

**Fentanyl oder S-Ketamin als Analgetikum
bei intubierten und beatmeten Patienten auf der Intensivstation –
Einfluss auf die Magen-Darm-Motilität,
Sedierungsqualität und Kosten**

Eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität zu Gießen

vorgelegt von
Susanne Schaumberg, geb. Bund
aus Bonn

Gießen 2013

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Urologie und Anaesthesiologie,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Markus A. Weigand
 2. Gutachter: Apl.-Prof. Dr. med. Hans-Dieter Walmrath
- Tag der Disputation: 26.11.2013

*Für meine Eltern Maria und Gregor
und für Christian.*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung ins Thema	1
1.2 Problemstellung	3
1.3 Fragestellung	4
2. Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Die Magen-Darm-Motilität	5
2.1.1 Physiologie des Gastrointestinaltraktes	5
2.1.2 Pathophysiologie	5
2.2 Magen-Darm-Motilität bei intensivmedizinischen Patienten	6
2.2.1 Outcome bei gestörter Magen-Darm-Motilität	8
2.3 Der intraabdominelle Druck	9
2.3.1 Das abdominelle Kompartmentsyndrom	10
2.3.2 Messung des IAP	11
2.4 Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität	11
2.4.1 Medikamentöse Behandlung (Prokinetika)	12
2.5 Sedierung	13
2.5.1 Opioide, insbesondere Fentanyl	13
2.5.2 Esketamin (Ketanest-S®)	14
2.5.3 Propofol (Disoprovan®)	14
2.6 Durchgangssyndrom	15
3. Material und Methodik	16
3.1 Studiendesign	16
3.2 Patienten	16
3.2.1 Ethikvotum und Patientenaufklärung	16
3.2.2 Einschlusskriterien	16
3.2.3 Ausschlusskriterien	17
3.3 Studyflow	18
3.3.1 Studienkontext	18
3.3.2 Zeitstrahl	18
3.3.3 Klinisches Prozedere	20
3.4 Randomisierung	21
3.5 Verblindung	21
3.6 Studienziele	22
3.6.1 Hypothese	22
3.6.2 Zielkriterien	22
3.6.2.1 Hauptzielkriterien	22
3.6.2.2 Nebenzielkriterien	24
3.6.2.3 Biometrische Daten und Einflussfaktoren	25
3.7 Messmethoden	28
3.7.1 Messung des intraabdominellen Druckes	28
3.7.2 Messung des Abführverhaltens	30
3.7.3 Aufnahme des Sedierungs- und Beatmungsstatus	31
3.8 Datenmanagement	32

3.9	Statistische Methoden	33
3.9.1	Signifikanzniveau	33
3.9.2	Grafische Darstellung	34
3.10	Fallzahlbestimmung	34
4.	Ergebnisse	35
4.1	Basisdaten	35
4.1.1	Ein - und Ausschlüsse	35
4.1.2	Unerwartete Ereignisse	36
4.2	Patientencharakteristika	38
4.2.1	Gruppenverteilung	38
4.2.2	Basisparameter	41
4.3	Ergebnisse, primäre Auswertung	45
4.3.1	Der intraabdominelle Druck im Gesamtkollektiv	45
4.3.2	Der intraabdominelle Druck nach Laparotomie	47
4.4	Zusätzliche Analysen	49
4.4.1	Bewertung der Magen-Darm-Motilität	49
4.4.1.1	Abgeführte Stuhlmenge	49
4.4.1.2	Reflux	53
4.4.1.3	Abführmaßnahmen	55
4.4.2	Sedierungsqualität	58
4.4.2.1	Ramsay-Sedation-Scale	58
4.4.2.2	Behandlungsbedürftige Durchgangssyndrome	60
4.4.3	Kostenfaktoren	61
4.4.3.1	Aufenthaltsdauer	61
4.4.3.2	Letalitätsrate	63
4.4.3.3	Sedierungs-, Beatmungs- und Weaning-Dauer	65
4.4.3.4	Benötigte Medikamentenmengen	67
5.	Diskussion	69
5.1	Interpretation	69
5.1.1	Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität	70
5.1.2	Beeinflussung der Sedierungsqualität	73
5.1.3	Beeinflussung der Kostenfaktoren Aufenthalts- und Beatmungsdauer	75
5.2	Stärken und Schwächen der Studie	76
5.2.1	Stärken	76
5.2.2	Schwächen	78
5.3	Unbeantwortete Fragen	81
5.4	Klinische Relevanz	82
5.5	Ausblick	85
6.	Zusammenfassung	90
6.1	Abstract	91
7.	Abkürzungsverzeichnis	92
8.	Abbildungsverzeichnis	94
9.	Tabellenverzeichnis	95
10.	Literaturverzeichnis	96
11.	Anhang	105
12.	Publikationsverzeichnis	106

1. Einleitung

1.1 Einführung ins Thema

Patienten einer operativen Intensivstation benötigen zur Unterstützung ihres Heilungsprozesses verschiedene diagnostische und therapeutische Interventionen. Diese ärztlichen und pflegerisch durchgeführten Maßnahmen werden häufig als schmerzhaft empfunden. Dazu gehören neben Manipulation beim Lagern oder Verbandswechsel auch Punktionen oder Maßnahmen zu Organersatzverfahren. Befragt man Patienten nach ihrem Aufenthalt auf einer Intensivstation, so stehen Angst und Schmerzen, nicht nur durch vorhandene Verletzungen und Operationswunden, weit im Vordergrund (Bion, 1988). Besonders nötig ist eine Ausschaltung der Wahrnehmung und der Schmerzen im Rahmen einer Beatmung. Die dafür durchgeführte Analgosedierung ermöglicht die Tolerierung des Tubus und der Beatmung mit möglichst synchronen Atembewegungen von Patient und Beatmungsgerät.

Ziel ist die Erreichung von Schmerzfreiheit, eine vegetative Dämpfung und Anxiolyse (Radke, 1992). Für die notwendige Sedierung und Analgesie stehen verschiedene medikamentöse Verfahren und Kombinationen zur Verfügung. Das ideale Sedativum nach Wittbrodt (1999) zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und ein rasches Abklingen und damit eine gute Steuerbarkeit aus. Zusätzlich akkumuliert es nicht, und es kommt durch Organdysfunktionen nicht zur Wirkungsbeeinträchtigung. Einer der meistgewünschten positiven Effekte wäre das Ausbleiben von Nebenwirkungen, besonders auf das kardiopulmonale System.

Der Klassiker unter den Sedierungsregimen ist sicherlich die Kombination Fentanyl als Opiat und Midazolam (Dormicum[®]) als Benzodiazepin (Hansen-Flaschen et al., 1991). Beide Medikamente haben ihre Vorteile, aber über das Nebenwirkungsspektrum auch Nachteile. Benzodiazepine wirken über den GABA-Rezeptor, sie zeigen im Aufwachverhalten häufig Erregungs- und Verwirrtheitszustände, besonders bei älteren Menschen. Aufgrund der pharmakodynamischen Prozesse kann es zu Akkumulation und nachfolgend zu Atemdepression bzw. längeren Beatmungszeiten kommen. Auch opioidbasierte Analgetika neigen zu Akkumulation mit Langzeitbeatmungssituationen. Diese Gefahr der Überdosierung und Akkumulation verlängert demnach aber auch den Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt und verschlechtert das Outcome dieser Patienten (Bosscha et al., 1998; Durbin, 1994). Eine zu geringe Sedierung bedingt

Schmerzen und Ängste, welche dann über vegetative Stressreaktionen einen Teufelskreis auslösen und z.B. durch erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch und Tachykardie den Zustand des Patienten verschlechtern und auch das Outcome wieder negativ beeinflussen (Soliman et al., 2001). Aus den Angstzuständen kann es zu Agitation und Delir mit posttraumatischen Belastungsstörungen kommen; diese Zustände können das Outcome auch deutlich verschlechtern. Zu den Komplikationen einer Langzeitsedierung gehören Atemdepression, Entzugssymptomatik und Delir sowie die Magen-Darm-Atonie (Schaffrath et al., 2004).

Hauptverursacher einer Lähmung der Magen-Darm-Motorik sind die Opiate. Im europäischen Raum wird vorrangig Fentanyl als Analgetikum zur Analgosedierung eingesetzt. Die nachteilige Wirkung von Fentanyl besteht in der opioidtypischen Nebenwirkung der Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität, mit Ausprägung von Obstipationen bis hin zu einem Ileus. Dieser Effekt ist im Bereich der chronischen Schmerztherapie und der Tumorschmerztherapie im Palliativbereich sehr gut untersucht. In einer Übersichtsarbeit finden sich 41 % chronische, nicht tumorbedingte Schmerzpatienten, die über Obstipationen unter der Behandlung mit Fentanyl klagen (Kalso et al., 2004). Durch Opiatrezeptoren im enteralen Nervensystem erfährt der Magen-Darm-Trakt die hemmende Wirkung der Medikamente (Fickel et al., 1997). Diese Unterbrechung der neuroenteralen Regulation der Darmmuskulatur bewirkt einen paralytischen Zustand mit Zunahme der intraluminalen Flüssigkeit und Bakterienvermehrung, da keine Nahrung mehr weitertransportiert wird. Die intestinale Dilatation führt zu intraluminalen Druckerhöhungen und dadurch zu Perfusionsstörungen und Entzündungsreaktionen an der Darmwand. Der daraus resultierende Teufelskreislauf mit Flüssigkeitssequestration, Druckerhöhungen und Durchblutungsstörungen mündet in eine Zerstörung der „tight junctions“. Diese fehlende Barriere bewirkt eine Zunahme von Entzündungsprozessen und der Permeabilität. Es kommt zur Translokation von intestinalen Bakterien und Keimen. Diese können sich im Körper im Sinne einer Septikämie ausbreiten und bis hin zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen (Bauer et al., 2006; Weismüller et al., 2012). Schon in den 90er Jahren wurde bei Mäusen und Ratten unter Morphingaben eine Immunsuppression und folgende bakterielle Translokation mit Kolonisation der intraabdominellen Organe nachgewiesen (Hilburger et al., 1997). Diese Problematik zeigt die Wichtigkeit eines funktionierenden Darmtraktes, denn er ist mit seinem eigenen immunkompetenten Lymphgewebe das größte immunologische Organ. Im Rahmen des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) und der Sepsis kommt dem Magen-Darm-Trakt eine Schlüsselrolle zu (Ragaller u. Gottschlich,

2005). Aufgrund der durch T-Zellen vermittelten postoperativen Entzündungsreaktion kommt es zur Entstehung und Verbreitung einer Lähmung der Darmmuskulatur (Engel et al., 2010).

1.2 Problemstellung

Seit Anfang der 90er Jahre stehen mit Ketamin (Ketanest[®]) bzw. S-Ketamin (Ketanest-S[®]) und Propofol (Disoprivan[®]) neuere Pharmaka mit wesentlichen Vorzügen zur Verfügung. Propofol, besonders als Alternative zu Benzodiazepinen, arbeitet auch über GABA-Rezeptoren, flutet aber durch seine ausgeprägte Lipophilie schnell an und wird schnell wieder abgebaut. Sein wesentlicher Vorzug besteht in einer deutlich besseren Steuerbarkeit, die auf die kürzere „kontext-sensitive Halbwertszeit“ der Substanz zurückzuführen ist (Hughes et al., 1992).

Ketanest hat über den NDMA-Rezeptor und z.T. Anbindung an Opiatrezeptoren eine gute analgetische Wirkung mit schwach hypnotischer Komponente. Dadurch hat es eine gute Indikationsstellung bei Kurznarkosen für kleine Eingriffe, auch als Monoanaesthetikum (Hempelmann u. Kuhn, 1997). Mit dem Enantiomer Ketanest-S[®] kam eine Erweiterung auf den Markt, die weniger starke psychotische Phänomene hervorrief und auch eine stärkere analgetische Wirkung mit niedrigeren Dosierungen zeigte (Smith u. Pekoe, 1982). Hauptargument für Ketanest-S[®] war das deutlich nebenwirkungsärmere Profil (Adams, 1997; Adams et al., 2001). Pharmakologisch gesehen ist Ketanest-S[®] eine echte Alternative zu Fentanyl[®], da es als nicht-opioid-basiertes Analgetikum keine oder nur eine sehr geringe Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität aufweist (Freye u. Knüfermann, 1994; Ragaller u. Gottschlich, 2005). Vergleichende Studien zur Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion in Bezug auf diese beiden analgetischen Komponenten liegen nicht vor. Auch ist die Alternative nicht ausreichend auf ihre Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität im Bereich der Langzeitsedierung und Intensivmedizin untersucht. Die Problematik von Studien zur Magen-Darm-Motilität besteht darin, dass es keine Scores und nur wenige Untersuchungsmöglichkeiten zur Definition einer normalen Magen-Darm-Funktion gibt. Störungen der Magenentleerung machen sich durch Reflux, Erbrechen und Übelkeit bemerkbar, Störungen des Enddarmes durch eine fehlende Stuhlentleerung, aber der gesamte Darmtrakt dazwischen ist nur schwer zu überwachen und zu untersuchen. Es gibt kein Monitoring für die Dysfunktion des gastrointestinalen Apparates (Herbert, 2011). Auch randomisierte klini-

sche Studien mit relevanten Endpunkten zum Vergleich verschiedener Sedierungsregimes existieren nur in begrenzter Anzahl. Eine Vergleichsstudie der Kombination aus Ketanest-S® mit Propofol® zu Fentanyl® mit Propofol® in Bezug auf die Sedierungsqualität bei länger andauernder Analgosedierung über 48 Stunden ist nicht vorhanden.

1.3 Fragestellung

Die Störung der Darmmotilität ist ein häufiges und gravierendes Problem der Intensivmedizin. Eine der häufigsten Begleiterkrankungen ist der paralytische Ileus (Ragaller u. Gottschlich, 2005). Der Ileus bedingt durch intraluminale und intraperitoneale Flüssigkeitsanstiege einen Anstieg des intraabdominellen Druckes (Allescher, 2010; Ertel u. Trentz 2001; Malbrain et al., 2004 und 2006; Pelosi et al., 2002; Schachtrupp, 2009).

Ziel dieser Studie ist es, mit Ketanest-S® eine Alternative als analgetische Komponente bei der Analgosedierung intensivpflichtiger Patienten aufzuzeigen. Der Vorteil soll in der geringeren Beeinflussung der Magen-Darm-Tätigkeit liegen. Die niedrigere Halbwertszeit soll kürzere Beatmungs- und Entwöhnungszeiten bedingen, und verbunden damit kommt es auch zu kürzeren Aufenthalten auf einer operativen Intensivstation.

Dafür sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Beeinflusst Ketanest-S® die Magen-Darm-Motilität weniger bis gar nicht im Vergleich zu Fentanyl? Dies würde ein besseres Abführverhalten mit niedrigeren Refluxmengen, höheren oder regelmäßigen Stuhlmengen und weniger Bedarf an unterstützenden Abführmaßnahmen bedingen. Weniger pathophysiologische Veränderungen, im Sinne einer Gastroparese oder eines Ileus, würden weniger höhergradige intraabdominelle Hypertensionen bedingen.

Ist die Sedierungsqualität, mit weniger schweren und behandlungsbedürftigen Durchgangssyndromen bei Ketanest-S® besser? Zeigt der Sedierungsverlauf unter Ketanest-S® Abweichungen im Ramsay-Score?

Kommt es durch fehlende Akkumulation unter Ketanest-S® zu kürzeren Beatmungszeiten und Weaning-Phasen, mit kürzerer Liegedauer und einem besserem Outcome?

Können diese Vorteile und niedrigere Medikamentenmengen die Kosten in der Behandlung senken?

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Magen-Darm-Motilität

2.1.1 Physiologie des Gastrointestinaltraktes

Der Gastrointestinal- oder Magen-Darm-Trakt reicht vom Mund bis zum Anus und besteht aus Oropharynx, Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm. Er dient mit Hilfe einiger sekretorischer Organe (z.B. Mundspeicheldrüse, Leber) der Umwandlung der Nahrung in resorbierbare Bestandteile und deren Aufnahme in den Körper (Wilhelm, 2011). Die Funktion des Magen-Darm-Traktes wird durch das zentrale, autonome und enterische Nervensystem, die Schrittmacherzellen im Gastrointestinaltrakt, die glatten Muskelzellen und die endokrinen Zellen gesteuert (Holzer et al., 2001). Zusätzlich wird die Funktion des Magen-Darm-Traktes durch Hormone (z.B. Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin) und biologisch aktive Peptide koordiniert. Das enterische Nervensystem kontrolliert den Muskeltonus der Darmwand, die Kontraktion der glatten Muskelzellen der längs und ringförmig angeordneten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt sowie die sekretorische Funktion der Darmepithelzellen und den Blutfluss in der Mucosa. Das Zentralnervensystem und das autonome Nervensystem modulieren den Vorwärtstransport. Das enterische Nervensystem besteht aus dem Plexus myentericus (angeordnet zwischen der Längs- und Ringmuskulatur) und dem Plexus submucosus (angeordnet zwischen der Ringmuskulatur und der Mucosa). Im Plexus myentericus befinden sich vor allem inhibitorische und exzitatorische Motoneurone (Wilhelm, 2011).

2.1.2 Pathophysiologie

Störungen der Magen-Darm-Motilität können den gesamten Magen-Darm-Trakt oder nur einzelne Bereiche betreffen. Am Ösophagus sind Refluxphänomene vorherrschend, welche auf einen erniedrigten Sphinkterdruck im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs zurückzuführen sind. Diese erhöhen die Pneumonie- und Aspirationsgefahr. Magenentleerungsstörungen entstehen aufgrund einer verminderten oder fehlenden anterograden Propulsion und eines gesteigerten Pylorustonius. Pathologische Kontraktionsmuster am Duodenum führen durch retrograde Kontraktionen zum Reflux von Duodenalsekret in den Magen. Diese können Magenentleerungsstörungen verstärken. Am Dünndarm können anterograde Hypermobilitäten, verstärkte retrograde Kontraktionen und vollständige Paralysen auftreten. Am Dickdarm treten Obstipation

oder Diarrhöe auf, deren Vorliegen durch die Kontrolle der Defäkation, Defäkationsfrequenz und Stuhlkontinenz bestimmt werden kann.

2.2 Magen-Darm-Motilität bei intensivmedizinischen Patienten

Als Darmatonie wird der Tonusverlust der Darmmuskulatur infolge einer neurologisch bedingten Darmlähmung bezeichnet. Ein operativer Eingriff im Bauchraum kann zur postoperativen Darmatonie durch Erhöhung der Sympathikusaktivität führen. Diese wird definiert als „vorübergehendes Fehlen von koordinierten Darmkontraktionen nach chirurgischen Eingriffen, was eine effektive Darmpassage verhindert und/oder eine Intoleranz von oraler Ernährung verursacht“ (Delaney, 2005). Dabei ist die Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität bei intensivmedizinischen Patienten nach Operationen ein besonders schwerwiegendes Problem (Ritz et al., 2000). Fast die Hälfte aller beatmeten intensivmedizinischen Patienten weist eine Hypomotilität des Magenantrums, eine beeinträchtigte Magenentleerung und eine Störung des intestinalen Motilitätsmusters auf (Dive et al., 1994; Ritz et al., 2000; Tarling et al., 1997). Die postoperative Hemmung der Magen-Darm-Motilität hat vielfältige Ursachen, mit unterschiedlichen Ausprägungen und Intensitäten in Abhängigkeit von dem betroffenen Magen-Darm-Abschnitt (Abb. 1). Ist die Muskulatur des Magen-Darm-Traktes nach drei bis vier Tagen (d) nicht wieder aktiv, droht ein paralytischer Ileus (Rossaint et al., 2012). Die wichtigsten Funktionsstörungen sind:

- Der gastroösophageale Reflux im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes,
- der postoperative paralytische Ileus (Darmverschluss) als eine der Hauptkomplikationen bei Intensivpatienten,
- die intestinale Pseudoobstruktion im Bereich des unteren Gastrointestinaltraktes,
- die intraabdominelle Druckerhöhung und
- bakterielle Translokation (Übertritt von Mikroorganismen der Magen-Darm-Flora in die Blutbahn).

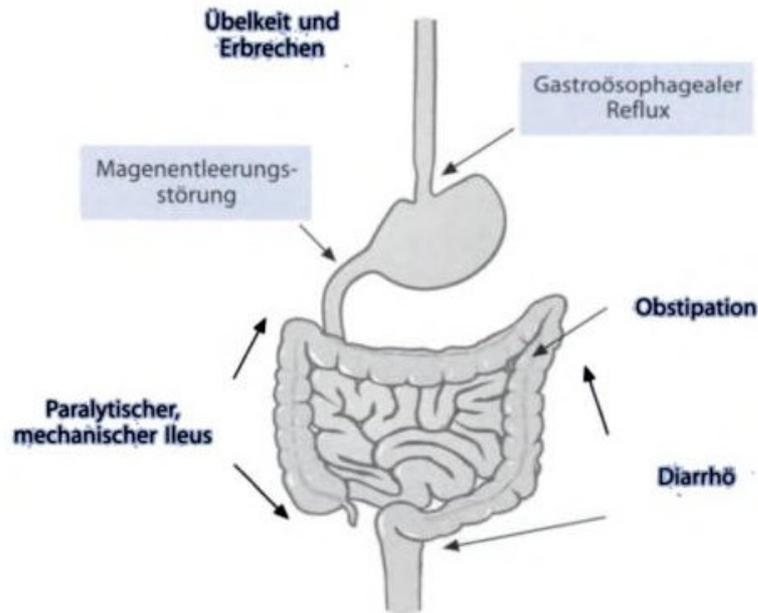


Abb. 1: Intensivmedizinisch relevante Motilitätsstörungen (aus Rossaint et al., 2012)

Beim Auftreten der postoperativen Magen-Darm-Motilität wird eine multifaktorielle Pathogenese angenommen. Als die drei Hauptursachen gelten:

- entzündliche Prozesse, bedingt durch die Darm-Manipulation und die damit verbundene Ausschüttung von Entzündungsmediatoren,
- neurogene Ursachen (postoperative synaptische Hyperaktivität und andere neurogene Inhibitoren der Peristaltik) und
- pharmakologische Effekte (z.B. Intubationsnarkose, opioidhaltige Analgetika).

Die postoperative Hemmung der Magen-Darm-Motilität verläuft biphasisch. Initial verursachen mechanische Faktoren wie der operative Eingriff Sympathikus-Reflexe (Condon et al., 1986). Vermutlich wird die sympathische Hyperreaktivität durch die Laparotomie, die kontinuierliche Manipulation an Darm und Mesenterium, lange chirurgische Eingriffe und weitreichende Resektionen induziert und intensiviert (Schwenk et al., 1998). Dies verursacht eine Hemmung der Peristaltik über einen sympatikoadrenergen neuronalen Reflex, die wenige Stunden anhält. Währenddessen nehmen die inflammatorischen Effekte zu, und über die Ausschüttung von kortikotropen Releasing-Faktoren wird die zweite Hemm-Phase eingeleitet (Bauer u. Boeckxstaens, 2004; Livingston u. Passaro, 1990; Luckey et al., 2003; Person u. Wexner, 2006). Schon 1969 beschrieb Szurszewski, dass unabhängig von der Art des Eingriffes die myoelektrische Aktivität des Gastrointestinaltraktes durch die Eröffnung des Bauchraumes zum Verschwinden normaler Nüchternmotilität führt. Dagegen hängt das Wiederauftreten der

normalen Darmmotilität von der Art des Eingriffs ab und variiert zwischen dem Tag der Operation bis zum vierten postoperativen Tag (Schippers et al., 1990; Shibata et al., 1997). Die einzelnen Darmabschnitte zeigen ein zeitlich unterschiedliches Wiedereinsetzen der normalen Darmmotilität. Die normale Funktion des Antrums ist nach ca. 8 Stunden (h), des Dünndarms nach ca. 7 h, des rechten Kolons nach ca. 48 h und des Sigma nach ca. 72 h nach der Operation wiederhergestellt (Dubois et al., 1973; Nachlas et al., 1972; Woods et al., 1978). Die Flüssigkeitssekretion des Darms ist postoperativ unter intensivmedizinischen Bedingungen und unter der Wirkung von Opioiden deutlich reduziert.

Eine besonders ausgeprägte Hemmung der Magen-Darm-Motilität wird nach Laparotomien und abdominalchirurgischen Eingriffen beobachtet. Auch Komplikationen im Therapieverlauf (z.B. Sepsis, Apoplex) können einen negativen Einfluss auf die Magen-Darm-Motilität haben (Wilhelm, 2011).

2.2.1 Outcome bei gestörter Magen-Darm-Motilität

Störungen der Magen-Darm-Motilität treten bei intensivmedizinischen Patienten häufig als unerwünschte Nebenwirkungen auf. Die Hemmung der Magen-Darm-Motilität lässt lediglich eine eingeschränkte enterale Ernährung zu, was sich negativ auf das Outcome und die Länge der intensivmedizinischen Behandlung auswirkt (Herbert et al., 1999; Heyland, 1998). Der Hauptfaktor zur Beeinflussung des Outcomes kann in der Bakterientranslokation in die Bauchhöhle gesehen werden. Dabei wird, unterstützt durch die Darmatonie und Perfusionsstörungen, die Darmwand permeabel, und es kommt in diesen Bereichen zu intraluminalen und extraluminalen Entzündungssituationen bis hin zu septischen Krankheitsbildern mit dem entsprechend schlechten Outcome. Aus dieser Volumenverschiebung entwickelt sich über steigende intraabdominelle Drücke mit intestinalen Perfusionsstörungen ein Teufelskreislauf, der schnellstmöglich unterbrochen werden muss. Die pharmakologische Therapie der gestörten Magen-Darm-Motilität bei Intensivpatienten ist jedoch häufig unzureichend oder erfolglos (Herbert u. Holzer, 2008).

2.3 Der intraabdominelle Druck

Der intraabdominelle Druck (IAP) ist der durch Kontraktion von Zwerchfell und Bauchmuskulatur innerhalb des Bauchraums erzeugte Druck. Unter physiologischen Bedingungen und in Ruhe liegt er unterhalb 5 mmHg, wobei er atemabhängig schwankt (Hong et al., 2002). Eine intraabdominelle Druckerhöhung (intraabdominelle Hypertonie, IAH) liegt bei über 12 mmHg vor und wird in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt. Weiter wird zwischen direkter und indirekter IAH unterschieden. Der intraabdominelle Druck wird direkt durch das Volumen der intraabdominellen Organe oder durch raumfordernde intraabdominelle Flüssigkeit beeinflusst. Eine indirekte IAH wird durch Krankheitszustände verursacht, die zu einer Verminderung der Rumpfwandelastizität führen (z.B. Verbrennungswunden, großflächiger Wundschorf, abdominale Wandödeme).

Die Risikofaktoren für einen erhöhten intraabdominellen Druck sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Risikofaktoren für einen erhöhten intraabdominellen Druck

Veränderungen der intraabdominellen Physiologie	Gastroparese, Ileus, intestinale Pseudoobstruktion Hämo-/Pneumoperitoneum Leberfunktionsstörungen/Aszites Tumor
Veränderte Flüssigkeitssequestration	Azidose Hypothermie Massentransfusionen Koagulopathie Volumenbilanz >5 l/24 h Pankreatitis Sepsis
Veränderte Compliance der Bauchwand	Übergewicht Abdominelle Traumata Brandverletzungen Abdominelle Chirurgie mit Faszienschluss ARDS, mechanische Beatmung

Die Einteilung in eine hyperakute, akute, subakute oder chronische IAH unterscheidet hinsichtlich der zeitlichen Entstehung und der Dauer. Eine hyperakute IAH ohne Krankheitswert entsteht für Sekunden oder Minuten bei sportlicher Betätigung, Husten, Lachen oder Defäkation. Pathologischen Charakter haben intraabdominelle Druckan-

stiege, die innerhalb von Stunden (z.B. aufgrund von Blutungen) oder Tagen (z.B. durch intraabdominelle Flüssigkeitsverschiebungen in Folge eines Kapillarlecks) entstehen. Bei intraabdominellen Druckanstiegen, die über Wochen bis Monate, z.B. in der Schwangerschaft, bei Adipositas oder Abdominaltumoren, entstehen, können sich die Organsysteme adaptieren. Eine akute Exazerbation ist jedoch jederzeit möglich (Bertram et al., 2006).

2.3.1 Das abdominelle Kompartmentsyndrom

Zu den wichtigsten Komplikationen des postoperativen Darmverschlusses gehört der pathologisch erhöhte intraabdominelle Druck, der zum abdominellen Kompartmentsyndrom (ACS) führt. Dabei handelt es sich um einen kritisch niedrigen Perfusionsdruck unterhalb der Organperfusion. Dieser hat die Dysfunktion oder ein Versagen der abdominellen Organe zur Folge. Als erste Organdysfunktion tritt häufig eine Einschränkung der Nierenfunktion auf (Schachtrupp et al., 2002; Sugrue et al., 1995). Häufig werden oder sind diese Patienten beatmungspflichtig, da auch der intrathorakale Widerstand erhöht ist. Der abdominelle Perfusionsdruck (APP) ist abhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und vom intraabdominellen Druck (IAP) (Cheatham et al., 2000). Daher ist das Risiko eines ACS für Patienten mit erhöhtem IAP und ggf. noch zusätzlich erniedrigtem mittleren arteriellen Blutdruck besonders hoch. Bei diesen Patienten sollte ein regelmäßiges IAP-Monitoring erfolgen (Malbrain et al., 2006; Sugrue, 2002).

Das ACS wird entsprechend der Ursache in primäres, sekundäres oder tertiäres ACS eingeteilt. Das primäre ACS kann direkt auf Verletzungen oder Erkrankungen des Abdomens oder des Beckens zurückgeführt werden. Das sekundäre ACS ist mit Erkrankungen außerhalb des Abdomens oder des Beckens assoziiert (Maxwell et al., 1999). Ein erneut auftretendes ACS wird als rezidivierendes, recurrentes oder tertiäres ACS bezeichnet (Sugrue, 2002). Komplikationen, die mit einem abdominellen Kompartmentsyndrom assoziiert sind, erhöhen die Morbidität und Letalität und führen zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Komplikationen können aber durch frühzeitige Diagnose und Therapie reduziert werden (Cheatham et al., 2007; Malbrain et al., 2006). Therapeutisches Ziel ist die sofortige Senkung des intraabdominellen Druckes. Konservative Therapiemaßnahmen haben dabei eine untergeordnete Bedeutung. Dabei werden angewandt:

- Obligate tiefe Sedierung und ausreichende Analgesie (Cheatham et al., 2007),
- bei Darmverschluss Gabe von Prokinetika, nasogastrale und rektale Dekompression (van der Spoel et al., 2001),
- flache Rückenlage (Malbrain et al., 2006) und
- Anhebung des kolloidosmotischen Druckes, kombiniert mit Diuretika bzw. Nierenersatzverfahren, um eine negative Flüssigkeitsbilanz hervorzurufen (Kula et al., 2004).

Die operative Dekompression ist nach nicht erfolgreichen konservativen Therapiemaßnahmen oder auch interventionellen Optionen wie Entlastungspunktionen und bei einem neu aufgetretenen Organversagen als letzte Therapiealternative indiziert (Oda et al., 2006). Dabei erfolgt meist die Eröffnung des Abdomens durch eine mediane Laparotomie. Als temporäre Druckentlastung und zum Schutz kann ein nichtresorbierbares Netz eingenäht werden (Schumpelick et al., 1999).

2.3.2 Messung des IAP

Die frühzeitige Erfassung eines erhöhten intraabdominellen Druckes ist für ein schnelles Eingreifen und zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle nötig. Dieses wiederum kann die Letalität kritisch Kranker senken (Sugrue, 2002). Zur Messung des intraabdominellen Druckes werden direkte oder indirekte und kontinuierliche bzw. diskontinuierliche Verfahren eingesetzt. Bei der indirekten, non-invasiven Messung erfolgt die Messung des intraabdominellen Druckes über ein Hohlorgan (Harnblase, Magen, Rektum, Uterus). Als Goldstandard der diskontinuierlichen Messverfahren wird die indirekte Druckmessung über die Harnblase angesehen. Die Messung sollte immer unter standardisierten, einheitlichen und vergleichbaren Bedingungen erfolgen. Diese wurden im Jahre 2004 durch einen Konsens der Expertengruppe der World Society of Abdominal Compartment Syndrome festgelegt (Malbrain et al., 2006).

2.4 Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität

Zur Stimulierung der Magen-Darm-Motilität werden vor allem folgende Maßnahmen eingesetzt:

- Frühzeitige enterale Nahrungsaufnahme ,
- Periduralanaesthesie und
- medikamentöse Therapie.

Einige Autoren beschreiben einen begünstigenden Effekt einer frühen enteralen Ernährung auf die Magen-Darm-Motilität (Han-Geurts et al., 2001; Stewart et al., 1998). Kommt es jedoch zu abdomineller Distension mit Übelkeit, Erbrechen oder Reflux über die Magensonde, muss die Zufuhr enteraler Nahrung reduziert werden (Rossaint et al., 2012).

2.4.1 Medikamentöse Behandlung (Prokinetika)

Zur Optimierung der gestörten postoperativen Wasser- bzw. Sekretionshomöostase des Darms werden frühzeitig Laxantien (z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat) eingesetzt (Herbert u. Holzer, 2008). Sie wirken sekretagog und antiabsorptiv, unterstützen die physiologische Flüssigkeitssekretion im Dünndarm und stimulieren direkt die intestinale Motilität. So weichen sie die eingedickten Stuhlpartikel auf und fördern durch Volumenexpansion und Dehnung die Defäkation.

Metoclopramid (Paspertin[®]) wirkt als Antagonist an zentralen und vagalen 5-HT₃-Rezeptoren und an zentralen und peripheren Dopaminrezeptoren (D2). Es fördert die Kontraktion des Magenantrums und des Dünndarms und verstärkt den Tonus des unteren Ösophagussphinkters (Wilhelm, 2011).

Acetylcholin bindet am muskulären muskarinischen Rezeptor oder am nervalen nikotinischen Rezeptor und bewirkt damit eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Darms. Acetylcholinesterasehemmer, z.B. Prostigmin[®], erhöhen über die Hemmung der Acetylcholinesterase die AcetylcholinKonzentration am muskulären Rezeptor und steigern damit die Kontraktilität der Darmwand (Wilhelm, 2011).

Opioidrezeptorantagonisten (z.B. Naloxon[®]) heben die inhibitorische Wirkung der Opioide am Plexus myentericus auf. Da Naloxon[®] die Blut-Hirn-Schranke überwindet, muss es für eine selektive Wirkung im Magen-Darm-Trakt enteral verabreicht werden (Wilhelm, 2011).

Erythromycin[®], ein Makrolidantibiotikum, führt zur gastralen und intestinalen Motilitätssteigerung durch Bindung an Motilinrezeptoren auf enterischen Neuronen und glatten Muskelzellen (Herbert u. Holzer, 2008). Durch Stimulation cholinergischer Neurone wird der Verschlussdruck des unteren Ösophagusphinkters verstärkt.

2.5 Sedierung

Narkotika und Sedativa sind bei einer Allgemeinanaesthesie und in der Intensivmedizin, insbesondere bei beatmeten Patienten, unverzichtbar. Opiode, insbesondere Fentanyl, Ketanest-S[®] und Propofol, werden zur Sedierung im Rahmen dieser Studie eingesetzt. Im Folgenden werden ihre pharmakologischen Eigenschaften dargestellt.

2.5.1 Opiode, insbesondere Fentanyl

Opiode sind natürlich oder synthetisch vorkommende Medikamente mit morphinähnlicher Wirkung (Schulte am Esch et al., 2000), die periphere und zentrale Vorgänge beeinflussen, indem sie die Wirkung endogener Opiode imitieren. Opiode binden an spezielle Opiatrezeptoren, an die unter anderem die körpereigenen Liganden Endorphine und Enkephaline ebenfalls binden. Es existieren vier Rezeptortypen (μ -, κ -, δ - und σ -Rezeptoren; die μ -Rezeptoren werden weiter in μ_1 und μ_2 unterteilt), die unterschiedliche Effekte vermitteln (Millan, 1986; Pechnick et al., 1985). Für die Opiodeffekte im Rahmen der Analgosedierung sind vor allem die μ -Rezeptoren und in geringerem Maße die κ -Rezeptoren von Bedeutung. Fentanyl ist ein synthetisches Opioid aus der Stoffklasse der 4-Anilinopiperidine. Fentanyl ist ein reiner selektiver μ -Opioidrezeptor-Agonist mit einer zusätzlichen, dem Morphin entsprechenden Aktivität zu κ - und δ -Rezeptoren. Es besitzt eine ungefähr 100-mal stärkere narkotische Potenz als Morphin. Neben der analgetischen Wirkung zeichnet es sich durch eine sehr gute kardiovaskuläre Stabilität aus (Breivik et al., 2000). Die Wirkung von Fentanyl tritt schnell ein (in weniger als 5 Min.) und hält nur kurz an (ca. 30 bis 40 Min.).

Die Hemmung der propulsiven Darmaktivität ist eine typische Nebenwirkung von Opioiden. Sie erfolgt über die Bindung der exogenen Opiode an die μ -Rezeptoren im Plexus myentericus. Die Magenentleerung wird durch einen reduzierten Magentonus und retrograde duodenale Kontraktionen gehemmt. Intraoperativ verabreichte Opiode

haben je nach Menge und pharmakologischen Eigenschaften des Opiats eine Hemmwirkung in der postoperativen Phase. Auch in der Intensivtherapie führen Opiode zu einer Hemmung der Magenentleerung und Darmmotilität (Wilhelm, 2011).

2.5.2 Esketamin (Ketanest-S®)

Esketamin ist das linksdrehende Enantiomer von Ketamin und ein NMDA-Rezeptor-Antagonist, der spannungsabhängige NMDA-Rezeptoren durch Bindung an die Phencyclidinbindestelle blockiert. Es wirkt stark analgetisch und nur schwach hypnotisch. Es schränkt die Spontanatmung und Schutzreflexe nur gering ein. Meist ist eine Kombinationstherapie mit Propofol oder Benzodiazepinen erforderlich, da es bei alleiniger Gabe von Ketamin häufig zu unangenehmen Traumerlebnissen oder deliranten Erregungen kommt (Martin et al., 2005). Ketamin weist bei Dosierungen <1 mg/kg/h keine kardiovaskulären oder psychomimetischen Nebenwirkungen auf. Vorteilhaft beim Einsatz von Ketanest-S® in der Analgosedierung sind die Kreislaufstabilität, die erhaltene Spontanatmung und die unbeeinträchtigte Magen-Darm-Motilität (Van Aken et al., 2007).

2.5.3 Propofol (Disoprovan®)

Propofol ist ein intravenöses Allgemeinanaesthetikum, dessen genauer Wirkmechanismus noch unzureichend geklärt ist. Als Wirkmechanismen werden die Verstärkung der Ligandenwirkung am GABA-Rezeptor oder Veränderungen an Proteinuntereinheiten von Natriumkanälen diskutiert (Kretz u. Schäfer, 2008). Propofol wirkt nicht analgetisch, jedoch sedativ-hypnotisch. Es verfügt über eine hohe Metabolisierungsrate, eine kurze Halbwertszeit mit rascher Aufwachzeit, bildet keine aktiven Metabolite und kumuliert kaum. Diese gute Steuerbarkeit macht es zur kurz- und mittelfristigen Sedierung und im Rahmen des Weanings geeignet. Bei der Langzeitsedierung kann Propofol zu Blutdruckabfall durch peripheren Widerstandsverlust führen (Martin et al., 2005). Vorsicht ist bei längeren Sedierungen und höheren Dosierungen geboten, da es durch die Lösung in einer Sojaemulsion zu einer Erhöhung der Triglyzeride kommen kann und sich ein lebensbedrohliches Propofol-Infusionssyndrom ausbilden kann.

2.6 Durchgangssyndrom

Das Durchgangssyndrom (postoperatives Delirium) bezeichnet ein zeitlich sehr begrenztes und ohne Therapie reversibles Delirium. Es handelt sich dabei um eine unspezifische, körperlich begründbare Psychose, deren Symptome sich innerhalb von Stunden bis maximal wenigen Tagen spontan zurückbilden. Das protrahierte Durchgangssyndrom muss frühzeitig unmittelbar bei Diagnose therapiert werden (Striebel, 2009). Typische Symptome des Durchgangssyndroms sind psychische Störungen wie Denkstörungen, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Antriebsarmut, Unruhe, plötzliche Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen (oft mit Albträumen), Verwirrung und zeitliche sowie räumliche Desorientierung. Zu den Risikofaktoren zählen ein Alter von über 65 Jahren, prämorbid kognitive Störungen, Demenz, Depression, Immobilität, beeinträchtigtes Seh- und Hörvermögen, Flüssigkeitsmangel, Mangelernährung, medikamentöse Mehrfachtherapie, somatische und psychiatrische Störungen, Stoffwechselstörungen, Schlaganfälle, Hypoxie, Schock, Fieber oder Unterkühlung. Auch während der Erholungsphase nach Hirnverletzungen tritt das Durchgangssyndrom häufiger auf (Britton u. Russel, 2001).

Folgende Durchgangssyndrome werden unterschieden (Striebel, 2009):

- Affektives Durchgangssyndrom (gekennzeichnet durch starke Stimmungsschwankungen, va. depressive Verstimmungen und Reizbarkeit),
- amnestisches Durchgangssyndrom (häufigste Symptome: Merkfähigkeitsstörungen, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, erhöhte Suggestibilität),
- paranoides Durchgangssyndrom (Wahnvorstellungen),
- delirantes Durchgangssyndrom (starke Antriebssteigerung) und
- apathisches Durchgangssyndrom (starke Antriebsminderung).

Ein postoperatives Delir stellt eine ernste und potenziell tödliche Komplikation dar. Bei der Ausbildung spielen wahrscheinlich verschiedene anticholinerge Medikamente eine wichtige Rolle (Mulsant et al., 2003).

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie an einem Krankenhaus monozentrisch geplant und durchgeführt. Sie bestand aus zwei Studienarmen, entsprechend den Prüfpräparaten – Ketanest-S® als das zu untersuchende „Verum“ und Fentanyl als das Kontrollpräparat. Zusätzlich fand die Untersuchung im Doppelblindmodus statt.

3.2 Patienten

3.2.1 Ethikvotum und Patientenaufklärung

Nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission des Fachbereiches Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität am 22.08.2002 unter der Nummer 56/02 wurde die Studie in den Jahren 2003 und 2004 durchgeführt. Nach ausführlicher Information sowie mündlicher und schriftlicher Einverständniserklärung der Angehörigen wurden insgesamt 98 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei einigen dieser Patienten der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen konnte auch über Angehörige keine Einwilligungserklärung eingeholt werden, so dass erst nach Erklärung eines zweiten studienunabhängigen Arztes diese Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

3.2.2 Einschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium war eine für mindestens 48 Stunden geplante Analgosedierung zur Tolerierung der maschinellen Beatmung. Die Indikation zur Analgosedierung, die Dauer und Tiefe der Analgosedierung stellten die diensthabenden Stationsärzte der Intensivstation nach individuellem Bedarf des Patienten. Dabei wurden die Patienten verschiedenen Gruppen eines Sedierungsgrundes zugeordnet.

Die Gründe für eine Analgosedierung waren wie folgt:

- Isoliertes Schädelhirntrauma bzw. Bewusstseinsstörungen bei sonstigen neurologischen Erkrankungen.

- Polytrauma, insbesondere mit stumpfem Abdomentrauma und höhergradigem Thoraxtrauma.
- Respiratorische Insuffizienz bei Status durch Massentransfusion oder bei Verlegung der oberen Atemwege durch Schwellung auch nach chirurgischen Eingriffen oder durch pneumologische Infektsituationen bei einer chirurgischen Grunderkrankung außerhalb der septischen Situation.
- Beeinträchtigung der chirurgischen Grunderkrankung durch Peritonitis, ohne septisches Geschehen.
- Septische Situation nach Operation, auch unabhängig von auftretenden Anastomoseninsuffizienzen.

Die Entscheidung zur Aufnahme in die Studie erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes auf der Operativen Intensivstation oder nach Reintubation. Bei Patienten, die sich innerhalb eines elektiven stationären Aufenthaltes einer notfallmäßigen Aufnahme oder Wiederaufnahme auf die Operative Intensivstation unterziehen mussten, wurde nach dem gleichen Zeitpunkt zum Einschluss in die Studie vorgegangen. Die Frage, welche Medikamente zu diesem Zeitpunkt zur Analgosedierung verabreicht wurden, hatte keinen Einfluss auf die Entscheidung zum Einschluss in die Studie.

Ein Mindestkriterium an klinischer Beeinträchtigung wurde nicht festgesetzt.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt des zu prüfenden Einschlusses eine schon mehr als 24-stündige Analgosedierung hatten. Dabei wurde nicht unterschieden, ob diese Sedierung aus den eigentlichen Studienmedikamenten Fentanyl oder Ketanest-S® oder aus anderen Sedativa bestand. Weitere Ausschlusskriterien waren Unverträglichkeiten bzw. Allergien gegenüber einem der verwendeten Medikamente oder seiner Bestandteile sowie die zum Zeitpunkt der Studie fehlende Volljährigkeit der Patienten. Ebenso wurde bei Patienten, bei denen aufgrund ihrer Erkrankung oder nach bestimmten operativen Eingriffen keine Manipulation an der Harnblase erlaubt war, auf eine Aufnahme verzichtet.

Da beide Sedierungsregime der klinischen Routine mit den üblichen klinischen Prozeduren entsprechen, bestanden keine weiteren Kontraindikationen.

3.3 Studyflow

3.3.1 Studienkontext

Die Studie wurde auf der Operativen Intensivstation der Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Das Universitätsklinikum verfügt über 1.191 Betten aller Fachrichtungen. Seit Januar 2006 ist es mit der Universitätsklinik der Philipps-Universität Marburg fusioniert und wurde im gleichen Jahr durch den Verkauf an die Rhön-Klinikum AG privatisiert. Der intensivmedizinische Kontext blieb davon unverändert. Die Operative Intensivstation unter anaesthesiologischer Leitung besteht aus 16 Betten und Beatmungsplätzen. Die ca. 1.600 Patienten im Jahr werden durch jeweils zwei Stationsärzte im Drei-Schicht-Modell betreut. Tagsüber unterstehen diese anaesthesiologischen Ärzte der Aufsicht eines Oberarztes. Internistische und pädiatrische Patienten werden auf den jeweils eigenen Intensivstationen betreut. Das chirurgische Spektrum der Operativen Intensivstation umfasst die Bereiche der Urologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Augenheilkunde und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Hauptsächlich werden aber Patienten der Unfall- und Allgemeinchirurgie aufgenommen.

Die Abteilung für Kardiovaskulärchirurgie betreibt genau wie die Kollegen der neurochirurgischen Abteilung im Universitätsklinikum eine eigene Intensivstation. Bei Bettenmangel werden jedoch neurochirurgische Patienten, besonders in Kombination mit anderen Verletzungen im Sinne eines Polytraumas, auch durch die Operative Intensivstation der Anaesthesie mitversorgt. Daher konnten in die Studie auch einige primär neurochirurgische Patienten mit isolierten Schädelhirntraumata oder neurologischen Bewusstseinsstörungen aufgenommen werden.

3.3.2 Zeitstrahl

Zweimal täglich erfolgte eine klinische Untersuchung der Patienten auf der Operativen Intensivstation. Dabei wurden neben den Hauptkriterien auch die Nebenzielkriterien untersucht.

Direkt nach Einschluss in die Studie und jeden Morgen führten wir die Messung des Blasendruckes zur Bestimmung des intraabdominellen Druckes durch. Danach erfolgte

die klinische Untersuchung des Patienten mit Dokumentation der Vitalparameter, der Sedierungstiefe und des respiratorischen bzw. Beatmungsstatus. Ebenso wurde die Weaning-Phase dokumentiert und ob ein Patient extubiert oder vom Respirator diskonnektiert wurde. Auch ob ein Durchgangssyndrom vorherrschte und Sedativa oder Antipsychotika verabreicht wurden, konnte so beurteilt oder über die elektronische Dokumentation aufgenommen werden. Über die am Ende der Untersuchung stattfindende Kurvenvisite erfolgte eine Erfassung des Prokinetikabedarfs. Die elektronische Datenerfassung mittels ICU-Data der Operativen Intensivstation ermöglichte jeden Morgen die Messung der Stuhlmenge und des Inhaltes des Magensondenbeutels der letzten 24 Stunden. Die klinische Untersuchung wurde nachmittags ohne intraabdominelle Druckmessung und Kurvenvisite wiederholt.

Die Einschlussuntersuchung am Tag 0 wurde so schnell wie möglich nach Entscheidung zur längerfristig nötigen Analgosedierung durchgeführt, um dies möglichst in den ersten 24 h des Aufenthaltes oder nach Reintubation zu realisieren. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient schon analgosediert mit der ihm zugeteilten Studienmedikation, intubiert und beatmet auf der Operativen Intensivstation. Die nächsten Untersuchungen erfolgten nach dem Zufallsprinzip im Zeitraum zwischen 9 und 12 sowie 14 und 17 Uhr. Bei Erreichen des regulären Endes der Untersuchung fanden auch wieder beide Untersuchungstermine statt. Alle einmalig zu erhebenden Parameter wurden danach computergestützt aus der elektronischen Intensivakte ICU-Data entnommen.

Der Studienzeitraum sollte sich für die Patienten vom Tag des Einschlusses bis zwei Tage nach Extubation erstrecken. Bei Patienten, die tracheotomiert waren, wurde das Ende der Beatmung mit mindestens 6 Stunden durchgehender Diskonnektion vom Respirator gleichgesetzt. Wurde ein Patient vorzeitig verlegt, in der Regel nach außerhalb für spezielle Rehabilitationsmaßnahmen, in selten Fällen innerhalb der Universitätsklinik auf eine andere Intensivstation, so erfolgte der letzte Untersuchungstermin vor der Verlegung, genau wie bei Verlegung nach Erreichen des regulären Studienendes. Die Länge des Stationsaufenthaltes ergab sich hierbei aus den Zeiten bis zur Verlegung. Verstarb ein Patient innerhalb des Untersuchungszeitraumes, so wurde der letzte Untersuchungszeitpunkt vor Versterben gewertet und die Länge des Intensivaufenthaltes mit dem Todeszeitpunkt bestimmt.

3.3.3 Klinisches Prozedere

Zur Grundsedierung erhielten alle Patienten Propofol 2 % gewichtsadaptiert mit einer Dosierung von 2 bis 5 mg/kg*h. Die Sedierungstiefe sollte bei einem Ramsay-Scorewert von 4 angestrebt werden, entsprechend einem nicht wachen Patienten mit Reaktionen auf Schmerzreize. Ausnahmen für tiefere Sedierungsphasen waren ein pathologisch erhöhter intrakranieller Druck sowie die Notwendigkeit einer aggressiven Beatmung bei schweren Lungenschädigungen.

Initial konnte nach Anordnung der jeweiligen Studienmedikation bei Bedarf ein Bolus verabreicht werden, entweder 0,2 mg Fentanyl oder 100 mg Esketamin entsprechend der Zuteilung. Danach erhielten die Patienten die jeweilige Testmedikation kontinuierlich mittels Perfusor. Auf weitere Boligaben wurde verzichtet. Die Dosis konnte jedoch nach Einschätzung des Pflegepersonals bzw. der diensthabenden Stationsärzte nach oben oder unten verändert werden. Diese Dosisanpassungen erfolgten entsprechend dem klinischen individuellen Bedarf anhand subjektiver Einschätzungen der Reaktion bei Manipulationen oder pflegerischen Tätigkeiten, anhand von Schmerzäußerungen wie z.B. Abwehrbewegungen, Grimassieren oder auch anhand von Gegenatmen bei maschineller Beatmung und Veränderungen der Kreislaufparameter. Gestartet wurde in der Fentanyl-Gruppe mit einer Anfangsdosierung von 3 µg/kg*h bis zu einer Maximaldosierung von 10 µg/kg*h. Die Patienten der S-Ketanest®-Gruppe erhielten initial eine Anfangsdosierung von 2 mg/kg*h. Auch hier konnte eine Dosisanpassung bis zu einer Maximaldosis von 6 mg/kg*h erfolgen. Zur Wahrung des Doppelblindmodus wurden die Initialbehandlung sowie die Dosisanpassungen durch die diensthabenden Stationsärzte als studienunabhängige Ärzte durchgeführt.

Nach Beendigung der kompletten Untersuchungsreihen mussten die einzelnen Patienten und ihre Zuordnung zu den Studienmedikamenten aufgeschlüsselt werden. Die tatsächlichen Gesamtmengen (in mg) der einzelnen Medikamente wurden am Ende über die elektronische Intensivakte ICU-Data der Operativen Intensivstation ausgerechnet. In dieser elektronischen Intensivakte erfolgt computergestützt die Dokumentation aller Tätigkeiten, Untersuchungen und Verordnungen der Patienten. Ein Medikament wird angeordnet und als ausgeführt markiert, und die Dosierung kann jederzeit zeitnah, genau wie am Perfusor, geändert werden. So bekommt man ein minutengenaues Abbild der tatsächlich infundierten Medikamentenmengen – von der Anordnung bzw. Verabreichung bis zur Beendigung von Propofol, Fentanyl und S-Ketamin.

3.4 Randomisierung

Die Studie wurde als prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt. Die Patienten wurden nach einer computergenerierten Liste in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie randomisiert und dem jeweiligen Studienmedikamentes zugeordnet. Im klinischen Verlauf waren die Patienten zwei Gruppen zugeteilt, einer Gruppe, in der die Patienten keine Laparotomie erhielten oder eine sonstige Beeinträchtigung des Magen-Darm-Traktes vorlag. Der zweite Studienarm bestand aus einer Gruppe von Patienten, die laparotomiert wurden. Geplant waren 48 Patienten, mindestens 24 pro Gruppe.

3.5 Verblindung

Die zur Durchführung geplante Doppelverblindung wurde in Bezug auf die Medikamentengabe dadurch sichergestellt, dass der Studienleiter anhand der computergenerierten Zuteilung die Studienmedikamente anordnete und anschloss. Die auf der Operativen Intensivstation diensthabenden Pflegekräfte und Stationsärzte dosierten diese nach eigenem Ermessen, nahmen aber an der Untersuchung und Auswertung der Patienten nicht teil. Die Medikamente waren daher für die Station normal beschriftet.

Alle die Studienkriterien beeinflussenden Maßnahmen wurden durch nicht an der Studie teilnehmende Stationsärzte und Pflegekräfte durchgeführt. Dazu gehörte zu Beginn die Indikationsstellung der Beatmung und Analgosedierung. Dosisanpassungen, Länge der Sedierung und Zeitpunkt zur Entwöhnung des Patienten vom Respirator bestimmten die diensthabenden Kollegen nach individuellem Bedarf und Erkrankungsverlauf des Patienten. Entsprechend wurde mit der Indikationsstellung und Anordnung der verschiedenen Prokinetikagaben verfahren. Dabei musste sich der anordnende Stationsarzt nicht an die Reihenfolge der einzelnen Stufen des Stimulationsschemas halten und konnte sich auch für das verwendete Medikament der jeweiligen Stufe nach eigenem und patientenangepasstem Ermessen entscheiden. Trat ein Durchgangssyndrom auf, lag es in der Wahrnehmung des behandelnden studienunabhängigen Arztes und der zuständigen Pflegekraft, ob eine medikamentöse Behandlung notwendig war und wie der Schweregrad dieses Durchgangssyndroms einzuschätzen war.

3.6 Studienziele

3.6.1 Hypothese

Darzulegen war die Beeinflussung der Analgesie auf die Magen-Darm-Motilität. Diese wiederum erhöht bei unzureichender Funktion über unterschiedliche pathophysiologische Prozesse den intraabdominellen Druck. Ketanest-S® als alternatives Analgetikum soll zu keiner Fehlregulation des Gastrointestinaltraktes führen. Also müssten die erhobenen Parameter hinsichtlich ihrer Aufgaben und Funktionsweisen in dieser Medikamentengruppe niedriger oder bestenfalls sogar normwertig ausfallen. Wichtigstes Ziel war die Beeinflussung des intraabdominellen Druckes und des Abführverhaltens der Patienten. Außerdem sollte geprüft werden, ob es bei einer der Medikamentengruppen nach der Sedierung zu häufigeren und behandlungsbedürftigen Durchgangssyndromen kommt. Zum Faktor der Sedierungsqualität zählte neben dem Aufwachverhalten auch die Aufwach- und Weaning-Dauer. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften ist Ketanest-S® auch hier wieder im Vorteil zu sehen.

3.6.2 Zielkriterien

3.6.2.1 Hauptzielkriterien

Hauptzielkriterium für die Magen-Darm-Motilität ist der intraabdominelle Druck (intra-abdominal pressure = IAP).

Die auf der „International Conference of Experts on intra-abdominal Hypertension and abdominal Compartment Syndrome 2004“ definierten Regeln sollen zu einer einheitlichen Definition und Messmethode führen (Malbrain et al., 2006). Die vorher angegebenen Werte wurden in unterschiedlichen Einheiten und Abstufungen interpretiert. Die Messmethode unterschied sich insbesondere hinsichtlich der Position des Druckabnehmers und des Installationsvolumen in die Harnblase. Der normale intraabdominelle Druck beträgt beim schwerstkranken Patienten im Rahmen einer Intensivbehandlung ca. 5 bis 7 mmHg. Die Graduierung des intraabdominellen Druckes wurde in vier Stufen festgelegt.

Tabelle 2: Schweregrade der intraabdominellen Hypertonie und des abdominellen Kompartmentsyndroms (Cheatham et al., 2007)

Schweregrad	Intraabdomineller Druck
Grad I	IAP 12 – 15 mmHg
Grad II	IAP 16 – 20 mmHg
Grad III	IAP 21 – 25 mmHg
Grad IV	IAP \geq 25 mmHg
ACS	IAP > 20 mmHg + neu aufgetretenes Organversagen

Für die Funktion des Magen-Darm-Traktes gibt es keine messbaren und vergleichbaren Werte, die zu einer Definition für die ausreichende Organfunktion führen, wie z.B. Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate für eine ausreichende Nierenfunktion. In dieser Studie wird unterschieden zwischen normaler Stuhltätigkeit oder ausbleibendem Stuhlgang im Sinne einer Obstipation. Die normale Entleerungsfrequenz variiert zwischen dreimal täglich und dreimal die Woche. In den meisten intensivmedizinischen Studien spricht man bei Ausbleiben des Stuhlganges nach drei Tagen von einer Paresse des unteren Intestinaltraktes (Mostafa et al., 2003; Reintam-Blaser et al. 2012). Da sich eine Beeinträchtigung der intestinalen Motilität retrograd bis in den Magen auswirken kann und bei hohen intestinalen Paresen der Magen auch isoliert mit betroffen sein kann, ist der Reflux ein weiterer Hinweis auf eine nicht funktionierende Passage und Motilität (Henne-Bruns u. Löhnert, 2000). Von einem pathologischem Reflux bzw. einer Beeinträchtigung der Magenentleerung spricht man bei einer Menge von über 200 bis 500 ml in 24 h (Neumann et al., 2002). Sekretmengen von 700 bis 1000 ml innerhalb 24 h weisen schon auf eine erhebliche Magenentleerungsstörung hin (Herbert et al., 1999; Herbert 2011). So wurden neben dem intraabdominellen Druck jeden Tag die Menge an Stuhlabgang über ein liegendes Darmrohr und die Menge an Reflux über eine einliegende nasogastrale Sonde gemessen.

Auch die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention zur Unterstützung der Magenentleerung, des Nahrungstransportes und der Stuhlentleerung sind ein pathologisches Zeichen. Das Stufenschema zur Bewertung der notwendigen Stimulation der Magen-Darm-Tätigkeit sieht wie folgt aus:

Tabelle 3: Stufenschema der Prokinetika (mündliche Information von Klasen, 2003)

Stufe	Beschreibung	Dosierung
0	Keine bzw. spontane Defäkation oder liegendes Darmrohr ohne weitere unterstützende Maßnahmen	
1	Orale Laxantien wie Macrogol (Movicol [®]) Lactulose (Bifiteral [®]) Natriumpicosulfat (Laxoberal [®]) Macrogol + Natriumsulfat (Oralav-Lösung [®])	1 – 3 x 1 Beutel/d 4 x 10 ml/d; 10 ml = 6,67 g 1 x 14 Gtt = 7,5 mg 1 – 1,5 l über MS
2	Intravenöse Prokinetika wie Metoclopramid (Paspertin [®]) Neostigmin (Prostigmin [®]) Ceruletid (Takus [®])	1 – 3 x 10 mg/d 0,5 – 1,5 mg 1 x 40 µg
3	Adjuvante Verfahren mit Erythromycin [®] Naloxon (Narcanti [®])	1 x 250 mg i.v. 2 – 4 mg über MS

3.6.2.2 Nebenzielkriterien

Das Durchgangssyndrom bzw. Delir wurde nach seiner Häufigkeit an medikamentösen Verordnungen und seinem Schweregrad untersucht. Der Schweregrad eines Durchgangssyndroms der einzelnen Patienten wurde am Ende der Studie einmalig erfasst. Die Zuordnung zu einem definierten Schweregrad des Delirs sowie die Verordnung der Medikamente erfolgten nach subjektiver Einschätzung durch die betreuenden Stationsärzte. Sie unterschieden das Delir in drei Abstufungen von leicht nach schwer von 1 bis 3. Zur Auswertung der einzelnen Daten wurden noch zwei weitere Stufen aufgenommen. Stufe 0 bedeutet, dass der Patient kein Durchgangssyndrom hatte, und Stufe 4, dass dieses nicht beurteilbar war. Nicht beurteilbar heißt dabei, dass der Patient entweder unter dem Studienmedikament verstorben war oder er aufgrund einer ausgeprägten zerebralen Schädigung, axonaler oder hypoxischer Art das Bewusstsein nicht wiedererlangte. Die verordneten Medikamente, die das behandlungsbedürftige Durchgangssyndrom unter der Studiensedierung aufzeigen sollten, kamen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen. Zu ihnen zählten Midazolam (Dormicum[®]), Lorazepam (Tavor[®]), Catapressan (Paracefan[®]/Clonidin[®]), Haloperidol (Haldol[®]) und Promethazin (Atosil[®]).

Die Sedierungstiefe reicht von „bewusster Sedierung“ (der Patient ist wach und kann verbal antworten) bis zur allgemeinen Anaesthetie (der Patient ist komplett bewusstlos und Schutzreflexe sind nicht mehr vorhanden). Um die Gabe und Dosierung von Analgetika und Sedativa objektiv einschätzbar zu machen, wurden standardisierte Schemata wie z.B. der Ramsay-Score (Ramsay-Sedation-Scale; RSS) entwickelt.

Tabelle 4: Ramsay-Skala (modifiziert nach Ramsay et al., 1974)

Stufe	Beschreibung	Beurteilung
0	wach, orientiert	wach
1	agitiert, unruhig, ängstlich	zu flach
2	wach, kooperativ, Beatmungstoleranz	adäquat
3	schlafend, aber kooperativ (öffnet Augen auf laute Ansprache oder Berührung)	adäquat
4	tiefe Sedierung (öffnet Augen auf laute Ansprache oder Berührung nicht, aber prompte Reaktion auf Schmerzreize)	adäquat
5	Narkose (träge Schmerzreaktion auf Schmerzreize)	tief
6	tiefes Koma (keine Reaktion auf Schmerzreize)	zu tief

Dies ist eine der am häufigsten eingesetzten Skalen zur groben neurologisch-psychologischen Beurteilung im Sinne der Beurteilung der Bewusstseinstiefe (Fleig et al., 2011).

Weitere Nebenzielkriterien sollten die Kosten im Hinblick auf die Länge des stationären Aufenthaltes auf der Operativen Intensivstation und die Sterberate während des Aufenthaltes sein. Ein weiterer Kostenfaktor sind die Beatmungsdauer und Entwöhnungszeiten unter den einzelnen sedierenden Medikamenten. Nicht zuletzt sollten im Rahmen des Kostenmanagements auch die Mengen an infundierter Grundsedierung und angewendetem Analgetikum erfasst werden.

3.6.2.3 Biometrische Daten und Einflussfaktoren

Zu Beginn der Studie wurden anhand der Patientenetiketten die biometrischen Daten der Patienten, jedoch lediglich Geschlecht und Alter, erfasst und einer laufenden Nummer zugeteilt. Die unterschiedlichen Altersstufen wurden in vier Gruppen mit jeweils 25 Jahren Abstufung zusammengefasst, angefangen mit den 18 bis 24-Jährigen und endend mit den über 75-jährigen Patienten. Im Verlauf der Studie wurde bei allen Patienten unterschieden, ob sie sich einer Laparotomie vor Aufnahme oder auch während des Untersuchungszeitraumes unterziehen mussten bzw. ob sie „nicht-laparotomiert“ waren. Die Laparotomie wird als ein Einflussfaktor auf die Magen-Darm-Motilität gewertet.

Als weitere Einflussfaktoren für die Sedierungsqualität und den Bewusstseinszustand wurden die Glasgow Coma Scale (GCS) bei Eintreffen auf der Operativen Intensivstation und die bestehende Sedierung bei Einschluss in die Studie aufgenommen. Wurde ein Patient schon intubiert und sediert aufgenommen, so wurde der GCS-Wert vor Sedierung durch den entsprechenden präklinisch dokumentierten Zustand erfasst. Bei den „Anfangssedierungen“ wurde zwischen den einzelnen in der Studie verwendeten Medikamenten Disoprovan[®], Fentanyl und S-Ketanest[®] und anderen sedierenden Medikamenten unterschieden. Die Gruppe der nicht verwendeten Studienmedikamente enthielt neben Midazolam alle Kombinationen der Medikamente untereinander und vorbestehende Sedierungen mit Ketamin. Als Stufe 0 wurde eine kleine Gruppe von Patienten bezeichnet, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Operative Intensivstation nicht sediert waren.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Krankheitschwere wurden einmalig bei Aufnahme auf die Operative Intensivstation Werte nach dem APACHE-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) bestimmt. Heute wird die Weiterentwicklung des APACHE-Scores mit einer reduzierten Anzahl von Variablen verwendet. Diese Skala gilt als das am weitesten verbreitete System (Unertl u. Kottler, 1997). Der APACHE-II-Score gibt mit seinen Punkten von 0 bis 71 die Letalitätswahrscheinlichkeit an (Knaus et al., 1985). Dabei werden bis zu vier Punkte vergeben – je nach Abweichung der Vitalparameter (rektale Temperatur, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, pH-Wert, Elektrolyte, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und GCS) von den jeweiligen Normwerten nach oben oder nach unten. Bei akutem Nierenversagen werden die Punkte für den Kreatininwert verdoppelt. Weitere Punkte werden aus einer Altersskala in Zehnerschritten hinzugerechnet, und vorbestehende Organinsuffizienzen und Immunschwächen geben zusätzliche Punkte. Die chronischen Erkrankungen waren den Organsystemen Leber, Atmung, Kardiovaskulärapparat und Niere zugeordnet und mussten vor dem Stationsaufenthalt bekannt gewesen sein. Je höher die Punktzahl, desto höher die Letalitätswahrscheinlichkeit.

Der SAP-Score wurde zusätzlich im Nachhinein bei Aufnahme auf die Operative Intensivstation, bei Einschluss in die Studie und am letzten Untersuchungstag bestimmt. Da dieser zum Zeitpunkt der Studie noch nicht automatisiert von ICU-Data erfasst wurde, mussten die einzelnen Parameter nachgetragen und addiert werden. Mittels des Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) kann das Letalitätsrisiko berechnet werden. Je höher die Punktezahl bis zum Maximum von 163, desto höher das Letalitätsrisiko.

Auch hier werden wieder physiologische Parameter, laborchemische Parameter, Aussagen zur Aufnahmesituation (elektiv oder notfallmäßig) und zum neurologischen Status aufgenommen (Tabelle 5). Zusätzlich werden definierte chronische Vorerkrankungen wie Immunschwächen, AIDS und metastasierte Tumorerkrankungen mit Punkten bewertet. Die von Le Gall et al. 1993 vorgestellte und modifizierte zweite Skala war nicht für chirurgische Patienten validiert, aber auf ein europäisches Kollektiv abgestimmt. Agha et al. (2002) konnten bei ihrer Studie an 310 Patienten in den Jahren 1997/1998 eine gute prognostische Diskriminierung zwischen Überlebenden und Verstorbenen einer chirurgischen Intensivstation mittels des SAPS II nachweisen.

Tabelle 5: Parameter zur Berechnung des SAPS II (nach Agha et al., 2002)

Variable	Punkte
Alter	0 – 18
Herzfrequenz	0 – 11
Systolischer Blutdruck	0 – 13
Körpertemperatur	0 – 3
PaO ₂ /FiO ₂ -Ratio bei Beatmung	6 – 11
Urinvolumen/d	0 – 11
Harnstoffwert im Serum	0 – 10
Leukozytenwert im Blut	0 – 12
Bilirubinwert im Serum	0 – 9
Serumkaliumwert	0 – 3
Serumnatriumwert	0 – 5
Serumbicarbonatwert	0 – 6
Bestimmte chronische Erkrankungen	9 – 17
Aufnahmestatus	0 – 8
GCS	0 – 26

3.7 Messmethoden

3.7.1 Messung des intraabdominellen Druckes

Tabelle 6: Genutztes Material zur Messung des IAP im Rahmen dieser Studie

Monitor IntelliVue MP 60	Philips Healthcare, Hamburg
Combitrans 1-fach Set Mod. II Uni Gießen	Braun, Melsungen
Druckverbinder 150 cm, blau codiert	Miro Med Pfeiderer Medical Produkte GmbH, Frankfurt
Original Perfusor [®] Syringe, 50 ml, Luer Lock	Braun, Melsungen
Mini Spike	Braun, Melsungen
Isotone Natriumchloridlösung 0,9 %, 100 ml	Braun, Melsungen
Kanüle 18G, BD Microlance [™] 3	BD Drogheda, Irland
Original Perfusor [®] Leitung, 150 cm	Braun, Melsungen
Dreiwegehahn, Discifix [®] C 3SC	Braun, Melsungen
Blasenkatheter UnoMeter [™] Safeti [™] Plus	PFM Medical AG, Köln

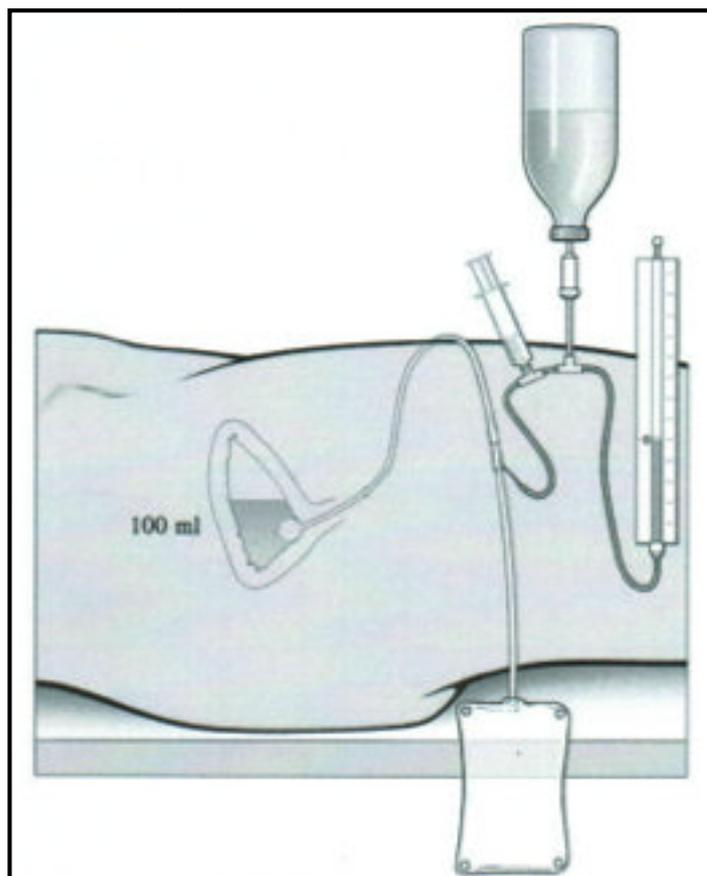


Abb. 2: Darstellung der Blasendruckmessmethode (Töns et al., 2000)

Zur Bestimmung des intraabdominellen Druckes wurde als Verfahren der intermittierenden Messung die Bestimmung des intravesikalen Druckes mittels eines transurethralen Blasenkatheters verwendet. Dieses Verfahren wurde von Kron und Iberti schon in den 80er Jahren verwendet. Durch seine minimale Invasivität und einfache Handhabung entwickelte es sich trotz unterschiedlichster Durchführungen und Aussagen zum Goldstandard der intraabdominellen Druckbestimmung (von Delius et al., 2009).

Zur Messung des intraabdominellen Druckes wurde der Patient, soweit es sein klinischer Zustand erlaubte, in die flache Rückenlage gebracht. Bei kreislaufinstabilen Patienten, schwierigen Beatmungssituationen und erhöhten intrakraniellen Drücken musste dies sehr vorsichtig und unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter erfolgen. Gerade bei labilen intrakraniellen Druckschwankungen musste bei steigenden bis gefährlichen Messwerten die Messung abgebrochen bzw. darauf verzichtet werden. Zu Beginn der Messung wurde die Harnblase des Patienten zunächst über den transurethral einliegenden Blasenkatheter zur vollständigen Entleerung mit 100 ml Kochsalzlösung angespült. Nach, soweit wie möglich, proximaler Abklemmung des Katheters konnte über eine Nadel Kochsalzlösung infundiert werden. Die an dem Probeentnahmefenster des Blasenkatheters eingestochene Nadel war über einen Dreiwegehahn mit einer Perfusorleitung und der mit Kochsalzlösung gefüllten Perfusorspritze oder einer Kurzinfusion über ein Infusionssystem verbunden. Nach Installation der 100 ml Kochsalzlösung wurde der Dreiwegehahn so eingestellt, dass über die angeschlossene ZVD-Messleitung und den Druckwandler auf dem Monitor eine Kurve zum Ablesen des Blasendruckes angezeigt werden konnte. Die ZVD-Messleitung war zuvor entlüftet worden, und vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung gegen Null. Um intrathorakale und somit auch intraabdominelle Schwankungen durch die Beatmung zu vermeiden, erfolgte die Messung in einer endexpiratorischen Beatmungspause. Der Messpunkt wurde auf Höhe der Symphyse festgelegt. Der vom Monitor abgelesene Wert wurde in mmHg angegeben. Nach der Messung wurde die Blase von der Messflüssigkeit entleert und die Menge aus der elektronischen Bilanzdokumentation ausgetragen.

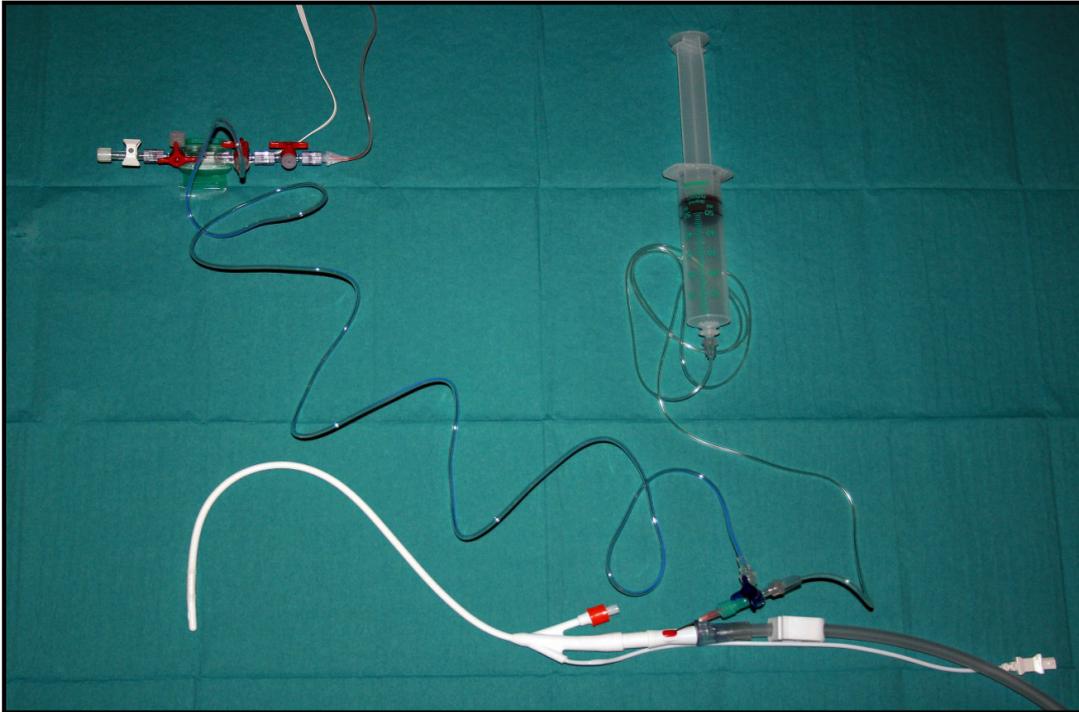


Abb. 3: Schematischer Aufbau der genutzten Materialien und Methode zur Blasendruckmessung (aus Abstract: Schaumberg, 2009)

3.7.2 Messung des Abführverhaltens

Das Abführverhalten wurde morgens nach der klinischen Untersuchung für die letzten 24 h erfasst. Aufgenommen wurden dabei die Abführmaßnahmen nach den einzelnen Stufen sowie der Prokinetikabedarf. Sie wurden entsprechend einem Stufenschema angeordnet. Dabei stellte der diensthabende Stationsarzt die Indikation und welche der Stufen durchgeführt wurde. Die einzelnen Stufen konnten nacheinander abgearbeitet oder nach individuell klinischer Einschätzung auch einzelne höhere Stufen durchgeführt werden. Zur Einschätzung der guten Beweglichkeit und Funktion des Magen-Darm-Traktes wurde die abgeführte Stuhlmenge mittels eines Beutels über das liegende Darmrohr aufgenommen und durch die zuständige Pflegekraft pro Schicht in die elektronische Datendokumentation ICU-Data der Operativen Intensivstation quantitativ eingetragen. So konnte die Menge des Stuhlganges in ml auf 24 h angegeben werden. Ebenso wurde mit der Menge an Sekreten aus dem Magensondenbeutel verfahren.

3.7.3 Aufnahme des Sedierungs- und Beatmungsstatus

Bei jeder klinischen Untersuchung fand eine Bewertung der Sedierungstiefe nach dem Ramsay-Score statt; ergaben sich an einem Tag zwei verschiedene Werte, so wurde zur statistischen Auswertung daraus ein Mittelwert gebildet. War der Patient auf alleinige Ansprache nicht reaktionsfähig, so erfolgte die Einschätzung der Tiefe des Ramsay-Scores während zweier verschiedener Manipulationen am Patienten. Entweder erfolgte gerade eine pflegerische Tätigkeit am Patienten, dann wurden seine Reaktionen auf diese notiert, oder es erfolgte eine Manipulation durch vorsichtiges endotracheales Absaugen mittels eines atraumatischen Katheters. Auch während der klinischen Untersuchung des Abdomens konnten je nach Tiefe des Ramsay-Scores verschiedene Reaktionen des Patienten wahrgenommen werden.

Die Sedierungs- und Beatmungszeiten wurden entweder persönlich dokumentiert oder aus der elektronischen Datendokumentation ICU-Data entnommen. Der Beginn der Sedierung wurde mit Anstellen der Studienmedikation genauestens in der elektronischen Akte vermerkt. Da dies zur Wahrung des Doppelblindmodus von dem die Studie leitenden Oberarzt der Operativen Intensivstation durchgeführt wurde, fiel der erste Untersuchungszeitpunkt nicht mit dem Beginn der Studienmedikation zusammen. Der Beginn der Beatmungsdauer wurde jedoch gleichzeitig mit dem Beginn der Studienmedikation gesetzt, da es in den allermeisten Fällen nicht möglich war, den Zeitpunkt der Intubation genau zu ermitteln. Diese war in vielen Fällen schon vor Aufenthalt auf der Operativen Intensivstation erfolgt, z.B. präklinisch während der Rettung, im Schockraum oder zu Beginn einer operativen Therapie im Rahmen der Grunderkrankung. In den wenigen Fällen, bei denen durch eine Reintubation oder einen Notfall auf einer Normalstation des Uniklinikums Gießen der Intubationszeitpunkt bekannt war, erfolgte kurz darauf der Einschluss in die Studie mit Beginn der Studienmedikation. Auch in diesen Fällen wurde die Anfangszeit auf den Beginn der Studienmedikation festgesetzt.

Den Entschluss zur Beendigung der Sedierung und zum Absetzen der Studienmedikation fällte der jeweilige diensthabende Stationsarzt nach individuellem klinischem Ermessen. Dabei wurde zusätzliches Augenmerk auf die Entwöhnungsphase gelegt, also auf den Zeitraum vom Entschluss zum Absetzen der Studienmedikation bis zur tatsächlichen Extubation. Das Ende der Sedierung wurde getrennt nach Ende der Grundsedierung und Ende der Studienmedikation aufgenommen. Bei vorzeitiger Verlegung nach extern unter laufender Studienmedikation wurde das Ende der Sedierung auf den

letzten Untersuchungszeitpunkt festgelegt. Verstarb ein Patient unter Analgosedierung mit der entsprechenden Studienmedikation, wurde das Ende der Sedierung mit dem Todeszeitpunkt gleichgesetzt.

Das Ende der Beatmungsdauer entsprach in der Regel dem Zeitpunkt der Extubation. Dieser wurde in den meisten Fällen persönlich beigewohnt. War dies organisatorisch nicht möglich, so dokumentierten die ärztlichen Kollegen der Operativen Intensivstation den Zeitpunkt der Extubation zeitnah. Patienten, die sich, in der Regel tracheotomiert, in einer langen Weaning-Phase befanden, erhielten den Status der „Extubation“ nach mindestens 6 Stunden kontinuierlicher Diskonnektion vom Beatmungsgerät. Auch hier gab es Fälle vorzeitiger externer Verlegung oder des Versterbens des Patienten. Bei vorzeitiger Verlegung wurde das Beatmungsende auf den letzten Untersuchungszeitpunkt gelegt, bei Versterben entsprach das Beatmungsende dem Todeszeitpunkt.

3.8 Datenmanagement

Während der Untersuchungsreihen der Studie wurden die erfassten Parameter mittels eines eigens erstellten Protokolls dokumentiert (s. Anlage 1). Die Erfassung der Patientencharakteristika erfolgte mittels des Patientenetikettes. Die einmalig zu erhebenden Basisparameter wie Anfangssedierung, Sedierungsgrund und die prognostischen Skalen APACHE und SAPS wurden im Nachhinein aus der elektronischen Intensivakte ICU-DATA erfasst. Auch die im Nachhinein aus der elektronischen Akte gewonnenen Daten wie Verlegungszeitpunkt, erhaltene Medikamentenmengen sowie der Schweregrad eines Delirs wurden im Papierprotokoll dokumentiert. Der Sedierungsgrund und der generelle Verlauf des Stationsaufenthaltes mit Schwerpunkt auf der respiratorischen und neurologischen Entwicklung wurden zusätzlich noch einmal mit dem Arztbrief bei Verlegung oder Versterben abgeglichen. Mit zunehmender Erweiterung der computertechnischen Möglichkeiten und Vernetzung auf der Operativen Intensivstation wurden die erhobenen Befunde, insbesondere der intraabdominelle Druck und die Ramsay-Werte, zusätzlich auch in ICU-Data über ein eigens dafür erstelltes Feld aufgezeichnet.

3.9 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS für Windows, Version 20.0, (SPSS Inc., USA.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von zwei unabhängigen normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet. Zwei verbundene, nicht normalverteilte Stichproben wurden mittels des Wilcoxon-Tests verglichen.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. Zur Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes werden für jedes Feld der Tabelle die quadrierten Abweichungen der erwarteten von den tatsächlichen Häufigkeiten durch die erwarteten Häufigkeiten dividiert. Die Summe dieser Quotienten über alle Felder der Kreuztabelle bildet den Chi-Quadrat-Wert. Der Fisher-Test wird zum Signifikanztest bei einer Vierfeldertafel verwendet und ist demnach für eine Sonderform der Kreuztabelle bestimmt. Liegt eine Vierfeldertafel vor, ist der Fisher-Test insbesondere bei kleinen Fallzahlen exakter als der Chi-Quadrat-Test.

3.9.1 Signifikanzniveau

Der einseitige Test überprüft, ob ein positiver/negativer Zusammenhang zwischen den Variablen besteht, der zweiseitige, ob überhaupt ein Zusammenhang nachweisbar ist. Beim einseitigen Test wird die Gegenhypothese nicht überprüft, so dass die Irrtumswahrscheinlichkeit des einseitigen Tests immer geringer ist. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Bei Angabe der Signifikanz kann entweder der exakte p-Wert (z.B. 0,003) oder das Signifikanzniveau

(z.B. $p < 0,01$) angegeben werden. p -Werte, die knapp über 0,05 liegen (z.B. $p = 0,06$ oder 0,07) sind statistisch nicht signifikant. Bei der Beschreibung dieser Ergebnisse verwenden viele Autoren Begriffe wie „grenzwertige Signifikanz“, was darauf hindeutet, dass der Autor z.B. in einem größeren Kollektiv eine Signifikanz erwartet. Streng statistisch ist dies falsch, wird jedoch oftmals so praktiziert. Eine andere Möglichkeit wäre jedoch, in diesen Bereichen von einer Tendenz oder einem „Trend“ zu sprechen.

3.9.2 Grafische Darstellung

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25. bis 75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen anderthalb und drei Boxlängen außerhalb der Box liegen, und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als drei Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind. Der Verlauf von Parametern wurde in Liniendiagrammen veranschaulicht, in denen der Median dargestellt wurde. Die kategorisierten Daten wurden grafisch anhand von Balkendiagrammen aufgetragen.

3.10 Fallzahlbestimmung

Bei einer Inzidenz von gastrointestinalen Symptomen, insbesondere Obstipation und Prokinetikabedarf, von 65 % bei Patienten, die Opiode über einen längeren Zeitraum einnehmen (Allan et al., 2001), wird eine Fallzahl von 43 Patienten pro Gruppe benötigt, um eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit auf 35 % in der S-Ketamin-Gruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ und einer Power von 80 % zu erreichen.

4. Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Normalverteilungstests überprüfen die Verteilungsform von stetigen Zahlen einer Stichprobe. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung liegt bei $p < 0,05$ vor; in diesem Falle sind für die betreffende Variablen nichtparametrische Tests zu benutzen. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Bei Analyse der Ergebnisse zeigt sich, dass einige Signifikanzen (p) $< 0,05$ sind, also die Stichproben somit nicht normalverteilt sind. Andere Stichproben dagegen weisen eine Normalverteilung auf ($p > 0,05$). Zu diesen normalverteilten Stichproben gehörten bei den Basisparametern der APACHE II- und die SAPS-Werte bei Aufnahme, Einschluss und Beendigung der Studie. Die im Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelten Signifikanzwerte für die Normalverteilung lagen bei 0,2 und 0,067.

Bei den Hauptparametern zur Magen-Darm-Motilität zeigt sich ein uneinheitlicheres Bild dieser Werte, so dass hier bei deutlichem Überwiegen der nicht normalverteilten Stichproben gerade in Bezug auf den Verlauf der einzelnen Untersuchungstage der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Bei der Messung des intraabdominellen Druckes zeigen sich sechs Tage mit Werten von 0,06 bis 0,2 normalverteilt. Bei einem Überwiegen der restlichen neun Tage mit Werten kleiner 0,05 wird die ganze Gruppe als nicht normalverteilt behandelt. Die Menge der beteiligten Patienten im Verlauf bis Untersuchungstag 14 nimmt auf 24 Patienten ab (df 24-98). Bei dem Parameter Inhalt der Magensonde (entsprechend Reflux) liegt die Verteilung auf nur 23 Patienten am Untersuchungstag 14. Dieser Parameter und auch die abgeführte Stuhlmenge sind komplett zu allen Zeiten nicht normalverteilt. Auch beim untersuchten Ramsay-Score ergibt sich von allen Stichproben nur ein einziger Tag normalverteilt.

4.1.1 Ein - und Ausschlüsse

In den Jahren 2003 und 2004 wurden auf der Operativen Intensivstation 104 Patienten zur Aufnahme in die Sedierungsstudie untersucht. Die Untersuchungsreihe wurde am 27. April 2003 mit dem ersten Patienten gestartet und am 4. April 2004 mit Patient Nummer 104 abgeschlossen.

Insgesamt kam es zu sechs Ausschlüssen aus der Studie. Davon verteilten sich drei nicht auswertbare Patienten auf die Ketanest-S®-Gruppe und zwei auf die Fentanyl-Gruppe. Ein Proband wurde schon vor der Randomisierung ausgeschlossen. Unter allen sechs ausgeschlossenen Studienteilnehmern befanden sich nur zwei Patienten, die sich einer Laparotomie unterziehen mussten.

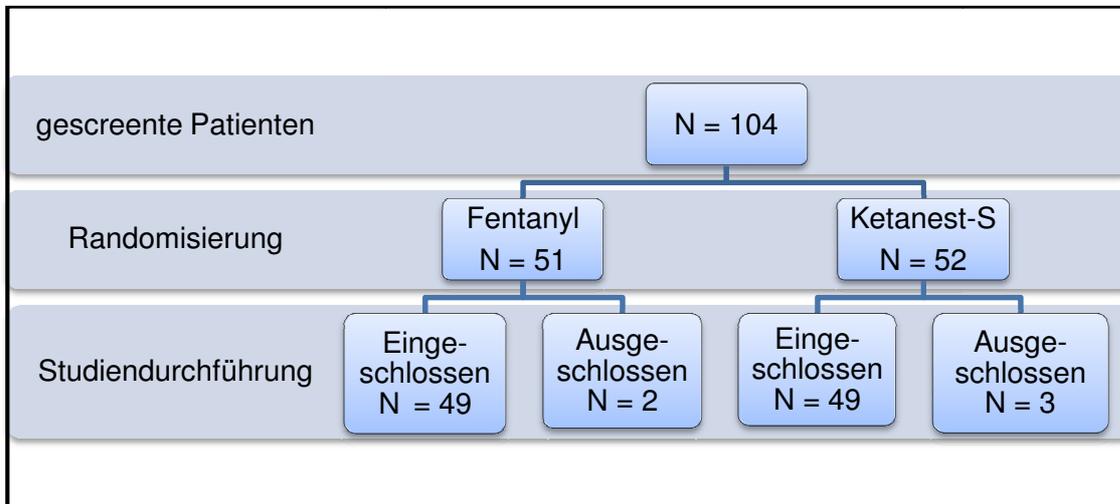


Abb. 4: Patientenanzahl und Verteilung

4.1.2 Unerwartete Ereignisse

Die sechs aus der Studie ausgeschlossenen Patienten wurden zum großen Teil dem normalen Untersuchungsprozedere der Untersuchungsreihen unterzogen, aber am Ende der Studie nicht in die statistische Auswertung aufgenommen. Die folgenden Patienten waren nicht auswertbar:

Patientin Nr. 21 war ein junges Mädchen mit Frakturen der Unter- und Oberschenkel und des Mittelgesichts, einem Pneumothorax und Milzverletzungen im Sinne eines Polytraumas nach einem schweren Verkehrsunfall als Beifahrerin. Initial wurde sie über den Schockraum intubiert und beatmet und nach operativer Versorgung auf die Intensivstation mit einem GCS von 3 aufgenommen. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Daten vorhanden waren, erfolgten die Aufnahmeuntersuchung und die erste Untersuchung unter Disoprivan® und Ketanest-S®. Dabei war der IAP mit 10 mmHg im Normbereich. Weitere Untersuchungen erfolgten nicht mehr, da sich mit den Daten herausstellte, dass die Patienten erst 15 Jahre und nicht volljährig war. Die Liegedauer betrug vier Tage und die Patientin verließ die Intensivstation neurologisch unauffällig.

Patient Nr. 23 war ein 80-jähriger internistischer Patient, der durch das Intensivtransportsystem der Anaesthesiologie notfallmäßig bei respiratorischer Insuffizienz intubiert wurde. Der Transport war aufgrund eines Krampfanfalls zur neuroradiologischen Diagnostik nötig geworden. Der respiratorischen Insuffizienz lag eine progrediente Pneumonie zugrunde. Wegen Bettenmangels auf der Medizinischen Intensivstation wurde der Patient für 8 d auf die Operative Intensivstation aufgenommen und in die Sedierrungsstudie eingeschlossen. Der Patient wurde 1,5 Tage sediert und nach 4,5 Tagen extubiert; da jedoch als Analgetikum durchgehend und ausschließlich Morphin an Stelle von Fentanyl lief, wurde auch dieser Patient nicht mit in die Auswertung einbezogen. Er wurde mit Morphinperfusor zurück auf die internistische Normalstation verlegt, wo er einige Tage später verstarb. Bei Zustand nach einem Apoplex konnte die protrahierte neurologische Situation keinem Akutereignis zugeordnet werden. Während des Stationsaufenthaltes konnte keine Darmtätigkeit mit Stuhlgang verzeichnet werden. Am letzten Untersuchungstag fiel eine einmalige intraabdominelle Hypertension von 25 mmHg auf.

Patient Nr. 33 stürzte als 75 Jahre alter alkoholisierter Patient die Treppe herab und zog sich eine Schädelbasisfraktur mit einem subduralen Hämatom zu. Er kam mit einem GCS von 5 in unseren Schockraum und wurde dort zur operativen Entlastung intubiert und sediert. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden mehrere erfolglose Aufwachversuche unternommen. Unter anderem scheiterte ein Aufwachversuch an einem sich demarkierenden posterioren Grenzzoneninfarkt, welcher sich mit einem generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall bemerkbar machte. Dadurch wurde die Sedierung auf Dormicum® umgestellt, und es fiel auf, dass die Studiensedierung Ketanest-S® zur Analgesie nicht verabreicht worden. Der Patient hatte intermittierende hohe Einzeldosen an Fentanyl, Dipidolor® und Trapanal® erhalten sowie für einige Stunden einen Fentanylperfusor. Es erfolgte der vorzeitige Abbruch der Untersuchungen nach dem fünften Untersuchungstag. Die gemessenen intraabdominellen Druckwerte waren alle niedrig bis normwertig. Mit nicht adäquatem Aufwachverhalten wurde der Patient nach einer Woche auf die Neurochirurgische Intensivstation verlegt.

Patient Nr. 47, ein 20 Jahre junger Mann, zog sich bei einem schweren Frontalzusammenstoß ein komplexes Verletzungsmuster mit diversen Frakturen der unteren Extremität sowie intraabdominellen Verletzungen und einer Lungenkontusion zu. Bei einer GCS von 3 durch eine Schädelbasisfraktur und ein schweres Schädelhirntrauma (SHT) wurde er noch präklinisch intubiert und sediert. Mit einer Liegedauer vom 30.11.2003 bis 11.01.2004 hatte er die maximale Untersuchungsdauer in der Studie erreicht. In

dieser Zeit machte er ein schweres Durchgangssyndrom durch, konnte im Verlauf aber auf die Normalstation verlegt werden. Die Magen-Darm-Motilität zeigte ein unregelmäßiges Stuhlgangs- und Refluxverhalten. Der intraabdominelle Druck zeigte an drei unterschiedlichen Tagen Druckerhöhungen. Ausgeschlossen werden musste der Patient aufgrund notwendiger Mehrfachkombinationen mit Ketanest-S[®], Fentanyl, Dormicum[®] und Propofol durch wiederkehrende intrakranielle Drücke über 20 mmHg.

Patient Nr. 62 hatte sich mit 76 Jahren einer elektiven Sigmaresektion bei CA mit Harnblaseninfiltration unterzogen. Am sechsten postoperativen Tag erfolgte bei respiratorischer Insuffizienz und Kreislaufinstabilität die Wiederaufnahme auf die Operative Intensivstation. Bei einer operationswürdigen Anastomoseninsuffizienz erfolgt die Reintubation. Durch die vorangegangene Harnblasenmanschettenresektion durfte kein intraabdomineller Druck gemessen werden. Daher wurde auch dieser Patient bei fehlendem Hauptparameter nicht ausgewertet. Die Untersuchung erfolgte bis zum Erreichen der maximalen Untersuchungsdauer. Am 29. Tag des Intensivaufenthaltes verstarb der Patient sediert und intubiert an septischem Multiorganversagen.

Patient Nr. 72 war ein mittelalter Mann, der aufgrund einer septischen Situation nach Aufnahme auf die Operative Intensivstation intubiert und sediert wurde. Da aber die Grundsedierung mit Propofol innerhalb von 6 Stunden wieder beendet wurde und noch keine Randomisierung auf die Studiensedierung durchgeführt worden war, erfolgte der vorzeitige Abbruch der Untersuchungen. Bei der einen morgendlichen Untersuchung wurde ein normwertiger IAP erhoben.

4.2 Patientencharakteristika

4.2.1 Gruppenverteilung

Die nach Randomisierung und Durchführung der Untersuchungsreihen zur Auswertung gekommenen 98 Patienten verteilen sich mit jeweils 49 Patienten zu gleichen Teilen auf die Fentanyl-Gruppe und die Ketanest-S[®]-Gruppe.

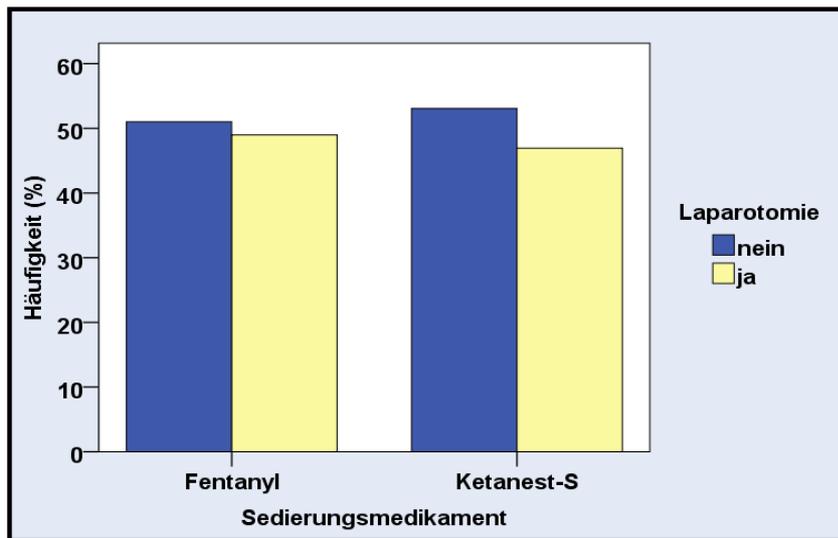


Abb. 5: Laparotomie bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Innerhalb der beiden Medikamentengruppen verteilen sich die Patienten, welche laparotomiert wurden, mit 24 Patienten in der Fentanyl-Gruppe zu 23 Patienten in der Ketanest-S®-Gruppe. Damit liegt der Anteil der Laparotomierten in der Fentanyl-Gruppe 2,1 % höher. Insgesamt beträgt der Anteil der laparotomierten Studienteilnehmer 48 % (Abb. 5).

Der Anteil der Männer und Frauen verteilt sich deutlich unterschiedlicher, was sich schon durch den höheren Anteil an männlichen Probanden erklärt. Den 30 Frauen stehen 68 Männer gegenüber. Die Männer verteilen sich mit 65,3 % in die Fentanyl-Gruppe und 73,5 % in die Ketanest-S®-Gruppe (Abb. 6). Bezogen auf das Geschlecht entfallen mit 52,9 % mehr männliche Studienteilnehmer auf Ketanest-S®. Bei den Frauen ergibt sich mit über 10 % eine höhere Differenz zugunsten von Fentanyl als Sedierungsmedikament, 17 Frauen erhielten Fentanyl (56,7 %). Unter den Geschlechtern ergibt sich keine Normalverteilung. Bei einer Häufigkeit kleiner 5 % ergibt diese Aufschlüsselung aber eine gute Validität, und der Chi-Quadrat-Test hat eine gute Zuverlässigkeit.

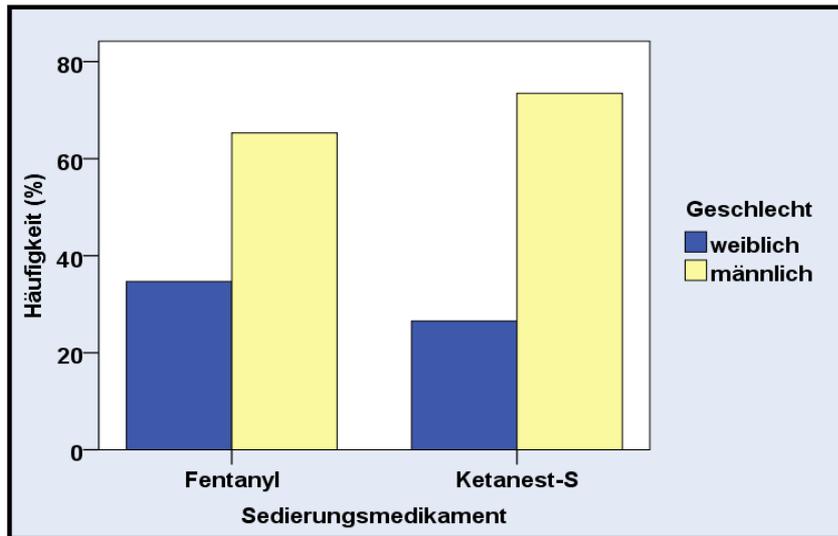


Abb. 6: Geschlecht bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Die Altersverteilung wurde in vier Stufen eingeteilt, und auch diese Werte waren nicht normalverteilt. Innerhalb der Studienteilnehmer zeigt sich, korrespondierend mit dem Patientenkollektiv der Operativen Intensivstation, eine stärkere Verteilung mit über 60 % der über 50-Jährigen. Der jüngste Patient war gerade einige Monate volljährig, und der älteste untersuchte Patient war 86 Jahre alt.

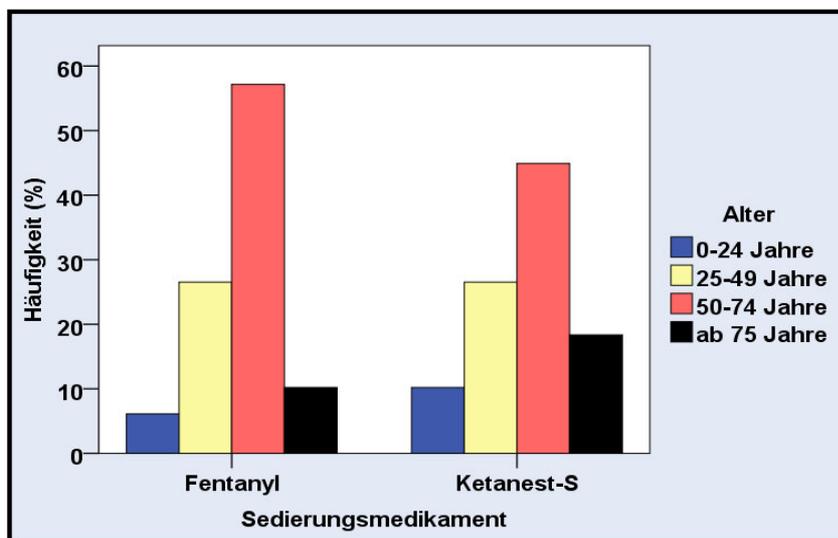


Abb. 7: Alter bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Die einzelnen Stufen der jeweiligen Altersgruppen verteilen sich mit 8,2 % auf die bis 24-Jährigen, mit 26,5 % auf die 25- bis 49-Jährigen, mit 51 % auf die Altersklasse bis 74 Jahre und mit 14,3 % auf die über 75 Jahre alten Probanden (Abb. 7). Innerhalb der Studienmedikamente ergibt sich eine annähernd ähnliche Verteilung. 6,1 % in der

Fentanyl-Gruppe sind unter 25 Jahren, 26,5 % zwischen 25 und 50 Jahren. Der Anteil der über 50-, aber unter 75-Jährigen war mit 57,1 % am höchsten, und die Patienten über 75 Jahren machten noch 10,2 % aus. In den Altersrandgruppen fällt eine deutliche Tendenz zu Ketanest-S® hin auf. Bei den jüngeren Patienten erhielt mit 62,5 % ein Großteil der unter 25-Jährigen Ketanest-S®. In der ältesten Altersgruppe der über 75-Jährigen erhielten 64,3 % Ketanest-S®. Die Verteilung auf die Studienmedikation war bei den unter 50-Jährigen hälftig ausgeglichen und bei den unter 75-Jährigen mit einer Differenz von nur 6 % knapp zu Fentanyl hin verschoben. Bezogen auf beide Studienmedikamente bestanden innerhalb der Altersverteilung keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2 Basisparameter

Zu den am Anfang erhobenen Parametern gehörte der Sedierungsgrund, die Anfangsedierung mit Sedierungsmedikamenten, die vor Beginn der Studienmedikation liefen, die Werte von Glasgow Coma Scale, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II sowie von Simplified Acute Physiology Score II bei Aufnahme auf die Operative Intensivstation und bei Untersuchungsbeginn der Studie.

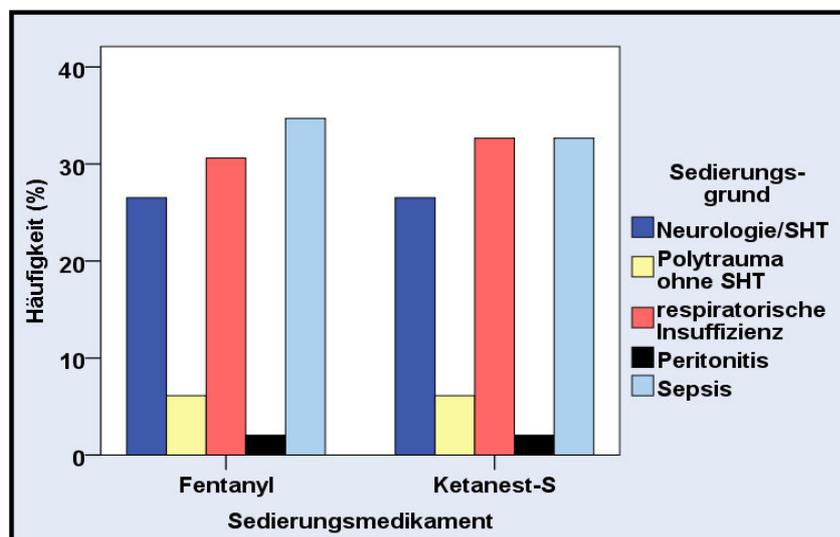


Abb. 8: Sedierungsgrund bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Die Sedierungsgründe verteilen sich in den beiden Studienmedikamentengruppen fast gleichmäßig. Jeweils 26,5 % entfallen auf neurologische Bewusstseinsveränderungen oder isolierte Schädelhirntraumata. Die Polytraumen ohne Schädelhirntrauma haben

einen Anteil von jeweils 6,1 %, und die isolierte Peritonitis zeigt mit 2 % die niedrigste Verteilung (Abb. 8). Bei den Gründen respiratorische Insuffizienz und Sepsis weist die Medikamentenverteilung kleinere Unterschiede von 3 % auf. Im Rahmen der respiratorischen Insuffizienz gibt es mit 51,6 % eine kleinere Mehrverteilung hin zu Ketanest-S[®], welche sich schon fast wieder bei der Sepsis mit 51,5 % Fentanyl als Studienmedikament ausgleicht. Zwischen den beiden Studienmedikamenten gibt es hinsichtlich der Sedierungsgründe keinerlei Signifikanz. Nimmt man die beiden großen Übergruppen Traumen mit oder ohne Schädelhirntrauma und die nichttraumatische Gruppe der respiratorischen Insuffizienz und Sepsis, so ergibt sich auch hier eine gleichmäßige Verteilung auf die beiden Studienmedikamente. Die Traumen haben einen Gesamtanteil von 32,6 %, Fentanyl und Ketanest-S[®] verteilen sich innerhalb dieser auch auf jeweils 32,6 %. Somit haben wir ein Hauptgewicht auf nichttraumatischen Gründen zur Notwendigkeit der Analgosedierung und Beatmung der untersuchten Patienten.

Bei den Anfangssedierungen wurde unterschieden zwischen Disoprivan[®] allein, einem der beiden Studienmedikamente oder einer anderen vorbestehenden Sedierung. Der größte Teil des Gesamtkollektivs erhielt vor Einschluss in die Studie keines der beiden Studienmedikamente. Im Gesamtkollektiv machte dies fast 95 % aus, aufgeschlüsselt nach 45,9 % Disoprivan[®] und 40,8 % andere sedierende oder narkotisierende Medikamente. Der Anteil derer, die vor Einschluss in die Studie noch in keiner Art und Weise medikamentös sediert waren, lag bei 8,2 %. Lediglich 3,1 % aller Studienteilnehmer erhielten vorher Fentanyl und nur 2 % Ketanest-S[®]. 45,9 % des Gesamtkollektivs wurden schon vor Beginn der Untersuchungen mit Disoprivan[®] sediert; dazu wurde bei 57,8 % die Analgesie mit Fentanyl durchgeführt sowie bei 42,2 % zusätzlich Ketanest-S[®] angeordnet. 53,1 % der Patienten, die Fentanyl als Studienmedikation bekamen, hatten vorher eine reine Sedierung mit Disoprivan[®]. Bei der Patientengruppe, die Ketanest-S[®] als Analgetikum zugeteilt bekam, hatten 4,1 % vorher Fentanyl und 4,1 % Ketanest-S[®] erhalten. Den größten Anteil vorher hatte hierbei jedoch die Gruppe der anderweitigen Sedierungen mit 46,9 %.

Die Glasgow-Coma-Scale liegt definitionsgemäß mit Minimum und Maximum zwischen 3 (schlechtester Wert) und 15 (bestmöglicher Wert). Der Mittelwert von 11,3 mit einer Standardabweichung von 5,2 ist bei beiden Studienmedikamenten gleich. 25 % der Patienten hatten bei Fentanyl einen GCS von unter 6 und bei Ketanest-S[®] von unter 5 (Abb. 9). In der Fentanyl-Gruppe hatten 35 Patienten einen GCS besser als 8 und in der Ketanest-S[®]-Gruppe 34. Die genaue Anzahl tief komatöser Patienten mit einer

GCS von 3 lag in der Fentanyl-Gruppe bei 13 gegenüber 11 Patienten in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich keine Signifikanz ($p = 0,977$).

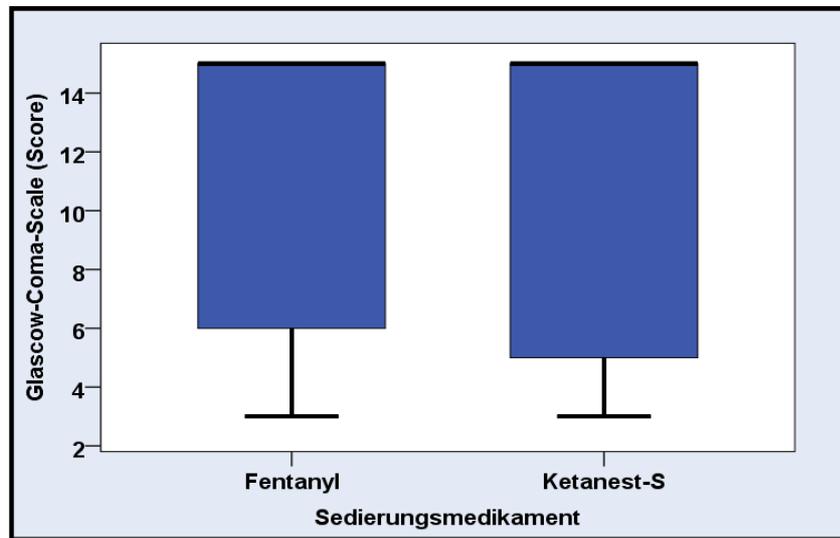


Abb. 9: GCS bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile;
dicker schwarzer Balken: Median; unteres T: niedrigster Wert

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Patientengruppen, insbesondere hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere, darzustellen, wurde bei Aufnahme der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)-Score ausgerechnet. Vergleicht man im t-Test diese normalverteilten Werte miteinander, so ergibt sich bei einem $p = 0,830$ keine Signifikanz. Der Grad der Krankheitsschwere ist annähernd vergleichbar.

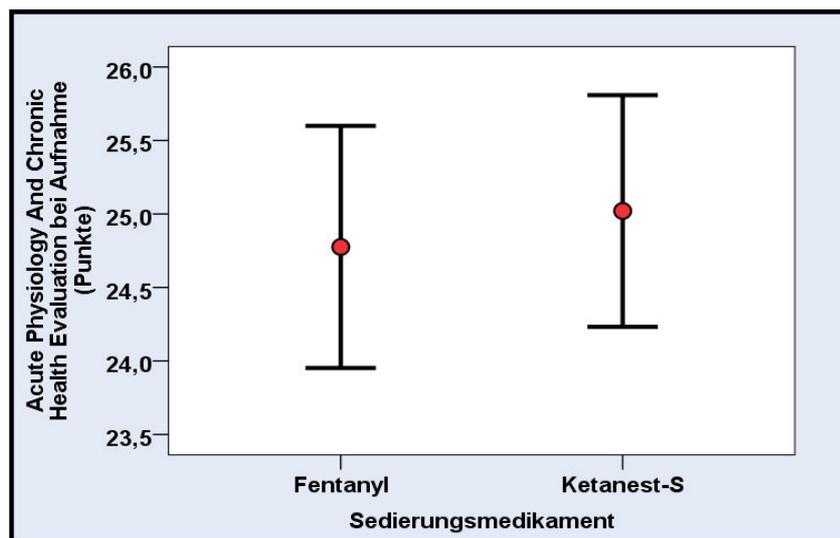


Abb. 10: APACHE-II bei Aufnahme bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

Roter Punkt: Mittelwert; Fehlerbalken: Standardabweichung

In der Fentanyl-Gruppe liegt der Mittelwert bei $24,8 \pm 5,8$ und in der Ketanest-S[®]-Gruppe bei $25 \pm 5,5$ (Abb. 10). Die maximal erreichte Punktzahl ist in beiden Gruppen mit 37 gleich hoch. Dies entspricht nicht den maximal erreichbaren Punkten von 71 beim APACHE-II-Score, aber der höchsten Letalitätswahrscheinlichkeit von 85 % (Knaus et al., 1985). Der niedrigste Scorewert in der Fentanyl-Gruppe ergab 14 Punkte und 11 Punkte in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Mit 20 und 21 Punkten lagen die 25er-Perzentile nah beieinander, und die 75er-Perzentile zeigt in beiden Medikamentengruppen den gleichen Wert von 29. Das bedeutet: 75 % des Patientenkollektives hatten bei Aufnahme auf die Operative Intensivstation einen APACHE-II-Score-Wert von bis zu 29 Punkten.

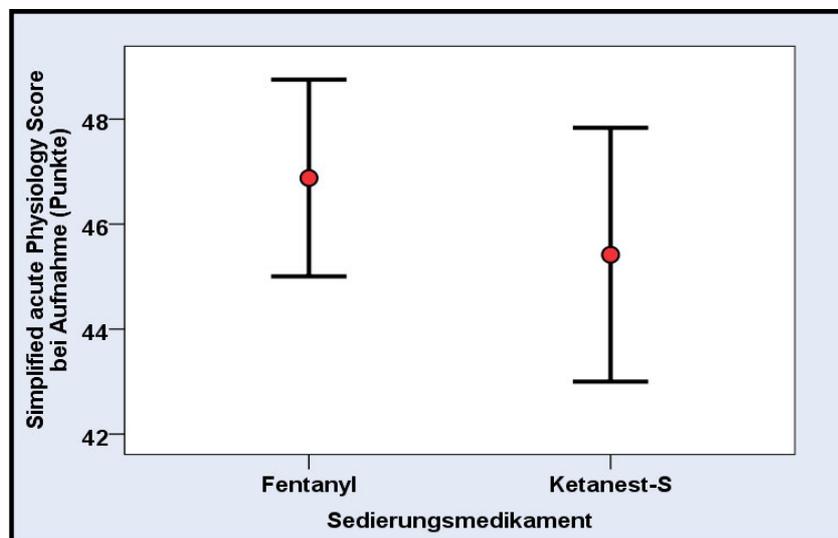


Abb. 11: SAPS II bei Aufnahme bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

Roter Punkt: Mittelwert; Fehlerbalken: Standardabweichung

Mit der Analyse des SAPS II zusätzlich zum APACHE II-Score konnte die Vergleichbarkeit der Patientenklientel hinsichtlich des Grades der Erkrankungsschwere unterstützt werden. Der Mittelwert betrug in der Fentanyl-Gruppe $46,9 \pm 13,1$ und in der Ketanest-S[®]-Gruppe $45,4 \pm 16,8$ (Abb. 11). 75 % der Studienpatienten wiesen einen Wert von 57 in der Fentanyl-Gruppe und 58 in der Ketanest-S[®]-Gruppe auf. Mit dem niedrigsten Wert bei 19, und dem höchsten Wert bei 84 zeigt die Ketanest-S[®]-Gruppe eine höhere Streubreite. Mit einem p von 0,633 konnte auch im t-Test keine Signifikanz gezeigt werden. Somit sind die Patienten der beiden Studienarme in der Beurteilung des Schweregrades ihrer Erkrankung objektiv vergleichbar. Um dies zu untermauern, wurde zum Einschluss in die Studie nochmals der Wert des Simplified Acute Physiology Score II bestimmt. Dieser wurde nur als Einmalerhebung gewertet und nicht zur Verlaufsbeobachtung. Abb. 12 zeigt den Mittelwert für Fentanyl-randomisierte Patien-

ten bei $47,8 \pm 14$ und für Ketanest-S®-randomisierte Patienten bei $45,1 \pm 16,6$. Der Median lag bei 48 zu 41,5. Bei einer fehlenden Signifikanz von $p = 0,382$ können auch diese Gruppen krankheitsübergreifend miteinander verglichen werden.

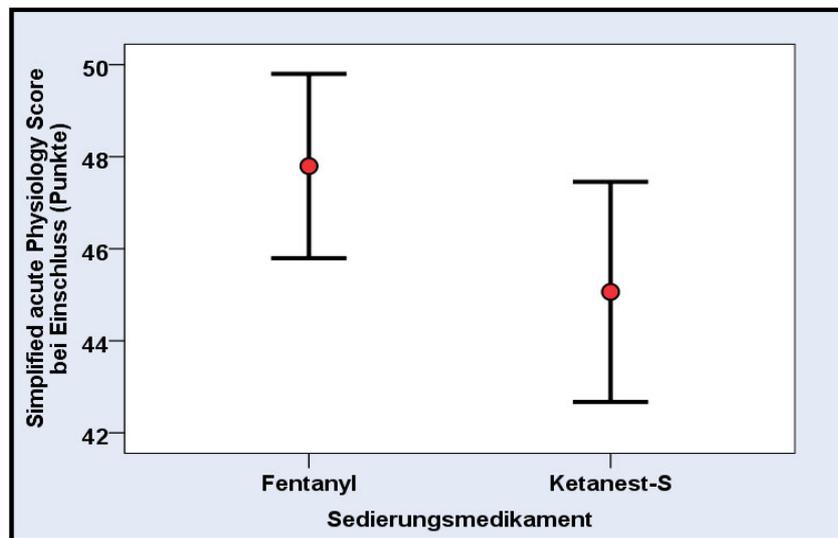


Abb. 12: SAPS II bei Einschluss bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Roter Punkt: Mittelwert; Fehlerbalken: Standardabweichung

4.3 Ergebnisse, primäre Auswertung

4.3.1 Der intraabdominelle Druck im Gesamtkollektiv

Da sich die Zahl der auswertbaren Daten zum Ende der Studie hin immer mehr verringerte, wurde für die Auswertung ein Schnitt nach 14 Tagen durchgeführt. In diesem Zeitraum sind in den beiden Studienarmen für Fentanyl und Ketanest-S® noch genügend Studienteilnehmer und Daten auswertbar.

Betrachtet man die Verteilung des Gesamtkollektivs, so ergibt sich beim intraabdominellen Druck (intra-abdominal pressure = IAP), gemessen in mmHg, eine Streubreite des Mittelwertes zwischen $10,8 \pm 6,5$ und $15,5 \pm 8$. In der Fentanyl-Gruppe schwanken die Mittelwerte zwischen $12,1 \pm 5,9$ und $14,1 \pm 7,1$. 25 % der Patienten, die Fentanyl erhalten haben, weisen intraabdominelle Druckwerte bis 6 mmHg und 11 mmHg auf, und bei 75 % der Patienten steigen die Drücke bis auf Werte zwischen 15 mmHg und 19 mmHg an (Abb. 13). Die Höchstwerte sind über den Auswertungszeitraum stark schwankend von 21 mmHg bis 40 mmHg. Die Menge der gültig auszuwertenden Messungen nimmt von 48 Patienten auf 15 an Tag 14 ab.

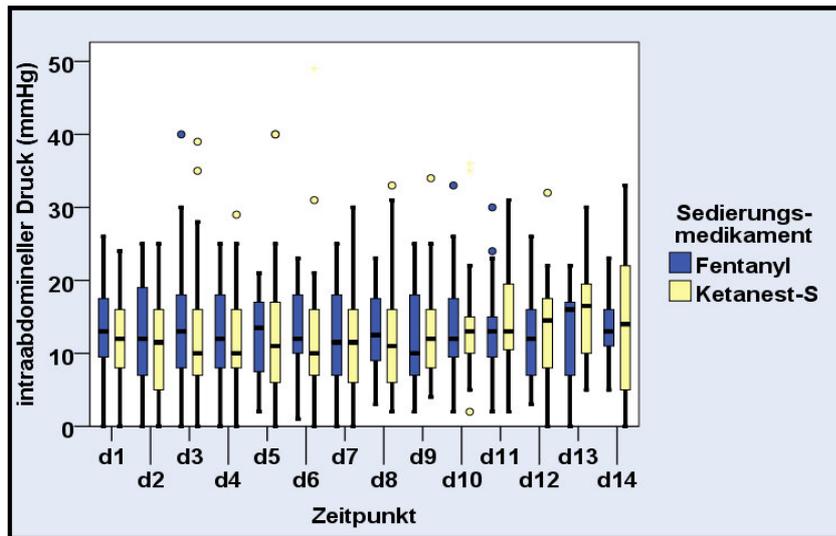


Abb. 13: IAP bei Fentanyl vs. Ketanest-S® im Verlauf

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box; oberes T: höchster Wert, unteres T: niedrigster Wert

In der Ketanest-S®-Gruppe nehmen von 49 Patienten am 14. Tag nur noch neun an der Auswertung teil. Hier liegt das Maximum der gemessenen intraabdominellen Drücke mit 25 mmHg bis 49 mmHg deutlich, aber nicht signifikant höher. Die Mittelwerte in der Ketanest-S®-Gruppe liegen in einem Bereich zwischen $10,8 \pm 6,5$ und $15,5 \pm 6,9$. In Abb. 13 fallen zwei Extremwerte an Tag 6 und 10 in der Ketanest-S®-Gruppe auf. Bei dem Extremwert an Tag 6 handelt es sich um den höchsten gemessenen intraabdominellen Druck der Studie, der bei 49 mmHg lag. Die Ausreißer, vorrangig in der Ketanest-S®-Gruppe, verteilen sich mit Werten über 30 mmHg über den gesamten Verlauf der 14 untersuchten Tage. Der schwarze dickere Mittelstrich als Median ist in den blauen Boxen der Fentanyl-Gruppe bis Tag 8 höher als in den Ketanest-S®-Boxen. An Tag 7 ist der Median mit einem Wert von 11,5 in beiden Medikamentengruppen gleich. Ab Tag 9 ist dann eine Umkehr zu beobachten. Jetzt liegt der Median bei Fentanyl ein bis zweieinhalb Zahlen niedriger. Die Mediane verteilen sich in der Fentanyl-Gruppe von 10 mmHg bis 13 mmHg und in der Ketanest-S®-Gruppe von 10 mmHg bis 16,5 mmHg etwas höher. Trotz dieser klaren Abstufungen und des „Umkehreffektes“ ergibt sich an keinem Tag eine Signifikanz der intraabdominellen Drücke zwischen den Sedierungsmedikamenten. Die zweiseitige Signifikanz wurde mit p zwischen 0,091 (an Tag 6) und 0,936 (an Tag 10) errechnet und ist damit nicht signifikant.

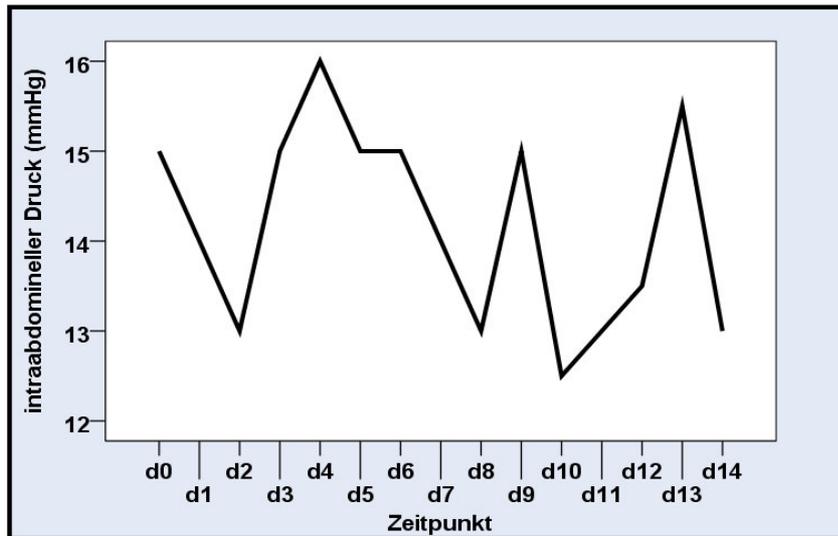


Abb. 14: Medianer IAP im Verlauf des Gesamtkollektivs

Der Vergleich der Zielparameter im medianen Verlauf, jeweils im Vergleich der einzelnen Untersuchungstage gegen Tag Null als Einschusstag in die Studie, zeigt ein sehr uneinheitliches Bild (Abb. 14). Die medianen Werte des Gesamtkollektivs liegen zwischen 12,5 mmHg und 16 mmHg. Die Signifikanzniveaus der einzelnen Tage bewegen sich zwischen 0,186 und 0,993. Im medianen Verlauf kann somit kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

4.3.2 Der intraabdominelle Druck nach Laparotomie

Vergleicht man die intraabdominellen Drücke nur bei dem Anteil der Patienten, bei denen eine Laparotomie durchgeführt wurde, so zeigen sich zwar leicht erhöhte Werte und eine höhere Streubreite der gemessenen Drücke, aber insgesamt ein dem Gesamtkollektiv ähnliches Bild.

Der Mittelwert über beide Studienmedikamente hinweg liegt zwischen $11,6 \pm 6,1$ und 19 ± 8 . Das Minimum liegt zwischen 0 mmHg von Tag 1 bis 7 und 13 mmHg an Tag 12, das Maximum zwischen 20 mmHg an Tag 5 und 49 mmHg an Tag 6. Die Anzahl gültiger Daten verringert sich von 23 auf sechs Patienten in der Fentanyl-Gruppe und fünf Patienten nach 14 Tagen in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Aufgeteilt nach beiden Studienarmen liegt der Mittelwert für Fentanyl zwischen $11,6 \pm 6,1$ und $16,6 \pm 8,1$ und für Ketanest-S[®] zwischen $12,4 \pm 7,3$ und 19 ± 8 . In der Fentanyl-Gruppe werden bis Tag 4

Drücke von 0 mmHg gemessen, bevor auch die niedrigsten Werte sich langsam erhöhen, und in der Ketanest-S[®]-Gruppe sogar bis Tag 7 (Abb. 15).

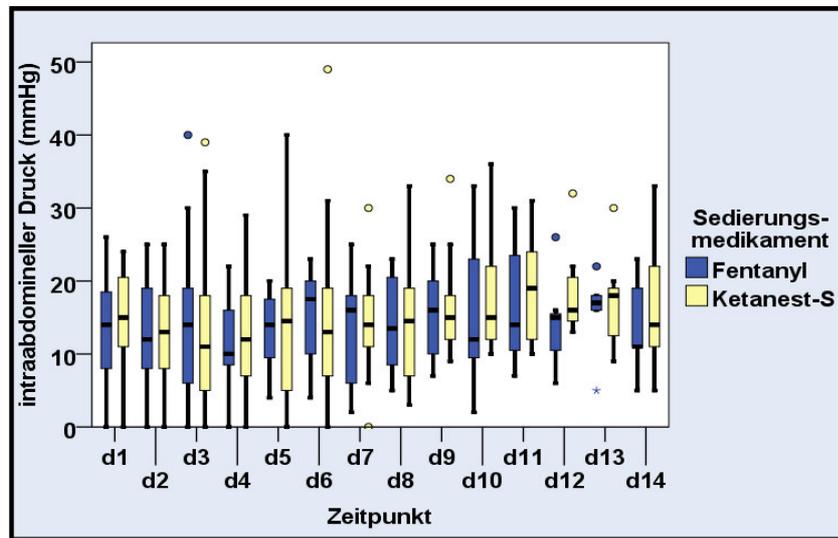


Abb. 15: IAP bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box; oberes T: höchster Wert, unteres T: niedrigster Wert

Der Median liegt in seiner Verteilung für Fentanyl bei 10 mmHg bis 17,5 mmHg und für Ketanest-S[®] bei 11 mmHg bis zu 19 mmHg. Dem stehen die Mediane des Gesamtkollektivs mit 10 mmHg bis 13 mmHg (Fentanyl) und 10 mmHg bis 16,5 mmHg (Ketanest-S[®]) entgegen. Auch in der Gruppe der laparotomierten Patienten kann bei den Medianwerten ein „Umkehreffekt“ zugunsten niedriger Werte in der Fentanyl-Gruppe erkannt werden. Ab Tag 10 sind alle Mittelwerte und Mediane bis Tag 14 in der Fentanyl-Gruppe niedriger als die entsprechenden Druckwerte in der anderen Studiengruppe. In den Tagen vor diesem „Umkehreffekt“ ist jedoch bei den laparotomierten Patienten kein einheitliches Bild an höheren Werten für die eine oder andere Studiensedierung zu erkennen. Auch hier zeigt sich mit $p = 0,222$ bis $p = 1$ keine Signifikanz zwischen den beiden Sedierungsmedikamenten.

Die intraabdominellen Drücke unter Fentanyl bei laparotomierten Patienten gegenüber nicht laparotomierten Patienten zeigen nur an einem Tag eine Signifikanz von $p = 0,020$. An Tag 9 liegt der Mittelwert bei Patienten ohne Laparotomie bei $10,3 \pm 5,9$ verglichen mit einem Mittelwert von $16,3 \pm 6,4$ bei Laparotomierten. Von einem Gesamtkollektiv von 25 Nicht- zu 24 Laparotomierten sind an diesem Tag nur noch 16 zu 9 Patienten in der Auswertung. Insgesamt liegen die Mittelwerte bei den Laparotomierten zwischen $11,6 \pm 6,1$ und $16,6 \pm 8,1$. Die Maximaldrücke erstrecken sich bei den nicht laparotomierten Patienten mit 18 mmHg bis 25 mmHg über einen engeren Bereich als

mit 20 mmHg bis 40 mmHg bei den Laparotomierten. Kalkuliert man über den Median die Ausreißer und Extremwerte mit ein, so ergibt sich mit 8 mmHg bis 15,5 mmHg zu 11 mmHg bis 17,5 mmHg trotzdem noch ein leicht erhöhtes Bild.

Auch im Vergleich der intraabdominellen Drücke der nicht- laparotomierten bzw. laparotomierten Patienten unter Ketanest-S[®] sind die Werte bei den laparotomierten Patienten erhöht. Der Gesamtmittelwert von $12,4 \pm 7,3$ bis 19 ± 8 ist gegenüber den Nichtlaparotomierten der Ketanest-S[®]-Gruppe erhöht, aber auch gegenüber den Laparotomierten der Fentanyl-Gruppe. Bis Tag 3 gibt es in der Patientengruppe der Nichtoperierten noch Drücke mit einem Wert von 0 mmHg, welche sich in der operierten Gruppe sogar noch bis Tag 7 zeigen. Die Maxima liegen bei 27 mmHg gegenüber 49 mmHg. Im Mann-Whitney-U-Test fällt an Tag 1 ein Trend mit einem $p = 0,052$ gegenüber höheren Werten bei den laparotomierten Patienten auf. Unter den 23 laparotomierten Patienten ergab sich ein Mittelwert von $14,2 \pm 7$ und ein korrigierter Median von 15. Bei den 26 Nichtlaparotomierten lagen der Mittelwert von $11 \pm 4,7$ und der Median von 10,5 niedriger. Deutlicher wird dieses jedoch ab Tag 7: Bei $p = 0,040$ an Tag 7, $p = 0,004$ an Tag 9, $p = 0,014$ an Tag 10, $p = 0,045$ an Tag 11 und $p = 0,015$ an Tag 12 zeigen sich deutliche Signifikanzen für höhere intraabdominelle Drücke bei den Laparotomierten in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Tag 8 zeigt bei noch 10 laparotomierten Patienten und einem Mittelwert von 16 ± 10 gegen $8,8 \pm 4,6$ der nicht laparotomierten Patienten nur einen Trend zu höheren Werten nach Laparotomie ($p = 0,072$).

4.4 Zusätzliche Analysen

4.4.1 Bewertung der Magen-Darm-Motilität

4.4.1.1 Abgeführte Stuhlmenge

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs der Fentanyl-Gruppe variiert zwischen $221,9 \pm 435,1$ an Tag 1 und $656,7 \pm 657,6$ an Tag 13. Dem gegenüber steht die Ketanest-S[®]-Gruppe mit einem engeren Bereich von $240,8 \pm 358,2$ an Tag 1 und $570,8 \pm 429,8$ an Tag 12. Bei den Maxima des Gesamtkollektivs zeigt Ketanest-S[®] eine größere Ausdehnung von 700 ml bis 3.000 ml, bei Fentanyl reicht die Spanne von 1.100 ml bis 2.500 ml. Die Gesamtanzahl von Patienten bzw. auswertungsfähigen Zahlen für diesen Parameter verringert sich von 49 in der Fentanyl-Gruppe auf 15 und in der Ketanest-S[®]-Gruppe von 49 auf 9. Dabei zeigen sich bis Untersuchungstag 7 ein vornehmlich

paralleler Verlauf und in der zweiten Untersuchungshälfte deutlich weiter auseinanderklaffende Gruppenmengen. Bis zum Ende dominieren zahlenmäßig jederzeit Patienten mit Fentanyl als Sedierung.

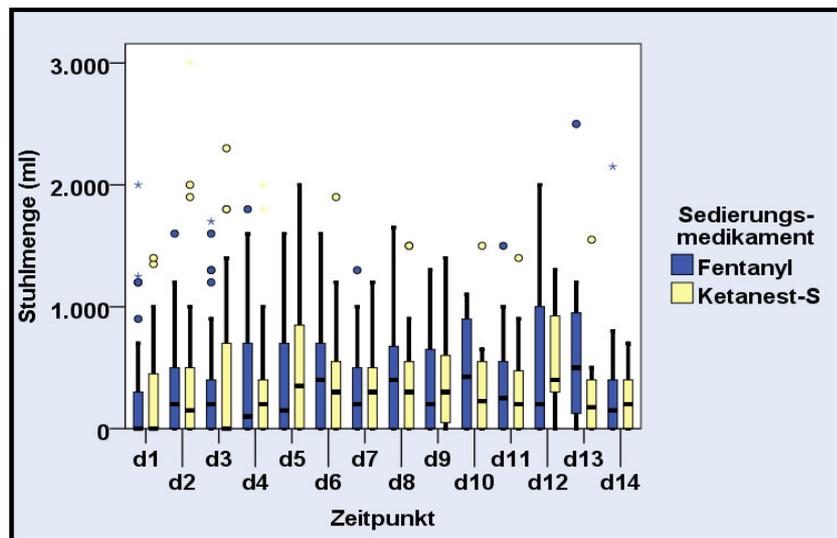


Abb. 16: Stuhlmenge bei Fentanyl vs. Ketanest-S® im Verlauf

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box, oberstes T: höchster Wert

Die Ausreißer und Extremwerte verteilen sich fast gleichmäßig über beide Gruppen und den gesamten Untersuchungszeitraum mit einer kleineren Häufung in den ersten vier Tagen. Berücksichtigt man die Ausreißer und Extremwerte und schaut sich den Verlauf der Mediane an, so fällt in beiden Gruppen ein repräsentativer Verlauf auf. Beginnend mit 0 ml ergibt sich in der Fentanyl-Gruppe eine Steigerung der Stuhlmenge bis zu Tag 6 mit einer kleineren Spitze von 400 ml. Diese Steigerung kann auch in den Werten der 75er-Perzentile nachvollzogen werden. Diese bilden mit einer ersten Spitze von 700 ml über die Tage 4 bis 6 ein Plateau (Abb. 16). Auch die Mittelwerte steigern sich von 221,9 ml bis zu 451,7 ml an Tag 6. Danach zeigen sich schwankende Verläufe, mit Stuhlgangsmengen zwischen 200 ml im Median und 400 ml in den Mittelwerten, welche sich zu einer erneuten größeren Spitze an Tag 13 aufbauen. Der Median an Tag 13 beträgt 500 ml, der Mittelwert 656,7 ml und die 75er-Perzentile 1.000 ml. Mit einem $p = 0,088$ zeigt sich hier ein Trend zu höheren Werten des Inhaltes des Darmrohres unter Fentanyl-Sedierung. Der entsprechende Tag mit Ketanest-S®-Sedierung weist Werte im Median von 175 ml und im Mittelwert von 295,8 ml auf. Vergleicht man die Mittelwerte untereinander, ergibt sich ein eher ungleichmäßiges Bild ohne erkennbaren Verlauf oder Betonung. In der Ketanest-S®-Gruppe zeigt sich nach einer langsam zunehmenden Steigerung der Werte eine erste kleiner Spitze an Tag 5: im Mittel-

wert mit 481,6 ml, im Median mit 350 ml und die 75er-Perzentile mit 850 ml. Der weitere Verlauf bleibt bei minimalen Schwankungen eher stabil um die 300 ml im Median. Einen zweiten, größeren Gipfelwert gibt es dann an Tag 12; hier haben sich Medianwerte von 400 ml und Mittelwerte von 570,8 ml ergeben. Im Vergleich der beiden Medikamentengruppen zeigt sich aber kein Trend bzw. keine Signifikanz. Die restlichen p-Werte liegen zwischen 0,271 und 0,929.

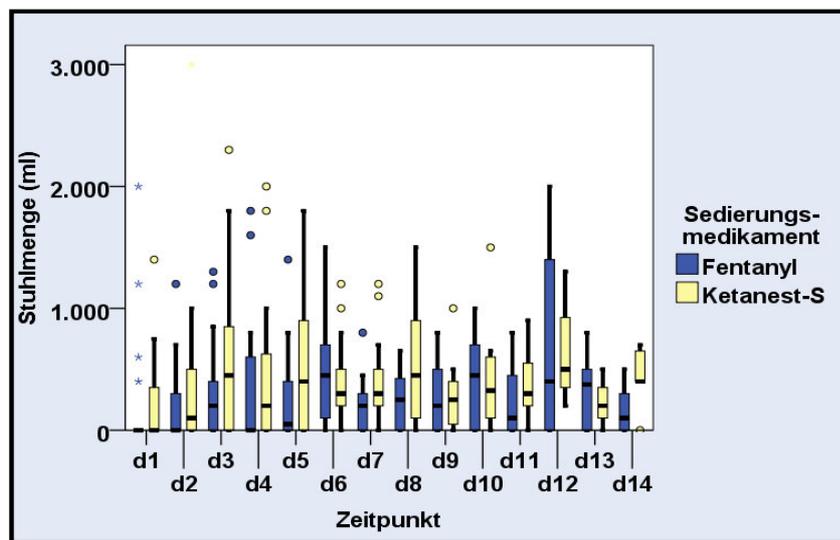


Abb. 17: Stuhlmenge bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box; oberes T: höchster Wert, unteres T: niedrigster Wert

Im Vergleich der beiden Studienmedikamente nur in der Gruppe der laparotomierten Patienten zeigen sich kleinere Auffälligkeiten in den Verläufen, aber keine Signifikanzen und Trends. Die p-Werte liegen zwischen 0,111 und 0,928. Die Mittelwerte dieses Kollektivs an laparotomierten Patienten erstrecken sich von $182,6 \pm 485,8$ an Tag 1 bis $742,9 \pm 840,4$ an Tag 12. Der Mittelwert in der Ketanest-S[®]-Gruppe variiert zwischen $200 \pm 363,4$ an Tag 1 und $650 \pm 434,9$ an Tag 12. Bis zu diesem Tag liegen die Mengenangaben in der Ketanest-S[®]-Gruppe, bis auf zwei Ausnahmen an Tag 6 und 10, in den 75er-Perzentilen immer höher (Abb. 17). Im Vergleich der Maxima fallen die Stuhlmengen unter Fentanyl-Sedierung nach der ersten Woche ab Tag 7 noch mal deutlich unter 1.000 ml ab. Beide Gruppen zeigen auch in den Maximalwerten an den letzten beiden Tagen erneut einmal eine deutliche Absenkung der abgeführten Mengen. Außerhalb der Tage 6 und 10 fallen die Medianwerte der Gruppe derer, die Ketanest-S[®] zur Sedierung erhielten, immer höher aus, jedoch ohne jegliche Signifikanz. Eine Besonderheit fällt bei der abgeführten Stuhlmenge in den 25er-Perzentilen in Abb. 17 auf:

25 % der Patienten in der Fentanyl-Gruppe haben an allen Untersuchungstagen keinen Stuhlgang.

In der Fentanyl-Gruppe beträgt der Anteil der untersuchten Patienten mit Laparotomie 23 Patienten, aber an Tag 14 sind davon nur noch sechs in der Untersuchungsreihe. Der Mittelwert schwankt zwischen $166,7 \pm 206,6$ und $742,9 \pm 840,4$. Der Median bleibt bis Tag 5 bei 0 ml und zeigt seinen höchsten Wert mit 450 ml an Tag 6 und Tag 10. Der höchste Median mit 900 ml zeigt sich im Anteil der nicht laparotomierten Patienten an Tag 13, und am selben Tag ergibt sich auch das Maximum in diesem Gesamtkollektiv mit 2.500 ml. In der nicht operierten Gruppe unter Fentanyl-Sedierung erstreckt sich der Mittelwert von $258,0 \pm 389,4$ an Tag 1 bis zu $866,7 \pm 755,0$ an Tag 13. An Tag 13 wurde auch die höchste mediane Menge mit 900 ml gemessen. Die Zahl der ausgewerteten Untersuchungen nimmt bis Tag 14 von 25 auf 9 Patienten ab. Mit einem $p = 0,092$ an Tag 1 und einem $p = 0,095$ an Tag 13 zeigt sich ein geringer Trend zu höheren Stuhlmengen der nicht laparotomierten Patienten unter Fentanyl-Sedierung. Mit einem $p = 0,032$ ist an Tag 8 eine einzelne Signifikanz zu höheren Zahlen für die Gruppe der nicht laparotomierten Patienten zu erkennen. Hier beträgt der Mittelwert bei den Patienten ohne Laparotomie $615,6 \pm 493,9$ gegenüber $245,8 \pm 249,1$ bei den Patienten mit Laparotomie. Ein gleiches Verhältnis ergibt sich bei den entsprechenden Medianwerten (550 ml zu 250 ml). An den übrigen Tagen errechnen sich die p-Werte von 0,137 bis 0,931 ohne Signifikanzen.

In der Gruppe der Patienten, die Ketanest-S[®] als Studienmedikament erhielten, zeigten sich lediglich zwei Tage mit einem Trend hin zu höheren Stuhlmengen. Interessanterweise fielen diese in der Gruppe der laparotomierten Patienten auf. Die p-Werte lagen bei 0,056 (Tag 3) und 0,080 (Tag 14). Die sonstigen p-Werte verteilten sich zwischen 0,166 und 0,740, so dass sich hier keine Signifikanzen ergaben. Die höhere Messung der abgeführten Stuhlmenge für laparotomierte Patienten zeigt sich auch in der Streubreite der Mittelwerte. Diese liegen bei den nicht laparotomierten Patienten mit $75 \pm 95,7$ und $526,4 \pm 525,3$ niedriger als bei den laparotomierten Patienten mit $200 \pm 363,4$ und $650 \pm 434,9$. Die Zahl der ausgewerteten Patienten verringert sich von 23 auf fünf Patienten in der Gruppe der laparotomierten Patienten gegenüber 26 auf vier nicht abdominalchirurgisch versorgte Studienteilnehmer.

4.4.1.2 Reflux

Der Inhalt des Magensondenbeutels in ml/24 h zeigt die Menge an Sekreten an, die nicht aus dem Magen weitertransportiert bzw. im Sinne eines hohen paralytischen Ileus wieder zurückgedrückt wurden. Diese Regurgitationen entsprechen einem Reflux, der als Zeichen einer nicht funktionierenden Magen-Darm-Passage aufgenommen wurde.

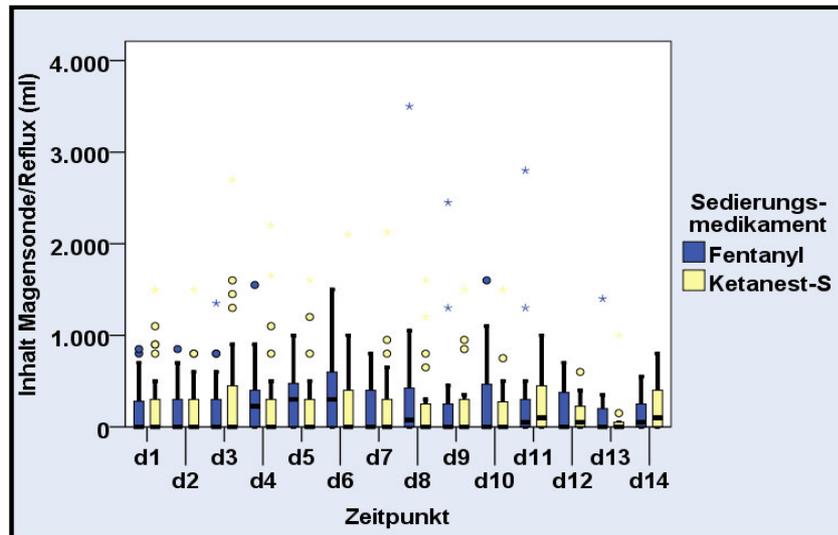


Abb. 18: Reflux bei Fentanyl vs. Ketanest-S® im Verlauf

Obere Boxende: 75. Perzentile, untere Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median;
Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box, oberstes T: höchster Wert

Die Refluxmengen beider Sedierungsmedikamente zeigen, besonders in der Ketanest-S-Gruppe, einige Ausreißer und Extremwerte. Die maximalen Mengen liegen in der Fentanyl-Gruppe zwischen 550 ml und 3.500 ml, in der Ketanest-S®-Gruppe zwischen 600 und 2.700 ml. Die Mittelwerte verteilen sich auf $146,0 \pm 193,0$ an Tag 14 und $344,1 \pm 390,8$ an Tag 6 unter Fentanyl. Bei Ketanest-S® als Studienmedikament liegen die Mittelwerte etwas niedriger, an Tag 13 bei $104,2 \pm 285,6$ als niedrigster Mittelwert und an Tag 3 bei $335,0 \pm 550,7$ als höchster Mittelwert. Im gesamten Kollektiv haben jeweils 44 bzw. 45 Patienten an der Auswertung teilgenommen. Diese Zahlen reduzierten sich über die Untersuchungstage bis auf 14 Patienten in der Fentanyl-Gruppe und neun in der Ketanest-S®-Gruppe. Auffällig ist im Verlauf der deutlich höhere Medianwert bei Fentanyl über die Tage 4 bis 6. Betrachtet man die Mediane im Gesamtverlauf, zeigt sich ein eher einheitliches Bild mit 0 ml. Die eben angesprochenen drei Tage in der Fentanyl-Gruppe haben Medianwerte von 225 ml und 300 ml. Diese plateauähnliche Erhebung zeigt sich in den 75er-Perzentilen und in den Mittelwerten nicht so deutlich. Ihre Spitze hat jedoch an Tag 5 mit einem p von 0,049 eine Signifikanz zu

niedrigeren Refluxmengen unter Ketanest-S®: Dieser Tag zeigt den einzigen relevanten p-Wert. Die sonstigen p-Werte verteilen sich im direkten Vergleich der Studienmedikamente ohne Signifikanzen zwischen 0,192 und 0,959.

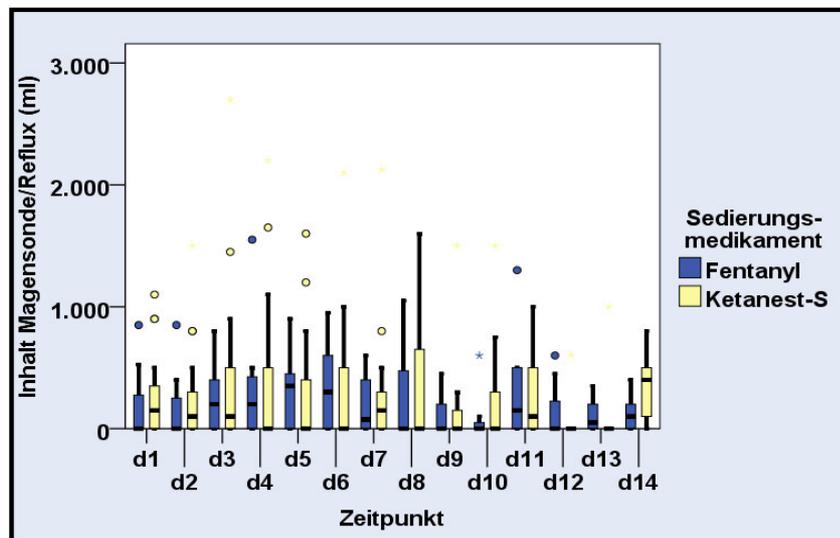


Abb. 19: Reflux bei Fentanyl vs. Ketanest-S® im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie

Obere Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median;
Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box, oberstes T: höchster Wert

Betrachtet man diesen Parameter nur bei den 46 laparotomierten Patienten, so können keine Signifikanzen für diese Tage berechnet werden, auch nicht für einige auffällige Untersuchungstage. Die p-Werte liegen zwischen 0,226 und 0,927. Alle Ausreißer und Extremwerte liegen über 1.000 ml. Der größte Anteil findet sich in der Ketanest-S®-Gruppe, wie anhand der blauen Kreise in Abb. 19 dargestellt. Die ersten drei Tage zeigen in der Ketanest-S®-Gruppe abnehmende Mengen an Mageninhalt mit darauf folgenden Nullwerten. Die Hälfte der Patienten hat bis auf zwei Ausnahmen nach Tag 3 Null ml Reflux. In der Fentanyl-Gruppe baut sich genau gegensätzlich ein stetig zunehmender Reflux bis hin zu über 300 ml an Tag 5 und 6 auf; danach fallen die Messungen wieder auf 0 ab. Am letzten Tag überwiegt mit 400 ml der Inhalt der Magensonde in der Ketanest-S®-Gruppe. Die Mittelwerte der jeweiligen Sedierungsmedikamente verteilen sich zwischen $87,5 \pm 210,0$ und $335,0 \pm 336,5$ (Fentanyl) und zwischen $85,7 \pm 226,8$ und $402,6 \pm 630,8$ (Ketanest-S®).

Unter Sedierung mit Fentanyl zeigt sich beim Vergleich des Magenentleerungsverhaltens zwischen Laparotomierten und Nichtlaparotomierten ein einziger Tag mit einem Trend zu mehr Reflux nach Laparotomie ($p = 0,074$). Die sonstigen p-Werte zeigen bei einer Verteilung zwischen 0,118 und 0,920 keine Signifikanzen. An Tag 10 findet sich bei den Nichtlaparotomierten der höchste Mittelwert mit $439 \pm 549,8$, gleichzeitig aber

auch an diesem Tag der entsprechend niedrigste Wert in der Gruppe der laparotomierten Patienten mit dem Mittelwert von $87,5 \pm 210$. Trotz dieser Diskrepanz errechnet sich kein signifikanter p-Wert.

In der Gruppe der Patienten, die Ketanest-S® als Studienmedikament erhalten haben, zeigt sich bezogen auf die Menge an Magensondeninhalt an Tag 12 eine Signifikanz bei einem p-Wert von 0,030 und an Tag 14 ein Trend ($p = 0,072$) ebenfalls zu mehr Reflux nach Laparotomie. Die übrigen Tage zeigen mit p-Werten zwischen 0,202 und 0,726 keinen vergleichbaren Unterschied.

4.4.1.3 Abführmaßnahmen

Die Abführmaßnahmen waren in vier einzelne Stufen von „keine notwendige Intervention“ bis zu „adjuvante Verfahren“ unterteilt. Im Gesamtkollektiv beider Studiengruppen ergibt sich auf diese Stufen bezogen ein klares Bild einer Rangfolge notwendiger Abführmaßnahmen. Über die 14 ausgewerteten Tage benötigten zwischen 54,3 % und 83,3 % der Studienteilnehmer keine abführende Unterstützung bzw. hatten eine spontane Defäkation. Im Verlauf der einzelnen Tage halten sich dabei die ersten sechs Tage im Bereich von 60 % – mit einer kleineren Abweichung von 54,3 % an Tag 2 und 56 % an Tag 1. Um die 70 % der Patienten benötigen ab Tag 7 keine medikamentöse Therapie zur Stuhlentleerung, was sich an den letzten beiden Tagen nochmals steigerte. Der größte Anteil an „keinerlei Maßnahmen“ ist an Tag 13 mit 77,8 % und an Tag 14 mit 83,3 % zu verzeichnen. In der ersten Woche teilen sich die durchgeführten medikamentösen Maßnahmen noch nach ihrer Abstufung auf. Die orale Medikation liegt bis auf Tag 1 (18,6 %) bei ca. 30 %, um über die zweite Woche auf ca. 20 % zu sinken. Tag 11 liegt mit nochmals 32,4 % außerhalb dieses Bereiches, und auch Tag 14 ist mit 12,5 % nochmals deutlich erniedrigt. Die intravenös zugeführten Prokinetika stehen in den ersten drei Tagen mit knapp unter 10 % auf der dritten Stufe, sinken aber über den Verlauf der Untersuchungstage bis Tag 8 auf 2 %. An Tag 10 gibt es einen kleinen Ausreißer mit 11,1 % in der Gesamtverteilung, und ab Tag 12 werden überhaupt keine i.v.-Therapeutika zur Magen-Darm-Stimulation mehr verabreicht. An den Tagen 5 bis 8 dreht sich auch das Verhältnis innerhalb der einzelnen Verabreichungsstufen um. An diesen Tagen werden mehr adjuvante medikamentöse Verfahren durchgeführt als „klassische“ intravenöse Prokinetika verabreicht. Der Anteil der durchgeführten adju-

vanten Verfahren liegt zwischen 2,2 % (Tag 9) und 8,3 % (Tag 10) und zeigt einen schwankenden, nicht zu charakterisierenden Verlauf.

Auch hinsichtlich des Anteils der jeweiligen Studienmedikamente an diesem Gesamtkollektiv ergibt sich innerhalb der einzelnen Stufen ein teils bezeichnender Verlauf. Innerhalb des hohen Anteils mit nicht notwendiger Therapie übertrifft der Anteil der Patienten, die Ketanest-S[®] erhielten, bis Tag 7 bei Werten zwischen 51 % und 60,8 % den Anteil dieser nicht behandelten Patienten in der Fentanyl-Gruppe. Im Verlauf der Tage 8 bis 14 liegt der Anteil der Patienten ohne Maßnahmen, die Fentanyl zur Sedierung erhalten hatten, mit Werten von 52,4 % bis 60 % höher als in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Von den Patienten, die orale Prokinetika benötigten, ist der Anteil derer, die Ketanest-S[®] erhielten, an allen Tagen deutlich niedriger als bei den Patienten, die Fentanyl bekamen. Ab Tag 6 erhielten nur Patienten der Fentanyl-Gruppe adjuvante Verfahren zur Förderung der Magen-Darm-Motilität. Eine Ausnahme bildet Tag 11, an dem insgesamt zwei Patienten (5,9 % der Gesamtpatienten) adjuvante Medikamente erhalten hatten, die sich zu 50 % auf Fentanyl und Ketanest-S[®] aufteilten. In dieser Stufe ist neben Erythromycin[®] als Makrolidantibiotikum vor allen Narcanti[®] als Opioidantagonist verwendet wurden.

Die Anzahl der ausgewerteten Fälle nimmt von Tag 1 mit 97 Patienten stetig auf 24 Patienten an Tag 14 ab. Nach der ersten Woche ist mit 49 Patienten an Tag 8 schon die Hälfte der Untersuchungen abgeschlossen. Im Chi-Quadrat-Test-Vergleich der Studienmedikamente Fentanyl und Ketanest-S[®] liegen bei Werten zwischen $p = 0,110$ und $p = 0,799$ keine signifikanten Unterschiede vor. Lediglich an Tag 7 kann mit einem p-Wert von 0,064 ein Trend erkannt werden: Von den 70,7 %, die keinerlei Therapie benötigten, hatten 51,2 % Ketanest-S[®] erhalten. In der Stufe eins (oral) erhielten 76,9 % der 13 Patienten dieser Stufe Fentanyl, in der Stufe zwei (i.v.) erhielten alle 100 % der zwei Patienten Ketanest-S[®] und in der Stufe drei (adjuvant) erhielten alle 100 % der zwei Patienten Fentanyl als Studienmedikament.

Vergleicht man die einzelnen Stufen innerhalb des jeweiligen Sedierungsregimes, sind einzelne Auffälligkeiten und Verläufe zu erkennen, die aber bis auf den beschriebenen Trend an Tag 7 keine Signifikanzen aufweisen. In der Fentanyl-Gruppe nimmt der Anteil der Patienten in der Stufe ohne Abführmaßnahmen von 62,5 % auf 43,5 % in den ersten drei Tagen ab. Ab Tag 7 benötigen dann über 60 % der Fentanyl-Gruppe für den Rest des Untersuchungszeitraumes keine unterstützenden Maßnahmen. Mit einer kleinen Schwankung an den Tagen 10 und 11 steigert sich dieser Anteil kontinuierlich

auf 80 % in der Fentanyl-Gruppe. Ab Tag 11 werden in der Fentanyl-Gruppe auch keine Prokinetika der Stufe zwei (i.v.) mehr verabreicht. Bei den damals nicht „klassischen“ intravenösen Medikamenten, adjuvanten Verfahren, kann man über jeweils fünf Tage eine Steigerung des Bedarfs erkennen: von Tag 1 mit 8,3 % zu Tag 5 mit 13,9 %, um dann beginnend ab Tag 6 mit 5,7 % wieder auf 15 % an Tag 10 zu steigen. Auswertungsbedingt hört die nächste Steigerung an Tag 14 auf. Die Anzahl der ausgewerteten Fälle liegt zwischen 15 und 48, im Vergleich zu neun Patienten am letzten Tag und 49 am ersten Tag in der Ketanest-S[®]-Gruppe.

In der Ketanest-S[®]-Gruppe liegt der Anteil der Patienten ohne notwendige medikamentöse Unterstützung der Darmtätigkeit jederzeit über 50 %. Außer an den Tagen 10 (56,2 %) und 11 (53,3 %) kann man sogar eine deutliche Zweiteilung erkennen. Die Zahlen für die erste Woche bis Tag 6 variieren zwischen 61 % und 69,7 % und ab Tag 7 mit der erwähnten Schwankung zwischen 75 % und 88,9 %. Ab Tag 6 werden in dieser Sedierungsgruppe keine nennenswerten adjuvanten Verfahren mehr durchgeführt. Lediglich an Tag 8 und Tag 11 hat jeweils ein unterschiedlicher Patient außerhalb der normalen Routine einmalig Erythromycin[®] erhalten. Der Anteil der adjuvanten Verfahren in der Ketanest-S[®]-Gruppe war im Vergleich zur Fentanyl-Gruppe immer deutlich niedriger. Ab Tag 12 sind auch in der Ketanest-S[®]-Gruppe dann keine intravenösen Prokinetika mehr verabreicht wurden. Der Anteil der verordneten intravenösen „klassischen“ Abführmaßnahmen ist an den Tagen 1 bis 7 und an Tag 10 unter Ketanest-S[®] deutlich höher. Auch zeigen die Tage 10 und 11 als einzige Tage im Auswertungszeitraum einen höheren Prozentsatz von nicht notwendigen medikamentösen Unterstützungen in der Fentanyl-Gruppe. Der Anteil der Patienten ohne Abführmaßnahmen bzw. mit spontaner Defäkation liegt sonst in der Ketanest-S[®]-Gruppe immer höher, jedoch ohne jede Signifikanz.

Um Unterschiede in der Notwendigkeit einer medikamentösen Förderung der Magen-Darm-Tätigkeit zwischen dem Einschlusstag und den jeweiligen Untersuchungstagen 1 bis 14 festzustellen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Mc Nemar eingesetzt. Zur Auswertung wurden zwei Gruppen gegenübergestellt, in der die einzelnen medikamentösen Stufen zu einer Gruppe von abführender Therapie zusammengefasst wurden. In diesem Vergleich „ja“ gegen „nein“ kann man über die verschiedenen p-Werte einen charakteristischen Verlauf vor allem bezogen auf den Bedarf an Unterstützung der Magen-Darm-Tätigkeit erkennen. Die ersten Tage bis Tag 6 zeigen mit p-Werten von 0,000 und 0,009 Signifikanzen zu mehr Prokinetikabedarf an. Zu Beginn der zweiten Woche zeigt sich mit p-Werten zwischen 0,125 und 0,500 (Tag 14) keine Signifikanz

mehr im Vergleich der einzelnen Tage. Mit Signifikanzen bei $p = 0,035$ und $p = 0,021$ in einer geringeren Abstufung bilden die Tage 10 und 11 hier eine Ausnahme. Mit dem Trend an Tag 12 ($p = 0,070$) verändert sich dies wieder hin zu fehlenden Signifikanzen.

4.4.2 Sedierungsqualität

4.4.2.1 Ramsay-Sedation-Scale

Alle ausgewerteten Punkte liegen in dem score-typischen Bereich von 0 bis 6. Nach dem Grad der Tiefe des Bewusstseins sind die Boxplots daher von der höchsten Punktzahl ausbreitend zur niedrigstmöglichen Punktzahl angeordnet. Bei beiden Sedierungsmedikamenten fallen schon in den ersten Tagen Ausreißer außerhalb der Boxen auf. Der Scorewert von 6 für tief komatöse Patienten ist in beiden Studiengruppen an allen ausgewerteten Tagen dabei. Der Scorewert von 2, ab dem von einem wachen Patienten gesprochen wird, zeigt sich in der Fentanyl-Gruppe schon frühzeitig und durchgehend ab Tag 3, in der Ketanest-S[®]-Gruppe erst ab Tag 6 (Abb. 20). Die Anzahl der ausgewerteten Patienten nimmt in beiden Gruppen kontinuierlich ab, von 48 auf 15 Patienten in der Fentanyl-Gruppe und von 49 auf 9 in der Ketanest-S[®]-Gruppe.

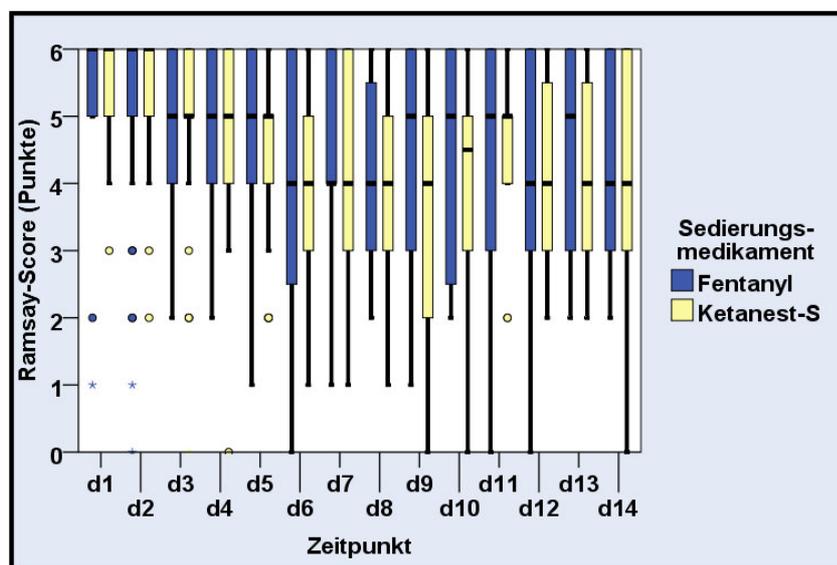


Abb. 20: RSS bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median;
Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box, unteres T: niedrigster Wert

Der die Ausreißer einkalkulierende Median verläuft in beiden Studiengruppen bis Tag 8 gleich. Nach Tag 2 und Tag 5 sinkt er auf die jeweils nächstniedrigere Stufe bis zu einem Wert von 4 an den Tagen 6 bis 8. In der Fentanyl-Gruppe kommt es ab Tag 9 wieder zu einer Erhöhung des Ramsay-Wertes und zu einer Vertiefung des sedierten Zustandes. Diese erneute Vertiefung macht sich in der Ketanest-S[®]-Gruppe erst langsam über einen Halbschritt von Tag 9 nach Tag 11 bemerkbar. Auch liegt der Mittelwert mit $3,7 \pm 1,8$ und $3,9 \pm 1,7$ an diesen beiden Tagen auf dem niedrigsten Niveau. Der Abstieg zu niedrigeren Punktwerten wird im Medianbereich und auch bei den Mittelwerten nicht fortgesetzt. Bis zum letzten Tag schwanken die Punkte des Ramsay-Scores im Bereich von 4 und 5. In beiden Sedierungsgruppen gibt es an allen 14 Tagen einen hohen Anteil von tief komatösen Patienten.

Auf die gesamte Datenmenge bezogen gibt es im Ausmaß der Perzentile 25, der Perzentile 75 und des Medians keinen Unterschied zwischen den beiden Studienmedikamenten. Der Mittelwert in der Fentanyl-Gruppe liegt zwischen $5,6 \pm 1$ und $3,9 \pm 2$ und in der Ketanest-S[®]-Gruppe zwischen $5,5 \pm 0,6$ und $3,7 \pm 1,8$. Trotz der aufgezeigten Unterschiede zwischen den einzelnen Boxen ergibt sich mit p zwischen 0,129 und 0,986 keine Signifikanz.

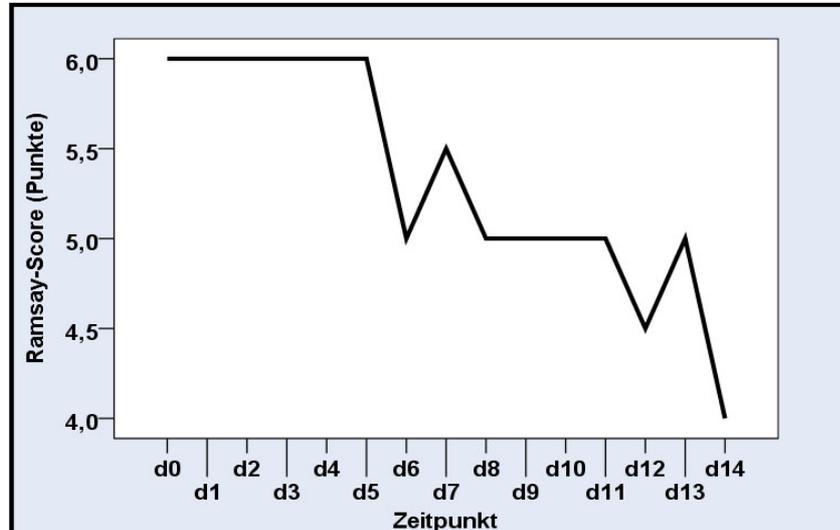


Abb. 21: Mediane RSS im Verlauf des Gesamtkollektivs

Vergleicht man im medianen Verlauf des Ramsay-Scores bei dem Gesamtkollektiv den Einschlusstag mit den einzelnen Untersuchungstagen, zeigt sich der in Abb. 21 beschriebene stufenweise Verlauf nach unten. An Tag 6 wird der Wert 5 erreicht und an Tag 14 der Wert 4. Auf dem Weg dahin befinden sich zwei kleine Schwankungen um 0,5 Punkte nach oben an Tag 7 bzw. nach unten an Tag 12. Es zeigt sich aber auch,

dass das Gesamtkollektiv im Ramsay-Score sehr langsam den Wert wechselt und dass der Bereich mit Werten zwischen 6 und 4 eher hoch ist. Somit bestehen über einen längeren Verlauf hinweg zu tiefe Sedierungen.

4.4.2.2 Behandlungsbedürftige Durchgangssyndrome

Fasst man die verschiedenen Stufen des Durchgangssyndroms beider Medikamentengruppen zusammen, so erhält man einen Anteil von 35 Patienten mit einem Durchgangssyndrom (35,8 %), gestaffelt auf 14,3 % mit einem leichten Durchgangssyndrom, 8,2 % mit einem mittleren und 13,3 % mit einem schweren Durchgangssyndrom. Diesen stehen 35,7 % der Patienten entgegen, bei denen die Situation nicht beurteilbar war. Von ihnen waren 57,1 % in der Ketanest-S®-Gruppe. Von den 28,6 % der Patienten ohne ein Durchgangssyndrom hatten 13 Ketanest-S® erhalten und 15 Fentanyl. Der Anteil der Patienten ohne ein Durchgangssyndrom war mit 53,6 % in der Fentanyl-Gruppe höher.

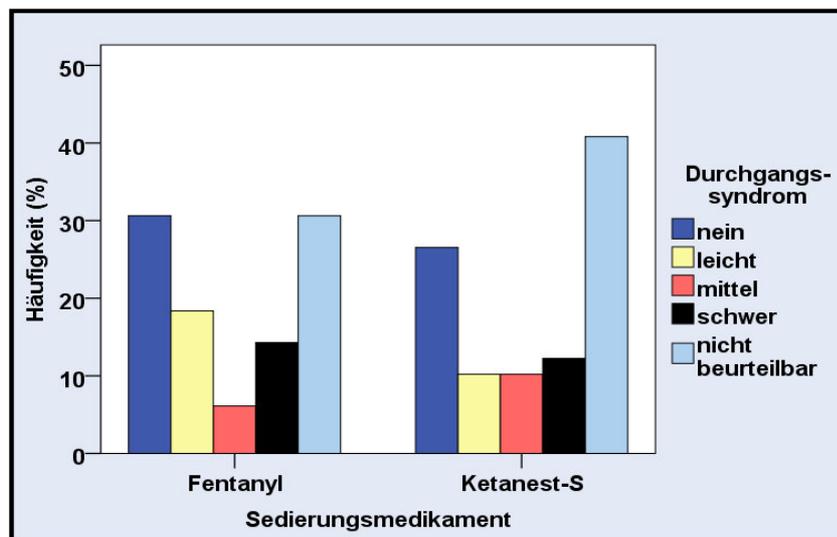


Abb. 22: Durchgangssyndrom bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Innerhalb der Sedierungsgruppe Fentanyl verteilt sich der Anteil der Patienten ohne Durchgangssyndrom bzw. „nicht beurteilbar“ auf gleiche 30,6 %. Unter den Patienten mit einem Durchgangssyndrom stuft sich dieses wie folgt ab: 18,4 % hatten ein leichtes, 14,3 % ein schweres und 6,1 % ein mittelschweres Durchgangssyndrom (Abb. 22). Bei den Patienten mit Ketanest-S® konnte ein hoher Anteil mit 40,8 % nicht beurteilt werden. 26,5 % hatten kein Durchgangssyndrom, 12,2 % ein schweres Durchgangs-

syndrom, und die leichten und mittelschweren Durchgangssyndrome lagen mit 10,2 % gleichauf. Insgesamt hatten 16 Patienten (32,6 %) der Ketanest-S[®]-Gruppe und 19 Patienten (38,8 %) der Fentanyl-Gruppe ein Durchgangssyndrom.

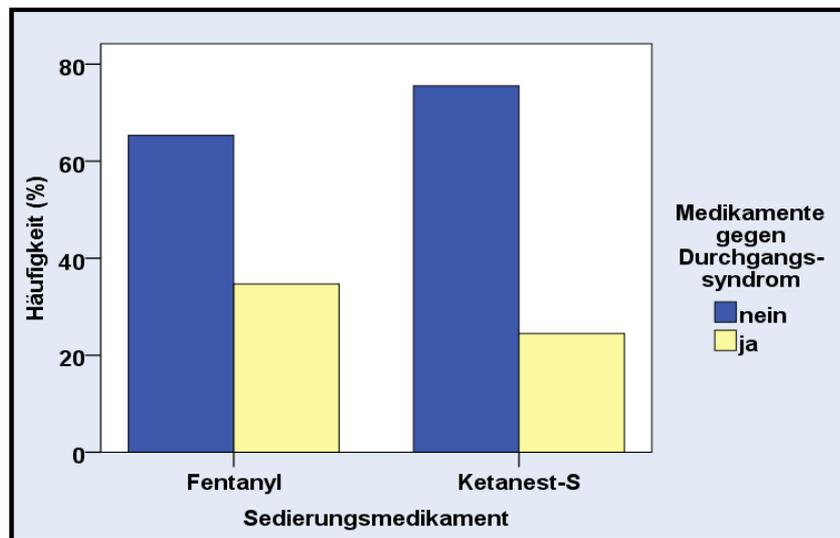


Abb. 23: Medikamente gegen Durchgangssyndrom bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

Der Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, die Medikamente gegen ein Durchgangssyndrom erhielten, war mit 29,6 % eher gering. 58,6 % dieser Patienten mit einem behandlungsbedürftigen Durchgangssyndrom waren mit Fentanyl sediert worden. In der Fentanyl-Gruppe gab es mit 65,3 % mehr Patienten ohne medikamentöse Therapie des Durchgangssyndroms als mit Medikamenten. Die Ketanest-S[®]-Gruppe zeigt dies mit 75,5 % nicht behandlungsdürftigen Durchgangssyndromen noch deutlicher (Abb. 23). Bei 98 gültigen und ausgewerteten Fällen zeigt der Test nach Fisher ($p = 0,376$) keine Signifikanz zwischen den beiden Sedierungsregimen.

4.4.3 Kostenfaktoren

4.4.3.1 Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer variiert in beiden Medikamentengruppen sehr unterschiedlich zwischen einer maximalen Liegedauer von 39 Tagen bei Fentanyl und 145 bei Ketanest-S[®]. Dies ist aber ein extremer Ausreißer, der in Abb. 24 daher nicht mehr dargestellt ist. Der Mittelwert liegt in der Fentanyl-Gruppe bei $17 \pm 10,5$ und in der Ketanest-S[®]-Gruppe bei $15,4 \pm 20$. Um die Ausreißer besser zu berücksichtigen, sind

die Werte in Boxplots mit dem Medianwert und den Prozenträngen 25 und 75 unten dargestellt.

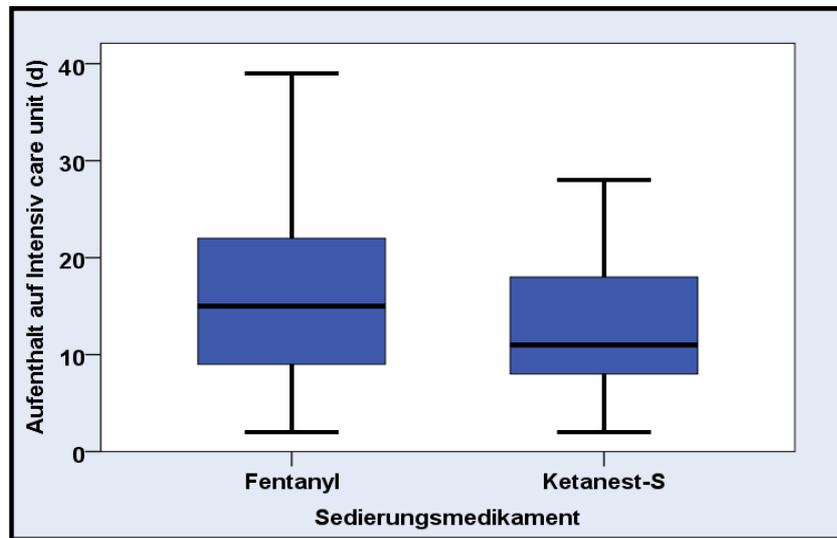


Abb. 24: Aufenthalt auf der ICU bei Fentanyl vs. Ketanest-S

Obere Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; oberes T: höchster Wert; unteres T: niedrigster Wert

Die kürzesten Aufenthalte betragen zwei Tage. Nach dem massiven Ausreißer liegt der zweitlängste Aufenthalt bei 28 Tagen. Der Median liegt in der Fentanyl-Gruppe mit 15 Tagen höher als mit 11 Tagen in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Im Bereich der 25er-Perzentile liegen beide Sedierungsmedikamente noch nah beieinander (9 zu 8 Tagen). 75 % aller Patienten der Fentanyl-Gruppe hatten jedoch einen Aufenthalt von bis zu 22 Tagen. Da auch hier die Ketanest-S[®]-Gruppe mit 18 Tagen kürzer auf der Operativen Intensivstation verweilt, lässt sich ein Trend zu einer kürzeren Aufenthaltsdauer erkennen ($p = 0,086$).

Der mit insgesamt 46,9 % größte Anteil der Patienten wurde nach dem regulären Ende, also zwei Tage nach Extubation, aus der Studie entlassen. 17 Patienten (17,3 %) wurden vorzeitig verlegt, und drei Patienten hatten die maximale Untersuchungszeit erreicht. Von diesen drei Patienten hatte einer Ketanest-S als Sedierung erhalten. Zwischen den Sedierungsgruppen ergibt sich für das reguläre Ende, aber auch für die vorzeitigen Verlegungen ein eher gleichmäßiges Bild der Verteilung. Der Anteil liegt bei Fentanyl für das reguläre Ende mit 4,4 % und für vorzeitige Verlegungen mit 5,8 % höher als bei Ketanest-S[®]. 47,8 % der Patienten mit regulärem Ende und 47,1 % der Patienten mit vorzeitiger Verlegung waren in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Dafür ist mit 56,2 % der Anteil an Verstorbenen, die Ketanest-S[®] erhalten haben, deutlich höher. Bei einer zweiseitigen Signifikanzprüfung mit $p = 0,806$ ergibt sich jedoch keine Signifi-

kanz. Die erwartete Häufigkeit kleiner 5 schränkt die Validität durch die geringe Fallzahl ein.

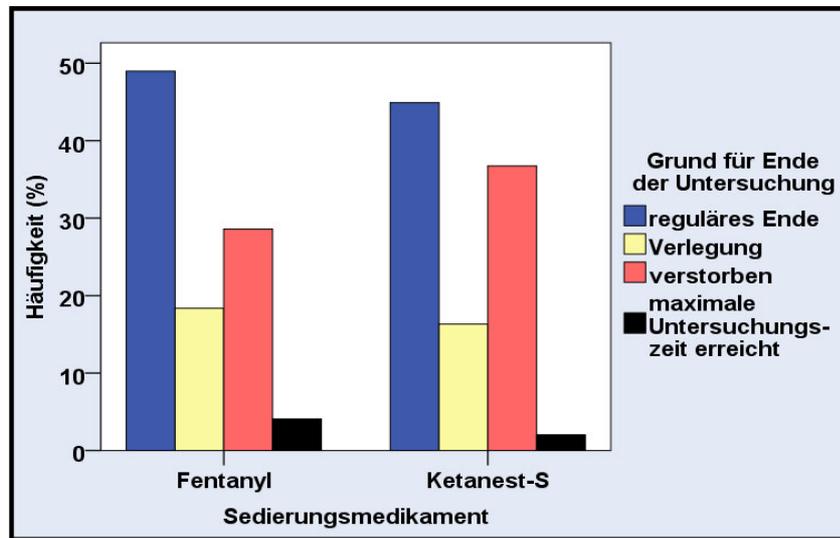


Abb. 25: Grund für das Ende der Untersuchung bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

In den einzelnen Medikamentengruppen zeigt sich am Studienende eine klare Rangfolge. Bei unterschiedlicher prozentualer Verteilung sieht jedoch die Rangfolge in beiden Regimen gleich aus: 24 Patienten (49 %) in der Fentanyl-Gruppe erlebten ein reguläres Ende der Studie, 14 Patienten (28,6 %) verstarben vor Erreichen des regulären Endes während der Studie, 9 Patienten (18,4 %) konnten wegen vorzeitiger Verlegung nicht weiter untersucht werden und bei 2 Patienten (4,1 %) wurde die Studie nach 28 Tagen abgebrochen. Für die Patienten mit Ketanest-S[®] als Sedierung ergibt sich folgende Verteilung: 44,9 % reguläres Ende, 36,7 % verstorben und 16,3 % verlegt.

4.4.3.2 Letalitätsrate

Von den 98 Patienten sind insgesamt 42 Patienten verstorben. Von diesen 42,8 % sind 11,2 % nach Beendigung der Untersuchungsreihe verstorben. Die Überlebensrate lag bei 57,1 %.

Der Anteil der nicht verstorbenen Patienten in der Fentanyl-Gruppe liegt bei 59,2 % (Abb. 26). Der Anteil der verstorbenen Patienten erhöht sich durch die 14,3 % Patienten, die außerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorben sind, auf insgesamt 40,8 % Tote. Der Gesamtanteil der Toten in der Ketanest-S[®]-Gruppe ist mit insgesamt

44,9 % etwas höher. Auch die Anzahl der verstorbenen Studienteilnehmer während der Studie ist mit 36,7 % größer. Bei einem $p = 0,428$ und einer guten Validität besteht jedoch keine Signifikanz zwischen den Studienmedikamenten.

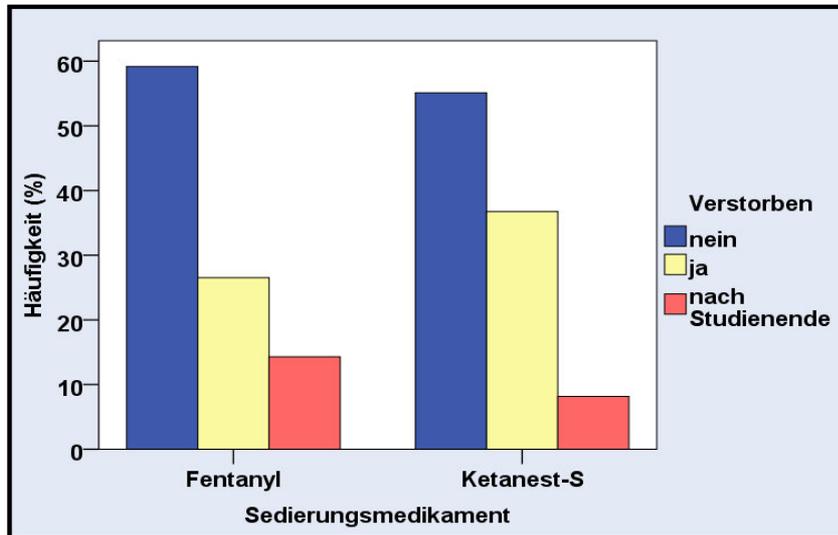


Abb. 26: Letalität bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

58,1 % der verstorbenen Patienten hatten Ketanest-S® erhalten; bei den nicht verstorbenen Patienten gab es eine knappe Verteilung zu mehr Fentanyl mit 51,8 %. Jedoch hatte Fentanyl bei den Patienten, die nach Beendigung der Studienmedikation und Untersuchung verstorben sind, mit 63,6 % einen höheren Anteil.

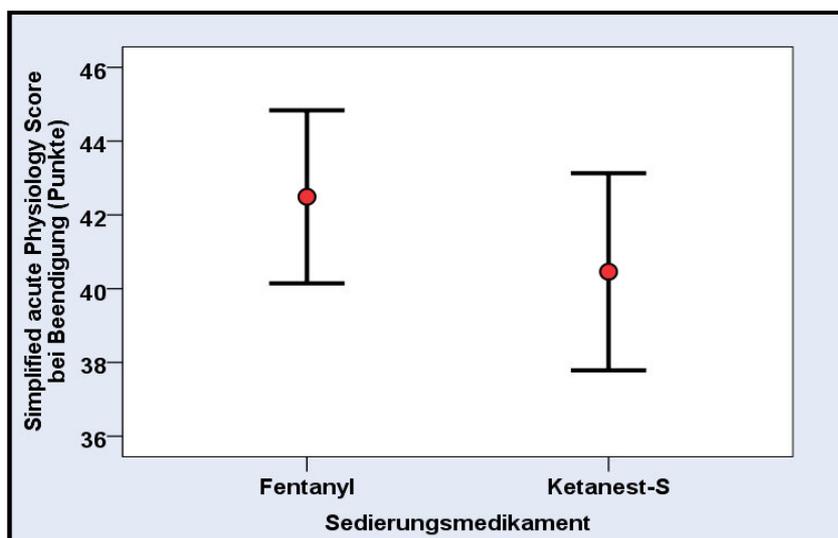


Abb. 27: SAPS II bei Beendigung bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Roter Punkt: Mittelwert; Fehlerbalken: Standardabweichung

Auch bei dem SAPS II am letzten Untersuchungstag wurde bei einem p von 0,569 kein Unterschied zwischen den Studienmedikamenten hinsichtlich der Erkrankungsschwere gefunden. Beide Gruppen sind, wie in Abb. 27 gezeigt, mit einem Mittelwert von $42,5 \pm 16,4$ (Fentanyl) und $40,5 \pm 18,5$ (Ketanest-S[®]) vergleichbar. 75 % der Patienten liegen in der Fentanyl-Gruppe bis zu einem Scorewert von 54 Punkten und in der Ketanest-S-Gruppe bis zu 57 Punkten.

4.4.3.3 Sedierungs-, Beatmungs- und Weaning-Dauer

Die Zeitdauer der Analgosedierung für beide Studienmedikamente wurde von der Uhrzeit des Ansetzens bis zum Absetzen in Tage umgerechnet. Daraus ergibt sich ein Zahlenbereich von 0,29 Tagen bis 26,26 Tagen in der Fentanyl-Gruppe im Vergleich zu 0,60 Tagen bis 18 Tagen in der Ketanest-S[®]-Gruppe. Bei dieser Art der Zeitangaben war ein Patient der Ketanest-S[®]-Gruppe nicht auswertbar, weshalb nur 48 Patienten mit den anderen 49 Patienten verglichen wurden.

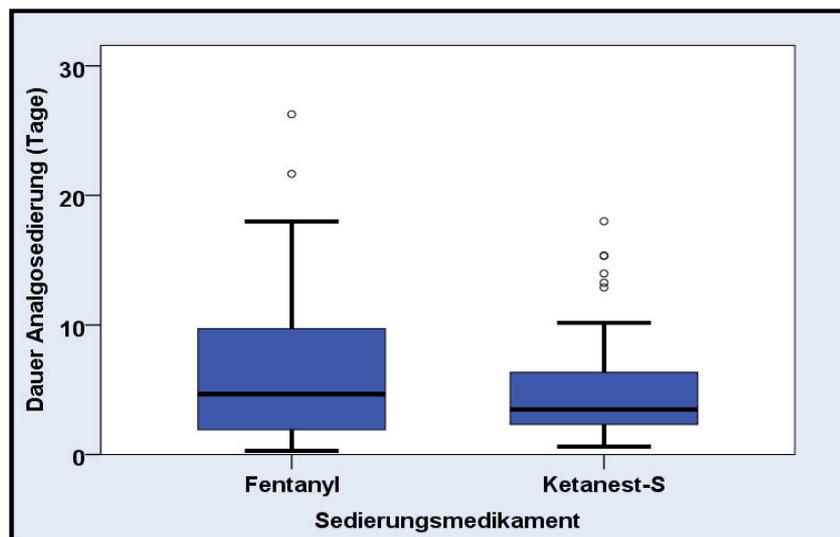


Abb. 28: Sedierungsdauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box; oberes T: höchster Wert, unteres T: niedrigster Wert

Der Mittelwert liegt bei $6,5 \pm 5,8$ gegenüber $5,2 \pm 4,2$ für die Ketanest-S[®]-Patienten. Die Boxplots stellen sich mit einem Median von 4,7 und 6,3 Tagen dar. Unter Fentanyl als Sedierung beträgt die Ausbreitung zwischen den 25er- und 75er-Perzentilen 1,9 Tage bis 9,7 Tage. Die Werte liegen bei Ketanest-S[®] zwischen 2,3 und 6,3 Tagen (Abb. 28). Bei $p = 0,479$ ergab sich keine Signifikanz.

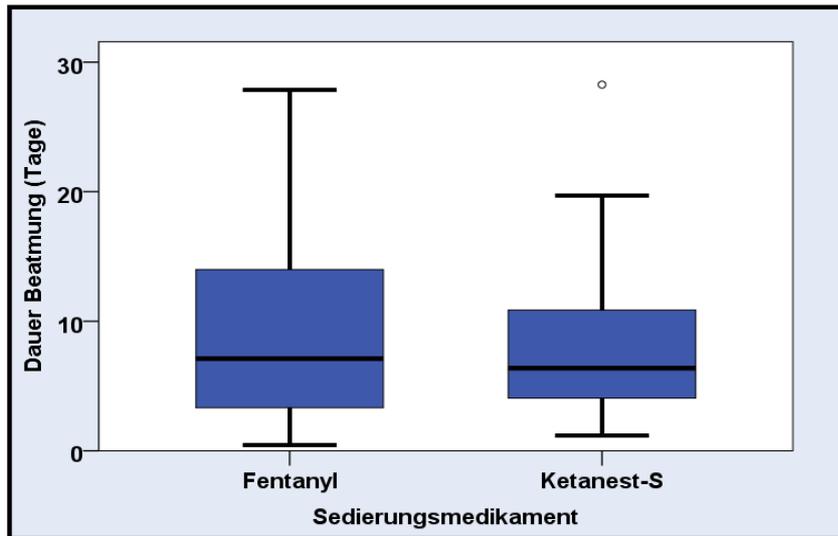


Abb. 29: Beatmungsdauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box; oberes T: höchster Wert, unteres T: niedrigster Wert

Auch bei der Anzahl der Beatmungstage hat sich mit einem p von 0,516 im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ergeben. Insgesamt ist die Beatmungsdauer bei Ketanest-S® kürzer. Die Varianz liegt zwischen dem Minimum von 1,17 Tagen und dem Maximum von 28,27 Tagen. Der Mittelwert beträgt $7,8 \pm 5,7$ Tage und der Median 6,4 Tage (Abb. 29). Der Mittelwert für die Beatmungsdauer unter Fentanyl ist mit $9,1 \pm 6,9$ Tagen etwas höher, und der Median liegt bei 7,1 Tagen. Die Länge der Beatmungsdauer variiert über einen Zeitraum von 0,44 Tagen bis zu 27,84 Tagen.

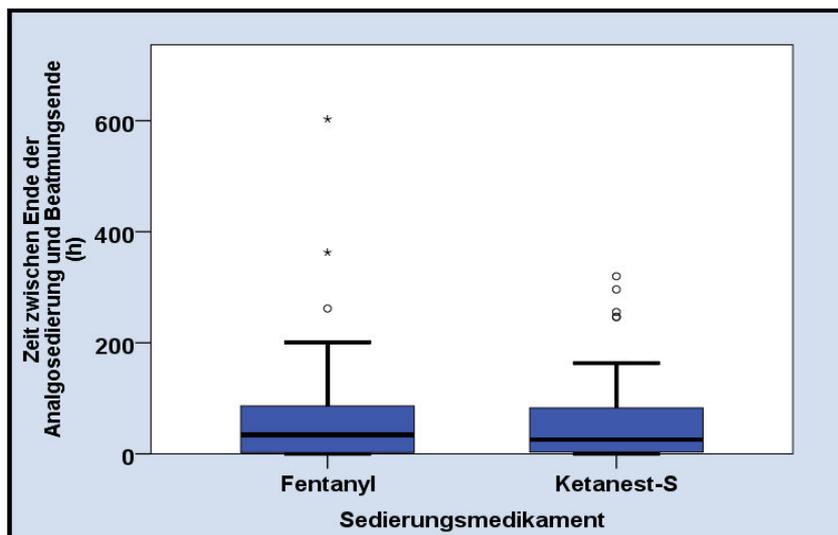


Abb. 30: Weaning-Dauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S®

Oberes Boxende: 75. Perzentile, unteres Boxende 25. Perzentile; dicker schwarzer Balken: Median; Kreis: Wert 1,5-fach bis 3-fach außerhalb der Box, oberes T: höchster Wert

Die Dauer der Entwöhnungsphase vom Entschluss zum Absetzen der Medikation bis zur Extubation ist nicht signifikant ($p = 0,952$). Im Gesamtkollektiv bestehen beim Medianwert 26,5 h Entwöhnungszeit, bei Fentanyl 34,13 h und bei Ketanest-S® 25,71 h. Der Maximalwert unter Fentanyl ist mit 602,88 h fast doppelt so hoch wie unter Ketanest-S® mit 319,82 h. Die Mittelwerte liegen im Gesamtkollektiv bei $66,2 \pm 97,87$, in der Fentanyl-Gruppe bei $68,66 \pm 110,36$ und unter Ketanest-S® bei $63,79 \pm 84,99$.

4.4.3.4 Benötigte Medikamentenmengen

Tabelle 7: Menge an Grundsedierung Propofol

	Menge der Grundsedierung Propofol	
	Studienmedikament	
	Fentanyl	Ketanest-S
Mittelwert	34.875,9	31.731,1
Standardabweichung	33.826,2	26.407,0
Perzentil 25	9.270,0	14.966,8
Median	25.383,5	25.574,8
Perzentil 75	42.195,7	37.513,3
Minimum	1.446,34	3.603,38
Maximum	156.369,53	132.442,93

Die Grundsedierung Disoprivan® (in mg) zeigt mit diesen Werten keinen Unterschied in den verbrauchten Mengen. Bei $p = 0,817$ besteht keine Signifikanz. In der Fentanyl-Gruppe ergab sich eine höhere Menge an Disoprivan®; diese leichte Mehrheit zeigt sich auch bei der Perzentile 75. Hier wurden in der Fentanyl-Gruppe 42.195,7 mg Disoprivan® infundiert und in der Ketanest-S®-Gruppe 37.513,3 mg. Unter Berücksichtigung der Extremwerte im Maximumbereich zeigen die Medianwerte nur eine geringe Differenz von 191,3 mg und haben sich wieder etwas angenähert. In der Fentanyl-Gruppe besteht auch mit 1.446,34 mg bis 156.369,53 mg die größere Spannbreite an benötigten Propofolmengen (s. Tabelle 7). Würde man bei einem Patienten von 80 kg Körpergewicht die vorgegebene Dosierung von 2 bis 5 mg/kg KG auf 24 Stunden hochrechnen, so erhält man schon für einen Tag eine Menge von 3.840 bis 9.600 mg.

Vergleicht man die Menge der untersuchten Studienmedikamente, fällt, obwohl beide in mg angegeben sind, ein deutlicher Unterschied auf, der mit einem p-Wert von 0,000 auch hoch signifikant ist. Errechnet man für diese beiden Medikamente die 24-Stundendosierung für einen 80 kg schweren Standardpatienten, so erhält man Dosierungen von 5,76 mg bis 19,2 mg unter Fentanyl und zwischen 3.840 mg und 11.520 mg unter Ketanest-S®. Diese Dosierungen liegen in etwa im Bereich der Medianwerte. Der Mittelwert liegt bei Fentanyl bei $31,3 \pm 35,1$ und bei Ketanest-S® bei $16.832 \pm 30.424,6$ (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Menge an Fentanyl und Ketanest-S®

	Menge des Studienmedikamentes	
	Studienmedikament	
	Fentanyl	Ketanest-S
Mittelwert	31,3	16.832,0
Standardabweichung	35,1	30.424,6
Perzentil 25	6,0	6.000,0
Median	19,2	9.685,3
Perzentil 75	43,9	16.249,2
Minimum	1,97	200,00
Maximum	174,76	21.1109,11

5. Diskussion

5.1 Interpretation

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwischen den beiden Studienmedikamenten Fentanyl und Ketanest-S® im Hinblick auf die untersuchten Parameter keine Signifikanz bestand. Beim intraabdominellen Druck als Wert, der einen Druckanstieg bei zunehmender Obstipation bzw. bei zunehmenden Ileus anzeigen sollte, gab es keine Signifikanz. Auch im Vergleich der Untersuchungstage auf den Einschlussstag bestanden keine signifikanten Unterschiede und Veränderungen. Die Parameter Stuhlmenge, benötigte unterstützende Abführmaßnahmen und Reflux zeigten im Gesamtverlauf beim Gesamtkollektiv keine Signifikanzen zwischen den beiden Sedierungsregimen. Ein einziger Tag mit signifikant weniger Reflux unter Ketanest-S® kann keine Signifikanz über den Gesamtverlauf und das Gesamtkollektiv anzeigen, da dieser Tag sich auch in den anderen Parametern, besonders bei den Abführmaßnahmen und beim IAP, nicht als auffällig darstellt. Man könnte allenfalls einen geringen Zusammenhang mit der Sedierungsdauer herstellen. Der Mittelwert von Ketanest-S® lag bei 5,2 d, der Median mit 6,3 d etwas höher. Auch im Vergleich der Studienmedikamente in der Gruppe der laparotomierten Patienten gab es für die Parameter IAP, abgeführte Stuhlmenge und Reflux keine signifikanten Unterschiede.

Die Häufigkeit an Durchgangssyndromen, vor allen an medikamentenpflichtigen Durchgangssyndromen, ist genauso wenig signifikant unterschiedlich wie der Verlauf der Sedierungstiefe, aufgenommen anhand der Ramsay-Sedation-Skala. Auch die Letalitätsrate unterscheidet sich nur in 4 % weniger nach Fentanyl-Sedierung ohne jegliche Signifikanz. Die Dauer der Beatmung und die Dauer der Entwöhnungsphase waren unter beiden Studiensedierungen annähernd gleich, auch wieder ohne Signifikanzen. Genauso wenig konnte bei dem Bedarf an Sedierung für Propofol unter den verschiedenen Analgetika eine Signifikanz aufgezeigt werden. Bei der Dauer des Aufenthaltes auf der Operativen Intensivstation zeigte sich eine Tendenz zu kürzeren Aufenthalten bei den Patienten, die mit Ketanest-S® sediert worden waren. Die einzige Signifikanz des gesamten Patientenkollektivs konnte bei der Menge der verbrauchten Studienmedikation mit deutlich geringeren Mengen von Fentanyl nachgewiesen werden. Dies muss aber kritisch betrachtet werden.

Ketanest® ist auf viele Effekte untersucht worden, unter anderem auf seinen Einsatz zur Vermeidung von Hypotensionen bei SIRS und Sepsis unter Sedierungen (Lange et

al., 2006) und auf seine antikonvulsiven und neuroprotektiven Effekte auf die ZNS-Funktion (Detsch u. Kochs, 1997). Auch gibt es einige wenige Studien, die von einer geringen bis gar keiner Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes ausgehen. (Freye u. Knüfermann, 1994; Ragaller u. Gottschlich, 2005). Aber im Vergleich mit Fentanyl und bezogen auf die Magen-Darm-Motilität gibt es nur eine geringe Studienlage im direkten Vergleich und keine Publikationen in Bezug auf den Verlauf und die Beeinträchtigungen unter Langzeitsedierung dieser beiden Medikamente. Bei der Suche in Pub Med mit der Verknüpfung der beiden Medikamente Fentanyl und Ketanest-S[®] wird man mit 34 Publikationen fündig. Darunter befinden sich anderweitige Anwendungsgebiete, wie die geburtshilfliche Anaesthetie oder auch anderweitige Applikationswege, etwa die intrathekale Gabe. Häufig ist das verwendete Opiat auch nicht Fentanyl, sondern eines seiner Abkömmlinge Alfentanil oder Sufentanil. Grenzt man die Suche mit den Begriffen Fentanyl und Ketanest-S[®] und gastrointestinale Funktion noch weiter ein, so finden sich noch ganze zehn Publikationen. Unter diesen sticht lediglich die Untersuchung von Schmittner et al. (2007) heraus, die bei neurochirurgischen Patienten den Einfluss der beiden Studienmedikamente auf die zerebrale Hämodynamik, den Bedarf an Vasopressoren und die gastrointestinale Beeinflussung untersucht hat.

5.1.1 Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität

Die Mittelwerte der ermittelten intraabdominellen Drücke zeigen unter Fentanyl normwertige bis erstgradige IAPs und unter Ketanest-S[®] Erhöhungen bis ersten Grades. Auch im medianen Verlauf liegt der größte Teil der Werte im Bereich einer IAH ersten Grades. Damit sind über diesen Parameter nur leichte Beeinflussungen durch einen paralytischen Ileus erkennbar. Bei der Untersuchung auf die Studienmedikamente und auch im medianen Verlauf ergaben sich keine Signifikanzen. Eine Veränderung des Verlaufs im Sinne z.B. einer erfolgreichen Abführmaßnahme mit Senkung des IAP oder einer zulange andauernden Sedierung bzw. zu hoher Analgetikadosen kann hierdurch nicht erkannt werden. In der Auswertung der erhobenen intraabdominellen Drücke zeigte sich, dass wir zwar über die Zahlen an sich eine Unterteilung und Bewertung der Schwere des IAP leisten konnten, aber keine weitere Differenzierung möglich war, ob ein ACS vorlag. Zeichen für Organdysfunktionen und Organversagen wie erhöhte Beatmungsdrücke, Anurie bei Nierenversagen, Vorwärts- und Rückwärtsversagen des kardialen Systems (Cullen et al., 1989; Töns et al., 2000) wurden nicht mit aufgenommen und statistisch verarbeitet. In vielen Studien wird das Organversagen über den

SOFA-Score definiert. Daher wurden in dieser Ergebnis- und Verlaufsbeschreibung nur rein intraabdominelle Druckerhöhungen verwertet. In einer multizentrischen Studie aus dem Jahre 2004 führten Malbrain et al. bei 97 Patienten die Messung des intraabdominellen Drucks alle 6 h aus, um dann aus dem niedrigsten und höchsten Wert einen Mittelwert zu bilden. Sie fanden einen mittleren Wert von $12,7 \pm 3,8$ und bei 57 Patienten einen IAP ≥ 12 mmHg. Der Mittelwert dieser Studie lag am Referenztag des vergleichenden Verlaufs mit $12,74 \pm 6,1$ ähnlich hoch. Die errechneten Mittelwerte des Gesamtkollektivs variieren leicht erhöht zwischen 10,8 und 15,5. Diese etwas höheren Werte können dadurch zustande gekommen sein, dass wir größere Mengen an intravesikalem Füllungsvolumen zur Messung benutzt haben (100 ml anstelle von 25 ml).

In den bisher bekannten Studien wurde die IAP-Messung nur zu einmaligen, vergleichenden Bestimmungen durchgeführt und nicht als Verlaufsparemeter. Durch diese Verlaufsbeobachtung über 14 Tage bei der Hälfte der Patienten konnten Veränderungen im Verhalten der beiden Studienmedikamente beobachtet werden. Auffällig war dabei der beschriebene Umkehrereffekt von erst erhöhten Medianen und Mittelwerten unter Fentanyl und ab der Mitte der zweiten Woche dann erniedrigten Werten. Bei fehlenden Signifikanzen kann kein Vorteil einer anfänglichen Sedierung mit Ketanest-S[®] aufgezeigt werden. Im Verlauf der zweiten Woche fallen höhere IAP-Werte für die laparotomierten Patienten in der Ketanest-S[®]-Gruppe auf. Insgesamt liegen die Druckwerte der laparotomierten Patienten höher als bei den Nichtlaparotomierten, wie in der Literatur beschrieben. Neben Malbrain (2004) beschreiben auch Pelosi et al. (2002) und Bertram et al. (2006) abdominalchirurgische Eingriffe, egal ob laparoskopisch oder „offen“, als einen ursächlichen Faktor für die Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Ein Vorteil für laparotomierte Patienten unter Ketanest-S[®]-Sedierung mit niedrigerem IAP ist nicht zu belegen; es fällt sogar auf, dass die Werte der laparotomierten Patienten unter Fentanyl niedriger liegen als die der Nicht-Laparotomierten unter Ketanest-S[®] und der laparotomierten Patienten der Ketanest-S[®]-Gruppe. Im Gesamtkollektiv wie bei den laparotomierten Patienten gibt es keine Signifikanzen. Man müsste hierzu mit genaueren Differenzierungen nur laparotomierte Patienten einem solchen Medikamentenvergleich auf die Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion unterziehen.

Diese Differenzierung von Definitionen könnte auch den Bereich der abgeführten Stuhlmenge betreffen, z.B. mit Gewichtsangaben oder Dokumentation des ersten abgeführten Stuhlgangs nach Laparotomie, denn der Anteil der Stuhlmenge nach Laparotomien lag unter Ketanest-S[®] immer höher. Die Patienten fingen ab dem 4. Tag überhaupt oder deutlich mehr an abzuführen. Postoperativ setzt die Motilität in den ver-

schiedenen Darmabschnitten zu unterschiedlichen Zeitpunkten wieder ein. Der Magen kann nach 48 h wieder seine Funktion aufnehmen, und der Kolonbereich sollte nach drei bis fünf Tagen wieder eine normale Motilität aufweisen (Holte u. Kehlet, 2000; Wessel et al., 2006). Auch bei dem Vergleich vorherige Operation oder nicht gab es einen Trend zu größeren Stuhlmengen bei den Laparotomierten unter Ketanest-S[®]. Vielleicht kann man diesen Vorteil mit ausschließlich voroperierten Patienten und zusätzlich zur abgeführten Menge mit einem Marker für die Transitzeit in neuen Untersuchungen bestätigen. Bei Schweinen konnten keine Unterschiede zwischen der Beeinflussung der Nüchternmotilität unter Propofol-Sedierungen und Propofol-Fentanyl-Sedierungen festgestellt werden. Einzelgaben von Ketamin können, zumindest bei Schweinen, die verschiedenen Phasen der intestinalen Motilität unterschiedlich beeinflussen. Daher sollte bei Untersuchungen eine Prämedikation mit Ketamin als Einflussfaktor beachtet werden. Dies war jedoch keine Langzeitgabe, und in beiden Studien wurden die Einflüsse auf die neuronal elektrischen Aktivitäten und die Entleerung gemessen. Zusätzlich wurde bei der Ketamineinzelgabe die Narkose in beiden Gruppen mit Fentanyl-Propofol durchgeführt (Schnoor et al., 2005).

Die Menge an Magensondeninhalt zeigt unter Ketanest-S[®] ein positives Verhalten, am Ende der ersten Woche gibt es sogar eine Signifikanz zu einer niedrigeren Refluxmenge unter Ketanest-S[®]. Unter den Laparotomierten fallen geringere Refluxmengen in der Gruppe der Ketanest-S[®]-Sedierungen auf, jedoch ohne Signifikanz. Ein hohes gastrales Residualvolumen nach Bauchoperationen und unter opioidbasierter Analgesie wird in der Literatur beschrieben. Die Diagnostik dieser Gastroparese gestaltet sich durch diffuse und unspezifische Symptome schwierig, beim intubierten und sedierten Patienten über die einliegende Magensonde jedoch einfacher und objektiver (Fruhwald, 2009). In mehreren Studien wurden bei Hunden keine Veränderung der Magenentleerung und keine Beeinflussung der Beweglichkeit des Darmtraktes nach Ketanest-Gaben nachgewiesen (Dick u. Hofmann, 1970; Faß et al., 1995). Im Verlauf schwankt der Reflux und zeigt den Nahrungstransport nur sehr uneinheitlich an, so dass man ihn im Rahmen dieser Studie eher nicht als Verlaufsparemeter einsetzen kann. In der zweiten Woche zeigt er gehäuft Null ml als Median, und nach Tag 8 finden sich auch keine signifikanten Veränderungen mehr.

5.1.2 Beeinflussung der Sedierungsqualität

Die Daten des Ramsay-Scores zeigen, einen langsamen und stufenweisen Abstieg aus der „tief komatösen“ Sedierungsstufe, im medianen Verlauf fast schon wochenweise. Unter Fentanyl scheint eine schnellere Reduktion über die Tage möglich zu sein, aber die Werte zeigen auch bei einem Großteil der Patienten vorrangig sehr tiefe Sedierungsphasen. Auch im Vergleich der aktuellen Literaturlage waren das damals schon zu tiefe Sedierungsstufen, aber auf unserer Intensivstation war das Bewusstsein für seichtere Sedierungen oder einen Tag-Nacht-Rhythmus noch nicht so ausgeprägt. Der Wechsel nach wieder vertiefenden Sedierungen könnte eine höhere Indikation an Langzeitsedierungen in unserem Patientenkollektiv anzeigen.

Die Ramsay-Skala als quantitative Sedierungserfassung wurde nie wissenschaftlich auf ihre Validität und Reliabilität geprüft; sie zeigt keine akzeptable Zuordnungsgenauigkeit und kann unterschiedliche Agitations- und Unruhezustände mit für den Patienten unterschiedlichen Gefährdungsmöglichkeiten nicht beschreiben und erkennen. Daher wird mittlerweile zur Erfassung auch solcher Erregungszustände die Richmond-Agitation-Sedation-Scale empfohlen (S3-Leitlinie). Die im Jahr 2010 publizierte Leitlinie unterstützt tägliche Aufwachversuche, eine deutlich niedrigere Sedierungsstufe, als in dieser Studie durchgeführt, und ein adäquates Management des Delirs.

Eine genauere und objektivere Einstufung und Evaluierung könnte durch die Anwendung der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) erreicht werden (Radtke et al., 2009). Bei einem auch hohen Anteil an „nicht beurteilbaren“ Durchgangssyndromen innerhalb der Studie sollte die Sedierungsqualität zusätzlich durch objektivierbare, messbare Parameter beurteilt werden. In vielen Studien wurden EEGs zur Auswertung der Narkosetiefe benutzt, und auch der aus dem operativ-anaesthesiologischen Bereich bekannte Bispectral Index (BIS) wird zur Kontrolle der Sedierungstiefe auf Intensivstationen eingesetzt. Die Korrelation zwischen verschiedenen Scores und dem BIS wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Im Vergleich mit dem Ramsay-Score zeigten 50 chirurgische Patienten eine signifikante Vergleichbarkeit mit den erhobenen Werten des BIS. In dieser Studie validierten Hernandez-Gancedo et al. 2007 auch ein neues EEG-basiertes Monitoring-System ENTROPY™. Unter Verwendung des EEG konnte im Vergleich beider Propofolkonzentrationen eine vermutliche Toleranzentwicklung aufgezeigt werden, wobei die EEG-Frequenzen und die Sedierungstiefe bei steigenden Medikamentenmengen gleich blieben. Die ansteigende Propofolkonzentration soll durch Verwendung des höherprozentigen Propofols die fettspei-

chernde Nebenwirkung reduzieren (Albrecht et al., 1999). Auch im Rahmen dieser Studie zeigte sich ein hoher Verbrauch an Medikamentenmengen von Propofol 2 %.

Zwischen den beiden untersuchten Analgosedierungen konnte man den Eindruck gewinnen, dass es zu mehr Durchgangssyndromen nach Ketanest-S®-Sedierung kam, jedoch ohne jegliche Signifikanz. In der Literatur wird nach Allgemeinaesthesien mit Ketanest-S® und Propofol ein verzögertes Aufwachverhalten im Gegensatz zu Alfentanil beschrieben, was wahrscheinlich auf die stärkere hypnotische Interaktion zurückzuführen ist (Pierre et al., 2002) Die weitere Literaturlage empfiehlt zur Reduktion dieses Überhanges ein früheres Ausstellen der Ketaminzufuhr. Durch fehlende Akkumulation sollte im Bereich der Langzeitsedierung diese Beeinflussung gering ausfallen. Unsere Daten zeigen keine Unterschiede in der Dauer der durchgeführten Analgosedierungen, so dass dieser Faktor als Einfluss vernachlässigbar erscheint. Ketamin beeinträchtigt verschiedene Rezeptoren und Wirkmechanismen, und über die Beteiligung an acetylcholinergen Übertragungswegen werden wahrscheinlich Gedächtnis- und Bewusstseinsverlust, Amnesie und die psychomimetischen Nebenwirkungen gesteuert (Kress, 1997). In einem Übersichtsartikel von 1997 zeigt Engelhardt, dass sich die Aufwachzeit unter Ketanest-S® kürzer darstellt, im Aufwachverhalten aber noch Desorientierung, schlechte Konzentration und motorische Koordinationsschwierigkeiten bewirken konnte. Daher wird auch bei Ketanest-S® eine Kombination mit Sedativa und Hypnotika empfohlen.

Fast alle Medikamentengruppen sind jedoch in der Lage, ein Delir auszulösen. Dabei stehen am häufigsten neben Medikamenten mit anticholinergen Nebenwirkungen auch Beruhigungsmittel und Narkosemittel unter Verdacht. Ein hohes Risiko für Durchgangssyndrome besteht bei Medikamentenkombinationen, die sich im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung in der Regel nicht vermeiden lassen. Dies macht eine Unterscheidung als prädisponierende Medikamente schwierig; daher sieht man diese „Polypharmazie“ selber als einen Risikofaktor an (von Haken u Größ, 2010). Mit einigen Medikamenten, mit denen versucht wird, den deliranten Zustand zu therapieren, kann die Situation noch verschlimmert werden. Die Anzahl der vorgefundenen Durchgangssyndrome unseres Patientenkollektives liegt mit 35,8 % leicht erhöht gegenüber den Literaturangaben mit „18 bis 30 % der Patienten auf chirurgischen Intensivstationen“ (Schuchardt, 2003). Der Anteil von chirurgischen und Traumapatienten wird mittlerweile sogar höher angesetzt. In einer amerikanischen Studie zeigt sich im Jahr 2007 eine Prävalenz von um die 70 %. Das Durchgangssyndrom tritt meist verzögert etwa zwei Tage nach einem chirurgischen Eingriff auf. Bis zu 50 % der Patienten

entwickeln nach operativen Eingriffen ein Delir (Thomason et al., 2005); äußerst häufig tritt es mit über 80 % bei beatmeten Patienten auf (Ely et al., 2004). Es gibt Hinweise, dass ein Intensivstationsaufenthalt generell ein Delirium begünstigt. Dabei imponiert aber am meisten die hypoaktive Form der deliranten Zustände (Pandharipande et al., 2007). Die hypoaktive Form mit apathischen und depressiven Symptomen fällt in der Betreuung dieser Patienten deutlich weniger auf und wird häufig missverstanden. Auch die wechselnden, gemischten Formen sind schwierig klinisch zu differenzieren. (Schmitt u. Pajonk, 2008). Da auf der Intensivstation und im Rahmen der Untersuchung keine einheitlichen Scores zur Bewertung benutzt wurden, sind die Daten mit heutigen Untersuchungen schlecht vergleichbar. Unter der Sedierung mit Fentanyl zeigten sich zwar mehr Patienten ohne ein Durchgangssyndrom, aber der Anteil derer, die medikamentös behandelt werden mussten, war höher. Leider war dies nicht signifikant, was mit einem standardisierten Vorgehen in der Einstufung und Behandlung noch weiter untersucht werden könnte. Man könnte aber unter der weitverbreiteten Analgesie mit Fentanyl das Augenmerk mehr auf prophylaktische Maßnahmen gegen ein Delir im Rahmen des Intensivaufenthaltes haben.

5.1.3 Beeinflussung der Kostenfaktoren Aufenthalts- und Beatmungsdauer

Einer der wenigen Punkte, bei denen es zu einem eindeutigen Unterschied über das gesamte Patientenkollektiv kam, war die Dauer des Aufenthaltes auf der Operativen Intensivstation. Hier gab es einen Trend zu kürzeren Verweildauern nach Ketanest-S®. In der Differenzierung, ob diese Patienten regulär von der Intensivstation entlassen wurden oder verstarben, gab es keine Signifikanzen. Dabei wurde aber auch nicht berücksichtigt, wie und wann diese Patienten ihren Krankenhausaufenthalt beendeten und in wie vielen Fällen es zu einer Wiederaufnahme auf die Operative Intensivstation kam. Diese beiden Faktoren beeinflussen die Kostenstruktur nicht unerheblich. Bei der Sedierungs-, Beatmungs- und Weaning-Dauer gab es jedoch keinen Unterschied hinsichtlich der zwei Sedierungsregimen.

Die einzige Signifikanz der Studie im Vergleich der beiden Studienmedikamente untereinander zeigt sich bei der verwendeten Menge der Studienmedikamente. Diese Signifikanz muss aber sehr genau betrachtet werden, da beide Medikamente in unterschiedlichen Einheiten und Mengen dosiert werden. Sie sind hier aber beide in der gleichen Einheit (mg) angegeben und berechnet worden. Bezüglich der Kosten hat

dies in der Anschaffung der Medikamentenmengen finanzielle Folgen. Eine Packung mit 5 Ampullen Fentanyl[®] (Ratiopharm) à 0,5 mg kostet aktuell 33,76 €, die Packung Ketanest-S[®] (Pfizer Pharma) mit 5 Durchstechampullen à 500 mg kostet aktuell 115,25 € (Rote Liste, 2012). Durchschnittlich werden in 24 h dann zwar weniger Ampullen Ketanest-S[®] benötigt, aber die Ketanest-S[®]-Ampulle ist mit 23,05 € auch deutlich teurer. Im Vergleich der Mittelwerte für einen 80 kg Patienten in 24 h kostet die Ketanest-S[®]-Sedierung 184,40 € bis 529,46 € und die Fentanyl-Sedierung 81 € bis 262,08 €. Die Kostenabwägung sollte dabei auch die anderen positiven Eigenschaften von Ketanest-S[®] mit in Betracht ziehen. Der sympathomimetische Effekt beispielsweise mit einer Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdruckes ist schon in sehr niedrigen Dosen nachweisbar, im Rahmen einer Durchführung mit Propofol als sedierende Komponente jedoch von der Dosis des Hypnotikums abhängig (Timm et al., 2008). Bei einer größeren Anzahl von Publikationen über die kreislaufstabilisierende bzw. kreislaufunterstützende Eigenschaft der Ketamine sind die erhobenen Vitalparameter und der Bedarf an Katecholaminen nicht mehr mit ausgewertet worden.

5.2 Stärken und Schwächen der Studie

5.2.1 Stärken

Betrachtet man die Verteilung innerhalb der Studiengruppen, so sieht man eine gute Verteilung innerhalb von Alter, Geschlecht und chirurgischen Aufnahmegründen, die dem Patientenkollektiv vieler chirurgischer Intensivstationen entsprechen könnte. In Studien über größere Zeiträume zur Qualitätssicherung zeigt sich eine ähnliche Verteilung mit über 60 % männlichen Patienten, bei denen die Altersverteilung eine Häufung über 60 Jahre zeigt (Lefering, 2002; Schneider et al., 2006) Die Patienten der Operativen Intensivstation zeigen sich hinsichtlich ihrer Erkrankungsschwere „kränker“ eingestuft. Im Vergleich des Patientenkollektives der Validierungsstudie des SAPS II bei chirurgischen Intensivpatienten (Agha et al., 2002) ergibt sich eine annähernd ähnliche Verteilung in Alter und Aufnahmediagnose, aber auch hier waren der Mittelwert der Erkrankungsschwere und die daraus resultierende Letalitätsrate niedriger als in dem untersuchten Patientenkollektiv. Innerhalb der Studie zeigten aber beide Sedierungsregime eine gut vergleichbare Erkrankungsschwere. Der höhere Anteil an Patienten mit nichttraumatischen Sedierungsgründen, insbesondere Sepsis und Peritonitis, bildet ein gutes Patientenkollektiv, da diese Erkrankungen zusätzlich zu der maschinellen

Beatmung als Risikofaktoren für intraabdominelle Druckerhöhungen gelten (Malbrain et al., 2004 und 2006). Auch der Anteil an ausgeschlossenen Patienten ist gering und zeigt bis auf zwei Ausnahmen keinen Zusammenhang mit den benutzten Sedierungsmedikamenten. Dies waren jedoch beides Fälle mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT), später schwerer neurologischer bis deliranter Störung und erschwertem Aufwachverhalten unter bzw. nach Ketanest-S®-Sedierung. In einer ähnlichen Studie wurden auch unter Ketanest-S®-Sedierung mehr Abbrüche bei Patienten mit neurochirurgischer Sedierungsindikation wegen inadäquater Sedierungstiefe verzeichnet (Schmittner et al., 2007). Den früheren prokonvulsiven Effekten stehen in der Literatur zunehmend die antikonvulsiven Eigenschaften gegenüber (Detsch u. Kochs, 1997). Heutzutage wird eine neuroprotektive Wirkung postuliert. Unter längerer Sedierung von Patienten mit SHT wurde durch Kolenda et al. (1996) eine geringere ICP-Erhöhung von 2 mmHg gegenüber Fentanyl nachgewiesen. Aber auch in der Untersuchung sah das Autorenteam die Vorteile in der sympathomimetischen Unterstützung des kardiovaskulären Systems und in der geringen Beeinflussung des Darmes.

Normalerweise äußert sich eine Hemmung der Magen-Darm-Motilität mit Bauchkrämpfen, geblähtem Abdomen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und dem Ausbleiben der normalen Darmfunktionen wie Flatulenzen und Stuhlgang (Fitzgerald u. Ahmed, 2009). Die Untersuchung und Befragung dieser Zustände ist bei einem intubiert beatmeten und sedierten Patienten schwierig. Zur Symptomatik für das Versagen der Darmmotorik zählen der fehlende rektale Stuhlabgang, das Auftreten von Reflux und ein geblähtes, stilles Abdomen (Ragaller u. Gottschlich, 2005). Der Zustand des Abdomens und die Auskultation von Darmgeräuschen wurden in der Studie nicht dokumentiert. Kirkpatrick et al. (2000) und Sugrue et al. (2002) konnten zeigen, dass die klinische Untersuchung zur Einschätzung des intraabdominellen Druckes unzureichend ist und schlechtere Sensitivität und Vorhersagewerte erlaubt. Daher wurden die Parameter aufgenommen, die der Pathophysiologie von Obstipation und Ileus entsprechend am objektivsten und differenziertesten zu erheben waren. In den vier Schweregraden der akuten gastrointestinalen Beeinträchtigung (AGI) sind Reflux und IAP ab Grad II (= „gastro-intestinal dysfunction“) als Parameter mit zugeteilt und nach Stufen bewertet worden (Reintam-Balser et al., 2012). Die Auswertung der abgeführten Stuhlmenge als Korrelat eines funktionierenden Transportes sollte nicht nur wie in den meisten Studien daraus bestehen, wann der Patienten zum ersten Mal abführte. Durch die kontinuierliche und mengenassoziierte Dokumentation sowie die längere Untersuchungsdauer konnten eventuelle Abhängigkeiten der Parameter erfasst werden. Zu-

sätzlich wurde die Studie mit den vier untersuchten Parametern (IAP, Stuhlmenge, Reflux und Abführmaßnahmen) der Komplexität des Vorganges eher gerecht. Zwischen den beiden Studienmedikamenten konnte jedoch für alle Parameter der Magen-Darm-Tätigkeit kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

5.2.2 Schwächen

In der Auswertung der abgeführten Stuhlmenge bestand aber auch eine der Schwierigkeiten dieser Studie. Für ein normales Stuhlverhalten gibt es schon keine Definitionen, und für ein normales Äquivalent bei intensivmedizinisch betreuten Patienten erst recht nicht. Die Störung des Darmtransportes in die gegensätzliche Richtung mit Diarrhöen ist mit drei oder mehr flüssigen Stühlen definiert. Es gibt sogar eine Mengendefinition von mehr als 200 bis 250 g/Tag bzw. mehr als 250 ml/d (Reintam-Balser et al., 2012). Die physiologische Frequenz der Stuhlentleerung schwankt beim gesunden Patienten stark zwischen ein- bis zweimal täglich bis zu einer Darmentleerung alle drei Tage (Wilhelm, 2011). Die Problematik des normalen Stuhlverhaltens stellt sich so komplex dar, dass man bei Frauen und Männern schon geschlechtstypische Unterschiede findet, unter anderem bedingt durch die Beeinflussung des Hormonstatus im Zyklus und Leben der Frau (Zutshi et al., 2007). Bewegungs- und Funktionseinschränkungen des oberen Gastrointestinaltraktes, besonders im Bereich des Magens, machen sich mit Erbrechen und Reflux bemerkbar. Die Behinderung des unteren Darmbereiches im Sinne der Stuhlentleerung zeigt sich lediglich über eine Störung im Enddarmbereich an. „Für die Beurteilung der Funktionsfähigkeit der dazwischen liegenden Abschnitte des Dünns- und Dickdarms gibt es kein aussagefähiges Monitoring“ (Herbert, 2011). In einer Übersichtsarbeit zeigen Lehner et al. (2012) die fehlende Möglichkeit an Monitoring und Scorebewertung für die gastrointestinale Funktion. Obwohl bekannt ist, wie stark ein schlecht funktionierender Magen-Darm-Trakt das Outcome von Intensivpatienten negativ beeinträchtigt, wird dieser Aspekt wegen fehlender objektiver Einstufung aktuell in Scoring-Systemen nicht mit eingesetzt. Aus einigen allgemeinen Parametern wurde daher zur besseren Beurteilung der Gastro-Intestinal Failure (GIF) Score gebildet (Reintam et al., 2008). Dabei zeigte Reintam auch auf, dass eine IAP-Erhöhung nicht immer mit einer gastrointestinalen Störung zusammenhängen muss. In Kombination mit anderen Symptomen soll er jedoch einen guten Hinweis auf Funktionseinschränkungen besonders bei Intensivpatienten bringen.

Eine größere Problematik waren die nicht einheitlichen und nicht vergleichbaren Messmethoden der intraabdominellen Druckmessung. Schon 2002 konnten Gudmundsson et al. zeigen, dass die „unblutige Variante“ über die Harnblase im Vergleich mit der „blutigen“ Messung in der Femoralvene und unteren Hohlvene eine enge Korrelation zum tatsächlichen Druck in der Bauchhöhle zeigt. Malbrain hat 2004 die verschiedensten Techniken miteinander verglichen, um zu zeigen, dass zwischen den verschiedenen direkten und indirekten Methoden kein wirklicher Goldstandard herrscht, sie aufgrund der unterschiedlichen Durchführung schwer vergleichbar sind und keine größeren Kosten entstehen. Die meisten Unstimmigkeiten bestehen bei der Füllmenge der Harnblase und bei der Positionierung des Druckumwandlers. In einer relativ neuen Untersuchung zeigte sich, dass 10 ml Kochsalzlösung schon ausreichen, um eine valide Blasendruckbestimmung durchzuführen. Höhere Mengen an Flüssigkeit können gerade dauerhaft leere Harnblasen unter Dauerkatheterisierung in der Compliance so beeinträchtigen, dass die gemessenen Werte zu hoch ausfallen (De Waele et al., 2006). In einer Multicenterstudie wurden nach Festlegung durch die WSACS die verschiedenen Positionen des Druckwandlers gegeneinander untersucht. Bei 132 Patienten verschiedener Fachdisziplinen wurde in drei Positionen der IAP gemessen und die dabei entstandenen Werte verglichen, um die WSACS mit der Position auf Höhe der Iliacalschaukel in der mittleren Axillarlinie zu bestätigen (De Waele et al., 2008). Die Vergleichspositionen waren die Symphyse, die wir auch in unseren Untersuchungen benutzt haben, und die „phlebostatic axis“ (4. ICR links auf der mittleren Axillarlinie). Die Messmethode innerhalb des Untersuchungszeitraumes dieser Studie änderte sich aber in keiner Weise, so dass die Werte untereinander vergleichbar sind.

Pelosi et al. (2002) haben als Standardverfahren die Messung des intraabdominellen Druckes im Rahmen der Intensivmedizin verglichen und dabei Abstufungen aufgezeigt, die für diese Studie mit aufgenommen wurden. Der IAP beim spontanatmenden Patienten liegt normalerweise bei Null und ist leichten atmosphärischen Schwankungen ins Negative unterworfen. Allein durch eine Beatmungssituation erhöht sich dieser Wert schon auf 7 ± 2 mmHg. Auch nach abdominalchirurgischen Eingriffen sind schon erhöhte Drücke von 3 bis 15 mmHg nachweisbar, während diese bei einer Laparoskopie über 15 mmHg (Pelosi et al., 1999) liegen. Von einer intraabdominellen Druckerhöhung sprechen sie bei Werten von über 12 mmHg. In anderen Literaturen findet man noch etwas höhere Grenzbereiche, abhängig davon, ab welchem Wert in cm H₂O (Wassersäule) die Autoren Einschränkungen in der intraabdominellen Perfusion sahen. Dies machte sich häufig als erstes durch eine Abnahme der Urinausscheidung be-

merkbar (Meldrum et al., 1997). Töns et al. (2000) sprachen von einem kritischen Bereich zwischen 12 und 18 mmHg sowie sicher pathologischen Werten über 18 mmHg. Das abdominelle Kompartmentsyndrom entspricht einer pathologischen Druckerhöhung mit Auswirkungen auf die gesamte intraabdominelle Durchblutungssituation mit folgenden Organdysfunktionen. Die Messmethode dieser Studie entspricht der im Jahr 2000 von Schumpelick et al. sowie von Ertel u. Trentz in 2001 beschriebenen Methode, basierend auf der von Iberti und Kron in den 80er Jahren etablierten Verfahrensweise. Nach dem Expertenkomitee 2004 sind einige Punkte betreffend der Messmethode und Skalierung der einzelnen Druckwerte definiert wurden, um einen einheitlichen Standard und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Die Messposition wurde festgelegt in Rückenlage, am besten endexpiratorisch, und der Druckaufnehmer hat seine Nullposition auf Höhe des Beckenknochens in der mittleren Axillarlinie. Alle Werte werden in mmHg angegeben, die noch in cm H₂O benannten Drücke älterer Literaturen wurden zum besseren Vergleich umgerechnet. 1 cm H₂O entspricht 0,7355 mmHg (Taylor, 1995). Die Füllung der Harnblase soll mittels eines transurethralen Katheters mit maximal 25 ml Kochsalzlösung erfolgen.

Auch ist unsere Unterteilung der einzelnen Stufen von Prokinetikagaben unglücklich gewählt, da in einer Stufe zwei Medikamente als damals noch adjuvante Verfahren miteinander verglichen wurden, die in ihrer Wirkweise und Lokalisation sehr unterschiedlich arbeiten. Das eine Medikament, Erythromycin, wirkt im Bereich der Gastroparesen (Herbert u. Holzer, 2008; Karadi et al., 1997) und hat nachweislich keine Effekte auf einen Ileus nach OP (Bonacini et al., 1993). Oral appliziertes Naloxon hat aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften nur Bedeutung für Analgesien mit Opioiden wie Fentanyl. Initial wurde dies im Rahmen der chronischen Schmerztherapie mit Morphin verwendet (Latasch et al., 1997; Leppert, 2010), jetzt aber zunehmend als supportive Maßnahme in der Intensivmedizin eingesetzt (Herbert, 2011). Meist erfolgt die medikamentöse Behandlung von gastrointestinalen Störungen bei Intensivpatienten begleitet von adjuvanten Maßnahmen. Dazu gehören z.B. Regionalanaesthesieverfahren und die Gabe von Nichtopioiden, um den systemischen Einsatz von Opioiden zu reduzieren. Laut einer aktuellen systematische Übersichtsarbeit konnte jedoch für kein Medikament ein evidenz-basierter Nutzen bei der Behandlung der postoperativen Darmträgheit gezeigt werden (Traut et al., 2008).

Um eine bessere Interpretierbarkeit der Daten gewährleisten zu können, wäre gerade bei den therapeutischen Stufen der Prokinetika und der Sedativa gegen das Durchgangssyndrom ein standardisiertes Vorgehen angezeigt gewesen. Dadurch ist nicht

ersichtlich, ob die oben beschriebenen Effekte durch die Wirkung der Studienmedikamente bedingt sind. War eine fehlende medikamentöse Therapie ein positiver Effekt des jeweiligen Sedierungsregimes oder lediglich ein Phänomen bedingt durch die Erfahrung und Sensibilität der behandelnden Ärzte gegenüber der Notwendigkeit medikamentöser Unterstützungen. Durch die Einführung von SOPs kann das Risiko für Patienten, eine Nebenwirkung zu erleiden, deutlich reduziert und ihr Outcome beeinflusst werden. Dies gilt für Prozeduren zum Erhalt und zur Unterstützung der Magen-Darm-Motilität (Fruhwald, 2009) genauso wie bei standardisierten Protokollen zur Entwöhnung von der Beatmung (Kuhlen u. Rossaint, 1999).

5.3 Unbeantwortete Fragen

Der IAP ist ein klinisch häufig nur einmalig erhobener Parameter (Otto et al., 2009), der aber gerade in Kombination mit anderen Parametern der gastrointestinalen Organfunktion wenig im Verlauf aufgenommen wird. Nach der operativen Dekompression zeigen sich fallende Druckwerte (Zaage, 2005), und diese können durch standardisiert eingesetzte Abführmaßnahmen auch gesenkt werden. Kann eine Korrelation zwischen der Menge der Sedierungsmedikamente und den benötigten Abführmaßnahmen bzw. erhöhten IAP hergestellt werden? Können in Kombination mit anderen Analgetika bei niedrigeren Sedierungsmengen die antikinetischen Effekte vermindert werden?

Bei progredienter und länger bestehender intraabdomineller Hypertension kommt es zur negativen Beeinflussung vieler Perfusionsbereiche des Abdomens (Gudmundsson et al., 2001). Um den Teufelskreis aus Erhöhung des intraabdominellen Druckes mit Beeinträchtigung der Darmfunktion und daraus resultierenden pathophysiologischen Veränderungen mit erneuter intraabdomineller Druckerhöhung zu durchbrechen (Ragaller u. Gottschlich, 2005), gäbe es mit der transkutanen Messung der Indozyanin-grünplasmaverschwinderate eine unterstützende Möglichkeit. Diese korreliert gut mit den erhobenen IAP (Seibel u. Sakka, 2010), kann aber Durchblutungsstörungen schon bei geringgradiger Erhöhung detektieren und könnte somit Abführmaßnahmen früher initiieren. Die medikamentöse Unterstützung darf nicht erst bei Ausbleiben des Stuhlganges nach drei Tagen erfolgen, genauso wenig wie die Messung des IAP, wenn der Bauch schon eine Umfangszunahme und Verhärtung zeigt. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen mit der Risikogruppe und der Festlegung standardisierter Vorge-

hensweisen zur Prophylaxe und bei der Therapie der konservativen medikamentösen Unterstützung des Abführverhaltens.

Der Anteil an hochgradigen intraabdominellen Druckerhöhungen im Sinne eines ACS an den verstorbenen Patienten und im Vergleich der beiden Studienmedikamente bleibt durch fehlende Betrachtung und Auswertung in dieser Studie unklar. Liegt bei dreimaliger Druckmessung im Abstand von je einer Stunde jeweils ein IAP über 20 mmHg vor und besteht zusätzlich eine neu aufgetretene Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme, so spricht man von einem abdominellen Kompartmentsyndrom (Malbrain et al., 2006; Sugrue et al., 2002).

Im Patientengut dieser Studie blieben die Risikogruppen für eine Gastroparese, niereninsuffiziente Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus und neurologischen Grunderkrankungen, unbeachtet (Fruhwald, 2009). Beeinflussen diese Gruppen die erhobenen Parameter negativ und können diese einen Vorteil aus der nicht opiathaltigen Sedierung ziehen? Muss das Management der Abführmaßnahmen für diese Patientengruppen anders angepasst werden als bei der Gruppe der laparotomierten Patienten?

5.4 Klinische Relevanz

Die wichtige Aussage, die sich aus dieser Untersuchung ziehen lässt, ist die, dass im Hinblick auf die Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität kein Unterschied in den untersuchten Parametern zwischen Fentanyl und Ketanest-S bestand. Es bestanden einige Auffälligkeiten, die in anderen Untersuchungen evaluiert werden müssen, besonders in Bezug auf die große Risikogruppe von laparotomierten oder septischen Patienten. Auch in der dünnen Literaturlage für einen direkten Medikamentenvergleich bei neurochirurgischen Patienten konnte kein Unterschied für erfolgreiche frühe Enteralisierung und den Zeitpunkt des ersten Stuhlganges gefunden werden (Schmittner et al., 2007). Das Patientenkollektiv unterschied sich hierbei durch die fehlende abdominalchirurgische Versorgung und das Fehlen von septischen Patienten deutlich. Die Anzahl der Patienten mit einem neurologischen Problem, sei es infolge eines Traumas oder eine Subarachnoidalblutung lag mit 24 Patienten fast gleich hoch, wie die 26 Patienten mit neurologischem Sedierungsgrund in dieser Studie. Die Grundsedierung erfolgt mittels Brevimytal®. In seiner Studie legte Schmittner das Hauptaugenmerk jedoch auf die Beeinträchtigung der zerebralen Durchblutung und die Notwendigkeit bzw. Menge ein-

gesetzter Vasopressoren, um der medikamentenbedingten Hypotension entgegenzuwirken. Ein Mindestwert des mittleren arteriellen Druckes wurde festgelegt und über fünf Tage wurden die kumulative Gesamtmenge an Katecholaminen sowie gleichzeitig intrazerebrale Druckerhöhungen aufgezeichnet. Die Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität wurde in diesem Zeitraum über zwei Parameter evaluiert. Dabei wurden die Tage bestimmt, an denen die individuell errechnete Kalorienmenge mittels nasogastraler Sonde mit der vollen Dosis infundiert werden konnte. Trat ein Reflux von über 200 ml auf, wurde die Menge reduziert und sodann langsam wieder stufenweise gesteigert. Die Gabe von Prokinetika wurde nicht bedarfsorientiert und individuell angepasst, sondern nach einem festen Schema durchgeführt. Trotzdem konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Der Vorteil konnte in einer Tendenz zu geringerem Noradrenalinbedarf und stabilerer zerebraler Hämodynamik gesehen werden, welcher aber noch weiter untersucht werden muss.

Der intraabdominelle Druck ist in seiner Entwicklung und Prävalenz ein wichtiger Faktor zur Beeinflussung des intensivmedizinischen Verlaufs, der unter Intensivmedizinern in Deutschland zwar bekannt, aber in seiner Definition und Durchführung noch umstritten ist (Otto et al., 2009). Der strittigste Punkt betrifft die Frage, wann die Messung durchgeführt wird und in welcher Indikation. Die meisten Kliniker führen eine Messung bei Verdacht auf ein abdominelles Kompartiment und nicht im Verlauf bzw. als prophylaktisch erhobener, prädiktiver Wert durch. Auch ohne Signifikanzen fiel im Verlauf ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem Abführverhalten auf. Ab Mitte der zweiten Woche sanken unter Fentanyl die IAP-Werte im Verlauf und in ihren höheren Bereichen. Auch zeigten sich im medianen Verlauf mehr Schwankungen als ein Anstieg oder hohe Spitzen, so dass der höhere Anteil an nicht mehr notwendigen prokinetischen Maßnahmen und weniger oralen und intravenösen Therapien damit in Zusammenhang stehen könnte.

Auffällig ist bei allen Auswertungen der Bereich der zweiten Woche, so dass man in den ersten sieben Tagen auch unter Opiattherapie ein höheres Risiko für die Magen-Darm-Atonie bzw. einen paralytischen Ileus sehen muss. Dies korreliert mit Angaben in der Literatur, wo nach dem dritten Tag fehlender Darmtätigkeit von einem Ileus gesprochen wird. Es fallen einige negative Faktoren in der zweiten Wochenhälfte auf, so dass man nach bestärkenden Untersuchungen, vielleicht über einen Wechsel des Sedierungsregimes nach dieser Zeit, nachdenken müsste. Korrelationen zwischen einer eingeschränkten Magen-Darm-Motilität und erhöhtem IAP sind in der Literatur genügend beschrieben, nur nicht wie in dieser Studie bezogen auf den Verlauf und die Län-

ge der Untersuchung. Im Bereich des Refluxes besteht ein Plateau an den Tagen 4 bis 6 und auch eine Häufung an Tag 6 zu wieder höheren RSS-Punkten. Damit kann man nach einer Woche einen Risikobereich für die Magen-Darm-Motilität sehen, der mit wieder zunehmender Sedierungsdosierung zusammenhängen könnte. In der ersten Woche eines Intensiv Aufenthaltes sollte schon frühzeitig ein prophylaktisches Management der gastrointestinalen Funktion initiiert werden. Dies unterstützt die Aussagen zur frühen Enteralisierung auch bei septischen Patienten (Bauer et al., 2006; Doig et al., 2009).

Zur Einschätzung der gastrointestinalen Funktion können, wie beschrieben, nur wenige und aufwändige Messmethoden für die einzelnen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes verwendet werden. Die Bildung einheitlicher Definitionen und Scoring-Systeme, wie bei dem von Reintam et al. 2008 entwickelten Gastro-Intestinal Failure Score, ist daher sehr hilfreich. Der GIF-Score wird in fünf Stufen eingeteilt, von einer normalen Magen-Darm-Funktion bis zum abdominellen Kompartmentsyndrom. Zusätzlich zu dem Parameter des IAP wurde die Toleranz der enteralen Ernährung bestimmt. Eine „food intolerance“ bestand bei Unterbrechung der enteralen Ernährung aufgrund von Erbrechen, Reflux, Zeichen eines Ileus, Diarrhöen und Blähungen. Die Unterscheidung zwischen IAH und ACS erfolgte nach den allgemein festgelegten Definitionen der WSASC. Das Patientenkollektiv bestand aus internistischen und chirurgischen Patienten, ohne kardiochirurgische und neurochirurgische Patienten. Zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang zu höheren Score-Werten aufgezeigt werden. Ein hoher Wert des GIF-Scores während der ersten drei Tage korreliert signifikant mit einer erhöhten Mortalität. Mit diesem Score zeigt sich, wie auch in unserer Studie durchgeführt, dass eine Bewertung und Einschätzung der Magen-Darm-Tätigkeit am besten in einer Kombination der Parameter intraabdomineller Druck und Nahrungsaufnahme bzw. Nahrungstransport erfolgt. Zur Einschätzung des Schweregrades der intraabdominellen Hypertension und des abdominellen Kompartments ist es wichtig, parallel immer Faktoren des Organversagens mit aufzunehmen. Dies kann durch klinische Untersuchungen der einzelnen Organsysteme oder durch einen computergestützten Score im Verlauf (z.B. SOFA-Score oder SAPS) erfolgen.

5.5 Ausblick

Die Komplexität der hormonellen und nervalen Steuerung des Magen-Darm-Traktes macht es so schwierig, seine Funktionsfähigkeit darzustellen und zu messen. Seine Kontakte mit der Außenwelt in Form von aufgenommener Nahrung und Bakterien zeigen aber seine Bedeutung als Immunorgan. Die negative Beeinflussung der Länge eines Intensiv Aufenthaltes und der Sterblichkeit von Intensivpatienten bei Einschränkung der Magen-Darm-Motilität und -Funktionen zeigt die Wichtigkeit an, die Magen-Darm-Motilität zu messen und präventiv wie auch therapeutisch zu beeinflussen. Das Wichtigste wäre, der Komplexität und Varianz mit Systemen nachzugehen, die aus verschiedenen Messmethoden bestehen und die verschiedenen Bereiche des Magen-Darm-Traktes aufzeichnen. Drei Bereiche und Aufgaben müssen getrennt voneinander wahrgenommen werden: die Entleerung des Magens, der Transport im Dünndarm und der Transport im Dickdarm (Lin et al., 2005). Um die Wirkung von Prokinetika darzustellen und den normalen Entleerungsverlauf nach einer Mahlzeit nachzuvollziehen, wurden aufwändige szintigraphische Verfahren mit Gammastrahlung genutzt. Diese Verfahren sind für sedierte, beatmete und häufig kreislaufinstabile Patienten schlecht anwendbar. Mit Paracetamol hat man eine Messmethode als Nachweis der Wirkung der Magenentleerung gefunden, die auch zur Untersuchung der Wirksamkeit von Metoclopramid eingesetzt wurde (Jooste et al., 1999; Sanaka et al., 2002). Neuere Studien zeigen die Möglichkeit, anhand der Plasmakonzentration der Aminosäure Citrullin, die glutaminabhängig von den Enterozyten synthetisiert wird, einen Hinweis auf die Funktionsfähigkeit des Dünndarms zu erhalten. Dieser Abschnitt liegt so weit entfernt von den zu erreichenden Ein- und Ausgängen des Darmtraktes, dass es bisher schwierig war, eine Messmethode einfach in den Klinikalltag zu integrieren. Anhand der Veränderungen der Plasmakonzentration von Citrullin zeigt sich eine Abnahme oder Funktionseinschränkung der Enterozyten (Piton et al., 2011). Dies ist am häufigsten durch Perfusionsstörungen bedingt, die zusätzlich eine Minderung der Villi und damit eine Zerstörung der Barriere bewirken. Dadurch kommt es zur bakteriellen Translokation und in dieser Folge zur Ausbildung eines SIRS bzw. einer Sepsis mit schlechtem Outcome. Zusätzlich zum Verlust der Barriere fehlt auch die intestinale Immunabwehr. Solche intestinalen Perfusionsstörungen können auch über intermittierende oder länger anhaltende intraabdominelle Druckerhöhungen entstehen (Gudmundsson et al., 2001). Ab einer Ischämiedauer von mehr als sechs Stunden kommt es zur irreversiblen Schädigung der Darmmukosa (Knichwitz et al., 2005). Eine weitere eher unter Studienbedingungen eingesetzte Messtechnik zeigt Ischämien durch den

Nachweis von CO₂-Anstiegen intramukosal an. Bei einer Reduktion des intestinalen bzw. mesenterialen Blutflusses unter 30 % kann dieses Abatmungsprodukt nicht mehr abtransportiert werden. So könnte man zusammen mit regelmäßigen Messungen des intraabdominellen Druckes und der Reevaluierung des Weitertransportes der zugeführten Nahrung ein vollständigeres Bild dieses Organsystems erhalten. Über eine bessere Objektivierung und Bewertung können dann auch weitere einflussnehmende Medikamente verglichen und bewertet werden. Man hätte genauere Messdaten und Daten, die einen früheren Hinweis auf sich entwickelnde Probleme geben würden, als wenn die pathophysiologischen Prozesse mit Volumenverschiebung und Obstipation schon im Gange sind. Neu entwickelte Sedativa, alternative Opioide oder gar Kombinationen von Analgetika, auch nicht opiat-basiert, könnten so in vergleichenden Studien bezüglich ihrer Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität genauer dargestellt werden.

Eines dieser neuen Sedativa ist das erst 2011 zugelassene Dexmedetomidin. Dexmedetomidin (Dexdor[®]) ist ein rechtsdrehendes Enantiomer vom Medetomidin. Es ist als α_2 -Adrenorezeptor-Antagonist mit kürzeren Beatmungs- und Aufwachzeiten eine gute Alternative zu Disoprivan[®] und Dormicum[®]. In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie zeigte sich bei Intensivpatienten mit Langzeitsedierungen nach mehr als 72 h keine Signifikanz bei der Länge des Aufenthaltes, der benötigten „Rescue-Medikation“ und Menge an Fentanyl als Analgetikum. Auch beim Weaning konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden, aber unter Dexmedetomidin zeigt sich eine signifikant kürzere Beatmungsdauer. Die Patienten zeigten sich unter Dexmedetomidin kooperativer und konnten sich mit der betreuenden Pflegekraft besser über ihren Schmerzmittelbedarf verständigen (Ruokonen et al., 2009) In einem Übersichtsartikel werden pharmakologisch nur wenige Hinweise auf eine Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion beschrieben. Die Situation ist bisher noch nicht endgültig geklärt (Ihmsen u. Saari, 2012). Es gibt eine neuere Studie, die an 20 gesunden männlichen Probanden eine signifikante Beeinträchtigung der Magenentleerung und des intestinalen Transportes zeigt. Dabei wurden ein Placebo und Morphin mit Dexmedetomidin verglichen. Zur Magenentleerung wurde die Plasmakonzentration von Paracetamol bestimmt und für die Darmtätigkeit der H₂-Atemtest. Beide Parameter zeigten nach Dexmedetomidin signifikant längere Zeiten und niedrigere Konzentrationen und damit eine negative Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität. Interessanterweise zeigten Placebo und Morphin gleich gute Ergebnisse (Iirola et al., 2011). Die unterschiedliche Bewertung der Beeinflussung in der Literatur wird wahrscheinlich auf die Dosierung zurückzuführen sein. Shehabi et al. zeigten 2004 an einem kleinem Kol-

ektiv interdisziplinärer Intensivpatienten, dass gerade postoperativ und in der Weaning-Phase eine gute Abstufung im Ramsay-Score von 2 bis 4 stattfinden konnte. Der Anteil an Patienten, die eine zusätzliche Sedierung benötigten, war sehr gering, ebenso bei der analgetischen Komedikation mit Fentanyl. Komplex chirurgische Patienten, insbesondere Polytraumen, benötigten jedoch häufigere und höhere Fentanylgaben. Ist durch kürzere Sedierungs- und Beatmungszeiten sowie durch geringere Fentanyldosen nicht nur ein kürzerer Aufenthalt, sondern vielleicht auch ein besseres Abführverhalten in Kombination dieser beiden Medikamente zu beobachten?

Die beste Möglichkeit, Nebenwirkungen zu verringern, besteht oft in niedrigen Dosierungen. Daher könnten sich Kombinationen von Analgetika als vorteilhaft erweisen. Auf die Magen-Darm-Motilität bezogen wären Untersuchungen der unterschiedlichen Opiate und auch Kombinationen mit Ketaminen und Opiaten anzustreben. Ketanest-S® kann die opioidbedingte Toleranzentwicklung, selbst in Dosierungen, die unterhalb der analgetischen Dosierung liegen, wirksam unterdrücken. Dies ist vor allem für intensivmedizinische Patienten bedeutsam, die auf eine längere Opioidgabe angewiesen sind. So bleibt die analgetische Wirkung der Opiode erhalten, während die Opioid-Nebenwirkungen und die Kosten reduziert werden können (Radtke et al., 2009). Daher könnte eine weitere Studie eine Kombination aus beiden Analgetika untersuchen. Wenn niedrigere Opioidmengen bei gleichzeitig ausreichender Analgesie und Sedierungstiefe benötigt werden, könnten die positiven Effekte von fehlender Akkumulation und fehlender Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motilität unter einer Kombination eher gefunden werden. Somit könnte Ketanest-S® die Differenz in der Sedierungsqualität ausfüllen, die kürzere Beatmungs- und Weaning-Zeiten sowie schnelleres und besseres Abführverhalten mit weniger gefährlichen intraabdominellen Druckerhöhungen bedingt. Grundsätzlich sollten Stress und Schmerzen verhindert werden, um Störungen der Magen-Darm-Motilität zu vermeiden. Schon für sich allein genommen hat Schmerz die Eigenschaft, die Magen-Darm-Motilität zu hemmen. Aus diesem Grund muss die Art der Analgesie so gewählt werden, dass sie ohne übermäßigen Einsatz von Opioiden ausreichend ist (Rossaint et al., 2012). Wahrscheinlich können negative Effekte der Analgetika durch eher kombinierte Regime abgeschwächt oder ausgeglichen werden.

Alternative Opiode sind auf die Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität noch nicht im Vergleich mit Fentanyl untersucht wurden. Remifentanil ist ein relativ neues Opioid, das durch den Abbau über unspezifische Esterasen organunabhängig eliminiert wird und somit rasche Extubationszeiten bewirken kann. Erste Erfahrungen bei Intensivpatienten nach abdominalchirurgischen oder thoraxchirurgischen Operationen zeigen

sogar die Möglichkeit von zeitlich programmierten Extubationen (Wilhelm et al., 1999). Hierbei fehlt aber die Betrachtung im Rahmen einer Langzeitsedierung über 24 h und bezüglich der Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motilität. In einer multizentrischen Studie mit einer großen Anzahl von Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Qualität der Analgesie und der Sedierung sowie zwischen der Dauer der Beatmung und der Länge des Aufenthaltes festgestellt werden. Hierbei wurde eine geringe Anzahl von Patienten mit Ileus und Reflux/Erbrechen beschrieben, aber nicht näher betrachtet und verglichen.

Bei aktuellen Untersuchungen liegt momentan die Betonung auf der gegenseitigen Beeinflussung der Beatmung und des IAP. Eine Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung ist nicht nur ein Prädispositionsfaktor, sondern sorgt auch für generell signifikant höhere Werte schon unterhalb des Schweregrades einer intraabdominellen Hypertension (>12 mmHg). Ein weiterer prädisponierender Faktor unter maschineller Beatmung für eine IAH ist die Notwendigkeit und Höhe einer Beatmung mit PEEP (Soler Morejon u. Tamargo Barbeito, 2012). Die Problematik besteht hierbei in einer Art Teufelskreislauf, der unbedingt in seiner grundsächlichen Ursache durchbrochen werden muss. Ab einem gewissen Grad der IAH muss für eine ausreichende Beatmungssituation ein positiv end-expiratorischer Druck aufgebaut werden, um unter anderem der Verringerung des thorakalen Volumens entgegenwirken zu können. Also wird sich die Beatmungssituation erst entspannen, wenn sich die abdominelle Situation entspannt, und dies bedingt wiederum einen funktionierenden Gastrointestinaltrakt. Gleichzeitig zeigte auch diese Studie die Notwendigkeit einer standardmäßigen und regelmäßigen Messung des IAP bei Intensivpatienten unter maschineller Beatmung, denn das untersuchte Patientenkollektiv war extra ohne weitere Risikofaktoren für eine intraabdominelle Druckerhöhung ausgesucht wurden. An Ratten zeigte sich, dass es schon ab einer intraabdominellen Druckerhöhung von 15 mmHg zu irreversiblen pulmonalen Zellschädigungen mit signifikanter Erhöhung der Apoptose- und Nekrosefaktoren kommt. Je höher der IAP, desto höher diese Parameter (Akbulut et al., 2011). Auch ein akutes Lungenversagen konnte bei Mäusen schon ab 15 mmHg induziert werden. Endotheliale Schädigungen machten sich dabei besonders bei extrapulmonal bedingtem Lungenversagen bemerkbar. Im Gegensatz zur normalen Beatmungssituation müssen hierbei höhere Tidalvolumina angestrebt werden. Dies erklärt sich durch den erhöhten Widerstand des Brustkorbes (Santos et al., 2012). Pulmonale Komplikationen zählen zu den Haupttodesursachen bei intraabdomineller Hypertension.

Die Beatmung bedingt eine Sedierung mit Analgetika, stellt aber gleichzeitig auch einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Daher muss in Zukunft versucht werden, durch verschiedene Algorithmen und Sedierungsregime die Analgesie so flach wie möglich und die Beatmung so kurz wie möglich zu halten. Zu den vorhandenen Leitlinien zur Sedierung auf der Intensivstation müssen auch Leitlinien zur Prävention und Therapie des Versagens des Magen-Darm-Traktes mit festen Angaben zum Monitoring und zur Bewertung der gastrointestinalen Funktion entwickelt werden. Dies erfordert auch weiterführende vergleichende Studien mit kurzwirksameren Opiaten, alternativen Sedativa und Kombinationen dieser beiden Gruppen.

6. Zusammenfassung

Bei schwerkranken Intensivpatienten treten durch die notwendige Analgosedierung häufig Nebenwirkungen auf. Zur Toleranz der Beatmung und Analgesie bei pflegerischen und therapeutischen Interventionen stehen verschiedene Analgetika zur Verfügung. Das klassische Analgetikum Fentanyl hat als Opioid die Nebenwirkung der negativen Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes mit Obstipationen bis hin zur schweren Ausprägung eines Ileus. Dies wiederum beeinflusst über verschiedene pathophysiologische Prozesse das Outcome der Intensivpatienten negativ. Über die Parese des gastrointestinalen Organs kann es unter anderem zur Erhöhung des intraabdominellen Druckes kommen. Ketanest-S® beeinflusst nicht die Magen-Darm-Motilität, aber es stehen kaum vergleichende Untersuchungen unter Langzeitsedierung bei dem gemischten Kollektiv einer operativen Intensivstation zur Verfügung.

In dieser Studie sollte der Vergleich dieser beiden Analgetika insbesondere hinsichtlich der Beeinflussung der Magen-Darm-Motilität untersucht werden. Dazu wurden der intraabdominelle Druck (IAP), die abgeführte Stuhlmenge, die Menge an Reflux und der Bedarf an Prokinetika erfasst. Daneben wurden die Qualität der Sedierung über den Anteil an Durchgangssyndromen und der Verlauf der Sedierungstiefe mittels der Ramsay-Sedation-Skala bestimmt. Den Einfluss auf den Faktor Kosten sollten die Aufenthaltsdauer, die Beatmungsdauer und die infundierte Medikamentenmenge, gemittelt über die Untersuchungsdauer, darstellen. Die Studie wurde an 104 Patienten durchgeführt, die aufgrund eines Traumas oder einer Sepsis sediert wurden. Jeweils die Hälfte erhielt Fentanyl bzw. Ketanest-S® zur Sedierung. Der Beobachtungszeitraum variierte zwischen 1 und 28 Tagen. Die Messungen wurden bis zwei Tage nach Extubation oder Verlegung bzw. Versterben durchgeführt.

Die Sterblichkeit war mit 40,8 % (Fentanyl) und 44,9 % (Ketanest-S®) ähnlich hoch. Für den Hauptfaktor Magen-Darm-Motilität gab es in allen untersuchten Parametern keine signifikanten Unterschiede. Auch nach Darstellung nur der laparotomierten Patienten zeigte sich zwischen den beiden Analgetika keine Signifikanz. Die Inzidenz an medikamentenpflichtigen Durchgangssyndromen zeigte ebenfalls keine Unterschiede. Die Beatmungs- und Weaning-Dauer stellte sich annähernd gleich lang dar. Eine Tendenz zu kürzeren Intensivaufenthalten unter Ketanest-S®-Sedierung war zu erkennen. Die einzige Signifikanz ist eine deutlich niedrigere Menge an verbrauchtem Fentanyl, das im Vergleich preiswerter ist, aber auch in kleineren Einheiten dosiert wird. Die Menge der verbrauchten Sedierung Disoprivan® ist unter beiden Sedierungsregimen ähnlich hoch.

6.1 Abstract

The analgo-sedation required for severely ill patients undergoing intensive care often causes side effects. Various analgesics are available to enable tolerance of ventilation and analgesia during nursing and therapeutic interventions. As an opioid, the side effect of the classic analgesic, fentanyl, is a negative impact on the gastrointestinal tract with constipation, ranging as far as severe intestinal obstruction. Various pathophysiological processes mean that this, in turn, has a negative effect on outcome for intensive care patients. One of the results of gastrointestinal system paresis is an increase in intra-abdominal pressure. Ketanest-S[®] has no influence on gastrointestinal motility but comparative studies under long-term sedation in the mixed population of a surgical intensive care unit are scarce.

The aim of this study was to compare these two analgesics, particularly in terms of their effects on gastrointestinal motility. Intra-abdominal pressure (IAP), quantity of stools produced, amount of reflux and requirement for prokinetics were recorded to this end. In addition, the quality of sedation was determined on the basis of the proportion of transitional syndromes and the progression of depth of sedation, using the Ramsay Sedation Scale. The influence on cost factors was illustrated by the period of time spent in intensive care, period of ventilation and quantity of drugs infused, averaged over the study period. The study was conducted with 104 patients who were sedated on the grounds of trauma or sepsis. Half the patients were given fentanyl for sedation and half were treated with Ketanest-S[®]. The observation period varied between 1 and 28 days. Measurements were carried out until two days after extubation or until transfer or death.

Mortality levels were similar at 40.8 % (fentanyl) and 44.9 % (Ketanest-S[®]). No significant differences were found in any of the parameters investigated for the primary factor of gastrointestinal motility. Nor were significant differences found between the two analgesics on comparison only of laparotomised patients. The incidence of transitional syndromes requiring drug treatment yielded no differences either. Duration of ventilation and weaning were approximately the same. It was possible to discern a tendency towards a shorter stay in the intensive care unit with Ketanest-S[®] sedation. The only significant difference was in a clearly lower amount in terms of fentanyl used which is cheaper in comparison, but is also given in smaller units. However, the amount of Disoprivan[®] sedation used was similar under both sedation regimens.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Abdominal Compartment Syndrome
Abb.	Abbildung
AGI	Acute Gastro-intestinal Injury
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APP	Abdomineller Perfusionsdruck
bzw.	beziehungsweise
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CPP	Kranieller Perfusionsdruck
d	day = Tag
df	Differenz
et al.	et alia (lateinisch für „und andere“)
GCS	Glasgow Coma Scale
Gtt	Guttae (lat). = Tropfen
h	hour = Stunde
i.v.	intravenös
IAH	Intraabdominelle Hypertension
IAP	Intraabdomineller Druck
ICR	Intercostalraum
ICU	Intensive Care Unit
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
MAP	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
Min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Anzahl
Nr.	Nummer
Pat.	Patient
RSS	Ramsay Sedation Scale
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment

SOPs	Standard Operating Procedures
u.	und
v.a.	vor allem
vs.	versus (lateinisch für „gegenüber gestellt“)
WSACS	World Society of Abdominal Compartment Syndrome
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZVD	Zentralvenöser Druck
µg	Mikrogramm

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	<i>Intensivmedizinisch relevante Motilitätsstörungen (aus Rossaint et al., 2012)</i>	7
Abb. 2:	<i>Darstellung der Blasendruckmessmethode (Töns et al., 2000)</i>	28
Abb. 3:	<i>Schematischer Aufbau der genutzten Materialien und Methode zur Blasendruckmessung (aus Abstract: Schaumberg, 2009)</i>	30
Abb. 4:	<i>Patientenanzahl und Verteilung</i>	36
Abb. 5:	<i>Laparotomie bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	39
Abb. 6:	<i>Geschlecht bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	40
Abb. 7:	<i>Alter bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	40
Abb. 8:	<i>Sedierungsgrund bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	41
Abb. 9:	<i>GCS bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	43
Abb. 10:	<i>APACHE-II bei Aufnahme bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	43
Abb. 11:	<i>SAPS II bei Aufnahme bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	44
Abb. 12:	<i>SAPS II bei Einschluss bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	45
Abb. 13:	<i>IAP bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf</i>	46
Abb. 14:	<i>Medianer IAP im Verlauf des Gesamtkollektivs</i>	47
Abb. 15:	<i>IAP bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie</i>	48
Abb. 16:	<i>Stuhlmenge bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf</i>	50
Abb. 17:	<i>Stuhlmenge bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie</i>	51
Abb. 18:	<i>Reflux bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf</i>	53
Abb. 19:	<i>Reflux bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf bei Patienten mit Laparotomie</i>	54
Abb. 20:	<i>RSS bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®] im Verlauf</i>	58
Abb. 21:	<i>Mediane RSS im Verlauf des Gesamtkollektivs</i>	59
Abb. 22:	<i>Durchgangssyndrom bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	60
Abb. 23:	<i>Medikamente gegen Durchgangssyndrom bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	61
Abb. 24:	<i>Aufenthalt auf der ICU bei Fentanyl vs. Ketanest-S</i>	62
Abb. 25:	<i>Grund für das Ende der Untersuchung bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	63
Abb. 26:	<i>Letalität bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	64
Abb. 27:	<i>SAPS II bei Beendigung bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	64
Abb. 28:	<i>Sedierungsdauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	65
Abb. 29:	<i>Beatmungsdauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	66
Abb. 30:	<i>Weaning-Dauer bei Fentanyl vs. Ketanest-S[®]</i>	66

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Risikofaktoren für einen erhöhten intraabdominellen Druck</i>	9
<i>Tabelle 2: Schweregrade der intraabdominellen Hypertonie und des abdominellen Kompartmentsyndroms (Cheatham et al., 2007)</i>	23
<i>Tabelle 3: Stufenschema der Prokinetika (mündliche Information von Klasen, 2003)</i>	24
<i>Tabelle 4: Ramsay-Skala (modifiziert nach Ramsay et al., 1974)</i>	25
<i>Tabelle 5: Parameter zur Berechnung des SAPS II (nach Agha et al., 2002)</i>	27
<i>Tabelle 6: Genutztes Material zur Messung des IAP im Rahmen dieser Studie</i>	28
<i>Tabelle 7: Menge an Grundsedierung Propofol</i>	67
<i>Tabelle 8: Menge an Fentanyl und Ketanest-S®</i>	68

10. Literaturverzeichnis

- 1 Adams H.A.: *S-(+)-Ketamin – heute und morgen*. *Anaesthesist* (1997), Supplement 1, 46: 1-2
- 2 Adams H.A., Brausch M., Schmitz C.S. et al.: *Analgosedierung mit (S)-Ketamin/Propofol vs. (S)-Ketamin/Midazolam: Steuerbarkeit, Stressreaktion und Hämodynamik – eine kontrollierte Anwendungsbeobachtung bei operativen Intensivpatienten*. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie* (2001), 36: 417-424
- 3 Agha A., Bein T., Fröhlich D., Höfler S., Krenz D., Jauch K.-W.: „*Simplified Acute Physiology Score*“ (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten. *Der Chirurg* (2002), 73: 439-442
- 4 Albrecht S., Ihmsen H., Suchodolski K., Frenkel C., Schüttler J.: *Analgosedierung auf der Intensivstation – eine quantitative, EEG-gestützte Untersuchung mit Propofol 1 % und 2 %*. *Anaesthesist* (1999), 48: 794-801
- 5 Allan L., Hays H., Jensen N.H., de Waroux B.L., Bolt M., Donald R., Kalso E.: *Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain*. *British Medical Journal* (2001), 322: 1154-1158
- 6 Allescher H.D.: *Gastrointestinale Motilitätsstörungen in der Intensivmedizin*. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (2010), 47: 251-259
- 7 Bauer A.J., Boeckxstaens G.E.: *Mechanisms of postoperative ileus – Neurogastroenterology and motility*. *The official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* (2004), Supplement 2 16: 54-60
- 8 Bauer M., Brunkhorst F., Welte T., Gerlach H., Reinhart K.: *Sepsis – aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. *Anaesthesist* (2006), 55: 835-845
- 9 Betram P., Schachtrupp A., Rosch R., Schumacher O., Schumpelick V.: *Abdominelles Kompartmentsyndrom*. *Chirurg* (2006), 77: 573-579
- 10 Bion J.F.: *Sedation and analgesia in the intensive care unit*. *Hospital Update* (1988), 2: 1272-1286
- 11 Britton A., Russell R.: *Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001), 1: CD000395
- 12 Bonacini M., Quiason S., Reynolds M. et al.: *Effect of intravenous erythromycin on post-operative ileus*. *The American Journal of Gastroenterology* (1993), 88: 208-211
- 13 Bosscha K., Nieuwenhijns V.B., Vos A. et al.: *Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients*. *Critical Care Medicine* (1998), 26: 1510-1517
- 14 Breivik E.K., Bjornsson G.A., Skovlund E.: *A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data*. *Clinical Journal of Pain*. (2000), 16: 22-28
- 15 Cheatham M., White M., Sagraves S., Johnson J., Block E.: *Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension*. *Journal of Trauma* (2000), 49: 621-626
- 16 Cheatham M., Malbrain M., Kirkpatrick A., Sugrue M., Parr M., De Waele J., Balogh Z., Leppäniemi A., Olvera C., Ivatury R., D'Amours S., Wendon J., Hillman K., Wilmer A.: *Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations*. *Intensive Care Med* (2007), 33: 951-962
- 17 Condon R.E., Cowles V.E., Schulte W.J., Frantzides C.T., Mahoney J.L., Sarna S.K.: *Resolution of postoperative ileus in humans*. *Annals of Surgery* (1986), 203: 574-580

- 18 Cullen D.J., Coyle J.P., Teplick R., Long M.C.: *Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients*. Critical Care Medicine (1989), 17: 118-121
- 19 De Waele J., Pletinckx P., Blot S., Hoste E.: *Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: enough is enough*. Intensive Care Med (2006), 32: 455-459
- 20 De Waele J., De Laet I., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A.W., Cresswell A.B., Malbrain M., Bodnar Z., Mejia-Mantilla J.H., Reis R., Parr M., Schulze R., Compano S., Cheatham M.: *The effect of different reference transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis*. Intensive Care Med (2008), 34: 1299-1303
- 21 Delaney C.P.: *Introduction, definitions, and clinical importance Introduction, definitions, and clinical importance of postoperative ileus*. Seminars in Colon and Rectal Surgery (2005), 1: 182-183
- 22 von Delius S., Huber W., Schmid R.M.: *Messung des intraabdominellen Drucks*. Intensivmedizin und Notfallmedizin (2009), 47: 392-401
- 23 Detsch O., Kochs E.: *Effekte von Ketamin auf die ZNS-Funktion*. Anaesthesist (1997), Supplement 1, 46: 20-29
- 24 Dick W., Hofmann S.: *Der Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Ketamine auf die Darmmotilität bei Hundsäuglingen*. Anaesthesist (1970), 19: 205-208
- 25 Dive A., Moulart M., Jonard P., Jamart J., Mathieu P.: *Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study*. Critical Care Medicine (1994), 22: 441-447
- 26 Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F. et al.: *Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Intensive Care Med (2009), 35: 2018-2027
- 27 Dubois A., Watanabe A.M., Kopin I.J.: *Postoperative gastric ileus*. American Journal of Digestive Diseases (1973), 18: 39
- 28 Durbin C.G. Jr.: *Sedation in the critically ill patient*. New Horizons (1994), 2: 64-74
- 29 Duthie D.J., Mc Laren A.D., Nimmo W.S.: *Pharmacokinetics and fentanyl during constant rate i.v. infusion for the relief of pain after surgery*. British Journal of Anaesthesia (1986), 58(9): 950-956
- 30 Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E. Jr, Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S.: *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit*. Journal of the American Medical Association (2004), 291(14): 1753-1762
- 31 Engel D.R., Koscielny A., Wehner S. et al.: *T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract*. Nature Medicine, (2010), 16: 1407-1413
- 32 Engelhardt W.: *Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin*. Anaesthesist (1997), Supplement 1, 46: 38-42
- 33 Ertel W., Trentz, O.: *Das abdominelle Kompartmentsyndrom*. Unfallchirurg (2001), 104: 560-568
- 34 Faß J., Bares R., Hermsdorf V., Schumpelick V.: *Effects of intravenous ketamine on gastrointestinal motility in the dog*. Intensive Care Med (1995), 21: 584-589
- 35 Fickel J., Bagnol D., Watson S.J., Akil H.: *Opioid receptor expression in the rat gastrointestinal tract: a quantitative study with comparison to brain*. Molecular Brain Research (1997), 46: 1-8

- 36 Fitzgerald J.E.F., Ahmed I.: *Systematic review and meta-analysis of chewing-gum therapy in the reduction of postoperative paralytic ileus following gastrointestinal surgery*. World Journal of Surgery (2009), 33: 2557-2566
- 37 Fleig V., Brenck F., Wolff M., Weigand M.A.: *Scoring-Systeme in der Intensivmedizin – Grundlagen, Modelle, Anwendung und Grenzen*. Anaesthesist (2011), 60: 963-974
- 38 Freye E., Knüfermann V.: *Keine Hemmung der intestinalen Motilität nach Ketamin-/Midazolamnarkose*. Anaesthesist (1994), 43: 87-91
- 39 Fruhwald S.: *Gastrointestinale Motilitätsstörungen beim Intensivpatienten*. Wiener Klinisches Magazin (2009) 1: 26-31
- 40 Gudmundsson F.F., Gislason H.G., Dicko A., Horn A., Viste A., Grong H., Svanes H.: *Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs*. Surgical Endoscopy (2001), 15: 854-860
- 41 Gudmundsson F.F., Viste A., Gislason H., Svanes K.: *Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure*. Intensive Care Med (2002), 28: 509-514
- 42 Han-Geurts I.J.M., Jeekel J., Tilnaus H.W., Brouwer K.J.: *Randomized clinical trial of patient-controlled versus fixed regimen feeding after elective abdominal surgery*. British Journal of Surgery (2001), 88: 1578-1582
- 43 Hansen-Flaschen J.H., Bradzinsky S., Bsile C., Lanken P.N.: *Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure*. Journal of the American Medical Association (1991), 266: 2870-2875
- 44 Hempelmann G., Kuhn D.F.M.: *Klinischer Stellenwert des S-(+)-Ketamin*. Anaesthesist (1997), Supplement 1, 46: 3-7
- 45 Henne-Bruns D., Löhnert M.: *Aktueller Stand zur Diagnostik und nichtoperativen Therapie des Dünndarmileus*. Der Chirurg (2000), 71:503-509
- 46 Herbert M.K., Holzer P., Roewer N.: *Problems of the gastrointestinal tract in anesthesia, the perioperative period, and intensive care*. Springer Berlin Heidelberg New York (1999)
- 47 Herbert M.K., Holzer P.: *Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients – Current status and future options*. Clinical Nutrition (2008), 27: 25-41
- 48 Herbert M.K.: *Störungen der gastrointestinalen Motilität – Aktuelle Pharmakotherapie*. Intensivmedizin und Notfallmedizin (2011), 48: 93-98
- 49 Hernandez-Gancedo C., Pestana D., Perez-Chrzanowska H., Martinez- Casanova E., Criado A.: *Comparing Entropy and the bispectral Index with the Ramsay Score in sedated ICU Patients*. Journal of Clinical Monitoring and Computing (2007), 21: 295-302
- 50 Heyland D.K.: *Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence*. Critical Care Clinics (1998), 14: 423-440
- 51 Hilburger M.E., Adler M.W., Truant A.L. et al.: *Morphine induces sepsis in mice*. Journal of Infectious Diseases (1997), 176(1): 183-188
- 52 Holte K., Kehlet H.: *Postoperative Ileus: a preventable event*. British Journal of surgery (2000), 87: 1480-1493
- 53 Holzer P., Schicho R., Holzer-Petsche U., Lippe I.T.: *The gut as a neurological Organ*. Wiener Klinische Wochenschrift (2001), 113: 647-660
- 54 Hong J., Cohn S., Perez J.: *Prospective study of the incidence and outcome of intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome*. British Journal of Surgery (2002), 89: 591-596

- 55 Hughes M.A., Glass P.S.A., Jacobs J.R.: *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs*. *Anesthesiology* (1992), 76: 334-341
- 56 Ihmsen H., Saari T.I.: *Dexmedetomidin – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik*. *Anaesthesist* (2012), 61: 1059-1066
- 57 Iiro T., Vilo S., Aantaa R., Wendelin-Saarenhovi M., Neuvonen P.J., Scheinin M., Olkkola K.T.: *Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers*. *British Journal of Anaesthesia* (2011), 1-6
- 58 Jooste C.A., Mustoe J., Collee G.: *Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients*. *Intensive Care Med* (1999), 25: 464-468
- 59 Kalso E., Edwards J.E., Moore R.A., Mc Quay H.J.: *Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety*. *Pain* (2004), 112: 372-380
- 60 Karadi O., Bodis B., Mozsik G.: *Effects of Erythromycin on the propulsive motility of upper gastrointestinal tract in rats*. *Inflammopharmacology* (1997), 5: 77-82
- 61 Kirkpatrick A.W., Brennerman F.D., Mc Lean R.F. et al.: *Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients?* *Canadian Journal of Surgery* (2000), 43: 207-211
- 62 Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.: *APACHE II: A severity of disease classification system*. *Critical Care Medicine* (1985), 13: 818-829
- 63 Knichwitz G., Rotker J., Mollhoff T. et al.: *Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion*. *Crit Care Med* (1998), 26: 1550-1557
- 64 Knichwitz G., Kruse C., van Aken H.: *Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten*. *Anaesthesist* (2005), 54: 41-48
- 65 Kolenda H., Gremmelt A., Rading S., Braun U., Markakis E.: *Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injury patients*. *Acta Neurochirurgica* (1996), 138: 1193-1199
- 66 Kress H.G.: *Wirkmechanismen von Ketamin*. *Anaesthesist* (1997), Supplement 1, 46: 8-19
- 67 Kretz F.J., Schäfer J.: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer Verlag (2008)
- 68 Kühlen R., Rossaint R.: *Entwöhnung von der Beatmung: Standardisierte Protokolle erfolgreicher als Ärzte?* *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (1999), 46: 451-416
- 69 Kula R., Szturz P., Sklienka P., Neiser J., Jahoda J.: *A role for negative fluid balance in septic patients with abdominal compartment syndrome?* *Intensive Care Med* (2004), 30: 2138-2139
- 70 Lange M., Bröking K., van Aken H., Hucklenbruch C., Bone H.-G., Westphal M.: *Einsatz von Ketamin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen*. *Anaesthesist* (2006), 55: 883-891
- 71 Latasch L., Zimmermann M., Eberhardt B., Jurna I.: *Aufhebung einer Morphin-induzierten Obstipation durch orale Naloxon*. *Anaesthesist* (1997), 46: 191-194
- 72 Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F.: *A new simplified acute physiology score (SAPSII) based on a European/North American multicenter study*. *Journal of the American Medical Association* (1993), 270: 2957-2963
- 73 Lefering R.: *Erste Ergebnisse des nationalen Registers zum externen Qualitätsvergleich der Intensivmedizin*. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (2002), 39: 334-340
- 74 Lehner G.F., Pechlaner C., Graziadei I.W., Joannidis M.: *Monitoring von Organfunktionen – Dysfunktion von Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt und Gerinnung*. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* (2012), 107: 7-16

- 75 Leppert, W.: *The Role of Opioid Receptor Antagonists in the Treatment of Opioid-Induced Constipation: a Review*. *Advances in Therapy* (2010), 27(10): 714-730
- 76 Lin H.C., Prather Ch., Fisher R.S., Meyer J.H., Summers R.W., Pimentel M., Mc Gallum R.W., Akkermans L.M.A., Loening-Baucke V.: *Measurement of Gastrointestinal Transit*. *Digestive Diseases and Sciences* (2005), 50: 989-1004
- 77 Livingston E.H., Passaro E.P.J.: *Postoperative ileus*. *Digestive diseases and sciences* (1990), 35: 121-132
- 78 Luckey A., Wang L., Jamieson P.M., Basa N.R., Million M., Czimmer J., Vale W., Taché Y.: *Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice do not develop postoperative gastric ileus*. *Gastroenterology* (2003), 125: 654-659
- 79 Malbrain M.: *Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal*. *Intensive Care Med* (2004), 30: 357-371
- 80 Malbrain M., Chiumello D., Pelosi P., Wilme A., Brienza N., Malcangi V., Bihari D., Innes R., Cohen J., Singer P., Japiassu A., Kurtop E., De Keulenaer B., Daelemans R., Del Turco M., Cosimini P., Ranieri M., Jacquet L., Laterre P.-F., Gattinoni L.: *Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study*. *Intensive Care Med* (2004), 30: 822-829
- 81 Malbrain M., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M., Parr M., De Waele J., Balogh Z., Leppäniemi A., Olvera C., Ivatury R., D'Amours S., Wendon J., Hillman K., Johansson K., Kolkman K., Wilmer A.: *Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions*. *Intensive Care Med* (2006), 32: 1722-1732
- 82 Martin J., Bäsell K., Bürkle H., Hommel J., Huth G., Kessler P., Kretz F.J., Putensen C., Quintel M., Tonner P., Tryba M., Scholz J., Schüttler J., Wappler F., Spies C.: *Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin*. *Anaesthesie und Intensivmedizin* (2005), Supplement 1, 46: 1-20
- 83 Maxwell R.A., Fabian T.C., Croce M.A., Davis K.A.: *Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock*. *Journal of Trauma* (1999), 47: 995-999
- 84 Meldrum D.R., Moore F.A., Moore E.E., Franciose R.J., Sauaia A., Burch J.M.: *Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome*. *American Journal of Surgery* (1997), 174: 667-673
- 85 Millan M.J.: *Multiple opioid systems and pain*. *Pain* (1986), 27(3): 303-347
- 86 Mostafa S.M., Bhandari S., Ritchie G., Gratton N., Wenston R.: *Constipation and its implications in the critically ill patient*. *British Journal of Anaesthesia* (2003), 91: 815-819
- 87 Mulsant B.H., Pollock B.G., Kirshner M., Shen C., Dodge H., Ganguli M.: *Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance*. *Archives of General Psychiatry* (2003), 60(2): 198-203
- 88 Nachlas M.M., Younis M.T., Roda C.P., Wityk J.J.: *Gastrointestinal motility studies as a guide to postoperative management*. *Annals of Surgery* (1972), 175: 510
- 89 Neumann D.A., De Legee M.H.: *Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy*. *Critical Care Medicine* (2002), 30: 1436-1438
- 90 Oda J., Ueyama M., Yamashita K., Inoue T., Noborio M., Ode Y., Aoki Y., Sugimoto H.: *Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients*. *Journal of Trauma* (2006), 60: 64-71

- 91 Otto J., Kaemmer D., Höer J., Jansen M., Schumpelick V., Strik M., Kuhlen R., Schacht-rupp A.: *Bedeutung des abdominellen Kompartmentsyndroms in Deutschland – eine Um-frage*. *Anaesthesist* (2009), 58: 607-610
- 92 Pandharipande P., Cotton B.A., Shintani A., Thompson J., Costabile S., Truman Pun B., Dittus R., Ely E.W.: *Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care units patients*. *Intensive Care Med* (2007), 33: 1726-1731
- 93 Pechnick R., George R., Poland R.E.: *Identification of multiple opioid receptors through neuroendocrine responses. Effects of agonists*. *Journal of Pharmacology and Experi-mental Therapeutics* (1985), 232(1): 163-169
- 94 Pelosi P., Ravagnan I., Giurati G., Panigada M., Bottino N., Tredici S., Eccher G., Gattinoni L.: *Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis*. *Anaesthesiology* (1999), 91: 1221-1231
- 95 Pelosi P., Aspesi M., Gamberoni C., Chiumello D., Severgnini P., Oggioni R., Tulli G., Malacrida R., Chiaranda M.: *Measuring intra-abdominal pressure in the intensive care setting*. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (2002), 39: 509-519
- 96 Person B, Wexner S.D.: *The management of postoperative ileus*. *Current problems in surgery* (2006), 43: 6-65
- 97 Pierre M.St., Kessebohm K., Schmid M., Hering W.: *Aufwachverhalten sowie Übelkeit und Erbrechen nach einer totalen intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin-Propofol – ein Vergleich mit Alfentanil-Propofol*. *Anaesthesist* (2002), 51: 973-979
- 98 Piton G., Manzon C., Cypriani B., Carbonnel F., Capellion G.: *Acute intestinal failure in critical ill patients: Is plasma citrulline the right marker?* *Intensive Care Med* (2011), 37: 911-917
- 99 Radke J.: *Analgesedierung des Intensivpatienten*. *Anaesthesist* (1992), 41: 793-808
- 100 Radtke F.M., Franck M., Oppermann S., Lütz A., Seeling M., Heymann A., Kleinwächter R., Kork F., Skrobik Y., Spies C.: *The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) – translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines*. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* (2009), 44(2): 80-86
- 101 Ragaller M., Gottschlich B.: *Akutes Darmversagen in der Intensivmedizin – therapeuti-sche Ansätze*. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (2005), 42: 627-638, Heft 8
- 102 Ramsay M.A.E., Savege T.M., Simpson B.R.J., Goodwin R.: *Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone*. *British Medical Journal* (1974), 2: 656-659
- 103 Roukonen E., Parviainen I., Nunes S., Kaukonen M., Shepherd St.T., Sarapohja T., Bratty J.R., Takala J.: *Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term seda-tion during mechanical ventilation*. *Intensive Care Med* (2009), 35: 282-290
- 104 Reintam A., Pille P., Kitus R., Starkopf J., Kern H.: *Gastrointestinal Failure score in criti-cally ill patients: a prospective observational study*. *Critical Care* (2008), 12: R90
- 105 Reintam-Blaser A., Malbrain M., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob St., De Waele J., Braun J.-P., Poeze M., Spies C.: *Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Ab-dominal Problems*. *Intensive Care Med* (2012), 38: 384-394
- 106 Ritz M.A., Fraser R., Tam W., Dent J.: *Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients*. *American Journal of Gastroenterology* (2000), 95: 3044-3052
- 107 Rossaint R., Werner C., Zwißler B.: *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer Verlag (2012)

- 108 Rote Liste, 2012
- 109 Sanaka M., Kuyama Y., Shimomura Y., Qi J., Shigeaki O., Hao Y., Jainguo Ch., Mineshita S.: *Gastric emptying of liquids is delayed by co-ingesting solids: a study using salivary paracetamol concentrations*. Journal of Gastroenterology (2002), 37: 785-790
- 110 Santos C.L., Moraes L., Santos R.S., Oliveira M.G., Silva J.D., Maron-Gutierrez T., Ornellas D.S., Morales M.M., Capelozzi V.L., Jamel N., Pelosi P., Rocco P.R.M., Garcia C.S.N.B.: *Effects of different tidal volumes in pulmonary and extrapulmonary lung injury with or without intraabdominal hypertension*. Intensive Care Med (2012), 38: 499-508
- 111 Schachtrupp A., Toens C., Hoer J., Klosterhalfen B.: *A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model*. Journal of Surgical Research (2002), 106: 37-45
- 112 Schachtrupp, A.: *Einfluss einer Volumenzunahme auf den intraabdominellen Druck*. Anaesthesist (2009), 58: 532-536
- 113 Schaffrath E., Kuhlen R., Tonner P.H.: *Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin*. Anaesthesist (2004), 53: 1111-1132
- 114 Schippers E., Braun J., Erhardt W., Schumpelick V.: *Frühe postoperative Motilität nach abdominalchirurgischen Eingriffen im Tierexperiment*. Langenbecks Archiv für Chirurgie (1990), 375: 175-180
- 115 Schmitt T.-K., Pajonk F.-G.: *Postoperatives Delir beim Intensivpatienten*. Anesthesist (2008), 57: 403-431
- 116 Schmittner M.D., Vajkoczy S., Horn P., Bertsch Th., Quintel M., Vajkoczy P., Muench E.: *Effects of Fentanyl and S-(+)-Ketamine on Cerebral Hemodynamics, Gastrointestinal Motility, and Need of Vasopressors in Patients with Intracranial Pathologies: A Pilot Study*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology (2007), 19(4): 257-262
- 117 Schneider C.P., Wolf H., Küchenhoff H., Jauch K.-W., Hartl W.H.: *Trends in der chirurgischen Intensivmedizin*. Der Chirurg (2006), 77: 700-708
- 118 Schnoor J., Unger J.K., Kuepper T., Bode B., Hofeditz A., Silny J., Rossaint R.: *Effects of propofol and fentanyl on duodenal motility activity in pigs*. Canadian Veterinary Journal (2005), 46: 995-1001
- 119 Schnoor J., Unger J.K., Kochs B., Silny J., Rossaint R.: *Effects of a single dose of ketamine on duodenal motility activity in pigs*. Canadian Veterinary Journal (2005), 46: 147-152
- 120 Schuchardt V.: *Delirante Symptome bei Intensivpatienten – Häufigkeit und Bedeutung*. Intensivmedizin und Notfallmedizin (2003), 40: 265-268
- 121 Schulte am Esch J., Bause H., Kochs E.: *Anästhesie und Intensivmedizin. (1. Auflage)*. Stuttgart: Thieme Verlag (2000)
- 122 Schumpelick V., Klosterhalfen B., Muller M., Klinge U.: *Minimierte Polypropylen-Netze zur präperitonealen Netzplastik (PNP) der Narbenhernie*. Chirurg (1999), 70: 422
- 123 Schwenk W., Böhm B., Haase O., Junghans T., Müller J.M.: *Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding*. Langenbeck's Archives of Surgery (1998), 383: 49-55
- 124 Seibel A., Sakka S.G.: *Indozyaningrünplasmaverschwinderate – Abschätzung abdomineller Perfusionsstörungen*. Anaesthesist (2010), 59: 1091-1098
- 125 Shehabi Y., Ruettimann U., Adamson H., Innes R., Ickeringill M.: *Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects*. Intensive Care Med (2004), 30: 2188-2196

- 126 Shibata Y., Toyoda S., Nimura Y., Miyati M.: *Patterns of intestinal motility recovery during the early stage following abdominal surgery: a clinical and manometric study*. World Journal of Surgery (1997), 21: 806-809
- 127 Smith D.J., Pekoe G.M.: *The interaction of ketamine with the opiate receptor*. Life Science Journal (1982), 26: 789-795
- 128 Soler Morejon C., Tamargo Barbeito T.O.: *Effect of mechanical ventilation on intra-abdominal pressure in critically ill patients without other risk factors for abdominal hypertension: an observational multicenter epidemiological study*. Anals of Intensive Care (2012), Supplement 1, 2: 22-34
- 129 Soliman H.M., Melot C., Vincent J.L.: *Sedative and analgetic practice in the intensive care unit: the results of a European survey*. British Journal of Anesthesia (2001), 87: 186-192
- 130 Spies C., Mac Guill M., Heymann A., Ganea Ch., Krahne D., Assman A., Kosiek H.-R., Scholtz K., Wernecke K.-D., Martin J.: *A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med (2011), 37: 469-476
- 131 Stewart B.T., Woods R.J., Collopy B.T., Fink R.J., Mackay J.R., Keck J.O.: *Early feeding after elective open colorectal resection: a prospective randomized trial*. Australian and New Zealand Journal of Surgery (1998), 68(2): 125-128
- 132 Striebel H.W.: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag (2009)
- 133 Sugrue M., Buist M.D., Hourihan F., Deane S., Bauman A., Hillman K.: *Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy*. British Journal of Surgery (1995), 82: 235-238
- 134 Sugrue M., Baumann A., Jones F., Bishop G., Flabouris A., Parr M., Stewart A., Hillman K., Deane St.: *Clinical Examination Is an Inaccurate Predictor of Intraabdominal Pressure*. World Journal of Surgery (2002), 26: 1428-1431
- 135 Szurszewski J.H.: *A migrating electric complex of the canine small intestine*. American Journal of Physiology (1969), 217: 1757-1763
- 136 Tarling M.M., Toner C.C., Withington P.S., Baxter M.K., Whelpton R., Goldhill D.R.: *A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients*. Intensive Care Med (1997), 23: 256-260
- 137 Taylor B.N.: *Guide for the use of the International System of Units (SI)*. National Institute of Standards and Technology, Special Publication 811 (1995)
- 138 Thomason J.W.W., Shintani A., Peterson J.F., Pun B.T., Jackson J.C., Ely E.W.: *Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients*. Critical Care (2005), 9(4): 375-381
- 139 Thomson I.R., Putnins C.L., Friesen R.M.: *Hyperdynamic cardiovascular responses to anesthetic induction with high-dose fentanyl*. Anaesthesia and Analgesia (1986), 65: 91-95
- 140 Timm C., Lindstedt U., Weiss T., Zenz M., Maier C.: *Sympathomimetische Effekte auch bei niedriger Dosierung von Esketamin – Einfluss von Propofoldosierungen*. Anaesthesist (2008), 75: 338-346
- 141 Töns Ch., Schachtrupp A., Rau M., Mumme Th., Schumpelick V.: *Abdominelles Kompartmentsyndrom: Vermeidung und Behandlung*. Der Chirurg (2000), 71: 918-926
- 142 Traut U., Brügger L., Kunz R., Pauli-Magnus C., Haug K., Bucher H.C., Koller M.T.: *Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews (2008), 1:CD004930.

- 143 Unertl K., Kottler B.M.: *Prognostische Scores in der Intensivmedizin*. Anaesthesist (1997), 46: 471-480
- 144 Van Aken H., Reinhart K., Zimpfer M., Welte T.: *Intensivmedizin*. Stuttgart: Thieme Verlag (2007)
- 145 van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M., Stoutenbeek C.P., Bosman R.J., Zandstra D.F.: *Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure – a prospective, double-blind, placebo-controlled trial*. Intensive Care Med (2001), 27: 822-827
- 146 von Haken R., Groß M., Plaschke K., Scholz M., Engelhardt R., Brobeil A., Martin E., Weigand M.A.: *Delir auf der Intensivstation*. Anaesthesist (2010), 59: 235-247
- 147 Weismüller K., Hofer S., Weigand M.A.: *Perioperative Darmprotektion*. Anaesthesist (2012), 61: 722-727
- 148 Wessel L.M., Kohl M., Kaiser M.M., Wunsch L., Kahl F.O., Fischer F.: *Prophylaxe und Therapie der Magen-Darm-Atonie*. Intensivmedizin und Notfallmedizin (2006), 43: 619-627
- 149 Wilhelm W., Dorscheid E., Schlaich N., Niederprüm P., Deller D.: *Remifentanyl zur Analgosedierung von Intensivpatienten*. Anaesthesist (1999), 48: 625-629
- 150 Wilhelm W.: *Praxis der Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag (2011)
- 151 Wittbrodt E.T.: *The ideal sedation assessment tool: an elusive instrument*. Critical Care (1999), 27: 1384-1385
- 152 Woods J.H., Erickson L.W., Condon R.E., Schulte W.J., Sillin L.F.: *Postoperative ileus: a colonic problem? Surgery* (1978), 84: 527-533
- 153 Zaage, J.: *Das abdominelle Kompartmentsyndrom*. Trauma und Berufskrankheit, Supplement 1 (2005), 7: 225-230
- 154 Zutshi M., Hull T.L., Bast J., Hammel J.: *Darmfunktion bei Frauen: die wahre Geschichte*. Coloproctology (2007), 29: 195-204

11. Anhang

Anlage 1: Protokoll zur Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

622539		Laparotomiert		Hauptdiag.		7.18.1	
Nr.	100	06.02.2004	16:50	Sedierungsgrund	respiratorische Insuffizienz?	17	Dispositiv
Aufnahmedatum	14.02.2004	17		Anfangssedierung	APACHE	GCS	15
Entlassungsdatum	09.02.2004	14.02.2004					
Studiendauer							

SAPS 5159/57													
Tag	Zeit	Ereignis	Noradrenalin	Dobutamin	Sonstige	Menge	AP	HF	ZVD	Wedge	CO	Temp	
0	16:59	16(17:00)	7	320		2,1mg	67	1	15	0		35,9	0
1	17:41		38	320	Cerotrop Syringalain	2,1mg	90	1	15(15)	1		36,1	0
	18:15		36	320	Cerotrop Syringalain	2,1mg	66	1	13(13)	1		36,9	0
2	19:17		16	320	Cerotrop	2,1mg	72	1	7(10)	1		36,1	0
	19:53		16	320	Cerotrop	2,1mg	66	1	10(13)	1		37,0	0
3	19:08		12	320			82	1	9(12)	1		37,0	0
	19:55	20+6(20:19)	10	320			73	1	6	1		36,4	0
4	19:45						65	0	7(12)	0		36,2	0
	19:16						48	0	9(14)	0		37,1	0
5	08:59	7											

Tag	Zeit	Abführmaß	Prokinetikum	Menge	Intrabdo-Druck	Einfuhr enteral	Einfuhr parenteral	Ausfuhr	RAMSAY	SOFA
0	16:59	0			11	1500	0	250/1400	5	
1	17:41	0			9	1650	0	300/300	5	
	18:15				183				5	
2	19:17	0				2250	0	0/1900	5	
	19:53	0			6				5	
3	19:08	0				1750	0	0/150	5	
	19:55	0			7				5	
4	19:45					2000	0	300/0	4	
	19:16									

S-Ketamin	Fentanyl	Propofol	Andere	Sedativabed.	Schweregrad	Intensivkosten	Krankenhausk	Sedierungsk	Gesamtkosten
				nach	0				

K

2.02.

12. Publikationsverzeichnis

- 1 Bund S., Klasen J, Katzer C., Brenck F., Hartmann B., Röhrig R.: *Fentanyl versus Ketanest-S bei Analgosedierungen auf einer operativen Intensivstation – Prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie*, Poster und Abstract, Deutscher Anästhesiecongress 2009

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. M. Weigand, für seine Bereitschaft, diese Dissertation mit unglaublicher Geduld, aber auch stetiger Motivation und Druck zu unterstützen und zu einem Ende zu bringen. Dies wäre ohne die konstruktive Kritik und schnelle Durchsicht nicht möglich gewesen. Weiterhin danke ich ihm ganz herzlich für den Aufbau und das Weiterverfolgen meiner beruflichen Laufbahn sowie die Möglichkeit zu eigenverantwortlichem und unabhängigen Arbeiten innerhalb dieser Klinik unter seiner Leitung.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, unter seiner Leitung in der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin meine beruflichen und wissenschaftlichen Anfänge gehen zu dürfen.

Ich danke meinen Oberärzten, besonders Herrn Prof. Dr. med. Th. Menges für seine seelische und moralische Unterstützung, bei Problemen egal welcher Art. Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. M. Gruß und Herrn PD Dr. med. M. Wolff für die Begleitung meines Weges, nicht nur dieser Dissertation, sondern auch während meiner Ausbildung auf den Intensivstationen und in meiner Assistenzarztzeit.

Zudem danke ich Dr. med. Rainer Röhrig und seinem EDV-Team, ohne die diese Arbeit kaum gelungen wäre. Ich danke ihm für seine Bemühungen, mich an Zahlen, Computer und wissenschaftliches Denken heranzuführen. Auch für das Gelingen meines ersten wissenschaftlichen Posters und „Vortrags“ auf dem DAC 2009 danke ich ihm. Danke, dass Du immer da bist!

Für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Studie und die Einarbeitung sowie die Überlassung des Themas als Dissertationsthema danke ich sehr Herrn Dr. med. J. Klasen.

Daneben danke ich Frau Dr. med. Tanja Kottmann und ihrem Team für Statistik-Service und Medizinische Wissenschaftsberatung aus Hamm für die Zusammenführung meiner vielen Zahlen zu vernünftigen Grafiken und Berechnungen zur Fertigstellung meiner Statistik.

Ferner gilt mein Dank meinem Onkel Gerd für die Durchsicht und Hilfe bei der Formatierung, der englischen Übersetzung und den alltäglichen Computerproblemen. Meinem Onkel Konrad danke ich für das kritische und konstruktive Korrekturlesen sowie die immer hilfsbereite Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.