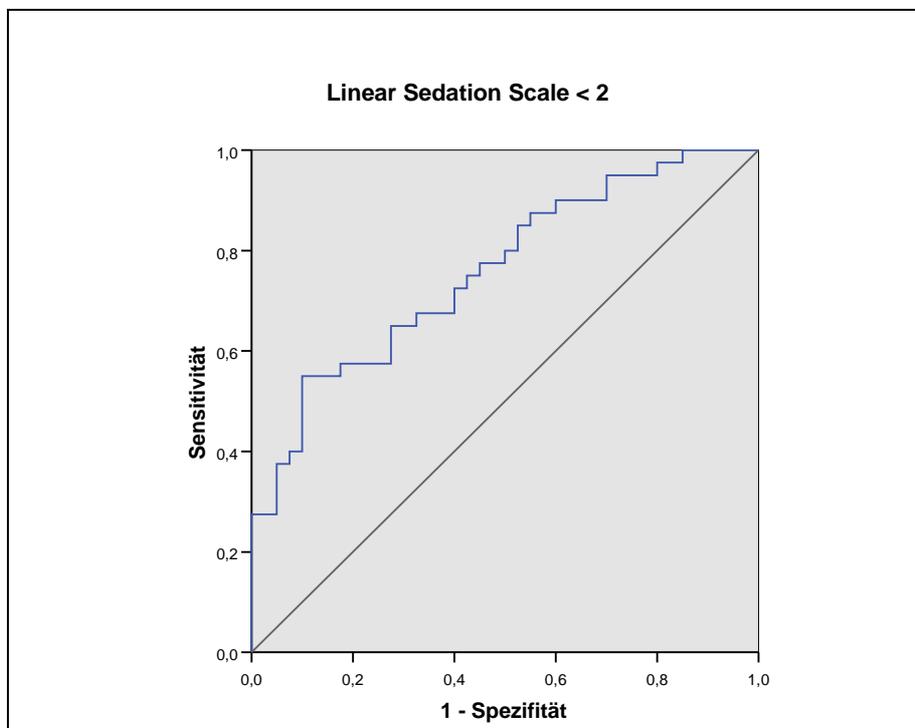


Abb. 3.34: ROC-Kurve der AZV-Standardabweichungswerte für „zu tief sediert“ bei der Linear Sedation Scale ($AUC=0,759$; $p<0,001$)

3.3.5 Sensitivität und Spezifität der AZV-Standardabweichung in Bezug auf zu tiefe Sedierung

In Tabelle 3.16 sind für jeden Sedierungsscore diejenigen AZV-Standardabweichungswerte angegeben, die in Bezug auf zu tiefe Sedierung die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Des Weiteren sind die Sensitivitäten angegeben, bei denen mit einer Spezifität im Bereich eines Münzwurfes (0,48 bis 0,52) die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität erreicht wird.

		AZV- Std.Abw. <	Sensitivität	Spezifität	Summe
Richmond Agitation-Sedation Scale	a	4,03	0,41	0,91	1,32
	b	14,21	0,71	0,50	1,21
Sedation Scale nach Cook und Palma	a	4,03	0,50	0,80	1,32
	b	9,84	0,65	0,52	1,17
Sedation Scale nach Chamorro	a	4,03	0,55	0,82	1,36
	b	12,26	0,77	0,51	1,26
Ramsey Sedation Score	a	4,03	0,41	0,91	1,32
	b	14,21	0,71	0,50	1,21
Score nach Cohen und Kelly	a	4,63	0,58	0,77	1,36
	b	12,26	0,75	0,5	1,25
Linear Sedation Scale	a	4,03	0,55	0,90	1,45
	b	14,21	0,80	0,50	1,30

Tabelle. 3.16: Sensitivität und Spezifität der AZV-Standardabweichung in Bezug auf zu tiefe Sedierung (a=Werte mit größter Summe aus beiden, b=Werte bei Spezifität im Münzwurfbereich)

3.3.6 Die Korrelation der AZV-Standardabweichung mit Medikamentendosierungen und dem Bispektralindex

Tabelle 3.17 zeigt Korrelationen zwischen der AZV-Standardabweichung und sowohl den Fentanyl-, und Midazolamdosierungen, als auch den Bispektralindexwerten.

Patienten, die das entsprechende Medikament nicht erhalten hatten, gingen mit dem Dosierungswert „0“ in die Berechnung mit ein. Andere gegebene Medikamente außer Fentanyl und Midazolam wurden nicht in die Berechnungen einbezogen.

Alle Korrelationen, außer der mit (*) markierten, sind signifikant.

Es stellt sich heraus, dass die AZV-Standardabweichung besser mit den Fentanyldosierungen korreliert, als mit den Midazolamdosierungen.

		aktuelle Dosis	6-h MW	12-h MW	24-h MW	48-h MW	BIS
AZV-Std. Abw.	F	-0,319	-0,372	-0,414	-0,368	-0,246	0,461
	M	-0,284	-0,331	-0,327	-0,252	-0,208*	

Tabelle 3.17: Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Medikamentendosierungen und der Standardabweichung von Atemzugvolumina sowie dem Bispektralindex

(M=Midazolam; F=Fentanyl; MW=Mittelwert)

3.4 Der BIS-Monitor

Für die Messungen ab Messung Nr. 29 (und damit für 52 der 80 Patienten) stehen zusätzlich die aus dem BIS-Monitor gewonnenen Werte zur Verfügung.

Der Mittelwert der 52 Bispektralindex-Werte betrug hierbei 41,29, die Standardabweichung 18,99, das Minimum 0,64, das Maximum 81,55 und der Median 41,24 (siehe Abb. 3. 35)

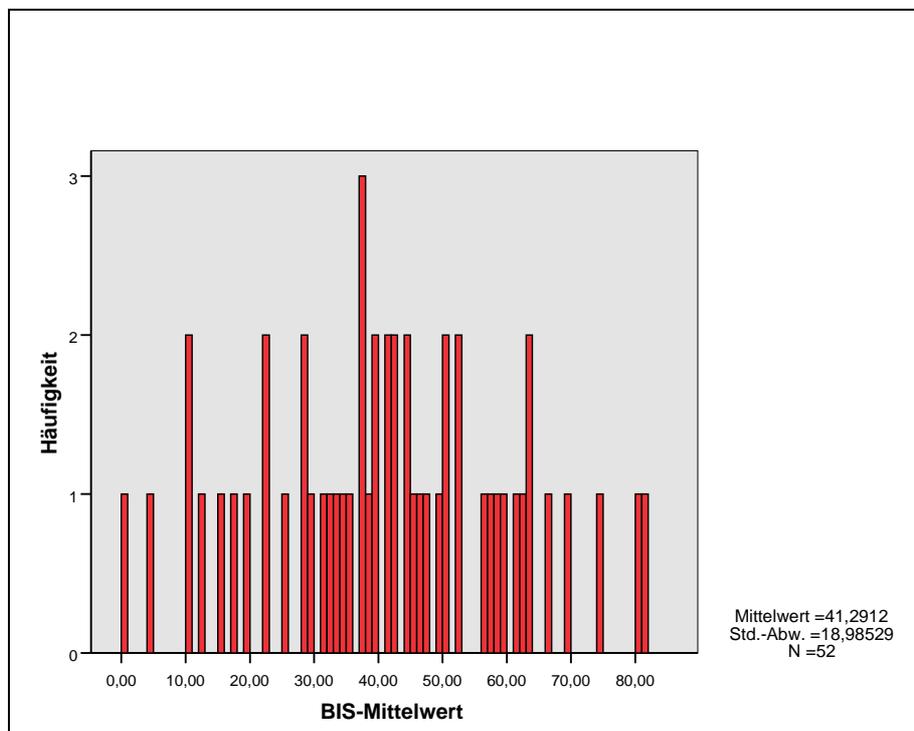


Abb. 3.35: Balkendiagramm der BIS-Werte aus 58 Messungen

3.4.1 Der BIS-Monitor und klinische Sedierungsscores

Auch die jeweiligen Mittelwerte des Bispektralindex wurden mit den klinischen Sedierungsscores in Beziehung gesetzt.

Die Abbildungen 3.36 bis 3.41 zeigen die entsprechenden Boxplotdarstellungen.

Die Spearman'schen Korrelationskoeffizienten sind wiederum in den Abbildungsuntertiteln und zusätzlich zusammen mit den zugehörigen p-Werten in Tabelle 3.24 angegeben.

Die BIS-Mittelwerte korrelierten bei $\alpha=0,05$ signifikant mit allen sechs Sedierungsscores.

Hier zeigt sich, im Vergleich zu den Boxplotdarstellungen der AZV-Standardabweichungen ein deutlicherer Trend, welcher sich in etwas besseren Korrelationen mit den Scoreergebnissen widerspiegelt.

Da die 52 „BIS-Patienten“ nicht dem kompletten Patientengut der anderen Messungen entsprechen, werden die erhaltenen Scoreergebnisse dieser Subgruppe in den Tabellen 3.18 bis 3.23 je bei der zugehörigen Boxplotdarstellung aufgeführt.

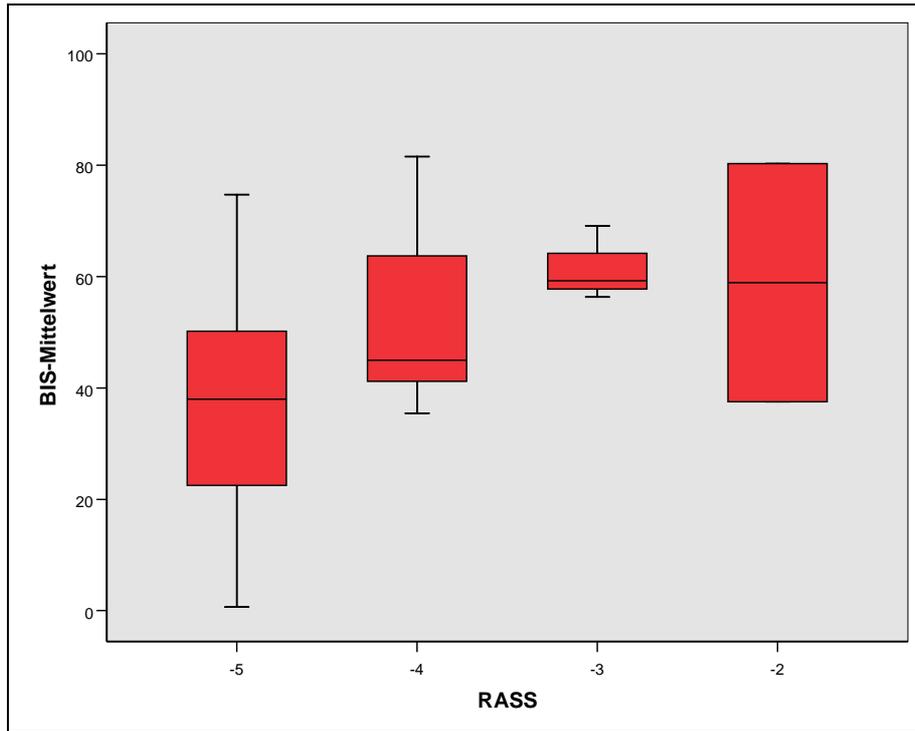


Abb. 3.36: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen der Richmond Agitation- Sedation Scale ($r_s=0,410$; $p=0,003$)

	-5	-4	-3	-2	Σ
N	38	9	3	2	52
%	73,1	17,3	5,8	3,8	100

Tabelle 3.18: Ergebnisse der Richmond Agitation-Sedation Scale bei den Patienten mit BIS-Messung

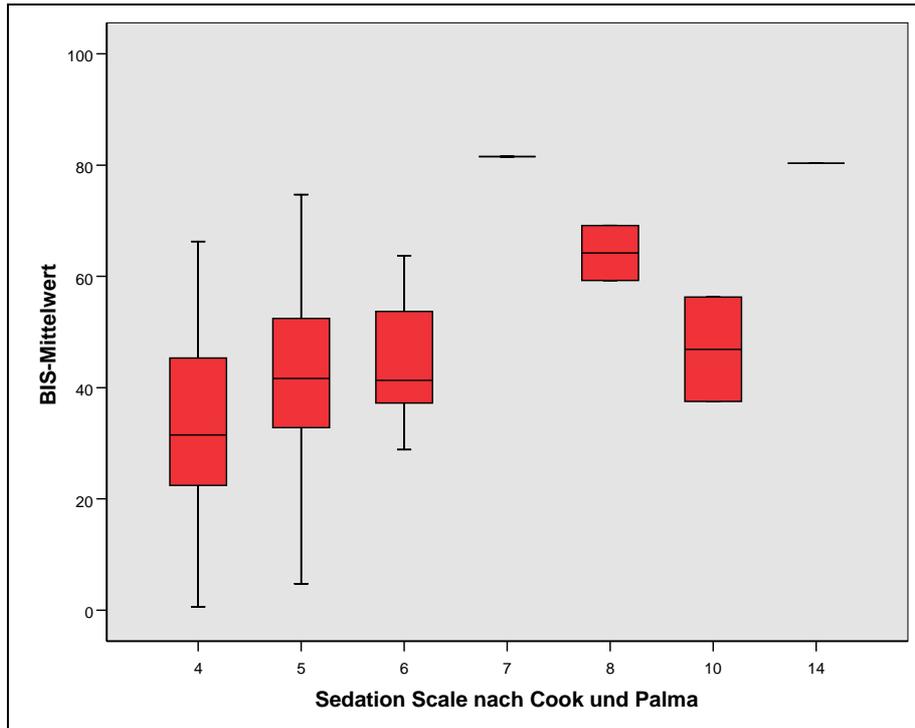


Abb. 3.37: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen der Sedation Scale nach Cook und Palma ($r_s=0,400$; $p=0,003$)

	4	5	6	7	9	10	14	Σ
N	19	20	7	1	2	2	1	52
%	36,5	38,5	13,5	1,9	3,8	3,8	1,9	100

Tabelle 3.19: Ergebnisse der Sedation Scale nach Cook und Palma bei den Patienten mit BIS-Messung

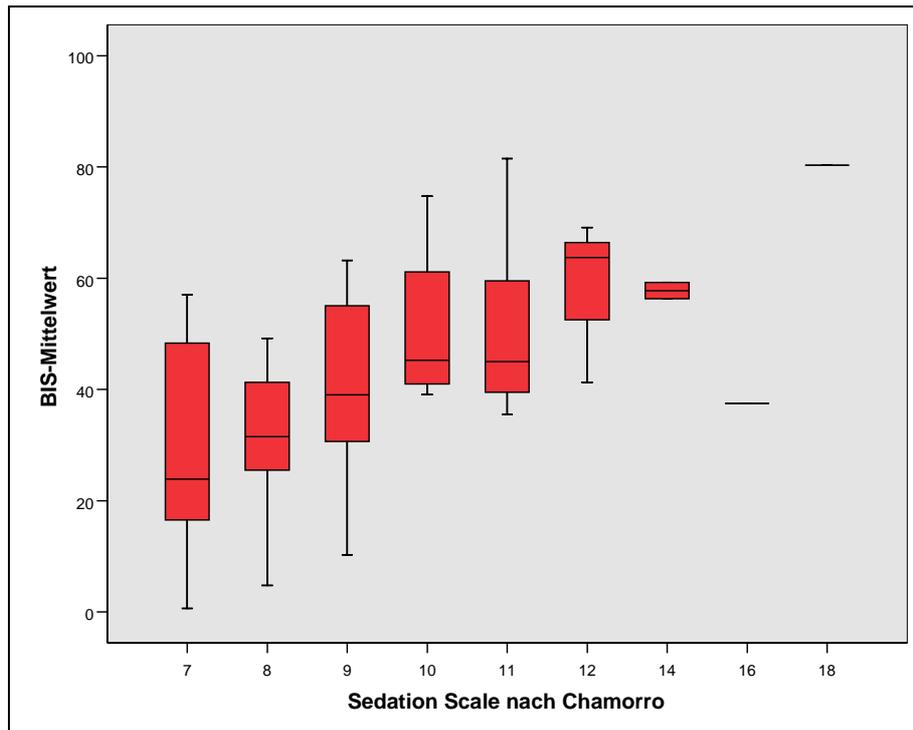


Abb. 3.38: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen der Sedation Scale nach Chamorro ($r_s=0,509$; $p<0,001$)

	7	8	9	10	11	12	14	16	18	Σ
N	8	11	15	4	7	3	2	1	1	52
%	15,4	21,2	28,8	7,7	13,5	5,8	3,8	1,9	1,9	100

Tabelle 3.20: Ergebnisse der Sedation Scale nach Chamorro bei den Patienten mit BIS-Messung

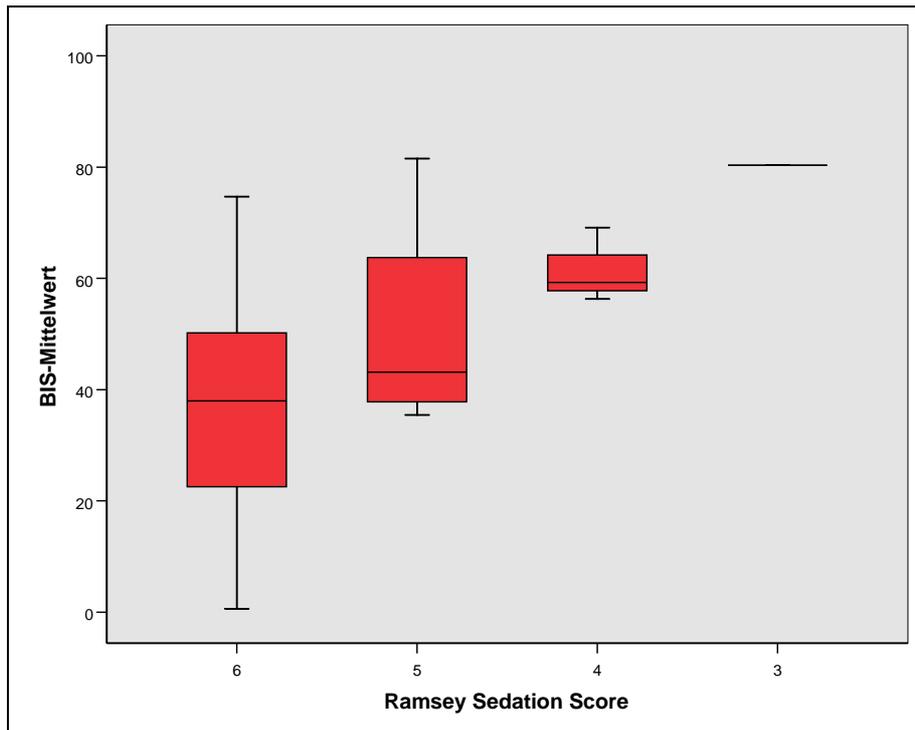


Abb. 3.39: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen des Ramsay Sedation Score ($r_s=-0,427$; $p=0,002$)

	6	5	4	3	Σ
N	38	10	3	1	52
%	73,1	19,2	5,8	1,9	100

Tabelle 3.21: Ergebnisse des Ramsay Sedation Score bei den Patienten mit BIS-Messung

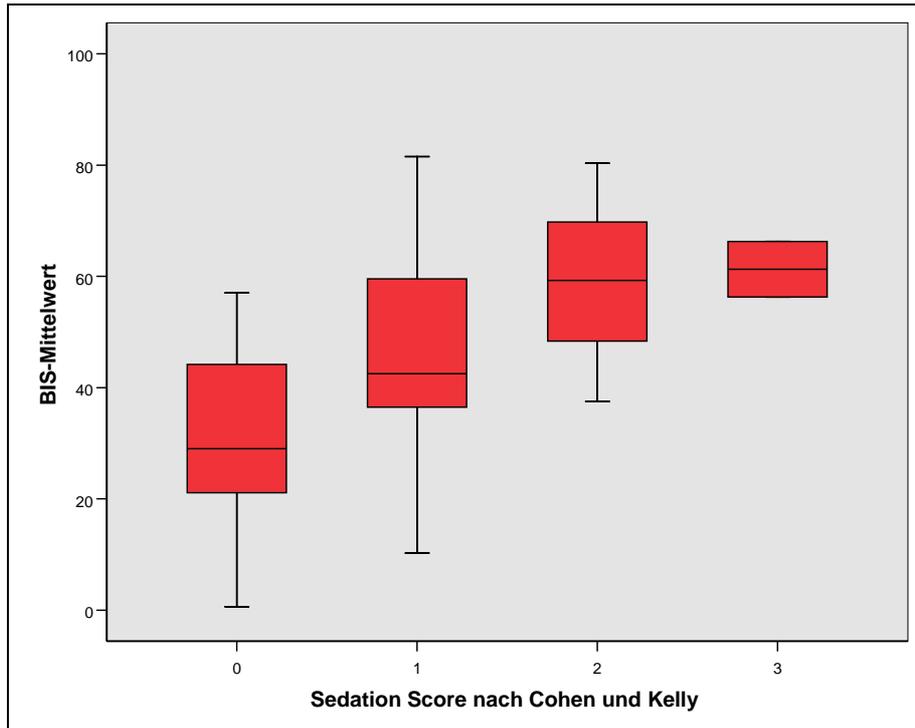


Abb. 3.40: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen des Sedation Score nach Cohen und Kelly ($r_s=0,475$; $p<0,001$)

	0	1	2	3	Σ
N	19	28	3	2	52
%	36,5	53,8	5,8	3,8	100

Tabelle 3.22: Ergebnisse des Sedation Score nach Cohen und Kelly bei den Patienten mit BIS-Messungen

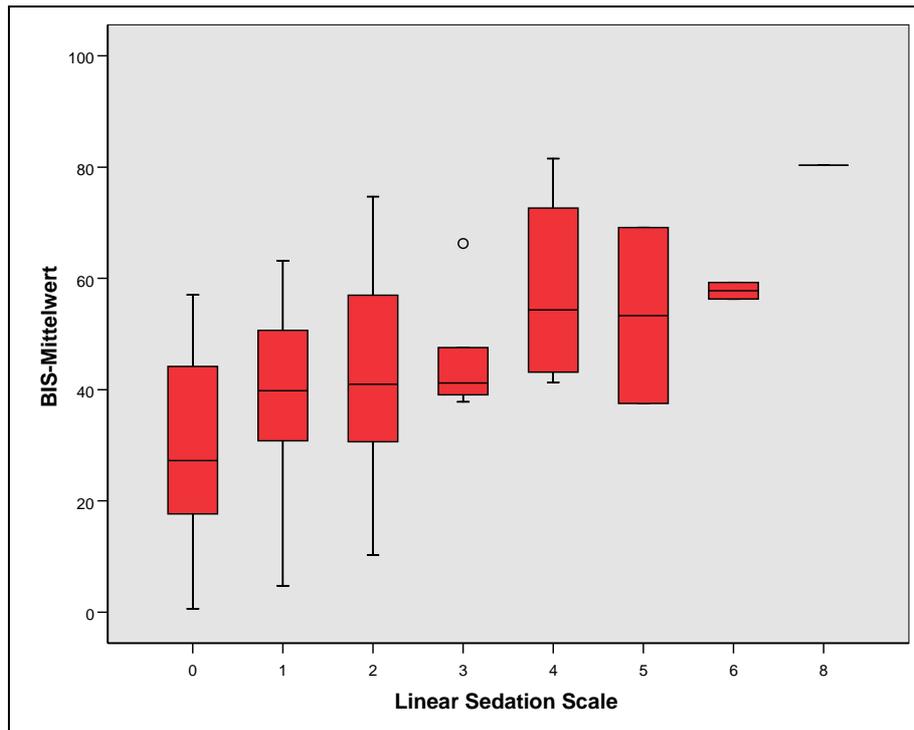


Abb. 3.41: Der Bispektralindex für die einzelnen Stufen der Linear Sedation Scale ($r_s=0,493$; $p<0,001$)

	0	1	2	3	4	5	6	8	Σ
N	14	12	12	5	4	2	2	1	52
%	26,9	23,1	23,1	9,6	7,7	3,8	3,8	1,9	100

Tabelle 3.23: Ergebnisse der Linear Sedation Scale bei den Patienten mit BIS-Messung

Sedierungsscore	r_s	p
Richmond Agitation - Sedation Scale	0,410	0,003
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,400	0,003
Sedation Scale nach Chamorro	0,509	<0,001
Ramsey Sedation Score	-0,427	0,002
Sedation Score nach Cohen und Kelly	0,475	<0,001
Linear Sedation Scale	0,493	<0,001

Tabelle 3.24: Korrelationen des Bispektralindex mit den Ergebnissen von Sedierungsscores

Außer den BIS-Werten wurden auch die anderen, dem BIS-Monitor entnommenen Parameter mit den Sedierungsscores in Beziehung gesetzt.

Die resultierenden Korrelationskoeffizienten nach Spearman und die entsprechenden p-Werte zeigt Tabelle 3.25.

Bemerkenswert ist hierbei, dass sowohl die Suppressionsrate, als auch der Signalqualitätsindex bessere Korrelationen mit den Sedierungsscores aufweist, als der Bispektralindex selbst, in dessen Berechnung die beiden Werte eingehen.

Alle Korrelationen, außer denjenigen zwischen der Spektralen Eckfrequenz 95 und den Sedierungsscores sind bei $\alpha=0,05$ signifikant.

		BIS	SR	SEF95	POW	EMG	SQI
Richmond Agitation-Sedation Scale	r_s	0,410	-0,500	0,165	0,380	0,453	-0,530
	p	0,003	<0,001	0,289	0,012	0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	r_s	0,400	-0,467	0,106	0,321	0,363	-0,600
	p	0,003	<0,001	0,497	0,036	0,008	<0,001
Sedation Scale nach Chamorro	r_s	0,509	-0,588	0,062	0,445	0,490	-0,589
	p	<0,001	<0,001	0,693	0,003	<0,001	<0,001
Ramsey Sedation Score	r_s	-0,427	0,493	-0,187	-0,364	-0,456	0,527
	p	0,002	<0,001	0,229	0,016	0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	r_s	0,475	-0,528	0,179	0,301	0,394	-0,536
	p	<0,001	<0,001	0,252	0,050	0,004	<0,001
Linear Sedation Scale	r_s	0,493	-0,581	0,118	0,402	0,500	-0,616
	p	<0,001	<0,001	0,451	0,008	<0,001	<0,001

Tabelle 3.25: Korrelationen zwischen den Parametern aus dem BIS-Monitor und klinischen Sedierungsscores (BIS=Bispektralindex; SR=Suppressionsrate; SEF95=SpektraleEckfrequenz 95; POW=Gesamtpower; EMG=EMG-Niveau; SQI=Signalqualitätsindex)

3.4.2 Der BIS-Monitor und übermäßige Sedierung

Die Bispektralindexwerte der Gruppen „zu tief sediert“ und „nicht zu tief sediert“ sind in den Abbildungen 3.42 bis 3.47 als Boxplots dargestellt.

Um Unterschiede in den BIS-Werten der Gruppen festzustellen, wurde wiederum der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, dessen Ergebnis jeweils als p-Wert in der betreffenden Bildunterschrift angegeben ist.

Die Unterschiede der BIS-Werte zwischen den zwei Gruppen waren für alle Sedierungsscores signifikant, sämtliche p-Werte lagen unter 0,05.

Es zeigen sich in den Abbildungen, wie durch die p-Werte demonstriert, zwischen den zu tief und den nicht zu tief sedierten Patienten signifikant unterschiedliche Bispektralindex-Werte. Auch in diesem Fall bestehen jedoch zwischen den BIS-Werten beider Zustände weite Überschneidungen, sodass offensichtlich auch der BIS-Monitor hier keine zuverlässige Unterscheidung treffen kann.

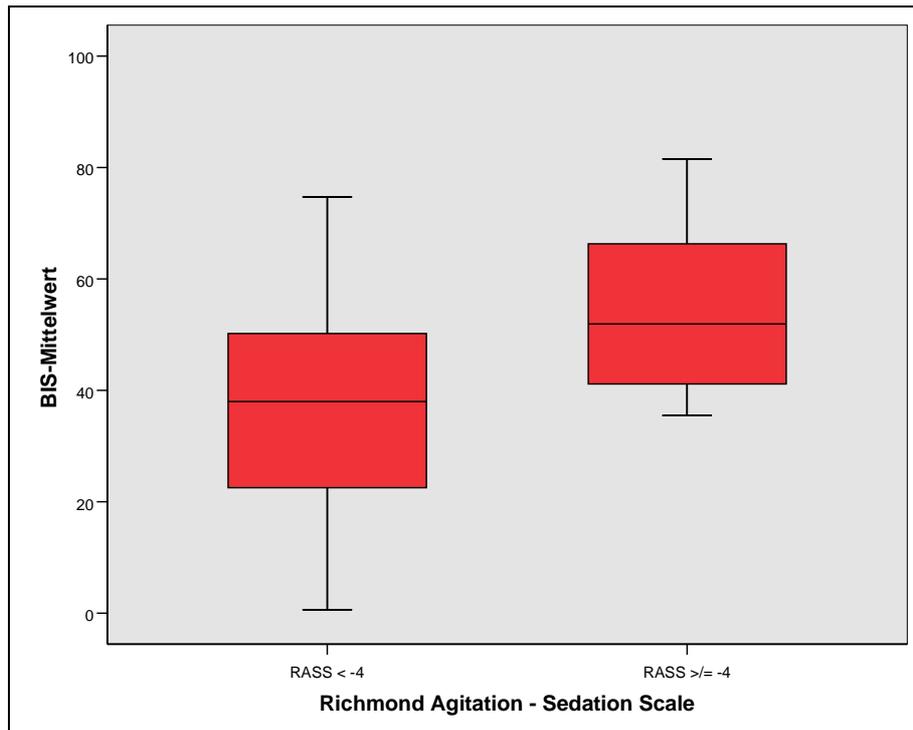


Abb. 3.42: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Richmond Agitation-Sedation Scale ($p=0,004$)

Bei der Richmond Agitation-Sedation Scale galten 14 Patienten mit einem Score über oder gleich -4 als nicht zu tief sediert, 38 Patienten mit einem Score von kleiner -4 als zu tief sediert.

Der Durchschnittliche BIS-Wert bei den nicht zu tief sedierten Patienten betrug 54,45, der Median 51,93, die Standardabweichung $\pm 15,89$, das Minimum 35,48 und das Maximum 81,55.

Bei den zu tief sedierten Patienten lag der Mittelwert bei 36,44, der Median bei 37,97, die Standardabweichung bei $\pm 17,84$, das Minimum bei 0,64 und das Maximum bei 74,74.

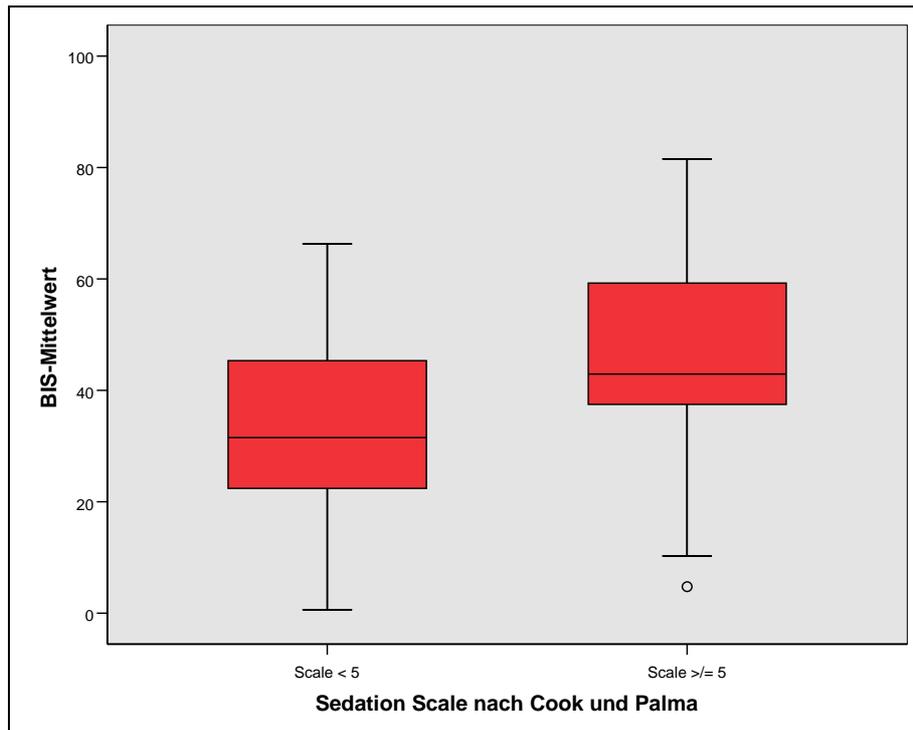


Abb. 3.43: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Cook und Palma ($p=0,028$)

Der Mittelwert der Bispektralindexwerte bei den 33 Patienten mit einer Sedation Scale nach Cook und Palma über oder gleich 5 betrug 45,57, der Median 42,92, die Standardabweichung $\pm 19,32$, das Minimum 4,77 und das Maximum 81,55.

Bei den 19 Patienten mit einer Scale unter 5 betrug der Mittelwert 33,84, der Median 31,52, die Standardabweichung $\pm 16,28$, das Minimum 0,64 und das Maximum 66,29.

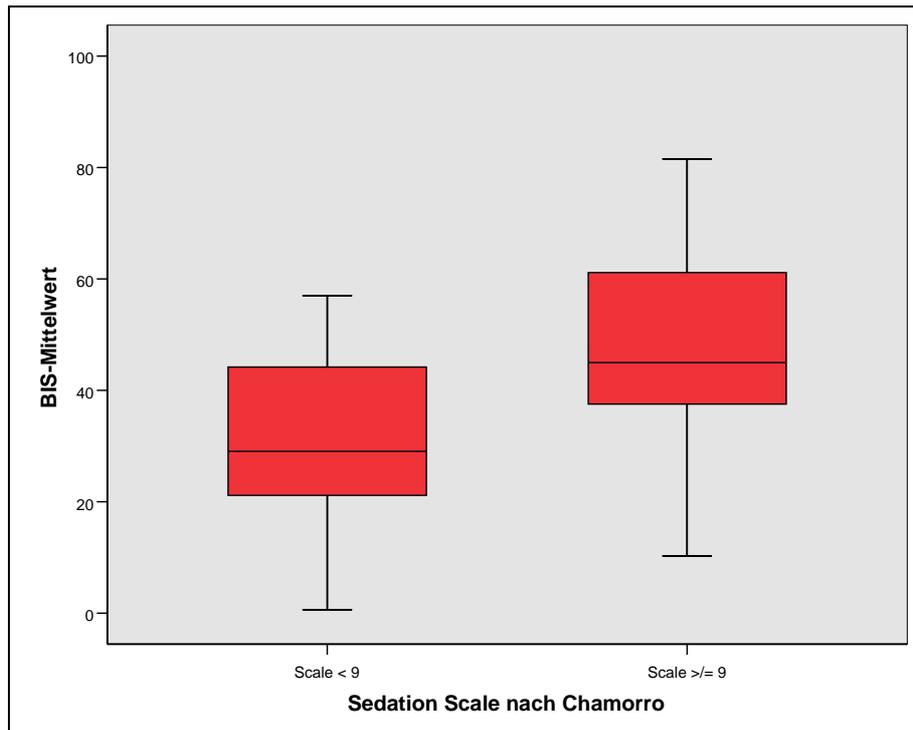


Abb. 3.44: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Chamorro ($p=0,002$)

Bei der Sedation Scale nach Chamorro galten 33 Patienten mit einer Scale von größer oder gleich 9 als nicht zu tief sediert. Die BIS-Werte betragen im Mittel 47,44, der Median 45, die Standardabweichung $\pm 18,20$, das Minimum 10,29 und das Maximum 81,55.

Bei den 19 Patienten mit einer Scale von kleiner 9 lag der Mittelwert bei 30,61, der Median bei 29,04, die Standardabweichung bei $\pm 15,58$, das Minimum bei 0,64 und das Maximum bei 57,04.

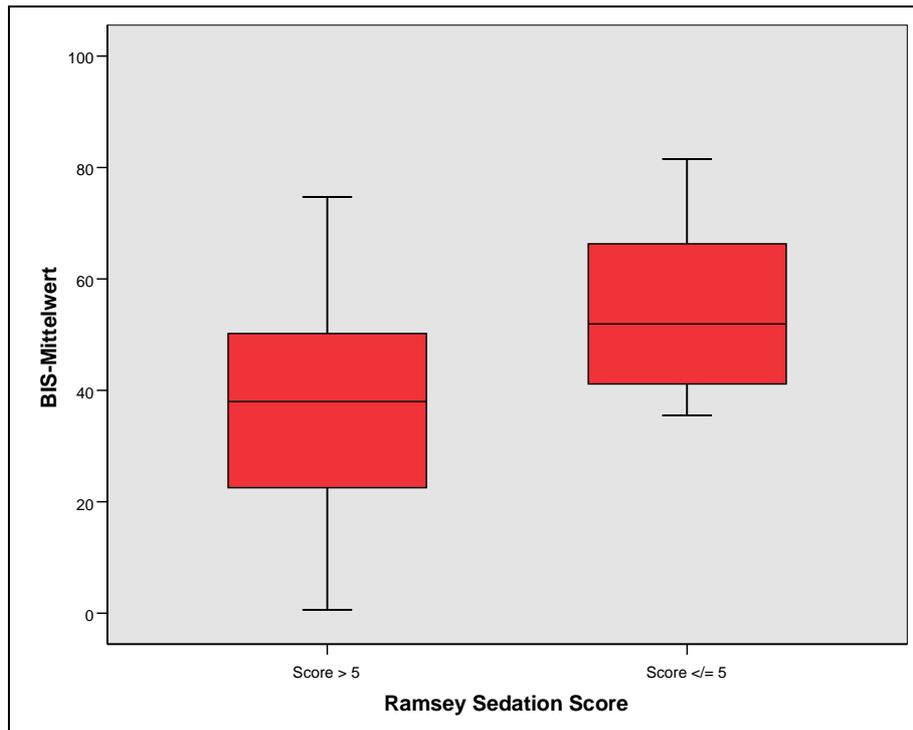


Abb. 3.45: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei dem Ramsey Sedation Score ($p=0,004$)

Im Falle des Ramsey Sedation Score lag der BIS-Mittelwert der 14 Patienten mit einem Score unter oder gleich fünf bei 54,46, der Median bei 51,93, die Standardabweichung bei $\pm 15,89$, das Minimum bei 35,48 und das Maximum bei 81,55.

Bei den 33 Patienten mit einem Score über 5 betrug der Mittelwert 36,44, der Median 37,97, die Standardabweichung $\pm 17,84$, das Minimum 0,64 und das Maximum 74,74.

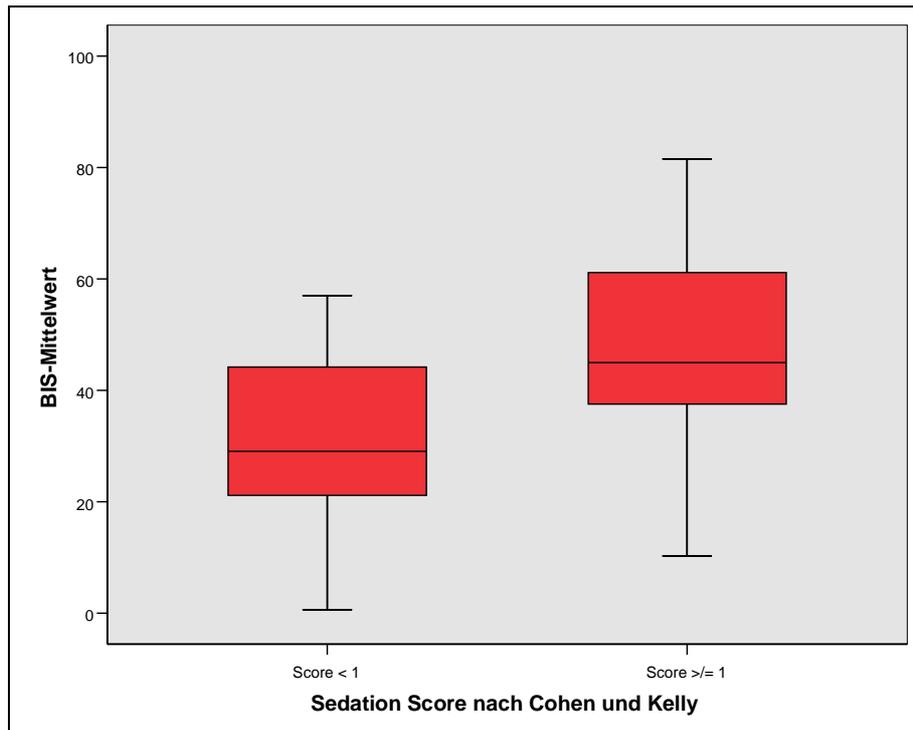


Abb. 3.46: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei dem Sedation Score nach Cohen und Kelly ($p=0,002$)

33 der Patienten wiesen einen Sedation Score nach Cohen und Kelly von über oder gleich 1 auf. Der Mittelwert der BIS-Messungen lag in dieser Gruppe bei 47,44, der Median bei 45,00, die Standardabweichung bei 18,20, das Minimum bei 10,29 und das Maximum bei 81,55. Bei den 19 mit einem Score von unter 1 zu tief sedierten Patienten lag der Mittelwert hingegen bei 30,61 mit einem Median von 29,03, einer Standardabweichung von 15,58, einem Minimum von 0,64 und einem Maximum von 57,04.

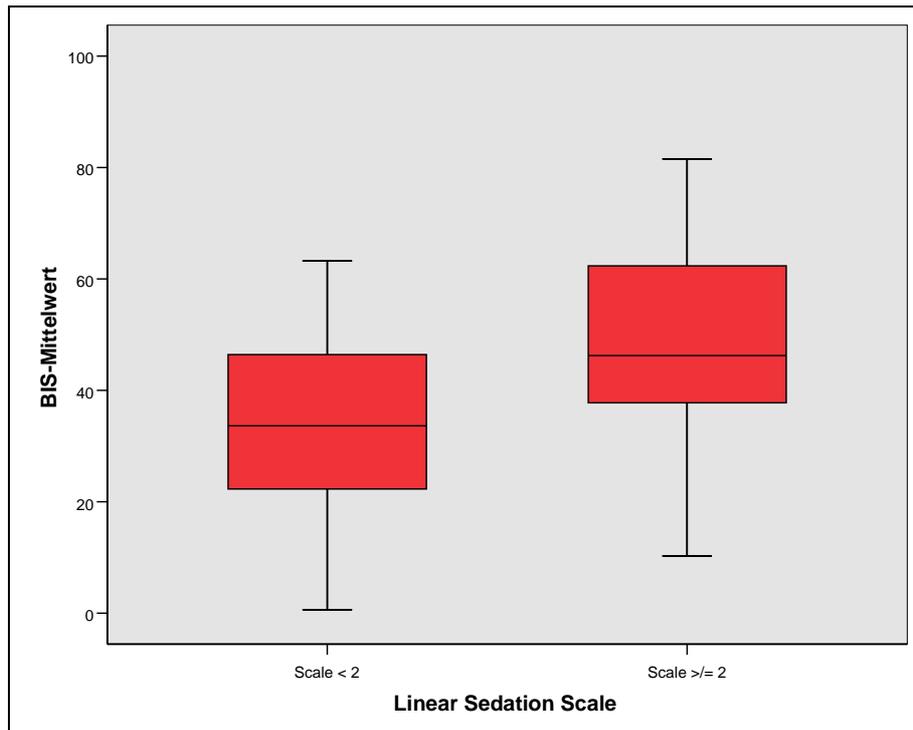


Abb. 3.47: Der Bispektralindex und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Linear Sedation Scale ($p=0,006$)

Auch bei der Patientensubgruppe, bei der BIS-Messungen stattfanden, war das Verhältnis zwischen zu tief und nicht zu tief sedierten Patienten bei der Linear Sedation Scale mit 26 zu 26 genau ausgeglichen.

Bei den Patienten mit einer Scale über oder gleich 2 war der Mittelwert der BIS-Messungen 48,75, der Median 46,28, die Standardabweichung $\pm 18,54$, das Minimum 10,29 und das Maximum 81,55.

Die Patienten mit einer Scale unter 2 hatten einen Mittelwert von 33,84, einen Median von 33,63, eine Standardabweichung von $\pm 16,61$, ein Minimum von 0,64 und ein Maximum von 63,18.

Die übrigen, dem BIS-Monitor entnommenen Werte (Bispektralindex, Suppressionsrate, Spektrale Eckfrequenz 95, Gesamtpower, EMG-Niveau sowie der Signalqualitätsindex) wurden ebenfalls mit dem Man-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen zu tief und nicht zu tief sedierten Patienten untersucht.

Das Ergebnis stellen die p-Werte in Tabelle 3.26 dar.

	BIS	SR	SEF95	POW	EMG	SQI
Richmond Agitation-Sedation Scale	0,004	<0,001	0,314	0,017	0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,028	0,010	0,466	0,340	0,076	<0,001
Sedation Scale nach Chamorro	0,002	0,001	0,482	0,102	0,016	0,001
Ramsey Sedation Score	0,004	<0,001	0,314	0,017	0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	0,002	0,001	0,482	0,102	0,016	0,001
Linear Sedation Scale	0,006	0,003	0,716	0,120	0,018	0,001

Tabelle 3.26: Mithilfe des Man-Whitney-U-Tests errechnete p-Werte der Parameter aus dem BIS-Monitor für die zu tief und nicht zu tief sedierten Gruppen der Scores

(BIS=Bispektralindex; SR=Suppressionsrate; SEF95=SpektraleEckfrequenz 95;

POW=Gesamtpower.EMG=EMG-Niveau; SQI=Signalqualitätsindex).

3.4.3 ROC-Kurven des Bispektralindex

In den Abbildungen 3.48 bis 3.53 sind in ROC-Kurven Sensitivität und Spezifität der BIS-Werte für „zu tief sediert“ bei den sechs verschiedenen Sedierungsscores dargestellt.

Die Flächen unter der Kurve (AUC) und die p-Werte werden in den Bildunterschriften angegeben.

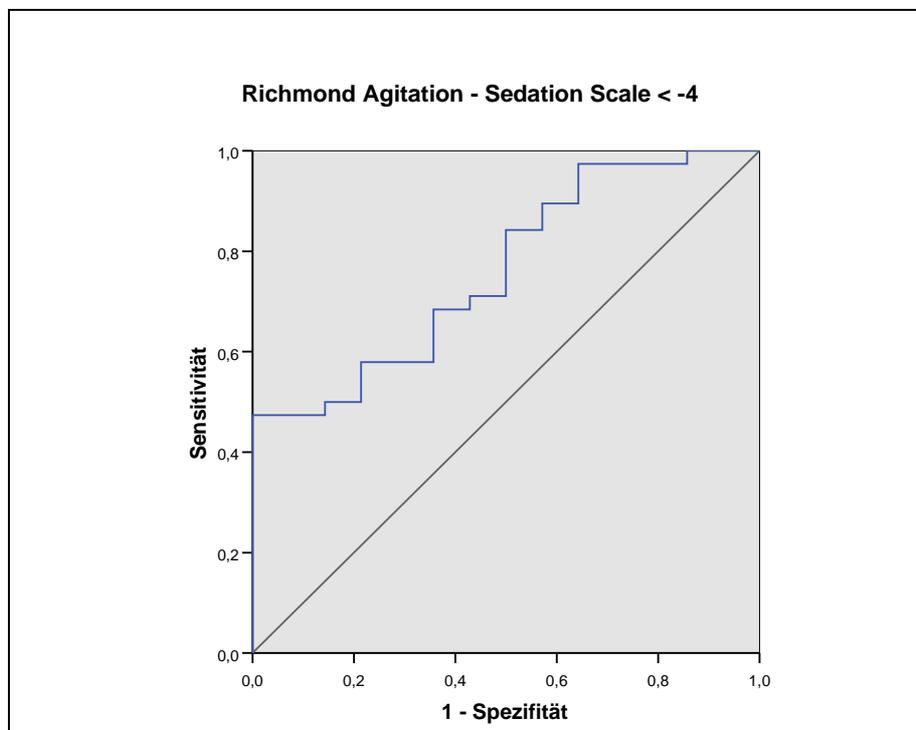


Abb. 3.48: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei der Richmond Agitation-Sedation Scale (AUC=0,761; p=0,004)

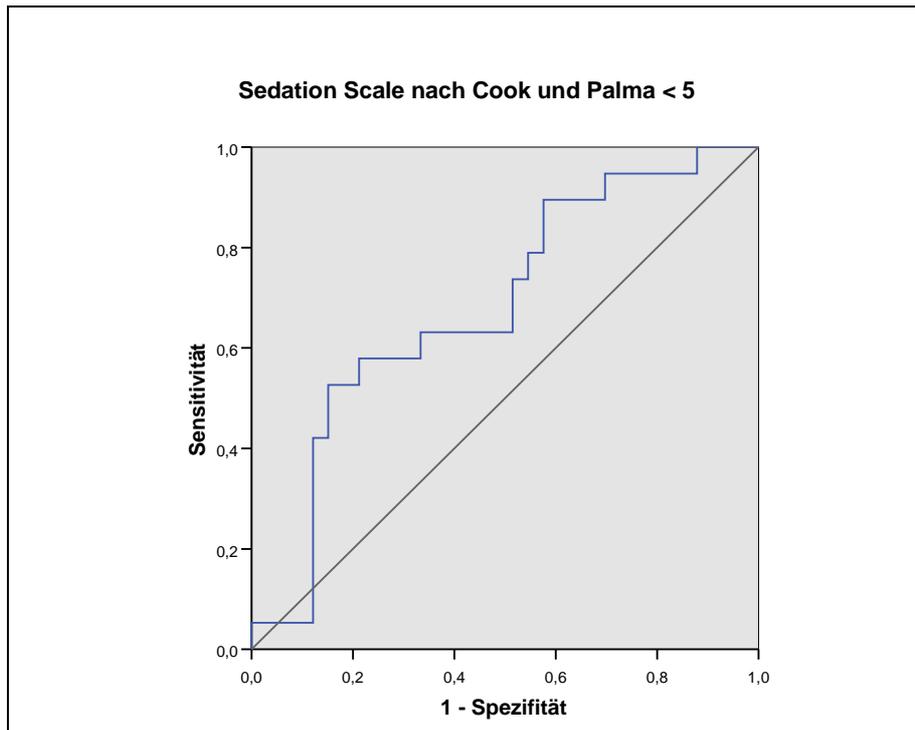


Abb. 3.49: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei der Sedation Scale nach Cook und Palma ($AUC=0,684$; $p=0,028$)

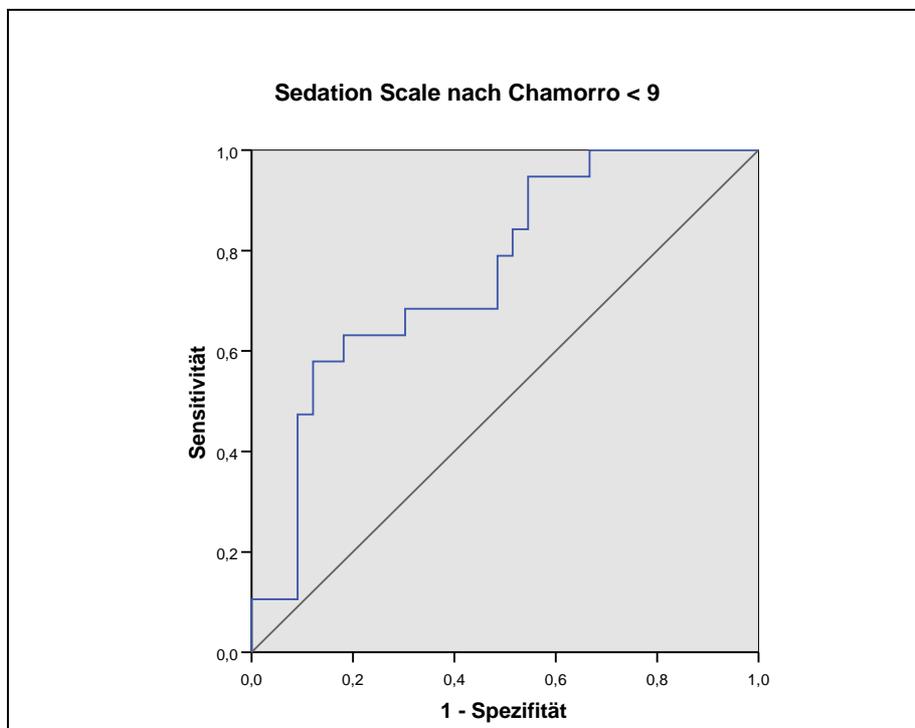


Abb. 3.50: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei der Sedation Scale nach Chamorro ($AUC=0,758$; $p=0,002$)

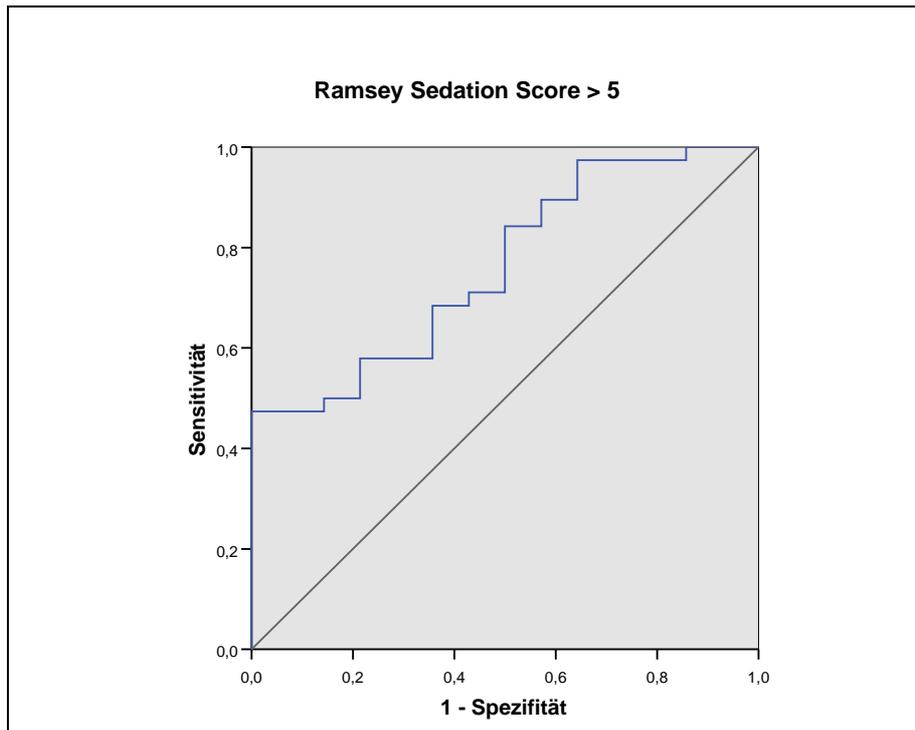


Abb.3.51: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei dem Ramsey Sedation Score ($AUC=0,761$; $p=0,004$)

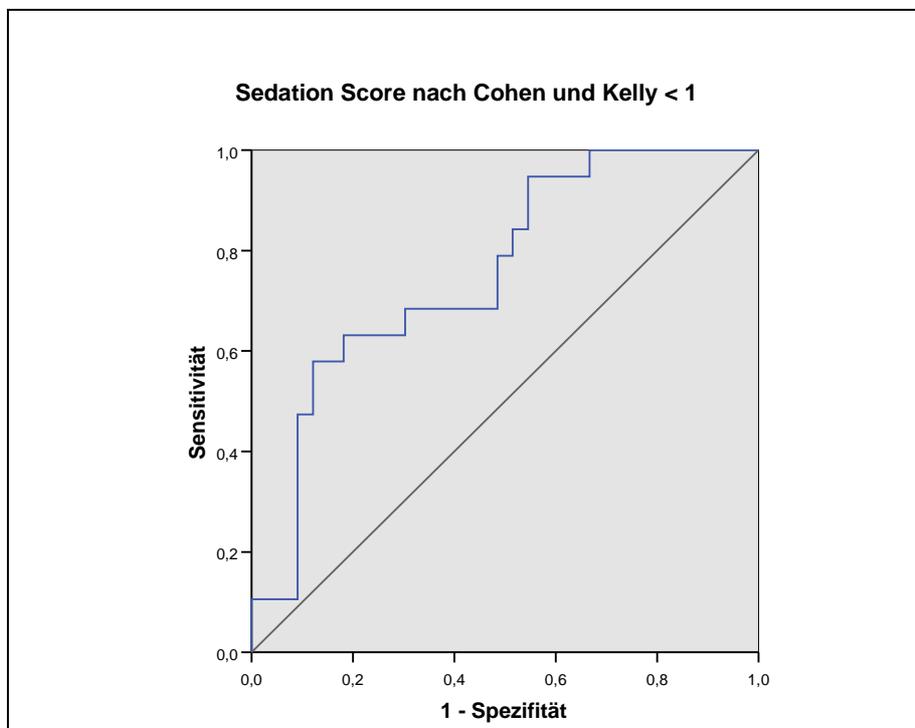


Abb. 3.52: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei dem Sedation Score nach Cohen und Kelly ($AUC=0,758$; $p=0,002$)

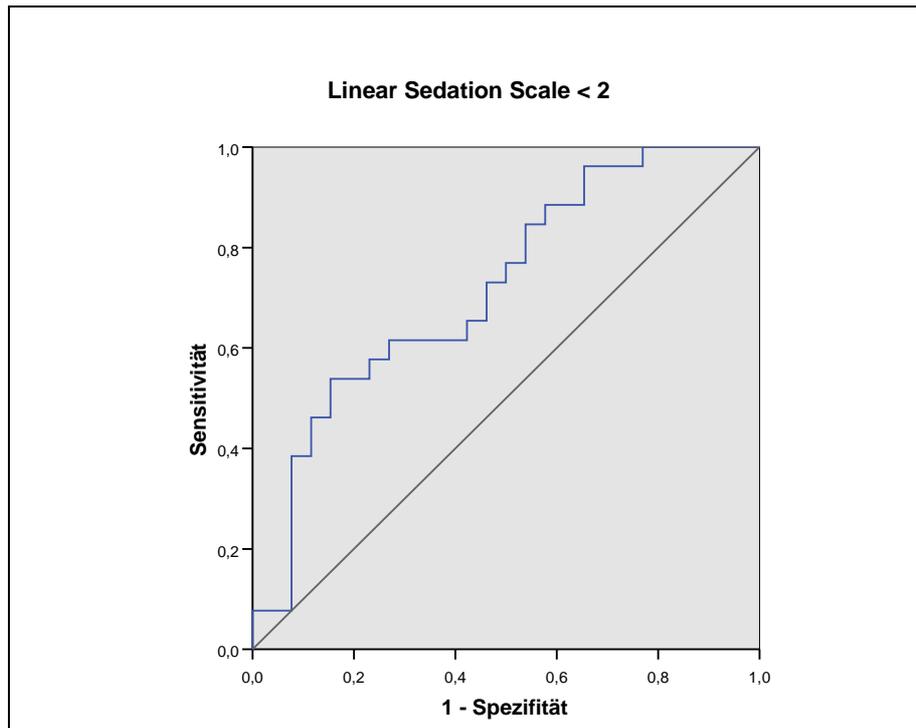


Abb. 3.53: ROC-Kurve der Bispektralindexwerte für „zu tief sediert“ bei der Linear Sedation Scale ($AUC=0,722$; $p=0,006$)

Die ROC-Kurven und die zugehörigen AUC-Werte demonstrieren, dass auch aufgrund des Bispektralindex Vorhersagen über die Sedierungstiefe getroffen werden können.

Tabelle 3.27 demonstriert die Flächen unter den ROC-Kurven der vier am stärksten mit den Sedierungsscores korrelierenden, aus dem BIS-Monitor erhaltenen Parameter.

Die Fläche unter der Kurve ist hier sowohl bei der Signalqualität, als auch bei der Suppressionsrate und teils beim EMG-Niveau größer als beim Bispektralindex, die Werte sind beim untersuchten Patientengut also offensichtlich besser geeignet, zwischen zu tief und nicht zu tief sedierten Patienten zu unterscheiden als dieser.

	BIS	SR	EMG	SQI
Richmond Agitation-Sedation Scale	0,761	0,818	0,789	0,825
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,684	0,715	0,649	0,809
Sedation Scale nach Chamorro	0,758	0,786	0,702	0,790
Ramsey Sedation Score	0,761	0,818	0,789	0,825
Score nach Cohen und Kelly	0,758	0,786	0,702	0,790
Linear Sedation Scale	0,722	0,743	0,691	0,774

Tabelle 3.27: Flächen unter den ROC-Kurven der verschiedenen Werte aus dem BIS-Monitor (BIS=Bispektralindex; SR=Suppressionsrate; EMG=EMG-Aktivität; SQI=Signalqualitätsindex)

3.4.4 Sensitivität und Spezifität des Bispektralindex in Bezug auf zu tiefe Sedierung

Tabelle 3.28 zeigt die Bispektralindexwerte, welche die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität aufweisen, um bei den verschiedenen Sedierungsscores zu tiefe Sedierung zu erkennen.

Auch hier werden wieder sowohl die Zahlen angegeben, bei denen die Summe aus beiden Werten den größten Betrag annimmt, als auch diejenigen, bei denen mit einer Spezifität im Bereich eines Münzwurfes (0,48 bis 0,52) die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität erreicht wird.

		Bispektral- index <	Sensitivität	Spezifität	Summe
Richmond Agitation- Sedation Scale	A	34,78	0,47	1	1,47
	B	54,57	0,84	0,50	1,34
Sedation Scale nach Cook und Palma	A	31,97	0,53	0,85	1,37
	B	44,59	0,74	0,52	1,22
Sedation Scale nach Chamorro	A	31,97	0,58	0,88	1,46
	B	46,99	0,84	0,48	1,33
Ramsey Sedation Score	A	34,78	0,47	1	1,47
	B	54,57	0,84	0,50	1,34
Score nach Cohen und Kelly	A	31,97	0,58	0,88	1,46
	B	46,99	0,84	0,48	1,33
Linear Sedation Scale	A	34,78	0,54	0,85	1,38
	B	46,99	0,77	0,5	1,27

Abb. 3.28: Sensitivität und Spezifität des Bispektralindex in Bezug auf zu tiefe Sedierung (a=Werte mit größter Summe aus beiden, b=Werte bei Spezifität im Münzwurfbereich)

3.4.5 Die Korrelation von Werten aus dem BIS-Monitor mit Medikamenten-Dosierungen

Tabelle 3.29 zeigt Korrelationen zwischen den mit dem BIS-Monitor ermittelten Werten und den Dosierungswerten von Fentanyl und Midazolam.

Patienten, die das entsprechende Medikament nicht erhalten hatten, gingen wiederum mit dem Dosierungswert „0“ in die Berechnung mit ein.

Andere gegebene Medikamente außer Fentanyl und Midazolam wurden auch hier nicht in betracht gezogen.

Alle ermittelten Korrelationskoeffizienten nach Spearman sind signifikant.

		aktuelle Dosis	6-h MW	12-h MW	24-h MW	48-h MW
BIS	F	-0,299	-0,341	-0,338	-0,391	-0,460
	M	-0,396	-0,458	-0,474	-0,481	-0,472
SR	F	0,398	0,382	0,339	0,449	0,545
	M	0,514	0,530	0,542	0,529	0,542
EMG	F	-0,293	-0,315	-0,311	-0,403	-0,428
	M	-0,500	-0,521	-0,531	-0,532	-0,484
SQI	F	0,383	0,353	0,375	0,507	0,494
	M	0,509	0,487	0,477	0,435	0,428

Tabelle 3.29: Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den vom BIS-Monitor ermittelten Werten und Medikamentendosierungen (M=Midazolam; F=Fentanyl; MW=Mittelwert; BIS=Bispektralindex; SR=Suppressionsrate; EMG=EMG-Aktivität; SQI=Signalqualitätsindex; **alle $p < 0,05$**).

Die Tabelle demonstriert, dass die Parameter aus dem BIS-Monitor besser mit den Midazolamdosierungen korrelieren, als mit den jeweiligen Fentanyldosierungen.

3.5 Medikamentendosierungen

72 der 80 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung Fentanyl als Dauerinfusion, 65 Midazolam, 19 Propofol, 3 Ketanest und einer Trapanal.

Außer in 2 Fällen wurde Propofol, Ketanest oder Trapanal zusätzlich zu einer Medikation mit Fentanyl und Midazolam gegeben.

In die folgenden Berechnungen gehen ausschließlich die Dosierungen von Fentanyl und Midazolam ein, ungeachtet der evtl. zusätzlichen Gaben der anderen Medikamente.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine analgosedierende Medikation erhielten, gingen mit dem Dosierungswert 0 ebenfalls in die Berechnungen mit ein.

Pro Medikament wurden 5 Werte zur Auswertung herangezogen:

Die Dosierung in mg/h zum Zeitpunkt der Messung und jeweils die durchschnittliche stündliche Dosierung der letzten 6, 12, 24 und 48 Stunden vor der Untersuchung.

3.5.1 Fentanyl dosierungen und klinische Sedierungsscores

Der Mittelwert der Fentanyl dosierungen zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 0,12 mg/h, der Median bei 0,1 mg/h, die Standardabweichung bei 0,83 mg/h, das Minimum bei 0 mg/h und das Maximum bei 0,35 mg/h. Die Abbildungen 3.54 und 3.55 zeigen exemplarisch Boxplotdarstellungen der 5 Fentanyl-Dosierungswerte für den RASS und den Chamorro-Score. Es zeigen sich hier zwar Trends, aber auch besonders ausgeprägte Überschneidungen der Dosierungswerte in den verschiedenen Sedierungsstufen. Des Weiteren wird, wie bei allen nachfolgenden Abbildungen Medikamentendosierungen betreffend, deutlich, dass die Dosierungswerte bei tief sedierten Patienten stärker streuen, als bei weniger sedierten. Der Zusammenhang zwischen diesen 5 Werten und den Sedierungsscores wurde durch Berechnen des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) untersucht. In Tabelle 3.30 sind die entsprechenden r_s -Werte und die zugehörigen p-Werte dargestellt. Alle Korrelationskoeffizienten sind für $\alpha=0,05$ signifikant.

		aktuelle Dosis	6-h Mittelwert	12-h Mittelwert	24-h Mittelwert	48-h Mittelwert
Richmond Agitation-Sedation Scale	r_s	-0,486	-0,556	-0,528	-0,606	-0,497
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	r_s	-0,420	-0,475	-0,440	-0,477	-0,414
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Chamorro	r_s	-0,465	-0,521	-0,487	-0,558	-0,482
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ramsey Sedation Score	r_s	0,486	0,559	0,542	0,607	0,497
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	r_s	-0,372	-0,383	-0,352	-0,405	-0,355
	p	0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001
Linear Sedation Scale	r_s	-0,498	-0,555	-0,509	-0,557	-0,441
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 3.30: Korrelationen zwischen Fentanyl dosierungen und klinischen Sedierungsscores.

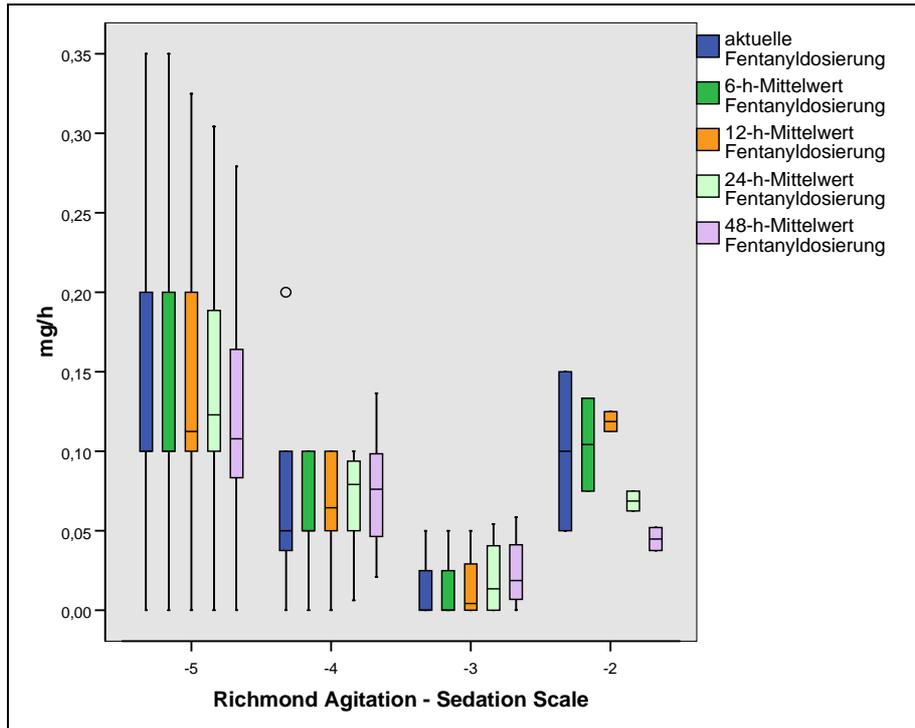


Abb. 3.54: Fentanyl-Dosierungswerte für die Stufen der Richmond Agitation- Sedation Scale (Alle r_s für $\alpha=0,05$ signifikant).

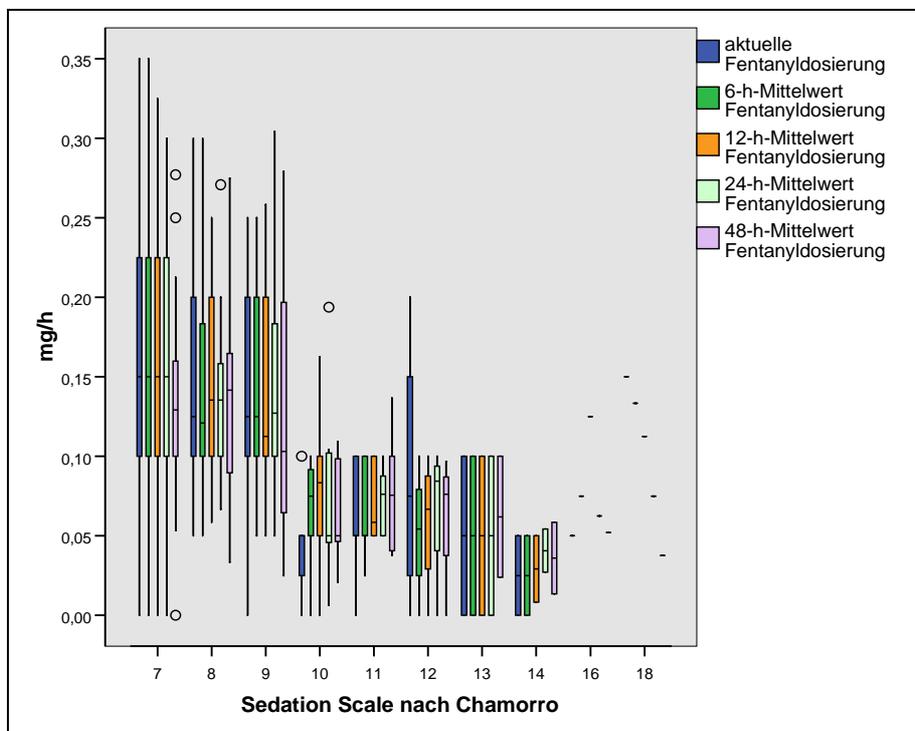


Abb. 3.55: Fentanyl-Dosierungswerte für die Stufen der Sedation Scale nach Chamorro (Alle r_s für $\alpha=0,05$ signifikant).

3.5.2 Midazolamdosierungen und klinische Sedierungsscores

Die mittlere Midazolamdosierung lag beim untersuchten Patientengut bei 31,19 mg/h. Der Median betrug 25 mg/h, die Standardabweichung 34,38 mg/h, das Minimum 0 mg/h und das Maximum 150 mg/h.

Die Abbildungen 3.56 und 3.57 stellen das Verhältnis zwischen Midazolamdosierungen und den Ergebnissen von RASS und Chamorro-Scale dar, wobei auch hier, wie zu erwarten war aufgrund der Medikamentendosierung nicht eindeutig auf eine Sedierungsstufe geschlossen werden kann.

Auch für Midazolam wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet, um den Zusammenhang der Dosierungswerte mit den 6 Sedierungsscores zu berechnen.

Tabelle 3.31 zeigt die Ergebnisse. Alle r_s -Werte sind für $\alpha=0,05$ signifikant.

		aktuelle Dosis	6-h Mittelwert	12-h Mittelwert	24-h Mittelwert	48-h Mittelwert
Richmond Agitation-Sedation Scale	r_s	-0,511	-0,502	-0,508	-0,485	-0,438
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	r_s	-0,484	-0,493	-0,502	-0,458	-0,428
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Chamorro	r_s	-0,514	-0,521	-0,510	-0,476	-0,425
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ramsey Sedation Score	r_s	0,509	0,499	0,504	0,480	0,431
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	r_s	-0,367	-0,372	-0,364	-0,329	-0,313
	p	0,001	0,001	0,001	0,003	0,005
Linear Sedation Scale	r_s	-0,541	-0,532	-0,509	-0,446	-0,373
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Tabelle 3.31: Korrelationen zwischen Midazolamdosierungen und klinischen Sedierungsscores.

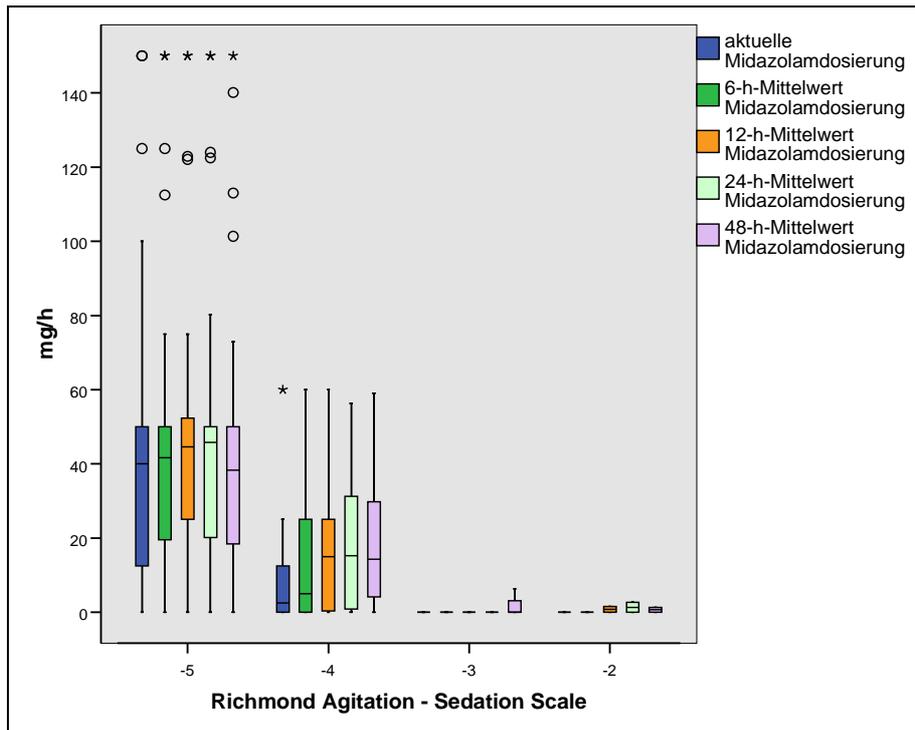


Abb. 3.56: Midazolam-Dosierungswerte für die Stufen der Richmond Agitation- Sedation Scale (Alle r_s für $\alpha=0,05$ signifikant).

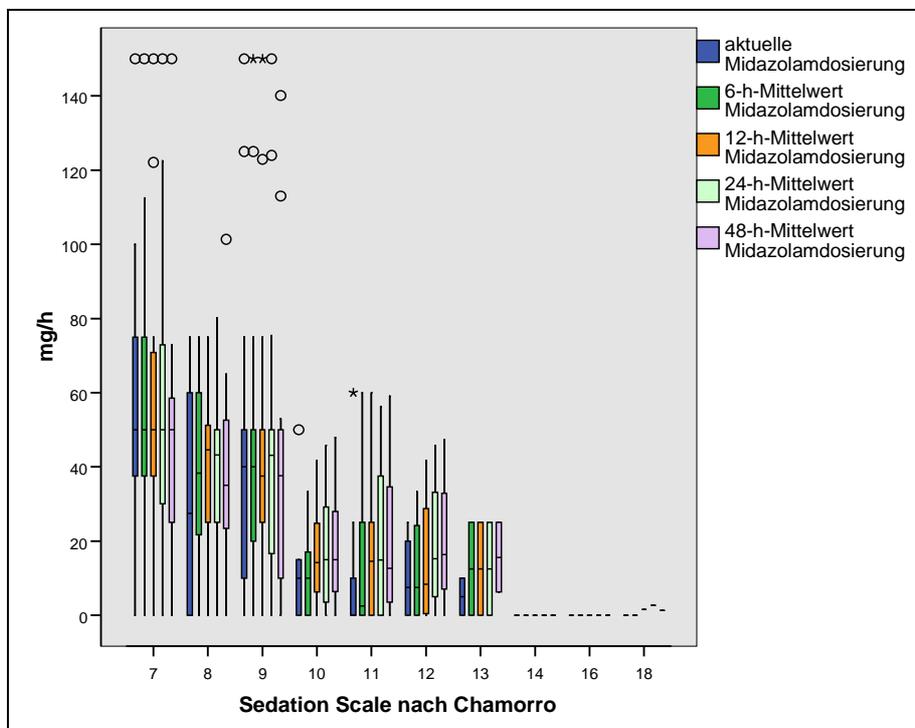


Abb. 3.57: Midazolam-Dosierungswerte für die Stufen der Sedation Scale nach Chamorro (Alle r_s für $\alpha=0,05$ signifikant).

3.5.3 Fentanyl dosierung und übermäßige Sedierung

Die Abbildungen 3.58 bis 3.59 demonstrieren Boxplotdarstellungen der Fentanyl dosierungswerte in den zu tief und nicht zu tief sedierten Gruppen für die beiden Sedierungsscores.

Um Unterschiede in den Fentanyl dosierungen dieser beider Gruppen festzustellen, wurden wiederum mit dem Man-Whitney-U-Test p-Werte errechnet, welche in Tabelle 3.32 dargestellt sind.

Diese p-Werte zeigen, dass in beiden Gruppen signifikant unterschiedliche Dosierungen von Fentanyl gegeben werden aber auch hier sind, wie in den graphischen Darstellungen zu sehen, die Überschneidungen der Dosierungen in beiden Gruppen besonders ausgeprägt.

	aktuelle Dosis	6-h Mittelwert	12-h Mittelwert	24-h Mittelwert	48-h Mittelwert
Richmond Agitation-Sedation Scale	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,002
Sedation Scale nach Chamorro	0,004	0,003	0,004	0,001	0,002
Ramsey Sedation Score	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	0,002	0,001	0,003	0,002	0,006
Linear Sedation Scale	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005

Tabelle 3.32: Ergebnisse des Man-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Fentanyl dosierungen in den zu tief/nicht zu tief sedierten Gruppen der Sedierungsscores. (Alle p-Werte < 0,05)

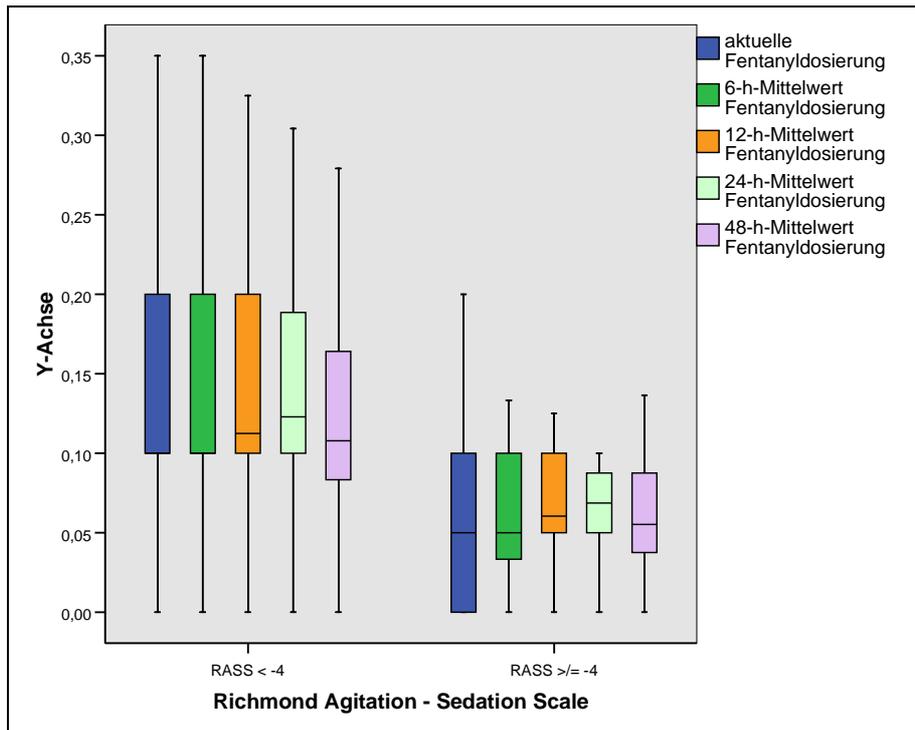


Abb. 3.58: Fentanyl-Dosierungswerte und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Richmond Agitation-Sedation Scale (Alle p -Werte $< 0,05$)

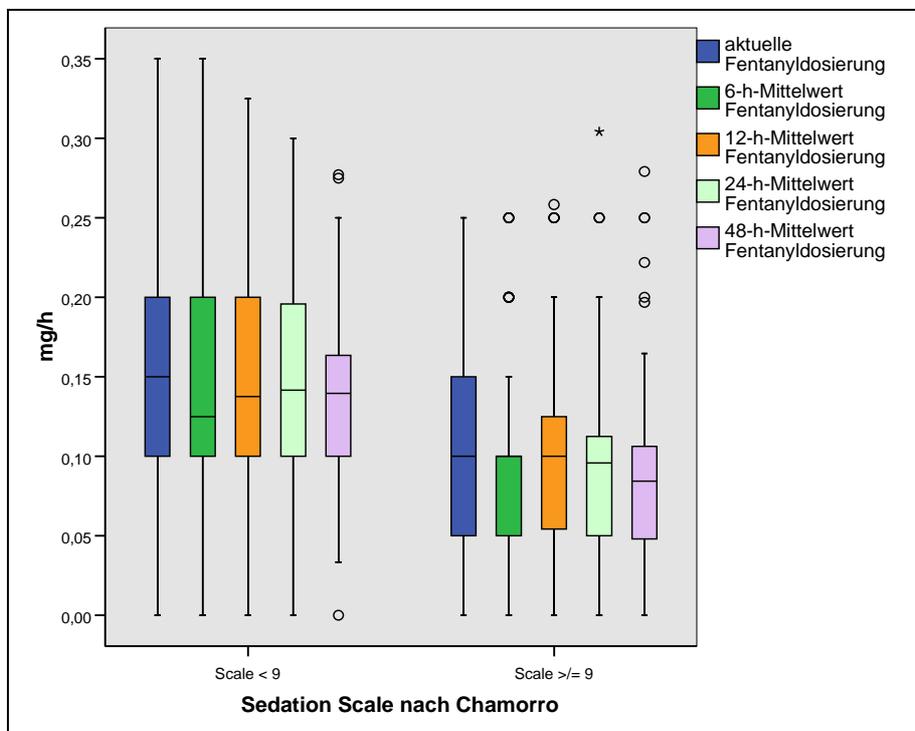


Abb. 3.59: Fentanyl-Dosierungswerte und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Chamorro (Alle p -Werte $< 0,05$)

3.5.4 Midazolamdosierung und übermäßige Sedierung

Die Boxplots in den Abbildungen 3.60 und 3.61 zeigen wiederum exemplarisch für den RASS und die Chamorro-Scale die Midazolamdosierungswerte der 2 unterschiedlich sedierten Gruppen.

Die p-Werte als Ergebnisse des Man-Whitney-U-Tests werden in Tabelle 3.33 gezeigt.

Die Ergebnisse stellen sich analog der Ergebnisse der Fentanyl dosierungen im vorangehenden Kapitel dar. Auch hier sind alle p-Werte < 0,05.

	aktuelle Dosis	6-h Mittelwert	12-h Mittelwert	24-h Mittelwert	48-h Mittelwert
Richmond Agitation-Sedation Scale	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedation Scale nach Cook und Palma	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,004
Sedation Scale nach Chamorro	0,003	0,003	0,003	0,005	0,011
Ramsey Sedation Score	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Score nach Cohen und Kelly	0,002	0,003	0,004	0,011	0,017
Linear Sedation Scale	<0,001	<0,001	0,001	0,005	0,026

Tabelle 3.33: P-Werte als Ergebnis des Man-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Midazolamdosierungen bei zu tief bzw. nicht zu tief sedierten Patientengruppen. (Alle p-Werte < 0,05)

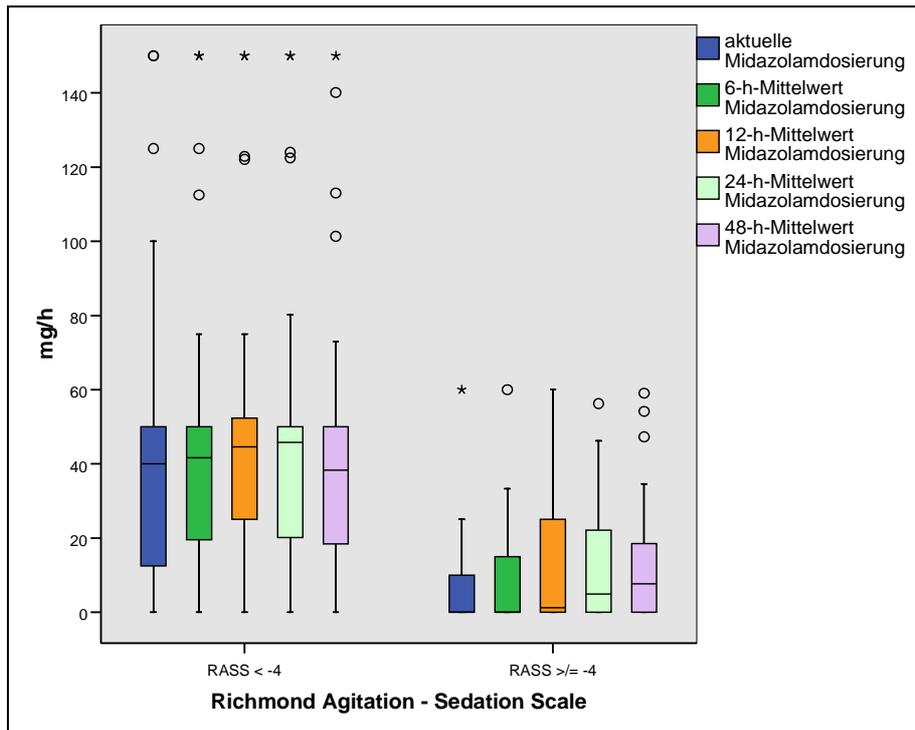


Abb. 3.60: Midazolam-Dosierungswerte und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Richmond Agitation-Sedation Scale (Alle p -Werte < 0,05)

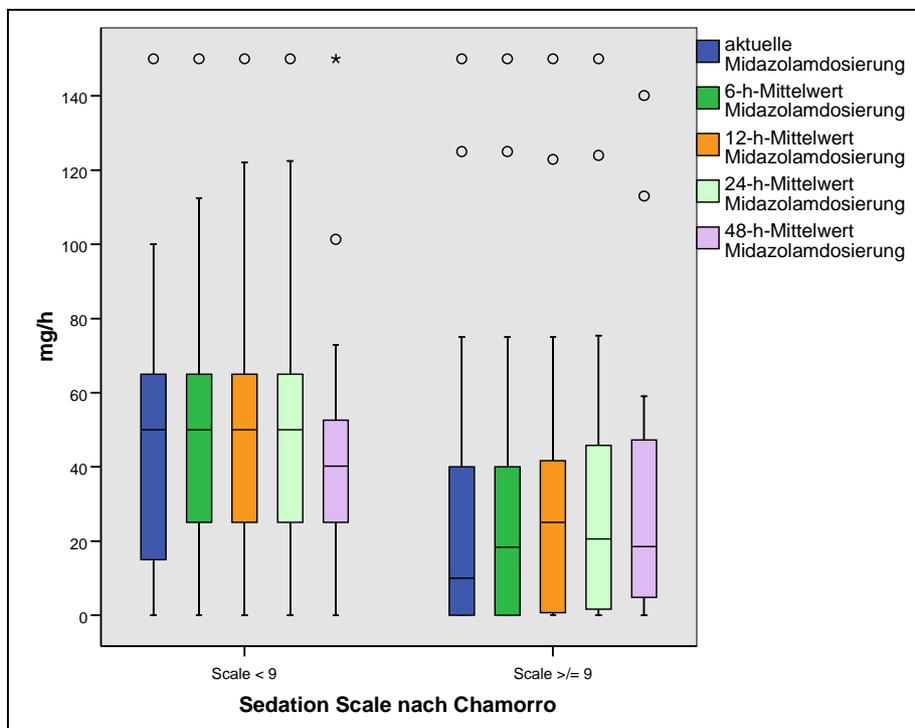


Abb. 3.61: Midazolam-Dosierungswerte und zu tiefe bzw. nicht zu tiefe Sedierung bei der Sedation Scale nach Chamorro (Alle p -Werte < 0,05)

3.5.5 ROC-Kurven der Medikamentendosierungen

Die Abbildungen 3.62 bis 3.67 zeigen ROC-Kurven von Sensitivität und Spezifität der Dosierungswerte, welche am besten mit den Sedierungsscores korrelieren, wiederum in Bezug auf zu tiefe Sedierung bei den verschiedenen Scores.

Tabelle 3.34 kann man die entsprechenden Flächen unter den ROC-Kurven der vier Dosierungswerte entnehmen.

Es wird deutlich, dass man aus allen Dosierungswerten in unterschiedlichem Ausmaß Rückschlüsse auf die Sedierungstiefe der Patienten ziehen kann.

	Aktuelle Dosierung Fentanyl	aktuelle Dosierung Midazolam	12-h Mittelwert Fentanyl	6-h Mittelwert Midazolam
Richmond Agitation- Sedation Scale	0,803	0,812	0,840	0,807
Sedation Scale nach Cook und Palma	0,708	0,724	0,719	0,736
Sedation Scale nach Chamorro	0,676	0,686	0,691	0,699
Ramsey Sedation Score	0,803	0,812	0,840	0,807
Score nach Cohen und Kelly	0,692	0,687	0,693	0,696
Linear Sedation Scale	0,751	0,738	0,737	0,743

Table 3.34: Flächen unter den ROC-Kurven der verschiedenen Medikamentendosierungen

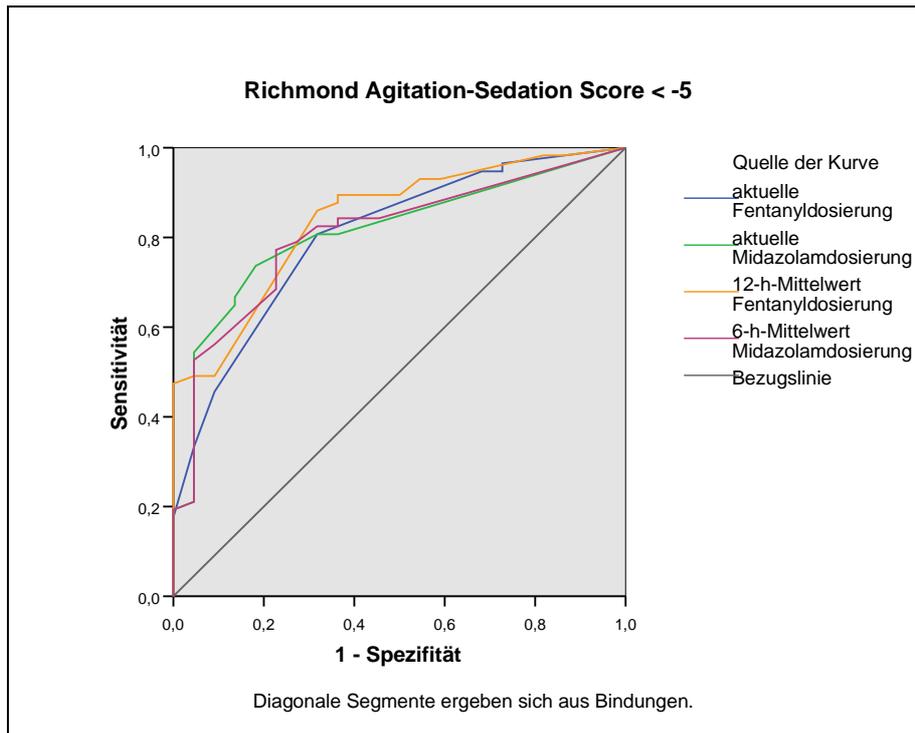


Abb. 3.62: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei dem Richmond Agitation-Sedation-Score

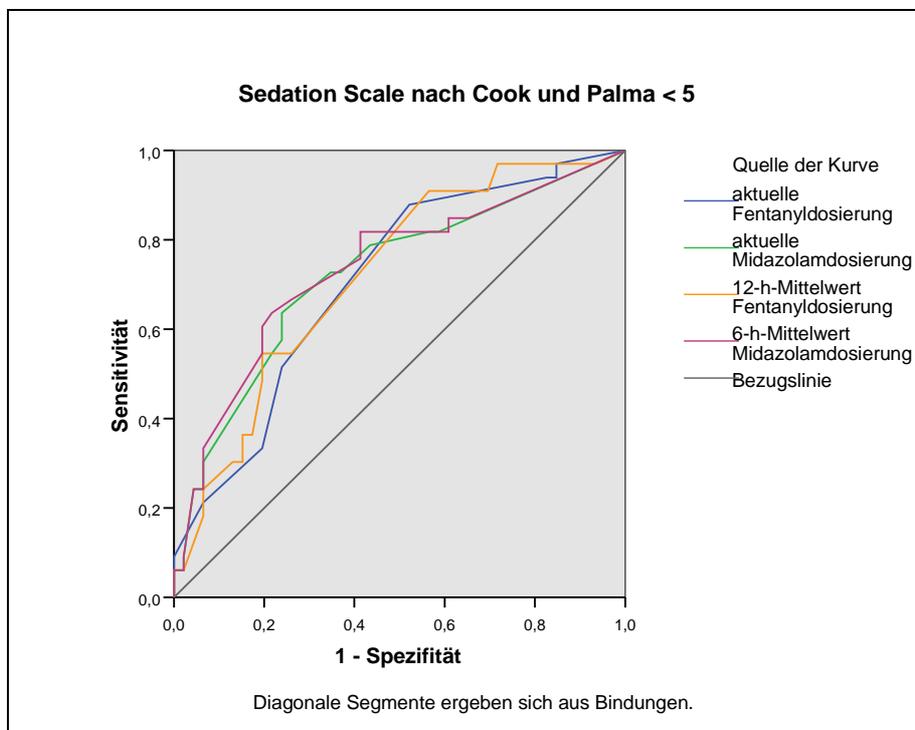


Abb. 3.63: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei der Sedation Scale nach Cook und Palma

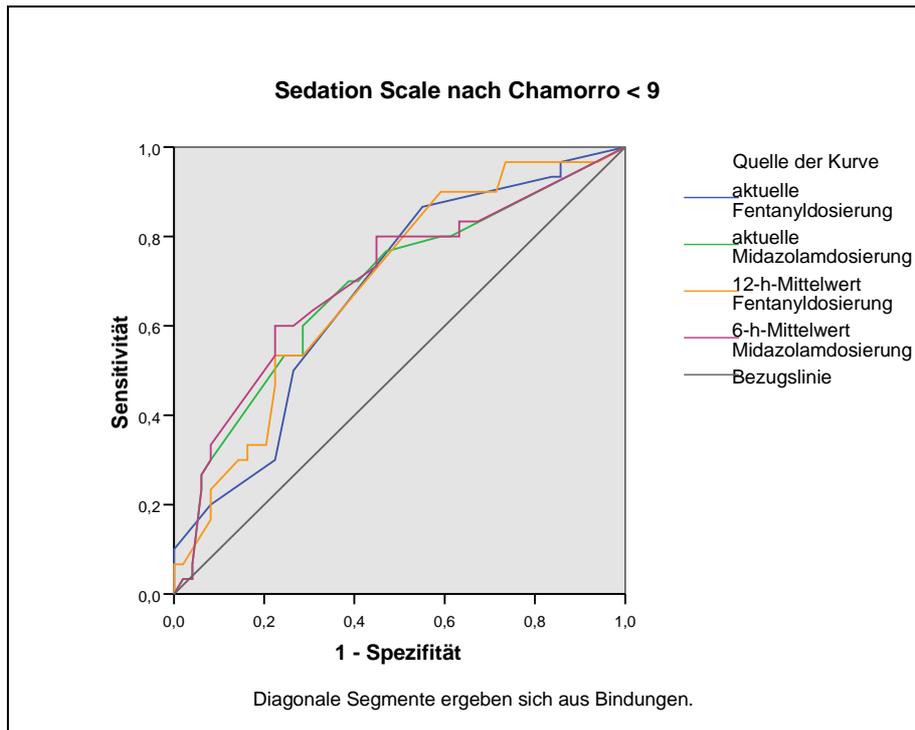


Abb. 3.64: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei dem Richmond Agitation-Sedation-Score

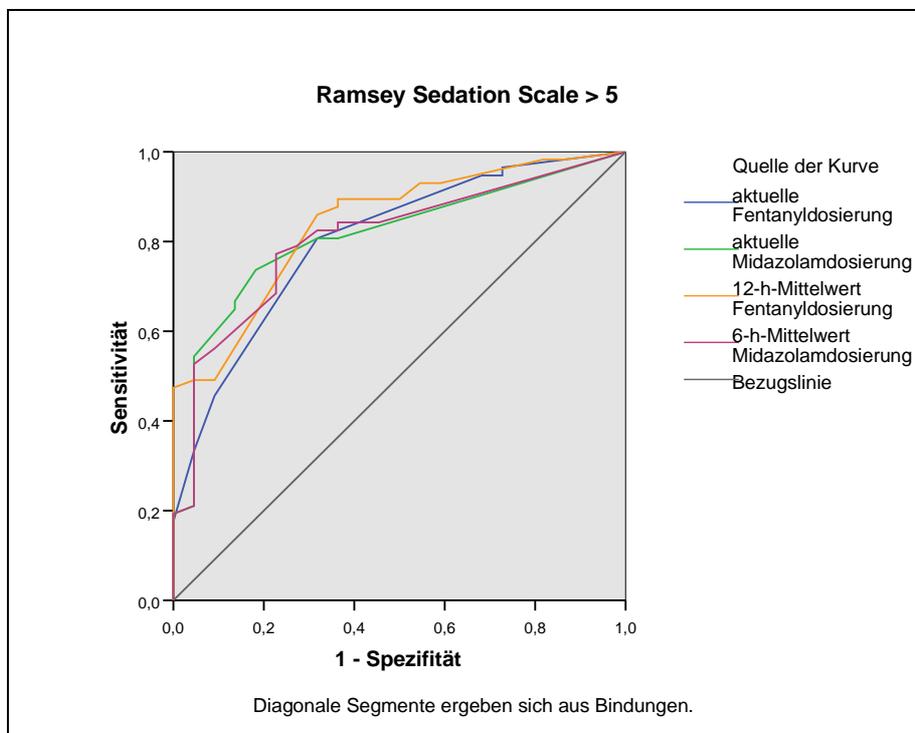


Abb. 3.65: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei dem Ramsey Sedation Scale

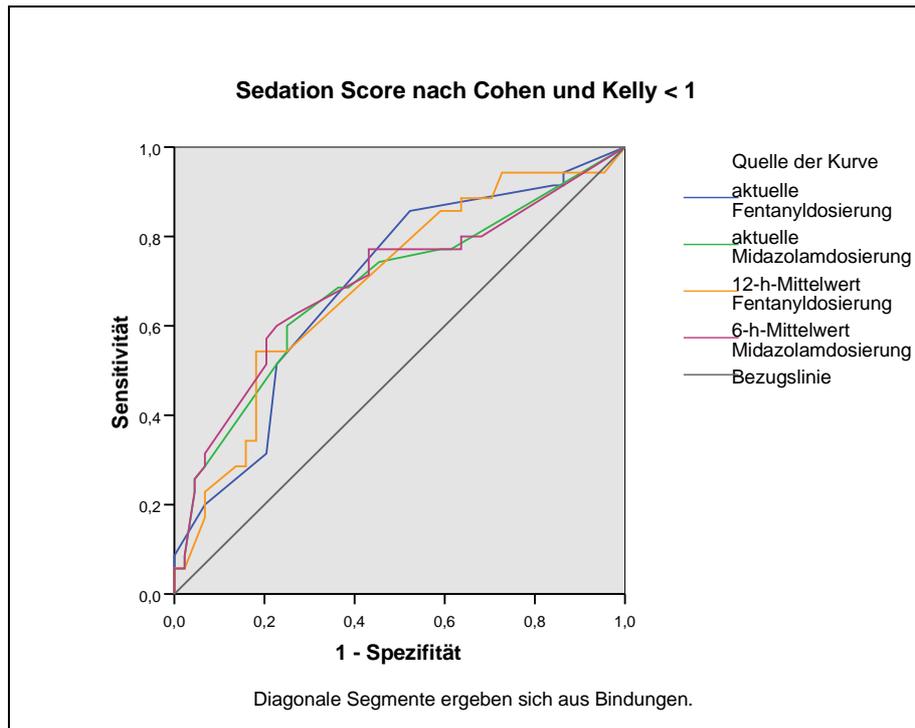


Abb. 3.66: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei dem Richmond Agitation-Sedation-Score

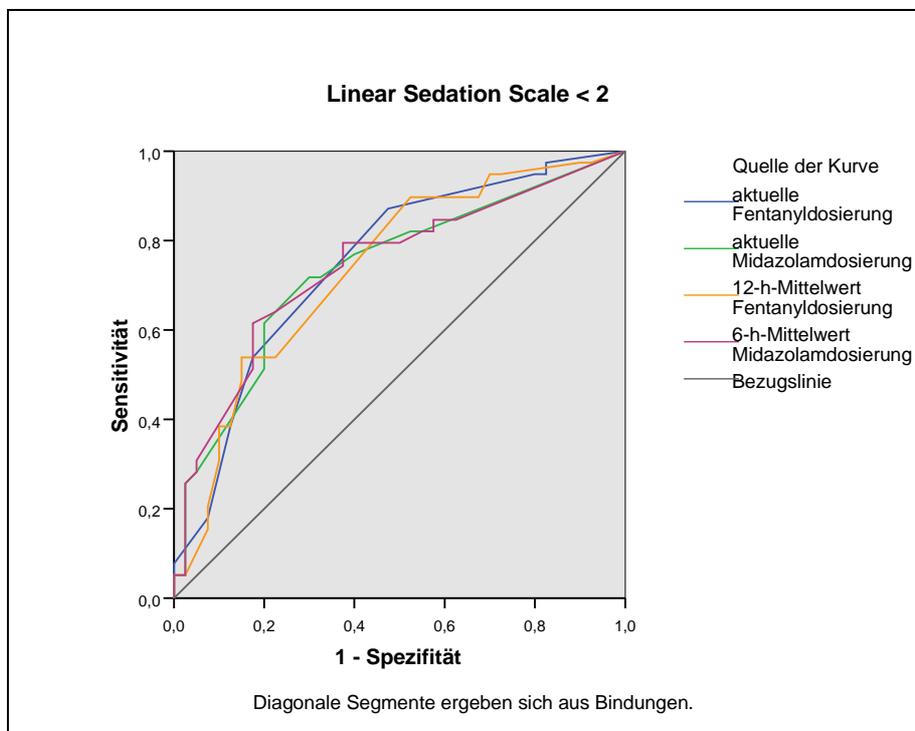


Abb. 3.67: ROC-Kurve von Medikamentendosen bei der Linear Sedation Scale

4 DISKUSSION

In den letzten Jahren wurde dem Thema der Analgosedierung und hierbei besonders der Beurteilung der Sedierungstiefe in der Intensivmedizin vermehrt Beachtung geschenkt. Dies spiegelt sich in zahlreichen Studien und Veröffentlichungen wider und geht mit der Einsicht einher, dass die Sedierung ein wichtiger Bestandteil und nicht etwa eine „Begleiterscheinung“ der Intensivtherapie ist, sowie mit einem Wandel der Vorstellungen von der „idealen“ Sedierungstiefe hin zu wachernen Patienten (GEHLBACH 2002; TONNER 2003; SCHAFFRATH 2004)

Es liegt hierbei in der Natur der Sache, dass sich bei einer völlig subjektiven Einteilung im Sinne von „zu tief sediert oder nicht zu tief sediert“ die Symptomatik der Untersedierung in der intensivmedizinischen Praxis, besonders bei beatmeten Patienten deutlicher in das Bewusstsein ruft, als die wesentlich subtilere der Übersedierung, welche sich eher in langfristigen Folgen als in direkten Reaktionen zeigt und man sich daher Verfahren zum Monitoring bedienen muss, die diese Einschätzung objektiver machen (BURNS 1992; TONNER 2003).

Im Zuge dieser Entwicklung stehen in verstärktem Maße die Methoden zur Beurteilung des Sedierungslevels, welche die goldene Mitte zwischen schädlichen Wirkungen von Über- und Untersedierung wahren sollen, im Rampenlicht und auf dem Prüfstand.

Etablierte Methode und allgemein empfohlen ist die Verwendung von klinischen Scoringssystemen, welche den Sedierungszustand des Patienten nach Beurteilung vorgegebener Kriterien in einem numerischen Wert wiedergeben.

Auch diese sind jedoch stärkeren subjektiven Einflüssen unterworfen und werfen besondere Probleme bei Patienten, die - aus welchen Gründen auch immer - einer sehr tiefen Sedierung bedürfen auf, da die Zahl der klinischen Möglichkeiten zur Einschätzung mit steigender Sedierungstiefe abnimmt. Auch gibt es Zahlreiche solcher Scores mit sehr unterschiedlichen Inhalten.

Die Untersuchungen jüngerer, apparativer Ansätze der objektiven Messung, wie des BIS-Monitors[®] liefern im intensivmedizinischen Einsatz teils widersprüchliche Ergebnisse, weshalb diese (noch) nicht allgemein empfohlen werden.

Ein wahrer Goldstandard hat sich also bisher nicht etabliert und die Suche nach geeigneten Methoden geht weiter (CARRASCO 2000; WATSON 2004; SCHAFFRATH 2004; LE BLANC 2006)

Vorliegender Arbeit lag die Hypothese zugrunde, dass tiefere Sedierungsstadien bei beatmeten Patienten mit einer geringeren Streuung der Atemzugvolumina (AZV) einhergehen, als flachere. Ziel war es daher diese Hypothese zu prüfen und gleichzeitig derzeit gebräuchliche Methoden der Sedierungsbeurteilung zu untersuchen und die gewonnenen Ergebnisse im Kontext vergangener Studien darzustellen.

4.1 Hauptergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen der Standardabweichung von Atemzugvolumina und der Einschätzung der Sedierungstiefe durch alle sechs angewandten klinischen Sedierungsscores (Richmond Agitation-Sedation Scale, Sedation Scale nach Cook und Palma, Sedation Scale nach Chamorro, Ramsey Sedation Scale, Sedation Score nach Cohen und Kelly und Linear Sedation Scale) signifikante Zusammenhänge bestehen. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman reichten hierbei von $r_s=0,251$ bis $r_s=0,423$.

Die vergleichsweise weniger deutliche Korrelation des Ramsey Score und des RASS (mit Beträgen von 0,251 bzw. 0,261) mit der AZV-Standardabweichung, einem aus Atemwerten gewonnenem Parameter, mag daher rühren, dass in diese beiden Scores keine direkt mit der (Be-) Atmung assoziierten Parameter eingehen, während Teil der Scores nach Cook und Palma, Chamorro und Cohen und Kelly ($r_s=0,388$; 0,394 bzw. 0,396) die Atmung bzw. die Reaktion auf endotracheales Absaugen ist. Interessanterweise korreliert die AZV-Standardabweichung mit der Linear Sedation Scale, die im Prinzip einer nicht standardisierten gesamt-klinischen Entscheidung entspricht, mit einem r_s von 0,423 ($p<0,001$) am besten. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass dieser Score auf dem angewandten Untersuchungsformblatt als Letzter zur Beurteilung aufgeführt war. Die Beurteilung der Sedierungstiefe erfolgte somit durch die fünf anderen Scores zuerst, wodurch in die Linear Sedation Scale die Ergebnisse aller anderen Scores eingeflossen sein dürfte, was einer sehr ausführlichen klinischen Untersuchung des jeweiligen Patienten entspricht. Daher sind die Ergebnisse dieses Scores, obwohl er dennoch im Vergleich den größten Raum für subjektive Entscheidungen lässt, wohl weit weniger subjektiv, als bei seiner alleinigen Verwendung.

Die Werte der AZV-Standardabweichung weisen innerhalb der verschiedenen Scorestufen große Streuungen auf und zeigten zwischen den Scorestufen große Überlappungen, so dass

mittels ihnen offensichtlich nicht sicher zwischen verschiedenen Sedierungsstadien, gemessen durch klinische Scores, unterschieden werden kann. Der Grund hierfür kann jedoch sicherlich partiell auch in der Natur der Scores liegen welche (u.a. Untersucherabhängig und durch ungenügend präzise Definition der einzelnen Scorestufen) ebenfalls Schwankungen innerhalb der einzelnen Ergebnisse aufweisen dürften.

Zwischen zu tief sedierten Patienten und nicht zu tief sedierten Patienten ergaben sich signifikante Unterschiede bei den gemessenen AZV-Standardabweichungen dergestalt, dass die zu tief sedierten Patienten signifikant niedrigere Variabilitäten aufwiesen, als die nicht zu tief sedierten. Auch hier zeigten sich jedoch bezüglich aller Scores mit einer großen Streuung der Ergebnisse gewisse Überlappungen zwischen beiden Zuständen, sodass durch die AZV-Standardabweichung auch nicht eindeutig zwischen beiden unterschieden werden kann, da auch tief sedierte Patienten gelegentlich größere Schwankungen in den Atemzugvolumina aufwiesen als flacher sedierte und umgekehrt.

Die entsprechenden ROC-Kurven, mit Flächen unter den Kurven (AUC) von 0,662 bis 0,759 als Maß der Messgenauigkeit demonstrieren jedoch, dass von der AZV-Standardabweichung durchaus Schlüsse auf die Sedierungstiefe gezogen werden können. Das Ergebnis der Korrelationen zwischen den Scores und der AZV-Standardabweichung spiegelt sich bei den AUC mit Ausnahme des Scores nach Cook und Palma (AUC=0,678) wider: Auch die Flächen unter den Kurven sind bei dem Ramsey Score und dem RASS mit jeweils 0,662 kleiner, als bei den „Atemassozierten“ Scores nach Cohen und Kelly und Chamorro (0,722 und 0,731), während anhand der Linear Sedation Scale zu tiefe Sedierung mit einer AUC von 0,759 am genauesten detektiert werden kann.

Die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität bezüglich zu tiefer Sedierung beträgt je nach Score 1,32 bis 1,45 und wird bei AZV-Standardabweichungen zwischen 4,03ml und 4,63ml erreicht. Da für einen Screening-Test zunächst eine hohe Sensitivität wichtig ist, wurden möglichst hohe Sensitivitäten bei Spezifitäten im Münzwurfbereich errechnet. Diese lagen bei den verschiedenen Scores zwischen 65% und 80% mit AZV-Standardabweichungswerten zwischen 9,84ml und 14,21ml und demonstrieren ebenfalls eine Vorhersagefähigkeit der AZV-Standardabweichung bezüglich der Sedierungstiefe.

Die AZV-Standardabweichung korrelierte signifikant sowohl mit der aktuell zum Zeitpunkt der Untersuchung gegebenen Fentanylldosierung, wie auch mit den 3 berechneten Durchschnittswerten verschiedener Zeitintervalle, die Korrelationskoeffizienten betragen dabei -0,246 bis -0,414. Bei den Midazolamdosierungswerten waren die vergleichbaren

Korrelationen durchweg weniger ausgeprägt, im Falle des 48-h-Durchschnittswertes mit -0,208 sogar nicht signifikant und erreichten maximal -0,331.

Dieser Unterschied lässt sich mit den unterschiedlichen Wirkungsprofilen erklären: Fentanyl ist weit stärker atemdepressiv als Midazolam und dürfte damit zur geringeren Variabilität der Atemzugvolumina bei tieferer Sedierung stärker beitragen als das weniger auf die Atmung wirkende Midazolam.

Schließlich ergab sich auch eine signifikante Korrelation der AZV-Standardabweichung mit den Bispektralindexwerten mit einem Spearman'schen Korrelationskoeffizient von 0,461.

Durch Multivariate Regression konnte ausgeschlossen werden, dass am Respirator voreingestellte Beatmungsparameter Einfluss auf die Standardabweichung der Atemzugvolumina haben und der Einfluss der Sedierungstiefe, gemessen an Sedierungsscores hierauf wurde belegt (s. Anhang).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Schwankungen des Atemzugvolumens bei druckkontrolliert beatmeten Patienten einen reproduzierbar signifikanten Zusammenhang mit der Sedierungstiefe, gemessen durch verschiedene Scores aufweisen. Die Robustheit dieser Beobachtung bestätigt sich anhand signifikanter Korrelationen sowohl mit Medikamentendosierungen als auch mit dem Bispektralindex.

Durch die rasante Entwicklung der technischen Möglichkeiten in der Intensivmedizin in den vergangenen zwei Dekaden ist die Masse an anfallenden Informationen im intensivmedizinischen Alltag enorm gewachsen und ein an Bedeutung zunehmender Faktor bei der Einführung neuer Methoden oder Geräte ist die Einfachheit in Datengewinnung, Bedienung und Interpretation. In diesem Sinne sind in den letzten Jahren vermehrt so genannte Biovariabilitäten hinsichtlich ihrer Aussagekraft in den verschiedensten Bereichen und Fragestellungen untersucht worden. (HABERTHÜR 1996; WANG 1993; POMFRETT 1999; BAUER 2006; MARINI 2006; WYSOCKI 2006)

Die Erfassung von Atemzugvolumina ist einfach und erfolgt ohnehin standardmäßig durch moderne Beatmungsgeräte. Eine Berechnung von Streuungsmaßen könnte ohne nennenswerten finanziellen, oder auch personellen Mehraufwand ebenfalls direkt durch Beatmungsgeräte erfolgen. Im Übrigen ist dieses Verfahren für die Patienten in keiner Weise zusätzlich belastend, ohne jeglichen zusätzlichen apparativen Aufwand durchführbar und auch Verbrauchsmaterialien fallen nicht an.

4.2 Sedierungsbeurteilung durch Scores, den BIS-Monitor[®] und Medikamentendosierungen.

Betrachtet man die Ergebnisse der Sedierungsbeurteilungen durch klinische Scores in vorliegender Studie, wird sehr deutlich, wie tief die untersuchten Patienten sediert waren. Dies ist durch das Einschlusskriterium der für die Patienten bei vollem Bewusstsein äußerst belastenden druckkontrollierten Beatmung erklärbar, die in der Literatur als Indikation für besonders tiefe Sedierung genannt wird (CARRASCO 2000; GEHLBACH 2002; KRESS 2006).

Deutlich wird hierbei auch, wie unterschiedlich die Verteilung der Ergebnisse bei den verschiedenen Scores ausfällt, was in der Verschiedenheit der jeweils beurteilten klinischen Parameter bei den einzelnen Scores begründet liegt.

Die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)

Das zahlenmäßige Überwiegen der Scorestufe „-5“ ist hier wohl dadurch zu erklären, dass relativ wenige Patienten eine druckkontrollierte Beatmung tolerieren und gleichzeitig wach genug sind um auf die physischen Stimuli zu reagieren. Offensichtlich stellt diese Beatmungsform einen wesentlich stärkeren Stimulus dar, als ein leichtes Schütteln der Schulter oder Reiben des Sternums.

Somit fallen annähernd drei Viertel der untersuchten Patienten in die Kategorie „Unerweckbar“, was zu bestätigen scheint, dass die meisten klinischen Scores feine Veränderungen des Sedierungslevels schlecht wiedergeben (AVRAMOV 1995), bzw. bei stärkerer Sedierung nicht geeignet sind, die Sedierungstiefe weiter zu differenzieren (TONNER 2003).

Bei einer Einteilung des vorliegenden Patientengutes sind entsprechend 72,5% der Patienten der Kategorie „zu tief sediert“, gleichbedeutend mit der Scorestufe -5 zuzuordnen, da eine feinere Unterteilung nicht möglich war. Beim vorliegenden Patientengut wäre vermutlich eine Sedierung in einem (differenzierteren) Bereich zwischen -4 und -5 wünschenswert gewesen.

Der RASS wurde in zwei großen Studien konsequent und ausgiebig auf Reliabilität und Validität getestet (SESSLER 2002; ELY 2003).

Die Untersuchung der Interrater-Reliabilität, also der Fähigkeit bei unterschiedlichen Untersuchern des gleichen Objektes, ähnliche Ergebnisse hervorzubringen, erbrachte bei Sessler et al auf Intensivstationen verschiedener Fachrichtungen insgesamt einen r_s -Wert von

0,956 und einen gewichteten κ -Wert von 0,73 in Phase eins der Studie mit fünf Untersuchern bzw. $r_s=0,964$ $\kappa=0,80$ in Phase zwei zwischen einer Pflegelehrkraft und verschiedenen geschulten Pflegekräften. Die Studie von Ely et al. erbrachte gewichtete κ -Werte zwischen 0,79 und 0,91 bei vier Untersuchern, also sechs verschiedenen Untersucher-Paaren. Eine aktuellere Studie von Rassin et al ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,86 (RASSIN 2007).

In vorliegender Untersuchung reichten die r_s -Werte von 0,618 bis 0,855, die gewichteten κ -Werte lagen zwischen 0,620 und 0,821 bei einem Mittelwert von 0,726 und waren somit wesentlich niedriger als in beiden ersten zitierten Studien. Jedoch liegt den RASS-Werten bei Sessler et al jeweils nur eine Untersuchung zugrunde, welcher fünf „Untersucher“ lediglich beiwohnten um dann unabhängig voneinander eine Punktzahl zu vergeben. Bei Ely et al kam das beste und in der Zusammenfassung angegebene Ergebnis von $\kappa=0,91$ durch zwei „study-nurses“ auf ähnliche Art zustande, während in vorliegender Studie komplette, unabhängige Untersuchungen durchgeführt wurden. Übrigens wurde in vorliegender Studie das jeweils diensthabende Personal in die Verwendung der Sores lediglich kurz eingewiesen und zuvor waren auf der Station keine Sedierungsscores üblich, so dass sich die Werte mit häufigerer Durchführung sicherlich noch gebessert hätten, wenn das Patientenkollektiv größer gewesen wäre.

Zur Validierung verglichen Sessler et al den Score mit dem Ramsey Sedation Score und dem SAS. Die errechneten r_s -Werte betragen dabei -0,78 und 0,79. In vorliegender Studie zeigte der RASS im Vergleich mit den anderen fünf untersuchten Scores r_s -Werte zwischen 0,600 und 0,997. Gerade mit dem Ramsey-Score korrelierte der RASS mit einem r_s -Wert von 0,997 hervorragend und deutlich besser als bei Sessler et al. In der Arbeit von Ely et al. wurde zwar von den beiden „study nurses“ parallel zum RASS auch der Ramsey Score verwendet, die Korrelation der beiden Ergebnisse allerdings nicht angegeben.

Die große Differenz des Wertes dieser Studie zum Wert Sesslers könnte drei Gründe haben: Erstens wurde bei Sessler beide Scores von unterschiedlichen Personen erstellt, während in unserer Studie der Vergleichbarkeit halber zur Validierung nur Ergebnisse verschiedener Scores desselben Untersuchers herangezogen wurde. Zweitens könnte der Untersucher vorliegender Studie durch die anderen am selben Patienten durchgeführten Untersuchungen mit anderen Scores beeinflusst gewesen sein und drittens mag die geringe Differenzierungsfähigkeit beider Scores im Bereich tiefer Sedierung paradoxer Weise zu diesem hervorragenden Ergebnis beigetragen haben: Auch beim Ramsey-Score fielen 72,5%

der Untersuchten in die „niedrigste“ Kategorie sechs und die „sedierte“ Stadien beide Scores ähneln sich ohnehin sehr stark.

Der Vergleich des Scores mit kumulativen Medikamentendosen über 8 und 24 Stunden erbrachte bei Ely für Benzodiazepine r_s -Werte von -0,31 und -0,25 sowie für Fentanyl von -0,25 und -0,22. In vorliegender Arbeit wurden die Scores mit Durchschnittsdosen pro Stunde in Verbindung gesetzt. Die vergleichbaren Werte über 6 und 24 Stunden betragen -0,502 und 0,485 für Midazolam, sowie -0,556 und -0,606 für Fentanyl und waren somit deutlich größer als die vergleichbaren Werte bei Ely et al.

Der RASS ist der am konsequentesten auf Reliabilität und Validität getestete Score, und konnte diese Eigenschaften auch in vorliegender Arbeit bestätigen. Seine geringe Differenzierungsfähigkeit bei tiefsedierten Patienten begrenzt jedoch seine Anwendbarkeit bei diesem Patientengut in hohem Maße.

Die Sedation Scale nach Cook und Palma

Im Vergleich zur Richmond Agitation Sedation Scale zeigt sich hier eine bessere Diskriminierung, die vor allem dadurch zustande kommen dürfte, dass das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein des Hustenreflexes im sehr tiefsedierten Bereich noch zwischen Stufen diskriminiert und ein Score mit 4 zu beurteilenden Subskalen ohnehin eine größere Vielfalt an Ergebnissen ermöglicht.

Mit den anderen Skalen korreliert diese gut mit r_s -Werten zwischen -0,685 (Korrelation mit dem Ramsey Score) und 0,867 (Korrelation mit dem Chamorro-Score), was jedoch weit von den Werten Carrascos entfernt ist, die für die Korrelation mit dem Ramsey-Score bei 0,89-0,92 liegen (CARRASCO 1993). Leider liegen Carrascos Ergebnisse lediglich als Abstract vor, sodass unklar ist, wie diese zustande kamen.

Auch die von Gimeno beschriebenen Kappa-Werte zwischen 0,94 und 0,96 lassen sich in dieser Studie nicht reproduzieren, zeigten mit 0,660 bis 0,736 zwar eine gute Übereinstimmung, lagen aber deutlich niedriger (GIMENO 1999).

Insgesamt zeigte sich der Score zwar als valide und reliabel, jedoch ist offensichtlich, dass weder die einzelnen Subscores wie „Reaktion auf Pflegemaßnahmen“, noch die ihnen zugrunde liegenden Beurteilungskriterien wie „hustet spontan, schwach“ genau genug definiert sind. Ein studienspezifischer Nachteil war, dass die Ein-/Ausschlusskriterien die Vergabe gewisser Bewertungen von vornherein ausschloss.

Sedation Scale nach Chamorro

Noch mehr als bei der Sedation Scale nach Cook und Palma streuen die Ergebnisse hier, was sich dadurch erklärt, dass dieser Score noch mehr Parameter einbezieht, die bei Tiefsedierten zwischen Gruppen trennen können. Außer dem Hustenreflex sind dies hier der Kornealreflex und der Nasopalpebralreflex. Auch in diesem Fall sind etliche Definitionen nicht eindeutig. Der Test demonstrierte in vorliegender Untersuchung sowohl eine gute interrater-Reliabilität mit r_s -Werte zwischen 0,812 und 0,925, sowie mit κ -Werten, die von 0,673 bis 0,807 reichten, als auch eine gute Validität mit r_s -Werten zwischen -0,778 und 0,926 im Vergleich mit den anderen Scores. Vergleichende Werte waren in der Literatur nicht zu finden.

Auch in diesem Fall sind einige Definitionen nicht eindeutig und der Score schließt die Beurteilung der Agitation nicht ein, letzteres dürfte bei vorliegenden tiefsedierten Patientengut jedoch unerheblich sein. Die Werte der Reliabilitäts- und Validitätsprüfung waren hier (bei insgesamt zwischen den untersuchten Scores vergleichbaren Ergebnissen) am höchsten und auch subjektiv schien der Score besonders bei sehr tiefer Sedierung am ehesten in der Lage zu sein, noch zwischen unterschiedlichen Sedierungstiefen differenzieren zu können.

Ramsey Sedation Scale

Die Verteilung der Ergebnisse der Sedierungsbeurteilung ist hier in den vergebenen Scorestufen nahezu identisch mit der des RASS. Auch dieser Score kann bei tiefsedierten Patienten, die auf einen physischen Stimulus keine Reaktion mehr zeigen, die Sedierungstiefe nicht mehr genauer unterscheiden, was häufig beschrieben wurde (SCHAFFRATH 2004; TONNER 2003; CONSALES 2006; CRIPPEN 1994). Die übrigen Nachteile des Ramsey-Scores wurden bereits 1994 von Hansen-Flaschen ausgiebig beschrieben, verbunden mit seinen Vorstellungen vom „idealen Score“ (HANSEN-FLASCHEN 1994a), die jedoch kein Score vollständig erfüllen dürfte.

Als bekanntester und „Prototyp“ aller Sedierungsscores ist dieses Messinstrument in unzähligen Studien eingesetzt, und inzwischen auch in etlichen Studien auf Validität und Reliabilität getestet. In vorliegender Arbeit erreichte er in der Reliabilitätsprüfung r_s -Werte zwischen 0,495 und 0,892 sowie κ -Werte zwischen 0,488 und 0,756. Abgesehen von der Linear Sedation Scale entspricht dies den am wenigsten reliablen Ergebnissen der Studie die interrater-Reliabilität betreffend und liegt mutmaßlich an Hansen-Flaschens Kritikpunkten dass die einzelnen Scorestufen sich gegenseitig weder ausschließen, noch klar definiert und umfassend genug sind, was in willkürlichen Ergebnissen mündet, da z.B. unklar ist, wie stark

ein „leichtes“ beklopfen der Glabella, wie laut ein „lauter“ auditorischer Reiz und wie träge eine „träge“ Reaktion ist.

Auch diese Ergebnisse sind schlechter, als die in der Literatur angegebenen. Hier finden sich r_s -Werte von 0,78 bei Riker et al und Eappen et al (RIKER 1999; EAPPEN 1999) und κ -Werte von 0,74 bis 0,8 (GIMENO 1999), sowie 0,88 bei Riker et al. und 0,65 bzw. 0,75 bei Eappen et al. Leider liegt auch Eappens Studie nur in Form eines Abstracts vor, sodass sich die Daten einer genaueren Beurteilung entziehen, bei Riker et al. fand jedenfalls nur eine Untersuchung statt, die von 2 Personen beurteilt wurde, was wiederum bessere Ergebnisse erklärt als bei den völlig unabhängigen Untersuchungen unserer Studie.

Die Validität des Ramsey Scores betreffend ergaben die eigenen Untersuchungen im Vergleich mit den anderen Scores Korrelationskoeffizienten zwischen -0,595 und -0,997. Auf den auffallend hohen Wert von -0,997 im Vergleich zu Sesslers -0,78 im Bezug auf den RASS wurde weiter oben bereits eingegangen (SESSLER 2002), Carrasco fand mit dem Scale nach Cook und Palma r_s -Werte zwischen 0,89 und 0,92, welche in vorliegender Studie mit einem Wert von 0,685 nicht reproduzierbar waren (CARRASCO 1993b).

Der Ramsey Score wird als bekanntester und etabliertester Score noch immer in den meisten Studien zur Sedierungstiefe eingesetzt. Gerade diese Bekanntheit ist ein großer Vorteil beim Einsatz als Referenz. Ein weiterer Vorteil ist seine Einfachheit. Darüber hinaus weist er jedoch, wie in Kapitel 1.3.2 dargestellt, gravierende Mängel bei der praktischen Anwendung auf und bietet bei tiefsedierten Patienten vergleichbar dem RASS keine weitere Differenzierungsmöglichkeit des Sedierungsniveaus.

Sedation Score nach Cohen und Kelly

Hier ist eine geringe Streuung der Ergebnisse besonders auffällig. 92,5% der Ergebnisse verteilen sich auf die Werte „null“ und „eins“ die durch das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein des Hustenreflexes beim Absaugen getrennt werden.

Bezüglich der Validität ist festzustellen, dass er mit r_s -Werten zwischen -0,595 und 0,802 im Vergleich am wenigsten mit den anderen Scores korreliert. Dies ist einleuchtend, wenn man bedenkt, dass er im Prinzip bei vorliegendem Patientengut lediglich den Hustenreflex beurteilt, weitere Kriterien der Sedierungstiefe auslöst und damit „Sedierung“ insgesamt nur begrenzt messen kann. Bei der Gegenüberstellung der Resultate verschiedener Untersucher ergaben sich mit r_s -Werten zwischen 0,708 und 0,914 sowie κ -Werten zwischen 0,587 und 0,760 Ergebnisse, die im Vergleich mit denen der anderen Scores eine mittlere Position einnahmen. Vergleichswerte fanden sich in der Literatur nicht.

Der Sedation Score nach Cohen und Kelly ist nur sehr begrenzt als Sedierungsscore einsetzbar. Er beinhaltet zu wenig Information über die Sedierungstiefe, indem er sich im Wesentlichen auf die Durchführbarkeit der Beatmung bei sedierten Patienten bezieht und andere Aspekte der Sedierung außen vor lässt, was ihn eher für eine Anwendung als Subscore geeignet sein ließe. Die einzelnen Stufen sind auch hier zu vage definiert und schließen sich gegenseitig nicht aus.

Linear Sedation Scale

Eine solche Skala, bei der lediglich die beiden Extreme (in diesem Fall „keine Reaktion auf jeglichen Reiz“ und „völlig wach“) definiert sind und die eigentliche Beurteilung vollkommen offen und subjektiv ist, wurde in verschiedenen Formen wiederholt in Validierungsstudien von anderen Methoden zur Sedierungsbeurteilung angewandt (SESSLER 2002; EAPPEN 1999).

Wie bei der fehlenden Definition der einzelnen Stufen zu erwarten war, ergab die Prüfung der inter-rater-Reliabilität die am wenigsten reliablen Ergebnisse aller angewandter Scores mit Korrelationskoeffizienten von 0,608 bis 0,717 und Kappa-Werten von 0,466 bis 0,540, Ergebnisse, die bei Einbeziehung von flacher sedierten Patienten in die Studie wohl noch deutlich schlechter gewesen wären.

Die Validität war mit r_s -Werten zwischen 0,762 und 0,926 gut, es liegt jedoch auf der Hand dass ein Einsatz als klinischer Score zur Beurteilung der Sedierungstiefe wegen der undefinierten Scorestufen nicht ratsam ist.

Die Untersuchung hat gezeigt, dass die untersuchten Scores in unterschiedlichem Ausmaß valide und reliabel sind, sowie alle - in sehr unterschiedlichem Ausmaß - zur Beurteilung der Sedierungstiefe geeignet scheinen. Die Auswahl eines geeigneten Scores ist sehr stark vom untersuchten Patientengut abhängig. So waren in vorliegender Studie der Ramsey Score und auch der RASS weniger gut geeignet als die anderen, da sie nicht in der Lage sind, noch Unterschiede in den Sedierungslevels der sehr tief sedierten Patienten zu ermitteln. Bei Patienten, welche keiner sehr tiefen Sedierung bedürfen, mag der RASS einen geeigneten Parameter darstellen, zumal er am konsequentesten auf Validität und Reliabilität getestet ist.

Weder der Linear Scale, noch der Score nach Cohen und Kelly sind wie oben dargestellt geeignete Instrumente, um in der klinischen Praxis zuverlässig die Sedierungstiefe zu beurteilen. Dies war bei vorliegendem Patientengut am praktikabelsten mit dem Cook/Palma-Score und besonders mit dem Chamorro-Score, die allerdings beide durch das Vorhandensein

von Subscores (dasselbe Ergebnis kann sowohl das Vorhandensein des einen Reflexes und die Abwesenheit des anderen bedeuten, als auch vice versa) und die ungenügende Definition mancher Untersuchungsergebnisse, sowie das Auslassen der Beurteilung von Agitation Defizite aufweisen.

Nachteil aller Scores ist prinzipiell nicht nur die Tatsache, dass die Ergebnisse stets subjektiven Einflüssen unterworfen sind, sondern auch, dass ihre Anwendung mit einem gewissen personellen und zeitlichen Aufwand verbunden ist. Neben den in der Einleitung angeführten Gründen könnte dies für die nicht zufrieden stellend niedrige Akzeptanz der Anwendung auf deutschen bzw. europäischen Intensivstationen verantwortlich sein.

Viel wichtiger als die Auswahl eines bestimmten des Scores dürfte somit die Tatsache sein, dass überhaupt ein solcher konsequent und effektiv angewandt wird, dass die sich aus seinem Ergebnis ableitenden Konsequenzen klar definiert sind und dass das Personal von der Notwendigkeit dieses Monitorings überzeugt ist (KONG 1994; DEVLIN 2001; BLENKHARN 2002).

Bispektralindex

Der Bispektralindex korrelierte in vorliegender Studie signifikant mit allen angewandten Sedierungsscores. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Spearman reichen von 0,400 bis 0,509.

Ely et al verglichen den RASS mit dem Bispektralindex, allerdings ohne anzugeben, wie die entsprechenden BIS-Werte genau generierte wurden, also z.B. ob es sich um Einzelwerte, Mittelwerte, in Ruhe oder nach Stimulation ermittelte Werte handelt. Ohne die BIS-Werte der 12 agitierten Patienten (die die Korrelation verschlechtert hätten) erhielt er für die RASS-Stufen 0 bis -5 einen Korrelatonskoeffizienten von 0,64 ($p < 0,001$), der deutlich höher liegt als der in dieser Arbeit ermittelte mit 0,410 (ELY 2003). Auch dies könnte mit der tiefen Sedierung in dieser Arbeit in Verbindung mit der mangelnden Differenzierungsfähigkeit des RASS erklärt werden. Ein RASS von -5 enthält in einer einzigen Stufe eine große Spanne von BIS-Werten und vermindert so den Grad der Korrelation, besonders wenn der größte Teil der untersuchten Patienten sehr tief sediert ist.

Grundsätzlich wird man zwischen dem Bispektralindex und klinischen Sedierungsscores keine hohen Korrelationen nachweisen können, da beide unterschiedliche optimale Bereiche Aufweisen. Während Scores zwar Zustände zwischen Wachheit und tiefer Sedierung unterscheiden, ist der Bispektralindex noch bei sehr tief sedierten Patienten in der Lage, zu- bzw. abnehmende kortikale Suppression anzuzeigen (TONNER 2003).

Die suboptimale Korrelation zwischen beiden Parametern tritt also umso mehr zutage, wenn die Patienten sehr leicht sediert bzw. agitiert (ein BIS über 100 ist nicht möglich) und wenn sie sehr tief sediert (viele Scores können wie gezeigt, sehr tiefe Sedierungsstadien nicht weiter differenzieren) sind (LE BLANC 2006). Dies begründet, warum bei vorliegendem, tiefsediertem Patientengut die Korrelationen zwischen BIS und Scores tendenziell schlechter ausfallen, als die in der Regel in der Literatur angegebenen.

So fanden Riess et al. einen Korrelationskoeffizienten von -0,64 mit dem Ramsey Score (RIESS 2002), während er in dieser Arbeit bei -0,427 lag. Andere r_s -Werte betragen 0,6 (RIKER 2001; NASRAWAY 2002) bzw. 0,46 und 0,37 (SIMMONS 1999) mit dem Sedation-Agitation-Scale.

Allerdings ist die Korrelation selbst mit den Scores, welche durch Reflexe und Reaktionen auf Schmerzreize im tiefsedierten Bereich Differenzierungsmöglichkeiten bieten nicht wesentlich besser, da der BIS weder das Vorhandensein von Schmerzen, noch spinale Reflexe vorhersagen kann (JOHANSEN 2000). So betragen in vorliegender Studie die Korrelationskoeffizienten des Bispektralindex mit den Scores nach Chamorro, Cook und Palma, sowie Cohen und Kelly 0,509, 0,400 bzw. 0,475, im Vergleich zu 0,410 und -0,427 mit dem RASS und dem Ramsey Score.

Insgesamt sind die Resultate von Studien den BIS-Monitor betreffend sehr unterschiedlich. Während manche Autoren gute Korrelationen finden und den BIS grundsätzlich für geeignet halten, die Sedierungstiefe auf Intensivstationen zu beurteilen (MONDELLO 2002; DE DEYNE 1998; DE WIT 2003) finden andere sehr schwache bzw. nicht signifikante Korrelationen und/oder hegen Zweifel (VIVIEN 2003; FRENZEL 2002; TONNER 2005; SACKY 2007). Sehr problematisch ist hierbei stets die mangelnde Vergleichbarkeit der einzelnen Studien, da es weder einen Goldstandard als Referenz, noch Standards betreffend die Datengewinnung und statistische Verarbeitung gibt und regelmäßig neue, veränderte Versionen der BIS Hard- und Software auf den Markt kommen.

Oftmals beschrieben wird die große interindividuelle Varianz der BIS-Werte, sowie eine ausgesprochen große Spannweite der Werte innerhalb einer Scorestufe resultierend in sehr deutlichen Überlappungen der Werte verschiedener Stufen, sodass aufgrund des BIS-Wertes nicht eindeutig auf die Sedierungstiefe gemessen durch Scores geschlossen werden kann (RIESS 2002; NASRAWAY 2002; TONNER 2005; ELY 2004; DE DEYNE 1998) was die eigenen Daten bestätigen. Somit könnte der Grund dafür, dass Patienten die z.B. beim Ramsey Score in die am tiefsten sedierte Gruppe 6 fallen eine sehr große Spanne unterschiedlicher BIS-Werte aufweisen, nicht ausschließlich darin liegen, dass der Score im

Gegensatz zum BIS tiefere Sedierung nicht mehr anzeigen kann, sondern partiell auch an den großen interindividuellen Unterschieden die BIS-Werte betreffend. So zeigte bei Tonner et al der BIS-Monitor Werte von 17 bis 98 und bei De Deyne Werte von 15 bis 60 an, während die klinische Untersuchung einen Ramsey-Score von sechs ergab (TONNER 2005; DE DEYNE 1998). In vorliegender Studie reichten diese Werte von 1 bis 75 bei einem Mittelwert von 36. Wenn man den extrem niedrigen Wert von 1 einer Patientin außer Acht lässt, die wenige Stunden nach der Messung verstorben war, so ergibt sich noch immer eine Spanne von 5 bis 75.

Betrachtet man die BIS-Werte der nach eigener Definition zu tief sedierten und der nicht zu tief sedierten Gruppe in dieser Arbeit, so zeigt sich ein ähnliches Bild: Zwar finden sich auch hier deutliche Überlappungen zwischen den BIS-Werten beider Gruppen, sodass anhand des BIS nicht sicher zwischen beiden Zuständen differenziert werden kann, jedoch wird deutlich, dass sich die Werte beider Gruppen signifikant unterscheiden indem tiefer sediert Patienten niedrigere Zähler aufweisen, als flacher sedierte.

So zeigen auch die ROC-Kurven der Bispektralindexwerte mit Flächen unter den Kurven zwischen 0,684 und 0,761 dass aus dem Bispektralindex in gewissem Ausmaß Aussagen über die Sedierungstiefe getroffen werden können. Die höchsten Summen aus Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage zu tiefer Sedierung betragen hierbei für den Bispektralindex je nach Score zwischen 1,37 und 1,47 für BIS-Werte zwischen 32 und 35. Die Sensitivitäten liegen bei Spezifitäten im Münzwurfbereich und BIS-Werten von 45 bis 55 zwischen 0,74 und 0,84. Ein häufig beschriebenes Phänomen ist, dass der Bispektralindex von der EMG-Aktivität (und anderen hochfrequenten Signalen) beeinflusst wird. Diese Signale weisen Frequenzen im Bereich von 30-300 Hz auf, die somit höher liegen, als die des EEG mit maximal ca. 50 Hz, wobei es jedoch Überlappungen gibt. Außer muskulärer Aktivität fallen hierunter z.B. auch Signale von elektrischen Geräten und dem EKG oder Schrittmachersignale, wobei die beiden letzteren vom BIS-Monitor in der Regel als Artefakte erkannt werden. Durch den Monitor wird die Stärke der hochfrequenten Aktivität zwischen 70 und 110 Hz als EMG-Variable angegeben. Dieser Frequenzbereich wird zur Berechnung des BIS nicht herangezogen, es liegt jedoch nahe, dass auch der mit dem BIS interferierende hochfrequente Bereich vermehrte Aktivität aufweist, wenn diese zwischen 70 und 110 Hz vorhanden ist.

So fanden sowohl Riess et al, als auch Vivien et al signifikante Abfälle des Bispektralindex nach Verabreichen eines Muskelrelaxanz selbst bei der neueren BIS XP-Version (RIESS 2002; VIVIEN 2003) und auch andere Autoren berichten über die Beeinflussung des BIS-Werts durch das EMG (SACKEY 2007; TONNER 2005). Auch die eigenen Werte zeigen

eine sehr gute Korrelation des BIS mit der durch das Gerät angegebenen EMG-Aktivität ($r_s=0,834$).

Verblüffend an den eigenen Ergebnissen den BIS-Monitor betreffend ist, dass nicht nur die EMG-Aktivität in vergleichbarem Umfang mit den Sedierungsscores korreliert, wie der Bispektralindex selbst, sondern auch sowohl der Signalqualitätsindex mit r_s -Werten zwischen -0,527 und -0,616, als auch die Suppressionsrate mit r_s Werten zwischen -0,467 und -0,581 durchweg besser mit den Scores korrelieren als der BIS selbst. So sind auch die Flächen unter den ROC-Kurven dieser Werte größer als die des BIS, was sie zu besseren Prädiktoren der Übersedierung gemessen durch Scores macht. Offensichtlich ist die Gewichtung, der dem Index zugrunde liegenden Parameter im tiefsedierten Bereich suboptimal.

Mit den gegebenen Medikamentendosierungen korrelierte der Bispektralindex signifikant, wobei die Korrelationen mit den Midazolamdosierungen besser waren, als mit den Fentanyl dosierungen, was angesichts des nur geringen Einflusses von Opiaten auf das EEG nicht überraschend ist.

Wären die Korrelationen nicht dadurch stark verzerrt, dass Patienten, welche hohe Dosen an Fentanyl erhielten in der Regel auch viel Midazolam verabreicht bekamen, lägen diejenigen zwischen BIS und Fentanyl dosierungen sicherlich noch wesentlich niedriger. Etliche Studien konnten bereits zeigen, dass Opioide bei alleiniger Gabe den BIS nicht beeinflussen (BARR 2000; LYSAKOWSKI 2001).

Problematische Punkte bei der Anwendung des Gerätes auf Intensivstationen sind also außer den Einflüssen des EMG (besonders bei wachern Patienten) und elektrischer Geräte, die unterschiedlichen Auswirkungen der zur Analgosedierung verwandten, aber auch anderer Medikamente auf das EEG, sowie die unklare Anwendbarkeit des Gerätes bei metabolischen Entgleisungen, Enzephalopathien und neurologischen Schäden, da all diese Zustände bei Intensivpatienten relativ häufig sind (LE BLANC 2006; FRASER 2003).

Im Hinblick auf die Auswirkungen des BIS-Monitorings auf Intensivstationen weisen zwar manche Studien darauf hin, dass die Verwendung des BIS-Monitors eventuell Arzneimittel und damit Kosten sparen könnte (KAPLAN 2000; KIMBALL 2003), andere Arbeiten können diese Ergebnisse nicht bestätigen und es liegen bisher keine Studien vor, die zeigen, dass die Verwendung des Gerätes in der Intensivmedizin das Outcome der Patienten verbessert (WEATHERBURN 2007; COLOMBO 2002; MEMIS 2003; SESSLER 2008a).

Die Anwendung des BIS gestaltet sich trotz eines gewissen apparativen Aufwandes insgesamt einfach und in den meisten Fällen war es beim untersuchten Patientengut problemlos möglich, artefaktarme Signale abzuleiten. Bei der Interpretation der Werte müssen dem Anwender

allerdings ständig die Limitationen des BIS und seine Verfälschung durch verschiedenste Krankheits- und Zustandsbilder bewusst sein. Nicht zuletzt muss auch erwähnt werden, dass der Bispektralindex einen gewissen apparativen und auch finanziellen Aufwand durch Anschaffung und Verbrauchsmaterial (täglicher Wechsel der Klebeelektrode) bedeutet.

Weder die Leitlinien des American College of Critical Care Medicine (JACOBI 2002), noch der Deutschen Gesellschaft für Aästhesiologie und Intensivmedizin (MARTIN 2005b) empfehlen eine generelle Anwendung des BIS-Monitors zur Sedierungsüberwachung auf Intensivstationen. Er kann jedoch bei tief sedierten (oder auch relaxierten) Patienten zusätzlich zu klinischen Scores Informationen liefern. Diese Meinung wurde in Le Blancs ausführlichem Review kürzlich bestätigt (LE BLANC 2006).

Medikamentendosierungen

Prinzipiell ist es nur begrenzt möglich, Rückschlüsse von der Dosierung sedierender Medikamente auf die Sedierungstiefe zu ziehen. Zu groß sind die interindividuellen Unterschiede die Pharmakokinetik betreffend, bei Intensivpatienten zusätzlich beeinflusst durch verschiedenste Faktoren, wie Organversagen, Dauer der Sedierung etc.

Bedenkt man dies, so korrelieren die Dosierungen von Midazolam und Fentanyl in vorliegender Arbeit erstaunlich gut mit der Sedierungstiefe gemessen durch klinische Scores und die Flächen unter den ROC-Kurven zur Vorhersage von Übersedierung nehmen ebenfalls erstaunlich große Werte an, wobei hier ein Bias bestehen dürfte, da die Dosierungen ja laufend anhand klinischer Untersuchung angepasst werden.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Verschiedenen Scores und den Dosierungen weisen (mit Ausnahme des Scores nach Cohen und Kelly mit etwas niedrigeren) vergleichbare Beträge auf. Auch zwischen den beiden Medikamenten finden sich keine gravierenden Unterschiede, die Korrelationen mit den Scores betreffend.

Schließlich unterscheiden sich auch die verschiedenen berechneten Dosierungsdurchschnittswerte in ihren jeweiligen Korrelationen mit den Scores nur unwesentlich. Während im Falle des Fentanyl der 24-Stunden-Durchschnittswert durchweg marginal größere Korrelationskoeffizienten erbringt, als die anderen, verteilen sich diese bei den Midazolamdosierungen (bei insgesamt ebenfalls nur geringen Unterschieden) auf die aktuelle Dosierung, sowie den 6- und 12-Stunden-Durchschnittswert.

Gleichzeitig weisen die Boxplot-Darstellungen hier noch mehr als im Falle der AZV-Standardabweichung und des Bispektralindex Überschneidungen der Werte verschiedener Scorestufen auf.

All diese Ergebnisse, die Dosierungen betreffend, müssen mit großer Vorsicht betrachtet werden, da die Korrelationen und AUC-Werte stark durch andere Medikamente beeinflusst worden sein dürften. Patienten die viel Midazolam erhielten, erhielten in der Regel wie bereits erwähnt auch hohe Dosen an Fentanyl und vice versa. Andere Medikamente, die Einfluss auf die Ergebnisse haben dürften (wie Propofol, Ketamin, Katecholamine etc.) wurden ebenfalls außer Acht gelassen.

Dennoch lässt sich sagen, dass offensichtlich bei diesem teils sehr tief sedierten Patientengut mit sehr großen Spannweiten von gegebenen Medikamentenmengen und Dosierungen, welche teilweise weit jenseits der gewöhnlich angegebenen Empfehlungen liegen, ein regelmäßiges, kritisches Prüfen der Sedativadosierung ganz besonders von Nöten ist.

4.3 Methodik

Ziel vorliegender Studie war es, den Zusammenhang zwischen der Schwankung von Atemzugvolumina und der Sedierungstiefe von tiefsedierten, langzeitbeatmeten Intensivpatienten zu untersuchen. Gemessen wurden hierfür verschiedene klinische Sedierungsscores und als apparativer Ansatz der Bispektralindex. Die Studie wurde an einer Reihe konsekutiver Intensivpatienten durchgeführt. Die Ergebnisse werden hierdurch im Vergleich zum Versuch an gesunden Probanden unter „Laborbedingungen“ von einer unüberschaubaren Anzahl von Patienteneigenen und externen Einflussgrößen beeinflusst.

Zusätzlich hierzu waren die Einschlusskriterien in gewissem Sinn weit gefasst. So wurden z.B. Patienten mit Enzephalopathien bewusst nicht ausgeschlossen, um eine, für das Patientengut auf einer gastroenterologisch orientierten Intensivstation möglichst repräsentative Stichprobe zu untersuchen.

Dies alles bringt zwar zwangsläufig eine „Verzerrung“ der Ergebnisse im Vergleich zu Laborbedingungen mit sich, jedoch rührt ein großer Teil der Problematik der Sedierungsbeurteilung auf Intensivstationen von eben all diesen Störfaktoren her. Deutlich sichtbar wird dies an der Verwendbarkeit des BIS-Monitors, welche zwar in beiden Settings in unzähligen Studien unterschiedlich beurteilt wird, jedoch im Operationssaal (also unter für gewöhnlich wesentlich idealeren Bedingungen) eher positiv beurteilt werden kann.

Da also diese Störfaktoren ein Teil der zu untersuchenden Problematik sind, würde es schlicht keinen Sinn machen, sie außen vor zu lassen.

So schien es auch wichtig, die Gabe verschiedenster Medikamente, wie sie bei vorliegendem Patientengut üblich ist, mit in die Ergebnisse einfließen zu lassen, wenn auch um den Preis, dass Aussagen über die Korrelationen der Dosierungen einzelner Medikamente mit verschiedenen Beurteilungsmethoden der Sedierungstiefe dadurch nur sehr begrenzt verwertbar sind.

Auf der anderen Seite jedoch ist das Patientengut der Studie sehr speziell: Es wurden lediglich Patienten einer gastroenterologische/allgemeininternistischen Intensivstation untersucht, die darüber hinaus druckkontrolliert beatmet sein mussten, eine Kombination, welche im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv auf Intensivstationen nur auf relativ wenige Patienten zutrifft. Damit einhergehend war die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten sehr tief sediert war und somit die einzelnen Vergleichsgruppen (im Sinne von Patienten mit demselben Sedierungsscoreergebnis) teils sehr unterschiedlich groß waren. Eine Verteilung, die in den meisten anderen Studien zu diesem Thema wesentlich ausgeglichener ist.

Es ist eine mögliche Limitierung dieser Studie, dass eine Übertragung der Untersuchungsergebnisse auf andere Patientenkollektive und andere Beatmungsformen daher nicht ohne weiteres möglich ist. Dennoch konzentrierte sich das Interesse der Studie auf dieses Patientengut, bei dem zu erwarten ist, dass die Ergebnisse im Vergleich z.B. zu chirurgischen oder anästhesiologischen Intensivstationen mit einem höheren Anteil an postoperativen Nachbeatmungen, weniger deutlich ausfallen, da die Sedierungsbeurteilung bei langzeitsedierten Patienten mit einer hohen Rate an Patienten mit Multiorganversagen und in der Regel tieferer Sedierung, besonders problematisch ist.

Ein Vergleich der verschiedenen Studien über den Bispektralindex und Sedierung allgemein in der Intensivmedizin ist dadurch erschwert, dass im Hinblick auf die Untersuchungen keine Standards existieren: So werden in unterschiedlichen Arbeiten nicht nur unterschiedliche Scores mit dem Index verglichen, sondern die Untersuchungen auch an verschiedensten Patientenpopulationen durchgeführt. Hinzu kommt die Tatsache, dass allein die regelmäßigen Hard- und Softwareaktualisierungen des BIS-Monitors die Vergleichbarkeit einschränken.

Aber auch die Generierung der Daten selbst trägt hierzu bei: Soll ein einzelner BIS-Wert zum Vergleich herangezogen werden, oder der Durchschnitt über eine gewisse Zeit? Und wenn letzteres der Fall ist, über welchen Zeitraum? Auch ob ein Ruhewert oder ein Wert nach Stimulation aufgezeichnet wird und in welchem Rahmen sich die Signalqualität und andere Subparameter bewegen müssen, damit die Messung akzeptiert wird, ist nicht festgelegt.

Schließlich ist auch die statistische Auswertung der verschiedenen Studien alles andere als einheitlich: Während manche Autoren die Ergebnisse des BIS-Monitors und der Scores als ordinalskaliert betrachten, sehen andere diese als intervallskaliert an, während manche eine Normalverteilung der Daten annehmen, tun andere dies nicht.

In vorliegender Arbeit wurde vor der simultanen Erfassung der BIS-Werte und der Atemzugvolumina ein manipulationsfreies Intervall von 10 Minuten eingehalten, es wurden also „Baseline“- bzw. Ruhewerte des BIS erfasst. Ungewöhnlich ist, dass der BIS nicht über einen festen Zeitraum, sondern während einer bestimmten Anzahl von Atemzügen erfasst wurde. Die korrekte und vergleichbare Berechnung der Atemzugvolumen-Varianz hatte hier Priorität vor der Erfassung des Vergleichsparameters BIS. Um ein gewisses Maß an Qualität der Messwerte zu gewährleisten, wurden o.g. Mindestanforderungen an Impedanz und Signalqualitätsindex gestellt (s. Kapitel 2.2.4). Da die Daten nicht als intervallskaliert und normalverteilt angesehen wurden, fand der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient statt dem Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Pearson Anwendung.

Eine Fallzahl von 80 erschien für ein erstes, aussagekräftiges Ergebnis als angebracht. Dabei wurden hierbei zwar manche Patienten mehrmals untersucht jedoch keine regelrechten Reihenuntersuchungen in verschiedenen Sedierungsstadien durchgeführt. Dies könnte in Zukunft -zusätzlich zu durchgeführter Querschnittsuntersuchung- weitere Aussagen erlauben, stellt jedoch bei langzeitsedierten Patienten im Vergleich zu perioperativ sedierten ein ungemein größeren Aufwand dar, da sich die Sedierungsmodalitäten über längere Zeiträume nicht verändern.

4.4 Schlussfolgerung

Die subjektive Einschätzung der Sedierungstiefe wird von sozialen, persönlichen und beruflichen Faktoren beeinflusst (WEINERT 2001). Auch die Beurteilung anhand von Scores ist noch starken subjektiven Einflüssen unterworfen, weshalb rein objektive, bzw. apparative Messmethoden gefordert werden.

Problematisch ist hierbei, dass „Sedierung“ nicht eindeutig definiert ist und offensichtlich aus verschiedenen Dimensionen, wie einer mentalen (Bewusstsein, Erinnerung), sensorischen (Schmerzempfinden), motorischen (Muskeltonus, Bewegung) und vegetativen

(neurovegetative Reaktion) besteht (LITSCHER 1998). Dementsprechend sind auch die Ziele der Sedierung, wie eingangs geschildert unterschiedlich. Da ein Messinstrument der Sedierung den Effekt der Sedierungsbehandlung erfassen, also ein Maß dafür sein sollte, inwiefern das Sedierungsziel (bzw. die Sedierungsziele) erreicht werden, scheint es fraglich, ob ein einzelner Wert einer apparativen Messmethode dies auszudrücken vermag.

Ein Score wird vermutlich noch am ehesten in der Lage sein, verschiedene Sedierungsziele zu beurteilen. Jedoch stellt die Beurteilung durch Scores einen gewissen Zeitaufwand dar, des Weiteren gibt es eine ganze Reihe davon mit sehr unterschiedlichen Schwerpunkten. Hierin liegt aller Wahrscheinlichkeit nach auch der Grund, weshalb sich bisher nicht ein Score durchsetzen konnte: Man wird wohl jeweils den Score auswählen, der dem entsprechenden Patientengut am gerechtesten wird.

Während manche Autoren der Meinung sind, die Wirkung der Analgosedierung sollte an deren Hauptangriffspunkt, also dem Gehirn gemessen werden und daher eine EEG-basierte Messung favorisieren, stellen andere fest, dass keine apparative Methode in der Lage sein kann, das Wohlbefinden eines Patienten zu messen (BURNS 1992). Anders als im Operationssaal, in dem ein klar definierter Punkt Gegenstand der Messungen sein kann (Verlust des Bewusstseins) sind die Ziele in der Intensivmedizin wie oben erwähnt wesentlich vielschichtiger und eine Apparative Erfassung daher weitaus schwieriger.

Der BIS-Monitor korreliert zwar mit den Ergebnissen von Sedierungsscores und kann auch noch in Bereichen kortikale Suppression unterschiedlichen Ausmaßes messen, in denen manche Scores keine Differenzierungsmöglichkeit mehr bieten, allerdings ist er hierdurch nicht in der Lage, die Reaktion auf schmerzhafte Reize, oder belastende Beatmungsformen sicher vorherzusagen. Auch bei tiefsedierten Patienten sollte jedoch die Messung der Sedierungstiefe in der Lage sein, aussagen darüber zu machen, ob das Ziel der Sedierung erreicht wurde. Es stellt sich somit die Frage, ob es Sinn macht, mit einem Monitor das Ausmaß der kortikalen Suppression bei Patienten mit einem Ramsey-Score von „sechs“ zu messen, wenn der Grund dieser tiefen Sedierung in einer Dissynchronisation des Patienten mit der Beatmungsmaschine oder starken Reaktionen auf pflegerische Tätigkeiten liegt. Der Bispektralindex kann hier lediglich als Surrogatparameter dienen.

Da bei diesem Patientengut die schonende Durchführbarkeit schmerzhafter Maßnahmen wie vor allen Dingen der endotrachealen Absaugung und der Beatmung die häufigsten Zielgrößen der Analgosedierung darstellen, müsste sich ein Sedierungsmonitoring hieran orientieren.

Die Bestimmung der AZV-Standardabweichung ist beatmungsassoziiert und könnte Basis einer im Vergleich zu gängigen apparativen Methoden einfacheren, günstigeren objektiven

Methode zur Bestimmung der Sedierungstiefe von beatmeten Patienten sein. In vorliegender Studie konnten mit dem BIS vergleichbare Korrelationen mit verschiedenen Sedierungsscores gezeigt werden. Auch mit dieser objektiven Methode konnte jedoch nicht eindeutig auf Reaktionen der Patienten auf verschiedene Stimuli geschlossen werden. Zukünftige Studien könnten das Ziel haben, Faktoren zu identifizieren, die störend auf diesen Zusammenhang einwirken und diesen Zusammenhang auch bei anderen Beatmungsformen als der druckkontrollierten Beatmung, sowie in anderen Patientenkollektiven zu untersuchen.

Apparative, objektive Methoden werden zur Sedierungsbeurteilung in der Intensivmedizin wohl auch in absehbarer Zeit lediglich ergänzend zur klinischen Untersuchung und entsprechenden Sedierungsscores Anwendung finden, da sie (bisher) weder den „Comfort“ des Patienten beurteilen können, noch in der Lage sind, die Zielgrößen der Sedierung mit ausreichender Sicherheit zu beurteilen. Ist man sich den bestehenden Limitierungen jedoch bewusst, können sie wertvolle zusätzliche Informationen liefern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Analgosedierung von Intensivpatienten als integraler Bestandteil der Therapie hat in den letzten Jahren vermehrt Beachtung gefunden, was sich an unzähligen Veröffentlichungen widerspiegelt. Häufigster Gegenstand ist hierbei sicherlich die Beurteilung der Sedierungstiefe, welche einen adäquaten Mittelweg zwischen zu flacher und zu tiefer Sedierung mit jeweils negativen Auswirkungen gewährleisten soll, für die Behandelnden jedoch oftmals eine Herausforderung darstellt.

Zur klinischen Beurteilung der Sedierungstiefe existieren zahlreiche Scoringssysteme, welche anhand vorhandener oder fehlender Reaktionen bzw. Reflexe des Patienten eine Einschätzung erlauben. Da diese starken subjektiven Einflüssen unterworfen sind, teils bei tiefsedierten Patienten an ihre Grenzen stoßen und übrigens einen gewissen personellen Aufwand erfordern, wurden objektive, apparative Methoden in den letzten Jahren (meist EEG-basiert) in zahlreichen Studien getestet, deren Verwendung in der Intensivmedizin bisher jedoch (noch) lediglich zusätzlich zu Scores empfohlen wird. Ein wirklicher „Goldstandard“ der Sedierungsbeurteilung existiert also nicht.

Die Beobachtung, dass sich die einzelnen Atemzugvolumina bei druckkontrolliert beatmeten Patienten mit steigender Sedierungstiefe weniger voneinander zu unterscheiden scheinen, also weniger streuen, führte zur Hypothese, dass sich dies ggf. zum Sedierungsmonitoring nutzen ließe. Ziel dieser prospektiven Studie war es, diesen postulierten Zusammenhang im Kontext mit gebräuchlichen Methoden zu prüfen.

In unsere Studie wurden 47 druckkontrolliert beatmete Patienten einer gastroenterologischen Intensivstation aufgenommen, an welchen insgesamt 80 Messungen erfolgten. Aus jeweils 200 konsekutiven Atemzugvolumina konnte die Standardabweichung der Atemzugvolumina (AZVS) als Streuungsmaß berechnet werden. Parallel zur Dokumentation der Volumina erfolgte die Registrierung der abgeleiteten Bispektralindexwerte (BIS). Außerdem führten 3 Personen (jeweils Stationsarzt, Pflegepersonal und ein nicht auf der Station tätiger Untersucher) eine Sedierungsbeurteilung durch 6 Sedierungsscores (Richmond Agitation-Sedation-Scale, Scale nach Cook und Palma, Scale nach Chamorro, Ramsey Score, Linear Scale, Scale nach Cohen und Kelly) durch.

Mit Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (r_s) zwischen 0,251 und 0,423 zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen AZVS und den Sedierungsscores. Die AZVS-Werte zu tief sedierter Patienten unterscheiden sich signifikant von denen nicht zu tief sedierter. Die

Fläche unter der Kurve (AUC) der ROC-Kurven der AZVS für den Zustand „zu tief sediert“ nahmen Werte zwischen 0,662 und 0,759 an. Bei Spezifitäten im Münzwurfbereich kann zu tiefe Sedierung durch die AZVS mit einer Sensitivität von 0,65-0,80 (je nach Score) vorhergesagt werden. Die AZVS-Werte der verschiedenen Scorestufen und der Zustände „zu tief sediert und „nicht zu tief sediert“ überlappen.

Im Falle des Bispektralindex (BIS) und der Scores liegen die r_s -Werte bei 0,400 bis 0,509 und auch in den abgeleiteten BIS-Werten unterscheiden sich zu tief und nicht zu tief sedierte Patienten signifikant. Die AUCs der ROC-Kurven des BIS für zu tiefe Sedierung nehmen durchaus akzeptable Werte zwischen 0,684 und 0,761 an. Auffallend ist hier dass aus der, vom BIS-Gerät angezeigten Signalqualität, der EEG-Suppressionsrate und teils auch dem Ausmaß von EMG-Artefakten besser auf zu tiefe Sedierung geschlossen werden kann, als vom BIS selbst. Bei Spezifitäten im Münzwurfbereich ist die Sensitivität des BIS in vorliegender Studie (je nach Score) zur Erkennung zu tiefer Sedierung 0,74 bis 0,84. Auch die BIS-Werte überlappen in den verschiedenen Scorestufen und zwischen zu tief und nicht zu tief sedierten Patienten stark.

Setzt man die Dosierungen von Midazolam und Fentanyl in Bezug zu den Scores ergeben sich ebenfalls signifikante Korrelationen, jedoch auch sehr ausgeprägte Überlappungen. Während die BIS-Werte eher mit Midazolamdosierungen korrelieren, übertreffen die AZVS-Werte die BIS-Werte bei der Korrelation mit Fentanyldosierungen, was bei den unterschiedlichen Angriffspunkten bzw. Wirkweisen der Medikamente nahe liegt.

Die verschiedenen Scores zeigen sich alle in nur gering unterschiedlichem Ausmaß als valide und reliabel für die Sedierungsbeurteilung beatmeter Intensivpatienten. Die Auswahl eines Scores sollte vom entsprechenden Patientengut abhängig gemacht werden.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Standardabweichung der Atemzugvolumina bei druckkontrolliert beatmeten Patienten signifikant mit deren Sedierungstiefe korreliert und ein Maß für deren „Beatbarkeit“ darstellt. Jedoch ist es nicht eindeutig möglich, von diesem Wert auf ein Sedierungslevel zu schließen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Verwendbarkeit der AZVS als einfacher und kostengünstiger Sedierungsparameter zu prüfen. Auch vom BIS-Wert, welcher mit höherem Aufwand zu generieren ist, kann nicht zuverlässig auf die Sedierungstiefe gemessen an Scores geschlossen werden. Die Suche nach einem objektiven Gerät zur Messung der Sedierungstiefe geht weiter und das Rückrad der Sedierungsbeurteilung bleiben klinische Scores.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam C, Rosser D, Manji M. Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006; 61: 260-263
2. Adam K, Oswald I. Sleep helps healing. *Br med J* 1984; 289: 1400-1401
3. Aitkenhead AR. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J Anaesth* 1998; 63: 196-206
4. Albrecht S, Frenkel C, Ihmsen H, Schüttler J. A rational approach to the control of sedation in intensive care unit patients based on closed-loop control. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 678-687 a
5. Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Schüttler J. Analgosedierung auf der Intensivstation. *Anaesthesist* 1999; 48: 749-801 b
6. Armstrong DK, Crisp CB. Pharmacoeconomic Issues of Sedation, Analgesia, and Neuromuscular Blockade in Critical Care. *New Horiz* 1994; 2: 85-93
7. Avramov MN, White PF. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11: 801-826
8. Avripas MB, Smythe MA, Carr A, Begle RL, Johnson MH, Erb DR. Development of an intensive care unit bedside sedation scale. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 262-263
9. Barr G, Anderson RE, Owall A, Jakobsson JG. Effects on the Bispectral index during medium-high dose Fentanyl induction with or without Propofol supplement. *Acta Anaesth Scand* 2000; 44: 807-811
10. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgetics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995; 11: 827-847
11. Bauer A, Kantelhardt JW; Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G, Deceleration capacity of heart rate as an predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674-1681
12. Bergbom-Engberg I, Haljamäe H. Assessment of patient's experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med* 1989; 17: 1068-1072
13. Berger H. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatry* 1933; 101: 452

14. Bion JF, Logan BK, Newmann PM, Brodie MJ, Oliver JS, Aitchison TC, Ledingham IMcA. Sedation in intensive care: morphine and renal function. *Intensive Care Med* 1986; 12: 359-365
15. Bion JF. Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med* 1987; 13: 215-216
16. Blenkharn A, Faughnan S, Morgan A. Developing a pain assessment tool for use by nurses in an adult intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2002; 18: 332-341
17. Bodenham A, Shelly M, Park G. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 347-373
18. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, Samson M, Roelofs JM, Akkermans LM, Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1510-1517
19. Brattebø G, Hofoss D, Flatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patient`s need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324: 1386-1389
20. 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: 2609-2615
21. Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral Index. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44: 17-21
22. Burns AM, Shelly MP, Park GR. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992; 43: 507-515
23. Byatt CM, Lewis LD, Dawling S, Cochrane GM. Accumulation of midazolam after repeated Dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br Med J* 1984; 289: 799-800
24. Cammarano WB, Pittet J-F, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 676-684
25. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler J, Paniagua J, Cabre L. Usefulness of sedation scales in ICU. A comparative randomized study in patients sedated with propofol, midazolam or opiates plus benzodiazepines (abstract). *Intensive Care Med* 1993; 18(suppl 2): 157 b

26. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs. Midazolam in short-, medium-, and long- term sedation. A cost- benefit analysis. *Chest* 1993; 103: 557-564 a
27. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000; 4: 217-225
28. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, Mlcek CA, Shively M, Clopton P, Glaser DN. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: a multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8: 105-117
29. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero AM, Sánchez-Izquierdo JA, Jaren□o, Moreno JA, González E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-Santos F, Otero B, Ginestal R. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 932-939
30. Chaudhri S, Kenny GN, Sedation after cardiac bypass surgery: comparison of propofol and midazolam in the presence of a coputerized closed loop arterial pressure controller. *Br J Anaesth* 1992; 68: 98-99
31. Chen X, Tang J, Wender RH, Ma H, Sloninsky A, Kariger R. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002; 95: 1669-1674
32. Cheng EY. The cost of sedating and paralysing the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1995; 11: 1005-1019
33. Christensen BV, Thunedborg LP. Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/1997. A national survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 186-191
34. Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I.The electroencephalogram and sensory eoked responses in man. *Anesthesiology* 1973; 38: 564
35. Clemmer TP, Wallace JC, Spuhler VJ, Bailey PP. Origins of the Motor Activity Assessment Scale Score: A Multi-institutional Process. *Crit Care Med* 2000; 28: 3124
36. Cohen AT, Kelly DR . Assessment of alfentanil by intravenous infusion as long-term sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987; 42: 545-548
37. Colombo JA. New agents, new monitors, same unanswered questions. *Crit Care Med* 2002; 30: 1166-1168

38. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S; De Gaudio AR. Bispektral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 329-336
39. Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J. Drug Dev.* 1989; 2(2 Suppl): 65-67
40. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation* 1965; 19: 297-301
41. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809
42. Costa J, Cabre L, Molina R, Carrasco G. Cost of ICU sedation: comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care* 1994; 5(suppl5): 17-21
43. Crippen DW. Neurologic monitoring in the intensive care unit. *New Horiz* 1994; 2: 107-120
44. Crippen DW. The Role of Sedation in the ICU Patient with Pain and Agitation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 369-392
45. d'Athis F, Chardon P, Mathieu-Daudé JC, Eledjam JJ, de la Coussaye J, Cailar J. Propofol for sedation in the intensive care unit. *J. Drug Dev.* 1989; 2(Suppl 2): 61-64
46. 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: 1294-1298
47. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26: 275-285
48. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere de Vecchi C, Guyatt G, Theron V, Vagnere A, Outin H. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003; 31: 2344-2354
49. de Lemos J, Tweeddale M, Chittock DR. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients: the Vancouver Interaction and Calmness Scale. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 908-919

50. de Wit M, Epstein SK, Greenblatt DJ. Comparison of lorazepam and sedation levels in patients managed with continuous intravenous infusions versus bolus therapy. *Am J Crit Care* 2003; 12: 343-348
51. de Wit, 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: R70
52. Deetjen P, Speckmann EJ. *Physiologie*. München; Stuttgart; Jena; Lübeck; Ulm: Urban und Fischer, 3.Auflage 1999
53. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin* 1999; 15: 151-166
54. Desbiens NA, Mueller-Rizner N. How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients? *Crit Care Med* 2000; 28: 1347-1352
55. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF Jr, Lynn J, Yasui Y, Phillips RS, Fulkerson W. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigators. *Crit Care Med* 1996; 24: 1953-1961
56. Detriche O, Berre J, Masaut J, Vincent JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 1999; 83: 698-701
57. Devlin JW, Boleski B, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, Horst M, Zarowitz BJ. Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1271-1275
58. Devlin JW, Fraser GL, Kanji S, Riker RR. Sedation Assesment in Critical Ill Adults. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1624-1632
59. Die Bibel. Evangelische Kirche in Deutschland. Nach der Übersetzung Martin Luthers. Deutsche Bibelgesellschaft Stuttgart, 1985
60. Dlin BM, Rosen H, Dickstein K, Lyons JW, Fischer HK. The problem of sleep and rest in the ICU. *Psychosomatics* 1971; 12: 155-163
61. Doblantzki W. Prädiktive Wertigkeit von bispektralem Index und akustisch evozierten Potentialen zur Überwachung der Narkosetiefe. Ulm, Univ; Diss; 2004
62. Donald I. At the receiving end. A docor's personal recollections of second-time cardiac valve replacement. *Scott Med J* 1976; 21: 49

63. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev* 2008
64. Dumermuth G, Huber PJ, Kleiner B, Gasser T. Analysis of the interrelations between frequency bands of the EEG by means of the bispectrum. A preliminary study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971; 31: 137
65. Durbin CG. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994; 2: 64-74
66. Eappen T , Wittbrodt E. Reliability of four sedation assessment scales (abstract). *Crit Care Med* 1999; 27(suppl1): 165
67. Ebe M, Homma I. Leitfaden für die EEG-Praxis. Ein Bildkompendium. Stuttgart; Jena; New York: Gustav Fischer 1992
68. Eddleston IM, Pollard BJ, Blades JF, Doran B. The use of propofol for sedation of critically ill patients undergoing haemofiltration. *Intensive Care Med* 1995; 21: 342-347
69. Ely EW, Inoue 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: 2703-2710
70. Ely EW, Trumann B, Manzi DJ, Sigl JC, Shintani A, Bernard GR. Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1537-1543
71. Ely EW, Trumann B, Shintani A, Thomason JWW, 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: 2983-2991
72. Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Schneck H. EEG-Veränderungen unter Sedierung mit γ -Hydroxybuttersäure (GHB). *Anaesthesist* 1995; 44: 345-350
73. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin* 1999; 15: 17-33
74. Faulconer A. Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electroencephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygene and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology* 1953; 13: 361

75. Ferguson J, Gilroy D, Puntillo K. Dimensions of pain and analgesic administration associated with coronary artery bypass grafting in an Australian intensive care unit. *Journal of Advanced Nursing* 1997; 26: 1065-1072
76. Fontaine DK. Nonpharmacologic Management of Patient Distress During Mechanical Ventilation. *Crit Care Clin* 1994; 10: 695-708
77. Fraser G, Riker R. Bispektral-Index: Nutzen für die Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44: 22-25
78. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 75-82
79. Fraser GL, Riker RR, Prato BS, Wilkins ML. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1-6
80. Freeman JW, Hopkinson RB. Therapeutic Progress in intensive Care. Sedation and analgesia Part II-Drug Selection. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1988; 13: 41-51
81. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* (2002); 28: 178-183
82. Gehlbach BK, Kress JP. Sedation in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care* 2002; 8: 290-298
83. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60: 154
84. Gimeno G, Alcolea M, Arana M, Bartolome N, Cruspinera A, Figueras MJ, Mas T, Peregrin A, Ventura R. Son todas las escalas de sedacion igual de utiles para la valoracion de enfermeria? *Enfermeria Intensiva* 1999; 10: 3-12
85. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichmann DB, Dunn JG, Pohlmann 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: 126-134
86. Greene JL, Brouse SD. Impact of a goal-directed sedation strategy in the MICU. *Crit Care Med* 2002; 30; A142

87. Griffiths RD, Jones C, Mac Millan RR. Where is the harm in not knowing? Care after intensive care. *Clin Intensive Care* 1996; 7: 144-145
88. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 1987; 294: 397-400
89. Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 87: 421-428
90. Haberthür C, Lehmann F, Ritz R. Assessment of depth of midazolam sedation using objective parameters. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1385-1390
91. Hallenberg B, Bergbom-Engberg I, Haljamäe H. Patient's experiences of postoperative respirator treatment - influence of anaesthetic and pain treatment regimens. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 557-562
92. Hamill-Ruth RJ, Marohn ML. Evaluation of pain in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1999; 15: 35-54
93. Hansen-Flaschen J, Cowen J. Beyond the Ramsey scale: Need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 732-733 a
94. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation: Challenges ahead. *Crit Care Clin* 1994; 10: 659-671 b
95. 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. *JAMA* 1991; 266: 2870-2875
96. Harms V. *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Kiel-Mönkeberg: Harms Verlag, 7.Auflage 1998
97. Harper J. Need for a Validated Measure of Sedating Drug Efficacy. *Crit Care Med* 1995; 23: 417-418
98. Hayden WR. Life and Near-Death in the Intensive Care Unit. A Personal Experience. *Crit Care Clin* 1994; 10: 651-657
99. Henschel EO. The Guillain - Barré Syndrome, A Personal Experience. *Anesthesiology* 1977; 47 228-231
100. Herkes GK, Wszolek ZK, Westmoreland BF, Klass DW. Effects of midazolam on electroencephalograms of seriously ill patients. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 334-338

101. Hill SA, Quinn K, Shelly MP, Park GR. Reversible renal failure following opioid administration. *Anaesthesia* 1991; 46: 938-939
102. Hoffmann P, Imhoff M. Analgesie und Sedierung beatmeter Patienten in der Intensivstation. *Zent. bl. Chir.* 1988; 113: 500-513
103. Hoffmann P, Schockenhoff B, Lierz P. Analgosedierung des beatmeten Intensivpatienten. *Klin Wochenschr* 1991; 69 (Suppl XXVI): 72-79
104. Hogg LH, Bobek MB, Mion LC, Legere BM, Banjac S, Van Kerkove K, Arroliga AC. Interrater reliability of 2 sedation scales in a medical intensive care unit: a preliminary report. *Am J Crit Care* 2001; 10: 79-83
105. Hopkinson RB, Freeman JW. Therapeutic progress in intensive care: sedation and analgesia part I-Principles. *J Clin Pharm Ther* 1988; 13: 33-40
106. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke SB, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141
107. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-1344
108. Jones C, Griffiths RD, Humphris Gskirrow PM. Memory, delusions and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 573-580
109. Jones J, Hoggart B, Withey J, Donaghue K, Ellis BW. What the patients say: A study of reactions to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1979; 5: 89-92
110. Kaplan L; Bailey H. Bispektral index (BIS) monitoring of ICU patients on continual infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilisation and cost. *Crit Care* 2000; 4(suppl1): S110
111. Keep P, James J, Inman M. Windows in the intensive therapy. *Anaesthesia* 1980; 35: 257-262
112. Kimball E, Mone M, Baraghoshi G. A prospective, randomized, blinded study of bispectral analysis in ICU patients requiring neuromuscular blocking agents. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl): A137
113. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829

114. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548
115. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 1989; 298: 1277-1280
116. Kong R, Payen D. Controlling sedation rather than sedation controlling you. *Clinical Intensive Care* 1994; 5 (suppl): 5-7
117. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlmann AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 1457-1461
118. Kress JP, Jesse B, Hall B. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2541-2546
119. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, Hall JB. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation: a comparison of propofol and midazolam. *American Journal of Respiratory and Crit Care Med* 1996; 153: 1012-1018
120. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477
121. Kress JP, Vinayak A, Levitt J, Schweickert W, Gehlbach BK, Zimmermann F, Pohlman A, Hall JB. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35: 365-371
122. Kuckelt W, Bornscheuer HH, Linge C, Berger C, Brase R, Böhmert F. Klinische Untersuchungen zum Einfluss der Analgosedierung auf den Sauerstoffverbrauch und die Sauerstoffbereitstellung beim multiplen Organversagen. *Anaesth Intensivmed* 1990; 212: 55-63
123. Kugler J. *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis*. Stuttgart; New York: Springer 1981
124. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174
125. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the Bispectral Index in Sedation Monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 490-500
126. Ledingham IMcA, Bion JF, Newman LH, McDonald JC, Wallace PGM. Mortality and morbidity amongst sedated intensive care patients. *Resuscitation* 1988; 16: 69-77

127. Lehmann KA. Wie schmerzhaft ist Langzeitbeatmung? Gedanken zur Bedeutung der Analgesie im Rahmen der Analgosedierung. *Klin Wochenschr* 1991; 69 (Suppl XXVI): 67-71
128. Levine RL. Pharmacology of Intravenous Sedatives and Opioids in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin* 1994; 10: 709-731
129. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1539-1554
130. Link J, Papadopoulos G, Striebel HW, Heinemeyer G, Rohling R. Analgesie und Sedierung während Intensivtherapie-Strategie und Taktik. *Anaesth Intensivmed* 1990; 212: 44-54
131. Litscher G, Schwarz G. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. *Abbot* 1998; 217-232
132. Lowson SM, Sawh S. Adjuncts to analgesia. Sedation and neuromuscular blockade. *Crit Care Clin* 1999; 15: 119-141
133. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of Fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and Bispectral index during Propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 523-527
134. Mahla ME. Anesthetic effects on the electroencephalogram. *Neuro Sci Monitor* 1992; 3: 2-7
135. Marini JJ. Breathing patterns as integrative weaning predictors: Variations on a theme. *Crit Care Med* 2006; 34: 2241-2243
136. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2005; 46 Suppl.1: S1-S20 b
137. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: How is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1137-1142
138. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive Care units- results of a national survey. *Crit Care* 2005; 9: R117-R123 a
139. Martin J, Schleppers A, Fischer K, Junger A, Klöss T, Schwilk B, Pützhofen G, Bauer M, Krieter H, Reinhart K, Bause H, Kuhlen R, Heinrichs W, Burchardi H,

- Waydhas C. Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2004; 45: 207-216
140. Martin JT, Faulconer A, Bickford RG: Electroencephalography in anaesthesiology. *Anesthesiology* 1959; 20: 359
 141. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanical ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995; 11: 937-955
 142. McArdle P. Intravenous Analgesia. *Crit Care Clin* 1999; 15: 89-105
 143. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Steward T, Hallet D, Mc Donald E, Clarke F, Macdonald R, Granton J, Matte A, Wong C, Suri A, Cook DJ. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 2092-2099
 144. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Oguzhan N, Pamukcu Z, Comparison of sufentanil with sufentanil plus magnesium sulphate for sedation in the intensive care unit using Bispectral index. *Crit Care* 2003; 7: 123-128
 145. Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. *Intensive Care Med* 1981; 7: 217-224
 146. Mion LC, Minnick AF, Leipzig R, Catrambone CD, Johnson ME. Patient-initiated device removal in intensive care units: a national prevalence study. *Crit Care Med* 2007; 35: 2859-2860
 147. Mistraletti G, Carloni E, Cigada M, Zambrelli E, Taverna E, Sabbatici G, Ombrello M, Elia G, Destrebecq AL, Iapichino G. Sleep and delirium in the intensive care unit *Minerva Anaesthesiol* 2008; 74: 329-333
 148. Morandi A, Watson PL, Trabuchi M, Ely W. Advances in sedation for critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2008; 18
 149. Morris A. Adult respiratory distress syndrome and new modes of mechanical ventilation: Reducing the complications of high volume and high pressure. *New Horiz* 1994; 2: 19-33
 150. Moudgil GC; Effect of premedicants, intracavenous anaesthetic agents and local anaesthetics on phagocytosis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 597-601
 151. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus Midazolam/Fentanyl: A randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006; 10: R91

152. Nasraway SA, Wu EC, Kelleher RM, Yasuda CM, Donnelly AM. How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30: 1483-1487
153. Newmann LH, McDonald JC, Wallace PGM, Ledingham IMcA. Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987; 42: 929-937
154. Newton DEF. Electrophysiological monitoring of general intensive care patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 350-352
155. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Paváo OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in the ICU: Perception of the patient, relatives and healthcare team. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1421-1426
156. O'Sullivan GF, Park GR. The assessment of sedation in critically ill patients. *Clinical Intensive Care* 1990; 1: 116-122
157. Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 263-269
158. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. A Systematic Review. *JAMA* 2000; 283: 1451-1459
159. Paiement B, Boulanger M, Jones CW, Roy M. Intubation and other Experiences in Cardiac Surgery: The Consumer's Views. *Canad. Anaesth. Soc. J* 1997; 26: 173-180
160. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007; 98 (1): 76-82
161. 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: 2258-2263
162. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, Binhas M, Genty C, Rolland C, Bosson JL. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-695
163. Petty TL. A Historical Perspective of Mechanical Ventilation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 489-504
164. Pichlmayr I, Jeck-Thole S. EEG-Leitfaden für Anästhesisten. Stuttgart; New York: Springer 1990
165. Pohlman AS, Simpson KP, Hall B. Continuous intravenous infusion of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: A prospective, randomised study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1241-1247

166. Pomfrett CJD. Heart rate variability, BIS and “depth of anaesthesia”. *Br J Anaesth* 1999; 82: 659-662
167. Prielipp RC, Coursin DB, Wood KE, Murray MJ. Complications associated with sedative and neuromuscular blocking drugs in critically ill patients. *Crit Care Clin* 1995; 11: 983-1003
168. Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrl K, Stannard D, Gleeson S, Nye P. Relationship between behavioural and physiological indicators of pain, Crit Care patients` self reports of pain and opioid administration. *Crit Care Med* 1997; 25: 1159-1166
169. Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart and Lung* 1990; 19: 526-533
170. Putensen C, Leon MA, Putensen-Himmer G. Effect of neuromuscular blockade on the elastic properties of the lungs, thorax and total respiratory system in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 1994; 22: 1976-80
171. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, von Spiegel T, Mutz N. Long- Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory Crit Care Med* 2001; 164: 43-49
172. Rampil IJ, Sasse FJ, Smith NT, Hoff BH, Flemming DC. Spectral edge frequency- A new correlate of anesthetic depth. *Anesthesiology* 1980; 53(suppl): S12
173. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
174. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-659
175. Rassin M, Srueyah R, Kahalon A, Naveh R, Nicar I, Silner D. “Between the fixed and the changing”: Examining and comparing reliability and validity of 3 sedation-agitation measuring scales. *Dimens crit care nurs* 2007; 26: 76-82
176. Redding JS, Hargest TS, Minsky SH. How noisy is intensive care? *Crit Care Med* 1977; 5: 275-276
177. Redeker NS. Sleep in acute care settings: An integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000; 32: 31-38
178. Riess ML, Graefe UA, Goeter C, Van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 18-22

179. Riggio RE, Singer RD, Hartmann K, Sneider R. Psychological issues in the care of critically-ill respirator patients: Differential perceptions of patients, relatives, and staff. *Psychol Rep* 1982; 51: 363
180. Riker RR, Fraser G, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 433-440
181. 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: 853-858
182. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1325-1329
183. Ritz R. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive Care Med* 1991; 17: 11-14
184. Rundshagen I, Schnabel K, Pothmann W, Schleich B, Schulte am Esch J. Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1312-1318
185. Russel WC, Greer R, Harper NJ. The effect of neuromuscular blockade on oxygen supply, consumption, and total chest compliance in patients with high oxygen requirements undergoing mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 192-197
186. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, Martling CR. Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or Midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 348-56
187. Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Stressfull experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients, *Nurs Crit Care* 2007; 12: 93-104
188. Sanchez Izquierdo Riera JA, Caballero Cubedo RE, Perez Vela JL, Ambros Checa A, cantalapedra Santiago JA, Alted Lopez E. Propofol versus Midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86: 1219-1224
189. Sassoon CSH, Mahutte CK, Light RW. Ventilator Modes: Old and New. *Crit Care Clin* 1990; 6: 605-634
190. Schaffrath E, Kuhlen R, Tonner PH. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2004; 53: 1111-1132
191. Schaul N. The fundamental mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiol* 1998; 106: 101-107

192. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte am Esch J. Narcotrend and Bispectral Index monitor are superior to classic electroencephalic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 1072-1077
193. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices-bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003; 91: 329-335
194. Schneider G, Heglmeier S, Schneider J, Tempel G, Kochs EF. Patient State Index (PSI) measures depth of sedation in intensive care patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 213-216
195. Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(suppl15): 21-28
196. Schroeder HG. Psycho-reactive problems of intensive therapy. *Anaesthesia* 1971; 26: 28
197. Schroth MA. Überwachung der Narkosetiefe mit dem computergestützten EEG-Monitor Narcotrend®. Würzburg, Univ; Diss; 2005
198. Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H. *Anästhesiol Intensivmed*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000
199. Schulte am Esch J. Ruhigstellung des Intensivpatienten - Sedierung oder Narkose? In: Schulte am Esch J(Hrsg.). *Langzeitsedierung des Intensivpatienten*. Zuckerschwerdt, München 1986, S 1-6
200. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med* 1999; 25: 377-382
201. Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47: 9-13
202. Schultz B, Schultz A, Grouven U, Zander I, Pichlmayer. Veränderung des Narkose-EEG mit dem Lebensalter. *Anaesthesist* 1995; 44: 467-472
203. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlmann AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1272-1276

204. Schwilden H, Stoeckel H. Untersuchung über verschiedene EEG- Parameter als Indikatoren des Narkosezustandes. Der Median als quantitatives Maß der Narkosetiefe. *Anaesth Intensivther Notfallmed* 1980; 15: 279-286
205. Schwilden H, Stoeckl H, Schüttler J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989; 62: 290
206. Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ, Brophy GT, O'Neal PV, Tesoro E, Elswick RK. A new Agitation-Sedation Scale for critically ill patients: development and testing of validity and inter-rater reliability (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A506 a
207. 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: 1338-1344
208. Sessler CN, Jo Grap M, Ramsey MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 3): S2 a
209. Sessler CN, Keane K. Validity and reliability of a new agitation-sedation scale in a medical ICU population (abstract). *Chest* 2000; 118(suppl4): 95S b
210. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008; 133: 552-565 b
211. Shapiro BA, Warren JW, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23: 1596-1600
212. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 1992; 69: 162-167
213. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392
214. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart; New York: Thieme, 5.Auflage 2001
215. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27: 1499-1504
216. Slutsky AS. Mechanical Ventilation. *Chest* 1993; 104: 1833-1859

217. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-192
218. Spencer EM, Green JL, Willatts, SM. Continuous monitoring of depth of sedation by EEG spectral analysis in patients requiring mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 1994; 73: 649-654
219. Stoltzfus DP. Advantages and disadvantages of combining sedative agents. *Crit Care Clin* 1995; 11: 903-912
220. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-816
221. Suttman H, Juhl G, Baur B, Morgenstern W, Doenicke A. Visuelle EEG-Analyse zur Steuerung intravenöser Narkosen mit Propofol. *Anaesthesist* 1989; 38: 180-188
222. Teasdale G, Jenett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84
223. Tomlin PJ. Psychological problems in intensive care. *Br Med J* 1977; 2: 441
224. Tonner PH, Wei C, Bein B, Weiler N, Paris A, Scholz J. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 580-584
225. Tonner PH, Weiler N, Paris A, Scholz J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 113-121
226. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1186-1190
227. Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C. Effects of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656-666
228. Tung AT, Rosenthal M. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11: 791-802
229. Vassal T, Anh NG, Gabillet JM, Guidet B, Staikowsky F, Offenstadt G. Prospective evaluation of self-extubation in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993; 19: 340-342
230. Veselis RA, Reinsel R, Marino P, Sommer S, Carlon GC. The effects of midazolam on the EEG during sedation of critically ill patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 463-470

231. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17
232. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, Guelen PJ, Janssen TJ, Termond EF, van Dalen R, Hafkenscheid JC, Dirksen MS. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 56: 537-544
233. Wang DY, Pomfrett CJD, Healy TEJ. Respiratory sinus arrhythmia: A new, objective sedation score. *Br J Anaesth* 1993; 71: 354-358
234. Watson BD, Kane-Gill SL. Sedation Assessment in Critically Ill Adults: 2001-2004 Update. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1898-906
235. Weatherburn C; Andacott R, Tynan P, Baailey M. The impact of Bispectral Index monitoring on sedation administration in mechanically ventilated patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 2007; 35: 204-208
236. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus Propofol for long-term sedation in the ICU: a randomised prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1258-1263
237. Weinert CR, Chlan L, Gross C. Sedating critically ill patients: factors affecting nurses' delivery of sedative therapy. *Am J Crit Care* 2001; 10: 156-165.
238. Wheeler A. Sedation, analgesia and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104: 566-577
239. Whipple JK, Lewis KS, Quebbeman EJ, Wolff M, Gottlieb MS, Medicus-Bringa M, Hartnett KR, Graf M, Ausmann RK. Analysis of Pain Management in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 592-599
240. White PF, Boyle WA. Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 177-181
241. Williams TA, Martin S, Leslie G, Thomas L, Leen T, Tamaliunas S, Lee KY, Dobb G. Duration of mechanical ventilation in an adult intensive care unit after introduction of sedation and pain scales. *Am J Crit Care* 2008; 17: 349-356
242. Wittbrodt ET. The ideal sedation assessment tool: An elusive instrument. *Crit Care Med* 1999; 27: 1384-1385

243. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2006; 34: 2076-2083.
244. Yamashita SK, Daines PA, Walker SE, Chapman MG, Smith TS. Development and validation of a sedation/agitation scale for use in a critical care unit (abstract). *Crit Care Med* 1999; 27(suppl1): 165
245. Yate PM, Thomas D, Short SM, Sebel PS, Morton J. Comparison of infusions of alfentanil or pethidine for sedation of ventilated patients on the ITU. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1091-1099
246. Zschokke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer, 2.Auflage 2002

ANHANG

Multivariate Regression der AZV-Varianz

Abkürzungen:

BIS: Bispektralindex

MW: Mittelwert der 200 abgelesenen Atemzugvolumina

AF (soll): Am Beatmungsgerät voreingestellte Atemfrequenz

PEEP: Am Beatmungsgerät eingestellter positiver endexpiratorischer Druck

Druck>PEEP: Am Beatmungsgerät eingestellter Druck über dem PEEP

6-h-MW Mida: Durchschnittliche Midazolamdosierung pro Stunde der letzten 6 Stunden

6-h-M Fenta: Durchschnittliche Fentanyl dosierung pro Stunde der letzten 6 Stunden

APACHE II: APPACHE II-Score

BIS					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	35180,95	21103,30	0,103	0,056
	BIS	99,87	113,92	0,386	
	AF(soll) (1/min)	-273,56	731,93	0,710	
	MW	-32,75	24,68	0,192	
	PEEP (mbar)	-351,15	869,63	0,688	
	Druck>PEEP (mbar)	-186,79	585,40	0,751	
	6-h-MWMida	-141,48	111,58	0,212	
	6-h-MWFenta	49762,02	36823,10	0,184	
	APPACHE II	-332,08	300,41	0,275	
Variablenselektion	Intercept	20019,45	7392,64	0,009	0,085
	APPACHE II	-588,64	248,27	0,022	
RASS					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	47491,70	13429,16	0,001	0,154
	AF(soll) (1/min)	-56,78	418,99	0,893	
	MW	-14,34	13,50	0,292	
	PEEP (mbar)	-520,00	614,62	0,400	
	Druck>PEEP (mbar)	-433,94	347,84	0,216	
	6-h-MWMida	-38,56	60,15	0,524	
	6-h-MWFenta	32695,40	24283,32	0,183	
	APPACHE II	-88,25	216,11	0,684	
	RASS	5432,49	1782,22	0,003	
Variablenselektion	Intercept	28830,91	6874,34	0,000	0,154
	RASS	5769,19	1487,00	0,000	

Cook/Palma					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	1007,89	14380,80	0,944	0,187
	AF(soll) (1/min)	92,29	412,02	0,823	
	MW	-10,95	13,20	0,410	
	PEEP (mbar)	-420,28	602,09	0,488	
	Druck>PEEP (mbar)	-454,39	341,04	0,187	
	6-h-MWMida	-26,00	59,36	0,663	
	6-h-MWFenta	28278,41	23540,47	0,234	
	APPACHE II	-23,30	215,40	0,914	
	Cook/Palma	2715,37	770,14	0,001	
	Variablenselektion	Intercept	-12530,78	3449,55	0,001
	Cook/Palma	2785,22	598,75	0,000	
Chamorro					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	-6877,32	15511,31	0,659	0,194
	AF(soll) (1/min)	56,58	409,37	0,890	
	MW	-15,08	13,18	0,257	
	PEEP (mbar)	-498,38	599,47	0,409	
	Druck>PEEP (mbar)	-427,81	339,48	0,212	
	6-h-MWMida	-18,75	59,38	0,753	
	6-h-MWFenta	32855,05	23596,12	0,168	
	APPACHE II	-7,17	215,32	0,974	
	Chamorro	2612,93	719,12	0,001	
	Variablenselektion	Intercept	-20726,29	5248,12	0,000
	Chamorro	2486,18	545,90	0,000	
Ramsey					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	63044,00	15208,72	0,000	0,186
	AF(soll) (1/min)	-56,69	411,14	0,891	
	MW	-15,65	13,27	0,242	
	PEEP (mbar)	-441,11	602,57	0,467	
	Druck>PEEP (mbar)	-402,69	341,56	0,242	
	6-h-MWMida	-33,51	59,11	0,573	
	6-h-MWFenta	37214,56	23988,73	0,125	
	APPACHE II	3,83	219,21	0,986	
	Ramsey	-7827,17	2232,22	0,001	
	Variablenselektion	Intercept	45222,28	9813,55	0,000
	Ramsey	-7577,66	1731,00	0,000	
Cohen/Kelly					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	26290,77	13762,94	0,060	0,047
	AF(soll) (1/min)	13,11	447,93	0,977	
	MW	-10,28	14,36	0,477	
	PEEP (mbar)	-478,56	654,58	0,467	
	Druck>PEEP (mbar)	-418,29	371,65	0,264	
	6-h-MWMida	-58,07	63,47	0,363	
	6-h-MWFenta	22218,77	25811,38	0,392	
	APPACHE II	-330,93	212,31	0,124	

	Cohen/Kelly	1649,03	2402,99	0,495	
Variablenselektion	Intercept	16228,73	5581,32	0,005	0,065
	APPACHE II	-483,25	192,36	0,014	
Linear Scale					
		Koeffizient	StdFehler	p-Wert	adj. R ²
Volles Modell	Intercept	11237,49	13273,11	0,400	0,168
	AF(soll) (1/min)	130,52	418,21	0,756	
	MW	-12,57	13,36	0,350	
	PEEP (mbar)	-574,51	610,56	0,350	
	Druck>PEEP (mbar)	-437,00	345,04	0,210	
	6-h-MWMida	-27,15	60,10	0,653	
	6-h-MWFenta	31555,49	23983,67	0,193	
	APPACHE II	-49,91	217,32	0,819	
	Linear Scale	3069,02	944,40	0,002	
Variablenselektion	Intercept	-3348,02	1827,43	0,071	0,182
	Linear Scale	3058,89	718,20	0,000	

DANKSAGUNG

Bei allen, die mich während der Fertigstellung dieser Arbeit in irgendeiner Form unterstützt haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn PD Dr. Wolfgang Huber für die Überlassung des Promotionsthemas und die allzeit hervorragende, intensive und freundschaftliche Betreuung.
- Dem ärztlichen- und pflegerischen Team der Intensivstation 2/11 der II. med. Klinik rechts der Isar der TU München für ihr freundliches Entgegenkommen und die große Hilfe, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.
- Dem Team der toxikologischen Abteilung der II. med. Klinik rechts der Isar der TU München für die immer wieder freundliche Aufnahme und für alles, was ich dort lernen durfte.
- Herrn Baurecht und Frau Hollweg für die Hilfe in statistischen Fragen.
- Meiner lieben Frau Solveig dafür, dass sie mir vorgemacht hat, wie so was geht und für ihr Verständnis und ihre Motivation.
- Meinen Geschwistern Constanze und Martin.
- Meinen Freunden Rudi, Alexander, Christoph und Günni.
- Meinen Eltern Barbara und Eckart Meiswinkel für ihre langjährige Unterstützung

LEBENS LAUF

Name: Meiswinkel
Vornamen: Friedemann Eckart
Geburtsdatum: 30.10.1976
Geburtsort: Tübingen
Konfession: evangelisch
Familienstand: verheiratet, 1 Sohn

Schulbildung

1983 – 1996 Grundschule und Gymnasium in Aalen – Wasseralfingen

Berufsausbildung

1996 – 1998 Ausbildung zum Schiffsmechaniker bei der Hapag – Lloyd Container Linie Hamburg

Zivildienst

1998 – 1999 Stationshilfe auf der Intensivstation der Toxikologischen Abteilung, II. medizinische Klinik rechts der Isar der TU München

Studium

1999 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Christian - Albrechts -Universität zu Kiel

2001 - 2006
04/2006 Fortsetzung des Studiums an der Technischen Universität München
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

01/07 – 03/07 Assistenzarzt an der Abteilung für Toxikologie der II. medizinischen Klinik rechts der Isar der TU München

03/07 – 03/09 Assistenzarzt an der Klinik für Unfall- Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Diakonieklinikums Schwäbisch Hall

04/09 – 09/09 Einsatz auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin im Rahmen der Facharztweiterbildung

10/09 – 03/10 Rotation in die Klinik für Visceral-, Minimal-Invasive und Gefäßchirurgie