

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Neuropsychologisches Follow-up von Patienten der Studie: „Eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Isofluran zur Sedierung von invasiv beatmeten Intensivpatienten (IsoConDa)“.

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Verena Franziska Fuchs
geb. am: 22.07.1997 in Altötting

1 Inhaltsverzeichnis

2	Abkürzungsverzeichnis	4
3	Zusammenfassung.....	5
3.1	<i>Deutsche Zusammenfassung.....</i>	5
3.2	<i>Abstract.....</i>	7
4	Einleitung.....	8
4.1	<i>Geschichtlicher Abriss zur Entstehung der Anästhesie</i>	8
4.2	<i>Aktueller Bezug: Covid-19 Pandemie.....</i>	9
4.3	<i>Volatile Anästhetika.....</i>	10
4.4	<i>Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa®)</i>	11
4.5	<i>Zielsetzung.....</i>	12
5	Material und Methodik.....	13
5.1	<i>Studiendesign.....</i>	13
5.1.1	<i>IsoConDa-Studie.....</i>	13
5.1.2	<i>Substudie: neuropsychologisches Follow-up.....</i>	16
5.2	<i>Mortalität.....</i>	17
5.3	<i>Fragebogenkonzept.....</i>	18
5.3.1	<i>Intensive Care Unit Memory Tool (ICU-MT).....</i>	18
5.3.2	<i>Short-Form-36 Health Survey (SF-36)</i>	18
5.3.3	<i>The WHO Five Well-Being Index (WHO-5)</i>	20
5.3.4	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	20
5.3.5	<i>Posttraumatische Stressskala-14 (PTSS-14).....</i>	20
5.4	<i>Scores.....</i>	21
5.4.1	<i>Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)</i>	21
5.4.2	<i>Behavioral Pain Scale (BPS)</i>	21
5.4.3	<i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).....</i>	21
5.4.4	<i>ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)</i>	22
5.5	<i>Statistische Auswertung.....</i>	23
6	Ergebnisse.....	24
6.1	<i>Patientenkollektiv</i>	24
6.2	<i>Mortalität.....</i>	25
6.2.1	<i>30-Tage-Mortalität.....</i>	25
6.2.2	<i>1-Jahres-Mortalität.....</i>	26
6.3	<i>Short Term Follow-up und CAM-ICU.....</i>	27
6.3.1	<i>CAM-ICU</i>	27
6.3.2	<i>Short Term Follow-up.....</i>	28
6.4	<i>Long Term Follow-up.....</i>	29
6.4.1	<i>Rücklauf der Fragebögen.....</i>	29
6.4.2	<i>Auswertung der Fragebögen.....</i>	31
7	Diskussion.....	47
7.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</i>	47
7.1.1	<i>Ergebnisse der IsoConDa-Studie.....</i>	47
7.1.2	<i>Ergebnisse des neuropsychologischen Follow-up</i>	47
7.2	<i>Diskussion der Ergebnisse.....</i>	48

7.2.1	Mortalität.....	48
7.2.2	Delir und Short Term Follow-up	50
7.2.3	Long Term Follow-up.....	52
7.3	<i>Limitationen der Substudie</i>	57
7.3.1	Short Term Follow-up.....	57
7.3.2	Erfassung der Mortalität	57
7.3.3	Long term Follow-up und Fragebogenkonzept.....	57
7.4	<i>Ausblick</i>	59
8	Literaturverzeichnis	60
9	Abbildungsverzeichnis	65
10	Tabellenverzeichnis	67
11	Anhang	69
12	Publikation/Dank	73
12.1	<i>Publikation</i>	73
12.2	<i>Dank</i>	73
13	Lebenslauf	74

2 Abkürzungsverzeichnis

AGES:	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
AnaConDa:	Anaesthetic Conserving Device
BPS:	Behavioral Pain Scale
CAM-ICU:	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
DRKS:	Deutsches Register klinischer Studien
EMRO:	Emotionale Rollenfunktion
FU:	Follow-up
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale
HME:	Heat and Moisture Exchanger
ICU:	Intensive Care Unit
ICDSC:	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU-MT:	Intensive Care Unit Memory Tool
IES:	Impact of Event Scale
KÖFU:	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO:	Körperliche Rollenfunktion
KSK:	Körperliche Summenskala
MAP:	Mittlerer arterieller Blutdruck
PSK:	Psychische Summenskala
PSYC:	Psychisches Wohlbefinden
PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSS-14:	Posttraumatische Stresskala
RASS:	Richmond Agitation and Sedation Scale
SAPS II:	Simplified Acute Physiology Score
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SCHM:	Körperliche Schmerzen
SF-36:	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SOFA-Score:	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SOFU:	Soziale Funktionsfähigkeit
UKS:	Universitätsklinikum des Saarlandes
USA:	United States of America
VITA:	Vitalität
WHO-5:	WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden

3 Zusammenfassung

3.1 Deutsche Zusammenfassung

Zielsetzung:

Inhalative Sedierung von Patienten auf der Intensivstation, die mehr als 24 Stunden beatmet werden, kann langfristige Folgen haben. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die Sedierung mit Isofluran im Vergleich zur Sedierung mit Propofol zu einem besseren neuropsychologischen Outcome in einem einjährigen Follow-up führt.

Methodik:

In der IsoConDa-Studie wurden durch das koordinierende Zentrum in Homburg 66 Patienten eingeschlossen, von denen 33 in die Isofluran-Gruppe randomisiert wurden und 33 in die Propofol-Gruppe. Diese wurden einem Short term Follow-up unterzogen, in dem 24 Stunden nach Ende der Sedierung ein Delirtest (CAM-ICU) durchgeführt, sowie die Tage ohne Sedierung, Beatmung, intensivmedizinische Behandlung und Delir bestimmt wurden. In einem Long term Follow-up füllten die Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten (30 Tage, drei Monate und ein Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation) Fragebögen aus. Diese beinhalteten das ICU-Memory-Tool (ICU-MT), Short-Form-36-Health-Survey (SF-36), Posttraumatic-Stress-Scale (PTSS-14), WHO-Five-Well-Being-Index (WHO-5) and Hospital-Anxiety-Depression-Scale (HADS).

Ergebnisse:

17% der Patienten hatten einen positiven CAM-ICU. Während des gesamten Aufenthalts auf der Intensivstation hatten 68% der Patienten Zeichen für ein Delir. Dabei gab es jeweils keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Die Mortalität war in der Isofluran-Gruppe niedriger (30 Tage: 1/33 vs. 7/33, $p=0,024$; ein Jahr: 9/33 vs. 14/33, $p=0,156$).

Isofluran führte zu signifikant mehr Tagen ohne Sedierung (28 vs. 24, $p=0,016$), ohne Beatmung (28 vs. 22, $p=0,011$), ohne intensivmedizinische Behandlung (23 vs. 11, $p=0,044$) und ohne Delir (25 vs. 20, $p=0,031$).

Der Rücklauf der Fragebögen war hoch (87/128). Im ICU-MT hatten Patienten der Isofluran-Gruppe nach einem Jahr signifikant mehr faktische Erinnerung ($5,4\pm 2,4$ vs. $2,5\pm 2,3$; $p=0,005$). Insgesamt zeigten sich in den Fragebögen eine schlechte Lebensqualität (SF-36), sowie häufiges Auftreten von Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSS-14) und einer Depression (WHO-5, HADS) ohne signifikante Gruppenunterschiede.

Schlussfolgerung:

Die Sedierung mit Isofluran führt zu mehr Tagen ohne Delir während der intensivmedizinischen Behandlung sowie zu mehr faktischen Erinnerungen ein Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation. Insgesamt ist das Outcome nach intensivmedizinischer Behandlung mit invasiver Beatmung allerdings schlecht, hierbei gab es keine Unterschiede zwischen der Sedierung mit Isofluran und Propofol.

3.2 Abstract

Background:

Inhaled sedation of intensive care patients, who are invasively ventilated may have effects on the outcome. We therefore hypothesized that sedation with isoflurane compared to sedation with propofol leads to a better neuropsychological outcome in a one year-follow-up.

Methods:

Patients of the IsoConDa study, that were included by the coordinating center in Homburg (n=66), took part in the substudy. 33 patients were randomized to the Isoflurane-group, 33 to the Propofol-group.

The short term follow-up consisted of a delirium test (CAM-ICU) 24 hours after end of sedation. In addition, the sedation-, ventilator-, ICU- and delirium-free days were identified and compared between the two groups.

For long term follow-up the patients were sent questionnaires at three different time points (30 days, three months and one year after discharge from intensive care unit). They comprised ICU-Memory-tool (ICU-MT), Short-Form-36-Health-survey (SF-36), Posttraumatic-Stress-Scale (PTSS-14), WHO-Five-Well-Being-Index (WHO-5) and Hospital-Anxiety-Depression-Scale (HADS).

Results:

CAM-ICU was positive for 17% of patients, during the whole ICU-stay 68% of patients had signs of delirium. There were no significant differences between study groups.

Mortality was lower in the isoflurane group (30 days: 1/33 versus 7/33, $P=0.024$; one year: 9/33 vs. 14/33, $P=0.156$).

Isoflurane patients had significantly more sedation-free- (28 vs. 24, $p=0.016$), ventilator-free- (28 vs. 22, $p=0.011$), ICU-free- (23 vs. 11, $p=0.044$) and delirium-free-days (25 vs. 20, $p=0.031$).

The return rate of the questionnaires was high (87/128). The ICU-MT showed significantly more factual memories after one year in the isoflurane group (5.4 ± 2.4 vs. 2.5 ± 2.3 ; $p=0.005$).

Overall the questionnaires revealed a poor quality of life (SF-36), high incidence of symptoms of a posttraumatic stress disorder (PTSS-14) and of depression (WHO-5, HADS) without significant group differences.

Conclusions:

Sedation with isoflurane leads to more delirium-free days during the intensive care treatment as well as more factual memories one year after discharge from intensive care unit.

Overall the outcome after intensive care treatment with mechanical ventilation is poor, there were no differences between the groups isoflurane and propofol.

4 Einleitung

4.1 Geschichtlicher Abriss zur Entstehung der Anästhesie

Boston, 16.10.1846. Ein Tag mit historischem Moment: das erste Mal wird eine Narkose vor Publikum durchgeführt. Der Zahnarzt William Thomas Green Morton verabreicht seinem Patienten Äther über einen eigens dafür gefertigten Glaskolben, während John Collins Warren einen Tumor am Kiefer des Patienten entfernt. Obwohl er anfänglich nicht überzeugt ist von dieser neuen Methode, lobt Warren nach der Operation: „Gentlemen, this is no humbug!“. Die erste Inhalationsnarkose wird zum vollen Erfolg.[5]

Der Grundstein der modernen Anästhesie ist gelegt. Über die Jahre werden neue Methoden entwickelt. Neben den intravenös verabreichten Medikamenten Propofol, Thiopental, Etomidat und Benzodiazepinen sind heutzutage vor allem die volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran gebräuchlich.



Abbildung 1: Erstes halboffenes Narkosesystem. Im Glaskolben befindet sich ein in Äther getränkter Schwamm. Über eine Öffnung wird Äther eingeatmet, die Ausatmung erfolgt über ein Ventil in den Raum. [33]

4.2 Aktueller Bezug: Covid-19 Pandemie

Wuhan, 31.12.2019. Die chinesische Regierung bestätigt, dass zahlreiche Lungeninfektionen aufgetreten sind. Es werden Nachforschungen durch das China CDC (Chinese Center for Disease Control and Prevention) angestellt. Einige Tage später wird ein neues Virus als Auslöser identifiziert: SARS-CoV-2. [52]

Innerhalb weniger Monate breitet sich das Virus über die ganze Welt aus und führt zu einer globalen Pandemie. In vielen Ländern kommt es zum Lockdown, um die weitere Ausbreitung des Virus zu vermindern und die Ressourcen des Gesundheitssystems zu schonen. Spezifische Therapiekonzepte gibt es zunächst nicht. In schweren Fällen werden die Patienten wochenlang beatmet. Neben fehlenden Kapazitäten der Krankenhäuser und Materialien werden auch die zur Sedierung etablierten Medikamente wie Propofol und Benzodiazepine knapp.

Eine vielversprechende Lösung dieses Problems sehen Jerath et al. in inhalativer Sedierung. Zusätzlich zur breiten Verfügbarkeit bringen diese Medikamente auch den Vorteil eines verbesserten pulmonalen Gasaustauschs und einer verkürzten Beatmungsdauer mit sich. [20]

Die Frage, ob sich Inhalationsanästhetika neben dem Einsatz im perioperativen Bereich auch zur Langzeit-Sedierung eignen, ist damit aktueller denn je.

4.3 Volatile Anästhetika

Volatile Anästhetika zeigen viele positive Eigenschaften. Neben der hypnotischen Wirkung sind sie auch bronchodilatatorisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und schwach analgetisch wirksam. Sie sind gut steuerbar. Die Eliminationszeit ist vergleichsweise kurz, weil der Großteil abgeatmet wird und nur ein geringer Teil durch die Leber metabolisiert wird (Sevofluran 5%, Isofluran 0,2%, Desfluran 0,02%). Durch die fast ausschließlich pulmonale Elimination besteht v.a. für Iso- und Desfluran vermutlich kein Risiko für Leber- oder Nierentoxizität. [18,28]

Beim Einsatz zur Sedierung in der Intensivmedizin zeigten sich schnellere Aufwach- und Extubationszeiten gegenüber Propofol und Midazolam. [16,19,29,31,39,51]

Da die inhalativen Anästhetika bei Raumtemperatur in flüssiger Form vorliegen, müssen sie zur Verabreichung über spezielle Geräte in den gasförmigen Zustand gebracht werden. Dies erfolgt im perioperativen Bereich über Verdampfer, zum Beispiel durch das Bypass-Prinzip: Das Frischgas wird in den Verdampfer geleitet. Dort gelangt ein Teil in die Verdampferkammer und wird mit dem Inhalationsanästhetikum gesättigt. Der andere Teil wird über einen Bypass an der Verdampferkammer vorbeigeleitet. Am Ende werden beide Teile wieder vermischt und dem Patienten über das nachgeschaltete Beatmungsgerät zugeführt. [28]

Aufgrund der Größe des Geräts ist diese Darreichungsform für den täglichen Einsatz auf der Intensivstation jedoch ungeeignet. Außerdem kann die Sedierung in dieser Form nicht ohne ständige personelle Überwachung stattfinden.

4.4 Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa®)

Auf Intensivstationen hat sich in Deutschland seit 2004 die Verwendung der AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device, Sedana Medical, Danderyd, Schweden) etabliert. Dabei handelt es sich um ein handliches Tool, das wie ein HME-Filter (heat and moisture exchanger) zwischen Endotrachealtubus und Y-Stück eingefügt wird. Über eine Spritzenpumpe wird flüssiges Isofluran oder Sevofluran in die AnaConDa eingeleitet. Es gelangt durch den Evaporator und verdampft. Von dort wird der Wirkstoff mit der Inspiration zum Patienten geleitet. Bei der Expiration wird überschüssiges Anästhetikum vom Reflektor, einem Aktivkohlefilter, aufgefangen und mit der nächsten Inspiration wieder zum Patienten zurückgeführt. Damit kann ein Großteil des Anästhetikums wiederverwertet werden. Nur 10% der benötigten Dosis müssen kontinuierlich über die Spritzenpumpe zugeleitet werden. Der Anästhetikaverbrauch kann so um 90% gegenüber einem offenen System gesenkt werden. Außerdem ist ein Viren- und Bakterienfilter sowie ein Wärme- und Feuchtigkeitstauscher in die AnaConDa integriert. [53]

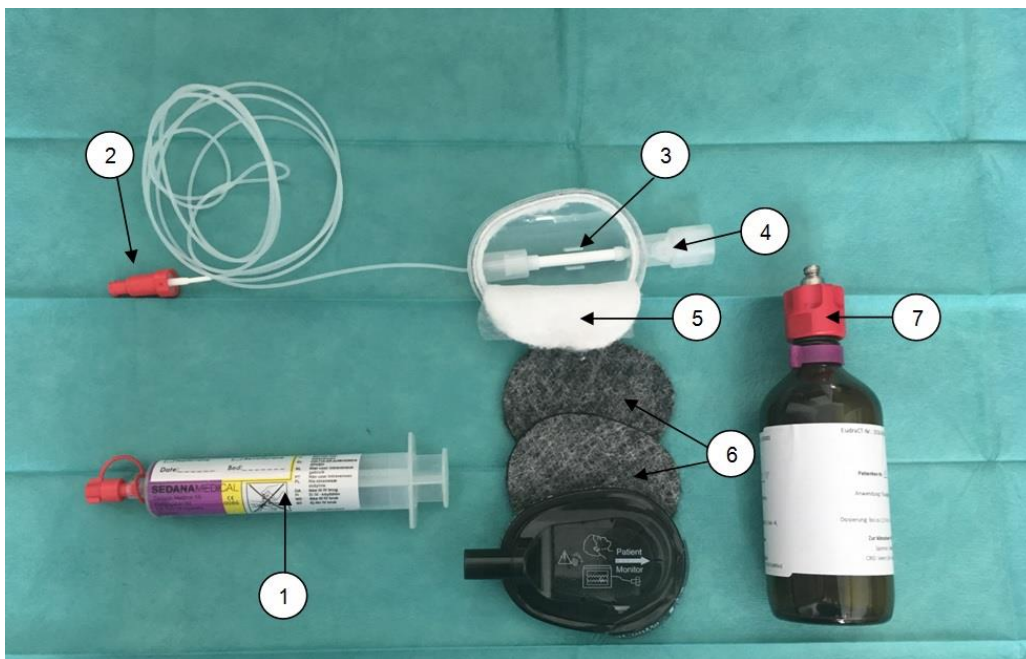


Abbildung 2: Bestandteile der AnaConDa (Anaesthetic Conserving Device). Mit freundlicher Genehmigung durch Nina Soldinger.

- 1: AnaConDa-Spritze mit speziellem Anschluss für die Wirkstoffzuführung
- 2: Wirkstoffzuführung mit Schraubkonnektor
- 3: Evaporator
- 4: Anschluss für die Gasmessung
- 5: Bakterien-/Virenfilter
- 6: HME mit Reflektor (Aktivkohleschicht)
- 7: Anästhetikaflasche mit Fülladapter für die AnaConDa-Spritze

4.5 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wird das Outcome von Patienten nach der Sedierung mit Isofluran und Propofol untersucht.

Gibt es Unterschiede in der Mortalität? Wie häufig tritt ein Delir auf? Hat die Art der Sedierung Einfluss auf die delirfreien Tage? Wie ist die Lebensqualität nach der Entlassung von der Intensivstation? Gibt es Hinweise auf psychische Folgeerkrankungen? Zeichnen sich dabei Unterschiede zwischen den Studiengruppen ab?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde ein Short Term Follow-up zum Delir und ein Long-Term Follow-up zur Mortalität und Lebensqualität an Patienten der IsoConDa-Studie durchgeführt.

5 Material und Methodik

5.1 Studiendesign

Im Rahmen einer a priori registrierten Substudie wurden Patienten der IsoConDa-Studie bezüglich ihres neuropsychologischen Outcomes untersucht. Patienten, die in die Isoflurangruppe randomisiert wurden, wurden mit Patienten verglichen, die in die Propofolgruppe randomisiert wurden.

5.1.1 IsoConDa-Studie

Mit der Studie „IsoConDa. A randomised controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system“ wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Isofluran zur Sedierung von invasiv beatmeten Intensivpatienten nachgewiesen. Dabei handelt es sich um eine klinische Studie in Phase III, die kontrolliert, randomisiert und einfach verblindet durchgeführt wurde.

Sie ist im EU Clinical Trials Register registriert (EudraCT Nummer: 2016-004551-67). Von Juli 2017 bis Januar 2020 wurden von 21 Zentren in Deutschland sowie 3 Zentren in Slowenien 301 Patienten (gemeint sind immer beide Geschlechter) in die Studie eingeschlossen. [30]

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission am 18.04.2017 (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 11/17) wurden geeignete Patienten der interdisziplinären operativen Intensivstation des UKS Homburg in die Studie aufgenommen. Insgesamt konnten am koordinierenden Zentrum der IsoConDa-Studie in Homburg 66 Patienten in die Studie randomisiert werden. Den Patienten unseres Studienzentrums wurden die Nummern 101-001 – 101-074 zugewiesen.

Einschlusskriterien:

- Männliche oder weibliche Patienten, ≥ 18 Jahre
- Kontinuierliche invasive Beatmung und Sedierung ≤ 48 Stunden vor Studienstart
- Zu erwartende invasive Beatmung und Sedierung für ≥ 24 Stunden nach Randomisierung
- Sedierung mit Propofol zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Angestrebte Sedierungstiefe von RASS -1 bis -4
- Unterschriebene Einwilligung

Ausschlusskriterien:

- Nichterreichen der angestrebten Sedierungstiefe innerhalb der letzten 8 Stunden vor Randomisierung
- Maligne Hyperthermie in der Anamnese oder genetische Prädisposition für maligne Hyperthermie

- Nicht-kompensiertes akutes Kreislaufversagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (MAP < 55mmHg trotz Volumentherapie und Vasopressoren)
- Beeinträchtigung der Leberfunktion Stadium C gemäß Child-Pugh Score
- Alle die Studie betreffenden klinisch signifikanten Auffälligkeiten der Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings
- Akute neurologische Ausfälle ohne Hirndruckmessung (z.B. Schlaganfälle, OPs und Schädel-Hirn-Traumata)
- Geplante Narkose oder Operation innerhalb von 24h nach Randomisierung
- Tidalvolumen <350ml
- Klinisch signifikante Krankheiten oder Behinderungen, bei denen die Teilnahme an der Studie ein Risiko für den Patienten bergen oder die die Ergebnisse der Studie beeinflussen können
- Kontinuierliche Muskelrelaxierung zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Schwangerschaft
- Allergie oder Unverträglichkeit von Isofluran oder Propofol
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, in der eine medikamentöse Behandlung innerhalb von drei Monaten nach Verabreichung des Prüfpräparats erfolgt
- Dokumentierte Einschränkung der medizinischen Behandlung

Patienten, denen ein elektiver Eingriff bevorstand, konnten persönlich aufgeklärt werden. Wenn sie bereits sediert und beatmet auf die Station kamen, wurde zunächst das Einverständnis bei einem Vorsorgebevollmächtigten oder durch das Amtsgericht bestellten Betreuer eingeholt. Diese Patienten gaben im Anschluss an die Behandlung ebenfalls das Einverständnis zur Nutzung der gewonnenen Daten.

Nach der Randomisierung in die Gruppen Isofluran oder Propofol begann der Studienzeitraum von 48 ± 6 h. Isofluran wurde mithilfe des Anaconda®-Systems (Anaesthetic Conserving Device, Sedana Medical) verabreicht. Die Analgesie war im Rahmen der Studie standardisiert (Sufentanil). Nach 24 ± 6 h sowie nach 48 ± 6 h wurden Sedierungsfenster durchgeführt. Sofern noch benötigt, wurde die Sedierung entsprechend der Randomisierung (Isofluran oder Propofol) weiter fortgeführt.

Primärer Endpunkt:

Anteil der Zeit, in der eine adäquate Sedierungstiefe ohne rescue sedation erreicht wird, gemessen mit der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Sekundäre Endpunkte:

die Sicherheit betreffend: Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich...

- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse

- Veränderungen von Vitalparametern, klinischer Chemie und hämatologischen Werten
- Fähigkeit zur Spontanatmung gemessen am Beatmungsmodus und an Spontanatmungsversuchen
- Veränderungen im Organversagen von Studienbeginn (Baseline) bis eine Woche nach Ende der Studiensedierung, erfasst mit dem SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment-Score)
- Veränderungen der Organfunktionen sieben und 30 Tage nach Beendigung der Studiensedierung

Die Wirksamkeit betreffend: Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich...

- Mittlerer Aufwachzeiten
- Dosis von Opioiden und Bestimmung der Behavioral Pain Scale (BPS)
- Beatmungsdauer und Ventilator-free Days während 30 Tagen nach Ende der Studienmedikation
- Dauer des Intensivaufenthalts und ICU-free Days während 30 Tagen nach Ende der Studienmedikation
- Extubationszeiten von während der Studie extubierten Patienten

Explorative Endpunkte:

Die Sicherheit betreffend: Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich...

- Delirfreie Tage in den sieben Tagen nach dem Ende der Studiensedierung gemessen an der Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU)
- Sedierungsfreie Tage in den sieben Tagen nach dem Ende der Studiensedierung
- Dosis von inotropen Substanzen/Vasopressoren
- Mortalität 30 Tage nach dem Ende der Studiensedierung
- Häufigkeit und Art von Mängeln der AnaConDa® während der Sedierung

Die Wirksamkeit betreffend:

- Änderungen der Isofluran- und Propofoldosis im Zeitverlauf und Relation zwischen der Dosis des Prüfpräparats und der Sedierungstiefe gemessen am RASS-Score
- Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Dosis der rescue sedation

Zwei weitere Dissertationen am gleichen Patientenkollektiv untersuchen das Aufwachverhalten im Vergleich zwischen Isofluran- und Propofolgruppe sowie Spontanatmungsparameter im Vergleich zwischen AnaConDa® und AnaConDa-S®.

5.1.2 Substudie: neuropsychologisches Follow-up

Die Substudie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS-ID: DRKS00014030). Nach positivem Ethikvotum (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: 11/17) durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurde das neuropsychologische Follow-up an Patienten der IsoConDa-Studie durchgeführt.

Ausschlusskriterien der Substudie waren Aphasie, keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache in Wort und Schrift, sowie keine Einwilligung bei der telefonischen Kontaktierung.

5.1.2.1 *Short term follow-up*

Es wurde die Anzahl an Tagen mit Hinweisen auf Delir innerhalb der ersten 30 Tage nach Ende des IsoConDa-Studienzeitraums ($24\pm 6h$ oder $48\pm 6h$) ermittelt. Dazu wurden folgende Daten aus dem Patienten-Daten-Management-System Copra (Copra-System GmbH, Sasbachwalden) berücksichtigt:

- Freitexteinträge von Pflege und Ärzten
- ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)
- Fixierungsmaßnahmen
- Haloperidol
- α_2 -Agonisten

Die Aufenthaltsdauer, Beatmungsdauer (Tage mit invasiver Beatmung für mindestens 8h), und Tage mit tiefer Sedierung wurden bestimmt.

An Tagen ohne tiefe Sedierung wurde jeweils beurteilt, ob es Hinweise auf Delir gab.

Außerdem wurde ab Patient 101-039 eingeführt, 24h nach Sedierungsstopp eine CAM-ICU zu erheben.

5.1.2.2 *Long term follow-up*

Das Patientenkollektiv der IsoConDa-Studie wurde 1 Monat, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation telefonisch kontaktiert, um eine aktuelle Adresse zu ermitteln. Nach mündlicher Zustimmung wurden Fragebögen an die Patienten versandt oder bei Aufenthalt am UKS persönlich zugestellt.

5.2 Mortalität

Die Daten zur Mortalität wurden aus dem Patienten-Daten-Management-System Copra (Copra-System GmbH, Sasbachwalden) und dem Krankenhausinformationssystem i.s.h.med. (SAP AG, Walldorf) entnommen oder telefonisch ermittelt. Zur Auswertung wurden die Zeitpunkte 30 Tage und 365 Tage nach Studienstart betrachtet.

5.3 Fragebogenkonzept

5.3.1 Intensive Care Unit Memory Tool (ICU-MT)

Das ICU Memory Tool ermittelt die Erinnerungen von Patienten an die Intensivstation. Es besteht aus:

- Fragen, um Vollständigkeit und Qualität der Erinnerungen zu ermitteln (1, 2, 3, 4a, 5)
- einer Checkliste mit faktischen Erinnerungen und Erinnerungen an Gefühle und Trugbilder (4b)
- Freitextfragen, in denen die Erinnerungen genauer erläutert werden sollen (4c, 4d)
- Fragen zum Auftreten von Panik (6, 6a) und Flashbacks (7, 7a, 7b)
- einer Checkliste von Personen, mit denen über die Erinnerungen an die Intensivstation gesprochen wurde (8)

Zur Auswertung werden die Fragen einzeln betrachtet, es kann kein Summenscore ermittelt werden. Der Fragebogen existiert in italienischer Sprache in einer validierten und in englischer Sprache in einer vorläufig validierten Form. [21]

Die hier verwendete deutsche Version nach A. Donie wurde bereits in einer früheren Erhebung unserer Arbeitsgruppe verwendet. [9]

5.3.2 Short-Form-36 Health Survey (SF-36)

Mit dem SF-36 Health Survey wird die subjektive Gesundheit untersucht. 35 Items beziehen sich auf die letzten 4 Wochen, ein zusätzliches Item erfragt die Veränderung der Gesundheit im letzten Jahr.

Die Auswertung kann händisch oder mithilfe einer dem Handbuch beiliegenden SPSS-Syntax erfolgen. Hier wurde Letzteres verwendet. Man erhält die errechneten Werte für:

- den Rohwert zur Gesundheitsveränderung
- die Subskalenwerte Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Körperliche Schmerzen (SCHM), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Emotionale Rollenfunktion (EMRO) und Psychisches Wohlbefinden (PSYC)
- die Summenskalen Körperliche Summenskala (KSK) und Psychische Summenskala (PSK), die sich wiederum aus Subskalenwerten errechnen

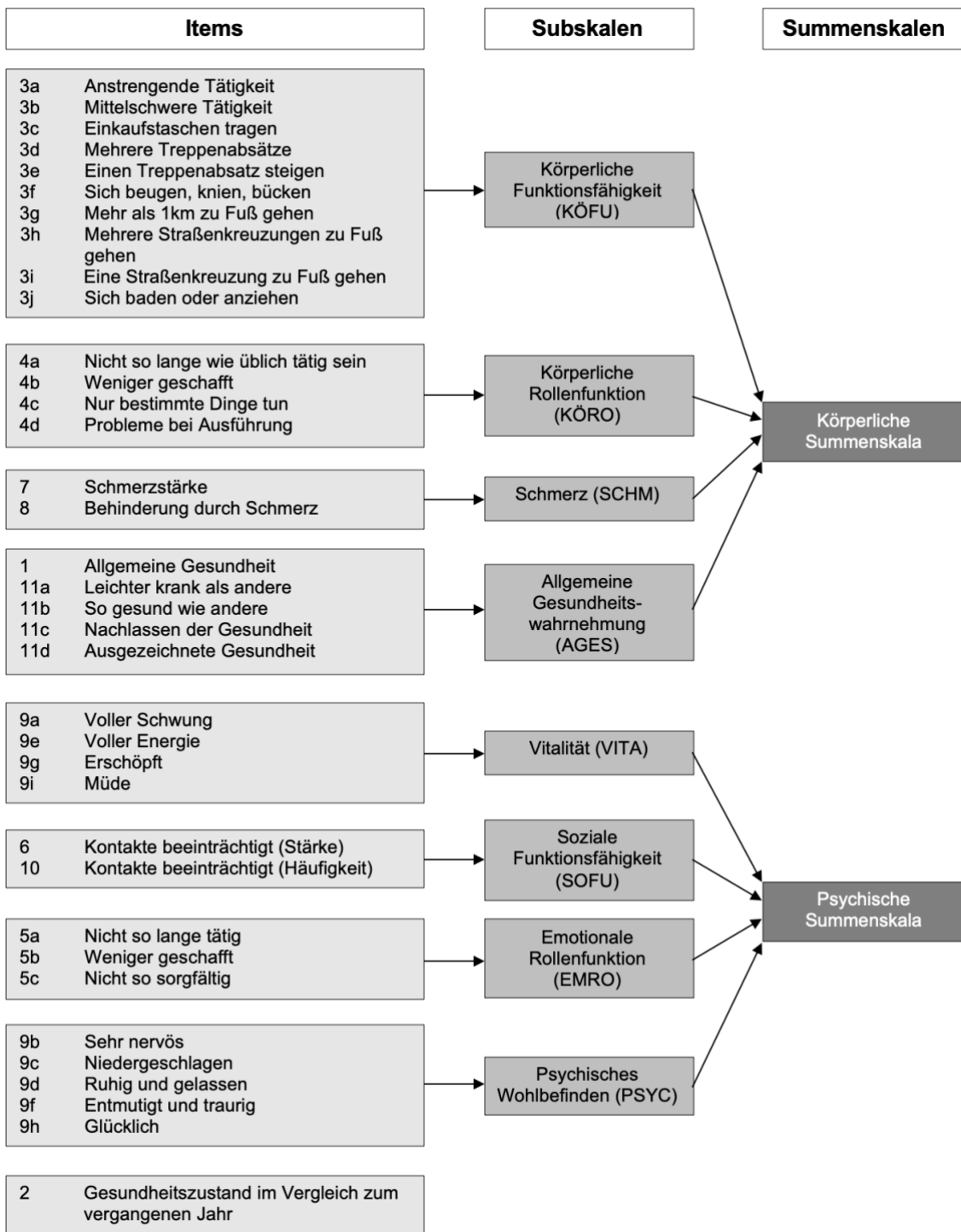


Abbildung 3: Items des SF-36, nach Morfeld et al. [32]

Für die Subskalen erhält man Werte in Prozent. 100% entsprechen dabei dem höchsten mit der jeweiligen Skala messbaren Gesundheitszustand; je höher die Werte also sind, desto besser ist das Ergebnis einzustufen.

Die beiden Summenskalen errechnen sich in Bezug auf die Normstichprobe aus den USA von 1990. Dabei liegt der Mittelwert bei 50 mit einer Standardabweichung von 10. Werte über 60 gelten somit als überdurchschnittlich (mehr als eine Standardabweichung über dem Mittelwert), Werte unter 40 als unterdurchschnittlich (mehr als eine Standardabweichung unter dem Mittelwert).

5.3.3 The WHO Five Well-Being Index (WHO-5)

Der WHO-5 besteht aus fünf Aussagen zum allgemeinen Wohlbefinden, deren Zutreffen durch Punkte von 0-5 bewertet wird. Die Summe ergibt einen Gesamtwert zwischen 0 und 25; bei einem Wert kleiner 13 gilt eine Depression als wahrscheinlich. Durch Multiplikation mit 4 erhält man Prozentwerte, die zur besseren Vergleichbarkeit dienen. [2,15]

5.3.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS fragt Angst- und Depressionssymptomatik ab. Alternierend werden 7 Fragen zur Angststörung und 7 zur Depression gestellt. Zur Auswertung werden die Antwortmöglichkeiten in Zahlenwerte von 0 bis 3 umcodiert und für die Subskalen jeweils addiert. Dadurch erhält man zwei Punktwerte zwischen 0 und 21. Werte bis 7 gelten als unauffällig, 8 bis 10 als grenzwertig und ab 11 als auffällig. [17]

5.3.5 Posttraumatische Stressskala-14 (PTSS-14)

Die PTSS-14 besteht aus zwei Teilen. In Abschnitt A werden durch 4 Fragen die Erinnerungen an den Krankenhausaufenthalt – in diesem Fall spezifisch an den Intensivaufenthalt – erfasst. Der zweite Abschnitt (B) befasst sich mit den aktuellen Symptomen, die auf eine posttraumatische Belastungsstörung hinweisen können. 14 Aussagen sollen auf einer Skala von 1 (niemals) bis 7 (immer) bewertet werden. Ist die Summe größer oder gleich 40, so ist das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung wahrscheinlich. [37]

5.4 Scores

5.4.1 Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Die Richmond Agitation-Sedation Scale gibt Auskunft über Wachheit und Sedierung von Patienten. Die Skala reicht von -5 (nicht erweckbar) über 0 (aufmerksam und ruhig) bis +4 (streitlustig). [7]

5.4.2 Behavioral Pain Scale (BPS)

Bei der Behavioral Pain Scale handelt es sich um ein Tool zur Fremdeinschätzung der Analgesie. Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und die Toleranz des Beatmungsgeräts werden mit Punkten von 1 bis 4 bewertet. Die Summe ergibt einen Wert zwischen 3 und 12, angestrebt wird ein Wert kleiner 6. [7]

5.4.3 Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Die CAM-ICU dient der Erkennung eines Delirs. Davon kann ausgegangen werden, wenn sich der geistige Zustand akut verändert hat, die Aufmerksamkeit gestört ist und eine Bewusstseinsstörung oder unorganisiertes Denken vorliegen.

Diese vier einzelnen Punkte werden wie folgt überprüft:

- akuter Beginn oder schwankender Verlauf:
Es wird überprüft, ob der geistige Zustand des Patienten anders ist als vor der Erkrankung, oder sich in den letzten 24h geändert hat.
- Aufmerksamkeitsstörung:
Dem Patienten werden die Buchstaben „ANANASBAUM“ oder „CASABLANCA“ einzeln vorgelesen. Bei jedem „A“ soll die Hand gedrückt werden. Drei oder mehr Fehler werden als auffällig gewertet.
- Bewusstseinsstörung:
Der aktuelle RASS-Wert wird erhoben. Ein Wert ungleich Null wird als auffällig gewertet.
- unorganisiertes Denken:
Zunächst werden vier Fragen gestellt, die der Patient bei Zutreffen durch Händedruck beantworten soll („Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? Gibt es Fische im Meer? Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo? Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?“). Mehr als zwei Fehler werden als auffällig gewertet. Danach sollen Aufforderungen befolgt werden: „Halten Sie so viele Finger hoch“ (zwei

Finger werden gezeigt). „Jetzt machen Sie dasselbe mit der anderen Hand“. Mehr als ein Fehler wird als auffällig gewertet. [7]

5.4.4 ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

Die Intensive Care Delirium Screening Checklist dient der Feststellung eines Delirs auf der Intensivstation. 8 Items werden jeweils mit 0 oder 1 Punkt bewertet:

- veränderte Bewusstseinslage
- Unaufmerksamkeit
- Desorientierung
- Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose
- Psychomotorische Erregung oder Retardierung
- unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand
- Störung des Schlaf-/Wachrhythmus
- wechselnde Symptomatik

Bei einer Summe ≥ 4 kann von einem Delir ausgegangen werden. [7]

5.5 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Fragebögen ICU Memory-Tool, WHO-5, HADS und PTSS-14 wurde Microsoft Excel 2019 (Microsoft®, Redmond, USA) verwendet. Die ermittelten Werte wurden anschließend in IBM® SPSS® Statistics 25 übertragen. Der SF-36 wurde mithilfe der im zugehörigen Handbuch enthaltenen Syntax für IBM® SPSS® Statistics 25 ausgewertet.

Alle gewonnenen Daten wurden dann mithilfe von IBM® SPSS® Statistics 25 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) statistisch ausgewertet.

Für qualitative Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt. Bei quantitativ stetigen Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung bzw. Median und Interquartilsabstand berechnet. Der Vergleich der beiden Interventionsgruppen erfolgte durch den T-Test bei Normalverteilung, andernfalls durch den Chi-Quadrat-Test bei qualitativen bzw. den Mann-Whitney-U-Test bei quantitativen Merkmalen. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests ermittelt.

Die Mortalität wurde mit Chi-Quadrat-Tests und Überlebenszeitanalysen durch Log-Rank-Tests und Kaplan-Meier-Diagrammen dargestellt.

Die Hypothesen wurden auf einem Signifikanzniveau α von 0,05 überprüft.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv

Es wurden 74 Patienten für die IsoConDa-Studie aufgeklärt, 66 Patienten wurden eingeschlossen und randomisiert. Davon wurden jeweils 33 Patienten mit Isofluran und Propofol behandelt. Die Basisdaten sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Isofluran (n = 33)	Propofol (n = 33)	p-Wert
Männliches Geschlecht	21 (63,6%)	22 (66,7%)	0,796
Alter [a]	64 ± 12	65 ± 14	0,842
Größe [cm]	173 ± 9	173 ± 8	0,928
Gewicht [kg]	80 [72-85]	80 [74-100]	0,300
SAPS II	34 ± 14	43 ± 20	0,067
notfallmäßige Aufnahme	16 (48,5%)	18 (54,5%)	0,563
Dauer des Intensivaufenthalts [d]	9 [3-27]	11 [4-27]	0,508
Gesamtbeatmungsdauer [h]	45 [25-197]	67 [28-349]	0,357

Tabelle 1: Basisdaten des Patientenkollektivs. Angabe der Anzahl n mit Prozentzahl in Klammern bei qualitativen bzw. Mittelwert ± Standardabweichung bei quantitativen normalverteilten und Median [1. Quartil- 3. Quartil] bei quantitativen nicht-normalverteilten Merkmalen. Ermittlung der p-Werte bei qualitativen Merkmalen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests; bei normalverteilten Merkmalen mithilfe des t-Tests, bei nicht-normalverteilten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. SAPS II zu Beginn der Studie.

6.2 Mortalität

Die Mortalität wurde nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr erfasst. Dazu wurden jeweils die absoluten Zahlen gegenübergestellt sowie ein Kaplan-Meier-Diagramm erstellt.

6.2.1 30-Tage-Mortalität

Die Mortalität unterscheidet sich nach 30 Tagen zwischen den beiden Interventionsgruppen signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,024$; Log-Rank-Test: $p = 0,024$), vgl. Tabelle 2 und Abbildung 4.

In der Isoflurangruppe ist die Mortalität geringer (Isofluran: $n = 1$; Propofol: $n = 7$).

	Isofluran	Propofol
Anzahl (n)	33	33
lebend	32 (97%)	26 (78,8%)
verstorben	1 (3%)	7 (21,2%)

Tabelle 2: 30-Tage-Mortalität. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Chi-Quadrat-Test: $p=0,024$. Die 30 Tage-Mortalität ist in der Isoflurangruppe signifikant geringer.

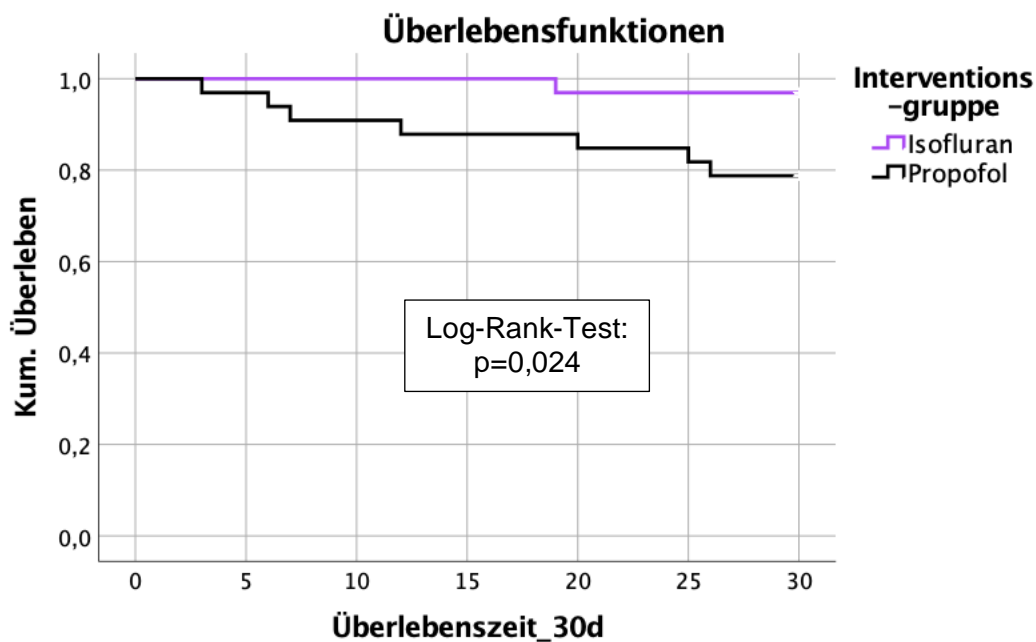


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm zur Mortalität 30 Tage nach Randomisierung. Die Mortalität ist in der Isoflurangruppe signifikant niedriger (Log-Rank-Test: $p=0,024$).

6.2.2 1-Jahres-Mortalität

Nach einem Jahr gibt es keinen signifikanten Unterschied der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Es lässt sich jedoch eine Tendenz zur niedrigeren Mortalität in der Isoflurangruppe erkennen (Isofluran: 27,3%; Propofol: 42,4%), vgl. Tabelle 3 und Abbildung 5.

	Isofluran	Propofol
<i>Anzahl (n)</i>	33	33
lebend	23 (69,7%)	19 (57,6%)
verstorben	9 (27,3%)	14 (42,4%)
Lost to FU	1 (3%)	0 (0%)

Tabelle 3: 1-Jahres-Mortalität. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Chi-Quadrat-Test: $p=0,291$. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

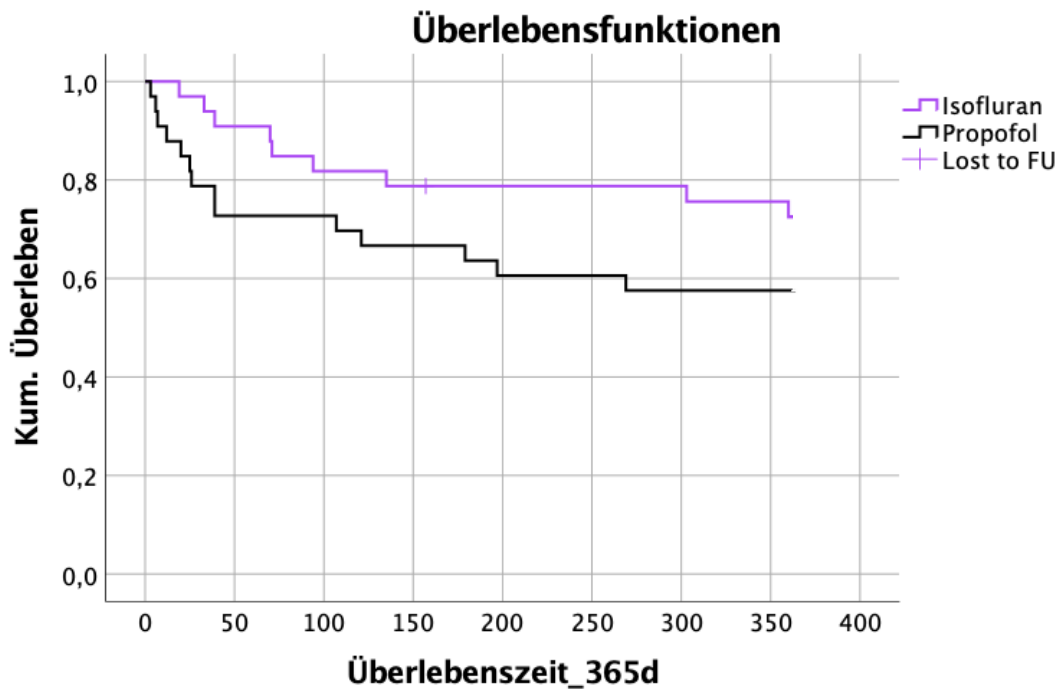


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Diagramm zur Mortalität 365 Tage nach Randomisierung. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p=0,156$).

6.3 Short Term Follow-up und CAM-ICU

Um das Auftreten von Delir zu beurteilen, wurden 24h nach Stopp der Studienmedikation die CAM-ICU erhoben, sowie ein Short Term Follow-up über einen Zeitraum von 30 Tagen durchgeführt.

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse des Short Term Follow-up.

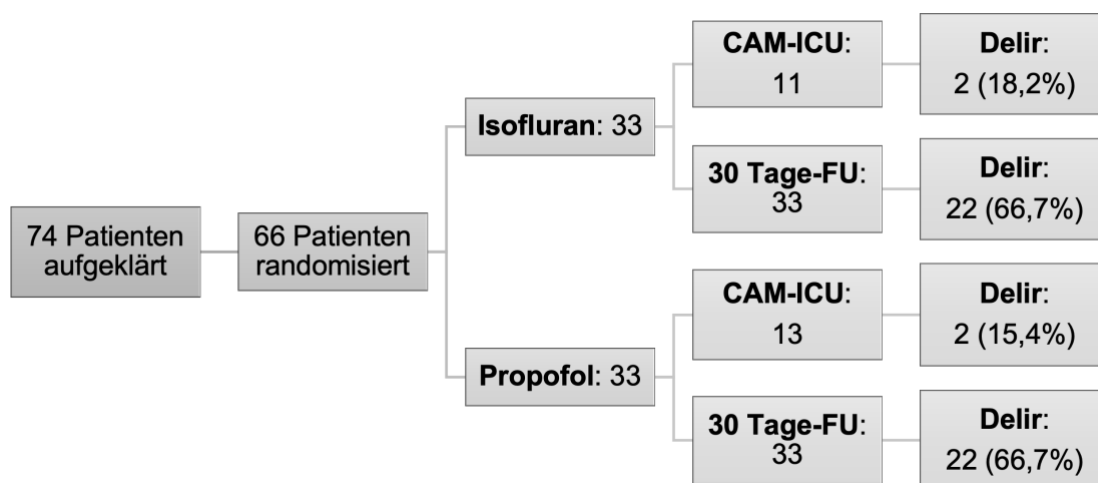


Abbildung 6: Patientenkollektiv des Short Term-FU. Anzahl der Patienten mit Hinweisen auf Delir in der CAM-ICU 24h nach Sedierungsstopp und in der Nachverfolgung 30 Tage nach Ende des IsoConDa-Studienzeitraums.

6.3.1 CAM-ICU

Die CAM-ICU wurde bei 24 Patienten (ab Patient 101-039) 24±6h nach dem Stopp der Studienmedikation erhoben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

	Isofluran	Propofol
<i>Anzahl (n)</i>	<i>11</i>	<i>13</i>
Delir	2 (18,2%)	2 (15,4%)
kein Delir	8 (72,7%)	10 (76,9%)
nicht auswertbar	1 (9,1%)	1 (7,7%)

Tabelle 4: Short Term-FU, CAM-ICU 24h nach Ende der Studienmedikation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Chi-Quadrat Test: $p = 0,972$.

6.3.2 Short Term Follow-up

Für den Zeitraum des Short Term-FU wurden Daten über Hinweise auf Delir, die Verabreichung von Benzodiazepinen, die Beatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer ausgewertet. Im Anhang (Abbildung 15) findet sich eine graphische Darstellung dieser Daten der einzelnen Patienten.

Darauf basierend wurde untersucht, wie viele Tage es in den beiden Interventionsgruppe jeweils ohne tiefe Sedierung, ohne Beatmung, ohne intensivmedizinische Behandlung und ohne Delir gab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und den Boxplot-Diagrammen in Abbildung 7 dargestellt.

	Isofluran	Propofol	p-Wert
Tage ohne tiefe Sedierung [d]	28 [25-29]	24 [21-29]	0,016*
Tage ohne Beatmung [d]	28 [24-29]	22 [4-28]	0,011*
Tage ohne intensivmedizinische Behandlung [d]	23 [13-26]	11 [0-25]	0,044*
Tage ohne Delir [d]	25 [21-29]	20 [12-28]	0,031*

Tabelle 5: Short Term-FU. Angabe des Medians [1. Quartil – 3. Quartil]. Die p-Werte wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant (*).

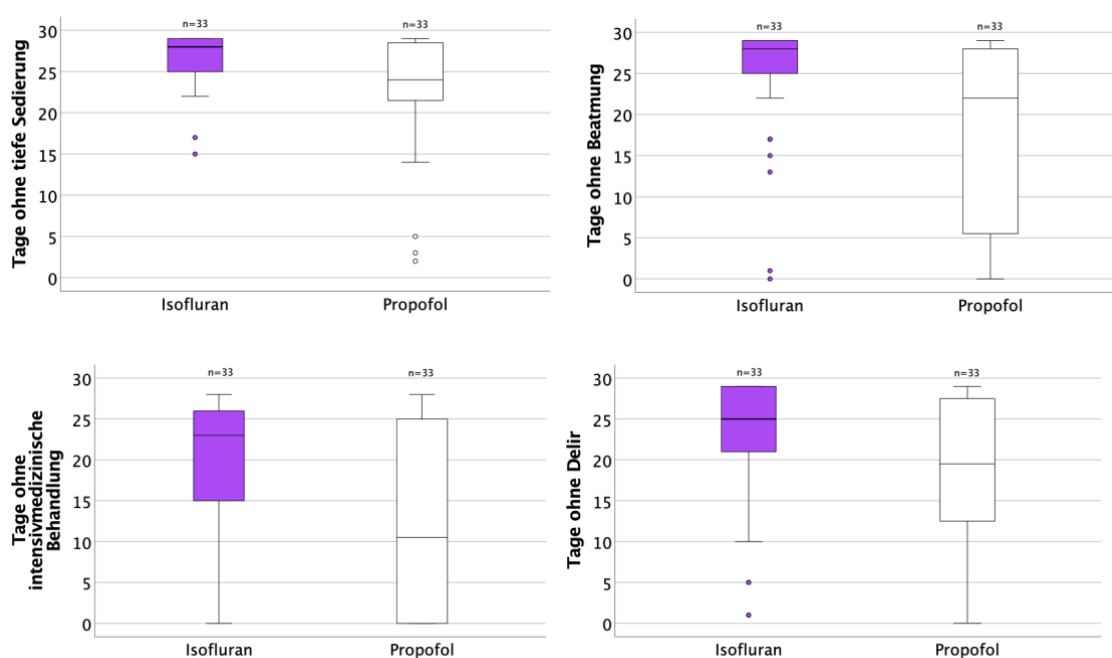


Abbildung 7: Short Term-FU, Boxplot-Diagramme zu den Tagen ohne tiefe Sedierung, Beatmung, intensivmedizinische Behandlung und Delir im Gruppenvergleich.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jeweils statistisch signifikant. In der Isoflurangruppe gab es mehr Tage ohne tiefe Sedierung, ohne Beatmung, ohne intensivmedizinische Behandlung und ohne Delir.

6.4 Long Term Follow-up

6.4.1 Rücklauf der Fragebögen

Im 4 Wochen-FU waren 13 von 66 Patienten bereits verstorben, 2 Patienten haben nicht zugestimmt. Somit konnten 51 Fragebögen versandt werden. Davon wurden 33 Fragebögen zurückgeschickt, das entspricht einem Rücklauf von 64,7%.

Im 3 Monate-FU waren 17 Patienten verstorben und 4 haben nicht zugestimmt. Mit 30 von 45 versandten Fragebögen konnte ein Rücklauf von 66,7% erzielt werden.

Im 1 Jahr-FU waren dann bereits 24 Patienten verstorben, 10 Patienten haben nicht zugestimmt und einer konnte nicht mehr aufgefunden werden. Von 32 versandten Fragebögen haben wir 24 zurückerhalten, was einen Rücklauf von 75% ergibt.

Insgesamt beträgt der Rücklauf mit 87 von 128 versandten Fragebögen 68%.

Der Rücklauf, unterteilt in die beiden Studiengruppen Isofluran und Propofol, ist in Abbildung 8 dargestellt.

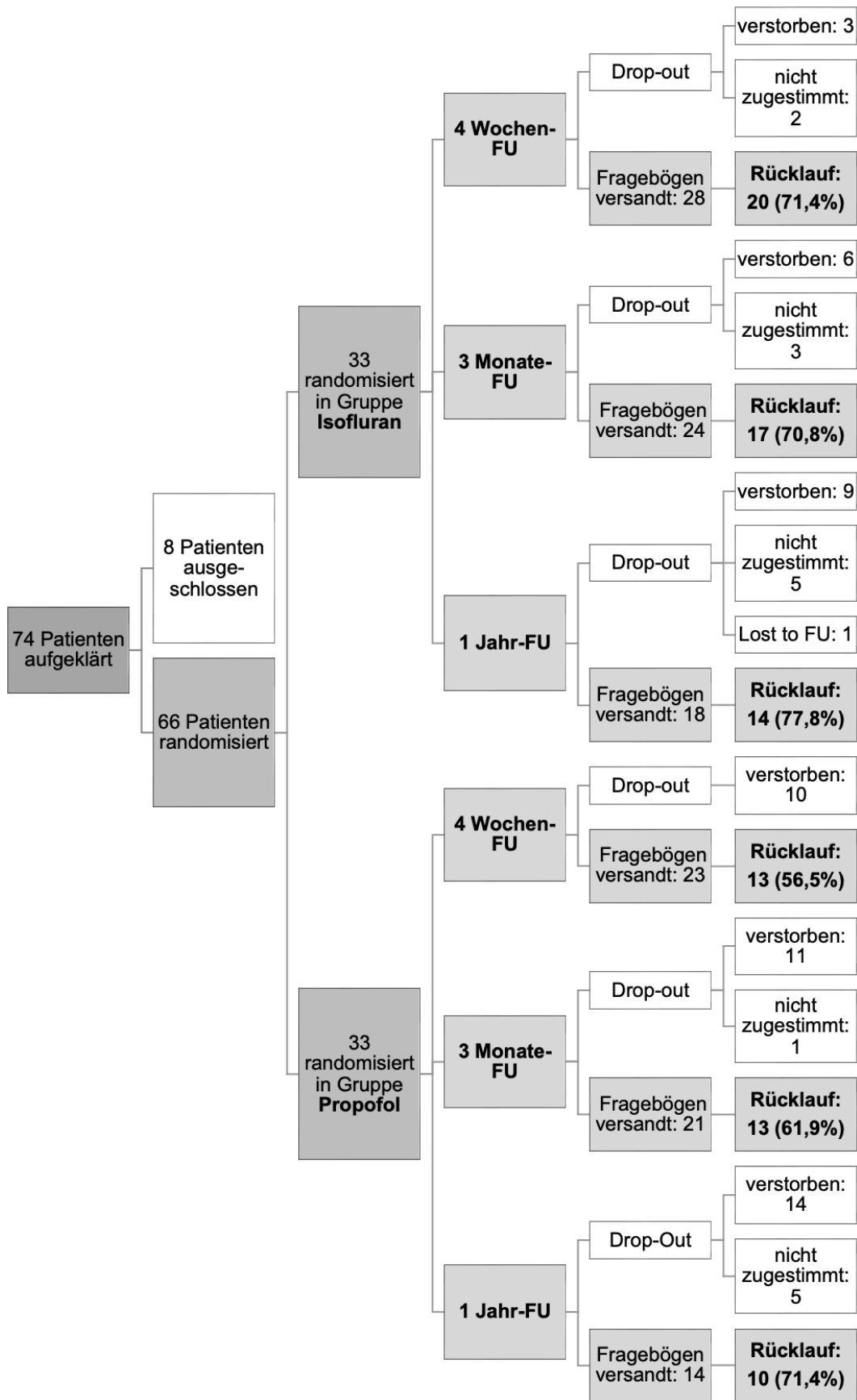


Abbildung 8: Patientenkollektiv des Long Term-FU. Angabe der Anzahl n und Prozentzahlen in Klammern. Die Unterschiede im Rücklauf zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: 4 Wochen-FU: $p=0,450$; 3 Monate-FU: $p=0,526$; 1 Jahr-FU: $p=0,311$).

6.4.2 Auswertung der Fragebögen

Die folgenden Tabellen zeigen die Auswertung der einzelnen Fragebögen 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeichnen sich vor allem im ICU-Memory Tool ab (vgl. Tabelle 6 bis Tabelle 12): die Patienten der Isoflurangruppe haben tendenziell mehr Erinnerungen. Statistisch signifikante Unterschiede gibt es bei folgenden Punkten (jeweils in der Isoflurangruppe häufiger):

- Erinnerungen an die Zeit im Krankenhaus vor Verlegung auf die Intensivstation im 3 Monate-FU ($p = 0,048$)
- Klare/deutliche Erinnerung an den kompletten Aufenthalt im 4 Wochen-FU ($p = 0,032$)
- Erinnerung an Stimmen ($p < 0,001$), Gesichter ($p = 0,003$), Schlauch in der Nase ($p = 0,048$) und Lichter im 1 Jahr-FU ($p = 0,005$)
- Unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen im 3 Monate-FU ($p = 0,035$)
- Erinnerung an Schmerz im 4 Wochen-FU ($p = 0,015$)
- Erinnerung an Träume im 1 Jahr-FU ($p = 0,006$)

Außerdem zeichnen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen und der Normalbevölkerung im SF-36 ab. (vgl. Abbildung 9 und Abbildung 10).

6.4.2.1 ICU-MT

6.4.2.1.1 faktische Erinnerungen

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Aufnahme ins Krankenhaus						
Anzahl (n)	20	13	16	11	14	11
Deutlich	11 (55%)	7 (53,8%)	9 (56,3%)	5 (45,5%)	9 (64,3%)	4 (36,4%)
Verschwommen	3 (15%)	3 (23,1%)	2 (12,5%)	1 (9,1%)	1 (7,1%)	3 (27,3%)
Überhaupt nicht	6 (30%)	3 (23,1%)	5 (31,3%)	5 (45,5%)	4 (28,6%)	4 (36,4%)
p-Wert	0,809		0,752		0,272	
Zeit im Krankenhaus vor Verlegung auf die Intensivstation						
Anzahl (n)	18	13	14	11	14	11
Komplett	11 (61,1%)	6 (46,1%)	8 (57,1%)	4 (36,4%)	7 (50%)	5 (45,5%)
Teilweise	4 (22,2%)	2 (15,4%)	0 (0%)	4 (36,4%)	4 (28,6%)	2 (18,2%)
Null/überhaupt nicht	3 (16,7%)	5 (38,5%)	6 (42,9%)	3 (27,3%)	3 (21,4%)	4 (36,4%)
p-Wert	0,230		0,048 *		0,672	
Erinnerung an Aufenthalt auf der Intensivstation						
Anzahl (n)	20	13	16	11	14	11
Ja	15 (75%)	10 (76,9%)	13 (81,3%)	8 (72,7%)	12 (85,7%)	6 (54,5%)
p-Wert	0,900		0,373		0,085	
Klare/deutliche Erinnerung an kompletten Aufenthalt						
Anzahl (n)	18	11	14	9	13	11
Ja	6 (33,3%)	0 (0%)	2 (14,3%)	0 (0%)	3 (23,1%)	4 (36,4%)
p-Wert	0,032 *		0,235		0,476	
Verlegung von der Intensivstation auf Normalstation						
Anzahl (n)	20	12	16	11	14	11
Klar/deutlich	12 (60%)	9 (75%)	13 (81,3%)	5 (45,5%)	8 (57,1%)	2 (18,2%)
Verschwommen	5 (25%)	3 (25%)	1 (6,3%)	2 (18,2%)	4 (28,6%)	6 (54,5%)
Überhaupt nicht	3 (15%)	0 (0%)	2 (12,5%)	4 (36,4%)	2 (14,3%)	3 (27,3%)
p-Wert	0,358		0,153		0,143	

Tabelle 6: Ergebnisse des ICU-MT, faktische Erinnerungen 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Ermittlung der p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit * markiert.

Checkliste faktische Erinnerungen:

	4 Wochen-FU			3 Monate-FU			1 Jahr-FU		
	Isofluran	Propofol	p-Wert	Isofluran	Propofol	p-Wert	Isofluran	Propofol	p-Wert
Anzahl (n)	18	12		16	11		14	11	
Familie	16 (88,9%)	8 (66,7%)	0,245	14 (87,5%)	6 (54,5%)	0,055	11 (78,6%)	6 (54,5%)	0,201
Stimmen	13 (72,2%)	5 (41,7%)	0,169	13 (81,3%)	5 (45,5%)	0,097	12 (85,7%)	1 (9,1%)	<0,001*
Gesichter	9 (50%)	7 (58,3%)	0,728	8 (50%)	7 (63,6%)	0,696	11 (78,6%)	2 (18,2%)	0,003*
Schlauch in der Nase	7 (38,9%)	2 (16,7%)	0,216	9 (56,3%)	6 (54,5%)	0,930	8 (57,1%)	2 (18,2%)	0,048*
Visite	8 (44,4%)	5 (41,7%)	0,930	9 (56,3%)	6 (54,5%)	0,930	7 (50%)	3 (27,3%)	0,250
Beatmungsschlauch	9 (50%)	2 (16,7%)	0,078	6 (37,5%)	4 (36,4%)	0,952	5 (35,7%)	5 (45,5%)	0,622
Absaugen	5 (27,8%)	1 (8,3%)	0,208	5 (31,3%)	5 (45,5%)	0,453	3 (23,1%)	2 (18,2%)	0,840
Alarm-signale	6 (33,3%)	3 (25%)	0,663	8 (50%)	4 (36,4%)	0,484	5 (35,7%)	4 (36,4%)	0,973
Uhr	5 (27,8%)	3 (25%)	0,900	7 (43,8%)	4 (36,4%)	0,701	4 (28,6%)	1 (9,1%)	0,227
Lichter	6 (33,3%)	3 (25%)	0,663	6 (37,5%)	3 (27,3%)	0,580	9 (64,3%)	1 (9,1%)	0,005*
faktische Erinnerungen je Patient	4,2±3,3	3,0±2,4	0,262	5,3±2,3	4,6±3,2	0,480	5,4±2,4	2,5±2,3	0,005*

Tabelle 7: Ergebnisse des ICU-MT, Checkliste faktische Erinnerungen 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen bzw. Anzahl der faktischen Erinnerungen je Patient als Mittelwert ± Standardabweichung. Ermittlung der p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind mit * markiert. Die Isoflurangruppe hat jeweils mehr Erinnerungen als die Propofolgruppe.

6.4.2.1.2 Erinnerungen an Gefühle/Trugbilder

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen						
Anzahl (n)	19	12	16	9	14	11
ja	4 (21,1%)	0 (0%)	6 (37,5%)	0 (0%)	1 (7,1%)	3 (27,3%)
p-Wert	0,079		0,035 *		0,173	
Zwangsgedanken/Flashbacks an die Zeit im Krankenhaus oder an das Ereignis, das zur Aufnahme geführt hat						
Anzahl (n)	19	10	16	9	14	11
ja	6 (31,6%)	2 (20%)	5 (31,3%)	3 (33,3%)	5 (35,7%)	6 (54,5%)
p-Wert	0,424		0,915		0,346	

Tabelle 8: Ergebnisse des ICU-MT, Erinnerungen an Gefühle und Trugbilder 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Ermittlung der p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit * markiert.

Checklisten:

	4 Wochen-FU			3 Monate-FU			1 Jahr-FU		
	Isofluran	Propofol	p-Wert	Isofluran	Propofol	p-Wert	Isofluran	Propofol	p-Wert
Checkliste Erinnerungen an Gefühle									
Anzahl (n)	18	12		16	11		14	11	
Schmerz	7 (38,9%)	0 (0%)	0,016 *	6 (37,5%)	2 (18,2%)	0,280	3 (21,4%)	4 (36,4%)	0,409
War verwirrt	7 (38,9%)	5 (41,7%)	0,840	7 (43,8%)	3 (27,3%)	0,384	5 (35,7%)	2 (18,2%)	0,332
Unbehaglichkeit	6 (33,3%)	2 (16,7%)	0,338	4 (25%)	3 (27,3%)	0,895	7 (50%)	3 (27,3%)	0,250
Gefühl von Angst	4 (22,2%)	5 (41,7%)	0,245	6 (37,5%)	5 (45,5%)	0,679	5 (35,7%)	3 (27,3%)	0,653
War deprimiert	2 (11,1%)	3 (25%)	0,306	5 (31,3%)	2 (18,2%)	0,446	4 (28,6%)	1 (9,1%)	0,227
Dunkelheit	6 (33,3%)	4 (33,3%)	0,963	4 (25%)	2 (18,2%)	0,675	4 (28,6%)	1 (9,1%)	0,227
Panik	4 (22,2%)	2 (16,7%)	0,737	6 (37,5%)	4 (36,4%)	0,952	3 (21,4%)	5 (45,5%)	0,201
Erinnerungen an Gefühle je Patient	2,4±1,9	1,3±1,3	0,669	1 [1;7]	2 [1;4,5]	0,760	3,6±2,5	2±2,2	0,511
Checkliste Erinnerungen an Trugbilder									
Anzahl (n)	18	12		16	11		14	11	
Halluzinationen	4 (22,2%)	4 (33,3%)	0,481	6 (37,5%)	4 (36,4%)	0,952	6 (42,9%)	5 (45,5%)	0,897
Alpträume	7 (38,9%)	5 (41,7%)	0,710	5 (31,3%)	7 (63,3%)	0,096	7 (50%)	5 (45,5%)	0,821
Träume	5 (27,8%)	3 (25%)	0,900	6 (37,5%)	4 (36,4%)	0,679	7 (50%)	0 (0%)	0,006*

Gefühl, dass andere versuchen, Sie zu verletzen	1 (5,6%)	3 (25%)	0,120	5 (31,3%)	3 (27,3%)	0,824	2 (14,3%)	5 (45,5%)	0,085
Erinnerungen an Trugbilder je Patient	1,4±1,6	1,0±1,4	0,571	1,4±1,6	2,3±1,7	0,530	1,7±1,5	2,0±1,4	0,742

Tabelle 9: Ergebnisse des ICU-MT, Checklisten Erinnerungen an Gefühle und Trugbilder 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen bzw. Anzahl der Erinnerungen an Gefühle/Trugbilder als Mittelwert±Standardabweichung bzw. bei nicht-normalverteilten Ergebnissen als Median [1. Quartil - 3. Quartil]. Ermittlung der p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit * markiert.

Freitextantworten 4 Wochen-FU:

Isofluran	Propofol
Gefühl, dass jemand versucht hat, Sie zu verletzen	
<ul style="list-style-type: none"> Kann mich erinnern nach dem Erwachen Lebensbedrohliche Angstzustände 	<ul style="list-style-type: none"> Ich hatte teilweise das Gefühl dass ich (vor allem nachts) dem Personal zur Last falle und diese sich rächen wollen [sic] Ich glaubte in der Aufwachphase, dass man mich wegen eines Arztfehlers an mir, den man vertuschen will, umbringen zu wollen. Dabei habe ich es für real gehalten, dass im neben Raum meine Mutter informiert wurde, dass ich bereits tot sei und ich sie + meinen Papa ganz laut weinen gehört hätte. Den Pfleger/-innen hilflos ausgeliefert zu sein
Alpträume/Halluzinationen	
<ul style="list-style-type: none"> Zugfahrt in ein Tunnel. Zug stoppte, Es war noch etwas hell, die Leute warteten auf's sterben [sic] Gefühl, dass ich allem auf den Grund gehen musste (z.B. Frau mit braunen Augen → warum braun, wo führen Adern hin); Untersuchung einer Schubkarre: weißes Plastikding an Holzleiste mit Nagel befestigt; sehr wirr und kompliziert! Pfleger und Schwestern hatten alle große schwarze Brille Da waren schwammige beige-farbene Kreaturen die zusammen gefeicht waren in einem großen Keller. Der Keller befand sich im Krankenhaus. Die Kreaturen waren eckig und hatten keine Gesichter 	<ul style="list-style-type: none"> Die Wände waren schräg und das Personal hatte spezielle Schuhe mit denen sie mühelos die Schrägungen laufen konnten. Die Station war ein Labyrinth unter der Leitung zweier angekleideter Kater Tiere, die an Wand krabbeln, rosa Wolken; dachte zu sterben (Mann und Frau, die wollten, dass ich zu ihnen komme und ihnen die Hand gebe) Angst zu ersticken Schwarze Filme über gequälte Menschen

<p><i>und waren riesen groß. Auch ovale Köpfe ohne Gesichter waren dabei. Immer diesen Albtraum. [sic]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nebel, Veränderung von Umfeld und Räumlichkeit</i> • <i>Ich habe Stimmen gehört, konnte sie aber nicht zuordnen. Evtl. waren es Stimmen vom Pflegepersonal?</i> • <i>Ich hatte das Gefühl und die Angst einsperrt zu werden und zu ersticken</i> • <i>Todesangst, z.B. ich werde mit Glasscherben am Hals tödlich verletzt; Albträume der übelsten und brutalsten Art [sic]</i> 	
Unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hatte diesen Albtraum immer + immer wieder; Hatte Angst</i> • <i>Lag auf Überwachungsstation</i> • <i>Beim Aufwachen das Gefühl gehabt, das Zimmer habe sich gedreht, d.h. gegenüberliegende Wand war unten (ca. 2-3mal passiert) [sic]</i> • <i>Das Gefühl trat beim Einschlafen auf</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Erinnerungen an Gefühle, dass jemand mich umbringen wollte. Aber keine Panik, umgebracht zu werden selbst.</i>
Zwangsgedanken/Flashbacks	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: kein bestimmtes Ereignis; Erinnerungen an Intensivstation</i> • <i>Erinnerungen: An Atemmaske, dachte ich erstickte</i> • <i>Auslöser: als ich über meine Krankheit nachgedacht habe</i> • <i>Auslöser: Meine Erinnerung tritt meistens auf wenn ich im Spiegel mein Gesicht sehe (eine große Operationswunde) [sic]; Erinnerungen: große Angst vor einer erneuten Operation</i> • <i>Auslöser: Dämmerzustand; Erinnerungen: Todesangst</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: Als ich wieder zu Hause war und es mir besser ging (dachte, ich wurde tot, aber dann wurde mir bewusst, dass ich nicht tot bin); als ich bemerkte, dass ich Lagerungsschäden an der Hand habe; Erinnerungen: keine richtigen Erinnerungen</i> • <i>Auslöser: Na ja, wenn ich mit jemandem darüber rede. Erinnerungen: Nein, keine Albträume, sondern dass ich die Hände nicht bewegen konnte; die Atemmaske.</i>

Tabelle 10: Ergebnisse des ICU-MT, Erinnerungen an Gefühle, Freitextantworten, 4 Wochen-FU.

Freitextantworten 3 Monate-FU:

Isofluran	Propofol
Gefühl, dass jemand versucht hat, Sie zu verletzen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Angst – muss sich wehren</i> • <i>ich mag nicht darüber reden</i> • <i>Angst vor Tod, wahnsinnige Schmerzen</i> • <i>hilflos, Angst</i> • <i>Ich hatte Angst eingesperrt zu werden und zu ersticken</i> • <i>Gefühle kamen aus Albträumen oder mündeten in solchen. Teilweise lebensbedrohend für mich und/oder Familie.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ich hatte Angst, dass man mich wegen med. Schlamperei aus dem Weg schaffen wollte um besagte Schlamperei zu vertuschen. Ich habe gehört (vermeintlich) wie man meinen Eltern mein Versterben erläutert hat. →HORROR</i> • <i>Hatte das Gefühl, dass das Pflegepersonal dachte ich sei ein hoffnungsloser Fall</i>
Albträume/Halluzinationen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Entführung von Enkelkind und Tochter</i> • <i>Autounfall des Sohnes + Reanimierung des Sohnes</i> • <i>Gegenüber Raum, geglaubt Patient sei bloss ein halber Körper. Hab mich gefühlt wie in einem Science-Fiction Film. [sic]</i> • <i>Ich sehe Gesichter, für die ich keine Zuordnung habe, Ich höre Stimmen ohne Zuordnung. Ich träume von Tätigkeiten meinerseits, die keine Zuordnung und keinen Sinn ergeben. Ich komme mir in diesen Träumen hilflos vor!</i> • <i>Alleine im Zimmer aus einer Ecke kam Rauch und Musik. Ich hatte das Gefühl man will mich vergasen</i> • <i>übelste und brutalste Art. Sehr plastisch und bildhaft real</i> • <i>Ich war der Meinung mit meinem Mann und meinem Sohn gesprochen zu haben, was sich aber wohl nur in meinem Kopf abgespielt hat.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>geträumt, wäre in Südafrika im Krankenhaus für deutsche Auswanderer</i> • <i>sah Tiere, verschiedene farbige Wolken; dachte ich wäre Tod</i> • <i>Ich habe immer geträumt es ist jemand bei mir der hat immer zu mir gesagt lauf immer weiter bleib nicht steht. So bin ich immer weiter gelaufen [sic]</i> • <i>wusste nicht wo ich wahr</i> • <i>Angst zu ersticken, Gnome und komische Männchen gesehen</i> • <i>verloren im Wald zu sein, verloren in der Dämmerung</i> • <i>dunkle Träume von Negern u. Kindern [sic]</i> • <i>wirres Durcheinander</i>
Unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: nichts</i> • <i>Angst nie mehr laufen zu können, habe im Bett gelegen</i> • <i>Ich lag auf Care Station und habe bloss Wand, Decke und Uhr angestarrt. Wenn Nacht wurde wurde mir sehr kalt und hatte sehr starke Todesängste. Zählte jede Sekunde bis Morgen 6 Uhr [sic]</i> • <i>zeitweise Atemnot, kam urplötzlich und verschwand auch so wieder</i> • <i>Auslöser: im Bett gelegen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>kamm als ich an die Zukunft dachte da die Finger an der linken Hand taub waren und ich schlecht Luft bekam [sic]</i> • <i>Auslöser: vor dem Schlafengehen und beim Husten</i> <i>Erinnerung: Albträume zu ersticken</i> • <i>Auslöser: Allgemein. Sowas vergisst man nicht so schnell, wenn überhaupt!!!!</i>
Zwangsgedanken/Flashbacks	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: allein zu Hause, Krankenberichte auf Fernsehen, Schicksale usw. keine Albträume mehr [sic]</i> • <i>Auslöser: Ich schaue beim Waschen und frisieren in den Spiegel</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: nachgedacht über Zukunft, diesen Fragebogen ausgefüllt</i> <i>Erinnerung: Angst</i> • <i>Auslöser: jedes Mal, wenn ich meine Hautveränderung an meinem Hals spüre</i> <i>Erinnerung: keine Albträume, sondern</i>

<p>Erinnerung: <i>einfach große Angst, dass ich noch einmal operiert werden muss</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auslöser: <i>Alpträume: keine besonderen Tätigkeiten, Erinnerungen traten plötzlich auf und verschwanden wieder</i> <p>Erinnerungen: <i>an diese Alpträume</i></p>	<p><i>nicht zu wissen was passiert ist. Einfach weg zu sein</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erinnerung: <i>gruselige Alpträume</i>
---	--

Tabelle 11: Ergebnisse des ICU-MT, Erinnerungen an Gefühle, Freitextantworten, 3 Monate-FU.

Freitextantworten 1 Jahres-FU:

Isofluran	Propofol
Gefühl, dass jemand versucht hat, Sie zu verletzen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>möchte nicht darüber reden, es lässt mich nicht gut fühlen dabei</i> • <i>schrecklich, wehrlos, Angst</i> • <i>Nach meiner Erinnerung war das Pflegepersonal nach meinem Aufwachen ungehalten über meine Reaktionen, die aus Panik bestanden, und weil ich nicht in der Lage war, das Schmerzmittel richtig einzusetzen, weil ich noch sehr benommen war. Man hat mir die Dosierungspumpe weggenommen und erst wieder auf Station durfte ich diese wieder selbst betätigen. Auf der Intensivstation kam ich mir ausgeliefert und hilflos vor.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>hatte das Gefühl, dass man mich wegen eines medizinischen Fehlers beseitigen wollte um den Fehler zu vertuschen. Habe „gehört“ wie ein Arzt meiner Mama sagt dass ich leider tot sei. Meine Mama hat laut geschreit und wollte die Polizei rufen. Der „Arzt“ hat gesagt dass sie mich wegen Schutz der ander Patienten leider nicht mehr sehen kann. [sic]</i> • <i>Weiß nicht hatte einfach nur Angst [sic]</i> • <i>Dachte der Pfleger wollte mich umbringen</i>
Alpträume/Halluzinationen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>möchte keine Angaben dazu mehr machen, Sie erinnern mich an schlechte Zeiten durch die Fragen</i> • <i>war mit meinem verstorbenen Vater auf einer Schifffahrt ins Nichts und ging mit meiner verstorbenen Mutter zum Bahnhof stieg jedoch im letzten Moment aus dem Zug wieder aus</i> • <i>Raum mit unmenschlichen Kreaturen (gelb)</i> • <i>Habe Intensiv gegenüber gesehen habe geglaubt Patient wäre bloss noch eine Hälfte. Bin mir vorgekommen wie in einem Science-Fiction Film mit dauerndem hin und her von grünen Individuen [sic]</i> • <i>Man kommandierte mich, ich war hilfs- und willenlos!! Konnte mir keinen Reim machen über die Handlungen in meinen Träumen! [sic]</i> • <i>Alle trugen Masken. Rauch kam aus der Belüftung. Angst zu ersticken.</i> • <i>Ich hatte große Angst eingesperrt zu werden</i> • <i>Alpträume der übelsten + schlimmsten Art</i> • <i>Personen die winkten</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ich fiel immer in ein Loch und erschrak</i> • <i>Weiß große Öffnung oben und 2 Weis gekleitete Personen [sic]</i> • <i>Da war alles schwarz es war aber immer jemand da der sagte mir ich soll immer weiter gehen</i> • <i>kleine springende Männchen überall</i> • <i>verloren im Wald gewesen</i> • <i>wirres Durcheinander</i>

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ich war der Meinung, dass ich klar und deutlich kommuniziert habe, später habe ich festgestellt, dass sich meine Kommunikation nur in meinem Kopf abgespielt hat.</i> 	
Unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>nicht schlafen, wollte nicht allein sein</i> • <i>war auf care Station unterkühlt. sehr schlimme Gefühle und Alpträume, Selbstmordgedanken. [sic]</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>nichts kommen einfach so [sic]</i> • <i>ich lag im Bett</i> • <i>meistens wenn ich ins Bett gehe</i>
Zwangsgedanken/Flashbacks	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: wenn ich mal kleine Schmerzen habe weil ich immer jetzt an das schlimmste denke. Sehr viel Gedanken an den Tod. Erinnerungen: Alpträume über Krankheit oder Tod habe ich seit verlassen des Klinikums keine mehr [sic]</i> • <i>Auslöser: meist beim Einschlafen oder während des Schlafens Erinnerungen: Das Gefühl zu Ersticken</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Auslöser: darüber gesprochen</i> • <i>Auslöser: beim Einschlafen, oder beim Fernseh [sic] Erinnerungen: viele Schmerzen, die eine blonde langhaarige unfreundliche Schwester</i> • <i>Auslöser: auf behandlungsliege hochgefahren worden. bei bestimmten situationen [sic] Erinnerungen: Angstzustände</i> • <i>Auslöser: Gedanken an die Beatmungsmaske, wenn ich über den Intensivaufenthalt nachdenke Erinnerungen: Gedanke an Beatmungsmaske u. Abfuhrmittel</i> • <i>Auslöser: die Fernsehbilder der beatmeten Coronapatienten haben die Erinnerung geweckt Erinnerungen: Alpträume, Angst zu ersticken</i>

6.4.2.1.3 Gespräch über Erinnerungen

	4 Wochen-FU			3 Monate-FU			1 Jahr-FU		
	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert
Gespräch über Vorkommnisse auf Intensivstation mit...									
Anzahl (n)	11	10		13	10		14	11	
Famili-enmit-glied	11 (100%)	9 (90%)	0,414	12 (92,3%)	9 (90%)	0,675	11 (78,6%)	9 (81,8%)	0,840
Schwes-ter/ Pfleger	1 (9,1%)	1 (10%)	0,751	4 (30,8%)	1 (10%)	0,296	4 (28,6%)	1 (9%)	0,227
Freund	5 (45,5%)	2 (20%)	0,509	5 (38,5%)	5 (50%)	0,453	5 (35,7%)	3 (27,3%)	0,653
Arzt auf Station	1 (9,1%)	1 (10%)	0,751	3 (23,1%)	3 (30%)	0,601	1 (7,1%)	2 (18,2%)	0,399
Haus- arzt	1 (9,1%)	1 (10%)	0,751	1 (7,7%)	1 (10%)	0,782	2 (14,3%)	2 (18,2%)	0,792

Tabelle 12: Ergebnisse des ICU-MT, Gespräch über Erinnerungen 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Ermittlung der p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Items des SF-36.

	4 Wochen-FU			3 Monate-FU			1 Jahr-FU		
	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert	Iso-fluran	Pro-pofol	p-Wert
Gesundheitsveränderung (ROH)	5 [4-5]	5 [4-5]	0,885	4 [4-5]	4 [3,25-5]	0,651	1 [1-2]	2 [1-4]	0,221
Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU, 0-100)	33,3 ±29	35,2 ±31,9	0,862	41,2 ±28,4	67,3 ±31,2	0,402	72 ±22,5	65 ±30,7	0,882
Körperliche Rollenfunktion (KÖRO, 0-100)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,126	0 [0-81,25]	0 [0-75]	0,702	12,5 [0-100]	0 [0-100]	0,601
Körperliche Schmerzen (SCHM, 0-100)	60 ±28,1	53,7 ±28,9	0,546	42 [29,5-80,5]	52,5 [14,5-100]	0,757	73,1 ±26	55,4 ±34,8	0,419
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES, 0-100)	49,4 ±17	45,3 ±21,4	0,586	52,4 ±15,5	44,1 ±15,5	0,403	52,9 ±17,3	47,6 ±20,5	0,971
Vitalität (VITA, 0-100)	33,9 ±14,1	28,2 ±21,6	0,395	35,5 ±16,2	46,3 ±17,7	0,212	48 ±21,5	49,1 ±23	0,517
Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU, 0-100)	53,1 ±28,1	54,2 ±29,8	0,922	56,25 [37,5-81,25]	50 [50-100]	0,819	81,3 [59,4-100]	100 [25-100]	0,880
Emotionale Rollenfunktion (EMRO, 0-100)	33,3 [0-100]	100 [0-100]	0,634	66,7 [0-100]	100 [16,7-100]	0,373	100 [0-100]	100 [0-100]	0,525
Psychisches Wohlbefinden (PSYC, 0-100)	59,8 ±15,7	58,4 ±19	0,832	60 ±17,8	64 ±21,4	0,716	62,8 ±21,3	60,7 ±22	0,800
Körperliche Summenskala (standardisiert: US-Norm 1990)	32,2 ±10,1	31,4 ±5,5	0,850	34,4 ±11	37,4 ±14,4	0,589	42,4 ±9,7	40,1 ±12,8	0,647
Psychische Summenskala (standardisiert: US-Norm 1990)	45,1 ±10,8	48,6 ±10,1	0,477	44,2 ±10,1	46,2 ±12,7	0,689	46 ±12,8	43,9 ±11,4	0,694

Tabelle 13: Auswertung des SF-36 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Zusammenfassung der Items in Subskalen und Summenskalen. Angaben bei Normalverteilung als Mittelwert ± Standardabweichung; bei nicht-normalverteilten Ergebnissen als Median [1. Quartil - 3. Quartil]. Hohe Werte entsprechen besseren Ergebnissen. Berechnung der p-Werte mithilfe des t-Tests bei Normalverteilung bzw. des Mann-Whitney-U-Tests bei nicht-normalverteilten Ergebnissen.

Abbildung 9 und Abbildung 10 vergleichen die Ergebnisse dieser Studie mit der Normalbevölkerung mithilfe von Box-Plot-Diagrammen. In der körperlichen Summenskala unterscheiden sich beide Gruppen zu jedem erhobenen Zeitpunkt signifikant von der Normalbevölkerung. In der psychischen Summenskala gibt es signifikante Unterschiede in der Isoflurangruppe im 4 Wochen- und 3 Monate-FU sowie in der Propofolgruppe im 1 Jahr-FU.

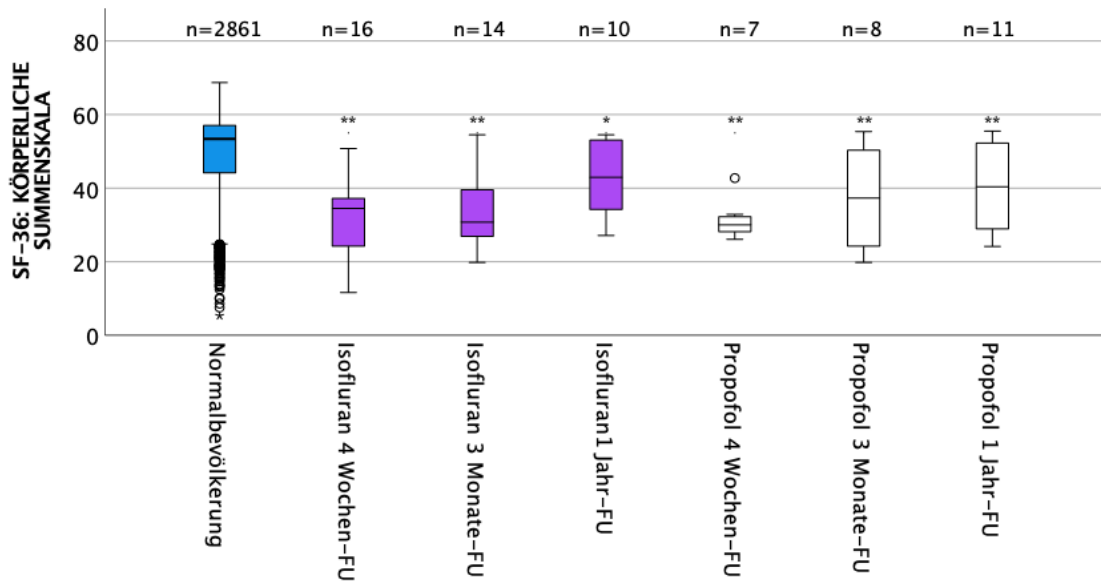


Abbildung 9: SF-36, körperliche Summenskala. Ergebnisse der Normalbevölkerung (deutsche Normstichprobe von 1994) und der Studienergebnisse im Überblick. Signifikante Unterschiede zur Normalbevölkerung sind mit * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) markiert.

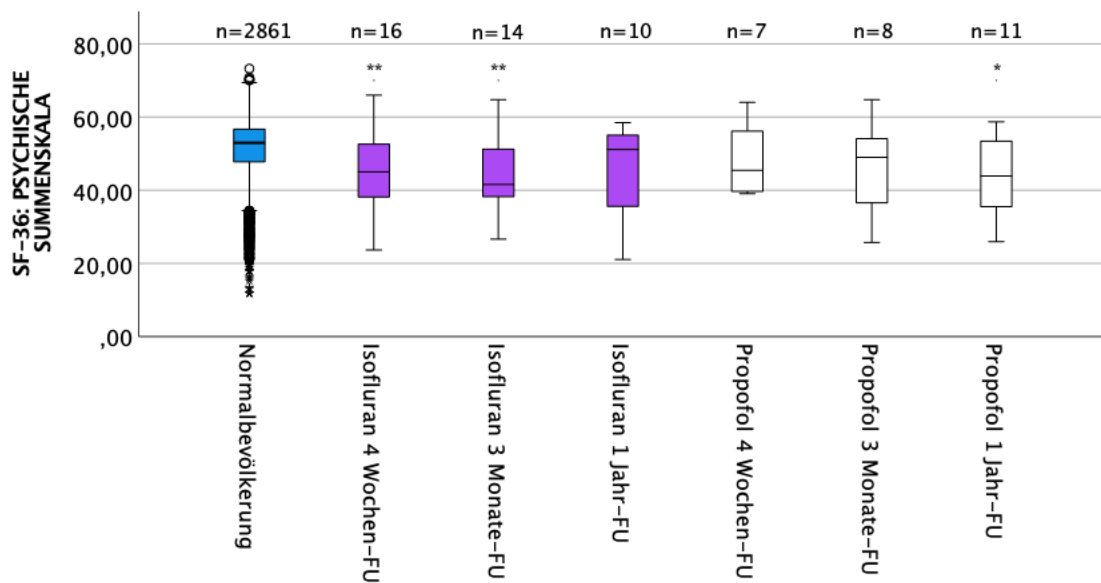


Abbildung 10: SF-36, psychische Summenskala. Ergebnisse der Normalbevölkerung (deutsche Normstichprobe von 1994) und der Studienergebnisse im Überblick. Signifikante Unterschiede zur Normalbevölkerung sind mit * ($p < 0,05$) bzw. ** ($p < 0,01$) markiert.

6.4.2.3 WHO-5

Der WHO-5-Wohlbefindens-Index untersucht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Depression. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 und Abbildung 11 dargestellt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Anzahl (n)	16	11	16	11	14	10
Depression wahrscheinlich (≤ 12 Punkte)	11 (68,8%)	7 (63,6%)	9 (56,3%)	6 (54,5%)	6 (42,9%)	7 (70%)

Tabelle 14: Auswertung des WHO-5 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: 4 Wochen-FU: $p = 0,78$; 3 Monate-FU: $p = 0,93$; 1 Jahr-FU: $0,19$).

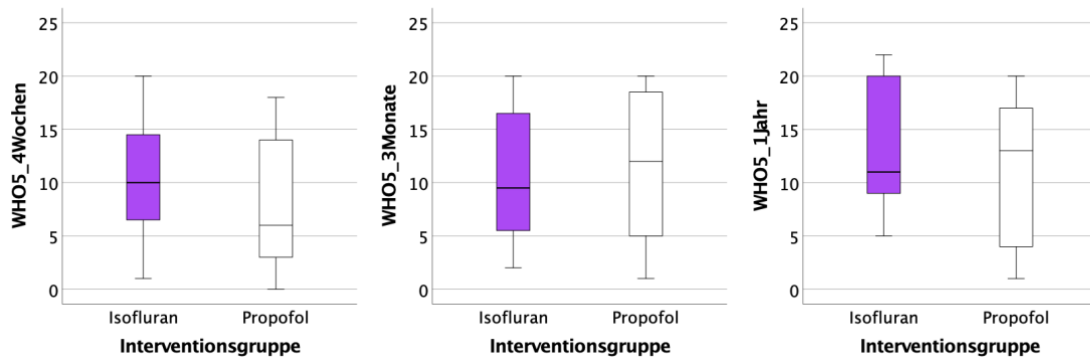


Abbildung 11: Ergebnisse des WHO-5 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Darstellung in Box-Plot-Diagrammen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (4 Wochen-FU: $p = 0,3$; 3 Monate-FU: $p = 0,76$, 1 Jahres-FU: $p = 0,702$).

6.4.2.4 HADS

Die Hospital Anxiety and Depression Scale wird unterteilt in eine Angstskala und eine Depressivitätsskala. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 15, Abbildung 12, Tabelle 16 und Abbildung 13. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich nicht.

6.4.2.4.1 Angst

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Anzahl (n)	19	11	16	12	14	10
unauffällig (≤7 Punkte)	13 (68,4%)	7 (63,6%)	9 (56,3%)	9 (75%)	8 (57,1%)	6 (60%)
grenzwertig (8-10 Punkte)	3 (15,8%)	1 (9,1%)	5 (31,3%)	1 (8,3%)	2 (14,3%)	2 (20%)
auffällig (≥11 Punkte)	3 (15,8%)	3 (27,3%)	2 (12,5%)	2 (16,7%)	4 (28,6%)	2 (20%)

Tabelle 15: Auswertung der Angstskala der HADS 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: 4 Wochen-FU: $p = 0,69$; 3 Monate-FU: $p = 0,34$; 1 Jahr-FU: $p = 0,86$)

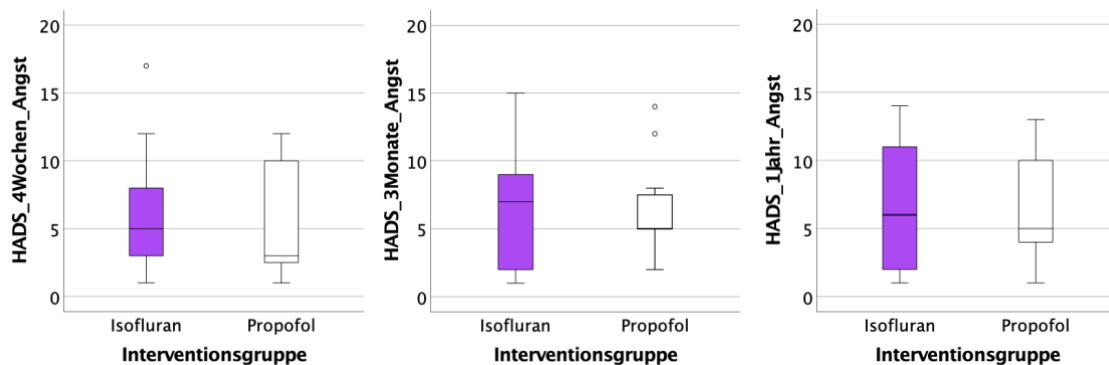


Abbildung 12: Ergebnisse der Angstskala der HADS 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Darstellung in Box-Plot-Diagrammen. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (4 Wochen-FU: $p = 0,7$; 3 Monate-FU: $p = 0,27$; 1 Jahr-FU: $p = 0,781$).

6.4.2.4.2 Depressivität

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Anzahl (n)	19	12	16	12	14	9
unauffällig (≤7 Punkte)	12 (63,2%)	5 (41,7%)	8 (50%)	5 (41,7%)	8 (57,1%)	5 (55,6%)
grenzwertig (8-10 Punkte)	4 (21,1%)	4 (33,3%)	3 (18,8%)	1 (8,3%)	3 (21,4%)	2 (22,2%)
auffällig (≥11 Punkte)	3 (15,8%)	3 (25%)	5 (31,3%)	6 (50%)	3 (21,4%)	2 (22,2%)

Tabelle 16: Auswertung der Depressivitätsskala der HADS 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: 4 Wochen-FU: $p = 0,50$; 3 Monate-FU: $p = 0,54$; 1 Jahr-FU: $p = 0,99$).

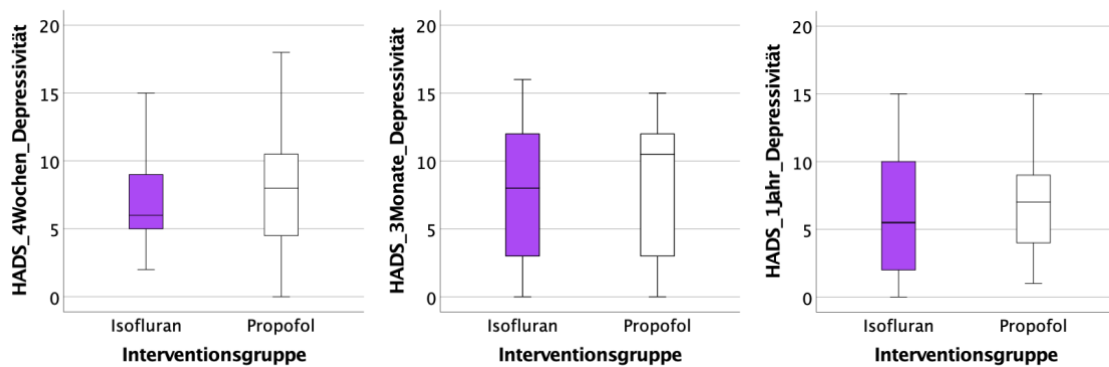


Abbildung 13: Ergebnisse der Depressivitätsskala der HADS 4 Wochen und 3 Monate nach Entlassung von der Intensivstation. Darstellung in Box-Plot-Diagrammen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (4 Wochen-FU: $p = 0,7$; 3 Monate-FU: $p = 0,41$; 1 Jahr-FU: $p = 0,874$).

6.4.2.5 PTSS-14

Mit der Posttraumatischen Stressskala wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Posttraumatischen Belastungsstörung erfasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Abbildung 14 dargestellt.

Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

	4 Wochen-FU		3 Monate-FU		1 Jahr-FU	
	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol	Isofluran	Propofol
Anzahl (n)	19	11	16	10	14	10
PTBS wahrscheinlich (≥ 40 Punkte)	7 (36,8%)	1 (9,1%)	6 (37,5%)	2 (20%)	6 (42,9%)	3 (30%)

Tabelle 17: Auswertung der PTSS-14 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation. Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: 4 Wochen-FU: $p = 0,10$; 3 Monate-FU: $p = 0,35$; 1 Jahr-FU: $p = 0,52$).

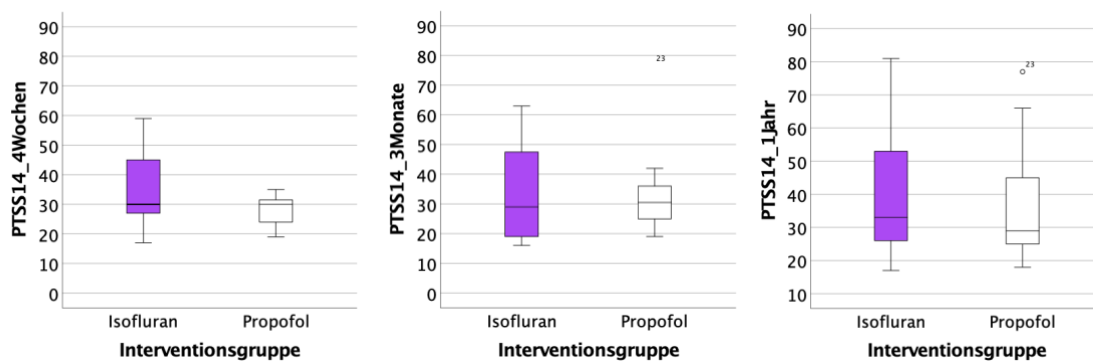


Abbildung 14: Ergebnisse der PTSS-14 4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr nach Entlassung von der Intensivstation. Darstellung in Box-Plot-Diagrammen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (4 Wochen-FU: $p = 0,4$; 3 Monate-FU: $p = 0,42$; 1 Jahr-FU: $p = 0,681$).

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

7.1.1 Ergebnisse der IsoConDa-Studie

Die IsoConDa-Studie, eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, hat die Wirksamkeit von Isofluran beim Einsatz in der Intensivmedizin untersucht.

Dabei konnten in unserem Zentrum an einem Kollektiv von 66 Patienten (33 in der Isofluran- und 33 in der Propofolgruppe) viele positive Effekte von Isofluran nachgewiesen werden. So zeigte N. Soldinger in ihrer Dissertation kürzere Aufwachzeiten, schnellere kognitive Erholung und kürzere Extubationszeiten in der Isoflurangruppe. Die Opioiddosis war in der Isoflurangruppe geringer und die Spontanatmungsdauer länger. [46]

Auch im gesamten Kollektiv von 301 Patienten zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die Aufwachzeiten waren in der Isoflurangruppe kürzer. Die Opioiddosis war auch hier in der Isoflurangruppe geringer und die Spontanatmungsdauer länger. Außerdem gab es keine unerwünschten Ereignisse, die auf die Art der Sedierung zurückzuführen waren. Diese Ergebnisse bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Isofluran und haben nun zur Zulassung des Medikaments für den Gebrauch in der Intensivmedizin geführt. [30]

7.1.2 Ergebnisse des neuropsychologischen Follow-up

Das neuropsychologische Follow-up wurde an den 66 Patienten, die von unserem Zentrum eingeschlossen wurden, durchgeführt. Dabei konnte eine signifikant geringere 30-Tages-Mortalität der Isoflurangruppe nachgewiesen werden (3% vs. 21,2%). Es gab signifikante Unterschiede in der sedierungsfreien Zeit (28 vs. 24 Tage), beatmungsfreien Zeit (28 vs. 22 Tage), Zeit ohne intensivmedizinische Behandlung (23 vs. 11 Tage) und delirfreien Zeit (25 vs. 20 Tage). Außerdem hatte die Isoflurangruppe signifikant mehr Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation.

Insgesamt zeigen die Patienten jedoch ein schlechtes Outcome. Die Mortalität ist hoch und die Lebensqualität deutlich eingeschränkt im Vergleich zur Normalbevölkerung.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

7.2.1 Mortalität

Es gibt einige Studien, die die Mortalität nach inhalativer Sedierung untersuchen. Die meisten beziehen sich jedoch nur auf einen relativ kurzen Zeitraum. So betrachteten Kong et al. lediglich 24h, Spencer und Williats eine Woche und Röhm et al. die Zeit des Krankenhausaufenthalts.

Kong et al. führten 1989 die erste randomisierte klinische Studie zu inhalativer Sedierung auf der Intensivstation durch. 60 Patienten, die für mindestens 12h sediert waren, wurden in die Gruppen Isofluran und Midazolam randomisiert. Zwei Patienten starben während des Studienzeitraums, davon einer aus der Isoflurangruppe und einer aus der Midazolamgruppe. [26]

Spencer und Williats untersuchten drei Jahre später ebenfalls an 60 Patienten, von denen jeweils 30 in die Isoflurangruppe und die Midazolamgruppe randomisiert wurden, die Wirksamkeit von Isofluran. Während der Studie und in der Woche nach der Sedierung starben sechs Patienten der Isoflurangruppe und fünf der Midazolamgruppe. Dies wurde jedoch in keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht. [47]

Röhm et al. berichten in ihrer Studie zur Sedierung mit Sevofluran vs. Propofol an 70 herzchirurgischen Patienten (je 35 pro Gruppe) über jeweils einen Verstorbenen während des Krankenhausaufenthalts. [38]

Zwei Studien haben die Patienten auch über die Zeit im Krankenhaus hinaus nachverfolgt.

Sackey et al. führten ein 6 Monate dauerndes Follow-up zu ihrer Studie, in der sie Isofluran mit Midazolam verglichen haben, durch. Dabei betrug die 6 Monate-Mortalität in der Isoflurangruppe 20% (4 von 20 Patienten), in der Midazolam-Gruppe 35% (7 von 20). [40]

Bellgardt et al. untersuchten die Ein-Jahres-Mortalität von chirurgischen Intensivpatienten, die mehr als 96h mit Isofluran sediert waren. Sie konnten in ihrer retrospektiven Studie eine niedrigere Mortalität von mit Isofluran sedierten Patienten gegenüber mit Propofol/Midazolam sedierten Patienten nachweisen. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 40% in der Isoflurangruppe vs. 63% in der Propofol-/Midazolamgruppe ($p=0,005$); die 365 Tage-Mortalität 50% vs. 70% ($p=0,013$).

Dieses Ergebnis konnten wir nun auch in unserer prospektiven, randomisierten Studie bestätigen. Die 30-Tage-Mortalität ist in der Isoflurangruppe signifikant niedriger als in der Propofolgruppe (3% vs. 21%; $p = 0,024$). Auch die Ein-Jahres-Mortalität zeigt einen Trend in dieser Richtung (Isofluran: 27,3% vs. Propofol: 42,4%).

Warum kommt es zur geringeren Mortalität in der Isoflurangruppe? Dafür können verschiedene Gründe diskutiert werden.

Zum einen hat sich in einer klinischen Studie von Shehabi et al. zur intravenösen Sedierung gezeigt, dass es durch tiefe intravenöse Sedierung zu erhöhter Mortalität kommt. In der prospektiven Multicenterstudie wurde der Zusammenhang zwischen Sedierungstiefe und Mortalität an beatmeten Intensivpatienten untersucht. Die Patienten wurden anhand der RASS in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit RASS-Werten von -3 bis -5 galten als tief sediert, von -2 bis +1 als leicht sediert, und >2 als agitiert. Sowohl während des Krankenhausaufenthalts als auch nach 180 Tagen war die Mortalität in der Gruppe tiefer Sedierung signifikant höher als bei Patienten, die nicht tief sediert waren. [44] Auch eine neuere Metaanalyse von Kotani et al. zeigte, dass Propofol die Mortalität im Vergleich zu anderen Sedativa um bis zu 10% steigern kann. [27] Das lässt vermuten, dass nicht die Verabreichung von Isofluran zur niedrigeren Mortalität führt, sondern die Verhinderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von tiefer intravenöser Sedierung. [3]

Zudem war die Zeit, in der Beatmung und intensivmedizinische Behandlung benötigt wurden, in der Isoflurangruppe signifikant geringer (vgl. 6.3.2). Auch dies kann durch ein geringeres Risiko für Komplikationen die Mortalität beeinflussen.

Zum anderen hat auch Isofluran selbst viele positive Auswirkungen.

So ist aus Tierexperimenten bekannt, dass Isofluran vasodilatatorisch an den Koronararterien [13], bronchodilatativ [6] und protektiv auf Herz [1,43,48], Gehirn [23], Nieren, Leber und den Gastrointestinaltrakt wirkt [25]. Dies kann ebenfalls zur niedrigeren Mortalität der Isoflurangruppe beigetragen haben.

7.2.2 Delir und Short Term Follow-up

In unserer Studie zeigten sich in der Auswertung der CAM-ICU 24h nach Sedierungsstopp kaum Patienten mit Delir. Lediglich 2 von 11 in der Isoflurangruppe und 2 von 13 in der Propofolgruppe erfüllten die Kriterien für ein Delir. Im weiteren Verlauf des Short Term Follow-up gab es deutlich mehr Patienten, die ein Delir entwickelt haben (23 von 33 in der Isoflurangruppe und 22 von 33 in der Propofolgruppe). Insgesamt waren demnach 45 der 66 Patienten (68,2%) von einem Delir betroffen. Eine so hohe Zahl ist nicht ungewöhnlich. Auch in vorherigen Studien zum Auftreten von Delir auf Intensivstationen zeigten sich Prävalenzen von ca. 30% bis zu ca. 80%. In einer 1-Tages-Studie zur Punktprävalenz von Delir auf Intensivstationen in Nord- und Südamerika sowie Spanien wurde bei 32,2% der Patienten ein Delir nachgewiesen. [41]

Shehabi et al. fanden in ihrer Studie zur Sedierungstiefe von invasiv beatmeten Patienten in 44% der Fälle ein Delir, bei Patienten mit >14 Tagen Intensivbehandlungsdauer sogar in 68,9%. [44] Auch Pandharipande et al. berichten in ihrer Studie zu Risikofaktoren für Delir auf operativen Intensivstationen von einer Prävalenz von ca. 70% (73% auf der allgemeinchirurgischen Intensivstation, 67% auf der unfallchirurgischen Intensivstation). [35]

Ely et al. beschreiben sogar bei 81,7% der invasiv beatmeten Patienten einer internistischen Intensivstation das Auftreten von Delir im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung. [12]

Vergleicht man allerdings die Sedierungs-, Beatmungs-, Intensivmedizin- und Delir-freie Zeit zwischen beiden Gruppen, so lassen sich signifikante Unterschiede erkennen. Die Isoflurangruppe hatte im Zeitraum des Short Term-FU mehr Tage ohne tiefe Sedierung, ohne Beatmung, ohne intensivmedizinische Behandlung und ohne Delir. Auch in der post-hoc Analyse aller Patienten der IsoConDa-Studie von Bracht et al. konnten mehr Tage ohne intensivmedizinische Tage und ein Trend zu mehr beatmungsfreien Tagen verzeichnet werden. [4]

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die kürzlich publizierte Isocare-Studie, in der der Einfluss von inhalativer Sedierung auf das neurologische Outcome und die Inzidenz von Delir nach Herzstillstand untersucht wurde. Die Inzidenz von Delir war in der Isoflurangruppe geringer (16,1% vs. 32,2%, $p = 0,03$). Außerdem waren die Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer des Intensivaufenthalts kürzer (78 vs. 167 Stunden, $p = 0,01$ und 7,9 vs. 8,5 Tage, $p = 0,01$). [50]

An dieser Stelle soll jedoch vor allem auf die höhere Anzahl an Tagen ohne Delir in der Isoflurangruppe eingegangen werden. Es können verschiedene Gründe diskutiert werden:

Die Patienten der Isoflurangruppe zeigten ein besseres Aufwachverhalten mit schnellerer kognitiver Erholung. [46]

Außerdem war die Opioiddosis in der Isoflurangruppe signifikant geringer. [46] Opiode zählen zu den Medikamenten, die ein Delir verursachen können. [8,10,49] Dies kann auf eine

Dysregulation des dopaminergen Systems zurückgeführt werden, die wiederum Schläfrigkeit und Verwirrtheit auslöst. [45]

In einer klinischen Studie zu den Risikofaktoren für Delir auf einer Intensivstation von Dubois et al. wurde ein starker Zusammenhang zwischen Opioiden, umgerechnet in Morphinäquivalenzdosen, und Delir festgestellt.[10]

Pavone et al. untersuchten die Zusammenhänge zwischen Schmerzen, der Therapie mit Opioiden und der Entwicklung eines Delirs bei Patienten ≥ 65 Jahren auf einer chirurgischen Intensivstation. Dabei konnten sie nachweisen, dass Patienten, denen Opioide verabreicht wurden, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Delirs hatten. [36]

Hierbei fanden sie nicht nur einen Zusammenhang zwischen Opioiden und Delir, sondern auch zwischen der Anzahl der Tage, an denen Propofol verabreicht wurde und der Entwicklung eines Delirs ($p < 0,001$). [36] Dies wiederum könnte auch eine Erklärung für die schlechteren Ergebnisse der Propofolgruppe darstellen.

7.2.3 Long Term Follow-up

Insgesamt zeigen Intensivpatienten ein schlechtes Outcome. [34] Die Mortalität ist hoch. [9] Häufig leiden die überlebenden Patienten auch lange nach der Entlassung aus dem Krankenhaus noch an erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen sowohl physischer als auch psychischer Art. [14,22,24,42]

Dies spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wider. Es haben 42 von 66 Patienten ein Jahr überlebt, das sind lediglich 63,6%. Zudem zeugen die Ergebnisse des neuropsychologischen Follow-up von einer schlechten Lebensqualität der überlebenden Patienten.

Das psychologische Outcome von inhalativ sedierten Patienten wurde bislang nur in einer Studie von Sackey et al. aus dem Jahr 2008 untersucht, in der die Patienten in die Gruppen Isofluran und Midazolam randomisiert wurden. Nach 6 Monaten wurden Fragebögen an die 29 überlebenden von insgesamt 40 eingeschlossenen Patienten verschickt. Diese umfassten das ICU-MT, die HADS, die IES (Impact of Event Scale), den Well-Being Index sowie einige Screening-Fragen für die Posttraumatische Belastungsstörung. [40]

In unserer Studie wurde das Long-term Follow-up an einem 50% größeren Kollektiv zu drei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die Fragebögen bestanden aus ICU-MT, SF-36, WHO-5, HADS und PTSS-14.

7.2.3.1 Rücklauf der Fragebögen

Es zeigte sich ein Trend zu einem höheren Rücklauf in der Isoflurangruppe (4 Wochen-FU: 20 (71,4%) vs. 13 (56,5%); 3 Monate-FU: 17 (70,8%) vs. 13 (56,5%); 1 Jahr-FU: 14 (77,8%) vs. 10 (71,4%)), welcher jedoch nicht signifikant war. Dies lässt sich nicht durch die geringere Mortalität in der Isoflurangruppe erklären, da in den o.g. relativen Zahlen die verstorbenen Patienten sowie Patienten, die nicht eingewilligt haben, ausgeschlossen wurden. Patienten der Isoflurangruppe scheinen eher dazu bereit zu sein, die Fragebögen auszufüllen, als die Patienten der Propofolgruppe. Einige Patienten berichteten von einem Wiederaufleben der negativen Gefühle und Erinnerungen durch das Ausfüllen der Fragebögen oder konnten aus körperlichen Gründen die Fragebögen nicht bearbeiten. Der Unterschied im Rücklauf lässt nun daran denken, dass die Patienten der Propofolgruppe entweder negativere Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation hatten und diese Erinnerungen durch die Fragebögen nicht wieder aufleben lassen wollten, oder in einem schlechteren Zustand waren, der sie am Ausfüllen der Fragebögen hinderte. Da nicht von allen Patienten, die keinen Fragebogen zurückgesandt haben, eine Begründung eingeholt werden konnte, lässt sich darüber keine konkrete Aussage treffen.

7.2.3.2 *Unterschiede im Erinnerungsvermögen gemessen am ICU-MT*

Die Isoflurangruppe hatte signifikant mehr Erinnerungen. Zum einen handelt es sich dabei um faktische Erinnerungen (Erinnerungen an die Zeit im Krankenhaus vor Verlegung auf die Intensivstation im 3 Monate-FU, klare/ deutliche Erinnerung an den kompletten Aufenthalt im 4 Wochen-FU, Stimmen, Gesichter, Schlauch in der Nase und Lichter), zum anderen um Gefühle (Erinnerung an Schmerz im 4 Wochen-FU) und Trugbilder (unerklärliches Gefühl von Panik oder Befürchtungen im 3 Monate-FU und Träume im 1 Jahr-FU ($p=0,006$)).

Mögliche Erklärungen für diese vermehrte Erinnerungsfähigkeit liefern die Ergebnisse der Dissertation von N. Soldinger am selben Patientenkollektiv. Die Isoflurangruppe zeichnete sich durch ein kürzeres Aufwachverhalten mit schnellerer kognitiver Erholung aus. Dies kann das Erinnerungsvermögen in der Isoflurangruppe positiv beeinflusst haben. Außerdem war die erforderliche Opioiddosis in der Isoflurangruppe signifikant niedriger. Da Opioide amnestisch wirken, kann auch die geringere Dosis zu den vermehrten Erinnerungen gegenüber der Propofolgruppe beigetragen haben. [46]

7.2.3.3 *Lebensqualität gemessen am SF-36*

Betrachtet man die einzelnen Subskalen des SF-36, so handelt es sich um Skalen von 0 bis 100 Punkten. 0 ist dabei der Wert, der für das schlechteste Ergebnis steht, 100 für das Beste. Der Wert, den man als Ergebnis der jeweiligen Subskala erhält, entspricht dem prozentualen Anteil der besten zu messenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität. [32]

Ein besonders schlechtes Ergebnis wurde in der Subskala „Körperliche Rollenfunktion“ erzielt. Sie gibt an, wie der physische Gesundheitszustand die täglichen Aktivitäten beeinflusst. Nach 4 Wochen und 3 Monaten lag der Median in beiden Gruppen, sowie nach 1 Jahr in der Propofolgruppe jeweils bei 0 Punkten. Auch die Isoflurangruppe hatte nach 1 Jahr mit 12,5 Punkten einen schlechten Wert. Demnach sind die Patienten, egal zu welchem Zeitpunkt, durch ihre physische Erkrankung so stark eingeschränkt, dass sie ihren Alltag nicht wie gewohnt bewältigen können.

Das Ergebnis der Subskala „emotionale Rollenfunktion“ fällt dagegen besser aus (4 Wochen-FU: 33,3 vs. 100 Punkte; 3 Monate-FU: 66,7 vs. 100 Punkte; 1 Jahr-FU: 100 vs. 100 Punkte). Sie trifft eine Aussage darüber, wie emotionale Probleme tägliche Aktivitäten beeinträchtigen. Diese scheinen sich mit der Zeit zu bessern und die Patienten nicht so sehr einzuschränken wie die körperlichen Probleme.

Auch die Punktwerte der Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ liegen durchweg in der oberen Hälfte der Skala (4 Wochen-FU: 59,8 vs. 58,4 Punkte; 3 Monate-FU: 68,7 vs. 61 Punkte; 1 Jahr-FU: 62,8 vs. 60,7 Punkte). Dies lässt den Eindruck entstehen, dass vor allem die körperlichen Probleme die Patienten beeinträchtigen.

Vergleicht man dies jedoch mit Standard-Stichproben, lässt sich ein schlechteres Outcome erkennen.

Die Summenskalen beziehen sich auf eine Stichprobe aus den USA von 1990. Unter 40 Punkten bedeutet dabei, dass die Lebensqualität unterdurchschnittlich ist, bei über 60 Punkten ist sie überdurchschnittlich.

Unser Patientenkollektiv erreichte im Mittel jeweils unterdurchschnittliche Werte oder Werte im unteren durchschnittlichen Bereich (nie größer als 50 Punkte).

In der körperlichen Summenskala wurden von der Isoflurangruppe nach 4 Wochen 32,2 Punkte erreicht, nach 3 Monaten 34,6 Punkte. Beides liegt unter dem US-Durchschnitt von 1990. In der Propofolgruppe ergab sich nach 4 Wochen mit 31,4 Punkten ebenfalls ein unterdurchschnittlicher Wert. Nach 3 Monaten konnten in der Propofolgruppe (41,5 Punkte) sowie nach 1 Jahr in beiden Gruppen (Isofluran: 42,4 Punkte, Propofol: 40,1 Punkte) durchschnittliche Werte erreicht werden. Die psychische Summenskala lag in beiden Gruppen stets über 40 Punkten, also im durchschnittlichen Bereich (Isofluran: 4 Wochen-FU: 45,1 Punkte, 3 Monate-FU: 49,1 Punkte, 1 Jahr-FU: 46 Punkte; Propofol: 4 Wochen-FU: 48,6 Punkte, 3 Monate-FU: 44,7 Punkte, 1 Jahr-FU: 43,9 Punkte).

Vergleicht man diese beiden Summenskalen nun mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (Normstichprobe von 1994), zeigen sich in der körperlichen Summenskala durchweg statistisch signifikante Unterschiede. Der Median der Normalbevölkerung betrug 53,3 Punkte, während der unseres Patientenkollektivs 42,4 Punkte nicht überschritt. Die körperliche Gesundheit war in unserem Patientenkollektiv zu jedem erhobenen Zeitpunkt signifikant geringer als in der Normalbevölkerung.

Die psychische Gesundheit erwies sich in 3 von 6 Fällen signifikant geringer als in der deutschen Normalbevölkerung: in der Isoflurangruppe im 4 Wochen- und 3 Monate-FU sowie in der Propofolgruppe im 1 Jahr-FU. Insgesamt blieben die Ergebnisse in beiden Gruppen und im zeitlichen Verlauf jedoch relativ konstant. Der Median bewegte sich im Rahmen von 43,9 bis 48,6 Punkten und lag damit stets unter dem Wert der Normalbevölkerung von 50,97.

7.2.3.4 Hinweise auf psychische Erkrankungen gemessen an WHO-5, HADS und PTSS-14

Nach 4 Wochen ist bei zwei Dritteln (66,7%) der Patienten laut WHO-5 eine Depression wahrscheinlich, 20% zeigen in der Angstskala der HADS die Symptome einer Angststörung und 26,7% die Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung. Die Ergebnisse nach 3 Monaten bzw. einem Jahr sind ähnlich. Im WHO-5 liegt noch bei 55,6% bzw. 54,2% der Patienten wahrscheinlich eine Depression vor, 14,3% bzw. 25% der Patienten zeigen Symptome einer Angststörung und sogar 30,8% bzw. 37,5% PTBS-Symptome.

Unterschiede zwischen den Gruppen stellten sich hierbei nicht dar. Auch Sackey et al. konnten in ihrer Studie keine Unterschiede im HADS zwischen Isofluran und Midazolam finden. [40]

7.2.3.5 Diskussion der Ursachen für das schlechte Outcome

Das schlechte Outcome im Long-term Follow-up sollte man nicht nur mit der Art der Sedierung in Zusammenhang bringen. Die Gründe für den Aufenthalt auf der operativen Intensivstation sind vielfältig. Sie reichen von Krebserkrankungen mit schlechter Prognose über schwere Unfälle bis hin zu Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Eingriffen, die die Fähigkeit zu sprechen einschränken und das Aussehen dauerhaft verändern. Die Patienten müssen auch nach dem Intensivaufenthalt mit den weitreichenden Folgen der Erkrankung leben. Das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung zeigte sich in den Ergebnissen des SF-36 (vgl. 7.2.3.3).

Aber auch die Erlebnisse auf der Intensivstation, seien sie nun real oder nur in der Vorstellung der Patienten, können einen negativen Einfluss auf das neuropsychologische Outcome haben. So berichten im 4 Wochen-FU 40%, im 3 Monate-FU 44,4% und im 1 Jahr-FU 48% der Patienten über Alpträume. An Halluzinationen während des Intensivaufenthalts konnten sich im 4 Wochen-FU 26,7%, im 3 Monate-FU 37% und im 1 Jahr-FU sogar 44% der Patienten erinnern.

Die Patienten sahen zum Beispiel Gestalten, die in der Realität nicht existierten („schwammige, beigefarbene Kreaturen, die zusammengefercht waren in einem großen Keller. [...] Die Kreaturen waren eckig und hatten keine Gesichter und waren riesen groß. Auch ovale Köpfe ohne Gesichter waren dabei.“, „Tiere, die an Wand krabbeln“, „schwarze Filme über gequälte Menschen“, „Die Wände waren schräg und das Personal hatte spezielle Schuhe mit denen sie mühelos die Schrägungen laufen konnten. Die Station war ein Labyrinth unter der Leitung zweier angekleideter Kater“, „Ich sehe Gesichter, für die ich keine Zuordnung habe, Ich höre Stimmen ohne Zuordnung.“, „gegenüber Raum, geglaubt Patient sei bloß ein halber Körper. Hab mich gefühlt wie in einem Science-Fiction Film.“, „sah Tiere“, „Gnome und komische Männchen gesehen“, „dunkele Träume von Negern u. Kindern“, „Raum mit unmenschlichen Kreaturen (gelb)“, „war mit meinem verstorbenen Vater auf einer Schifffahrt ins Nichts und ging mit meiner verstorbenen Mutter zum Bahnhof stieg jedoch im letzten Moment aus dem Zug wieder aus“, „kleine springende Männchen überall“).

Andere hatten negativ besetzte Situationen vor Augen, meist verbunden mit dem Gefühl von Angst, zum Beispiel: „Zugfahrt in ein Tunnel. Zug stoppte, Es war noch etwas hell, die Leute warteten auf's sterben“, „Nebel, Veränderung von Umfeld und Räumlichkeit“, „Ich hatte das Gefühl und die Angst eingesperrt zu werden und zu ersticken“, „Todesangst, z.B. ich werde mit Glasscherben am Hals tödlich verletzt; Alpträume der übelsten und brutalsten Art“, „Angst zu ersticken“, „dachte zu sterben (Mann und Frau, die wollten, dass ich zu ihnen komme und ihnen die Hand gebe)“, „Entführung von Enkelkind und Tochter“, „Ich komme mir in diesen Träumen hilflos vor“, „alleine im Zimmer aus einer Ecke kam Rauch und Musik. Ich hatte das Gefühl man will mich vergasen“, „Ich habe immer geträumt es ist jemannt bei mir der hat immer zu mir gesagt

lauf immer weiter bleib nicht steht. So bin ich immer weiter gelaufen.“, „Ich hatte große Angst eingesperrt zu werden“, Ich fiel immer in ein Loch und erschrak“, „verloren im Wald gewesen“. Im 4 Wochen-FU hatten 13,3%, im 3 Monate-FU 29,6% und im 1 Jahr-FU 28% sogar das Gefühl, dass jemand versucht hat, sie zu verletzen. Dies wird von den entsprechenden Patienten wie folgt beschrieben: „lebensbedrohliche Angstzustände“, „Ich hatte teilweise das Gefühl dass ich (vor allem nachts) dem Personal zur Last falle und diese sich rächen wollen“, „Ich glaubte in der Aufwachphase, dass man mich wegen eines Ärztefehlers an mir, den man vertuschen will, umbringen zu wollen. Dabei habe ich es für real gehalten, dass im neben Raum meine Mutter informiert wurde, dass ich bereits tot sei und ich sie + meinen Papa ganz laut weinen gehört hätte.“, „Den Pfleger/-innen hilflos ausgeliefert zu sein“, „Angst – muss sich wehren“, „Angst vor Tod, wahnsinnige Schmerzen“, „hilflos, Angst“, „Ich hatte Angst eingesperrt zu werden und zu ersticken“, „Gefühle kamen aus Alpträumen oder mündeten in solchen. Teilweise lebensbedrohend für mich und/oder Familie.“, „Ich hatte Angst, dass man mich wegen med. Schlamperei aus dem Weg schaffen wollte um besagte Schlamperei zu vertuschen. Ich habe gehört (vermeintlich) wie man meinen Eltern mein Versterben erläutert hat. →HORROR“, „Hatte das Gefühl, dass das Pflegepersonal dachte ich sei ein hoffnungsloser Fall“, „Dachte der Pfleger wollte mich umbringen“.

Auch nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation berichten bis zu 44% der Patienten noch von Zwangsgedanken oder Flashbacks (4 Wochen-FU: 27,6%; 3 Monate-FU: 32%; 1 Jahr-FU: 44%). Vor allem die Freitextantworten zeigen eindrücklich, dass die Patienten mit vielen negativen Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation leben müssen. Diese Erinnerungen, egal ob auf wahren Begebenheiten basierend oder durch Alpträume oder Halluzinationen entstanden, beeinträchtigen die Patienten über Monate hinweg. Dies spiegelt sich auch in den Fragebögen zu Angst, Depression und Posttraumatischer Belastungsstörung wider. (vgl. 6.4.2.3 - 6.4.2.5)

7.3 Limitationen der Substudie

7.3.1 Short Term Follow-up

Die Daten zum Auftreten eines Delirs wurden nicht wie der Rest des Datensatzes prospektiv, sondern größtenteils retrospektiv erhoben. Dabei musste auf Einträge von Pflegekräften und Ärzten der Station - mit deutlichen Unterschieden in der Ausführlichkeit – zurückgegriffen werden. Dies erschwerte die Datenerhebung.

Um diese Problematik zu umgehen, wurde zusätzlich die Erhebung des CAM-ICU ab Patient 101-039 eingeführt. Dieser Test ist auch bei beatmeten Patienten ein validiertes Mittel zur Feststellung eines Delirs [11]. Aufgrund von unvollständiger Dokumentation in wenigen Fällen kann es zu einer Unterschätzung der Häufigkeit von Delir gekommen sein.

Die Inzidenz des Delirs wurde anhand der Tage ohne das Auftreten von Delir beschrieben, sodass die Mortalität einen Störfaktor darstellen kann. Allerdings führte in unserem Fall die längere Überlebenszeit der Isofluran-Patienten dazu, dass diese mehr Gelegenheit hatten, ein Delir zu entwickeln. Trotzdem hatte diese Patientengruppe signifikant mehr Tage ohne Delir.

7.3.2 Erfassung der Mortalität

Insgesamt konnten wir 65 von 66 Patienten bis ein Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation nachverfolgen.

Die Patienten wurden im Laufe des Follow-up mindestens drei Mal telefonisch kontaktiert. Das hatte nicht nur den Vorteil, dass die Patienten so zum Ausfüllen der Fragebögen motiviert wurden, sondern gegebenenfalls auch der genaue Todestag durch Auskunft der Angehörigen ermittelt werden konnte.

Über Patienten, die so nicht erreicht werden konnten, wurden aus den elektronischen Patientenakten Rückschlüsse auf die Mortalität bzw. das Überleben gezogen.

So ist es gelungen, die Ausfallquote mit einem Patienten sehr gering zu halten.

7.3.3 Long term Follow-up und Fragebogenkonzept

Um das neuropsychologische Outcome zu beurteilen, wurden Fragebögen verschickt. Das verwendete Fragebogenkonzept setzte sich aus internationalen, validierten, standardisierten Fragebögen zusammen. Außerdem wurde das gleiche Fragebogenkonzept schon in einer früheren Dissertation genutzt und in diesem Rahmen auf gute Durchführbarkeit geprüft. [9]

Allerdings war der Umfang mit zehn Seiten groß, so dass es vor allem bei schwer kranken Patienten zu langen Bearbeitungsdauern kam. Außerdem erachteten einige Patienten die Fragen als redundant, da die verschiedenen standardisierten Fragebögen auf ähnliche Themen abzielten.

Um den Rücklauf zu steigern, sollte deswegen bei nachfolgenden Studien auf eine verkürzte Version zurückgegriffen werden.

Insgesamt konnte zwar eine Fülle von Daten, jedoch nur über vergleichsweise wenige Patienten erhoben werden. Dies liegt zum einen darin begründet, dass die Mortalität unseres Patientenkollektivs hoch ist. Viele Patienten haben schlichtweg nicht bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung überlebt (Mortalität: 4 Wochen-FU: 19,7%; 3 Monate-FU: 25,8%; 1 Jahr-FU: 34,8%). So konnten nach einem Jahr lediglich von etwas mehr als 10 Patienten in jeder Gruppe Daten erhoben werden. Ein anderer Grund ist, dass einige Patienten die Fragebögen nicht ausfüllen konnten oder wollten. Dies wurde von den Patienten selbst oder ihren Angehörigen häufig durch den eingeschränkten Gesundheitszustand oder die wiederauflebenden negativen Erinnerungen beim Ausfüllen der Fragebögen begründet. Dadurch kann es zu einer Verzerrung hin zu besseren Ergebnissen kommen, weil die Patienten mit den größten Einschränkungen in den Daten zum neuropsychologischen Outcome gar nicht erfasst wurden. Man muss also davon ausgehen, dass der gesundheitliche Zustand der Patienten noch schlechter sein könnte, als es in den Fragebögen erfasst wurde. Insgesamt war der Rücklauf mit 68% allerdings unerwartet hoch und ist vergleichbar mit der Studie von P. Sackey (58%) [40].

Zusammengefasst lassen sich Unterschiede im neuropsychologischen Outcome aufgrund der niedrigen Fallzahl im Long Term Follow-up nicht ausschließen. Hierfür sollten größere Studien durchgeführt werden.

7.4 Ausblick

Es sind zahlreiche weitere Studien zu diesem Themenkomplex in Ausblick.

Seit Mai 2020 wird auf 31 Intensivstationen in Frankreich eine Studie zur inhalativen Sedierung unter der Leitung von Matthieu Jabaudon mit dem Ziel, 700 Patienten einzuschließen, durchgeführt. Primärer Endpunkt der SESAR-Studie (Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome) sind die Ventilator-free days, sekundäre Endpunkte sind Delir und Lebensqualität. Die Patientenrekrutierung ist seit Oktober 2023 abgeschlossen, die Ergebnisse stehen noch aus.

Seit August 2020 wird eine große randomisierte kontrollierte Studie zur inhalativen Sedierung in Frankreich unter der Leitung von Pierre Bailly und Erwan L'Her durchgeführt, die als Schwerpunkt das Auftreten von Delir untersucht. Die Studie „INASED: Comparison of an Inhaled Sedation Strategy to an Intravenous Sedation Strategy in Intensive Care Unit Patients treated with invasive mechanical ventilation.“ (NCT04341350) vergleicht als primären Endpunkt das Auftreten von Delir zwischen Isofluran und Propofol. Sekundäre Endpunkte sind die Mortalität, Lebensqualität, sowie die Kosten der Therapie. Ziel ist es, 250 Patienten einzuschließen.

Von Februar 2021 bis Januar 2023 wurden Patienten für die IsoCOMFORT-Studie aus Deutschland, Spanien, Schweden und Frankreich rekrutiert. Dabei handelt es sich um einen RCT an Kindern im Alter von drei bis sieben Jahren, um die Effektivität und Sicherheit von Isofluran auch an pädiatrischen Intensivpatienten nachzuweisen. Nun soll basierend darauf die europäische Zulassung für diese Altersgruppe erlangt werden, dies wird für das 3. Quartal 2024 erwartet.

Seit April 2022 werden in den USA Patienten in die Studien Inspire-ICU 1 und 2 eingeschlossen, um auch dort die Zulassung für Isofluran zur Sedierung auf Intensivstationen zu erlangen.

8 Literaturverzeichnis

1. Asgeri M, Ahmadpour F, Negargar S, Khadra WZ, Porhomayon J, Nader ND (2011) The comparative myocardial protection by propofol and isoflurane in an in vivo model of ischemia reperfusion. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 15:56–65
2. Bech P (1998) The WHO-five Well-being Index (WHO-5). 3400
3. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T, Meiser A (2016) Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 33:6–13
4. Bracht H, Meiser A, Wallenborn J, Guenther U, Kogelmann KM, Faltlhauser A, Schwarzkopf K, Soukup J, Becher T, Kellner P, Knafelj R, Sackey P, Bellgardt M (2023) ICU- and ventilator-free days with isoflurane or propofol as a primary sedative – A post- hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Crit Care* 78:154350
5. Brandt L, Krauskopf K-H (1996) 150 Jahre Anästhesie: „Eine Entdeckung in der Chirurgie". *Dtsch Arztebl* 1996:2957–2958
6. Brichant J-F, Gunst S, Warner D, Rehder K (1991) Halothane, Enflurane, and Isoflurane Depress the Peripheral Vagal Motor Pathway in Isolated Canine Tracheal Smooth Muscle. *Anesthesiology* 74:325–332
7. Bürkle H, Eggers V, Horter J, Kessler P, Kleinschmidt S, Meiser A, Müller A, Putensen C, Scholz J, Spies C, Trieschmann U, Tonner P, Tryba M, Wappler F, Weiß B, Waydhas C, Hartl W, Freys S, Gerhard Schwarzmann H, Reinhard Schmitt H, Heppner H-J, Eckardt R, Dall P, Kochanek M, Schellongowski P, Schäfers R, Kristin Maria Käuper F, Braune S, Janssens U, Jungk C, Baron R, Binder A, Biniek R, Stefan Schröder P, Orth M, Fietze I, Eichler I, Gohrbandt Deutsche Schmerzgesellschaft Michael Schäfer Deutscher Verband für Physiotherapie Herr Andreas Fründ B, Demirakca S, Garten L, Irene Harth F, Huth R, Kumpf M, Roth B, Monika Schindler F, Weißhaar G (2015) Anhang Klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. 1–18
8. Clegg A, Young JB (2011) Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age Ageing* 40:23–29
9. Donie A (2017) Mortalität und Lebensqualität nach Langzeitbeatmung (≥ 96 Stunden) – eine Einjahreskohorte Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
10. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y (2001) Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. *Intensive Care Med* 27:1297–1304
11. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Margolin R, Hart RP, Dittus R (2001) Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA J Am Med Assoc* 286:2745–2746

12. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS (2004) Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *J Am Med Assoc* 291:1753–1762
13. Gamperl AK, Hein TW, Kuo L, Cason BA (2002) Isoflurane-induced dilation of porcine coronary microvessels is endothelium dependent and inhibited by glibenclamide. *Anesthesiology* 96:1465–1471
14. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A (2005) Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care* 9:
15. Heintz S, Wunder N (2012) Mit der Lizenz zum Testen. Testverfahren aus dem Internet.
16. Hellström J, Öwall A, Sackey P V. (2012) Wake-up times following sedation with sevoflurane versus propofol after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 46:262–268
17. Hermann-Lingen C, Buss U, Snaith RP (2011) Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). 3. Auflage, Bern.
18. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND (2016) Volatile anesthetics is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Respir Crit Care Med*
19. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, Steel A, Beattie WS (2017) Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: A meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg*
20. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B (2020) Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med* 46:1563–1566
21. Jones C, Humphris G, Griffiths R (2000) Preliminary validation of the ICUM tool: A tool for assessing memory of the intensive care experience. *Clin Intensive Care* 11:251–255
22. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM (2001) Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 29:573–580
23. Khatibi N, Ma Q, Rolland W, Ostrowski R, Fathali N (2011) Isoflurane Posttreatment Reduces Brain Injury After an Intracerebral Hemorrhagic Stroke in Mice. *Anesth Analg* 113:343–348
24. Kiekkas P, Theodorakopoulou G, Spyrtos F, Baltopoulos GI (2010) Psychological distress and delusional memories after critical care: A literature review. *Int Nurs Rev* 57:288–296
25. Kim M, Park SW, Kim M, D'Agati VD, Lee HT (2011) Isoflurane activates intestinal sphingosine kinase to protect against renal ischemia-reperfusion-induced liver and intestine injury. *Anesthesiology* 114:363–373
26. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C (1989) Isoflurane compared with midazolam for

- sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 298:1277–1280
27. Kotani Y, Pruna A, Turi S, Borghi G, Lee TC, Zangrillo A, Landoni G, Pasin L (2023) Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 27:1–10
 28. Larsen R, Annecke T, Fink T (2018) Anästhesie.
 29. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 90:273–280
 30. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, Schwarzkopf K, Knafelj R, Faltlhauser A, Thal SC, Soukup J, Kellner P, Drüner M, Vogelsang H, Bellgardt M, Sackey P (2021) Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2600:1–10
 31. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933–941
 32. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M (2011) SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2., ergänz edition.
 33. Müller D (2018) Mit Ether in den Tiefschlaf. URL: <https://www.deutsches-museum.de/typo3temp/pics/bd9969f7fb.jpg>
 34. Nouwen MJ, Klijn FAM, van den Broek BTA, Slooter AJC (2012) Emotional consequences of intensive care unit delirium and delusional memories after intensive care unit admission: A systematic review. *J Crit Care* 27:199–211
 35. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, Ely EW (2008) Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 65:34–41
 36. Pavone KJ, Jablonski J, Cacchione PZ, Polomano RC, Compton P (2021) Evaluating Pain, Opioids, and Delirium in Critically Ill Older Adults. *Clin Nurs Res* 30:455–463
 37. Radtke FM, Franck M, Drews T, Weiß-Gerlach E, Twigg E, Harbeck-Seu A, Krampe H, Spies CD (2010) Die posttraumatische Stressskala-14 (PTSS-14) Validierung der richtlinienkonformen übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* 45:688–695
 38. Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN (2008) Short-term sevoflurane sedation using the anaesthetic conserving device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 34:1683–1689
 39. Sackey P V., Martling CR, Granath F, Radell PJ (2004) Prolonged isoflurane sedation of

- intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 32:2241–2246
40. Sackey P V., Martling C-R, Carlswärd C, Sundin Ö, Radell PJ (2008) Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam—A pilot study*. *Crit Care Med* 36:801–806
 41. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno J V., Laca M, Grecco G, Jimenez E, Árias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG (2010) Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Crit Care* 14:
 42. Samuelson KAM, Lundberg D, Fridlund B (2007) Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients - A 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:671–678
 43. Sepac A, Sedlic F, Si-Tayeb K, Lough J, Duncan SA, Bienengraeber M, Park F, Kim J, Bosnjak ZJ (2010) Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Anesthesiology* 113:906–916
 44. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MATI, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: A prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39:910–918
 45. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA (2016) Opioid-induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Anesth Analg* 123:836–843
 46. Solding N (2020) Evaluation der Aufwach- und Extubationszeiten im Rahmen der IsoConDa-Studie.
 47. Spencer EM, Willatts SM (1992) Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 18:415–421
 48. Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, Bienengraeber MW, Bosnjak ZJ (2007) Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. *J Anesth* 21:212–219
 49. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC (2017) The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs and Aging* 34:437–443
 50. Teiten C, Bailly P, Tonnelier JM, Bodenes L, de Longeaux K, L’Her E (2024) Impact of inhaled sedation on delirium incidence and neurological outcome after cardiac arrest – A propensity-matched control study (Isocare). *Resuscitation* 110358
 51. Yassen KA, Jabaudon M, Alsultan HA, Almousa H, Shahwar DI, Alhejji FY, Aljaziri ZY (2023) Inhaled Sedation with Volatile Anesthetics for Mechanically Ventilated Patients in Intensive Care Units: A Narrative Review. *J Clin Med* 12:

52. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 382:727–733
53. (2017) AnaConDa (Anaesthetic Conserving Device) – Applikationssystem für Anästhetika AnaConDa (Anaesthetic Conserving Device) – Applikationssystem für Anästhetika Sedana Medical Ltd ., Unit 2A The Village Centre ., 15223

9 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ERSTES HALBOFFENES NARKOSESYSTEM. IM GLASKOLBEN BEFINDET SICH EIN IN ÄTHER GETRÄNKTER SCHWAMM. ÜBER EINE ÖFFNUNG WIRD ÄTHER EINGEATMET, DIE AUSATMUNG ERFOLGT ÜBER EIN VENTIL IN DEN RAUM. [31]	8
ABBILDUNG 2: BESTANDTEILE DER ANACONDA (ANAESTHETIC CONSERVING DEVICE). MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DURCH NINA SOLDINGER. 1: ANACONDA-SPRITZE MIT SPEZIELLEM ANSCHLUSS FÜR DIE WIRKSTOFFZULEITUNG 2: WIRKSTOFFZULEITUNG MIT SCHRAUBKONNEKTOR 3: EVAPORATOR 4: ANSCHLUSS FÜR DIE GASMESSUNG 5: BAKTERIEN-/VIRENFILTER 6: HME MIT REFLEKTOR (AKTIVKOHLESCHICHT) 7: ANÄSTHETIKAFLASCHE MIT FÜLLADAPTER FÜR DIE ANACONDA-SPRITZE	11
ABBILDUNG 3: ITEMS DES SF-36, NACH MORFELD ET AL. [30]	19
ABBILDUNG 4: KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM ZUR MORTALITÄT 30 TAGE NACH RANDOMISIERUNG. DIE MORTALITÄT IST IN DER ISOFLURANGRUPPE SIGNIFIKANT NIEDRIGER (LOG-RANK-TEST: P=0,024).....	25
ABBILDUNG 5: KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM ZUR MORTALITÄT 365 TAGE NACH RANDOMISIERUNG. DER UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN IST NICHT SIGNIFIKANT (LOG-RANK-TEST: P=0,156).....	26
ABBILDUNG 6: PATIENTENKOLLEKTIV DES SHORT TERM-FU. ANZAHL DER PATIENTEN MIT HINWEISEN AUF DELIR IN DER CAM-ICU 24H NACH SEDIERUNGSSTOPP UND IN DER NACHVERFOLGUNG 30 TAGE NACH ENDE DES ISOCONDA-STUDIENZEITRAUMS.	27
ABBILDUNG 7: SHORT TERM-FU, BOXPLOT-DIAGRAMME ZU DEN TAGEN OHNE TIEFE SEDIERUNG, BEATMUNG, INTENSIVMEDIZINISCHE BEHANDLUNG UND DELIR IM GRUPPENVERGLEICH.	28
ABBILDUNG 8: PATIENTENKOLLEKTIV DES LONG TERM-FU. ANGABE DER ANZAHL N UND PROZENTZAHLEN IN KLAMMERN. DIE UNTERSCHIEDE IM RÜCKLAUF ZWISCHEN DEN GRUPPEN SIND NICHT SIGNIFIKANT (CHI-QUADRAT-TEST: 4 WOCHEN-FU: P=0,450; 3 MONATE-FU: P= 0,526; 1 JAHR-FU: P=0,311).....	30
ABBILDUNG 9: SF-36, KÖRPERLICHE SUMMENSKALA. ERGEBNISSE DER NORMALBEVÖLKERUNG (DEUTSCHE NORMSTICHPROBE VON 1994) UND DER STUDIENERGEBNISSE IM ÜBERBLICK. SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZUR NORMALBEVÖLKERUNG SIND MIT * (P<0,05) BZW. ** (P<0,01) MARKIERT....	42
ABBILDUNG 10: SF-36, PSYCHISCHE SUMMENSKALA. ERGEBNISSE DER NORMALBEVÖLKERUNG (DEUTSCHE NORMSTICHPROBE VON 1994) UND DER	

STUDIENERGEBNISSE IM ÜBERBLICK. SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZUR NORMALBEVÖLKERUNG SIND MIT * ($P < 0,05$) BZW. ** ($P < 0,01$) MARKIERT. ...42

ABBILDUNG 11: ERGEBNISSE DES WHO-5 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. DARSTELLUNG IN BOX-PLOT-DIAGRAMMEN. ES GIBT KEINEN SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN (4 WOCHEN-FU: $P = 0,3$; 3 MONATE-FU: $P = 0,76$, 1 JAHRES-FU: $P = 0,702$).43

ABBILDUNG 12: ERGEBNISSE DER ANGSTSKALA DER HADS 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. DARSTELLUNG IN BOX-PLOT-DIAGRAMMEN. ES GIBT KEINEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN (4 WOCHEN-FU: $P = 0,7$; 3 MONATE-FU: $P = 0,27$; 1 JAHR-FU: $P = 0,781$).44

ABBILDUNG 13: ERGEBNISSE DER DEPRESSIVITÄTSSKALA DER HADS 4 WOCHEN UND 3 MONATE NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. DARSTELLUNG IN BOX-PLOT-DIAGRAMMEN. ES GIBT KEINE SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN (4 WOCHEN-FU: $P = 0,7$; 3 MONATE-FU: $P = 0,41$; 1 JAHR-FU: $P = 0,874$).45

ABBILDUNG 14: ERGEBNISSE DER PTSS-14 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. DARSTELLUNG IN BOX-PLOT-DIAGRAMMEN. ES GIBT KEINEN SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN (4 WOCHEN-FU: $P = 0,4$; 3 MONATE-FU: $P = 0,42$; 1 JAHR-FU: $P = 0,681$).46

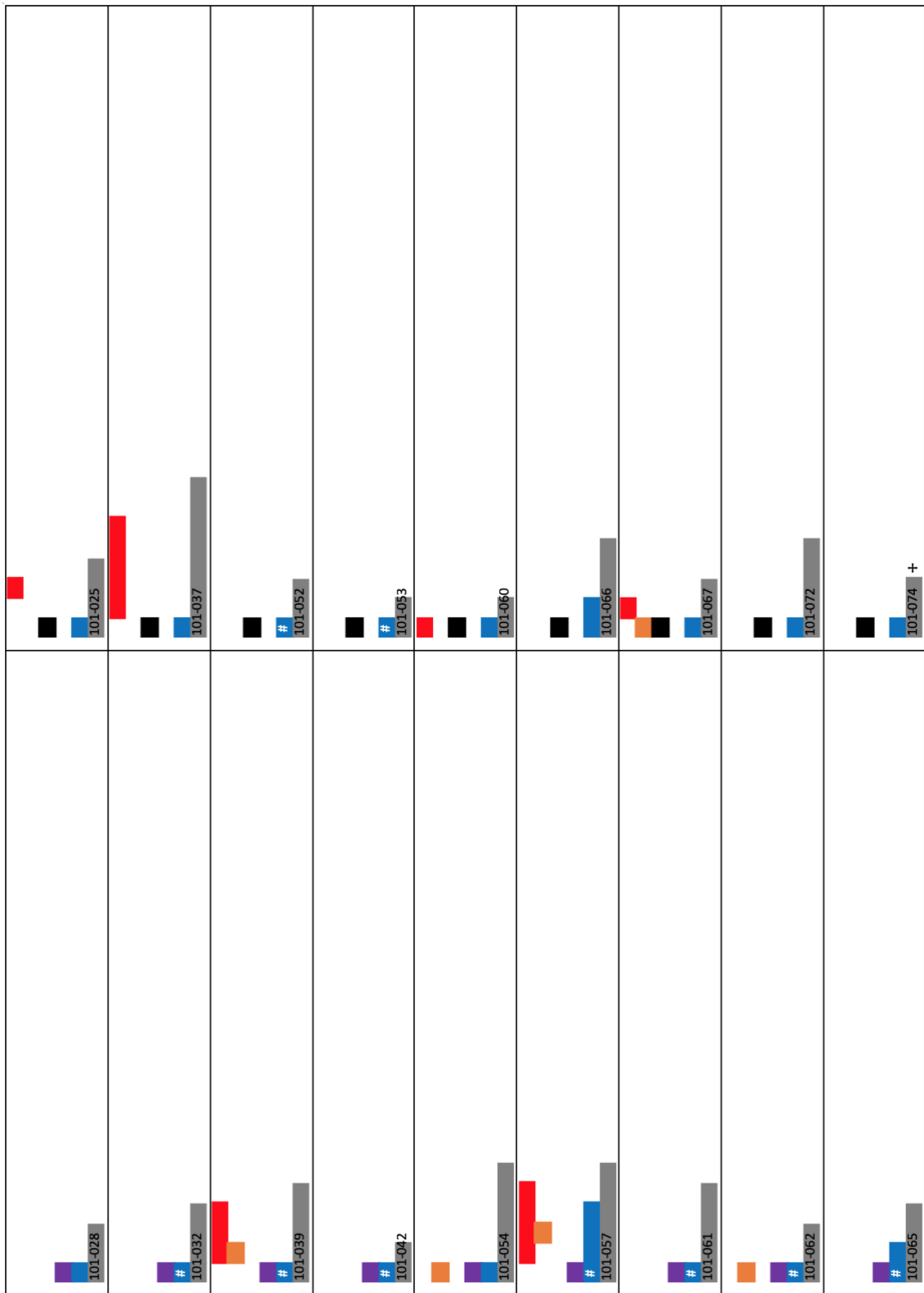
ABBILDUNG 15: ÜBERSICHT ÜBER DIE DATEN DES SHORT TERM-FU. GEGENÜBERSTELLUNG DER GRUPPEN ISOFLURAN (LINKE SPALTE) UND PROPOFOL (RECHTE SPALTE), SORTIERT NACH DAUER DER SEDIERUNG. EIN KÄSTCHEN ENTSPRICHT EINEM TAG.72

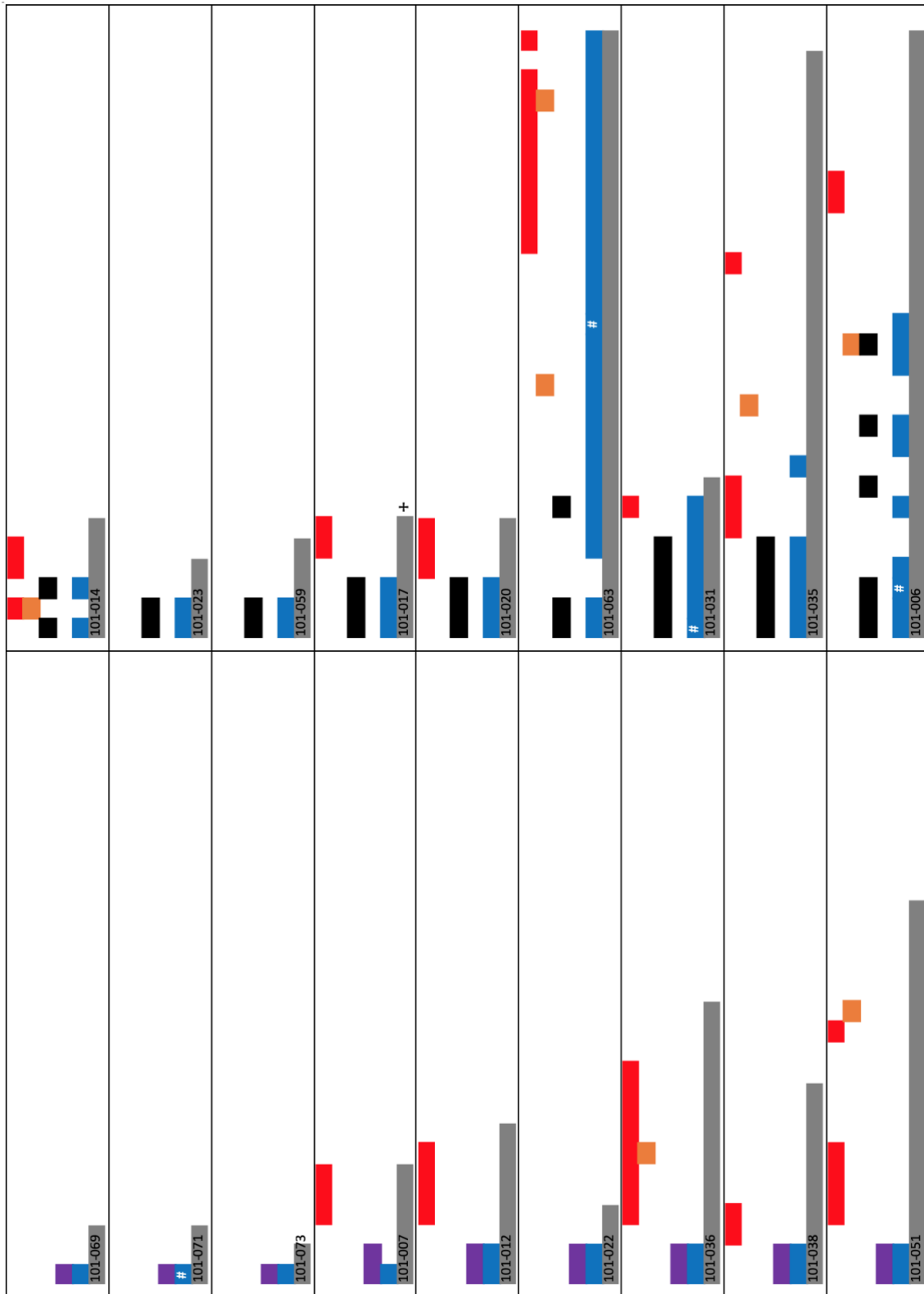
10 Tabellenverzeichnis

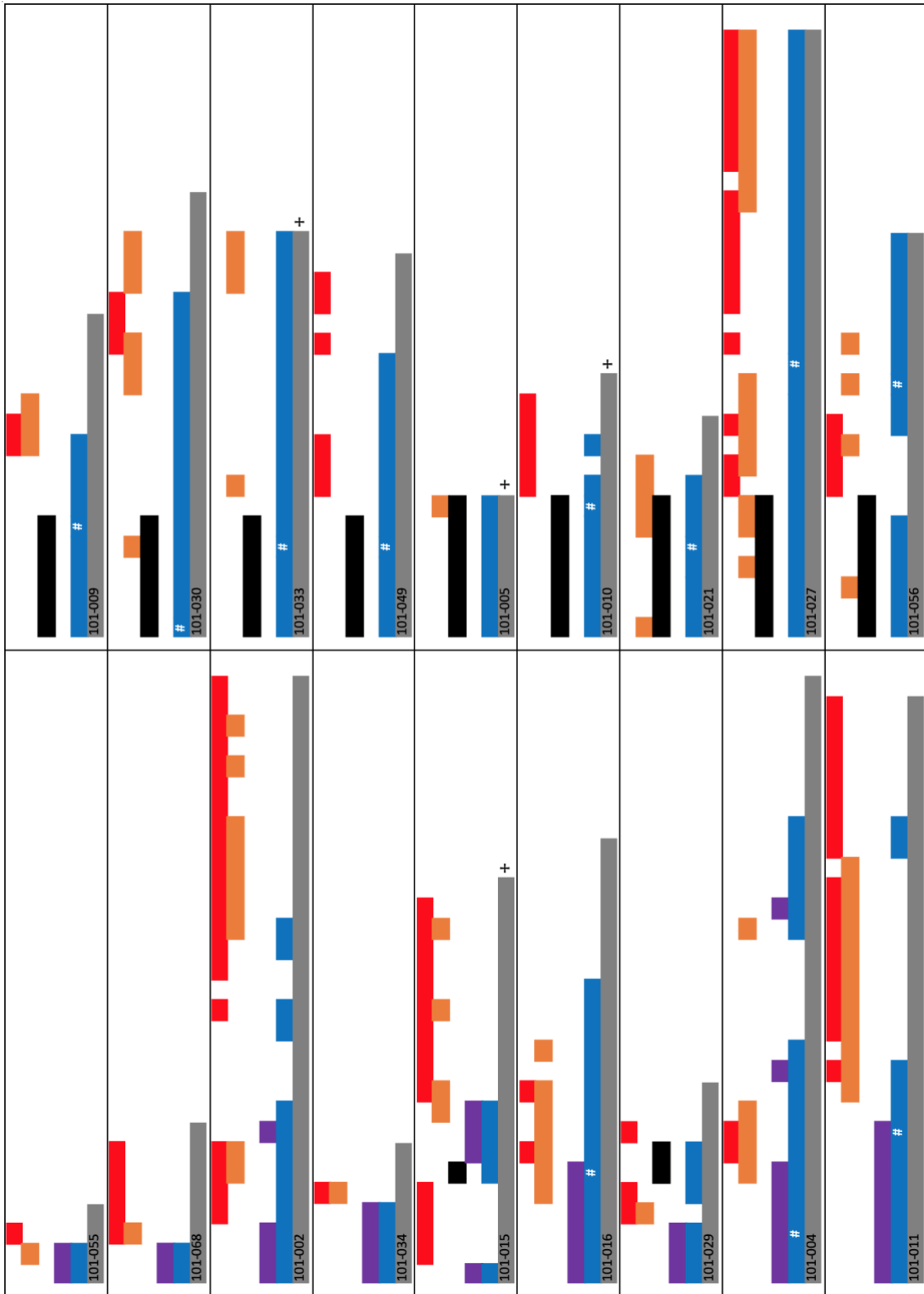
TABELLE 1: BASISDATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS. ANGABE DER ANZAHL N MIT PROZENTZAHL IN KLAMMERN BEI QUALITATIVEN BZW. MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG BEI QUANTITATIVEN NORMALVERTEILTEN UND MEDIAN [1. QUARTIL- 3. QUARTIL] BEI QUANTITATIVEN NICHT-NORMALVERTEILTEN MERKMALEN. ERMITTLUNG DER P-WERTE BEI QUALITATIVEN MERKMALEN MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS; BEI NORMALVERTEILTEN MERKMALEN MITHILFE DES T-TESTS, BEI NICHT-NORMALVERTEILTEN MITHILFE DES MANN-WHITNEY-U-TESTS. SAPS II ZU BEGINN DER STUDIE.	24
TABELLE 2: 30-TAGE-MORTALITÄT. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. CHI-QUADRAT-TEST: P=0,024. DIE 30 TAGE-MORTALITÄT IST IN DER ISOFLURANGRUPPE SIGNIFIKANT GERINGER.	25
TABELLE 3: 1-JAHRES-MORTALITÄT. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. CHI-QUADRAT-TEST: P=0,291. DER UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN IST NICHT SIGNIFIKANT.	26
TABELLE 4: SHORT TERM-FU, CAM-ICU 24H NACH ENDE DER STUDIENMEDIKATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. CHI-QUADRAT TEST: P = 0,972.	27
TABELLE 5: SHORT TERM-FU. ANGABE DES MEDIANS [1. QUARTIL – 3. QUARTIL]. DIE P-WERTE WURDEN MITHILFE DES MANN-WHITNEY-U-TESTS BESTIMMT. DIE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN SIND STATISTISCH SIGNIFIKANT (*).	28
TABELLE 6: ERGEBNISSE DES ICU-MT, FAKTISCHE ERINNERUNGEN 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ERMITTLUNG DER P-WERTE MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS. STATISTISCH SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN SIND MIT * MARKIERT.	32
TABELLE 7: ERGEBNISSE DES ICU-MT, CHECKLISTE FAKTISCHE ERINNERUNGEN 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN BZW. ANZAHL DER FAKTISCHEN ERINNERUNGEN JE PATIENT ALS MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG. ERMITTLUNG DER P-WERTE MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS. DIE STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE SIND MIT * MARKIERT. DIE ISOFLURANGRUPPE HAT JEWEILS MEHR ERINNERUNGEN ALS DIE PROPOFOLGRUPPE.	33
TABELLE 8: ERGEBNISSE DES ICU-MT, ERINNERUNGEN AN GEFÜHLE UND TRUGBILDER 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ERMITTLUNG DER P-WERTE MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS. STATISTISCH SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN SIND MIT * MARKIERT.	34
TABELLE 9: ERGEBNISSE DES ICU-MT, CHECKLISTEN ERINNERUNGEN AN GEFÜHLE UND TRUGBILDER 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN BZW. ANZAHL DER ERINNERUNGEN AN GEFÜHLE/TRUGBILDER ALS MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG BZW. BEI NICHT-NORMALVERTEILTEN ERGEBNISSEN ALS MEDIAN [1. QUARTIL - 3. QUARTIL]. ERMITTLUNG DER P-WERTE MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS. STATISTISCH SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN SIND MIT * MARKIERT.	35
TABELLE 10: ERGEBNISSE DES ICU-MT, ERINNERUNGEN AN GEFÜHLE, FREITEXTANTWORTEN, 4 WOCHEN-FU.	36
TABELLE 11: ERGEBNISSE DES ICU-MT, ERINNERUNGEN AN GEFÜHLE, FREITEXTANTWORTEN, 3 MONATE-FU.	38
TABELLE 12: ERGEBNISSE DES ICU-MT, GESPRÄCH ÜBER ERINNERUNGEN 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ERMITTLUNG DER P-WERTE MITHILFE DES CHI-QUADRAT-TESTS. ES GIBT KEINE STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN.	40
TABELLE 13: AUSWERTUNG DES SF-36 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. ZUSAMMENFASSUNG DER ITEMS IN SUBSKALEN UND SUMMENSKALEN. ANGABEN BEI NORMALVERTEILUNG ALS MITTELWERT \pm STANDARDABWEICHUNG; BEI NICHT-NORMALVERTEILTEN ERGEBNISSEN ALS MEDIAN [1. QUARTIL - 3. QUARTIL]. HOHE WERTE ENTSPRECHEN	

BESSEREN ERGEBNISSEN. BERECHNUNG DER P-WERTE MITHILFE DES T-TESTS BEI NORMALVERTEILUNG BZW. DES MANN-WHITNEY-U-TESTS BEI NICHT-NORMALVERTEILTEN ERGEBNISSEN.	41
TABELLE 14: AUSWERTUNG DES WHO-5 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ES GIBT KEINEN SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN (CHI-QUADRAT-TEST: 4 WOCHEN-FU: P = 0,78; 3 MONATE-FU: P = 0,93; 1 JAHR-FU: 0,19).	43
TABELLE 15: AUSWERTUNG DER ANGSTSKALA DER HADS 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ES GIBT KEINE SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN (CHI-QUADRAT-TEST: 4 WOCHEN-FU: P = 0,69; 3 MONATE-FU: P = 0,34; 1 JAHR-FU: P = 0,86)	44
TABELLE 16: AUSWERTUNG DER DEPRESSIVITÄTSSKALA DER HADS 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ES GIBT KEINE SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN (CHI-QUADRAT-TEST: 4 WOCHEN-FU: P = 0,50; 3 MONATE-FU: P = 0,54; 1 JAHR-FU:0,99).	45
TABELLE 17: AUSWERTUNG DER PTSS-14 4 WOCHEN, 3 MONATE UND 1 JAHR NACH DER ENTLASSUNG VON DER INTENSIVSTATION. HÄUFIGKEITEN IN ABSOLUTEN UND RELATIVEN ZAHLEN. ES GIBT KEINE SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN (CHI-QUADRAT-TEST: 4 WOCHEN-FU: P = 0,10; 3 MONATE-FU: P = 0,35; 1 JAHR-FU: P = 0,52).....	46

11 Anhang







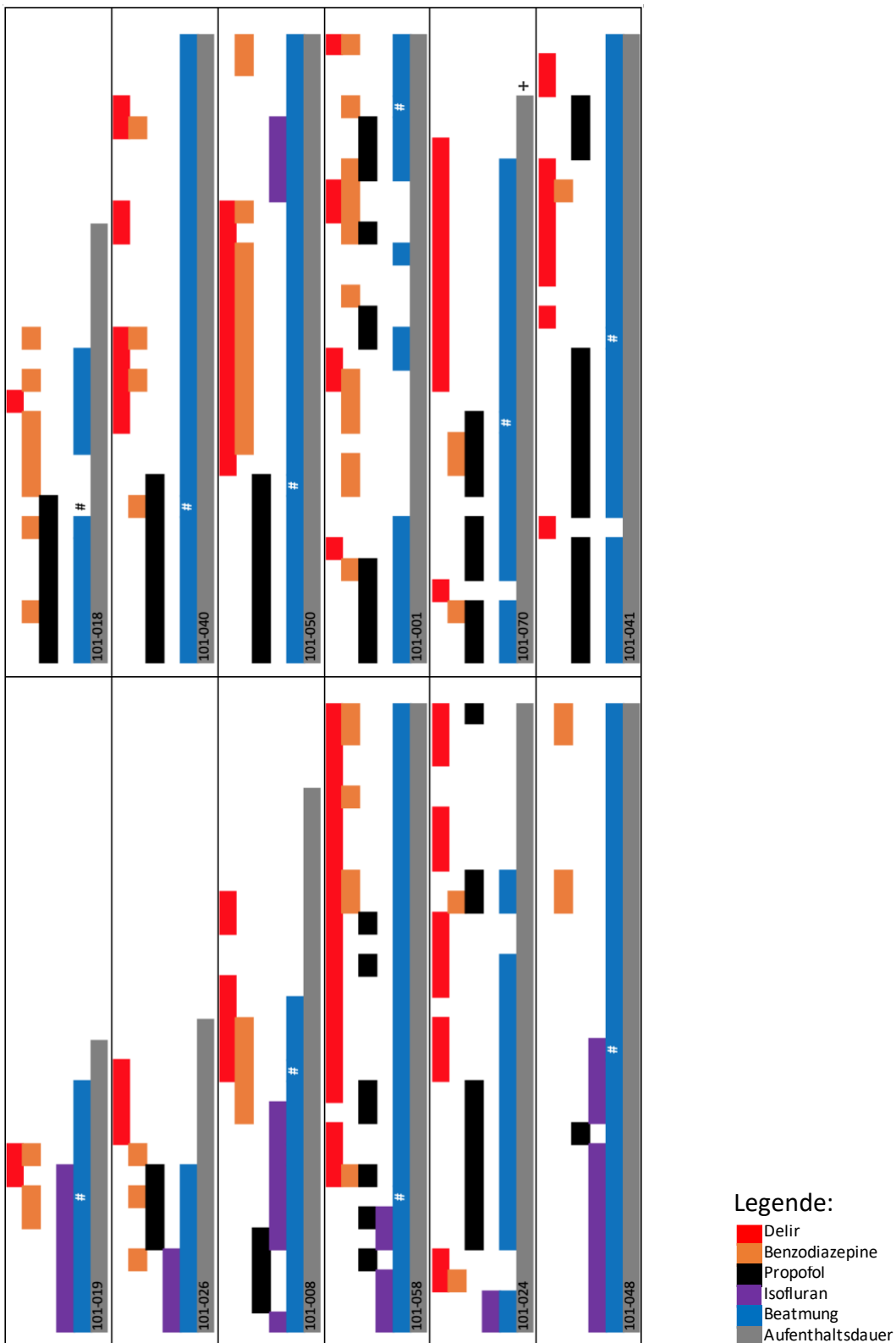


Abbildung 15: Übersicht über die Daten des Short Term-FU. Gegenüberstellung der Gruppen Isofluran (linke Spalte) und Propofol (rechte Spalte), sortiert nach Dauer der Sedierung. Ein Kästchen (wie in der Legende dargestellt) entspricht einem Tag.

12 Publikation/Dank

12.1 Publikation

Originalartikel:

Fuchs VF, Simon HV, Soldinger N, Volk T, Meiser A.

Neuropsychological follow-up of isoflurane sedated intensive care patients: a substudy of a randomized trial. *Minerva Anesthesiol* 2024 Mar 14. DOI: 10.23736/S0375-9393.24.17834-0

12.2 Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich bei der Umsetzung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Andreas Meiser für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Nina Soldinger und Florian Behne bedanken, die mir während der Datenerhebung und darüber hinaus jederzeit zur Seite standen. Des Weiteren bedanke ich mich bei Kathrin Meiers und Nory Guzmann, die nicht nur als Study Nurses immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Für die Unterstützung bei der Publikation danke ich herzlich Henrik Fuchs und Nina Soldinger. Meinen Eltern möchte ich für die Geduld und Ermutigungen während des gesamten Studiums und der Fertigstellung der Dissertation danken.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Tag der Promotion: 15.01.2025
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Meiser
Prof. Dr. med. Eva Möhler