

**Der Einfluss einer Sepsis auf die Opioiddosis bei Intensivpatienten –
eine retrospektive Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christoph Moritz Dinse

Betreuer*in: Prof. Dr. med. Michael Bucher
Dr. med. Lilit Flöther

Gutachter*in: Prof. Dr. Thomas Hachenberg, Magdeburg
PD Dr. Jens Soukup, Cottbus

Datum der Verteidigung: 05.02.2025

Referat

Einleitung: Die Sepsis und der septische Schock sind die häufigsten Todesursachen auf nicht kardiologischen und nicht herzchirurgischen Intensivstationen. Die Therapie der Sepsis gestaltet sich komplex und schwierig. Eine adäquate Analgesie trägt für einen positiven Outcome des Intensivpatienten bei. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass eine Sepsis die Schmerzschwelle sinken lässt. Um diese Hinweise zu überprüfen, wurde die primäre Hypothese aufgestellt, dass septische Intensivpatienten einen höheren Schmerzmittelbedarf haben, als die nicht septischen.

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Intensivpatienten (Mindestalter 18 Jahre) in dem Zeitraum von dem 1. Januar 2014 bis einschließlich dem 30. Juni 2016 mit einer Sepsis als Hauptdiagnose hinsichtlich des kumulativen Analgetikaverbrauches am zweiten Tag in Abhängigkeit von ihrer Kommunikationsfähigkeit. Der primäre Endpunkt ist die kumulative Opioiddosis.

Ergebnisse: Aus initial 1995 intensivmedizinischen Patienten wurden 638 Fälle deskriptiv analysiert. Nach statistischer Paarung der Daten blieben 356 Patienten für die weiteren statistischen Berechnungen. Es bestehen Unterschiede in der schmerztherapeutischen Behandlung zwischen septischen und nicht septischen Intensivpatienten. Septische Intensivpatienten erhalten insgesamt höhere, aber nicht signifikante Opioiddosen als die nicht septischen Intensivpatienten. Es besteht zudem ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Opioiddosis zwischen kommunikationsfähigen und nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten. Die mittlere Sufentanildosis ist bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten signifikant höher als bei den kommunikationsfähigen Patienten. Die Sepsis hat dennoch keinen signifikanten Effekt auf die Dosis des Sufentanils.

Diskussion: Der Effekt der höheren Opioiddosis bei nicht kommunikationsfähigen Patienten könnte daran liegen, dass das Sufentanil in der Intensivmedizin sowohl als Analgetikum als auch als Sedativum zur Anwendung kommt.

Schlussfolgerung: Die Hypothese, dass die Sepsis die Schmerzschwelle sinken lässt, konnte in dieser Arbeit nicht eindeutig belegt werden. Denn der Effekt des höheren Opioidbedarfs ist nicht direkt durch die Sepsis bedingt, sondern durch den Faktor der Kommunikationsfähigkeit.

Weiterhin konnte durch die Untersuchungen dieser Forschungsarbeit und insbesondere durch die Daten der Schmerzerfassungsinstrumente gezeigt werden, dass die septischen und nicht septischen Intensivpatienten eine suffiziente schmerztherapeutische Behandlung erhalten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Allgemein.....	1
1.2.	Definition der Sepsis.....	1
1.3.	Schmerz.....	2
1.3.1.	Definition und physiologische Schmerzentstehung.....	2
1.3.2.	Periphere und zentrale Sensibilisierung.....	3
1.3.3.	Instrumente zur Schmerzerfassung.....	4
1.4.	Grundzüge der Analgesie bei intensivmedizinischen Patienten.....	5
1.4.1.	Analgetika.....	6
1.4.2.	Besonderheiten der Analgesie bei Intensivpatienten.....	7
1.5.	Sepsis und Folgen einer inadäquaten Analgesie.....	7
2.	Zielstellung.....	8
3.	Material und Methodik.....	9
3.1.	Datenschutz und Ethikvotum.....	9
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
3.3.	Definition der Endpunkte.....	10
3.4.	Datenmanagement.....	10
3.4.1.	Schulung zur Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente.....	11
3.4.2.	Statistik.....	12
4.	Ergebnisse.....	15
4.1.	Retrospektive Beobachtungsstudie deskriptiv.....	15
4.1.1.	Matching.....	18
4.1.2.	Einfluss der Sepsis auf die Opioiddosis von Intensivpatienten.....	18
4.1.2.1.	Ohne Differenzierung nach der Kommunikationsfähigkeit.....	18
4.1.2.2.	Einfluss der Kommunikationsfähigkeit und der Sepsis auf die Opioiddosis.....	21
4.1.3.	Analgesie Monitoring.....	23
4.1.3.1.	Einfluss einer Schulung zur Anwendung der BPS und NRS.....	24
5.	Diskussion.....	26
5.1.	Einfluss der Sepsis auf die Opioiddosis von Intensivpatienten.....	26
5.2.	Sepsis und der Einfluss auf die Schmerzschwelle.....	28
5.3.	Schmerzerfassung bei septischen und nicht septischen Intensivpatienten ..	29

5.3.1.	Messinstrumente BPS und NRS	29
5.3.2.	Einfluss einer Schulung zur BPS und NRS-Anwendung	30
5.4.	Limitationen der Studie	32
5.5.	Schlussfolgerung und Ausblick	32
6.	Literaturverzeichnis	34
7.	Thesen	47

Erklärungen

Anmerkung

Veröffentlichung

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
ASA	American society of anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BCa	bias-corrected and accelerated
BPS	Behavioral Pain Scale
CGRP	Calcitonin-gene-related peptide
COX	Cyclooxygenase
DRG	Dorsal root ganglion
IASP	International Association for the Study of Pain
ITS1	Intensivstation 1
kg	Kilogramm
LTP	Langzeitpotenzierung
MAD	Mittlerer arterieller Druck
Max.	Maximum
MD	Modalwert
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
m	Meter
n	Anzahl
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
PCA	Patient controlled analgesia
PDK	Periduralkatheter
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PGE2	Prostaglandin E2
PIRO	Prädisposition, Infektion, Reaktion und Organdysfunktion
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
SA	Standardabweichung
SAPS II	Simplified acute physiology score II

SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Tab.	Tabelle
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
ZNA	Zentrale Notaufnahme
δ	Delta
μg	Mikrogramm

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Die Sepsis zählt zu einer der häufigsten Todesursachen in der Intensivmedizin [1]. In Deutschland liegt die Mortalität der Sepsis bei 27% und die des septischen Schocks bei 31%. Die 90-Tage-Sterblichkeit beträgt 39% [2]. Diagnostik und Therapie sind komplex und schwierig. Es gibt keine spezifischen Therapieansätze, und viele Konzepte wurden verworfen [3–6].

Ein wichtiger Bestandteil intensivmedizinischer Behandlungskonzepte ist eine adäquate Schmerztherapie. Intensivpatienten sind durch ihre Erkrankung selbst und den damit verbundenen Interventionen häufig Schmerzen ausgesetzt. Außerdem können manche Intensivpatienten nicht mit ihrer Umwelt kommunizieren. Dieses führt zu einer erschwerten Beurteilung des Schmerzniveaus und kann so zu einer insuffizienten schmerztherapeutischen Behandlung beitragen. Eine suffiziente Analgesie hat eine zeitliche Reduktion des intensivstationären Aufenthaltes zufolge und ist essenziell für einen positiven Outcome des septischen und nicht septischen Intensivpatienten [7, 8]. Speziell die Langzeitfolgen einer Sepsistherapie führen zu einer nicht unerheblichen persönlichen und wirtschaftlichen Belastung [9, 10]. Die aktuellen Leitlinien thematisieren Schmerztherapie bei Sepsis nicht spezifisch. In der aktuellen S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin* werden sowohl Empfehlungen zur allgemeinen Analgesie als auch zur Analgesie bei speziellen Patientengruppen genannt, jedoch nicht zum Krankheitsbild der Sepsis [11]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur *Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge* [12] thematisiert im Kapitel „Sedierung und Analgesie“ hauptsächlich die Sedierung und verweist in Bezug zum Thema Analgesie auf die S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*. Studien zeigen, dass eine Sepsis die Freisetzung von Zytokinen bedingt, die eine Beeinflussung der Nozizeption bewirken [13–15]. *Goeij et al.* schildern in ihrer Arbeit, dass eine iatrogen herbeigeführte systemische Infektion die Schmerzschwelle von Patienten sinken lässt [16].

1.2. Definition der Sepsis

1992 legten die American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) die ersten Diagnosekriterien für Sepsis fest, wobei das Systemische Inflammatorische Response Syndrom (SIRS) eine zentrale Rolle spielte [17, 18]. Jedoch standen diese SIRS-Kriterien bereits seit längerer Zeit in der Kritik und es wurde an der Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien im klinischen Alltag gezweifelt [3, 4].

Im Jahr 2001 wurden die Definitionen und Schweregrade der Sepsis überarbeitet. Eine schwere Sepsis beinhaltet jetzt eine zusätzliche Organdysfunktion [19–22].

Seit Februar 2016 existiert die dritte internationale Konsensus Definition der Sepsis. Diese definiert die Sepsis als „eine lebensbedrohende Organdysfunktion, die durch eine Fehlregulation des Wirts auf eine Infektion darstellt“ [23]. Die SIRS-Kriterien sind dementsprechend in den Hintergrund geraten. Vielmehr gelangt die lebensbedrohliche Organdysfunktion ins Zentrum der Sepsisdiagnostik. Für die Objektivierung der Organdysfunktion wurde der Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) eingeführt (s. Tab. 1). Sobald ein SOFA-Score Anstieg um mindestens 2 Punkte oder mehr beobachtet wird, ist das Vorliegen einer Organdysfunktion in Betracht zu ziehen [24, 23]. Ein septischer Schock liegt vor, sobald Vasopressoren benötigt werden, um einen mittleren arteriellen Druck von 65mmHg zu erreichen und wenn das Laktat auf über 2 mmol/l trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr ansteigt.

Tab. 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) [23]

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Lunge					
p _a O ₂ /F _i O ₂ (mm Hg)	>400	<400	<300	<200 + Beatmung	<100 + Beatmung
Koagulation					
Thrombozyten (·10 ³ /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Leber					
Bilirubin (μmol/l)	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Kardiovaskulär					
MAD (mm Hg)	≥70	<70	–	–	–
Vasopressor (μg/kg/min)	–	–	Dopamin < 5 oder Dobutamin (dosisunabhängig)	Dopamin 5,1–15 oder Epinephrin ≤0,1 oder Norepinephrin ≤0,1	Dopamin >15 Epinephrin >0,1 Norepinephrin >0,1
Zentrales Nervensystem					
GCS-Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Niere					
Kreatinin (μmol/l)	<110	110–170	171–299	300–440	>440
Urinausscheidung (ml/Tag)	–	–	–	<500	<200

1.3. Schmerz

1.3.1. Definition und physiologische Schmerzentstehung

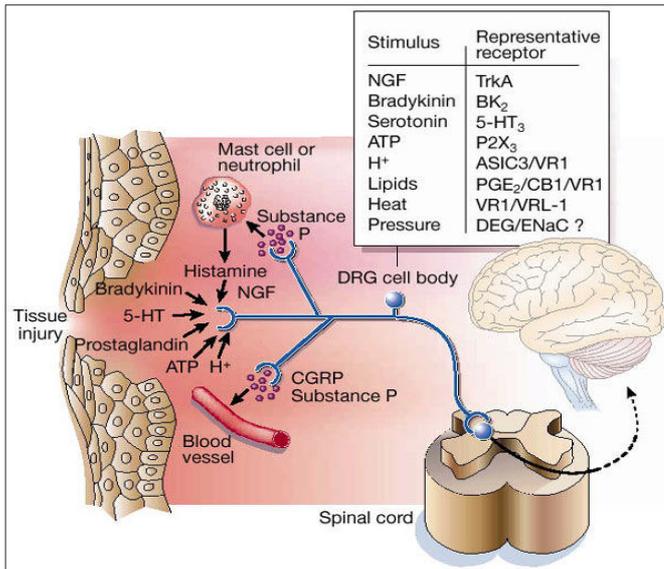
Schmerz ist ein unangenehmes Gefühl und essenzieller Schutzmechanismus [25]. Er ist immer subjektiv und muss individuell betrachtet werden. Die einzige international anerkannte Definition des Schmerzes wurde 1986 von der „International Association for the Study of Pain“ (IASP)

zusammengetragen. Demnach wird der Schmerz als „*ein unangenehmes Gefühls- oder Sinnerlebnis, welches mit einer potentiellen oder aktuellen Gewebsbeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen beschrieben wird*“ definiert [26]. Schmerzen werden in akut und chronisch (länger als sechs Monate) eingeteilt [27]. Der Fokus liegt in dieser Arbeit auf dem akuten Schmerz. Bis es zur Schmerzempfindung kommt, folgt auf einen potenziell oder tatsächlich gewebsschädigenden Reiz eine hochspezialisierte Signalkette [28]. Nozizeptoren sind afferente Nervenfasern, die auf physikalische, chemische und thermische Noxen reagieren [29]. Nozizeptoren können sowohl unimodal als auch polymodal codieren [28, 30, 29]. Die Zellkörper der Nozizeptoren liegen im Dorsal Root Ganglion (DRG). Afferenzen werden in verschiedene Fasergruppen gegliedert, was zu unterschiedlichen Schmerzempfindungen führt. Myelinisierte A δ -Fasern vermitteln einen stechenden Schmerz, während nicht myelinisierte C-Fasern einen brennenden Schmerz verursachen [31]. Der Nozizeptor darf keinesfalls als ein sog. Schmerzrezeptor definiert werden, denn die Komponente Schmerz entsteht durch weitere zentrale Verarbeitungsprozesse [32, 33]. Das bedingt, dass Schmerzen ohne Gewebsschädigung oder Schmerzfreiheit trotz Schäden auftreten können.

1.3.2. Periphere und zentrale Sensibilisierung

Die periphere Sensibilisierung beschreibt die Funktionsänderung nozizeptiver Neurone. Dies ist ein Prozess, der polymodale Nozizeptoren sensibilisiert. Dabei sinkt deren hohe Reizschwelle, sodass sie auf schwächere Reize reagieren. Sensibilisierte Nozizeptoren reagieren stärker auf überschwellige Reize. Verletzungen oder Entzündungen setzen Schmerzmediatoren wie Bradykinin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Neuropeptide, Substanz P und Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) frei. Diese senken die Erregungsschwelle der Nozizeptoren, wodurch nicht-noxische Reize Aktionspotenziale auslösen können, was zu primärer Hyperalgesie und Allodynie führt. Nozizeptoren können eine „ektopen Aktivität“ entwickeln, die Ruheschmerzen verursacht. Periphere Sensibilisierung zeigt sich durch auf das Trauma begrenzte Hyperalgesie, Allodynie, Dysästhesien und Spontanschmerzen [34]. Die Sensibilisierung von Nozizeptoren macht entzündete Bereiche durch Palpation erkennbar. Abb. 1 zeigt den Einfluss von Schmerzmediatoren auf Nozizeptoren. Substanzen wie Bradykinin, Prostaglandine, ATP, Serotonin, Substanz P und CGRP senken die Erregungsschwelle der Nozizeptoren [30]. Substanz P und CGRP verstärken die Schmerz- und Entzündungsreaktion, verursachen Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität, und fördern Chemotaxis von Immunzellen. Diese Immunzellen sensibilisieren Nozizeptoren weiter und aktivieren stumme Nozizeptoren, die zur

peripheren Sensibilität beitragen [35]. Einige Nozizeptoren können dadurch eine sogenannte „ektople Aktivität“ entwickeln, welche die Basis für den Ruheschmerz darstellt [36].



ASIC3 Acid-sensing Ion Channel,
 BK₂ Bradykininrezeptor,
 CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide,
 DRG Dorsal Root Ganglion,
 NGF Nerve Growth Factor,
 TrkA Tyrosinkinase A Rezeptor,
 ATP Adenosintriphosphat,
 CB1 Cannabinoid Rezeptor,
 DEG Degenerin Proteinfamilie,
 ENaC epithelial Na channel,
 P2X₃ Purinozeptor,
 VR1 Vanilloid Rezeptor

Abb. 1: Veranschaulichung der komplexen, molekularen Reaktion durch Schmerzmediatoren und Neuropeptide des Nozizeptors [30]

Die Zentrale Sensibilisierung umfasst Mechanismen im Rückenmark und Gehirn, die das nozizeptive System sensibilisieren. Bei einer Gewebsschädigung führt diese Sensibilisierung dazu, dass das umliegende gesunde Gewebe ebenfalls für Schmerzreize empfindlicher wird [37]. Hierbei handelt es sich um die sog. sekundäre Hyperalgesie. Diese unterscheidet sich durch die zentralen Modifikationen zu der primären Hyperalgesie, welche durch die o. g. periphere Sensibilisierung beschrieben wird. Dieser Mechanismus schützt verletztes und angrenzendes gesundes Gewebe. Nach Wundheilung wird dieser Mechanismus nicht mehr benötigt, bleibt er bestehen, resultieren inadäquate nozizeptive Reize, die zu einem eigenständigen Krankheitsbild werden. Ein Prozess dafür ist die Langzeitpotenzierung (LTP) [38], die synaptische Übertragungsstärke erhöht und Hyperalgesie fördert [39]. Dies führt zu verstärkter Schmerzwahrnehmung und Chronifizierung des Schmerzes [40, 41].

1.3.3. Instrumente zur Schmerzerfassung

Eine regelmäßige Schmerzintensitätsevaluation ist essenziell [42]. Dafür stehen diverse Instrumente wie die Visuelle Analogskala (VAS), die Behavioral Pain Scale (BPS), und die Numerische Rating Skala (NRS) zur Verfügung [43]. Bei den kommunikationsfähigen Patienten sind zur

Objektivierung der Schmerzintensität die VAS (Abb. 2) und die NRS (Abb. 3) am geläufigsten [44].



Abb. 2: Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS ist jedoch bei älteren und geriatrischen Patienten unzuverlässig [45, 46]. Die NRS ermöglicht dagegen keine Schmerzqualitätsbewertung, dient aber der Kontrolle und Anpassung der Schmerztherapie [47]. Sie ist anwendungsfreundlicher als die VAS und hat einen hohen negativen prädiktiven Wert von 90%. [48]. Die NRS ist die geläufigste Schmerzskala. Die einzige Einschränkung dieses Instruments ist bedingt durch die Kommunikationsfähigkeit des Patienten. Eine umfangreiche Schmerzanamnese ist trotz der oben vorgestellten Instrumente zur Schmerzerfassung unabdingbar [49].

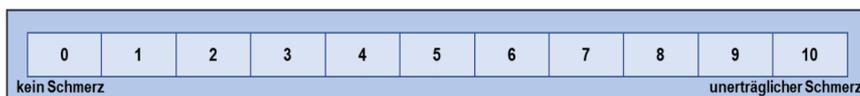


Abb. 3: Numerische Rating Skala (NRS)

Zur Beurteilung nicht kommunikationsfähiger Patienten wird die BPS verwendet (Tab. 2). Die BPS wird durch den Anwender geschätzt und ist deshalb eine rein subjektive Einschätzung.

Tab. 2: Behavioral Pain Scale (BPS)[50]

Merkmal	Beschreibung	Punkt
Gesichtsausdruck	Entspannt	1
	Teilweise angespannt	2
	Stark angespannt	3
	Grimassieren	4
Obere Extremität	Keine Bewegung	1
	Teilweise Bewegung	2
	Anziehen mit Flexion der Finger	3
	Ständiges Anziehen	4
Anpassung an das Beatmungsgerät	Toleranz	1
	Seltenes Husten	2
	Kämpft gegen Beatmung	3
	Kontrollierte Beatmung nicht möglich	4

1.4. Grundzüge der Analgesie bei intensivmedizinischen Patienten

Zur Schmerztherapie stehen heutzutage nicht Opioid und Opioid Analgetika zur Verfügung. In der aktuellen S3 Leitlinien *Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen* ist ersichtlich, dass sich die Basis der medikamentösen Therapie grob an dem WHO-Stufenschema orientiert [51]. Eine Übertragung ist nicht ohne Weiteres auf den intensivmedizinischen Patienten möglich. Aus diesem Grund gilt für diese speziellen Patientengruppen die aktuellen S3-Leitlinien [11, 12]. Hier wird primär eine Therapie mit Opioiden empfohlen. Konkrete

schmerztherapeutische Behandlungsaspekte des septischen Intensivpatienten werden in der aktuellen S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin* nicht erwähnt [11]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur *Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge* [12] thematisiert im Kapitel „Sedierung und Analgesie“ hauptsächlich die Sedierung und verweist in Bezug zum Thema Analgesie auf die S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*.

1.4.1. Analgetika

Analgetika werden grob in nicht Opioid Analgetika und Opioide eingeteilt. Die Gruppe der nicht Opioid Analgetika umfasst hauptsächlich NSAIDs wie Metamizol, Ibuprofen, Paracetamol und Parecoxib. Sie hemmen das Enzym Cyclooxygenase (COX), das für die Synthese von Prostaglandinen wichtig ist [52]. Es gibt eine COX-I und eine COX-II. NSAIDs sind meist unselektive COX-Hemmer, mit Ausnahme von Parecoxib, das selektiv die COX-II hemmt. Unselektive COX-Hemmer können zu gastrointestinalen Ulzerationen und Niereninsuffizienz führen [53]. Metamizol kann Agranulozytose verursachen. COX-II-Hemmer reduzieren entzündliche Symptome, aber erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenschäden [54]. NSAIDs haben einen synergistischen Effekt mit Opioiden, wodurch deren Verbrauch gesenkt werden kann. Die Anwendung von NSAIDs und COX-2-Hemmern sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils sorgfältig geprüft werden.

Die Opioide sind natürliche (Opiate) und synthetische Substanzen, abgeleitet von Opium aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) [55, 56]. Sie werden nach Wirkungsstärke, -dauer, chemischen Eigenschaften und Rezeptoraffinität eingeteilt. Alle Opioide wirken an μ -, δ - und κ -Rezeptoren, die über G-Proteine ihre Effekte vermitteln [57–59]. Dies führt zu Analgesie, Sedierung, Anxiolyse sowie unerwünschten Nebenwirkungen wie Atemdepression, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Abhängigkeit [60–62]. In der Intensivmedizin werden hauptsächlich starke Opioide wie Morphin, Piritramid, Hydromorphon und Sufentanil verwendet. Das Sufentanil ist das stärkste zugelassene Opioid in Deutschland und bindet mit höherer Affinität an den μ -Rezeptor und wird wegen seiner starken analgetischen und sedierenden Wirkung sowie seiner positiven kontextsensitiven Halbwertszeit bevorzugt [63]. Es bindet sowohl an den μ - als auch an den κ -Rezeptor, jedoch mit einer höheren Affinität an den μ -Opioidrezeptor [57, 62, 64]. Die intravenöse Applikation ist der sicherste Weg für Intensivpatienten, da andere Formen unvorhersehbare Bioverfügbarkeit haben. Opioide werden nach dem Morphinäquivalenzwert gegliedert, wobei das Morphin als Referenz dient.

1.4.2. Besonderheiten der Analgesie bei Intensivpatienten

Intensivpatienten sind täglich schmerzhaften Reizen ausgesetzt, weshalb eine suffiziente Analgesie in den Leitlinien verankert ist. 63-75% der Intensivpatienten empfinden Schmerz als unangenehmste Erinnerung [65, 66]. Es gibt eine Diskrepanz zwischen der Schmerzwahrnehmung von Patienten und Pflegepersonal sowie Bedenken hinsichtlich der Atemdepression bei hohen Dosen. Viele Intensivpatienten können Schmerz nicht kommunizieren, oft aufgrund von Sedierung und Beatmung bei einer Sepsis Schmerzen entstehen auch durch die Sepsis selbst. Patienten sollen eine individuelle Schmerztherapie erhalten, es gibt jedoch kein ideales Konzept für nicht kommunikationsfähige Patienten [67]. Die aktuellen Leitlinien (S3-Leitlinie der DGAI [11] und die amerikanische Leitlinie [65]) empfehlen primär Opiode, ergänzt durch Nicht-Opioid-Analgetika einzusetzen [68–70, 66]. Mangelnde konkrete Konzepte erschweren die Dosierung. Zudem beeinflusst die Multimorbidität der Intensivpatienten die Medikamentenelimination und führt zu Medikamenteninteraktionen und unvorhersehbaren Nebenwirkungen [71]. Außerdem zeigt die Literatur, dass Entzündungsmediatoren mit Nozizeptoren interagieren, was zu Sensibilisierung und Schmerzverstärkung führt [72]. Substanz P und CGRP verstärken die Entzündungsreaktion durch periphere Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität, was die Migration von Immunzellen fördert und weitere Nozizeptoren sensibilisiert [73]. Es gibt diverse Schnittstellen zwischen den freigesetzten Entzündungsmediatoren und der Nozizeption während einer Sepsis oder während eines septischen Schocks [74–76, 15]. Die Entzündungsmediatoren können direkt mit den Nozizeptoren interagieren und beeinflussen somit die Nozizeption. Denn Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Bradykinin, Nervenwachstumsfaktor (NGF), IL-1 β und Prostaglandine sensibilisieren und aktivieren den Nozizeptor [77]. So können diese Substanzen direkt an dem Nozizeptor interagieren und ein Aktionspotenzial auslösen [78]. Außerdem können diese die Erregungsschwelle des Nozizeptors herabsetzen [79, 80]. Es zeigt sich, dass eine Interaktion zwischen Nozizeptoren und septischer Inflammation besteht [81].

1.5. Sepsis und Folgen einer inadäquaten Analgesie

Schmerzbehandlung bei septischen Intensivpatienten ist essenziell für einen positiven Outcome [82]. Sepsis Überlebende leiden oft unter physischen und psychischen Schäden und chronischen Schmerzen, die lange Rehabilitation erfordern. Mentale Belastungen können zu posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) führen [83]. Diskrepanzen in der Schmerzeinschätzung zwischen Anwendern und Patienten führen oft zu unzureichender Schmerztherapie [84–86]. Dies und die Entzündungsmediatoren einer Sepsis, sowie die zentrale Sensibilisierung, führen zur Chronifizierung von Schmerzen.

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Unterschiede in der schmerztherapeutischen Behandlung zwischen septischen und nicht septischen Intensivpatienten herauszuarbeiten. Dazu wurde primär untersucht, ob septische Intensivpatienten einen höheren Verbrauch an Opioiden im Vergleich zu den nicht septischen Intensivpatienten aufweisen. Hierzu wurde der Einfluss der Sepsis auf die in 24 Stunden kumulativ verabreichte Opioiddosis bei Intensivpatienten analysiert.

Sekundär wurde überprüft, inwiefern die Kommunikationsfähigkeit der septischen und nicht septischen Intensivpatienten einen Einfluss auf den Opioidbedarf haben. Zudem wurde geprüft, ob eine Schulung des Personals zu einer Verbesserung der Leitlinien-treue bezüglich der Schmerzerhebung und der Schmerztherapie von Intensivpatienten führte.

3. Material und Methodik

Es wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie auf der Intensivstation 1 (ITS1) der Klinik für Anästhesiologie und Operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) durchgeführt. Die Intensivstation 1 hat 16 Betten, die interdisziplinär von der Allgemeinchirurgie, Neurochirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Gynäkologie, Orthopädie, Urologie und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie genutzt werden. Es können dort alle Organersatzverfahren der adulten Intensivmedizin durchgeführt werden.

3.1. Datenschutz und Ethikvotum

Die Patientenfallnummern wurden durch das ICM in sogenannte ITS Case-Nummern umgewandelt. Diese Case Nummern wurden zudem in eigene neue Patientenummern codiert, um den Datenschutz gewährleisten zu können. Sie wurden tabellarisch auf einem einzigen Datenträger zusätzlich Passwort gesichert, welcher sich im Sekretariat der Anästhesie und operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) befindet. Die Ethikkommission erteilte am 16.04.2015 ein positives Votum zur Studie (Bearbeitungs-Nummer 2015-56).

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren aufgenommen, die sich in dem Zeitraum von dem 1. Januar 2014 bis einschließlich dem 30. Juni 2016 in stationärer Behandlung auf der ITS1 befanden. Ein weiteres Einschlusskriterium bestand in einer Mindestverweildauer von drei Kalendertagen. So konnte gewährleistet werden, dass die Patienten am zweiten Behandlungstag für 24 Stunden zur Beobachtung standen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen am zweiten Behandlungstag eine akute Veränderung des Bewusstseins, beispielsweise im Sinne eines Delirs oder der In- und Extubation eintrat. Bei der Verwendung von Ketamin oder Regionalanästhesieverfahren wurden die Patienten aus der Studie ebenso ausgeschlossen. Patienten mit unvollständigen Datensätzen nahmen nicht an der Studie teil.

Die Diagnose einer Sepsis erfolgte nach den Kriterien aus der *Surviving Sepsis Campaign* von *Dellinger et al. 2013* [87]. Somit wurden die Patienten mit einer Sepsis, schweren Sepsis oder mit einem septischen Schock in die Sepsis Gruppe aufgenommen.

Der Faktor der Kommunikationsfähigkeit wurde anhand des Bewusstseinsstatus festgelegt. Patienten, die komatös und kontrolliert beatmet waren und/oder ein neurologisches Defizit aufwiesen, wurden in die Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten eingeschlossen. Zu der Gruppe der kommunikationsfähigen Patienten zählten die wachen, orientierten Patienten.

Erhielten die orientierten Patienten eine Beatmungsunterstützung im Rahmen einer NIV-CPAP Therapie wurden diese ebenfalls zur Gruppe der kommunikationsfähigen Patienten gezählt. Die Variable „Beatmung“ beinhaltet die durchgehende kontrollierte Beatmung.

3.3. Definition der Endpunkte

Anhand der generierten Hypothesen wurden die primären und sekundären Endpunkte definiert. Als primärer Endpunkt wurde die „gesamte Opioidtagesdosis“ definiert. Sie umfasste alle in Mitte innerhalb der 24 Stunden parenteralen verabreichten Opiode am zweiten Behandlungstag und wurde mit der Einheit (mg/kg/24h) definiert. Die einzelnen Opiode wurden bereits durch das individuelle Körpergewicht dividiert und auf den jeweiligen Morphinäquivalenzwert umgerechnet. Zudem wurde als sekundärer Endpunkt die Sufentanildosis mit aufgezeigt. Diese beinhaltet die am zweiten Behandlungstag kumulativ verabreichte Sufentanildosis. Sie wird in der Einheit (µg/kg/24h) angegeben. Außerdem wurden die Nicht-Opioid-Analgetika miterfasst. Zu diesen wurde die große Gruppe der NSAID gezählt. Die NSAID wurden zur deskriptiven Darstellung lediglich mit ihren Häufigkeiten aufgezeigt

Um die Tiefe der Sedierung darstellen zu können, wurde die RASS erhoben. Benzodiazepine oder andere Sedativa wurden nicht in die Datenerhebung einbezogen.

Die Messung der Schmerzintensität erfolgte bei den kommunikationsfähigen Patienten durch die NRS. Die NRS wurde durch das Pflegepersonal alle zwei bis vier Stunden dokumentiert. Bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten wurde die BPS verwendet. Die Erhebung der Werte erfolgte durch das Pflegepersonal alle sechs Stunden. Die Werte für die BPS und für die NRS wurden ebenfalls ausschließlich für den zweiten Behandlungstag bestimmt.

3.4. Datenmanagement

Für jeden einzelnen Patienten wurde exakt ein Datensatz aus dem klinischen Dokumentationssystem von Dräger, dem Integrated Care Manager (ICM), ausgelesen. Der Datensatz beinhaltet verschiedene Variablen, die unter anderem demographische Daten wie Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und den Body Mass Index (BMI) in anonymisierter Form enthalten. Der BMI wurde aus dem Körpergewicht in Kilogramm [kg] dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter [m] berechnet. Das jeweilige Ergebnis wurde auf die erste Dezimalzahl auf- bzw. abgerundet. Die Einheit des BMI ist in kg/m² angegeben.

Zur Darstellung der Krankheitsschwere wurden die ASA-Klassifikation und der SAPS II als zusätzliche Variablen mit aufgenommen. Die jeweiligen Werte des SAPS II und der ASA-Klassifikation

wurden am zweiten Behandlungstag erhoben. Um eine Übersicht der ITS-Sterblichkeit zu erhalten, wurde die binäre Variable „Verstorben“ mit eingeführt.

Zur Beurteilung der schmerztherapeutischen Behandlung wurden die Werte der Schmerzerfassungsinstrumente der NRS (Numerische Rating Skala) in Ruhe und unter Belastung sowie die Werte der BPS (Behavioral Pain Scale) herangezogen.

Die analgetische Medikation wurde in Opioiden und in Nicht-Opioid-Analgetika (NSAID) gegliedert. Die Gruppe der Opioid-Analgetika beinhaltete neben den Häufigkeiten der Anwendung die kumulative Dosis der Opioiden innerhalb des zweiten Behandlungstages. Weil das ICM lediglich die Gesamtmenge des applizierten Opioids dokumentiert, wurde die Gesamtdosis durch das Körpergewicht des jeweiligen Patienten dividiert. Die Dosisangaben wurden bei den Opioiden Hydromorphon, Piritramid und Morphin in mg/kg/24h dokumentiert. Das Sufentanil wurde in µg/kg/24h angegeben. Bei der Dosisberechnung der einzelnen Opioiden wurden die Nullwerte mit einbezogen, d. h. Patienten, die keine Opioiden am zweiten Behandlungstag erhielten, wurden mit einer Opioiddosis von 0mg/kg/24Std versehen. Bei den Nicht-Opioid-Analgetika wurde aufgrund der zusätzlichen antipyretischen Therapiemöglichkeiten auf die individuelle Berechnung der Dosis verzichtet. Es wurden lediglich die Anwendungshäufigkeiten angegeben.

Die Kriterien „kommunikationsfähig“ und „nicht kommunikationsfähig“ wurden anhand der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) und des Bewusstseinszustandes bestimmt. So wurde der Patient bei RASS-Werten ≤ -2 zu den nicht kommunikationsfähigen Patienten gezählt. Diese bezogen sich ebenfalls auf den zweiten Behandlungstag. Eine maschinelle Ventilation ist kein Kriterium der Kommunikationsfähigkeit, deswegen wurde die Beatmung als gesonderte Variable aufgezeigt. Diese wurde als die binäre Variable Beatmung und als Gesamtbeatmungszeit über die ITS-Behandlungsdauer definiert. Sie beinhaltete sowohl die invasiven als auch die non invasiven Beatmungsformen.

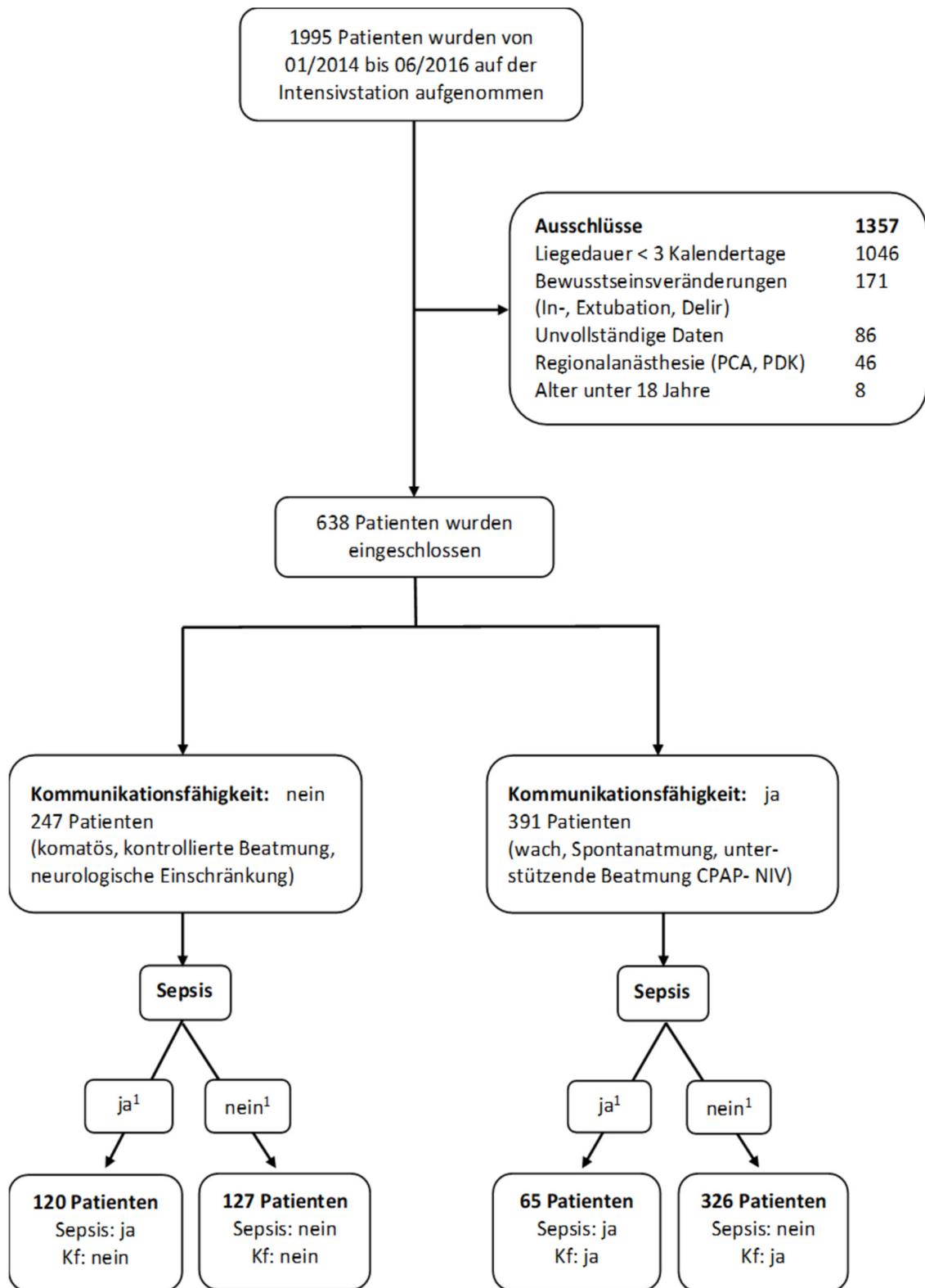
3.4.1. Schulung zur Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente

Die Auswertung des Analgesie Monitorings erfolgte zusätzlich in zwei unterschiedlichen Zeiträumen. Grund hierfür war eine Schulung zur Sensibilisierung der Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente. Diese fand Ende Juni 2015 auf der ITS1 statt und richtete sich an das Pflegepersonal der ITS1. Sie beinhaltete einen 30-minütigen Vortrag mit anschließender Möglichkeit zur Diskussion. Der Fokus dieser Schulung lag auf der klinischen Anwendung der NRS und der BPS bei Intensivpatienten und deren Dokumentation im digitalen Patientendatenmanagementsystem (PDMS). Anschließend erfolgte eine bettseitige und patientennahe Schulung des Gelernten durch jeweils eine einzelne Pflegekraft mit dem Dozenten zusammen. So entstand nochmals

die Möglichkeit zur Fragestellung und Diskussion. Zu diesem Zeitpunkt waren in Mitte 37 Pflegekräfte für die ITS1 eingestellt, von denen 30 (81%) an dem Vortrag oder der patientennahen Schulung teilnahmen.

3.4.2. Statistik

Die einzelnen Patientendatensätze wurden auf die o. g. Variablen reduziert und anschließend händisch in eine Übersichtstabelle eingetragen. Hierfür wurde das Programm Microsoft Excel Version 15.24 für Macintosh benutzt. Es erfolgte daraufhin eine Konvertierung der Tabelle für das Programm IBM SPSS Statistics V.22. für Macintosh, welches für die statistische Auswertung verwendet wurde. Zusätzlich kam das Statistikprogramm „R“ (The R Foundation für Macintosh; Version R 4.0.3 GUI 1.73) zur Anwendung. Der initialen statistischen Auswertung lag eine Einteilung der Patientendaten in die vier o. g. Hauptgruppen „Sepsis und kommunikationsfähig“, „Sepsis und nicht kommunikationsfähig“, „keine Sepsis und kommunikationsfähig“ und „keine Sepsis und nicht kommunikationsfähig“ zugrunde (Abb. 4).



¹Sepsis Kriterien aus *surviving sepsis campaign* von *Dellinger et al. 2013*. Kf Kommunikationsfähigkeit, CPAP continuous positive airway pressure, NIV Nicht invasive Ventilation, PCA Patienten kontrollierte Analgesie, PDK Periduralkatheter

Abb. 4: Algorithmus zum Ein- und Ausschluss der Patienten in die retrospektive Analyse.

Die kontinuierlichen Variablen wurden in Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Sämtliche Scores wurden mit dem Modalwert und der zugehörigen Range mit Minimum und Maximum angegeben. Die binären, also kategorischen Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Aus Tab. 4 wird ersichtlich, dass es zu einer ungleichen Verteilung der Patientenzahlen zwischen den einzelnen Hauptgruppen kam. Um eine bessere Vergleichbarkeit bezüglich der ungleichmäßigen Verteilung zu schaffen und einer möglichen Verzerrung durch Confounder vorzubeugen, wurden die Patientendaten deshalb zusätzlich gepaart (Matching).

Die Patientendaten wurden nach den folgenden Confounder gepaart:

- Alter
- Körpergröße
- ASA-Status (Krankheitsschwere)
- RASS (Sedierungstiefe)

Die Variable des Körpergewichts wurde nicht in die Paarung aufgenommen, weil das individuelle Körpergewicht bereits in die Berechnung der Zielvariabel (gesamte Opioiddosis) integriert worden war. Das Matching wurde mittels des Propensity Score und der 1:1 Paarung nach der „nearest neighbour“ Methode durchgeführt. Mit dieser Methode wurden die Patienten in zwei Gruppen (septisch und nicht septisch) aufgeteilt. Jedem septischen Intensivpatienten wurde genau ein nicht septischer Intensivpatient zugeteilt. Die Zuordnung wurde durch die Confounder definiert.

Es wurden anschließend statistische Analysen via T-Tests und zweifaktorieller Varianzanalysen durchgeführt. Zur Beurteilung der Normalverteilung und der Varianzgleichheit wurden der Shapiro-Wilk-Test und der Levene-Test angewandt. Bei fehlender Normalverteilung wurde ein Bootstrappingverfahren genutzt.

4. Ergebnisse

4.1. Retrospektive Beobachtungsstudie deskriptiv

Von den 1995 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2014 bis einschließlich Juni 2016 auf die ITS1 aufgenommen wurden, konnten 638 Patienten der Studie zugeordnet werden. Dabei erfüllten 120 Patienten (19%) die Einschlusskriterien „Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“, 65 Patienten (10%) „Sepsis“ und „kommunikationsfähig“. Des Weiteren erfüllten 127 Patienten (20%) die Kriterien „keine Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“ und 326 Patienten (51%) die Einschlusskriterien „keine Sepsis“ und „kommunikationsfähig“.

Sämtliche erhobenen Daten und deren Ergebnisse des gesamten Beobachtungszeitraums sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Tab. 3 ist zu entnehmen, dass die Verteilung der Patientenfälle in den vier Hauptgruppen untereinander variiert. Außerdem geht aus Tab. 3 hervor, dass es hinsichtlich der biometrischen Daten, also des Alters, des Gewichts, der Körpergröße und des BMI, keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt. Insgesamt befinden sich in allen vier Hauptgruppen mehr männliche als weibliche Patienten.

Die Sterblichkeit ist in der Gruppe „Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“ mit 40 Patienten (33%) am höchsten, gefolgt von der Gruppe „keine Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“ mit 35 Patienten (28%). Die geringste Sterblichkeit ist in der Gruppe „keine Sepsis“ und „kommunikationsfähig“ mit 12 Patienten (4%). Die Gruppe mit „Sepsis“ und „kommunikationsfähig“ hat eine Sterblichkeit mit 14 Patienten (22%).

Der ASA-Score unterscheidet sich in den vier Gruppen mit dem Modalwert von jeweils 3 nicht. Der SAPS ist in der Gruppe „Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“ mit einem mittleren Wert von $50,3 \pm 14,6$ am größten. In der Gruppe „keine Sepsis“ und „kommunikationsfähig“ ist dieser mit $26,9 \pm 6,0$ am niedrigsten. Die Gruppen „Sepsis“ und „kommunikationsfähig“ sowie „keine Sepsis“ und „nicht kommunikationsfähig“ unterscheiden sich nicht voneinander.

Tab. 3: Übersicht studienrelevanter Parameter Analysezeitraum 01/2014 bis 06/2016

n (%)	Kommunikation			
	nein		ja	
	Sepsis		Sepsis	
	ja	nein	Ja	nein
	120 (19%)	127 (20%)	65 (10%)	326 (51%)
Alter [Jahre], MW (SA)	65 (± 14,8)	65 (± 14,9)	68 (± 11,9)	67 (± 14,8)
Geschlecht, weiblich, n (%)	46 (38%)	42 (33%)	27 (42%)	129 (40%)
Gewicht [kg]	84,5 (± 24,7)	86,8 (± 21,9)	78,3 (± 16,9)	78,3 (± 17,8)
Körpergröße [cm]	173 (± 9,2)	173 (± 8,9)	170 (± 9,2)	171 (± 9,3)
BMI [kg/m ²]	28,4 (± 8,6)	29,4 (± 7,4)	27,2 (± 5,6)	26,9 (± 6,0)
Verstorben	40 (33%)	35 (28%)	14 (22%)	12 (4%)
SAPS II	50,3 (±14,6)	42,8 (±11,8)	42,6 (±13,7)	33,9 (±12,1)
ASA [1-6], MW (SA)	3,43 (±0,56)	3,35 (±0,67)	3,29 (±0,58)	3,01 (±0,54)
ASA [1-6], MD (min. max.)	3 (2 - 5)	3 (1 - 5)	3 (1 - 4)	3 (1 - 4)
Beatmung	120 (100%)	124 (98%)	48 (74%)	198 (61%)
RASS [-5 - 4]	-3 (± 0,7)	-3 (± 0,8)	0 (± 0,8)	0 (± 0,9)
RASS [-5 - 4]	-3 (-5 - 1)	-3 (-5 - 2)	0 (-3 - 1)	0 (-3 - 4)
BPS [3-12]	58 (48%)	80 (63%)	20 (31%)	98 (30%)
BPS [3-12]	3 (3 - 5)	3 (3 - 7)	3 (3 - 5)	3 (3 - 6)
NRS in Ruhe [0-10]	4 (3%)	6 (5%)	55 (85%)	300 (92%)
NRS in Ruhe [0-10]	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 5)	0 (0 - 8)
NRS Belastung [0-10]	4 (3%)	6 (5%)	55 (85%)	292 (90%)
NRS Belastung [0-10]	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 8)	0 (0 - 9)
Opioide gesamt [mg/kg/24h]	120 (100%) 3,62 (± 4,10)	127 (100%) 2,84 (± 3,83)	65 (100%) 0,56 (± 1,63)	326 (100%) 0,30 (± 0,77)
Sufentanil [µg/kg/24h]	66 (55%) 3,24 (± 0,45)	53 (42%) 2,35 (± 3,81)	2 (3%) 0,29 (± 0,19)	3 (1%) 0,08 (± 0,39)
Hydromorphon [mg/kg/24h]	34 (28%) <0,01*	33 (26%) <0,01*	23 (35%) <0,01*	73 (22%) <0,01*
Piritramid [mg/kg/24h]	8 (7%) <0,01*	17 (13%) <0,01*	15 (23%) <0,01*	59 (18%) <0,01*
Morphin [mg/kg/24h]	4 (3%) <0,01*	5 (4%) <0,01*	6 (9%) <0,01*	8 (3%) <0,01*
Nicht Opioide	7 (6%)	10 (8%)	10 (15%)	33 (10%)
Metamizol	1 (1%)	2 (2%)	6 (9%)	12 (4%)
Ibuprofen	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (2%)
Paracetamol	5 (4%)	8 (6%)	4 (6%)	10 (3%)
Parecoxib	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1%)

* Angegebene Werte sind deutlich <0,01 und sind der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

MW Mittelwert, MD Modalwert, n Anzahl, min. Minimum, max. Maximum, SA Standard Abweichung, BMI Body Mass Index, RASS Richmond Agitation and Sedation Scale, ASA ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists), SAPS Simplified Acute Physiology Score, BPS Behavioral Pain Scale, NRS Numerische Rating Skala

Der RASS unterscheidet sich erwartungsgemäß zwischen den „nicht kommunikationsfähigen“ und den „kommunikationsfähigen“ Gruppen deutlich voneinander. Der Modalwert liegt in den „nicht kommunikationsfähigen“ Gruppen sowohl bei den septischen Patienten als auch bei den nicht septischen Patienten bei -3. Bei den „kommunikationsfähigen“ Patienten liegt der Modalwert bei den septischen und nicht septischen Patienten jeweils bei 0.

Bei den Schmerzerfassungsinstrumenten lässt sich erkennen, dass die NRS in Ruhe in allen vier Gruppen einen Modalwert von 0 hat. Unterschiede zeigen sich in der Range der Werte und in der Verteilung der Häufigkeiten. So wurde die NRS bei den kommunikationsfähigen Gruppen mit einer Häufigkeit von 85% bei den septischen und zu 92% bei nicht septischen Patienten angewandt. In der Zeile NRS unter Belastung lässt sich ein ähnliches Schema ablesen. Der BPS-Score hat in allen vier Gruppen einen Modalwert von 3 und unterscheidet sich somit nicht untereinander. Lediglich die Erhebungshäufigkeit unterscheidet sich in den einzelnen Gruppen. Hierbei zeigt sich, dass in den „nicht kommunikationsfähigen“ Gruppen der BPS-Score deutlich häufiger angewandt wurde, nämlich mit 58 Patienten (48%) bei den septischen Fällen und mit 80 Patienten (63%) bei den nicht septischen Fällen. Im Gegensatz hierzu liegt die Häufigkeiten der „kommunikationsfähigen“ Gruppen bei 20 Patienten (31%) bei den septischen und 98 Fällen (30%) bei den nicht septischen Patienten.

In Tab. 3 zeigt sich bei den Nicht-Opioid-Analgetika, dass diese bevorzugt in den kommunikationsfähigen Gruppen Verwendung fanden. In diesen Gruppen wurde das Metamizol mit einer Häufigkeit von 9% bei den septischen Patienten und mit einer Häufigkeit von 4% bei den nicht septischen Patienten eingesetzt. In den nicht kommunikationsfähigen Gruppen wurde das Metamizol zu 1% bei den septischen und zu 2% bei den nicht septischen Patienten eingesetzt. Das Paracetamol wurde in allen vier Gruppen mit einer Häufigkeit von <7% verwendet.

Die nicht kommunikationsfähigen Patienten wurden bevorzugt mit dem Opioid Sufentanil und weniger mit dem Piritramid behandelt. Bei den kommunikationsfähigen Patienten ist es genau umgekehrt. Das Morphin wurde etwas mehr in den kommunikationsfähigen Gruppen verwendet als in den nicht kommunikationsfähigen Gruppen. Das Morphin wurde insgesamt von allen Opioiden am wenigsten angewandt.

4.1.1. Matching

Zur Beurteilung des Matchingverfahrens wurde die Balance der Variablen anhand der standardisierte Mittelwertdifferenz und dem Varianzverhältnis bewertet. Diese Ergebnisse sind in Tab. 4 aufgelistet.

Tab. 4: Überprüfung der Balance der Confounder nach dem Matching^a

Name der Variablen	Mittelwert für Sepsispatienten	Mittelwert für Nicht-Sepsispatienten vor dem Matchen	Mittelwert für Nicht-Sepsispatienten nach dem Matchen	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach dem Matchen (Cohen' s d)	Varianzverhältnis nach dem Matchen
distance	0,396	0,257	0,380	0,096	1,057
Alter [Jahren]	66,76	67,03	64,82	0,141	0,928
Körpergröße [cm]	171,57	171,38	172,25	-0,075	0,942
ASA [1-6]	3,41	3,11	3,35	0,108	1,009
RASS [-5 bis 4]	-2,22	-1,01	-2,17	-0,037	0,904

a. Das Matching erfolgte in einem 1:1 Verhältnis nach der „nearest neighbour“ Methode. distance = Propensity Score, ASA ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists), RASS Richmond Agitation and Sedation Scale

Aus Tab. 4 lässt sich in der Spalte „standardisierte Mittelwertdifferenz“ ablesen, dass bei allen Variablen (Alter, Körpergröße, ASA und RASS) die Werte unter 0,25 liegen. Außerdem wird durch die Spalte „Varianzverhältnis nach dem Matchen“ aufgezeigt, dass alle Werte zwischen 0,8 und 1,25 liegen. Somit war das Matching der Patientendaten erfolgreich.

4.1.2. Einfluss der Sepsis auf die Opioiddosis von Intensivpatienten

4.1.2.1. Ohne Differenzierung nach der Kommunikationsfähigkeit

Tab. 5 zeigt die mittlere Opioiddosis der intensivmedizinischen Patienten im Vergleich zwischen den septischen und nicht septischen Fällen. Der Faktor der Kommunikationsfähigkeit ist hierbei nicht berücksichtigt. Es wird ersichtlich, dass nach dem Matching die Größe der zu vergleichenden Gruppen (Sepsis vs. keine Sepsis) genau gleich sind. Die biometrischen Daten der beiden Gruppen unterscheiden sich kaum voneinander. Die Zeile „Opioides gesamt“ zeigt einen höheren mittleren Opioid Verbrauch mit 2,22 (\pm 3,63) mg/kg/24h bei den septischen Patienten im Vergleich zu den nicht septischen Patienten mit einem mittleren Opioid Bedarf von 1,56 (\pm 3,10) mg/kg/24h.

Tab. 5: Verbrauch der Opiode nach dem Matching ohne Differenzierung nach dem Faktor der Kommunikationsfähigkeit

n (%)	Sepsis	
	Ja 178 (50%)	Nein 178 (50%)
Alter [Jahre], MW (SA)	66 (± 14,0)	66 (± 14,3)
Geschlecht, weiblich, n (%)	73 (41%)	65 (36,5%)
Gewicht [kg]	81,6 (± 22,0)	83,2 (± 21,1)
Körpergröße [cm]	171 (± 9,4)	172 (± 9,4)
BMI [kg/m ²]	27,7 (± 7,4)	28,1 (± 6,8)
ASA [1-6]	3,38 (± 0,58)	3,35 (± 0,58)
RASS [-5 – 4]	- 2,13 (± 1,4)	-2,1 (± 1,5)
Opiode gesamt [mg/kg/24h]	178 (100%) 2,22 (± 3,63)	178 (100%) 1,56 (± 3,10)
Sufentanil [µg/kg/24h]	2,08 (± 3,68)	1,41 (± 3,12)
Hydromorphon [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*
Piritramid [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*
Morphin [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*

* Angegebene Werte sind deutlich <0,01 und sind der Vollständigkeit halber mit aufgeführt. MW Mittelwert, SA Standard Abweichung, BMI Body Mass Index, RASS Richmond Agitation and Sedation Scale, ASA ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)

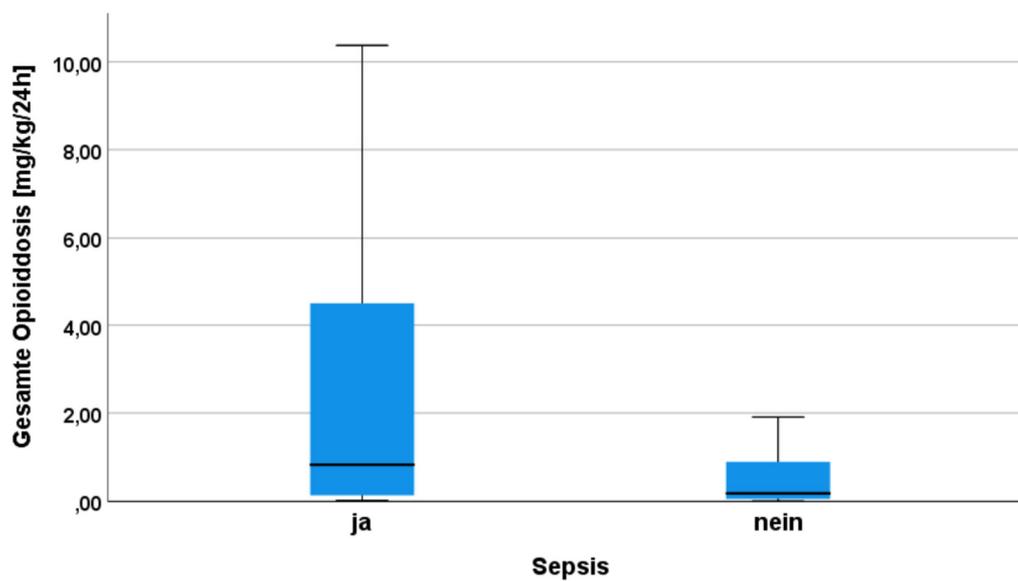


Abb. 5: Vergleich Opioiddosis zwischen septischen und nicht septischen Patienten

In Abb. 5 der mittlere Verbrauch der Opiode zwischen septischen und nicht septischen Patienten am zweiten Behandlungstag ohne Differenzierung zwischen der Kommunikationsfähigkeit dargestellt. Es konnte durch den T-Test initial gezeigt werden, dass septische Intensivpatienten eine in Mitte um 0,726mg/kg/24h, 95%Bca [-1,451; -0,002], $p = 0,045$ signifikant höhere Gesamtdosis an Opioiden, als die nicht septischen Patienten benötigen (Tab. 6).

Tab. 6: Opioidverbrauch zwischen septischen und nicht septischen Intensivpatienten

	P-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Opiode Gesamtdosis [mg/kg/24h]	0,045	-0,72611	-1,45045	-0,00177

4.1.2.2. Einfluss der Kommunikationsfähigkeit und der Sepsis auf die Opioiddosis

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse analysierte den Einfluss der Kommunikationsfähigkeit und der Sepsis auf die gesamte kumulative Opioiddosis (Tab. 7).

Tab. 7: Verbrauch der Opiode nach erfolgreichem Matching

n (%)	Kommunikation			
	nein		ja	
	Sepsis		Sepsis	
	ja 117 (33%)	nein 109 (31%)	Ja 61 (17%)	nein 69 (19%)
Alter [Jahre], MW (SA)	65 (± 14,8)	64 (± 14,9)	68 (± 11,9)	69 (± 13,8)
Geschlecht, weiblich, n (%)	46 (39%)	34 (31%)	27 (44%)	31 (45%)
Gewicht [kg]	83,7 (± 24,1)	87,3 (± 21,2)	77,7 (± 16,7)	76,6 (± 19,1)
Körpergröße [cm]	172 (± 9,1)	174 (± 8,5)	169 (± 9,4)	168 (± 9,6)
BMI [kg/m ²]	28,1 (± 8,2)	28,8 (± 7,0)	27,0 (± 5,5)	27,0 (± 6,3)
ASA [1-6]	3,43 (± 0,56)	3,36 (± 0,60)	3,30 (± 0,59)	3,33 (± 0,56)
ASA [1-6], MD (min., max.)	3 (2 – 5)	3 (1 – 5)	3 (1 – 4)	3 (1 – 4)
RASS [-5 – 4]	- 3 (± 0,7)	- 3 (± 0,8)	0 (± 0,8)	0 (± 0,9)
RASS [-5 – 4]	-3 (-5 – -1)	-3 (-5 – -2)	0 (-3 – -1)	0 (-3 – -4)
Opiode gesamt [mg/kg/24h]	117 (100%) 3,18 (± 4,06)	109 (100%) 2,47 (± 3,66)	61 (100%) 0,38 (± 1,39)	69 (100%) 0,18 (± 0,40)
Sufentanil [µg/kg/24h]	3,04 (± 0,38)	2,27 (± 3,74)	0,22 (± 0,18)	0,05 (± 0,38)
Hydromorphon [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
Piritramid [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*
Morphin [mg/kg/24h]	<0,01*	<0,01*	<0,01*	<0,01*

* Angegebene Werte sind deutlich <0,01 und sind der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.
MW Mittelwert, MD Modalwert, n Anzahl, min. Minimum, max. Maximum, SA Standard Abweichung, BMI Body Mass Index, RASS Richmond Agitation and Sedation Scale, ASA ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)

In den Abb. 6 und Abb. 7 sind die mittleren kumulativen Opioiddosen nach dem Bootstrapping Verfahren zur besseren Übersicht dargestellt.

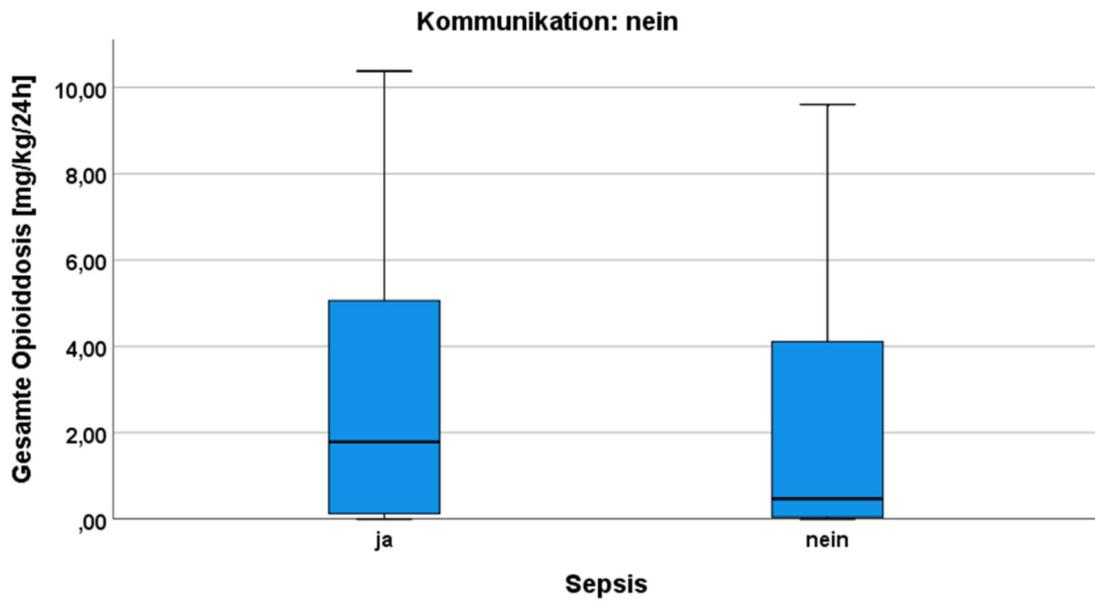


Abb. 6: Mittlere Opioiddosis bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten

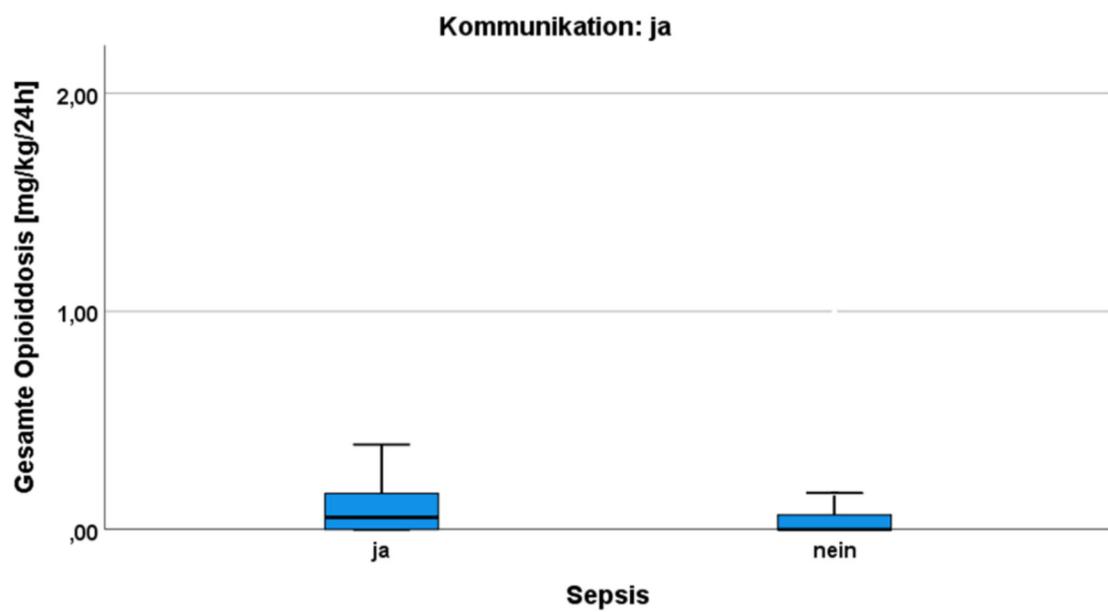


Abb. 7: Mittlere Opioiddosis bei den kommunikationsfähigen Patienten

Tab. 8: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse

Abhängige Variable	Gesamte Opioiddosis [mg/kg/24h]		Sufentanil [mg/kg/24h]	
Faktor	P-Wert	Partielles η^2	P-Wert	Partielles η^2
Kommunikation	<0,001	0,144	<0,001	0,114
Sepsis	0,161	0,006	0,342	0,003
Kommunikation * Sepsis	0,521	0,002	0,281	0,003

Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab für den Faktor Sepsis keinen signifikanten Effekt, $p = 0,161$, partielles $\eta^2 = 0,06$ in Bezug auf die gesamte Opioiddosis.

In Hinblick auf die Kommunikationsfähigkeit konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,144$. Die nicht kommunikationsfähigen Patienten haben einen signifikant höheren Opioidbedarf als die kommunikationsfähigen Patienten.

Der Faktor einer Interaktion zwischen Kommunikation und Sepsis wurde statistisch nicht signifikant, $p < 0,521$, partielles $\eta^2 = 0,002$.

Bei der Überprüfung der Dosis der einzelnen Opioide zeigte sich, dass die kumulative Gesamtdosis der einzelnen Opioide vernachlässigbar gering war, außer der des Sufentanils (Tab. 7). Die Sufentanildosis war als einziges Analgetikum statistisch signifikant höher in den nicht kommunikationsfähigen Gruppen als im Vergleich zu den kommunikationsfähigen Gruppen, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,144$. Es zeigte sich ebenfalls, dass die Sepsis keinen signifikanten Effekt auf die Dosis des Sufentanils, $p = 0,342$, partielles $\eta^2 = 0,003$ hatte (Tab. 8). Eine Interaktion zwischen den Faktoren Sepsis und Kommunikationsfähigkeit in Bezug auf die Sufentanildosis wurde statistisch nicht signifikant, $p = 0,281$, partielles $\eta^2 = 0,003$.

4.1.3. Analgesie Monitoring

Die NRS in Ruhe wurde bei den kommunikationsfähigen und septischen Patienten in 85% der Fälle erhoben, bei den nicht septischen Patienten dagegen bei 92% der Patienten. In der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten wurde die NRS bei 3% der septischen und bei 5% der nicht septischen Patienten bestimmt. Der Modalwert der NRS in Ruhe war in allen vier Hauptgruppen bei 0. Bei den kommunikationsfähigen und nicht septischen Patienten besteht eine Abweichung der Häufigkeiten zwischen der NRS in Ruhe mit 300 Fällen und der NRS bei Belastung mit 292 Fällen (Tab. 3). In dieser Studie wird im weiteren Verlauf die NRS bei Belastung, wegen der o. g. Diskrepanz, nicht weiter thematisiert werden.

Die BPS wurde in der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen und septischen Patienten insgesamt bei 48% der Patienten bestimmt. Bei den nicht septischen und nicht kommunikationsfähigen Fällen wurde die BPS bei 63% der Fälle bestimmt. Bei den kommunikationsfähigen Patienten wurde die BPS bei 31% der septischen Fälle und bei den nicht septischen Fällen zu 30% erhoben. Der Modalwert lag in allen vier Hauptgruppen bei dem niedrigstem Wert 0.

4.1.3.1. Einfluss einer Schulung zur Anwendung der BPS und NRS

Im Zeitraum vor der Schulung, also von Januar 2014 bis einschließlich Juni 2015, wurde die BPS kaum erhoben. In den nicht kommunikationsfähigen Gruppen betrug der Anteil bei den septischen Patienten 25% (n=21) und bei den nicht septischen Patienten 30% (n=20). In den kommunikationsfähigen Gruppen wurde die BPS bei den septischen Patienten mit einer Häufigkeit von 21% (n=8) und bei den nicht septischen Patienten mit einer Häufigkeit von 24% (n=32) erhoben. Die Zeile der NRS in Ruhe zeigt eine Anwendungshäufigkeit bei den kommunikationsfähigen und nicht septischen Patienten von 88% und bei den septischen Fällen von 74%. In der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten wurde die NRS bei den nicht septischen Patienten in 6% der Fälle und bei den septischen Patienten in 4% der Fälle bestimmt.

Tab. 9: Einfluss der Schulung auf das Analgesie Monitoring

	Septische Patienten			
	Vor der Schulung		Nach der Schulung	
	Kommunikation		Kommunikation	
	Ja	nein	Ja	nein
	n (%)			
BPS [3-12], n (%)	8 (21%)	21 (25%)	12 (44%)	37 (100%)
BPS [3-12], MD (min., max.)	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (3 - 5)	3 (3 - 5)
NRS in Ruhe [0-10], n (%)	28 (74%)	3 (4%)	23 (85%)	0 (0%)
NRS in Ruhe [0-10], MD (min., max.)	0 (0 - 5)	0 (0 - 0)	0 (0 - 4)	- (-)
	Nicht septische Patienten			
	Vor der Schulung		Nach der Schulung	
	Kommunikation		Kommunikation	
	ja	nein	ja	nein
	n (%)			
BPS [3-12], n (%)	32 (24%)	20 (30%)	66 (34%)	60 (98%)
BPS [3-12], MD (min., max.)	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (3 - 6)	3 (3 - 7)
NRS in Ruhe [0-10], n (%)	115 (88%)	4 (6%)	183 (94%)	1 (2%)
NRS in Ruhe [0-10], MD (min., max.)	0 (0 - 6)	0 (0 - 0)	0 (0 - 8)	0 (0 - 0)
MW Mittelwert, MD Modalwert, n Anzahl, min. Minimum, max. Maximum, SA Standard Abweichung, BPS Behavioral Pain Scale, NRS Numerische Rating Skala				

Nach der Schulung ist die BPS häufiger angewandt worden. In diesem Zeitraum wurde die BPS in den nicht kommunikationsfähigen Gruppen bei 37 (100%) septischen Patienten und bei 60 (98%) nicht septischen Patienten erhoben. In den kommunikationsfähigen Gruppen wurde ebenfalls eine vermehrte Anwendung des BPS beobachtet. Bei den septischen Patienten wurde in 12 (44%) Fällen und bei den nicht septischen Patienten in 66 (34%) Fällen ein BPS dokumentiert.

Die NRS in Ruhe wurde nach der Schulung bei den kommunikationsfähigen und nicht septischen Patienten zu 94% und bei den septischen Patienten zu 85% dokumentiert. In der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten wurde die NRS bei den septischen Fällen zu 0% und bei den nicht septischen Fällen zu 1% erhoben.

5. Diskussion

5.1. Einfluss der Sepsis auf die Opioiddosis von Intensivpatienten

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die septischen Intensivpatienten bei der initialen Berechnung eine höhere Gesamtdosis an Opioiden aufweisen als die nicht septischen Intensivpatienten (Tab. 6). Bei der weiteren Differenzierung nach der Kommunikationsfähigkeit der Intensivpatienten konnte dieser Effekt durch die statistischen Berechnungen nicht belegt werden. Es wurde aufgezeigt, dass der Effekt der höheren gesamten mittleren Opioiddosis nicht primär durch den Faktor der Sepsis, sondern vielmehr durch den Faktor der Kommunikationsfähigkeit bedingt ist (Tab. 8). Die Sepsis hat keinen direkten Effekt auf die Dosis der gesamten Opiode, sobald der Faktor der Kommunikationsfähigkeit berücksichtigt wird.

Dass die initiale Berechnung der durchschnittlichen Opioiddosis bei septischen Patienten ohne Differenzierung nach der Kommunikationsfähigkeit einen signifikant erhöhten Opioid Bedarf aufweisen, könnte daran liegen, dass die meisten septischen Patienten eine Analgosedierung in Kombination mit einer kontrollierten oder assistierten Beatmung erhalten. Die Analgesie ist während einer Sepsis nötig, um eine Reduktion von Stressoren zu erlangen. Außerdem können die Sepsis oder der septische Schock mit einer Vigilanzminderung einhergehen, welche ebenfalls eine Schutzintubation mit konsekutiver Beatmung erforderlich macht.

Die Häufigkeiten der nicht kommunikationsfähigen Patienten war in der Gruppe der septischen Patienten deutlich höher als in der Gruppe der nicht septischen Patienten. Damit lässt sich der Einfluss der Kommunikationsfähigkeit auf die signifikant erhöhte Opioiddosis bei septischen Intensivpatienten vor der Differenzierung nach dem Faktor der Kommunikationsfähigkeit erklären.

Zur Analgesie wird in der Intensivmedizin bei beatmeten Patienten das Opioid Sufentanil oder das Fentanyl verwendet [88, 64, 89]. *Martin et al. 2005* zeigten, dass sowohl zu 55% Fentanyl als auch zu 53% Sufentanil als Analgetikum auf den Intensivstationen verwendet wurde. Sobald eine Beatmung >72 Stunden andauerte, wurde das Fentanyl zu 64% und das Sufentanil zu 44% angewandt [90]. Die aktuelle S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin* gibt bei der Wahl des Opioids keine konkreten Handlungsempfehlungen. Der Literatur ist zu entnehmen, dass Sufentanil positive pharmakokinetische und positive klinische Eigenschaften in Bezug auf die Langzeitverwendung im Vergleich zu den anderen Opioiden zugeschrieben wurden. Es kam zu weniger Apnoephasen und einer verbesserten Analgesie unter Mobilisation [91, 92]. Unsere Untersuchungen zeigten im Gegensatz zu *Martin et al. 2005*, dass

das Sufentanil bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten statistisch signifikant am häufigsten verwendet wurde.

Dieser Effekt könnte daran liegen, dass das Sufentanil in der Intensivmedizin sowohl als Analgetikum als auch als additives Sedativum zur Abschirmung Verwendung findet. Sowohl die Eigenschaft der verringerten kontextsensitiven Halbwertszeit als auch die höhere therapeutische Breite machen das Sufentanil zu einem bevorzugten Medikament bei langzeitbeatmeten und somit bei nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten [88, 62]. Die anderen Opioide (Hydromorphon, Piritramid und Morphin) waren in der mittleren Dosis so gering, dass diese kaum einen Einfluss auf die gesamte Opioiddosis hatten. Diese Daten sollten kritisch bewertet werden, weil in die Berechnung der Opioiddosis die Nullwerte mit hinzugezogen wurden und so die mittlere durchschnittliche Dosis der jeweiligen Gruppe deutlich verringert wurde. Durch die niedrige Durchschnittsdosis der o. g. Opioide war eine weitere statistische Auswertung der einzelnen Opioide nicht möglich.

Dieses führte dazu, dass bei der einzelnen Berechnung der mittleren Sufentanildosis sehr ähnliche Ergebnisse herauskamen, im Vergleich zu der Berechnung der gesamten mittleren Opioiddosis.

Dieser Effekt zeigt auf, dass das Sufentanil das am meisten verwendete Opioid während des Beobachtungszeitraumes war. Das Sufentanil wird bei nicht kommunikationsfähigen septischen und nicht septischen Intensivpatienten am häufigsten verwendet. Somit ist das Sufentanil das Opioidanalgetikum der Wahl bei den nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten.

Es zeigt sich ein Unterschied in Bezug auf die schmerztherapeutische Behandlung bei septischen und nicht septischen Intensivpatienten, auch wenn dieser auf der Fähigkeit zur Kommunikation beruht.

Insgesamt konnte die These durch diese Arbeit gestützt werden, dass der in Mitte höhere gesamte Opioid- bzw. Sufentanilbedarf bei septischen Intensivpatienten im Vergleich zu den nicht septischen Intensivpatienten durch den Faktor der Kommunikationsfähigkeit bedingt ist. Die Sepsis hat statistisch keinen direkten Einfluss auf die mittlere gesamte Opioid- und Sufentanildosis.

Eine wichtige Limitation der Berechnung ist, dass Sedativa initial nicht den Daten entnommen werden konnten. Deswegen konnten die Sedativa nicht in die statistischen Berechnungen mit einfließen.

5.2. Sepsis und der Einfluss auf die Schmerzschwelle

In dieser Studie wurde untersucht, ob septische Intensivpatienten einen höheren Opioidbedarf haben als die nicht septischen Intensivpatienten. Dieser Effekt könnte ein indirekter Hinweis dafür sein, dass die Schmerzschwelle bei septischen Intensivpatienten herabgesetzt wäre. Diese Hypothese konnte durch die vorliegende Untersuchung nicht bewiesen werden, da die Sepsis keinen direkten Einfluss auf die Gesamtdosis der Opiode und auf die Dosis des Sufentanils hatte. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass es eine Interaktion zwischen Inflammationsreaktionen und Nozizeption gibt. Die Pathophysiologie der Sepsis und des septischen Schocks ist noch nicht komplett untersucht und deswegen Fokus der aktuellen Forschung zur Sepsis [93]. Die aktuelle Definition der Sepsis beschreibt diese als eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine Fehlregulation des Wirts auf eine vermeintliche oder nachgewiesene Infektion“ [23, 94, 95]. Die Literatur deutet darauf hin, dass die Sepsis auf zellulärer Ebene die Nozizeption beeinflusst [96, 76, 97].

Die Entzündungsmediatoren, die bei einer Sepsis oder bei einem septischen Schock freigesetzt werden, führen zu einer Herabsetzung der Schwelle zum Auslösen eines Aktionspotenzials des Nozizeptors [15, 81, 13, 98] So zeigen Goeij et al. [16] in ihrer Arbeit, dass die Sepsis einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Schmerzschwelle hat.

In der Studie von Goeij et al. [16] wurde experimentell durch quantitative sensorische Testung gezeigt, dass intravenös injiziertes Endotoxin im Vergleich zur Kontrollgruppe die Schmerzschwelle sinken lässt. Limitierend bezüglich der Studie von Goeij et al. ist zu erwähnen, dass sie vor der Sepsis-3 Definition erschienen ist. Denn die Definition der Sepsis im Jahre 2013 beinhaltet vereinfacht dargestellt zwei Kriterien eines Systemic Inflammatory response Syndrome (SIRS) plus eine nachgewiesene Infektion [18, 17, 4]. Die aktuelle Sepsis-3 Definition beschreibt die Sepsis als „eine lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine Fehlregulation des Wirtes auf eine Infektion“ [23]. Das SIRS rückt somit in den Hintergrund und wird aktuell als eigene Entität gezählt. So bezieht sich die Studie von Goeij et al. [16] auf das Krankheitsbild des SIRS und nicht explizit auf eine Sepsis. Aber sie zeigt deutlich, dass die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und insbesondere den Zytokinen einen sinkenden Effekt auf die Schmerzschwelle haben. Diese Entzündungsmediatoren aus Goeij et al. sind teilweise zu denen des Zytokinsturms bei einer Sepsis identisch. Diese bedingen eine sog. periphere Sensibilisierung des Nozizeptors, was zu einer konsekutiven Senkung der Reizschwelle des Nozizeptors und somit der Schmerzschwelle führt [99, 38].

In der Literatur zeigen Chiu, Heesters et. al 2013 [100], dass eine Aktivierung des Nozizeptors nicht alleine durch den Zytokinsturm und/oder andere Entzündungsmediatoren möglich ist. Sie konnten an Mäusen zeigen, dass das Bakterium (*Staphylococcus aureus*) direkt Nozizeptoren

aktivieren kann. Dieser Mechanismus beruht auf dem im Bakterium vorkommende Toxin α -Hämolysin, welches direkt Poren in den Nozizeptor bildet. Durch diese Pore kommt es zu einem Kationeneinstrom und konsekutiv zu einem Aktionspotenzial des Nozizeptors [100].

Die Arbeit wurde rein am Tiermodell durchgeführt und ist deshalb nicht komplett auf den Menschen übertragbar. Sie zeigt aber eindeutig, dass die Aktivierung und Sensibilisierung der Nozizeptoren auf direktem Wege erfolgen kann. Außerdem könnte dieser Mechanismus zukünftig weitere Aspekte in der schmerztherapeutischen Behandlung der Sepsis bei nachgewiesener Blutstrominfektion mit *S. aureus* bieten.

Schlussfolgernd konnte in dieser Arbeit das Vorliegen einer reduzierten Schmerzschwelle nicht eindeutig bewiesen werden. Aber die Literatur zeigt, dass die Schnittstellen zwischen Nozizeption und Sepsis weitere Anhaltspunkte für die Erforschung neuer schmerztherapeutischer Therapiekonzepte bieten können.

5.3. Schmerzerfassung bei septischen und nicht septischen Intensivpatienten

5.3.1. Messinstrumente BPS und NRS

Um eine suffiziente schmerztherapeutische Behandlung bei septischen und nicht septischen Intensivpatienten zu gewährleisten, ist die Etablierung und regelmäßige Anwendung von Schmerzerfassungsinstrumenten essenziell. Die Anwendung von validierten Schmerzerfassungsinstrumenten hat einen direkten Effekt auf den positiven Behandlungserfolg des Intensivpatienten. Durch eine suffiziente Schmerztherapie verringern sich die Beatmungsdauer, die Intensivverweildauer und die Letalität [43, 101–103, 66].

Objektive und verlässliche Parameter zur Schmerzerfassung beim nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten existieren nach wie vor nicht. Das am besten untersuchte und validierte Instrument zur Schmerzerfassung bei nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten ist die „Behavioral Pain Scale“ [104–107]. Die BPS wurde für beatmete und sedierten Intensivpatienten von Payen vor über 20 Jahren im Jahr 2001 entwickelt [50]. Diverse Studien belegen die Validität der BPS bei sedierten und beatmeten Intensivpatienten und rechtfertigen die Anwendung bei nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten im klinischen Alltag [110–113]. Trotz der belegten Validität der BPS bleibt dieses Instrument anfällig für Verzerrungen [108]. Denn die BPS wird durch eine betreuende Person und nicht durch den Patienten selbst beschrieben. Hierbei könnte es zu subjektiven Unterschieden in der Erhebung der BPS-Werte kommen. Zudem obliegt der klinische Alltag täglich personellen Schwankungen, was ebenfalls zu Verzerrungen der Werte führen könnte. Die Schmerzerfassung bei wachen und kommunikationsfähigen Patienten erfolgte durch die NRS. Die NRS hat bei wachen, kommunikationsfähigen Patienten eine sehr gute

Validität [109]. Zudem zeigt sie den höchsten negativen-prädiktiven Wert auf im Gegensatz zu anderen Schmerzerfassungsinstrumenten bei wachen Intensivpatienten [47, 49, 109, 110, 48]. Der Vorteil der NRS liegt in der eigenen Einschätzung durch den Patienten selbst. Sie wird nicht bzw. kaum durch den Anwender beeinflusst [111, 112]. In den aktuellen Leitlinien wird eine regelmäßige Erhebung der Schmerzen einmal pro Schicht, also mindestens alle acht Stunden empfohlen [66]. In dieser Arbeit wurde ersichtlich, dass die BPS alle sechs Stunden und die NRS alle zwei bis vier Stunden durch das Pflegepersonal erhoben wurde. Es zeigt sich somit eine erfolgreiche Implementierung dieser beiden Schmerzerfassungsinstrumente sowie eine leitliniengerechte regelmäßige Anwendung.

5.3.2. Einfluss einer Schulung zur BPS und NRS-Anwendung

Eine systematische und regelmäßige Anwendung von Schmerzerfassungsinstrumenten ist unabdingbar, um eine adäquate und patientenorientierte schmerztherapeutische Behandlung durchzuführen [113]. Damit diese Instrumente im klinischen Alltag fehlerfrei und kontinuierlich angewendet werden, sollten regelmäßige Schulungen zur korrekten Anwendung erfolgen.

In dieser Arbeit wurde eine 30-minütige Schulung des Pflegepersonals zur Anwendung der BPS und der NRS durchgeführt. Diese hatte positive Effekte auf die Anwendungshäufigkeiten und auf die Sensibilisierung zur Werteerhebung sowohl bei der BPS als auch bei der NRS.

Bei der Überprüfung der einzelnen Werteverteilung der BPS imponierte eine insgesamt schmalere Werteverteilung bei den septischen und nicht septischen Patienten vor der Schulung. Vor der Schulung betrug der BPS-Wert sowohl bei den septischen als auch bei den nicht septischen Patienten ausschließlich den Wert 3. Es war auffällig, dass es nach der Schulung zu einer vermehrten Streuung der BPS-Werte kam (s. Tab. 9).

Dieser Aspekt kann ein Hinweis darauf sein, dass die Schulung zu einer vermehrt kritischen Überprüfung des Anwenders der aktuellen Schmerztherapie des einzelnen Patienten führte. So könnten die Werte 3 als eine zu ausgeprägte Analgesie gedeutet worden sein. Deswegen könnte es zu einer reduzierten Schmerzmittelverabreichung gekommen sein. Dieses hätte konsekutiv steigende BPS-Werte zur Folge, was die vermehrte Wertestreuung nach der Schulung begründen könnte. Diese Vermutung konnte durch die vorliegende Studie nicht eindeutig belegt werden, da keine Daten bezüglich der Dosisänderungen der Analgetika erhoben wurden. Der Fokus dieser Arbeit lag auf den Modalwerten. Außerdem wurden keine Daten bezüglich der erhaltenen analgetischen Bedarfsmedikation im Falle einer Schmerzexazerbation erhoben und es wurden, wie bereits erwähnt, keine Daten zu den Sedierungen ausgelesen. Zudem sind die Daten der Schmerzerfassungsinstrumente rein deskriptiv ausgewertet worden.

Es ist ersichtlich, dass die Häufigkeit der BPS-Anwendung nicht bei 100% aller Patienten liegt (s. Tab. 3). Vor der Schulung könnten Unsicherheiten bei der Anwendung der BPS bestanden haben, da vereinzelt bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten der BPS-Wert 0 eingetragen wurde. Dieser Wert existiert in der BPS nicht. Deshalb wurden die betreffenden Patienten als nicht beurteilt bewertet. Dieser Aspekt erklärt, dass es vor der Schulung zu einer deutlich verringerten Anwendungshäufigkeit der BPS von 25% bei den septischen und von 30% bei den nicht septischen Fällen kam. Der Erfolg der Schulung lässt sich aus Tab. 9 entnehmen. Sie zeigt, dass die Häufigkeit der Anwendung der BPS bei den septischen Patienten nach der Schulung bei 100% und bei den nicht septischen Patienten bei 98% lag.

Insgesamt lässt sich ableiten, dass es nach der Schulung zu einer Sensibilisierung der Anwendung der BPS kam. Sie wurde insgesamt häufiger und sensibler in Bezug auf die Werteverteilung nach der Schulung angewandt. Die Modalwerte der BPS zeigen zusammenfassend eine sehr gute schmerztherapeutische Behandlung aller nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten.

Aus Tab. 9 geht hervor, dass vor der Schulung die Häufigkeiten der NRS-Anwendungen bei den kommunikationsfähigen septischen Patienten bei 74% und bei den nicht septischen Patienten bei 88% lag. Es imponierte außerdem eine Anwendungshäufigkeit der NRS in der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten. In dieser Gruppe wurde die NRS vor der Schulung bei den septischen Fällen bei 4% und bei den nicht septischen Fällen bei 6% angewandt. Weil die NRS explizit für die kommunikationsfähigen Patienten vorgesehen ist, sind diese Zahlen überraschend.

Sie zeigen aber, dass die Schulung einen positiven Effekt auf die Sensibilisierung zur Anwendung der NRS hat. Denn aus Tab. 9 wird ersichtlich, dass die NRS nach der Schulung zur Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente in der Gruppe der nicht kommunikationsfähigen Patienten kaum bzw. gar nicht angewandt wurde.

Außerdem lässt sich eine vermehrte Dokumentation der NRS nach der Schulung aufzeigen. Vor der Schulung wurde die NRS bei den kommunikationsfähigen Gruppen bei den septischen Patienten zu 74% und bei den nicht septischen Fällen zu 88% bestimmt. Nach der Schulung stiegen die Anwendungshäufigkeiten der NRS auf 85% und 94%.

Aus Tab. 9 lässt sich erkennen, dass die kommunikationsfähigen Patienten der ITS1 analgetisch gut eingestellt waren.

Die Studie zeigt, dass eine Schulung des Pflegepersonals, zur Anwendung der BPS und NRS positive Effekte aufweist. Es wurde nach der Schulung eine vermehrte Anwendungshäufigkeit beider

Schmerzerfassungsinstrumente beobachtete. Außerdem kam es zu einer breiteren Werteverteilung der einzelnen Werte bei der BPS und der NRS. Dieses lässt sich mit einer Sensibilisierung des Anwenders für die einzelnen Werte erklären.

Insgesamt wurden alle Intensivpatienten der ITS1 in Halle (Saale) schmerztherapeutisch suffizient behandelt.

5.4. Limitationen der Studie

Diese Studie ist durch das retrospektive Studiendesign anfällig für Verzerrungen. So kann es durch fehlerhafte und oder unvollständige Datensätze zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Außerdem wurden in die statistische Berechnung keine Sedativa wie Benzodiazepine und Propofol integriert, da diese nicht mit ausgelesen wurden. Zudem hätte der Beobachtungszeitraum von exakt 24 Stunden verlängert werden können, um eine Dynamik in der schmerztherapeutischen Behandlung darstellen zu können.

Darüber hinaus wurde in den Datensätzen keine Medikation zur Intervention bei einer Schmerzexazerbation (NRS- oder BPS-Erhöhung) ausgelesen. Die BPS ist anfällig für Verzerrungen, weil sie durch eine betreuende Person und nicht durch den Patienten selbst beschrieben wird. Subjektive Unterschiede in der Erhebung der BPS sowie täglich personelle Schwankungen im klinischen Alltag können zu einer Verzerrung der erhobenen BPS-Werte führen.

Die Werte der Schmerzerfassungsinstrumente wurden rein deskriptiv und hypothesengenerierend angelegt.

5.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Häufigkeit von Schmerzen sowie die Schmerzintensität bei septischen und nicht septischen Intensivpatienten werden ohne adäquates Monitoring oft unterschätzt. Die Schmerztherapie ist ein integraler Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie. Durch eine suffiziente analgetische Behandlung kann der Behandlungserfolg und der Outcome des Patienten verbessert werden.

Zusammenfassend konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass es im klinischen Alltag Unterschiede in der schmerztherapeutischen Behandlung zwischen septischen und nicht septischen Intensivpatienten bestehen. Die initiale Berechnung konnte einen höheren Verbrauch an Opioiden bei den septischen im Vergleich zu den nicht septischen Patienten aufzeigen. Es besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Opioiddosis zwischen kommunikationsfähigen und nicht kommunikationsfähigen Intensivpatienten. Die mittlere Sufentanildosis ist bei den nicht kommunikationsfähigen Patienten signifikant höher als bei den kommunikationsfähigen

Patienten. Die aktuelle Studienlage belegt, dass die Sepsis einen Einfluss auf die Schmerzschwelle hat, auch wenn dieser Effekt in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnte.

Diese Arbeit zeigt, dass die Durchführung einer Schulung zur Anwendung von Schmerzerfassungsinstrumenten positive Effekte auf die Zunahme der Anwendungshäufigkeiten und auf die Sensibilisierung zur Werteerhebung hat. Die Werte der Schmerzerfassung schildern insgesamt, dass die Intensivpatienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) schmerztherapeutisch suffizient behandelt werden.

Trotz des retrospektiven Studiendesigns konnte durch eine hohe Anzahl an Patienten, deren Paarung und gleichmäßigen Verteilung in den zu untersuchenden Gruppen, aussagekräftige Berechnungen durchgeführt werden.

Insgesamt ist die Evidenz noch unzureichend. Die Literatur gibt Hinweise darauf, dass es zu vermehrter Chronifizierung von Schmerzen, Auftreten von posttraumatischen Belastungsstörungen sowie Erinnerungen an Schmerzen bei Patienten nach überlebter Sepsis kam [114].

Es sollten weitere prospektive Studien mit der Fragestellung einer spezifischen Analgesie bei septischen Intensivpatienten durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Vincent J-L, Atalan HK (2008) Epidemiology of severe sepsis in the intensive care unit. *Br J Hosp Med (Lond)* 69:442–443. <https://doi.org/10.12968/hmed.2008.69.8.30739>
2. Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F et al. (2021) Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse (Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis). *Anaesthesist* 70:673–680. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8>
3. Vincent JL (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 25:372–374
4. Talan DA (2006) Dear SIRS: it's time to return to sepsis as we have known it. *Ann Emerg Med* 48:591–592. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.06.025>
5. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 35:1105–1112.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259463.33848.3D>
6. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D et al. (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–1638.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
7. Brodner G, Mertes N, Buerkle H et al. (2000) Acute pain management: Analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 17:566–575
8. Baron R, Binder A, Biniek R et al. (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci* 13:Doc19.
<https://doi.org/10.3205/000223>

9. Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al. (2002) Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28:1440–1446. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1429-9>
10. Burchardi H, Schneider H (2004) Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 22:793–813
11. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2020) S3-Leitlinie Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08. AWMF
12. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M et al. (2020) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung (S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version). *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115:37–109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>
13. Huang M, Cai S, Su J (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 20:5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
14. Matsuda M, Huh Y, Ji R-R (2018) Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*:131–139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
15. Ji R-R, Nackley A, Huh Y et al. (2018) Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology* 129:343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
16. Goeij M de, van Eijk LT, Vanelderen P et al. (2013) Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo. *PLoS One* 8:e84159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084159>
17. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G et al. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft

- e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) (Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)). *Anaesthesist* 59:347–370. <https://doi.org/10.1007/s00101-010-1719-5>
18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
 19. Eissa D, Carton EG, Buggy DJ (2010) Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 105:734–743. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq305>
 20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29:530–538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
 21. AWMF S2 Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis 2010
 22. Rathour S, Kumar S, Hadda V et al. (2015) PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med* 61:235–242. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.166511>
 23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 24. Vincent J-L, Moreno R, Takala J et al. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
 25. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G et al. (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139:267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>

26. Turk DC, Rudy TE (1987) IASP taxonomy of chronic pain syndromes: Preliminary assessment of reliability. *Pain* 30:177–189. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91073-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91073-6)
27. Baumgärtner U (2010) Nozizeptives System: Nozizeptoren, Fasertypen, spinale Bahnen und Projektionsareale (Nociceptive system : Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas). *Schmerz* 24:105–113. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0904-4>
28. Smith ESJ, Lewin GR (2009) Nociceptors: A phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 195:1089–1106. <https://doi.org/10.1007/s00359-009-0482-z>
29. Loeser JD, Treede R-D (2008) The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137:473–477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
30. Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413:203–210. <https://doi.org/10.1038/35093019>
31. Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R et al. (eds) (2011) *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*, 7., vollständig aktualisierte und überarbeitete Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
32. Bianchi L, Driscoll M (2002) Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. *Neuron* 34:337–340
33. Scholz J, Woolf CJ (2002) Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 5 Suppl:1062–1067. <https://doi.org/10.1038/nn942>
34. Tajti J, Vécsei L (2009) The mechanism of peripheral and central sensitization in migraine. A literature review (The mechanism of peripheral and central sensitization in migraine. A literature review). *Neuropsychopharmacol Hung* 11:15–21
35. Kuner R (2010) Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16:1258–1266. <https://doi.org/10.1038/nm.2231>

36. Schmidt RF, Lang F (eds) (2007) Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie, 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
37. Sandkühler J (2005) Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *psycho-neuro* 31:77–80. <https://doi.org/10.1055/s-2005-865113>
38. Messlinger K, Handwerker HO (2015) Physiologie des Schmerzes (Physiology of pain). *Schmerz* 29:522–530. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0052-y>
39. Sandkühler J (2009) 63 LEARNING AND MEMORY IN PAIN PATHWAYS. *European Journal of Pain* 13:S27-S28. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(09\)60066-5](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(09)60066-5)
40. Willis WD (2002) Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Brain Res Rev* 40:202–214
41. Azad SC, Ziegglänsberger W (2003) Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz? (What do we know about the state of chronic pain?). *Schmerz* 17:441–444. <https://doi.org/10.1007/s00482-003-0257-3>
42. Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J et al. (2018) European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol* 35:6–24. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000683>
43. Chanques G, Jaber S, Barbotte E et al. (2006) Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 34:1691–1699. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56>
44. Schomacher J (2008) Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *physioscience* 4:125–133. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027685>
45. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W et al. (2005) The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain* 117:412–420. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.004>

46. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al. (2008) Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9:105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>
47. Phan NQ, Blome C, Fritz F et al. (2012) Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 92:502–507. <https://doi.org/10.2340/00015555-1246>
48. Chanques G, Viel E, Constantin J-M et al. (2010) The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 151:711–721. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.039>
49. Hilfiker R (2012) Schmerzintensität messen. *physiopraxis* 6:46–47. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1308158>
50. Payen JF, Bru O, Bosson JL et al. (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 29:2258–2263
51. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. AWMF_S3_Leitlinie_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-11 01.09.2021:58–82
52. Qureshi O, Dua A (2022) StatPearls: COX Inhibitors, Treasure Island (FL)
53. Hawkey CJ (2001) COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15:801–820. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0236>
54. García-Rayado G, Navarro M, Lanas A (2018) NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11:1031–1043. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1516143>
55. Kramer JC (1979) Opium Rampant: Medical Use, Misuse and Abuse in Britain and the West in the 17th and 18th Centuries. *Addiction* 74:377–389. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1979.tb01367.x>

56. Presley CC, Lindsley CW (2018) DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem Neurosci* 9:2503–2518. <https://doi.org/10.1021/acchem-neuro.8b00459>
57. Zöllner C (2010) Induzieren Opiode Hyperalgesie? *Anaesthesist* 59:983–993. <https://doi.org/10.1007/s00101-010-1803-x>
58. Zhang P, Yang M, Chen C et al. (2020) Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Front Immunol* 11:1455. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01455>
59. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F (2010) Central modulation of pain. *J Clin Invest* 120:3779–3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
60. Ehieli E, Yalamuri S, Brudney CS et al. (2017) Analgesia in the surgical intensive care unit. *Postgrad Med J*:38–45. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134047>
61. Ippolito A, Raimann F, Warszawska J et al. (2016) Opiode in der Anästhesie. *Arzneimitteltherapie* 34:235–242
62. Zöllner C, Schäfer M (2008) Opiode in der Anästhesie (Opioids in anesthesia). *Anaesthesist* 57:729-40; quiz 741-2. <https://doi.org/10.1007/s00101-008-1408-9>
63. Küßner T, Popp E (2016) Narkosemedikamente – Analgesieren, sedieren, relaxieren. *retten!* 5:104–115. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103608>
64. Wildenauer R (2015) Analgesie und Sedierung bei Intensivpatienten. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 9:209–230. <https://doi.org/10.1055/s-0041-101782>
65. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C et al. (2018) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 46:e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>

66. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (2020) S3-Leitlinie-Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020)
67. Richman PS, Baram D, Varela M et al. (2006) Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 34:1395–1401.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215454.50964.F8>
68. Carrer S, Bocchi A, Candini M et al. (2007) Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanyl + morphine. *Minerva Anestesiol* 73:327–332
69. Machata AM, Illievich UM, Gustorff B et al. (2007) Remifentanyl for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anaesthesia* 62:796–801. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05100.x>
70. Memis D, Inal MT, Kavalci G et al. (2010) Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 25:458–462. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.012>
71. Fragen RJ (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical therapeutics* 19:405–419.
[https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(97\)80126-9](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(97)80126-9)
72. Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW et al. (2016) Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17:406–413.
<https://doi.org/10.1038/NI.3398>
73. Guo Y, Patil NK, Luan L et al. (2018) The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology* 153:190–202. <https://doi.org/10.1111/imm.12854>
74. Oh SB, Tran PB, Gillard SE et al. (2001) Chemokines and Glycoprotein120 Produce Pain Hypersensitivity by Directly Exciting Primary Nociceptive Neurons. *J Neurosci* 21:5027–5035.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-14-05027.2001>

75. Dawes JM, Calvo M, Perkins JR et al. (2011) CXCL5 mediates UVB irradiation-induced pain. *Sci Transl Med* 3:90ra60. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002193>
76. Gold MS, Gebhart GF (2010) Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 16:1248–1257. <https://doi.org/10.1038/nm.2235>
77. Gaddam RR, Chambers S, Murdoch D et al. (2017) Circulating levels of hydrogen sulfide and substance P in patients with sepsis. *J Infect* 75:293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.07.005>
78. Gotts JE, Matthay MA (2016) Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 353:i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
79. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M et al. (2016) Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* 73:4249–4264. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2293-z>
80. Taracanova A, Theoharides T (2015) Substance P and IL-33 synergistically stimulate mast cells to release IL-1 β and TNF- α implicated in psoriasis; inhibition by the flavonoid methoxyluteolin (THER2P.960). *The Journal of Immunology* 194:67.11-67.11
81. Ji R-R, Chamesian A, Zhang Y-Q (2016) Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 354:572–577. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8924>
82. Gelinas JP, Walley KR (2016) Beyond the Golden Hours: Caring for Septic Patients After the Initial Resuscitation. *Clin Chest Med* 37:347–365. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.006>
83. Jones C, Griffiths RD (2013) Mental and physical disability after sepsis. *Minerva Anesthesiol* 79:1306–1312
84. Tsui SL, Irwin MG, Wong CM et al. (1997) An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 52:1042–1047. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1997.232-az0371.x>
85. Whipple JK, Lewis KS, Quebbeman EJ et al. (1995) Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 15:592–599

86. Coventry LL, Siffleet JM, Williams AM (2006) Review of analgesia use in the intensive care unit after heart surgery. *Crit Care Resusc* 8:135–140
87. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
88. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds) (2012) *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*, 3. komplett aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg
89. Ortlepp JR, Luethje F, Walz R (2016) Analgesia in intensive care medicine (Analgesie in der Intensivmedizin). *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111:6–13. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0127-7>
90. Martin J, Parsch A, Franck M et al. (2005) Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care* 9:R117-23. <https://doi.org/10.1186/cc3035>
91. Bastin R, Barvais L, Mélot C et al. (2005) Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanil adjusted to an effort pain score after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 56:31–36
92. Ethuin F, Boudaoud S, Leblanc I et al. (2003) Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 29:1916–1920. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1920-y>
93. Lee JM, Lee HB (2014) Clinical year in review 2014: critical care medicine. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 77:6–12. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.1.6>
94. SepNet Critical Care Trials Group (2016) Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 42:1980–1989. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>

95. Zampieri FG, Freitas F de, Salomao R (2016) New Paths in Sepsis Management. Shock.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000695>
96. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP et al. (2017) The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nat Rev Immunol 17:407–420.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>
97. Davies R, O'Dea K, Gordon A (2018) Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? J Intensive Care Soc 19:326–344. <https://doi.org/10.1177/1751143718765407>
98. Clark IA (2007) The advent of the cytokine storm. Immunol Cell Biol 85:271–273.
<https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100062>
99. Niederberger E, Kuner R, Geißlinger G (2015) Pharmakologische Aspekte der Schmerzfor-
schung in Deutschland (Pharmacological aspects of pain research in Germany). Schmerz
29:531–538. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0042-0>
100. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N et al. (2013) Bacteria activate sensory neurons that
modulate pain and inflammation. Nature 501:52–57. <https://doi.org/10.1038/nature12479>
101. Kastrup M, Dossow V von, Seeling M et al. (2009) Key performance indicators in intensive
care medicine. A retrospective matched cohort study. J Int Med Res 37:1267–1284.
<https://doi.org/10.1177/147323000903700502>
102. Luetz A, Weiss B, Boettcher S et al. (2016) Routine delirium monitoring is independently
associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A pro-
spective, observational cohort study. J Crit Care 35:168–173.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.028>
103. Kastrup M, Kerner T, Kox WJ et al. (eds) (2014) SOPs in Anästhesiologie und Schmerzthe-
rapie: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik. Thieme

104. Hysten M, Akerman E, Alm-Roijer C et al. (2016) Behavioral Pain Scale - translation, reliability, and validity in a Swedish context. *Acta Anaesthesiol Scand* 60:821–828.
<https://doi.org/10.1111/aas.12688>
105. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A et al. (2005) Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 101:1470–1476.
<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000182331.68722.FF>
106. Chanques G, Payen J-F, Mercier G et al. (2009) Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: An adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 35:2060–2067. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1590-5>
107. Chanques G, Pohlman A, Kress JP et al. (2014) Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report. *Crit Care* 18:R160. <https://doi.org/10.1186/cc14000>
108. Ahlers SJGM, van der Veen AM, van Dijk M et al. (2010) The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg* 110:127–133.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c3119e>
109. Thong ISK, Jensen MP, Miró J et al. (2018) The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain* 18:99–107.
<https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>
110. Chou R, Gordon DB, Leon-Casasola OA de et al. (2016) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 17:131–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
111. Ahlers SJGM, van Gulik L, van der Veen AM et al. (2008) Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 12:R15.
<https://doi.org/10.1186/cc6789>

112. Al Darwish ZQ, Hamdi R, Fallatah S (2016) Evaluation of Pain Assessment Tools in Patients Receiving Mechanical Ventilation. AACN Adv Crit Care 27:162–172.
<https://doi.org/10.4037/aacnacc2016287>
113. Olsen BF, Rustoen T, Sandvik L et al. (2016) Results of implementing a pain management algorithm in intensive care unit patients: The impact on pain assessment, length of stay, and duration of ventilation. J Crit Care 36:207–211.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.07.011>
114. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A et al. (2015) Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. J Crit Care 30:599–605. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.016>

7. Thesen

1. Die Sepsis hat keinen direkten Effekt auf die Dosis der gesamten Opiode, sobald der Faktor der Kommunikationsfähigkeit berücksichtigt wird.
2. Kommunikationsunfähige Patienten erhalten signifikant eine in Mitte höhere Sufentanildosis, als die kommunikationsfähigen Intensivpatienten
3. Dass die Sepsis die Schmerzschwelle sinken lässt, konnten wir nicht eindeutig belegen.
4. Regelmäßige Schulungen zur Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente führen zur Steigerung der Anwendungshäufigkeiten.
5. Regelmäßige Schulungen zur Anwendung der Schmerzerfassungsinstrumente führen zu einer sensibleren Anwendung.

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Hamburg, den 15.10.2024

Ort und Datum

Unterschrift

Anmerkung

Die im Text aufgeführten Formulierungen „Patient“, „Arzt“ und „Intensivpatient“ wurden zur Vereinfachung des Leseflusses nicht gegendert. In dieser Dissertation sind mit den o.g. Formulierungen alle Geschlechter gemeint.

Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit sind bereits im Journal Medicine am 18. November 2022 unter der doi: 10.1097/MD.0000000000031297 publiziert worden.

Danksagung

Vielen Dank an Herrn Prof. Bucher für das Vertrauen und die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Promotionsarbeit. Ein besonderer Dank gilt an Frau Dr. Flöther für die ausgesprochen sympathische, regelmäßige und kompetente Betreuung.

Außerdem danke ich Frau Christel und Frau Dr. Burgdorff für die konstruktive Kritik, für die Hilfestellung zur Publikation und für die Hilfe bei sämtlichen inhaltlichen und Formatierungsfragen. Ich möchte mich ebenfalls bei Frau Dr. Stefanie Bohley für die statistische Beratung bedanken.

Zudem möchte ich mich bei meiner Ehefrau und meiner gesamten Familie bedanken, die mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt haben.